

審議結果報告書

平成 24 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] キックリンカプセル250mg

[一 般 名] ビキサロマー

[申 請 者] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成23年3月14日

[審 議 結 果]

平成 24 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 24 年 2 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] キックリンカプセル 250mg

[一 般 名] ビキサロマー

[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 3 月 14 日

[剤形・含量] 1 カプセル中にビキサロマーを 250mg 含有するカプセル剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[本 質]

英 名 : Bixalomer is a cross-linked polymer which is obtained by a reaction between *N,N,N',N'*-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine and 2-(chloromethyl)oxirane with a ratio of 1:2.1-2.4.

日本名 : ビキサロマーは、*N,N,N',N'*- テトラキス(3-アミノプロピル)ブタン-1,4-ジアミンと 2-(クロロメチル)オキシランが 1:2.1-2.4 の比で反応して得られた架橋重合体である。

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 2 月 14 日

[販 売 名] キックリンカプセル 250mg
[一 般 名] ビキサロマー
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 14 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 下記患者における高リン血症の改善
 透析中の慢性腎不全患者
[用法・用量] 通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

審査報告 (1)

平成 24 年 1 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	キックリンカプセル 250mg
[一 般 名]	ビキサロマー
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 14 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にビキサロマーを 250mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	下記患者における高リン血症の改善 透析中の慢性腎不全患者
[申請時用法・用量]	通常、成人にはビキサロマーとして 1 日 1.5g を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、1 日最高用量は 7.5g までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

血清リン濃度は、主に消化管からの吸収、骨からの遊離、骨への取込み及び腎臓から尿中への排泄により調節されており、リンの消化管からの吸収には活性型ビタミン D が、骨からのリン酸の遊離並びに腎臓からのリン排泄には副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）が、腎臓からのリン排泄及びビタミン D 活性化には線維芽細胞増殖因子（Fibroblast Growth Factor-23）が関与している。食事から摂取されたリンは、消化管から吸収され、同量のリンが尿中排泄を受けることから、腎臓は唯一のリン排泄器官であり、リンの恒常性維持に重要である。

慢性腎不全患者においては、腎臓からのリン排泄が低下することにより高リン血症を発症するが、慢性腎不全に伴う高リン血症は、カルシウム・リン積（以下、「Ca×P 積」）の上昇を招き、軟部組織（血管壁、心臓弁膜、関節周囲、結膜、皮下、腎臓等）にリン酸カルシウムが沈着し異所性石灰化を引き起こす。また、腎臓におけるビタミン D の活性化障害及びそれに伴う消化管からのカルシウム吸収の抑制により PTH の分泌が亢進し、二次性副甲状腺機能亢進症（以下、「SHPT」）が誘発される。SHPT では骨ミネラル代謝異常を生じ、骨の病変、異所性石灰化、貧血の増悪、心筋障害等への関連も示唆されている。以上の背景から、国内では 2006 年に日本透析医学会より「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」（透析会誌 39: 1435-1455, 2006、以下、「SHPT ガイドライン」）が発出され、透析患者における血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度、血清 PTH 濃度の管理目標が示されており、血清リン濃度の管理目標値は 3.5～6.0mg/dL と設定されている。

現在、透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の治療は、食事指導によるリン摂取制限、透析によるリンの効率的除去に加え、消化管からのリン吸収を抑制する経口リン吸着薬の投与が行われている。経口リン吸着薬としては、主にカルシウム製剤、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物が用いられているが、それぞれ、高カルシウム血症、便秘を主とする胃腸障害、長期投与時の組織蓄積の懸念等、安全性面での問題点がある。そのため、血清リン濃度を長期間コントロールするために、カルシウムを含まず、かつ安全性の高い高リン血症治療薬の開発が望まれている。

ビキサロマー（以下、「本薬」）は、陽性荷電状態のアミノ基を介するイオン結合及び水素結合により消化管内でリン酸と結合し、体内へのリン吸収を阻害すると考えられる非吸収性のアミン機能性ポリマーである。体内へのリン吸収を阻害することで血清リン濃度を低下させること、また、カルシウム非含有であり金属も含まないため、高カルシウム血症や金属の組織蓄積による毒性発現の懸念がないことが期待され、本薬の開発に至った。

なお、本薬は20██年██月に米国で「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症」の治療薬として米国 ILYPSA 社（現 Amgen 子会社）によって開発が開始されたが、2009年1月に商業上の理由により開発が中断されているため、海外では本薬は承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 一般特性

原薬であるビキサロマーは、*N,N,N',N'*-テトラキス(3-アミノプロピル)ブタン-1,4-ジアミン（以下、「██████████」）と 2-(クロロメチル)オキシランの重合体である。原薬は帯黄白色の粉末であり、水、エタノール（99.5）、*N,N*-ジメチルアセトアミド、酢酸エチル等の各種溶媒にはほとんど溶けず、モノマー組成比、重合度、分子量、酸解離定数（pKa）及び分配係数については測定されていない。吸湿性については、25℃、33%RH で1日保存したところ、約7%の吸湿が認められた。また、原薬は各種溶媒に対する溶解性が非常に低いため、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトルを測定できず、構造は元素分析、赤外吸収スペクトル（IR）により確認された。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

Step1：反応工程（██████████の合成）

██████████を出発物質とし、██████████（██████████）を得る。

Step2：重合、精製工程（██████████）

██████████と反応させた後、精製・乾燥しビキサロマーを得る。

Step3：包装・表示・保管工程

ポリエチレン袋に充てんした後に、更に乾燥剤とともにアルミニウム製の袋に充てんし、2~8℃で保存する。

Step 1 で得られる 〇〇〇 (〇〇〇) が重要中間体とされ、工程内試験として性状、確認試験 (IR)、純度試験 (純度、類縁物質 (以上、HPLC)、 〇〇〇 (〇〇〇))、 〇〇〇 (〇〇〇) 及び 〇〇〇 (〇〇〇) が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (重金属、類縁物質 (HPLC)、不純物 1*、不純物 2*、不純物 3*、不純物 4*、不純物 5*、不純物 6* (以上、GC)、塩化物)、乾燥減量、強熱残分、リン酸吸着能 (〇〇〇¹) 及びイオン交換容量²が設定されている。

4) 安定性

安定性試験は、実生産の製造方法及び製造工程を反映して製造された原薬のロットを用いて、長期保存試験及び加速試験 (3 ロット)、苛酷試験 (1 ロット) が実施されている。保存条件及び測定項目は表 1 のとおりである。

＜表 1 原薬の安定性試験における保存条件及び測定項目＞

		温度	湿度	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	温度	5℃	—	〇g ずつポリエチレン袋に入れてヒートシールで密封し、乾燥剤とともにポリエチレン袋に入れる。これをアルミニウム袋に入れヒートシールで密封し、ポリエチレンドラムで保存した	24 ヶ月	外観観察、イオン交換容量、乾燥減量、最大含水量、リン酸吸着能 (〇〇〇)、リン酸吸着能 (〇〇〇)、類縁物質、不純物 2* 及び 不純物 3*
	湿度	—	—		6 ヶ月	
苛酷試験	温度	40℃	—	ガラス瓶 (開放)	3 ヶ月	
		25℃	33%RH			
		25℃	63.5%RH			
	光	—	—	シャール及び石英製蓋	Xe ランプ、13.2 時間 総照度 1.2Mlx・hr 総紫外線照射エネルギー 574W・h/m ²	

長期保存試験では経時的な変化は認められず、安定であった。加速試験では乾燥減量の増加傾向が認められた。苛酷試験 (温度) では 不純物 2* 及び乾燥減量の増加が認められ、類縁物質についても増加傾向が認められた。また、リン酸吸着能 (〇〇〇¹ 及び 〇〇〇³) 及びイオン交換容量はやや減少した。苛酷試験 (湿度及び光) では乾燥減量の増加が認められたものの、他の試験項目にはほとんど変化は認められなかった。また、原薬の分解挙動を確認する目的で強制分解試験 (〇〇〇℃で 〇〇 時間保存) を実施したところ、類縁物質、不純物 2* の

¹ 生体内でのリン酸吸着を阻害する可能性がある成分 〇〇〇、〇〇〇 及び 〇〇〇 を含む 〇〇〇 緩衝液中におけるピキサロマーのリン酸吸着能を HPLC により測定する

² 過剰に加えた塩酸を水酸化ナトリウム溶液で逆滴定することによりピキサロマーのリン酸吸着部位と考えられるアミノ基の量を測定する

³ 生体内でのリン酸吸着を阻害する可能性がある成分 〇〇〇、〇〇〇 及び 〇〇〇 を含まない 〇〇〇 緩衝液中におけるピキサロマーのリン酸吸着能を HPLC により測定する

5) 安定性

安定性試験は、実生産を反映した製造方法にて実生産の3分の1スケールで製造された3ロットを用いて実施されている。保存条件及び測定項目は表2のとおりである。

<表2 製剤の安定性試験における保存条件及び測定項目>

	温度	湿度	保存形態	保存期間	測定項目	
長期保存試験	25℃	60%RH	PTP包装/アルミニウム袋 (乾燥剤)	24ヵ月	性状、リン酸吸着能()及び ()、類縁物質、 不純物、崩壊性、乾燥減量及び微生物限度	
加速試験	40℃	75%RH		6ヵ月		
苛酷試験	温度	50℃	—	3ヵ月	性状、リン酸吸着能()及び ()、類縁物質、 不純物、崩壊性及び乾燥減量	
	湿度	40℃		75%RH		3ヵ月
	光	—	—	ボトル開放 シャーレ (光放射)		D65 蛍光ランプ、25日 総照度 1.2Mlx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上
		—	—	シャーレ/アルミニウム箱 (対照用)		

長期保存試験(24ヵ月)及び加速試験では、試験開始時と比較して()の減少が認められた。苛酷試験(温度)では、()のわずかな()及び()のわずかな減少が認められた。苛酷試験(湿度)では、()不純物(不純物2*)の増加、()のわずかな()及び()の著しい増加が認められた。苛酷試験(光)では、変化は認められなかった。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に基づき、製剤の有効期間は室温保存するとき暫定的に36ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は()ヵ月まで継続中である(20()年()月終了予定)。

<審査の概略>

(1) 規格及び試験方法について

原薬は不溶性重合体であるため、各種機器分析を実施することが困難であり、モノマー組成比、重合度、分子量等、構造の詳細については明らかにされていない。機構は、原薬の含量規格として、既に設定されているイオン交換容量に加えて、原薬の特性、特異性、力価を確認できる試験であるリン酸吸着能()を設定するよう申請者に求めた。

申請者はリン酸吸着能()についても含量規格に設定すると回答した。

また、製剤について、含量規格としてイオン交換容量、リン酸吸着能()のいずれも設定されていなかったことから、機構は、イオン交換容量及びリン酸吸着能()を設定することを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

リン酸吸着能()については含量規格に設定する。一方、イオン交換容量は原薬の含量規格として設定していること、製剤の()%が原薬であること、原薬と製剤のイオン交換容量を測定した結果、原薬と製剤で同等の値を示し、製剤化工程において変化が認められないことから、製剤の含量規格としてイオン交換容量を設定しなくても製剤中の原薬の含量を保証するこ

とができると考える。

機構は、原薬と製剤のイオン交換容量に差がないことを確認し、申請者の回答を了承した。

(2) 新添加物について

製剤は、新添加物として、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) を含有している。

機構は、製剤における上記の新添加物の安全性について、食品安全委員会において、食品添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、許容一日摂取量を特定する必要はないとされていることから、製剤中の使用量で特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 血漿リン濃度及びカルシウム・リン積低下作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2 及び 4.2.1.1-4 : 試験番号 1585-PH-1001、1585-PH-1002 及び 1585-PH-1004)

5/6 腎臓摘出慢性腎臓病 (以下、「CKD」) 雄性ラット⁴に本薬を 3%含む高リン食餌 (リン含量 1.63%) を 30 日間混餌投与⁵したときの、血漿リン濃度及び血漿カルシウム濃度が測定された。各投与群の血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積を表 3 に示した。本薬群では病態対照群で認められた血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積の AUC 値の上昇を有意に抑制した。

<表 3 血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積>

	食餌	血漿リン濃度 (mg/dL)			血漿 Ca×P 積 (mg ² /dL ²)		
		Day 0	Day 28	AUC ^{a)} (mg·day/dL)	Day 0	Day 28	AUC ^{a)} (mg ² ·day/dL ²)
偽手術群	通常食	7.38±0.17	5.98±0.12	181.05±2.93	82.80±1.61	66.64±1.66	1,961.01±31.08
病態対照群 ^{b)}	高リン食	9.84±0.26	10.16±0.40	274.00±8.32**	99.91±2.59	98.62±3.51	2,636.20±78.50**
本薬群	高リン食	10.17±0.26	7.03±0.25	213.42±3.70##	105.15±3.34	75.64±2.07	2,239.13±35.89##

n=12、平均値±標準誤差

a) 本薬投与開始日から投与後 28 日目までの血漿リン濃度又は血漿 Ca×P 積に関する AUC

b) n=11

** : p<0.01 (v.s.偽手術群 : Student の t 検定)、## : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Student の t 検定)

アデニン誘発 CKD 雄性ラット⁶に本薬を 0.3 又は 3%含む食餌を 27 日間混餌投与⁷したとき、及び、本薬を 3%又はセベラマー塩酸塩を 3%含む食餌を 29 日間混餌投与⁸したときの血漿リン濃度及び血漿カルシウム濃度が測定された。各投与群の血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積を表 4 に示した。病態対照群は正常群と比較して、血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積の AUC 値の

⁴ 雄性ラットの左腎臓の 2/3 を切除し、1 週間後に右腎を摘出することで、腎臓の 5/6 が摘出されたラット。外科的に機能ネフロン数及び腎予備能を減少させることで腎機能を低下させ、その後の糸球体障害により病態が進行する代表的な CKD モデル

⁵ 1.840±0.040g/kg/日 (平均値±標準誤差)

⁶ 雄性ラットにアデニン硫酸塩を 10 日間経口投与することで、アデニンが尿管で不溶性の 2,8-ジヒドロキシアデニンとして結晶化して腎障害を生じ、高リン血症とともに腎性骨異常栄養症を呈する CKD モデル

⁷ 0.3% : 0.172±0.004 g/kg/日、3% : 1.776±0.021g/kg/日 (平均値±標準誤差)

⁸ 本薬 : 1.655±0.040 g/kg/日、セベラマー塩酸塩 : 1.674±0.027g/kg/日 (平均値±標準誤差)

有意な上昇が認められたが、本薬 3%群及びセベラマー塩酸塩群では病態対照群で認められた血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積の AUC 値の上昇を有意に抑制した。

<表 4 血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積>

	血漿リン濃度 (mg/dL)			血漿 Ca×P 積 (mg ² /dL ²)		
	Day -3	Day 25	AUC ^{a)} (mg·day/dL)	Day -3	Day 25	AUC ^{a)} (mg ² ·day/dL ²)
正常群	7.07±0.13	5.64±0.15	185.57±2.24	73.51±1.41	58.93±1.39	1,945.78±29.80
病態対照群	12.38±0.45	9.25±0.52	288.38±4.86**	111.32±5.35	86.11±5.49	2,681.82±58.38**
本薬 0.3%群	12.26±0.57	8.19±0.34	276.19±13.68	106.69±6.21	74.00±5.15	2,642.28±153.66
本薬 3%群	11.89±0.50	4.44±0.29	171.08±6.13###	107.92±5.98	48.30±3.19	1,851.03±74.34###
	血漿リン濃度 (mg/dL)			/		
	Day -1	Day 28	AUC ^{b)} (mg·day/dL)			
正常群	7.30±0.22	5.87±0.18	186.72±1.73			
病態対照群 ^{c)}	14.94±0.53	16.40±1.28	478.27±24.97**			
本薬 3%群	14.74±0.32	6.86±1.42	228.59±13.36††			
セベラマー塩酸塩群	14.93±0.48	5.32±0.27	196.06±12.25††			

n=8、平均値±標準誤差

a) 本薬投与開始日の 3 日前から投与後 25 日目までの血漿リン濃度又は血漿 Ca×P 積に関する AUC

b) 本薬又はセベラマー塩酸塩の投与開始前日から投与後 28 日目までの血漿リン濃度に関する AUC

c) n=7

** : p<0.01 (v.s.正常群 : Student の t 検定)、## : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Dunnett の多重比較検定)

†† : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Student の t 検定)

2) 二次性副甲状腺機能亢進症改善作用 (4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2 : 試験番号 1585-PH-1001 及び 1585-PH-1002)

本薬の高リン血症に伴う SHPT に対する改善作用を検討するため、高リン食摂餌下の 5/6 腎臓摘出 CKD 雄性ラットに本薬を 3%含む食餌を 30 日間混餌投与⁵したとき、及びアデニン誘発 CKD 雄性ラットに本薬を 0.3 又は 3%含む食餌を 27 日間混餌投与⁷したときの、各投与群における血漿中の intact PTH (以下、「iPTH」) 濃度及び副甲状腺重量比を表 5 及び表 6 に示した。

本薬投与により、病態対照群で認められた血漿 iPTH 濃度の AUC 値及び副甲状腺重量比の上昇を有意に抑制した。

<表 5 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおける血漿 iPTH 濃度及び副甲状腺重量比>

	例数	血漿 iPTH 濃度 (pg/mL)			副甲状腺重量比 ^{b)} (mg/kg)
		Day 0	Day 28	AUC ^{a)} (pg·day/mL)	
偽手術群	12	93.68±14.04	108.02±9.97	2,637.38±253.43	1.80±0.13 ^{c)}
病態対照群	11	2,364.03±312.89	7,059.42±815.96	123,201.26±13,888.48**	4.74±0.39**
本薬群	12	2,546.04±355.11	4,425.08±836.41	78,573.09±13,319.12#	3.39±0.25###

平均値±標準誤差

a) 本薬投与開始日から投与後 28 日目までの血漿 iPTH 濃度に関する AUC

b) 本薬投与後 29 日目における体重あたりの副甲状腺重量比

c) n=11

** : p<0.01 (v.s.偽手術群、Student の t 検定)

: p<0.05、## : p<0.01 (v.s.病態対照群、Student の t 検定)

＜表 6 アデニン誘発 CKD ラットにおける血漿 iPTH 濃度及び副甲状腺重量比＞

	例数	血漿 iPTH 濃度 (pg/mL)			副甲状腺重量比 ^{b)} (mg/kg)
		Day -3	Day 25	AUC ^{a)} (pg·day/mL)	
正常群	8	80.49±19.40	48.64±6.68	1,546.51±205.21	1.23±0.25
病態対照群	8	3,976.54±317.90	4,689.43±1367.15	128,305.77±18,735.71**	5.18±0.69**
本薬 0.3%群	8	4,997.67±231.10	4,372.29±1458.32	134,191.11±18,957.65	5.36±0.81
本薬 3%群	8	5,008.50±191.40	136.74±20.46	35,779.24±4,488.32##	2.85±0.18#

平均値±標準誤差

a) 本薬投与開始日の3日前から投与後25日目までの血漿 iPTH 濃度に関する AUC

b) 本薬投与後26日目における体重あたりの副甲状腺重量比

** : p<0.01 (v.s.正常群、Student の t 検定)

: p<0.05、## : p<0.01 (v.s.病態対照群、Dunnett の多重比較検定)

3) 血管石灰化抑制作用 (4.2.1.1-3 : 試験番号 1585-PH-1003)

本薬の SHPT に伴う血管石灰化に対する抑制作用を検討するため、ビタミン D 負荷アデニン誘発 CKD 雄性ラット⁹⁾に本薬を 2%含む食餌を 30 日間混餌投与¹⁰⁾したときの、各投与群における血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積、並びに大動脈カルシウム含量を表 7 に示した。

本薬投与により、病態対照群で認められた血漿リン濃度及び血漿 Ca×P 積の AUC 値、並びに大動脈カルシウム含量の上昇を有意に抑制した。

＜表 7 血漿リン濃度、血漿 Ca×P 積及び大動脈カルシウム含量＞

	血漿リン濃度 (mg/dL)			血漿 Ca×P 積 (mg ² /dL ²)			大動脈カルシウム含量 ^{b)} (µg/g wet tissue)
	Day -3	Day 28	AUC ^{a)} (mg·day/dL)	Day -3	Day 28	AUC ^{a)} (mg ² ·day/dL ²)	
正常群	7.82±0.12	6.56±0.24	219.50±3.21	83.46±2.09	61.64±3.31	2,195.74±51.55	42.34±1.74
病態対照群	11.64±0.74	11.00±0.71	361.28±19.09**	116.23±6.91	63.58±3.85	3,211.50±134.61**	519.75±167.87*
本薬群	11.64±0.46	4.24±0.16	217.42±5.19##	112.61±2.03	39.08±1.38	2,387.51±58.63##	67.38±6.94#

n=8、平均値±標準誤差

a) 本薬投与開始日の3日前から投与後28日目までの血漿リン濃度又は血漿 Ca×P 積に関する AUC

b) 本薬投与開始後29日目における大動脈カルシウム含量

* : p<0.05、** : p<0.01 (v.s.正常群 : Student の t 検定)

: p<0.05、## : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Student の t 検定)

4) 腎性骨異栄養症進展抑制作用 (4.2.1.1-2 及び 4.2.1.1-5 : 試験番号 1585-PH-1002 及び 1585-PH-1005)

アデニン誘発 CKD 雄性ラットに本薬を 0.3 又は 3%含む食餌を 27 日間混餌投与⁷⁾したとき、及び本薬を 3%又はセベラマー塩酸塩を 3%含む食餌を 29 日間混餌投与⁸⁾したときの投与最終日に採取された大腿骨の皮質骨面積に対する線維化面積率、空隙面積率及び類骨面積率を表 8 に示した。

27 日間混餌投与したとき、本薬 3%群では病態対照群で認められた空隙面積率の上昇を有意に抑制し、線維化面積率の上昇を抑制する傾向が認められた。類骨面積率については、病態対照群において正常群と比較して有意な上昇が認められなかったが、SHPT の病態が比較的軽度であったことによると申請者は説明している。

また、29 日間混餌投与したとき、本薬群及びセベラマー塩酸塩群では病態対照群で認められた線維化面積率及び空隙面積率の上昇を有意に抑制した。しかし、本薬群及びセベラマー

⁹⁾ 雄性ラットにアデニン硫酸塩を 10 日間経口投与し、アデニン硫酸塩最終投与日、及びその 1、4、6 日後に活性型ビタミン D₃ (アルファカルシドール) 0.3µg/kg を経口投与することで、高リン血症とともに血管石灰化を生じる CKD モデル

¹⁰⁾ 1.123±0.017g/kg/日 (平均値±標準誤差)

塩酸塩群ともに、病態対照群で認められた類骨面積率の上昇に対する有意な抑制は認められなかった。

<表 8 アデニン誘発 CKD ラットにおける線維化面積率、空隙面積率及び類骨面積率>

	投与期間	線維化面積率 (%)	空隙面積率 (%)	類骨面積率 (%)
正常群	27 日間	0.01±0.01	3.31±0.61	0.82±0.28
病態対照群		3.12±1.33 [†]	11.37±1.36 ^{**}	4.45±1.77
本薬 0.3%群		3.84±1.49	9.55±1.70	10.53±4.81
本薬 3%群		0.94±0.22	6.89±0.68 [†]	7.94±2.90
正常群	29 日間	0.00±0.00	0.95±0.05	2.67±0.88
病態対照群 ^{a)}		5.25±0.97 ^{**}	10.63±1.26 ^{**}	28.27±6.81 ^{**}
本薬群		1.06±0.57 ^{##}	4.60±0.59 ^{##}	27.58±3.93
セベラマー塩酸塩群		0.17±0.07 ^{##}	3.97±0.55 ^{##}	19.67±2.71

n=8、平均値±標準誤差

a) n=7

* : p<0.05、** : p<0.01 (v.s.正常群、Student の t 検定)

: p<0.01 (v.s.病態対照群、Student の t 検定)

† : p<0.05 (v.s.病態対照群、Dunnet の多重比較検定)

5) 血液 pH、重炭酸イオン濃度に対する作用 (4.2.1.1-6 : 試験番号 1585-PH-1006)

CKD に伴う代謝性アシドーシスに対する本薬の改善作用を検討するため、アデニン誘発 CKD 雄性ラットに本薬 3%又はセベラマー塩酸塩 3%を含む食餌を 8 日間混餌投与¹¹したときの、血液 pH、重炭酸イオン及び各種イオン濃度を表 9 に示した。

本薬群では、病態対照群で認められた血液 pH 及び血液重炭酸イオン濃度の低下の改善が認められたが、セベラマー塩酸塩群では改善が認められなかった。セベラマー塩酸塩群では塩化物イオン濃度の有意な増加が認められたが、本薬群では認められなかった。なお、本薬群もセベラマー塩酸塩群も、病態対照群で認められた血漿リン濃度の上昇を有意に抑制した。

<表 9 血液 pH、重炭酸イオン濃度等に対する影響>

測定日	投与群	例数	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	P (mg/dL)	AG (mmol/L) ^{a)}	Cl ⁻ (mmol/L)
4 日目	正常群	4	7.497±0.006	28.1±0.4	5.38±0.12	10.9±1.2	101.5±1.0
	病態対照群	7	7.385±0.029*	21.4±1.7*	12.74±1.21**	20.1±2.2*	96.4±0.8**
	本薬群	5	7.454±0.015	27.2±1.8 [#]	6.15±0.63 ^{##}	18.2±1.4	96.0±1.7
	セベラマー塩酸塩群	8	7.343±0.029	19.3±1.1	4.70±0.24 ^{###}	19.0±1.7	103.5±0.6 ^{###}
7 日目	正常群	4	7.500±0.013	27.4±0.6	5.81±0.04	15.9±0.3	98.3±0.5
	病態対照群	3	7.458±0.005	24.2±0.0**	12.38±1.89**	21.1±2.7	95.7±2.7
	本薬群	4	7.548±0.028 [#]	28.6±1.6	4.65±0.25 ^{##}	14.2±1.3	95.8±1.2
	セベラマー塩酸塩群	4	7.397±0.050	21.1±2.0	4.10±0.38 ^{##}	17.9±2.4	102.5±0.9 [#]

平均値±標準誤差

a) AG (アニオンギャップ) = [Na⁺] - ([Cl⁻] + [HCO₃⁻])

* : p<0.05、** : p<0.01 (v.s.正常群 : Student の t 検定)

: p<0.05、## : p<0.01、### : p<0.001 (v.s.病態対照群 : Student の t 検定)

6) 吸着特性

① リン吸着能

i) 吸着特性 (4.2.1.1-7 : 試験番号 1585-PH-1007)

0.5~60mmol/L のリン酸を含む 100mmol/L 2-モルフォリノエタンスルホン酸 (以下、「MES」) 溶液と本薬 1mg/mL を混和し、37°C で 30 分間振とうしたときのの上清中のリン酸

¹¹ 本薬 : 1.286±0.064g/kg/日、セベラマー塩酸塩 : 1.673±0.426g/kg/日 (平均値±標準誤差)

濃度が測定され、上清中のリン酸濃度を非結合リン酸濃度 (P_{post}) としてリン酸吸着能 (mmol/g) が算出された¹²。Hill の吸着等温式¹³から算出した最大吸着能、吸着定数及び Hill 係数 (いずれも平均値 [95%信頼区間]) は、それぞれ 6.49 [5.70, 7.29] mmol/g、2.72 [0.58, 4.86] (mmol/L)⁻¹ 及び 0.49 [0.34, 0.64] であった。

ii) pH の影響 (4.2.1.1-8 : 試験番号 1585-PH-1008 (参考資料))

20mmol/L のリン酸を含む各緩衝液 (pH3.5~5.5 : ギ酸緩衝液、pH5.9~6.7 : MES、pH7.5~8.2 : 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸 (HEPES)、pH9.1~10.1 : 2-シクロヘキシルアミノエタンスルホン酸 (CHES)) と本薬 2.5mg/mL を混和し、室温で 1 時間振とうしたときの上清中のリン酸濃度が測定され、i) と同様にリン酸吸着能 (mmol/g) が算出された。リン酸溶液中における本薬のリン酸吸着能は、pH4~6 では pH 上昇と共に増加し、pH6 付近で最大となり、pH6 以上では pH 上昇と共に低下し、pH10.1 ではほとんど吸着能は認められなかった。

iii) 無機イオンの影響 (4.2.1.1-9 : 試験番号 1585-PH-1009)

10mmol/L の陽イオン又は陰イオン、並びに 10mmol/L のリン酸を含む 100mmol/L MES 溶液と本薬 1mg/mL を混和し、37°C で 30 分間振とうした後の上清中のリン酸濃度が測定され、i) と同様にリン酸吸着能 (mmol/g) が算出された。各イオン存在下又は非存在下のリン酸吸着能は表 10 のとおりであり、陽イオン及び 1 価の陰イオンは本薬のリン酸吸着能にほとんど影響を与えないものの、2 価の陰イオンは本薬のリン酸吸着能を低下させた。

＜表 10 陽イオン又は陰イオンの本薬のリン酸吸着能へ及ぼす影響＞

イオン種	各種イオン存在下		各種イオン非存在下		
	リン酸吸着能 (mmol/g)	pH	リン酸吸着能 (mmol/g)	pH	
陽イオン	K ⁺	4.79±0.03	6.21	4.65±0.05	6.20
	Na ⁺	4.72±0.03	6.22		
	Ca ²⁺	4.58±0.02	5.75		
	Mg ²⁺	3.99±0.06	6.24		
	Mn ²⁺	4.91±0.02	4.99		
	Fe ²⁺	3.59±0.03	3.65		
	Cu ²⁺	2.58±0.02	3.43		
	Zn ²⁺	4.07±0.02	3.71		
1 価陰イオン	Co ²⁺	5.05±0.05	5.51	4.96±0.03	6.26
	NO ₃ ⁻	4.39±0.06	6.22		
	I ⁻	4.08±0.03	6.26		
2 価陰イオン	Cl ⁻	4.61±0.03	6.23		
	SO ₄ ²⁻	1.83±0.02	6.24		
	MoO ₄ ²⁻	2.51±0.04	6.21		
	SeO ₄ ²⁻	2.03±0.02	6.27		
CrO ₄ ²⁻	2.30±0.08	6.26			

n=3、平均値±標準誤差

② 尿中・糞中リン排泄作用 (4.2.1.1-13 : 試験番号 1585-PH-1013 (参考資料))

高リン食摂餌下の雄性ラットに本薬を 0.3、1、3 又は 9%、又はセベラマー塩酸塩を 3 又

¹² 吸着能 = $(P_{\text{pre}} - P_{\text{post}}) / \text{polymer}$ (P_{pre} ; 混和する前のリン酸濃度)

¹³ リン酸吸着能 (mmol/g) = $[Q_{\text{max}} \cdot k^n \cdot (P_{\text{post}})^n] / [1 + k^n \cdot (P_{\text{post}})^n]$ (Q_{max} ; 最大吸着能、k ; 吸着定数、n ; Hill 係数)

は 9%含む食餌を 4 日間混餌投与¹⁴したときの、糞及び尿中へのリン排泄量が測定され、本薬及びセベラマー塩酸塩は、用量依存的に尿中リン排泄量を減少させ、糞中リン排泄量を増加させた。

③ 胆汁酸、無機イオン、リン酸以外の陰イオン吸着作用

i) 胆汁酸吸着作用 (4.2.1.1-10 : 試験番号 1585-PH-1010)

1~30mmol/L の胆汁酸を含む 100mmol/L MES 溶液と本薬又はセベラマー塩酸塩 1mg/mL を混和し、37℃で 24 時間振とうした後の上清中の胆汁酸濃度が測定され、上清中の胆汁酸濃度を非結合胆汁酸濃度 (P_{post}) として胆汁酸吸着能 (mmol/g) が算出された¹⁵。Hill の吸着等温式¹⁶から算出された最大吸着能 (Q_{max}) (mmol/g) を表 11 に示した。

<表 11 胆汁酸に対する最大吸着能 (mmol/g) >

	GC	TC	GDC	TDC	GCDC	TCDC
本薬群	4.65 [4.58, 4.72]	4.67 [4.51, 4.84]	3.94 [3.78, 4.09]	5.24 [4.96, 5.51]	3.91 [3.74, 4.08]	3.77 [3.55, 3.98]
セベラマー塩酸塩群	10.90 [10.25, 11.54]	11.02 [10.41, 11.63]	10.04 [9.49, 10.60]	12.32 [11.43, 13.20]	9.61 [9.21, 10.01]	9.68 [9.19, 10.17]

n=3、平均値 [95%信頼区間]

GC : グリココール酸、TC : タウロコール酸、GDC : グリコデオキシコール酸、TDC : タウロデオキシコール酸、GCDC : グリコケノデオキシコール酸、TCDC : タウロケノデオキシコール酸

ii) 無機イオン吸着作用 (4.2.1.1-9 : 試験番号 1585-PH-1009)

10mmol/L のリン酸存在下¹⁷又は非存在下で、10mmol/L の陽イオン又は陰イオンを含む 100mmol/L MES 溶液と本薬 1mg/mL を 37℃で混和したときの、30 分後の上清中のイオン濃度が測定され、i) と同様に算出された各種イオン吸着能 (mmol/g) は表 12 のとおりであった。本薬はいずれの陽イオンもほとんど吸着しなかった。1 価の陰イオンについてはリン酸と同程度吸着したが、リン酸存在下では吸着能が大きく低下した。2 価の陰イオンについてはリン酸と同程度吸着し、リン酸存在下においても吸着能に変化は認められなかった。

¹⁴ 本薬 0.3% : 0.230±0.041g/kg/日、本薬 1% : 0.735±0.102g/kg/日、本薬 3% : 2.288±0.339g/kg/日、本薬 9% : 7.635±0.870g/kg/日、セベラマー塩酸塩 3% : 2.235±0.401g/kg/日、セベラマー塩酸塩 9% : 7.404±0.737g/kg/日 (平均値±標準誤差)

¹⁵ 吸着能 = $(P_{pre} - P_{post}) / \text{polymer 濃度}$ 、 P_{pre} は混和する前の胆汁酸濃度

¹⁶ 胆汁酸吸着能 (mmol/g) = $[Q_{max} \cdot k^n \cdot (P_{post})^n] / [1 + k^n \cdot (P_{post})^n]$

¹⁷ 10mmol/L のリン酸及び FeCl₃ がともに溶解する pH は 1.5 であるが、本薬は pH1.5 ではリン酸吸着能がほぼ無くなることから検討していない

＜表 12 各種陽イオン又は陰イオンの吸着能＞

イオン種	リン酸非存在下		リン酸存在下		
	イオン吸着能 (mmol/g)	pH	イオン吸着能 (mmol/g)	pH	
陽イオン	K ⁺	-0.11±0.02	6.21	-0.03±0.03	6.21
	Na ⁺	0.01±0.06	6.21	0.04±0.05	6.22
	Ca ²⁺	-0.01±0.01	6.22	-0.09±0.04	5.75
	Mg ²⁺	0.01±0.05	6.22	-0.15±0.05	6.24
	Mn ²⁺	-0.20±0.09	6.21	-0.01±0.07	4.99
	Fe ²⁺	0.75±0.06	5.16	0.71±0.13	3.65
	Fe ³⁺	1.51±0.10	2.62	—	—
	Cu ²⁺	-0.23±0.21	3.95	0.70±0.11	3.43
	Zn ²⁺	-0.15±0.04	5.33	0.38±0.11	3.71
1 価陰イオン	Co ²⁺	-0.12±0.02	6.21	0.16±0.08	5.51
	NO ₃ ⁻	3.78±0.05	6.22	0.66±0.06	6.22
	I ⁻	4.95±0.02	6.22	1.71±0.27	6.26
2 価陰イオン	Cl ⁻	3.24±0.09	6.22	0.34±0.18	6.23
	SO ₄ ²⁻	4.60±0.03	6.29	4.07±0.05	6.24
	MoO ₄ ²⁻	6.14±0.03	6.30	5.20±0.09	6.21
	SeO ₄ ²⁻	4.68±0.02	6.30	3.01±0.00	6.27
	CrO ₄ ²⁻	8.10±0.08	6.30	6.20±0.02	6.26
HPO ₄ ²⁻	4.96±0.03	6.26	—	—	

n=3、平均値±標準誤差

④ 糞中胆汁酸及び脂肪酸排泄作用（4.2.1.1-13：試験番号 1585-PH-1013 〈参考資料〉）

高リン食摂餌下の雄性ラットに本薬 0.3、1、3 又は 9%、又はセベラマー塩酸塩 3 又は 9% を含む食餌を 4 日間反復投与したときの、糞中胆汁酸及び糞中脂肪酸濃度が測定された。本薬は糞中胆汁酸排泄に影響せず、糞中脂肪酸排泄は最高用量（9%）において非投与群に対して有意な増加が認められたが、その程度は軽度であった。一方、セベラマー塩酸塩投与により、糞中胆汁酸排泄及び糞中脂肪酸排泄が用量依存的に増加することが認められた。

7) 浸潤可能最大分子量（4.2.1.1-14：試験番号 1585-PH-1014）

200～500mg 程度の本薬又はセベラマー塩酸塩をサイズの異なるプローブ溶液（PEG 又は PEO）と混合したときの、4 日後の濾液中のプローブ濃度が測定され、プローブが浸潤可能な細孔の体積（浸潤可能細孔度率）が算出された¹⁸。浸潤可能細孔度率とプローブの分子量から、浸潤可能最大分子量が算出され、本薬及びセベラマー塩酸塩の浸潤可能最大分子量（平均値）はそれぞれ 200 及び 1,200Da であった。

8) 膨潤指数（4.2.1.1-14：試験番号 1585-PH-1014）

約 2g の本薬又はセベラマー塩酸塩を水と混合し、2 時間後に約 1g 取り出し正確に評量後 130℃で乾燥させた。乾燥により失われた重量を水分吸収量として測定し、本薬又はセベラマー塩酸塩 1g あたりの水分吸収量が膨潤指数として算出された。本薬及びセベラマー塩酸塩の膨潤指数（平均値）はそれぞれ 2.15 及び 8.10（水（g）/ポリマー（g））であった。

¹⁸ 浸潤可能細孔度率 = $(V_{na}^{max} - V_{na}) / (V_{na}^{max} - V_{PEG1}^{PEG1}) \times 100$ (V_{na} ; 細孔体積〈以下の式参照〉、 V_{na}^{max} ; 総細孔体積、 V_{PEG1}^{PEG1} ; 最小のプローブである 101Da の PEG1 を使用したとき、プローブが浸潤可能なポリマーの細孔の体積)

$$V_{na} = m_{sw} + (1 - C_{before}/C_{after}) \times (V/P - m_{sw})$$

$$C_{before} = C_0 \times V / (V - m_{sw} \cdot P)$$

(m_{sw} ; ポリマーが吸収した水分重量、 C_{before} ; 緩衝液のみがポリマーの細孔に入り込んだときのポリマーの外部に存在するプローブ濃度、 C_{after} ; 反応後の上清中のプローブ濃度、 V ; ポリマーに添加する緩衝液量、 P ; ポリマー重量)

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 : 試験番号 1585-PT-0001)

雄性ラットに媒体 (0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液 : 以下、「CMC」)、本薬 100、800 又は 6,000mg/kg を単回経口投与したときの、一般状態及び行動への影響が Irwin 法を用いて検討されたが、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2 : 試験番号 1585-PT-0002)

雄性ラットに媒体 (0.5%CMC)、本薬 100、800 又は 6,000mg/kg を単回経口投与したときの、一回換気量、呼吸数及び分時換気量への影響がホールボディプレチスモグラフィ法を用いて検討された。本薬 6,000mg/kg 群において、呼吸数の減少傾向及び一回換気量の有意な増加が認められたが、いずれも軽度な変化であり、生物学的意義はないと申請者は考察している。

3) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3-3 : 試験番号 1585-PT-0003)

無麻酔下の雄性イヌに、媒体 (0.5%CMC) 又は本薬 2,000mg/kg を単回経口投与したとき、血圧、心拍数及び心電図への影響は認められなかった。

4) 胃腸管系に及ぼす影響 (4.2.1.3-4 : 試験番号 1585-PT-0004)

雄性ラットに媒体 (0.5%CMC)、本薬 100、800 又は 6,000mg/kg を単回経口投与し 1 時間後に 5%活性炭を経口投与したとき、活性炭投与 25 分後における活性炭の小腸内移動距離への影響は認められなかった。また、内容物を含む胃の重量 (平均値±標準偏差) は媒体対照群、本薬 100、800 及び 6,000mg/kg 群でそれぞれ 1.9 ± 0.37 、 1.8 ± 0.26 、 1.9 ± 0.18 及び 4.9 ± 0.53 g であり、本薬 6,000mg/kg 群では内容物を含む胃の重量に有意な増加が認められたが、大量の薬物量及び投与液の粘度を反映した結果である、と申請者は考察している。

<審査の概略>

(1) 有効性及び作用機序について

申請者は、本薬の有効性及び作用機序について、次のように説明している。

以下の①～⑧から、本薬は、消化管内でリン酸と結合して糞中へのリン排泄を促進することにより消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる。その結果、Ca×P 積を低下させ、また、SHPT を改善することにより、血管石灰化及び腎性骨異常栄養症進展を抑制すると考えられる。さらに、本薬は CKD による血液 pH 及び重炭酸イオン濃度の低下を改善させたことから、CKD 患者及び透析患者で問題となるアシドーシスを改善する作用を有する可能性が示唆された。加えて本薬はセベラマー塩酸塩に比べて、脂溶性ビタミンの吸収抑制を軽減すること、消化器系副作用の発現が低い可能性についても示唆されたと考える。

① 本薬は、高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラット及びアデニン誘発 CKD ラットで認められた血漿リン濃度及び Ca×P 積の上昇を、偽手術群又は正常群とほぼ同程度まで抑制し、

その程度はセベラマー塩酸塩と同程度であったことから、本薬はセベラマー塩酸塩と同程度の血漿リン濃度低下作用を有すると考えること。

- ② 本薬が高リン食摂餌ラットにおいて尿中リン排泄量を低下させ、糞中リン排泄量を増加させること、及び本薬のリン酸吸着作用が腸管内 pH 付近である pH6.09 付近で最大値を示したことから、CKD モデルで認められた本薬による血漿リン濃度低下作用は、消化管内でリン酸を吸着し、糞中に排泄することにより消化管からのリンの吸収を抑制していると考えられること。
- ③ 本薬は、高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラット及びアデニン誘発 CKD ラットで認められた血漿リン濃度の上昇を抑制するとともに、血漿 iPTH 及び副甲状腺重量比の上昇も抑制したことから、本薬は SHPT を改善することが示唆されたと考えられること。
- ④ 本薬は、アデニン誘発 CKD ラットで認められた血漿リン濃度及び血漿 iPTH の上昇を抑制するとともに、大腿骨における骨病変を改善したことから、本薬は血漿リン濃度を低下させることで SHPT を改善し、腎性骨異常栄養症の進展を抑制することが示唆されたと考えられること。
- ⑤ 本薬は、ビタミン D 負荷アデニン誘発 CKD ラットで認められた血漿 Ca×P 積及び大動脈カルシウム含量の上昇を抑制したことから、本薬は血管石灰化を抑制することが示唆されたと考えられること。
- ⑥ アデニン誘発 CKD ラットにおいて、本薬は低下していた血液 pH 及び重炭酸イオン濃度を改善させたが、セベラマー塩酸塩は改善しなかったことから、本薬はセベラマー塩酸塩と異なり、アシドーシスを改善する作用を有することが示唆されたと考えられること。
- ⑦ 本薬がセベラマー塩酸塩に比して浸潤可能最大分子量が小さいこと、本薬のヒト胆汁中における主要な 6 種の胆汁酸に対する最大吸着能がセベラマー塩酸塩の約半分であることから、本薬はセベラマー塩酸塩に比べて、脂溶性ビタミンの吸収を抑制しにくい可能性が示唆されたこと。
- ⑧ 本薬はセベラマー塩酸塩に比べて膨潤性が小さいことから、消化管内での膨潤の程度が小さく、セベラマー塩酸塩で認められている消化器系副作用が発現しにくい可能性が考えられること。

また、申請者は効力を裏付ける試験で検討した用量を以て、本薬の臨床使用時の有効性が期待できると考えた理由について、以下のように説明している。

ヒトのリン摂取量は約 1,000mg/日であり、本薬の臨床推奨用量は 1.5~7.5g/日であるので、食事からのリン含量と本薬の服用量の比は約 0.13~0.67 と算出される。他方、高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおける餌中リン濃度は約 1.63%であり、本薬の薬効を示す用量である 2 又は 3%混餌投与した場合、餌中のリン含量と本薬の投与量の比はそれぞれ約 0.54 及び 0.82 と算出される。また、アデニン誘発 CKD ラットにおける餌中リン濃度は約 1%であり、本薬の薬効を示す用量である 2 又は 3%混餌投与した場合、餌中のリン含量と本薬の投与量の比はそれぞれ約 0.33 及び 0.5 と算出される。これらの値は臨床試験における食事からのリンと本薬の量の比と同程度であることから、提出された薬理試験成績を以て本薬の臨床使用時の有効性は

期待できると考えた。

さらに、申請者は腎性骨異栄養症のモデルとして用いたアデニン誘発 CKD ラットにおいて本薬が類骨面積率を改善しなかった理由について、以下のように説明している。

5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおいて、血漿 iPTH 濃度の上昇が顕著な個体では空隙、線維性骨及び類骨の増加が認められる一方、血漿 iPTH 濃度の上昇が中等度の個体では類骨の増加のみを生じることが報告されていること (Bone 23: 257-266, 1998、Renal Fail 29: 1-12, 2007)、並びに臨床においても類骨の増加は軽微な病態から認められるが、線維性骨は重篤な病態でのみ生じることが報告されていること (Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia: 347-363, 1999) から、腎性骨異栄養症では血中 iPTH 濃度の上昇に応じて類骨が増加し、さらに病態が重篤になり血中 iPTH 濃度が顕著に上昇した場合、空隙及び線維性骨が生じると考えられる。

アデニン誘発 CKD 雄性ラットに本薬を 3%又はセベラマー塩酸塩を 3%含む食餌を 29 日間混餌投与したとき、正常群、病態対照群、本薬群及びセベラマー塩酸塩群の血漿 iPTH 濃度に関する AUC (平均値±標準誤差) はそれぞれ 1,930.90±265.11、314,312.60±35,254.10、44,454.44±8,531.22、29,394.85±2,302.80pg・day/mL であったことから、本薬及びセベラマー塩酸塩を投与しても血漿 iPTH 濃度を正常なレベルまで低下できず、腎性骨異栄養症改善作用は部分的であったと推測される。

したがって、本薬及びセベラマー塩酸塩は、血漿 iPTH を低下させ、重篤な腎性骨異栄養症を軽症程度まで改善することで空隙面積率及び線維化面積率を改善したが、軽度から中等度の病態でも生じてしまう類骨面積率の増加を改善するまでには至らなかったと考えられる。

また、本薬がアデニン誘発 CKD ラットにおいて低下していた血液 pH 及び重炭酸イオン濃度を改善させた機序について、申請者は以下のように説明している。

十二指腸において、消化管内 pH が低下すると消化管上皮細胞から重炭酸イオンが分泌され、消化管内 pH の調整を行っていると考えられている。本薬は塩基性化合物であり、消化管内の pH を上昇させると考えられるため、消化管上皮細胞における重炭酸イオン産生を抑制すると推察される。消化管上皮細胞において、重炭酸イオンは CO₂ と H₂O から産生され、このとき同時に H⁺が産生される。産生された H⁺は血中に分泌され、主として血中の重炭酸イオンにより中和される。本薬は、消化管上皮細胞における重炭酸イオン及び H⁺の産生を抑制し、血中への H⁺の分泌を抑制する結果、血中で H⁺を中和するための重炭酸イオンの量が低下し、血中重炭酸イオン濃度が増加すると考えられる。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、高リン血症に対する本薬の有効性は期待でき、また、本薬の作用機序について、申請者の考察は概ね受入れ可能であると考えられる。しかし、腎性骨異栄養症は骨軟化症、線維性骨炎等が混在する骨ミネラル代謝異常であり、腎性骨異栄養症を呈するラットモデルにおいて、本薬は線維化面積率及び空隙面積率を改善することから、線維性骨炎に対する改善作用があることは理解できる一方、類骨面積率に対する改

善は現時点では示されていないことから、類骨増加による骨軟化症に対する作用については不明であると考え。本薬による腎性骨異常改善作用については今後も詳細に検討することが望ましいと考える。また、本薬はセベラマー塩酸塩と比較して、膨潤の程度が小さいため、便秘や腹部膨満等の胃腸障害が少ない又は軽度であることが期待されることは理解するものの、両薬剤の臨床用量における腸管内輸送能低下作用等の検討はなされていないこと、また、本薬はセベラマー塩酸塩と比較して、脂溶性ビタミンの吸収阻害を生じにくい可能性があることは理解するものの、腸管からの脂溶性ビタミンの吸収について直接検討した結果は示されていないことから、得られた薬理試験成績からは本薬がセベラマー塩酸塩と比べて有用である可能性は推測の域を出ないと考える。

(2) 安全性薬理試験について

機構は、本薬の臨床使用時の安全性に関して、提出された安全性薬理試験結果から評価可能と判断した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は生体内に吸収されないことから、本薬の中樞神経系、呼吸器系、心血管系及び胃腸管系に対する作用は、消化管粘膜への物理的な直接作用を介する二次的な作用であると考えられるため、臨床使用時の安全性を評価するには体重換算した投与量に基づき検討することが適切と考えられる。中樞神経系、呼吸器系及び胃腸管系に対する影響を検討したラット、並びに心血管系に対する影響を検討したイヌでの最大投与量は、ヒトの体重を 60kg で換算した場合、臨床最高用量 (7.5g/日) のそれぞれ 48 倍及び 16 倍であることから、消化管粘膜への直接作用を調べる上で投与量は十分であり、提出された安全性薬理試験結果から臨床使用時の安全性を評価することは可能であると考え。

次に機構は、ラットにおいて本薬 6,000mg/kg 投与により呼吸数の減少傾向及び 1 回換気量の有意な増加が認められた理由について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ラットにおいて本薬 6,000mg/kg 投与直後から投与 45 分後までに呼吸数の減少及び 1 回換気量の増加が認められたものの、分時換気量に変化は認められなかった。本薬は生体内に吸収されないことから、当該所見は呼吸器系に対する直接作用ではなく、消化管に対する直接作用を介した二次的な作用による可能性が高いと考えているが、明確な結論は得られていない。当該所見は、投与直後の一過性の変化であること、実質的な換気量を示す分時換気量には影響がなく、生理的に異常を呈したとは考えにくいこと、本薬 6,000mg/kg は臨床最高用量の 48 倍であることから、本薬は臨床使用時に呼吸機能に影響する可能性は低いと考える。

機構は、提出された安全性薬理試験の評価に関する申請者の回答を了承した。また、本薬は生体内に吸収されないことから、本薬投与後に認められた呼吸数及び換気量の変化は本薬の二次的な作用に起因したものであり、本薬が呼吸器系に直接的に作用する可能性は低いと考えること、臨床最高用量の 6.4 倍に該当する本薬 800mg/kg までは呼吸器系に影響は認められていないことから、本薬が臨床使用時に呼吸器系に影響する可能性は低いとする申請者の考察は受入れ可能と考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌに本薬の [^{14}C] 標識体を経口投与したときの薬物動態、並びに本薬と併用される頻度が高いと考えられる薬物との薬物相互作用が検討された。 [^{14}C] 標識体使用時における放射能の測定には液体シンチレーションカウンタが用いられ、血液中又は血漿中の放射能の定量下限はそれぞれ 0.193~0.211 $\mu\text{g eq./g}$ 及び 0.108~0.299 $\mu\text{g eq./g}$ であった。

(1) 吸収

1) 単回経口投与試験 (4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2 : 試験番号 1585-ME-0003 及び 1585-ME-0004)

雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 350mg/kg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中の放射能は、投与後 15 分~72 時間におけるすべての測定時点で定量限界未満であった。

雌雄イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 350mg/kg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中の放射能は、血液中の放射能は 15 分~168 時間におけるすべての測定時点で定量限界未満であり、血漿中の放射能は投与後 1~8 時間において最大 0.213 $\mu\text{g eq./g}$ の放射能が測定され、その他の測定時点では定量限界未満であった。

(2) 分布

1) 単回経口投与後の組織内放射能濃度 (4.2.2.2-1 : 試験番号 1585-ME-0003)

雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 350mg/kg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの組織中放射能濃度が全身オートラジオグラフィにより測定された。胃内容物、小腸内容物、胃及び食道内容物では投与 15 分後に放射能が検出され、胃内容物及び小腸内容物は投与 1 時間後及び投与 4 時間後も検出された。また、大腸内容物及び盲腸内容物では投与 4 時間後に放射能が認められたが、投与 24 時間後にはいずれの組織も放射能は認められなかった。その他の組織への分布は認められなかった。

(3) 代謝

「(1) 吸収、(2) 分布及び(4) 排泄」の項から、申請者は、経口投与された本薬はほとんど吸収されずに糞中に排泄されると考えられると説明し、本薬の代謝に関する資料は提出されていない。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄 (4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2 : 試験番号 1585-ME-0003 及び 1585-ME-0004)

雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 350mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能に対し、投与後 24 時間までの糞中に排泄された放射能の累積排泄率は 103 \pm 8%であった。また、投与後 168 時間までの尿中及び糞中に排泄された放射能の累積排泄率はそれぞれ 0.01 \pm 0.00%及び 105 \pm 7.00%であった。

雌雄イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 350mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能に対し、投与後 24 時間までの糞中に排泄された放射能の累積排泄率は雄で 101 \pm 10%、雌で 97 \pm 15%で

あった。また、投与後 168 時間までの尿中に排泄された放射能の累積排泄率は雄で 0.02±0.02%、雌で 0.03±0.01%であり、糞中に排泄された放射能の累積排泄率は、雄で 104±11%、雌で 105±11%であった（いずれも平均値±標準偏差）。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) *in vivo* 薬物相互作用 (4.2.2.6-1~10 : 試験番号 1585-ME-0005~1585-ME-0014)

雄性ラットに、慢性腎不全患者において本薬と併用される頻度が高いと考えられる薬物を単独投与したときの各薬剤の血清中薬物動態パラメータと、本薬又はセベラマー塩酸塩 100mg/kg と併用したときの各薬剤の血清中薬物動態パラメータが比較検討された。表 13 に示すように、一部の薬剤との併用投与時に、本薬が併用薬剤の吸収性に影響を及ぼす可能性が示唆された。

<表 13 ラットにおける本薬及びセベラマー塩酸塩存在及び非存在下における併用薬の薬物動態パラメータ>

投与薬剤 (投与量)	併用薬剤	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
レボフロキサシン (20mg/kg)	単剤	3,309.3±640.8	3,183.3±1,253.3 ^{b)}	0.33±0.17
	本薬併用	3,517.0±1,998.3	3,355.7±771.6 ^{b)}	0.33±0.17
	セベラマー塩酸塩併用	2,713.7±878.2	3,154.9±742.0 ^{b)}	0.39±0.10
メトプロロール (10mg/kg)	単剤	276.8±11.5	516.5±4.0	0.75±0.25
	本薬併用	282.8±48.8	465.6±40.8	0.69±0.34
	セベラマー塩酸塩併用	242.4±29.0	410.6±30.4	0.92±0.14
シナカルセット (10mg/kg)	単剤	22.2±7.6	78.2±32.6	1.50±1.32
	本薬併用	23.9±5.2	75.7±19.6	2.33±1.15
	セベラマー塩酸塩併用	20.3, 23.5 ^{a)}	52.6, 59.0 ^{a)}	0.17, 0.50 ^{a)}
シプロフロキサシン (20mg/kg)	単剤	199.5±93.0	233.3±56.6	0.17±0.00
	本薬併用	104.2±30.9	150.0±11.6	0.33±0.17
	セベラマー塩酸塩併用	75.4, 75.8 ^{a)}	116.5, 144.8 ^{a)}	0.33, 0.50 ^{a)}
アトルバスタチン (10mg/kg)	単剤	45.5±35.0	65.8±46.1	0.39±0.10
	本薬併用	11.4±3.6	25.3±1.8	0.50±0.00
	セベラマー塩酸塩併用	11.3±4.6	22.4±9.2	0.53±0.21
ジゴキシン (0.2mg/kg)	単剤	14.7±5.7	17.6±5.3 ^{c)}	0.47±0.29
	本薬併用	27.2±11.5	28.3±5.3 ^{c)}	0.14±0.05
	セベラマー塩酸塩併用	29.4±6.0	23.5±7.8 ^{c)}	0.22±0.10
エナラプリル (1mg/kg)	単剤	155.8±31.7	395.7±44.4 ^{b)}	0.67±0.14
	本薬併用	82.9±20.9	283.9±17.5 ^{b)}	1.00±0.00
	セベラマー塩酸塩併用	99.1±28.3	295.3±59.3 ^{b)}	1.00±0.00
ワルファリン (2mg/kg)	単剤	10.7±3.1	155.7±41.0 ^{b)}	1.36±1.49
	本薬併用	11.2±1.0	212.4±6.8 ^{b)}	3.00±0.00
	セベラマー塩酸塩併用	9.6±0.7	120.3±15.8 ^{b)}	0.56±0.42
ベラパミル (10mg/kg)	単剤 ^{a)}	66, 105 ^{a)}	122.6, 165.4 ^{a,c)}	0.33, 1.00 ^{a)}
	本薬併用	106.3±87.2	107.2±48.3 ^{c)}	0.39±0.34
	セベラマー塩酸塩併用	76.7±15.5	103.2±16.4 ^{c)}	0.53±0.21
ガバペンチン (50mg/kg)	単剤	16.4±2.3	60.5±12.3	1.50±0.00
	本薬併用	22.7±5.3	62.4±12.5	1.33±0.29
	セベラマー塩酸塩併用	15.4±2.0	58.2±6.2	1.83±1.04

n=3、平均値±標準偏差

ワルファリン及びガバペンチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ µg/mL 及び µg·h/mL

a) 2 例の個別値、b) AUC₀₋₂₄、c) AUC₀₋₃

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態について

申請者は、本薬の薬物動態について、以下のように考察している。

本薬の [¹⁴C] 標識体を用いたラット及びイヌに対する検討から、本薬は腸管から吸収されずに糞中に排泄されると考えられた。また、オートラジオグラフィによる組織内放射能濃度の

検討から、消化管以外での分布は認められず、消化管においても本薬の残留性は認められなかった。また、ラット及びイヌにおいて血漿中及び尿中に微量の放射能が検出されているが、本薬は不溶性のポリマーであり、ヒト疑似消化管液中で安定であったこと（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>（1）ヒト試料を用いた *in vitro* 試験」の項参照）を踏まえると、ラット及びイヌに投与された本薬の [¹⁴C] 標識体に微量に含まれていた水溶性の放射性不純物に由来する成分が検出されたものであると推察された。

なお、ヒトに本薬の [¹⁴C] 標識体を経口投与した場合においても、血液中及び血漿中放射能濃度は全ての測定時点において定量限界未満であり、投与放射能に対する尿中及び糞中放射能濃度の投与後 216 時間までの累積排泄率（いずれも平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.00326±0.00538%及び 93.9±2.70%であり、同様の傾向を示すことが確認されている（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>（3）マスバランス試験」の項参照）。

機構は、本薬の体内挙動に関して、経口投与後、消化管から吸収されず、ほとんどが糞中排泄されることを確認した（薬物相互作用に関しては、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略>」の項参照）。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（不純物の毒性）が実施された。なお、本薬は非吸収性のポリマーであることから、血中薬物濃度は測定されていない。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験としては提出されていないが、イヌにおいて単回漸増経口投与試験（4.2.3.2-4）が実施されている。当該試験における概略の致死量は雌雄いずれも 2,000mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、無形便及び赤色分泌物等が認められた。

ラットの単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）で、投与可能な最大用量である約 11,330mg/kg（10%混餌）の投与において、死亡例及び重篤な毒性所見は認められなかった。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（4 及び 26 週間）及びイヌ（4 及び 39 週間）における経口投与試験が実施された。

ラット及びイヌの 4 週間投与試験において、被験動物の消化管内に好塩基性の小球が、並びにイヌの 39 週間投与試験において便色調の変化が認められ、いずれも本薬又は本薬の混入と考えられた。また、血液生化学的パラメータの変動、臓器重量の変動、異常便等が認められたが、いずれも毒性学的意義はないと判断された。

1) ラット 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : 試験番号 1585-TX-0003)

雌雄ラットに本薬を 0、1,000、3,000 又は 6,000mg/kg/日となるように飼料に混じて 4 週間反復経口投与し (実質投与量 : 雄 ; 0、683~1,193、2,013~3,633 又は 4,213~7,606mg/kg/日、雌 ; 0、761~1,118、2,574~3,565 又は 5,174~7,413mg/kg/日)、2 週間の回復性 (対照群及び 6,000mg/kg/日群のみ) が検討された。

6,000mg/kg/日群の雌 1 例で投与期間終了後に死亡が認められたが、死因を示唆する所見は認められなかったことから、偶発所見と判断されている。

6,000mg/kg/日群で血清リン濃度の増加、1,000mg/kg/日以上で精囊の体重比重量の減少が認められたが、血清リン濃度の増加については腎機能及び骨組織への影響は認められないこと、及び副甲状腺の機能亢進に関連する所見は認められないこと、また、精囊については病理組織学的な変化が認められないことから、毒性学的な意義は乏しいと判断されている。これらの所見はいずれも休薬により回復した。また、血清 PTH 濃度が、休薬後に 6,000mg/kg/日群の雄で減少、及び雌で増加が認められたが、個体差が大きいことから、毒性学的意義は不明と判断されている。無毒性量は、雌雄ともに 6,000 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 26 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3 : 試験番号 1585-TX-0004)

雌雄ラットに本薬を 0、1,000、3,000 又は 6,000mg/kg/日となるように飼料に混じて 26 週間反復経口投与し (実質投与量 : 雄 ; 0、926~1,789、2,583~4,980 又は 5,465~11,291mg/kg/日、雌 ; 0、895~1,505、2,794~4,806 又は 5,176~10,931mg/kg/日)、4 週間の回復性 (対照群及び 6,000mg/kg/日群のみ) が検討された。

1,000mg/kg/日群の雄 1 例で瀕死と判断され、屠殺 (投与 88 日目) されたが、用量相関性が認められないことから、偶発所見と判断されている。

6,000mg/kg/日群で血清リン濃度の増加が認められたが、腎機能や骨への影響が認められないこと、及び副甲状腺機能亢進を反映する所見が認められていないことから、毒性学的な意義は乏しいと判断された。6,000mg/kg/日群で尿の pH 高値及び尿中の炭酸カルシウム結晶 (雄は 3,000mg/kg/日から) が認められたが、その他の腎機能の臨床検査項目及び腎の病理組織検査にいずれも変化が認められないことから、毒性学的な意義は乏しいと判断された。臓器重量について、3,000mg/kg/日以上で雄で精巢上体の脳比重量減少、6,000mg/kg/日群の雌で下垂体の体重比重量減少、雄で唾液腺の体重比重量増加、脾臓の体重比重量減少 (休薬後) 等が認められたが、いずれも病理組織学的な変化が認められないことから、毒性学的な意義は乏しいと判断された。無毒性量は、雌雄ともに 6,000 mg/kg/日と判断されている。

3) イヌ 4 週間及び 39 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5 及び 4.2.3.2-6 : 試験番号 1585-TX-0006 及び 1585-TX-0007)

イヌに媒体 (ゼラチンカプセル)、本薬 500、1,000 又は 2,000mg/kg/日を 4 週間反復経口投与し、2 週間の回復性 (対照群及び 2,000mg/kg/日群のみ) が検討され、また、イヌに媒体 (ゼラチンカプセル)、本薬 500、1,000 又は 2,000mg/kg/日を 39 週間反復経口投与し、4 週間の回復性 (対照群及び 2,000mg/kg/日群のみ) が検討された。

いずれも死亡例は認められず、4週間投与試験の2,000mg/kg/日群で便性状の変化(無形便、水様便及び粘液便)の頻度の増加、雌で尿pHの軽度の上昇が認められたが、消化管又は腎臓の病理組織学的な変化が認められないこと、及び39週間投与試験でこれらの所見が認められなかったこと等から、毒性学的な意義は乏しいと判断された。両試験ともに、無毒性量は雌雄ともに2,000mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験(4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2及び4.2.3.3.2-1:試験番号1585-TX-0008、1585-TX-0009及び1585-TX-0010)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、及びラットを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性結果が得られた。

(4) がん原性試験

がん原性については、トランスジェニック rasH2(以下、「Tg.rasH2」)マウスを用いた26週間、及びラットを用いた104週間の試験が実施され、ラットがん原性試験は20██年██月に最終報告書が纏められる予定である。

1) Tg.rasH2マウスにおける26週間がん原性試験(4.2.3.4.2-2:試験番号1585-TX-0011)

Tg.rasH2マウス(雌雄各25例/群)に本薬を0、0.5、1.5又は5%(g/100g飼料)の濃度で飼料に混じて26週間反復経口投与(実質投与量:雄;0、711、2,330又は9,815mg/kg/日、雌;0、1,292、4,388又は16,425mg/kg/日)した結果、対照群(投与38日)及び5%群(投与48日)の各群の雄1例で死亡が認められたが、投与初期であり、同時期に他の群で死亡が認められていないことから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。

5%群で雄2例及び雌1例が158~160日目に死亡し、そのうち雄1例は耳介肉腫、雌は多中心性悪性中皮腫が死因と判断され、残る雄1例は赤色胸水が認められたが、死因は不明であった。その他、単発の肺腺腫、胸腺腫、血管肉腫の発生数が、対照群より若干増加する本薬投与群が認められたが、いずれの腫瘍性変化も、本薬投与による発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はTg.rasH2マウスにがん原性を示さないと判断されている。

非腫瘍性変化として、本薬投与群で被毛粗造、浅速呼吸、脳・心臓・肝臓・腎臓・副腎の体重比重量の変動、腸間膜リンパ節に好酸球浸潤、形質細胞の増加等が認められた。

2) ラットにおける104週間がん原性試験

SDラット(雌雄各65例/群)に本薬を0、5,000、15,000又は50,000ppmの濃度で飼料に混じて104週間反復経口投与(実質投与量:0、193~255、591~774又は2,133~2,784mg/kg/日)し、20██年██月に104週間の投与期間が終了した。生前所見に関する中間報告において、生存率及び一般状態について対照群との明らかな差は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。なお、溶媒には0.5%CMCが用いられた。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1-1:試験番号 1585-TX-0013)

ラット(雌雄各22例/群)に媒体、本薬1,000、3,000又は6,000mg/kg/日(1日2回の分割投与)を、雄は交配前4週間から剖検まで、雌は交配前2週間から妊娠7日まで反復経口投与した結果、体重増加抑制が本薬投与群の雄で散発的に、並びに6,000mg/kg/日群の雌で妊娠7~10日に認められたが、一過性であったことから毒性学的意義は低いと判断されている。

無毒性量は、親動物の一般毒性、生殖毒性、及び胚・胎児の発生毒性についていずれも6,000mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-1:試験番号 1585-TX-0014)

妊娠ラット(24~25例/群)に媒体、本薬1,000、3,000又は6,000mg/kg/日(1日2回の分割投与)を妊娠6~17日まで反復経口投与した結果、3,000mg/kg/日以上群の母動物で自発運動の低下、粗毛、排糞量の減少、呼吸異常(喘鳴、呼吸困難、不正呼吸)等の一般状態の悪化、胎児について、本薬投与群で波状又は彎曲肋骨、6,000mg/kg/日群で骨化遅延、不完全骨化が認められた。また、6,000mg/kg/日群の胎児で腎盂及び尿管拡張が認められたが、試験施設の背景値(20■~20■年)内であること、精巣位置異常(2胎児)は1母体からであることから、毒性学的意義は低いと判断されている。

無毒性量は、母動物の一般毒性について1,000mg/kg/日、及び胎児について3,000mg/kg/日と判断されている。

② ウサギ胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-3:試験番号 1585-TX-0016)

妊娠ウサギに(19~20例/群)に媒体、本薬1,000、3,000又は6,000mg/kg/日(1日2回の分割投与)を妊娠7~20日に反復経口投与した結果、3,000mg/kg/日群で1例(妊娠18日)、6,000mg/kg/日群で5例(妊娠16~20日)が切迫屠殺され、これらの動物では排糞量の減少又は無便、運動失調、横臥、浅速呼吸、盲腸に暗緑色の硬い内容物、気管の赤色化等が認められた。また、6,000mg/kg/日群で1例(妊娠12日)が切迫屠殺されたが、排糞量の減少又は無便以外の異常は認められなかった。対照群及び6,000mg/kg/日群の各1例で便の異常が認められ、妊娠29日に早産した。

母動物について、3,000mg/kg/日以上で妊娠7~9日に体重増加抑制、6,000mg/kg/日で摂餌量の減少、排糞量の減少、軟便、尿生殖洞周囲の赤色分泌物、盲腸に暗緑色の硬い内容物が認められた。また、3,000mg/kg/日群で1例、6,000mg/kg/日で2例に生存胎児が認められなかったことから、平均着床後死亡率が増加した。胎児について、頭蓋骨不完全骨化、胸骨分節未骨化、肋骨及び尾椎骨の骨化遅延等が認められたが、試験施設の背景値内(20■~20■年)であった。

無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児についていずれも 1,000mg/kg/日と判断されている。

3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1 : 試験番号 1585-TX-0017)

妊娠ラット (25 例/群) に媒体、本薬 1,000、3,000 及び 6,000mg/kg/日 (1 日 2 回の分割投与) を妊娠 6 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果、母動物では、本薬投与の影響は認められなかった。出生児では、6,000mg/kg/日群で授乳 14~21 日に体重増加抑制、雄 1 例が生後 22 日に死亡したが、同腹児で生後 1 日目の死亡、体重増加抑制が認められていること、及び死亡出生児は特に低体重であったことから、本薬による影響ではないと判断されている。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性について 6,000mg/kg/日、出生児について 3,000mg/kg/日と判断されている。

なお、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、胎児の骨化遅延が認められたことから、生後 21 日の出生児の骨格検査を実施したが、本薬投与による影響は認められなかった。

(6) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性

原薬に含まれる不純物のうち、安全性確認が必要とされる閾値を超える不純物である

類縁物質 1* (以下、「類縁物質 1*」) (規格値 : █████%) について、類縁物質 1* を含む本薬が用いられた毒性試験 (1585-TX-0004、1585-TX-0007 及び 1585-TX-0008) における安全性評価を考慮すると、安全性は担保されているものと判断されている。

<審査の概略>

(1) 本薬の毒性について

機構は、本薬はほとんど吸収されないこと (「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)、各毒性試験において、本薬は投与可能な最高用量が投与され、本薬の臨床用量と比べて、ヒトの体重を 60kg として換算した場合、ラット及びウサギで 48 倍、イヌで 16 倍まで投与されたが、毒性学的意義のある所見は認められなかったこと、また、胚・胎児発生に関する試験における胎児の骨化遅延が認められたことについて、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における出生児の骨格検査では異常は認められず、生後一定期間後に回復するものと考えられることから、本薬の毒性学的な安全性について大きな懸念はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、原薬と █████ が同一比率である

250mg 及び 500mg の硬カプセル剤が用いられ、250mg カプセルが申請製剤とされた。マスバランス試験では、本薬の [^{14}C] 標識体も用いられた。

なお、マスバランス試験における本薬の [^{14}C] 標識体の放射能の測定には液体シンチレーションカウンタが用いられ、定量下限値は 676ng eq./g であった。

(1) *in vitro* 崩壊性の検討 (3.2.P.5.4)

ビキサロマーは本質的に水及び有機溶媒に溶解しないことから、XXXXXXXXXX は評価せず、*in vitro* 特性の評価として日本薬局方記載のカプセル剤の崩壊試験が実施された。

臨床試験で使用された本薬の 250mg カプセル剤及び 500mg カプセル剤はいずれも XX 分以内に崩壊した。いずれの製剤も XXXXXXXXXX で崩壊し XXXX することから、XXXXXXXXXX での XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX は XXXX と判断されている。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

1) *in vitro* における本薬の安定性試験 (5.3.2.3-1 : 試験番号 1585-ME-0017)

ヒトの擬似胃液¹⁹中及びヒト擬似腸液²⁰中で本薬の [^{14}C] 標識体をインキュベートしたときの、24 時間までの不溶性放射能画分の割合及び残存率を算出し、不溶性放射能画分を本薬とみなして、インキュベート開始時に対するインキュベート 24 時間後の不溶性放射能画分の割合から本薬の安定性を検討した。

ヒト擬似胃液及びヒト擬似腸液のいずれにおいても、不溶性放射能画分の割合は 24 時間までほぼ一定であり、インキュベート 24 時間後の安定性は擬似胃液で 99.89±0.00%、擬似腸液で 99.88±0.01%であった (いずれも平均値±標準偏差)。このときの不溶性放射能画分の残存率はいずれも 99.97%であった。

2) *in vitro* 薬物相互作用 (5.3.2.2-1 : 試験番号 1585-ME-0018)

慢性腎不全患者において本薬との併用が予想されるアンジオテンシン II 受容体阻害薬 (以下、「ARB」) 5 種 (バルサルタン、カンデサルタン シレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル及びイルベサルタン) を本薬又はセベラマー塩酸塩と、リン酸非存在下及びリン酸存在下²¹で 1 時間インキュベートしたときの、吸着率は表 14 のとおりであった。

¹⁹ pH1.2 に調整したブタ胃粘膜由来ペプシン溶液

²⁰ pH6.8 に調整したブタ由来パンクレアチン添加溶液

²¹ リン酸濃度として 30mmol/L となるように調整

<表 14 リン酸存在下及び非存在下における本薬又はセベラマーの併用薬に対する吸着率>

ARB	ARB 濃度 ^{a)} (µg/mL)	吸着率 (%)						本薬における 吸着率の変化率 (%) ^{c)}	
		リン酸非存在下				リン酸存在下			
		本薬 ^{b)}		セベラマー塩酸塩		本薬 ^{b)}			
		1mg/mL	5mg/mL	1mg/mL	5mg/mL	1mg/mL	5mg/mL	1mg/mL	5mg/mL
バルサルタン	80	67.0±4.2	90.9±1.1	57.0±1.0	84.1±0.8	12.6±0.7	72.4±0.4	81.2	20.4
	160	71.6±2.6	89.8±2.1	68.7±0.3	84.3±0.2	13.3±0.8	72.5±1.0	81.4	19.3
カンデサルタン シレキセチル	8	87.1±1.5	99.6±0.8	91.2±0.5	92.3±1.6	69.2±4.7	97.4±0.2	20.5	2.2
	16	79.5±1.4	98.7±0.1	93.2±1.4	94.5±1.6	58.8±5.4	96.1±0.4	26.1	2.6
テルミサルタン	40	52.6±3.9	92.3±0.9	48.3±0.3	43.9±0.4	13.5±2.5	70.3±2.3	74.3	23.8
	80	55.8±5.2	93.0±0.3	72.8±0.3	66.7±0.8	15.5±1.4	79.7±0.2	72.3	14.3
オルメサルタン メドキシミル	20	58.0±3.2	>99.0	76.1±1.4	>99.0	14.4±2.0	92.0±1.8	75.1	—
	40	54.6±0.7	99.4±0.6	76.9±1.4	>99.5	6.7±1.8	92.4±1.2	87.6	7.0
イルベサルタン	100	18.5±1.4	67.6±1.2	2.5±1.0	26.9±0.9	1.4±0.4	39.0±1.2	92.4	42.3
	200	22.9±2.6	69.8±0.6	7.5±3.4	27.7±2.2	2.5±3.8	37.0±2.5	89.0	46.9

n=3、平均値±標準偏差

a) 臨床における低用量及び高用量が 500mL の腸液に均一に分散したときの濃度

b) 臨床における開始用量及び最高用量が 500mL の腸液に均一に分散したときの濃度

c) 吸着率の変化率=(1-リン酸存在下の吸着率/リン酸非存在下の吸着率) × 100

(2) 日本人における第 I 相単回及び反復投与試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 ILY-1103) <20 年 月～20 年 月>

20～45 歳の健康成人男女 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬単回又は反復経口投与時の安全性及び薬力学的効果を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 1g、2.5g 又は 5g を食直前に単回経口投与し、8 日間の休薬期間の後、プラセボ又は本薬 3g、7.5g 又は 15g を 1 日 3 回 (1 回投与量として、それぞれ本薬 1g、2.5g 又は 5g) に分け食直前に 8 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 25 例 (プラセボ群 7 例、本薬 1g <3g/日> 群 6 例、2.5g <7.5g/日> 群 6 例及び 5g <15g/日> 群 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、単回投与後に同意撤回により投与中止となったプラセボ群 1 例を除く 24 例が薬力学解析対象集団とされた。

安全性について、単回投与期における有害事象はプラセボ群 57.1% (4/7 例)、本薬 1g 群 50.0% (3/6 例)、2.5g 群 33.3% (2/6 例) 及び 5g 群 33.3% (2/6 例) に認められ、反復投与期における有害事象はプラセボ群 50.0% (3/6 例)、本薬 3g/日群 66.7% (4/6 例)、7.5g/日群 66.7% (4/6 例) 及び 15g/日群 16.7% (1/6 例) に認められた。単回投与期における因果関係の否定できない有害事象 (以下、「副作用」) はプラセボ群 57.1% (4/7 例)、本薬 1g 群 33.3% (2/6 例)、2.5g 群 16.7% (1/6 例) 及び 5g 群 33.3% (2/6 例) に認められ、反復投与期における副作用はプラセボ群 33.3% (2/6 例)、本薬 3g/日群 66.7% (4/6 例)、7.5g/日群 16.7% (1/6 例) 及び 15g/日群 16.7% (1/6 例) に認められた。各投与期において、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、単回投与期では「頭痛」 (プラセボ群 2 例、本薬 1g 群 3 例及び 2.5g 群 1 例)、「傾眠」 (プラセボ群 1 例及び本薬 1g 群 3 例) 及び「下痢」 (プラセボ群 2 例、本薬 1g 群、本薬 2.5g 群及び本薬 5g 群各 1 例) であり、反復投与期では「頭痛」及び「下痢」 (いずれも、プラセボ群 2 例及び本薬 3g/日群 1 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬力学的効果について、反復投与時の尿及び糞中リン含有量は表 15 及び表 16 のとおりであ

った。

<表 15 反復投与における平均 1 日尿中リン含有量 (mg) >

	プラセボ群	本薬 3g/日群	本薬 7.5g/日群	本薬 15g/日群
ベースライン ^{a)}	583.33±70.12	662.50±44.02	670.83±69.67	641.67±91.74
評価期間 ^{b)}	533.33±178.65	587.50±141.20	445.83±62.08	397.22±62.29
変化量	-50.00±135.09	-75.00±141.42	-225.00±70.71	-244.45±114.10

n=6、平均値±標準偏差

a) 初回投与後 5～8 日 (休業期間中) の平均

b) 初回投与後 13～16 日 (反復投与中) の平均

<表 16 反復投与における平均 1 日糞中リン含有量 (mg) >

	プラセボ群	本薬 3g/日群	本薬 7.5g/日群	本薬 15g/日群
ベースライン ^{a)}	364.31±169.81	372.59±111.32	344.93±98.59	329.32±52.63
評価期間 ^{b)}	279.21±85.95	273.35±223.85	561.34±206.47	528.73±83.67
変化量	-85.11±140.41	-99.24±161.85	216.42±213.20	199.41±118.11

n=6、平均値±標準偏差

a) 初回投与後 5～8 日 (休業期間中) の平均

b) 初回投与後 13～16 日 (反復投与中) の平均

(3) マスバランス試験 (5.3.3.1-2 : 試験番号 1585-CL-0011) <20■■年■■月～20■■年■■月>

18～55 歳の健康成人男性 (目標症例数 12 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体単回経口投与時の体内分布及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 7.5g を 1 日 3 回に分け食事とともに 18 日間反復経口投与することとされた。なお、15 日目の朝のみ、本薬の [¹⁴C] 標識体 2.5g を食直前に投与することとされた。

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象とされ、本薬の [¹⁴C] 標識体投与前に投与中止となった 2 例を除く 10 例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 66.7% (8/12 例) に認められ、副作用は 33.3% (4/12 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、「医療機器使用部位反応」4 例、「心音異常」及び「鼓腸」各 2 例であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、 [¹⁴C] 標識体投与後 216 時間までに、投与放射能のうち尿中及び糞中に排泄された放射能の割合はそれぞれ 0.00326±0.00538%及び 93.9±2.70%であった (いずれも平均値±標準偏差)。

(4) エナラプリルとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-4 : 試験番号 1585-CL-0008) <20■■年■■月～20■■年■■月>

20～44 歳の健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬単回経口投与時に本薬がエナラプリルの薬物動態に与える影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、エナラプリルマレイン酸塩 10mg を食直前に単回経口投与又はエナラプリルマレイン酸塩 10mg 及び本薬 2.5g を食直前に単回経口投与することとされ、各投与期の間には 7 日間以上の休業期間が設定された。

総投与症例 24 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は単独投与時 4.2% (1/24 例) 及び併用投与時 4.2% (1/24 例) に認められ、副作用は単独投与時 4.2% (1/24 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は

認められなかった。

薬物動態について、本薬非投与時に対する本薬併用時のエナラプリルの薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間] は、エナラプリル未変化体で C_{\max} : 0.811 [0.730, 0.901] 及び AUC_t : 0.821 [0.777, 0.868]、エナラプリラート²²で C_{\max} : 0.838 [0.763, 0.921] 及び AUC_t : 0.832 [0.789, 0.878] であった。

(5) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-5 : 試験番号 1585-CL-0010) <20■■年■■月～20■■年■■月>

20～44歳の健康成人男性（目標症例数 24 例）を対象に、本薬単回経口投与時に本薬がアトルバスタチンの薬物動態に与える影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、アトルバスタチン 10mg を食直前に単回経口投与又はアトルバスタチン 10mg 及び本薬 2.5g を食直前に単回経口投与することとされ、各投与期の間には 7 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 24 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は単独投与時 4.2% (1/24 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬非投与時に対する本薬併用時のアトルバスタチンの薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間] は C_{\max} : 0.679 [0.561, 0.821] 及び AUC_t : 0.806 [0.744, 0.873] であった。

(6) バルサルタンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-6 : 試験番号 1585-CL-0009) <20■■年■■月～20■■年■■月>

20～44歳の健康成人男性（目標症例数 24 例）を対象に、本薬単回経口投与時に本薬がバルサルタンの薬物動態に与える影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、バルサルタン 80mg を食直前に単回経口投与又はバルサルタン 80mg 及び本薬 2.5g を食直前に単回経口投与することとされ、各投与期の間には 5 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 24 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象及び副作用は認められなかった。

薬物動態について、本薬非投与時に対する本薬併用時のバルサルタンの薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間] は C_{\max} : 0.385 [0.322, 0.459] 及び AUC_t : 0.305 [0.260, 0.358] であった。

²² エナラプリルの活性代謝物

(7) ワルファリンとの海外薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : 試験番号 20070751) <20■■年■■月～20■■年■■月>

18～55歳の健康成人男女（目標症例数 16 例）を対象に、本薬単回経口投与時に本薬がワルファリンの薬物動態に与える影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ワルファリン 20mg を食直前に単回経口投与又はワルファリン 20mg 及び本薬 2.5g を食直前に単回経口投与することとされ、各投与期の間には 10 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 16 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は併用投与時 18.8% (3/16 例) に認められたが、治験薬との因果関係は総て否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬非投与時に対する本薬併用時のワルファリンの薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間] は、R 体のワルファリンで C_{max} : 1.047 [1.013, 1.082] 及び AUC_t : 1.008 [0.977, 1.041]、S 体のワルファリンで C_{max} : 1.043 [1.000, 1.088] 及び AUC_t : 1.017 [0.976, 1.060] であった。

(8) ジゴキシンの海外薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2 : 試験番号 20070750) <20■■年■■月～20■■年■■月>

18～55歳の健康成人男女（目標症例数 16 例）を対象に、本薬単回経口投与時に本薬がジゴキシンの薬物動態に与える影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ジゴキシリン 0.5mg を食直前に単回経口投与又はジゴキシリン 0.5mg 及び本薬 2.5g を食直前に単回経口投与することとされ、各投与期の間には 10 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 16 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は単独投与時 12.5% (2/16 例) 及び併用投与時 31.3% (5/16 例) に認められたが、治験薬との因果関係は総て否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬非投与時に対する本薬併用時のジゴキシリンの薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間] は C_{max} : 0.958 [0.875, 1.050] 及び AUC_t : 1.036 [0.986, 1.089] であった。

(9) シナカルセトとの海外薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3 : 試験番号 20070754) <20■■年■■月～20■■年■■月>

18～45歳の健康成人男女（目標症例数 40 例）を対象に、本薬単回経口投与時に本薬がシナカルセトの薬物動態に与える影響及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、シナカルセト塩酸塩 90mg を食事開始後 30 分に単回経口投与又はシナカル

セト塩酸塩 90mg 及び本薬 2.5g を食直前に単回経口投与することとされ、各投与期の間には 14 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 45 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団²³とされた。

安全性について、有害事象は単独投与時 27.3% (12/44 例) 及び併用投与時 42.9% (18/42 例) に認められ、副作用は単独投与時 22.7% (10/44 例) 及び併用投与時 33.3% (14/42 例) に認められた。単独又は併用投与時のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象は、「悪心」(単独投与時 6 例及び併用投与時 3 例)、「傾眠」(併用投与時 3 例)、「便秘」及び「浮動性めまい」(いずれも併用投与時 2 例)、「頭痛」(単独投与時 4 例及び併用投与時 1 例)及び「潮紅」(単独投与時 2 例)であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬非投与時に対する本薬併用時のシナカルセトの薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間] は C_{max} : 0.959 [0.859, 1.071] 及び AUC_t : 0.987 [0.907, 1.073] であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物間相互作用について

申請者は、本薬の薬物間相互作用について、以下のように考察している。

本薬は非吸収性であるため(「3. 非臨床に関する資料(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)、代謝及び消化管吸収に関連する薬物相互作用が生じる可能性はないと考えられ、本薬の薬理学的な特性である吸着能による、消化管内での併用薬剤との物理的な相互作用が懸念される。

慢性腎不全患者において本薬と併用頻度が高いと考えられる薬剤について、ラットを用いた非臨床試験(「3. 非臨床に関する資料(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的薬物相互作用」の項参照)及び臨床試験において検討した。その結果、ラットにおける検討において、レボフロキサシン、メトプロロール、シナカルセト及びガバペンチンでは単独投与時とビキサロマー併用投与時との間で血清中濃度にほとんど差が認められなかったことから、これら4種の薬物のラットにおける消化管吸収性は本薬との併用投与により影響を受けないと考えられた。なお、シナカルセトの薬物動態についてはヒトにおいても大きな影響を与えないことが明らかとなっている(「(9) シナカルセトとの海外薬物相互作用試験」の項参照)。一方、シプロフロキサシン、アトルバスタチン、エナラプリル及びベラパミルでは本薬併用投与時において AUC の低下が認められ、本薬がこれらの薬物を吸着することによってラットにおける消化管吸収率を低下させた可能性が示唆された。アトルバスタチン及びエナラプリルについては、ヒトにおいても本薬がこれらの薬物の体内動態に影響を及ぼすことが認められた(「(4) エナラプリルとの薬物相互作用試験」及び「(5) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験」の項参照)。ジゴキシシン及びワルファリンについては、ラットにおいて本薬併用投与時に血清中濃度の上昇が認められ、本薬がこれらの薬物の吸収過程に何らかの影響を及ぼした可能性が示唆されが、ヒトにおいては本薬がこれらの薬物の体内動態に影響を及ぼさなかった。

²³ 総投与症例 45 例のうち、同意撤回による中止例が 4 例、試験対象不適格又は有害事象による中止例が各 1 例認められたため、単独投与例の合計は 44 例、併用投与例の合計は 42 例であった

響を及ぼす可能性は認められなかった（「(7) ワルファリンとの海外薬物相互作用試験」及び「(8) ジゴキシンの海外薬物相互作用試験」の項参照）。以上を踏まえ、アトルバスタチン及びエナラプリルについて添付文書の相互作用の項で併用注意に関する注意喚起を行うことが適切と考えた。なお、ベラパミルについては、セベラマー塩酸塩処方患者におけるベラパミルの併用頻度を調査したところ、本薬の相互作用について候補化合物を検討した時点の2008年上期ではレナジェル錠及びフォスブロック錠ともにベラパミルとの併用頻度は0%であり、2011年上期においてもほとんど併用されていないこと（レナジェル錠0%及びフォスブロック錠2.1%）、ラットで得られた相互作用の影響の程度も大きくないことから、ヒトにおける薬物相互作用は検討しなかったものの、抗てんかん剤、ベラパミルを含む不整脈用剤等の経口薬剤を併用する際には、薬物動態の変化が安全性や有効性に臨床重大な影響を及ぼす可能性が考えられるため、添付文書上で注意喚起することとした。シプロフロキサシンについては、他のリン酸結合性ポリマーで、同時に服用した場合、シプロフロキサシンのバイオアベイラビリティが低下する結果も得られていることから、本薬においても添付文書上での注意喚起が必要と考えた。

また、ヒトではバルサルタンの薬物動態に本薬が影響を及ぼすことが認められたことから（「(6) バルサルタンとの薬物相互作用試験」の項参照）、バルサルタンを含む5種類のARB（バルサルタン、カンデサルタン シレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル及びイルベサルタン）の本薬への吸着率を検討したところ、本薬はいずれのARBも吸着し、ARBの薬物動態に対して影響を及ぼす可能性が示唆された「(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験 2) *in vitro* 薬物相互作用」の項参照）。本薬のARBの吸着率がリン酸存在下で低下したことから、ARBを食後に投与した場合、食事に含まれるリン酸の影響により消化管内でのARBの吸着率が低下することが示唆されているものの、ARBについても添付文書における注意喚起が必要と考えた。

なお、同効薬の炭酸カルシウム及び炭酸ランタン水和物との薬物相互作用については、本薬も含めいずれも消化管内においてイオン化した状態で食物中のリン酸と結合し、体内へ吸収されるリンを減らすことによって薬効を示すため、本薬と併用薬剤が結合してリン酸と結合できないことによる薬理効果の減弱を考慮する必要がある。しかし、本薬の無機イオンの吸着能について、各種陽イオンを用いて検討した結果（「2. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概要> (1) 効力を裏付ける試験 6) 吸着特性」の項参照）、本薬は一価から三価の陽イオンをいずれもほとんど吸着しなかったことから、炭酸カルシウムや炭酸ランタンと薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬の薬物動態学的特性及び吸着特性を勘案すると、消化管内における併用薬剤との薬物相互作用については注意すべきであると考えられる。本薬と薬物相互作用を起こす可能性があることが示唆された薬剤について添付文書において適切に注意喚起する予定であるが、薬物相互作用を検討した薬剤以外にも製造販売後には本薬と様々な薬剤が併用される可能性も考えられることから、製造販売後調査において、併用薬剤の情報を収集するとともに、本薬と他剤が併用

された患者と、それらの薬剤が併用されていない患者における安全性情報を比較する等により、薬物相互作用による影響を十分検討できるようにする必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 9 試験²⁴及び海外臨床試験 4 試験の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験

「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」に記載した臨床試験計 8 試験が安全性の評価に用いられた。試験の概略及び安全性については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

(2) 第Ⅱ相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 1585-CL-0002 (以下、「CL-0002 試験」) <20 年 月～20 年 月>)

20～74 歳で高リン血症を合併する血液透析 (以下、「HD」) 患者²⁵ (目標症例数 175 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検及びセベラマー塩酸塩対照非盲検の並行群間比較試験²⁶が国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、2～3 週間の washout 期²⁷の後に、プラセボ、本薬 1.5g/日、3g/日又は 4.5g/日、セベラマー塩酸塩 3.0g/日又は 6.0g/日²⁸を 1 日 3 回に分けて食直前に 4 週間経口投与することとされた。セベラマー塩酸塩群では、投与開始後 2 週間は開始用量を維持し、血清リン濃度の目標値を 3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満として、投与開始 1 及び 2 週後の血清リン濃度及び有害事象の発現状況等を勘案し、投与開始 2 週間後及び 3 週間後に治験責任医師又は治験分担医師の判断により用量調節が可能とされ、増減量用量はセベラマー塩酸塩として 750mg/日又は 1.5g/日とされた。

総投与症例 155 例 (プラセボ群 32 例、本薬 1.5g/日群 31 例、3.0g/日群 31 例、4.5g/日群 31 例及びセベラマー塩酸塩群 30 例) 全例が主たる有効性解析対象集団である Full Analysis Set (以下、「FAS」) 及び安全性解析対象集団とされた。

²⁴ 海外で日本人健康成人を対象に実施された ILY-1103 試験を含む

²⁵ 同意取得日の 12 週以上前から週 3 回の HD を受けており、同意取得日の 28 日以上前からシナカルセト塩酸塩が使用されておらず、リン吸着作用を有する薬剤、ビタミン D 製剤又はカルシトニン製剤の用法・用量の変更 (新規投与を含む) が行われていない患者。さらに、washout 期開始後 1 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満、又は washout 期開始後 2 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者

²⁶ 被験者はプラセボ群、本薬 1.5g/日群、本薬 3g/日群、本薬 4.5g/日群、セベラマー塩酸塩群のいずれかの群に無作為に割付けられた

²⁷ washout する前治療薬

1) Ca 製剤、Al 製剤、Mg 製剤、コレステミド等、リン結合作用を有する薬剤

2) セベラマー塩酸塩 (治験薬を除く)

3) ニセリトロール等の血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステラミン、ニコチン酸アミド)

4) カルシウム受容体作動薬 (シナカルセト塩酸塩)

5) その他、リン結合作用を有する薬剤、食品 (酢酸カルシウム、卵殻カルシウム、通電処理カキ殻粉末等)

なお、活性型ビタミン D 製剤及びカルシトニン製剤は併用可とされたが、治験期間中は用法・用量の変更 (新規投与を含む) は行わないこととされた

²⁸ 本登録基準を満たした時点の血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 8.0mg/dL 未満は 3.0g/日、8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満では 6.0g/日で経口投与を開始することとされた

有効性について、主要評価項目である投与終了時（投与4週後又は投与中止時）の血清リン濃度の投与開始時（0週）からの変化量を表17に示した。いずれの本薬用量群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な血清リン濃度の低下を示した（閉手順により検定の多重性を調整）。

<表17 投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量 (mg/dL) >

	プラセボ群 (32例)	本薬 1.5g/日群 (31例)	本薬 3.0g/日群 (31例)	本薬 4.5g/日群 (31例)	セベラマー塩酸塩群 (30例)
投与開始時 (0週) の血清リン濃度	8.19±1.370	8.21±1.092	8.25±1.404	7.95±1.017	8.26±1.724
投与終了時の血清リン濃度	8.43±1.884	7.45±1.430	6.90±1.484	6.19±1.170	5.94±1.363
血清リン濃度変化量	0.23±1.326	-0.76±1.055	-1.34±1.141	-1.75±1.211	-2.32±1.310
プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	—	-0.99 [-1.57, -0.41]	-1.56 [-2.15, -0.98]	-2.04 [-2.62, -1.46]	—
p値 ^{b)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	—

平均値±標準偏差

a) 投与開始時 (0週) の血清リン濃度を共変量とした共分散分析モデルより算出

b) 投与開始時 (0週) の血清リン濃度を共変量とした共分散分析モデルにおけるt検定、有意水準両側5%、閉手順により検定の多重性を調整

安全性について、有害事象はプラセボ群 59.4% (19/32例)、本薬 1.5g/日群 48.4% (15/31例)、3.0g/日群 48.4% (15/31例)、4.5g/日群 61.3% (19/31例) 及びセベラマー塩酸塩群 70.0% (21/30例) に認められ、副作用はプラセボ群 12.5% (4/32例)、本薬 1.5g/日群 19.4% (6/31例)、3.0g/日群 22.6% (7/31例)、4.5g/日群 25.8% (8/31例) 及びセベラマー塩酸塩群 30.0% (9/30例) に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象を表18に示した。いずれかの群で2例以上に認められた副作用は、「便秘」(本薬 1.5g/日群 3.2% (1/31例)、3.0g/日群 3.2% (1/31例)、4.5g/日群 9.7% (3/31例) 及びセベラマー塩酸塩群 10.0% (3/30例))、「腹部膨満」(プラセボ群 3.1% (1/32例)、本薬 1.5g/日群 3.2% (1/31例) 及びセベラマー塩酸塩群 6.7% (2/30例)) 及び「硬便」(本薬 3.0g/日群 3.2% (1/31例)、4.5g/日群 16.1% (5/31例) 及びセベラマー塩酸塩群 3.3% (1/30例)) であった。

<表18 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (32例)		本薬 1.5g/日群 (31例)		本薬 3.0g/日群 (31例)		本薬 4.5g/日群 (31例)		セベラマー塩酸塩群 (30例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	59.4%	19	48.4%	15	48.4%	15	61.3%	19	70.0%	21
鼻咽頭炎	21.9%	7	16.1%	5	3.2%	1	22.6%	7	46.7%	14
挫傷	0.0%	0	6.5%	2	0.0%	0	3.2%	1	3.3%	1
嘔吐	3.1%	1	3.2%	1	6.5%	2	0.0%	0	0.0%	0
便秘	3.1%	1	3.2%	1	3.2%	1	9.7%	3	10.0%	3
腹部膨満	3.1%	1	3.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2
関節痛	0.0%	0	0.0%	0	9.7%	3	0.0%	0	3.3%	1
硬便	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	1	16.1%	5	3.3%	1
下肢静止不能症候群	6.3%	2	0.0%	0	3.2%	1	0.0%	0	0.0%	0
シヤント閉塞	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2	0.0%	0

MedDRA /J ver.10.0

死亡例は認められず、重篤な有害事象はセベラマー塩酸塩群に「構語障害」が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 第Ⅱ相用量範囲検討試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 1585-CL-0006 (以下、「CL-0006 試験」)
 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

20~74 歳で高リン血症を合併する HD 患者²⁹ (目標症例数 60 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非対照非盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、2~3 週間の washout 期³⁰の後に、本薬 4.5g/日を 1 日 3 回に分けて食直前に 2 週間経口投与することとされ、2 週間後に本薬 4.5g/日、6.0g/日又は 7.5g/日に増量して 1 日 3 回に分けて食直前に 4 週間経口投与することとされた。

総投与症例 71 例 (本薬 4.5g/日群 24 例、6.0g/日群 24 例及び 7.5g/日群 23 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始後に有効性データのない 7.5g/日群の 1 例を除く 70 例 (本薬 4.5g/日群 24 例、6.0g/日群 24 例及び 7.5g/日群 22 例) が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時 (投与 6 週間後又は投与中止時) の血清リン濃度の投与開始時 (0 週) からの変化量を表 19 に示した。

<表 19 投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量 (mg/dL) >

	本薬 4.5g/日群 (24 例)	本薬 6.0g/日群 (24 例)	本薬 7.5g/日群 (22 例)
投与開始時 (0 週) の血清リン濃度	8.20±1.462	8.42±1.030	8.21±1.029
投与終了時の血清リン濃度	6.49±1.919	6.25±1.756	6.26±1.177
血清リン濃度変化量	-1.71±1.343	-2.17±1.271	-1.95±1.014

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は本薬 4.5g/日群 66.7% (16/24 例)、6.0g/日群 75.0% (18/24 例) 及び 7.5g/日群 60.9% (14/23 例) に認められ、副作用は本薬 4.5g/日群 16.7% (4/24 例)、6.0g/日群 25.0% (6/24 例)、7.5g/日群 26.1% (6/23 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 20 に示した。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、「便秘」 (本薬 4.5g/日群 12.5% (3/24 例)、6.0g/日群 8.3% (2/24 例) 及び 7.5g/日群 17.4% (4/23 例)) のみであった。

²⁹ 仮登録日の 12 週以上前から週 3 回の HD を受けており、仮登録日の 28 日以上前からシナカルセット塩酸塩が使用されておらず、リン吸着作用を有する薬剤、ビタミン D 製剤又はカルシトニン製剤の用法・用量の変更 (新規投与を含む) が行われていない患者。さらに、washout 期開始後 1 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満、又は washout 期開始後 2 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者

³⁰ washout する前治療薬

1) Ca 製剤、Al 製剤、Mg 製剤 (下剤を除く)、コレステミド等、リン結合作用を有する薬剤
 2) セベラマー塩酸塩
 3) ニセリトロール等の血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステラミン、ニコチン酸アミド)
 4) カルシウム受容体作動薬 (シナカルセット塩酸塩)
 5) その他、リン結合作用を有する薬剤、食品 (酢酸カルシウム、卵殻カルシウム、通電処理カキ殻粉末等)
 なお、活性型ビタミン D 製剤及びカルシトニン製剤は併用可とされたが、治験期間中は用法・用量の変更 (新規投与を含む) は行わないこととされた

<表 20 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象>

	本薬 4.5g/日群 (24例)		本薬 6.0g/日群 (24例)		本薬 7.5g/日群 (23例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	66.7%	16	75.0%	18	60.9%	14
便秘	12.5%	3	8.3%	2	17.4%	4
上気道の炎症	8.3%	2	8.3%	2	4.3%	1
関節痛	8.3%	2	4.2%	1	0.0%	0
筋痛	8.3%	2	4.2%	1	0.0%	0
四肢痛	8.3%	2	4.2%	1	0.0%	0
鼻咽頭炎	4.2%	1	12.5%	3	4.3%	1
医療機器内血栓	0.0%	0	0.0%	0	8.7%	2

MedDRA / J ver.10.0

死亡例は認められず、重篤な有害事象は3例（本薬 4.5g/日群 1例：「急性腎盂腎炎」、本薬 6.0g/日群 2例：「シャント機能不全」及び「菌血症」）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(4) 第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 1585-CL-0003 (以下、「CL-0003 試験」) <20 年 月～20 年 月>)

20歳以上で高リン血症を合併する HD 患者³¹ (目標症例数 120 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、2～4 週間の washout 期³²の後に、最大透析間隔後の透析終了後の食事摂取時から、本薬又はセベラマー塩酸塩を 1 日 3 回 12 週間食直前に経口投与することとされ、本薬は 1.5g/日から投与開始して 2 週間維持し、その後、血清リン濃度に応じて最大 7.5g/日までの範囲で表 21 に従い用量調節することとされた。セベラマー塩酸塩は本登録基準を満たした時点の血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 8.0mg/dL 未満の場合は 3.0g/日、8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の場合は 6.0g/日で投与開始して 2 週間維持し、その後、血清リン濃度に応じて最大 9.0g/日までの範囲で表 21 に従い用量調節することとされた。なお、本薬及びセベラマー塩酸塩ともに 2 週連続の用量調節は行わないこととされた。

³¹ washout 期開始予定日の 12 週以上前から週 3 回の HD を受けており、washout 期開始予定日の 28 日以上前からリン吸着作用を有する薬剤、食品及びニセリトロール等のリン低下作用を有する薬剤又はシナカルセト塩酸塩、活性型ビタミン D 製剤及びカルシトニン製剤の用法・用量の変更 (新規投与を含む) が行われていない患者。さらに、washout 期開始 1 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満、又は washout 期開始 2 週又は 3 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者

³² washout する前治療薬
 1) Ca 製剤、Al 製剤、Mg 製剤 (下剤を除く)、セベラマー塩酸塩 (治験薬を除く)、コレステミド、炭酸ランタン水和物等、リン結合作用を有する薬剤 (静注で使用する薬剤については併用可)
 2) ニセリトロール等の血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステラミン、ニコチン酸アミド)
 3) その他、リン結合作用を有する薬剤、食品 (酢酸カルシウム、卵殻カルシウム、通電処理カキ殻粉末等)
 なお、シナカルセト塩酸塩、活性型ビタミン D 製剤及びカルシトニン製剤は、治験期間中は用法・用量の変更 (新規投与を含む) は行わないこととされた。ただし、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、やむを得ない場合に限り用法・用量の変更を可とした

＜表 21 用量調節基準＞

血清リン濃度	投与量調節方法	
	本薬（最大用量 7.5g/日）	セベラマー塩酸塩（最大用量 9.0g/日）
6.0mg/dL を超える	1 回 500mg 増量 ^{a)}	1 回 250～500mg 増量 ^{a)}
3.5～6.0mg/dL	投与量を維持 ^{b)}	投与量を維持 ^{b)}
3.5mg/dL 未満	1 回 250～500mg 減量 ^{a)}	1 回 250～500mg 減量 ^{a)}

- a) 血清リン濃度が目標値（3.5～6.0mg/dL）から外れた場合でも、その直前の血清リン濃度が目標値内であれば、治験責任医師又は治験分担医師の判断で投与量の維持を可とした。
 b) 治験責任医師又は治験分担医師が用量変更を必要と判断した場合は用量変更を可とした。

総投与症例 110 例（本薬群 55 例及びセベラマー塩酸塩群 55 例）全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始後に有効性データのないセベラマー塩酸塩群の 2 例を除く 108 例（本薬群 55 例及びセベラマー塩酸塩群 53 例）が FAS とされ、治験薬服用日数不足（投与期間 4 週間未満）及び/又は服薬コンプライアンス不十分（服薬率 70%未満）に該当する 6 例³³を除く 104 例が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPS が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時（投与 12 週後又は投与中止時）の血清リン濃度を表 22 に示した。本薬群とセベラマー塩酸塩群の投与終了時の血清リン濃度の調整済み平均の差 [95%信頼区間]（本薬群－セベラマー塩酸塩群）は 0.31mg/dL [-0.13mg/dL, 0.76mg/dL]であり、95%信頼区間の上限が非劣性限界値の 1.0mg/dL を下回っていたことから、セベラマー塩酸塩群に対する本薬群の非劣性が検証された。

＜表 22 投与終了時の血清リン濃度（mg/dL）＞

	本薬群 (54 例)	セベラマー塩酸塩群 (50 例)
投与開始時（0 週）の血清リン濃度	7.85±1.539	8.11±1.236
投与終了時の血清リン濃度	5.84±1.242	5.58±1.046
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.31 [-0.13, 0.76]	

平均値±標準偏差

a) 投与開始時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析モデルにより算出

安全性について、有害事象は本薬群 72.7%（40/55 例）及びセベラマー塩酸塩群 89.1%（49/55 例）に認められ、副作用は本薬群 29.1%（16/55 例）及びセベラマー塩酸塩群 47.3%（26/55 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 23 及び表 24 に示した。

＜表 23 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象＞

	本薬群（55 例）		セベラマー塩酸塩群（55 例）	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	72.7%	40	89.1%	49
鼻咽頭炎	21.8%	12	29.1%	16
便秘	20.0%	11	29.1%	16
背部痛	9.1%	5	3.6%	2
挫傷	7.3%	4	0.0%	0
下痢	5.5%	3	3.6%	2
穿刺部位疼痛	5.5%	3	3.6%	2
硬便	5.5%	3	0.0%	0
上気道の炎症	5.5%	3	0.0%	0
処置による低血圧	3.6%	2	9.1%	5
腹部膨満	1.8%	1	12.7%	7
四肢痛	1.8%	1	5.5%	3
そう痒症	0.0%	0	5.5%	3

MedDRA / J ver.12.0

³³ 投与開始後に有効性データのない 2 例も含む

<表 24 いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用>

	本薬群 (55 例)		セベラマー塩酸塩群 (55 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	29.1%	16	47.3%	26
便秘	18.2%	10	29.1%	16
硬便	5.5%	3	0.0%	0
腹部膨満	1.8%	1	12.7%	7

MedDRA / J ver.12.0

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 5 例（本薬群 3 例〈「頭位性回転性めまい」、「慢性心不全・穿刺部位感染」及び「坐骨骨折」各 1 例〉及びセベラマー塩酸塩群 2 例〈「低血糖症」及び「肺炎」各 1 例〉）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(5) 長期投与試験 (5.3.5.2-2 : 試験番号 1585-CL-0004 〈以下、「CL-0004 試験」〉) <20 年 月～20 年 月>

20 歳以上で高リン血症を合併する HD 患者³⁴ (目標症例数 230 例以上) を対象に、本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が国内 27 施設で実施された。

用法・用量は、2～4 週間の washout 期³⁵の後に、最大透析間隔後の透析終了後の食事摂取時から、本薬を 1 日 3 回 48 週間食直前に経口投与することとされ、1.5g/日から投与開始して 2 週間維持し、その後、血清リン濃度に応じて最大 7.5g/日までの範囲で表 25 に従い用量調節することとされた。なお、治療期 12 週までは 2 週連続の用量調節を行わないこととされた。

<表 25 用量調節基準>

血清リン濃度	投与量調節方法
6.0mg/dL を超える	1 回 250～500mg 増量
3.5～6.0mg/dL	投与量を維持
3.5mg/dL 未満	1 回 250～500mg 減量

また、沈降炭酸カルシウムについては、以下の基準に該当する場合に限り併用可能とされた。

- 1) 治療期：血清補正 Ca 濃度低下 (8.4mg/dL 未満) を認めた場合又は予想される場合には、リン結合を目的としない、Ca 補給を目的とした沈降炭酸カルシウムの就寝時の投与を可とした。
- 2) 治療期 12 週以降：下記①及び②のいずれかに該当する場合、1 日投与量の上限を 3g/日として沈降炭酸カルシウムの食直後の併用を可とした。
 - ① 本薬を 7.5g/日投与しても血清リン濃度が目標値に達しない場合。

³⁴ washout 期開始予定日の 12 週以上前から週 3 回の HD を受けており、washout 期開始予定日の 28 日以上前からリン吸着作用を有する薬剤又はシナカルセット塩酸塩の用法・用量の変更 (新規投与を含む) が行われておらず、washout 期開始 1 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満、又は washout 期開始 2 週又は 3 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者

³⁵ washout する前治療薬

- 1) Ca 製剤、Al 製剤、Mg 製剤 (下剤を除く)、セベラマー塩酸塩、コレステミド、炭酸ランタン水和物等、リン結合作用を有する薬剤 (静注で使用する薬剤については併用可)
- 2) ニセリトロール等の血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステラミン、ニコチン酸アミド)
- 3) その他、リン結合作用を有する薬剤、食品 (酢酸カルシウム、卵殻カルシウム、通電処理カキ殻粉末等)

なお、活性型ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤及びシナカルセット塩酸塩は、治験期間中は用法・用量の変更 (新規投与を含む) は可能な限り行わないこととされた

② 血清リン濃度が目標値に到達せず、服薬コンプライアンスや有害事象等の理由により本薬を増量できない場合。

総投与症例 248 例全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始後に有効性データのない 5 例を除く 243 例が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、投与開始時（0 週）から投与終了時までの血清リン濃度変化量（平均値±標準偏差）は $-1.94\pm 1.545\text{mg/dL}$ であった。

安全性について、有害事象は 94.4%（234/248 例）に認められ、副作用は 29.4%（73/248 例）に認められた。5.0%以上に認められた有害事象を表 26 に示した。5.0%以上に認められた副作用は、「便秘」（21.0%〈52/248 例〉）のみであった。

<表 26 5.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群（248 例）			本薬群（248 例）	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	94.4%	234	背部痛	7.3%	18
鼻咽頭炎	47.2%	117	筋痙縮	6.0%	15
便秘	24.2%	60	皮膚剥脱	5.6%	14
挫傷	13.3%	33	気管支炎	5.6%	14
処置による低血圧	11.7%	29	穿刺部位疼痛	5.2%	13
シャント狭窄	11.3%	28	関節痛	5.2%	13
下痢	10.5%	26	四肢痛	5.2%	13
そう痒症	7.7%	19			

MedDRA / J ver.12.0

死亡例は 1 例（「敗血症」）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 23.0%（57/248 例）に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 27 に示した。このうち、急性胆嚢炎の 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。

<表 27 2 例以上に認められた重篤な有害事象>

	本薬群（248 例）			本薬群（248 例）	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	23.0%	57	急性胆嚢炎	0.8%	2
シャント狭窄	3.6%	9	糖尿病性壊疽	0.8%	2
シャント閉塞	2.0%	5	胃腸炎	0.8%	2
狭心症	1.2%	3	頸動脈狭窄	0.8%	2
心房細動	0.8%	2			

MedDRA / J ver.12.0

(6) 腹膜透析患者対象一般臨床試験（5.3.5.2-3：試験番号 1585-CL-0005〈以下、「CL-0005 試験」〉〈20██年██月～20██年██月〉）

20 歳以上で高リン血症を合併する腹膜透析（以下、「PD」）患者³⁶（目標症例数 30 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、2 週間の washout 期³⁷の後に、投与 0 週来院後の食事摂取時から、本薬を 1 日 3 回 12 週間食直前に経口投与することとされ、1.5g/日から投与開始して 2 週間継続し、そ

³⁶ washout 期開始予定日の 12 週以上前から PD（HD を併用している患者は除く）を受けており、washout 期開始予定日の 28 日以上前からリン吸着作用を有する薬剤、食品、ニセリトロール等のリン低下作用を有する薬剤又はシナカルセト塩酸塩の用法・用量の変更（新規投与を含む）が行われておらず、0 週来院時時の血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者

の後、2週毎に血清リン濃度に応じて最大7.5g/日までの範囲で表28を参考に治験責任医師又は治験分担医師の判断で用量調節することとされた。継続投与の基準³⁸を満たす場合、最長投与24週まで継続投与することとされた（継続投与期）。

<表28 用量調節基準>

血清リン濃度	投与量調節方法	
	投与12週まで(治療期)	投与12週から投与24週まで(継続投与期)
6.0mg/dLを超える	1回500mg増量	1回250～500mg増量
3.5～6.0mg/dL	投与量を維持	投与量を維持
3.5mg/dL未満	1回250～500mg減量	1回250～500mg減量

また、沈降炭酸カルシウムについては、以下の基準に該当する場合に限り併用可能とされた。

- 1) 治療期／継続投与期：血清補正Ca濃度低下（8.4mg/dL未満）を認めた場合又は予想される場合には、リン結合を目的としない、Ca補給を目的とした沈降炭酸カルシウムの就寝時の投与を可とした。
- 2) 継続投与期：下記①、②のいずれかに該当する場合、1日投与量の上限を3g/日として沈降炭酸カルシウムの食直後の併用を可とした。
 - ① 本薬を7.5g/日投与しても血清リン濃度が目標値に達しない場合。
 - ② 血清リン濃度が目標値に到達せず、服薬コンプライアンスや有害事象等の理由により本薬を増量できない場合。

総投与症例35例全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始後に有効性データのない1例を除く34例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。また、総投与症例35例のうち19例が継続投与期に移行した。

有効性について、主要評価項目である治療期終了時（投与12週後又は投与12週未満で中止した場合の中止時）の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は6.40±1.098mg/dLであった。投与開始時から投与終了時までの血清リン濃度変化量（平均値±標準偏差）は-1.36±1.232mg/dLであった。

安全性について、有害事象³⁹は82.9%（29/35例）、副作用は40.0%（14/35例）に認められた。2例以上に認められた有害事象を表29に示した。2例以上に認められた副作用は、「便秘」（11.4%〈4/35例〉）、「そう痒症」（8.6%〈3/35例〉）、「腹部不快感」（5.7%〈2/35例〉）、「腹部膨満」（5.7%〈2/35例〉）及び「悪心」（5.7%〈2/35例〉）であった。

³⁷ washout する前治療薬

- 1) Ca製剤、Al製剤、Mg製剤（下剤を除く）、セベラマー塩酸塩、コレステミド、炭酸ランタン水和物等、リン結合作用を有する薬剤（静注で使用する薬剤については併用可）
 - 2) ニセリトロール等の血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤（ニセリトロール、コレステラミン、ニコチン酸アミド）
 - 3) その他、リン結合作用を有する薬剤、食品（酢酸カルシウム、卵殻カルシウム、通電処理カキ殻粉末等）
- なお、活性型ビタミンD製剤、カルシトニン製剤では治験期間中の用法・用量の変更、シナカルセト塩酸塩ではwashout期開始日の28日以上前からの用法・用量（新規投与を含む）の変更を行わないこととされた

³⁸ 投与10週以降投与12週来院時まで以下に以下の基準を全て満たす患者

- ・ 投与12週以降の継続投与を希望した患者
- ・ 「個々の被験者の中止基準」に該当しない患者
- ・ 治験責任医師又は治験分担医師が継続投与を問題ないと判断した患者
- ・ 文書による継続投与に対する同意が得られている患者

³⁹ 継続投与期終了時まで

＜表 29 2 例以上に認められた有害事象＞

	本薬群 (35 例)			本薬群 (35 例)	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	82.9%	29	上腹部痛	5.7%	2
鼻咽頭炎	20.0%	7	下痢	5.7%	2
高血圧	17.1%	6	悪心	5.7%	2
そう痒症	14.3%	5	カテーテル留置部位感染	5.7%	2
便秘	11.4%	4	関節捻挫	5.7%	2
関節痛	11.4%	4	血中副甲状腺ホルモン増加	5.7%	2
嘔吐	8.6%	3	筋痙攣	5.7%	2
腹部不快感	5.7%	2	上気道の炎症	5.7%	2
腹部膨満	5.7%	2			

MedDRA / J ver.12.0

死亡例は認められず、重篤な有害事象は2例（「出血性脳梗塞」及び「急性心不全」各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

＜審査の概略＞

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、高リン血症に対する国内の薬物療法を踏まえた上で、本薬の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

2006年に日本透析医学会より発出されたSHPTガイドラインでは、リン吸着薬（炭酸カルシウム及びセベラマー塩酸塩）及び活性型ビタミンD製剤により、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度及び血清iPTH濃度の管理を行うよう推奨されている。リン吸着薬である炭酸ランタン水和物とカルシウム受容体作動薬であるシナカルセト塩酸塩はSHPTガイドライン発出時に未承認であったため記載されていないが、現在はこれらの薬剤も使用されている（日本透析医学会 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009年12月31日現在）。

リン吸着薬は大きくはカルシウム含有製剤（炭酸カルシウム等のカルシウム製剤）と非含有製剤（セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物）に分けられ、カルシウム含有リン吸着薬は基本的に血清カルシウム濃度が目標値よりも低い場合に優先して使用されるが、血清カルシウム濃度が目標値よりも高い場合や1日用量が3gを超える場合には使用が制限され、カルシウム非含有リン吸着薬の使用が優先される。本薬は、カルシウム非含有のセベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物と基本的には同じ臨床的位置付けと考えられ、本薬を含む3剤がそれぞれ相互に欠点を補完し合いながら、適切に透析患者の血清リン、カルシウム及びPTHをコントロールすることになると考えている。本薬はセベラマー塩酸塩と比べて腹部膨満感等の胃腸障害が少なく、セベラマー塩酸塩で認められる過塩素血症性の代謝性アシドーシスを引き起こす懸念がない等、セベラマー塩酸塩に比べて安全性上のベネフィットを有する。一方、服薬アドヒアランスの面では、セベラマー塩酸塩及び本薬よりも、チュアブル錠であり、かつ服薬錠数の少ない炭酸ランタン水和物の方が優れているため、服薬アドヒアランスを優先すべき場合には炭酸ランタン水和物が優先されるが、このような場合でも、ランタンの組織蓄積のリスクやチュアブル錠の咀嚼可能性等が懸念される場合は本薬を優先して使用することを考慮すべきと考えている。以上、カルシウム非含有のリン吸着薬であるこれらの3剤はそれぞれに特徴を

有することから、これら3剤の使い分けについては、それぞれの特徴を考慮して医師の判断のもとで選択されるものと考えられる。

なお、リン吸着薬は複数の薬剤が併用されることが多く、セベラマー塩酸塩単独で血清リン濃度をコントロールしている症例の割合は少ないことが報告されていることから（日本透析医学会 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2009年12月31日現在）、本薬も一部の患者では他のリン吸着薬と併用して血清リン濃度のコントロールを行うことが想定される。本薬では、少数例での検討ではあるが臨床試験において炭酸カルシウムと併用投与した時の安全性と有効性を確認していることから、本薬単独で血清リン濃度のコントロールが不十分な場合には、炭酸カルシウムとの併用も一つの治療の選択肢になりうると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬はセベラマー塩酸塩と同様のカルシウム非含有性ポリマーであり、CL-0003試験において、血清リン濃度低下効果について本薬群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が示されていることから、本薬はカルシウム非含有のリン吸着薬における選択肢の一つとして位置付けられるものと考えられる。安全性については、セベラマー塩酸塩で認められる過塩素血症性の代謝性アシドーシスを引き起こす懸念がないと考えられ、また、炭酸ランタン水和物投与時におけるランタンの組織蓄積といったリスクを本薬は有していない。しかし、検討された臨床試験において、本薬でも胃腸障害に起因する投与中止例が認められ、特にセベラマー塩酸塩の服薬を中止又は減量したことのある患者（以下、「セベラマー塩酸塩服薬困難例」）で発現率が高いこと、重篤な消化管出血も認められていることを踏まえると、胃腸障害に関しては本薬についてもセベラマー塩酸塩と同程度の注意喚起を行う必要があると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、HD患者における本薬の有効性は示されたと考える。一方、PD患者においては、十分な試験成績が得られたわけではないが、本薬投与により血清リン濃度が低下傾向にあることは示唆されていることを踏まえると、PD患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) HD患者における有効性について

① 血清リン濃度低下効果について

機構は、HD施行中の高リン血症患者を対象としたCL-0003試験において、主要評価項目である投与終了時（投与12週後又は投与中止時）の本薬群とセベラマー塩酸塩群の血清リン濃度の調整済み平均の差〔95%信頼区間〕は、主たる有効性解析対象集団であるPPSで0.31mg/dL [-0.13mg/dL, 0.76mg/dL]であり、95%信頼区間の上限が非劣性限界値の1.0mg/dLを下回っていたことから、本薬群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が示されたと考える。なお、有効性解析対象集団をFASとした場合の投与終了時の本薬群とセベラマー塩酸塩群の血清リン濃度の調整済み平均の差〔95%信頼区間〕は0.30mg/dL [-0.13mg/dL, 0.73mg/dL]であり、PPSと同様の傾向が認められた。

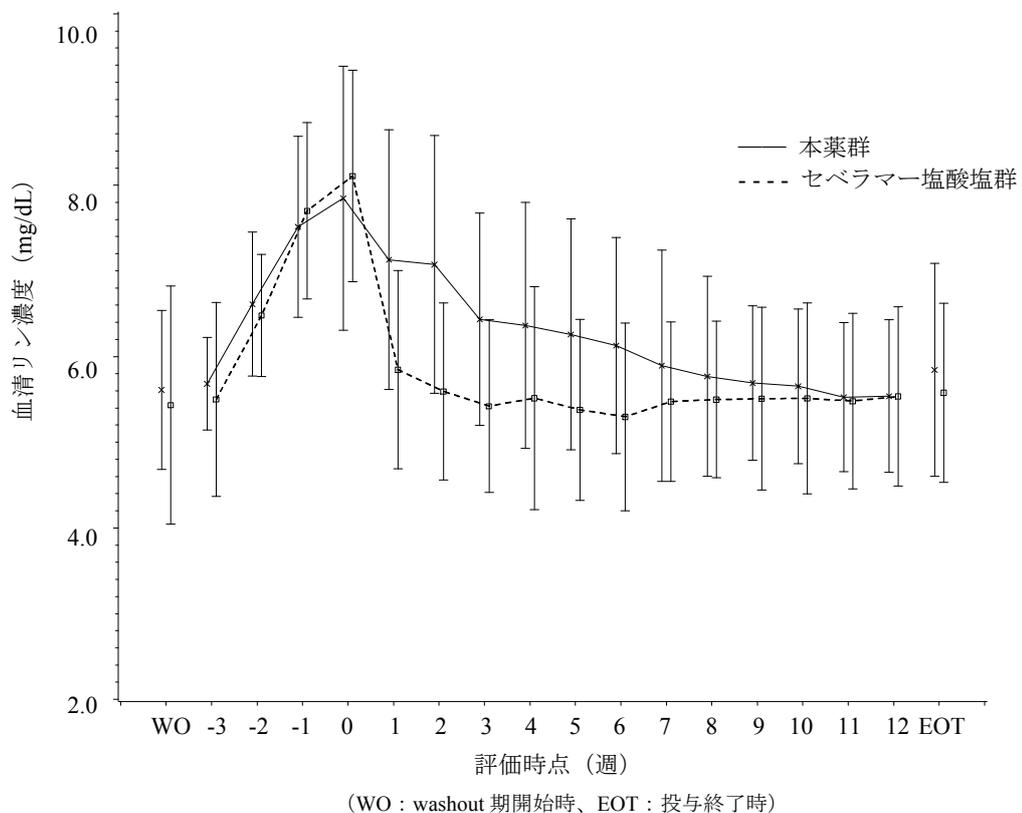
また、投与終了時（投与12週後又は投与中止時）の血清リン濃度の治療期開始時（0週）

からの変化量（平均値±標準偏差）は、本薬群-2.00±1.622mg/dL 及びセベラマー塩酸塩群 -2.53±1.583mg/dL であり、SHPT ガイドラインに基づく血清リン濃度目標値（3.5～6.0mg/dL）達成率（投与終了時〈投与 12 週後又は投与中止時〉）は、本薬群 72.2%（39/54 例）及びセベラマー塩酸塩群 68.0%（34/50 例）であり、いずれも大きな差異はないことを確認した。

なお、対照薬について、本薬と同様のカルシウム非含有性ポリマーであり、高リン血症の治療における臨床的位置付けが本薬と類似していると考えられ、医療現場において頻用されているセベラマー塩酸塩としたことは特に問題ないとする。

② 血清リン濃度の推移について

CL-0003 試験における血清リン濃度の経時的推移を図 1 に示した。



評価時点 (週)		WO	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EOT
症例数 (例)	本薬群	54	6	41	54	54	54	54	54	53	54	54	52	49	47	47	46	46	54
	セベラマー 塩酸塩群	50	2	37	50	50	50	50	50	48	50	49	48	49	49	49	47	48	50

< 図 1 第Ⅲ相比較試験 (CL-0003) における血清リン濃度推移 (平均値±標準偏差) >

申請者は、図 1 を踏まえ、本薬及びセベラマー塩酸塩投与時における血清リン濃度の経時的推移に関して、以下のように説明している。

CL-0003 試験における平均血清リン濃度の推移について、セベラマー塩酸塩群では血清リン濃度が速やかに低下し、投与開始 1 週目から血清リン濃度目標値（3.5～6.0mg/dL）が維持

されているのに対し、本薬群ではセベラマー塩酸塩群に比べて緩やかに低下し、投与開始後7週目に初めて血清リン濃度目標値まで低下した。これは、本薬群では胃腸障害の発現リスクを軽減するために開始用量を低めに設定したことに起因すると考える。

機構は、CL-0003 試験において、投与終了時の血清リン濃度について本薬群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が示されており、投与終了時の血清リン濃度目標値の達成率は本薬群とセベラマー塩酸塩群で同程度であることから、血清リン濃度に応じて本薬の用量を調節することにより、血清リン濃度目標値へ到達させることが可能であることは確認できたと考える。一方、図1から、本薬ではセベラマー塩酸塩と比べて血清リン濃度目標値までの到達に時間を要していることから、開始用量の妥当性については、用法・用量の項においてさらに議論したい（「(6) 用法・用量について」の項参照）。

③ 長期投与時の有効性について

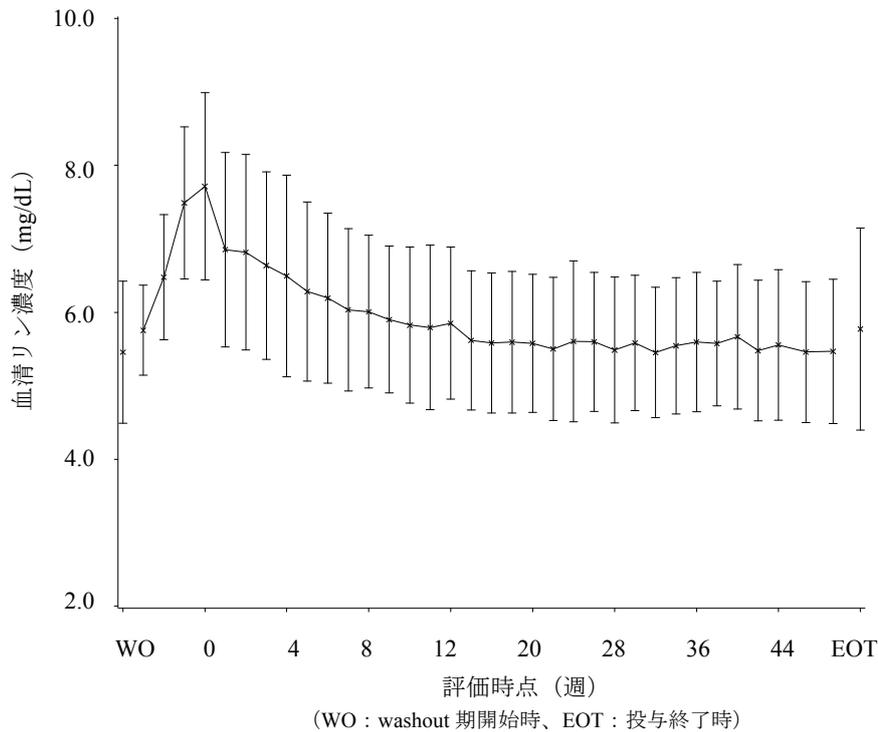
機構は、CL-0004 試験の成績より、用量調節がほぼ終了したと考えられる時期以降では、本薬一日投与量（表30）及び血清リン濃度（図2）に大きな変動は認められないことを確認した。

なお、投与終了時の血清リン濃度目標値（3.5～6.0mg/dL）達成率は62.6%（152/243例）であった。

<表30 CL-0004 試験における本薬の平均投与量の推移>

投与時期	例数	一日平均投与量 (g/日)
全体	243	3.36±1.435
0～4週	243	1.73±0.226
4～8週	231	2.67±0.811
8～12週	216	3.29±1.292
12～16週	213	3.64±1.548
16～20週	209	3.78±1.680
20～24週	208	3.90±1.711
24～28週	206	3.96±1.742
28～32週	199	4.00±1.764
32～36週	195	4.03±1.804
36～40週	190	4.07±1.824
40～44週	186	4.12±1.858
44～48週	181	4.10±1.812

平均値±標準偏差

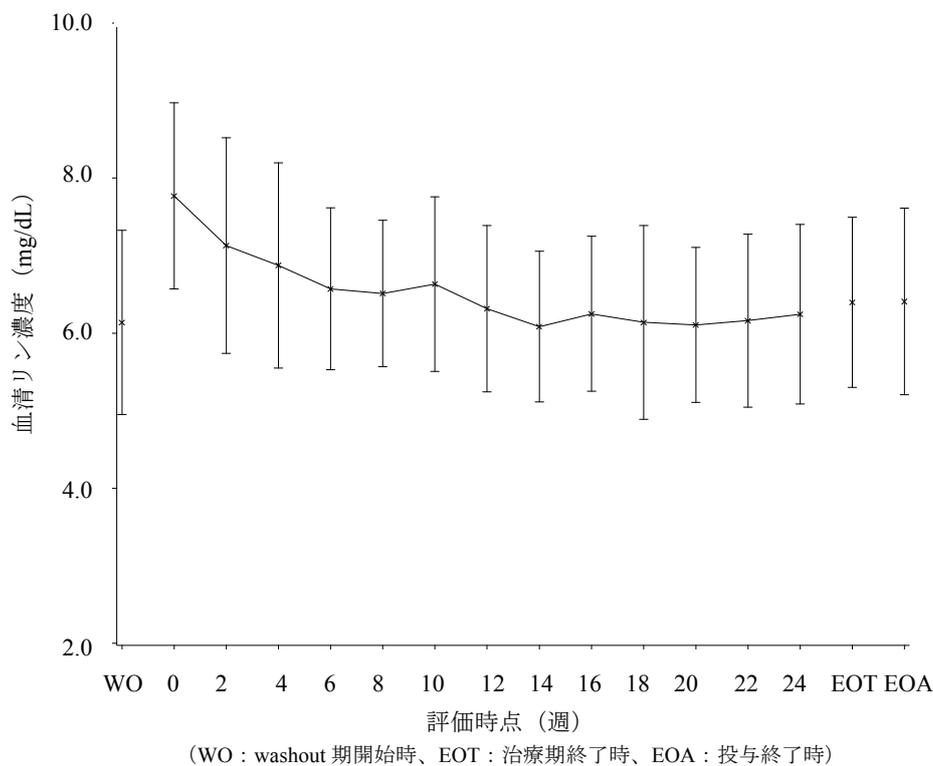


評価時点 (週)	WO	0	4	8	12	20	28	36	44	EOT
症例数 (例)	243	243	233	216	210	208	201	192	182	243

< 図 2 長期投与試験 (CL-0004) における血清リン濃度推移 (平均値±標準偏差) >

2) PD 患者における有効性について

PD 施行中の高リン血症患者を対象とした CL-0005 試験において、治療期終了時（投与 12 週後又は投与 12 週未満で中止した場合の中止時）の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は $6.40 \pm 1.098 \text{ mg/dL}$ と、その平均値は血清リン濃度目標値（ $3.5 \sim 6.0 \text{ mg/dL}$ ）に到達しておらず、投与開始時から投与終了時までの血清リン濃度の推移を図 3 に示したが、washout 期開始時の血清リン濃度 $6.14 \pm 1.188 \text{ mg/dL}$ まで低下しなかった。また、治療期終了時の血清リン濃度変化量（平均値±標準偏差）は -1.37 ± 1.160 であり、HD 患者を対象とした試験成績に比べて血清リン濃度変化量が小さい傾向が認められている。機構は、この原因について考察した上で、PD 患者においても有効性は期待できるのか説明するよう申請者に求めた。



評価時点 (週)	WO	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	EOT	EOA
症例数 (例)	34	34	34	33	32	32	32	32	19	18	18	18	18	18	34	34

<図3 PD患者対象一般臨床試験 (CL-0005) における血清リン濃度推移 (平均値±標準偏差) >

申請者は、以下のように回答した。

一般に、PD患者ではHD患者に比べて腎機能が残存しており(透析会誌42: 285-315, 2009)、体内へ吸収されたリンの一部を尿中へ排泄できるものの、PDによるリン除去能力がHDに比べて低いことから、リン吸着薬で除去しなければならないリンの量が多いと考えられる。また日本腎臓学会の食事療法基準(日腎会誌49: 871-878, 2007)では、PD患者ではHD患者と比較して食事リン摂取制限が緩く設定されていることから、HD患者よりもリン摂取量が多いと推察される。以上の理由から、PD患者ではHD患者に比べて血清リン濃度のコントロールが難しいと考えられる。

セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物のPD患者対象の試験では、表31に示すとおり、HD患者対象試験と比較して血清リン濃度変化量が小さい傾向が認められており、透析手法の異なる患者では、有効性の程度に違いが出る可能性が考えられた。以上より、PD患者では、HD患者と比較すると同じ投与量下での血清リン濃度低下効果が小さい可能性が考えられ、血清リン濃度の管理が難しいと思われる。

<表 31 高リン血症治療薬の HD 患者対象比較試験及び PD 患者対象試験における有効性の成績>

		本薬		セベラマー塩酸塩 ^{c)}		炭酸ランタン水和物 ^{d)}	
		HD ^{a)}	PD ^{b)}	HD	PD	HD	PD
血清リン濃度 (mg/dL)	投与例数	55 例	34 例	108 例	33 例	126 例	41 例
	投与期間	12 週	12 週	8 週	8 週	8 週	8 週
	目標値	3.5 以上 6.0 以下	3.5 以上 6.0 以下	4.0 以上 6.0 未満	4.0 以上 6.0 未満	3.5 以上 5.5 以下	3.5 以上 5.0 以下
	washout 期開始前 (平均値)	5.59	6.14	5.77	5.81	6.14	5.80
	治験薬投与前 (平均値)	7.84	7.77	7.96	7.45	8.35	7.16
	投与終了時 (平均値)	5.86	6.40	5.62	5.93	5.78	5.54
	投与開始前から投与終了時までの変化量 (平均値)	-1.97	-1.37	-2.33	-1.52	-2.58	-1.62
投与終了時平均投与量 (g/日)		4.78	4.42	5.09	5.04	1.702	1.367

a) CL-0003 試験 (FAS)

b) CL-0005 試験 (FAS) (治験期終了時 (投与 12 週又は投与 12 週未満で中止した場合の中止時))

c) セベラマー塩酸塩申請資料概要から引用

d) 炭酸ランタン水和物申請資料概要から引用

また、CL-0005 試験において、HD 患者を対象とした CL-0003 試験成績に比べて有効性が小さい傾向がみられた原因について、両試験間の本薬投与量及びベースラインの血清リン濃度の差異を検討した。

投与量について、治療期 (0~12 週) での本薬平均投与量は、CL-0005 試験で 3.22g/日、CL-0003 試験で 3.43g/日であり、CL-0005 試験で若干低かった。一方、投与量の推移は、CL-0003 試験では、投与週数が増えるに伴い一日平均投与量が多い患者の割合が増加していく傾向がみられ、最大用量の 7.5g/日投与が可能となる 8~12 週では、7.5g/日が投与された患者割合は、16.7~23.4%で推移した。CL-0005 試験でも、投与週数が増えるに従い、一日平均投与量が多い患者の割合が増加していく傾向がみられたが、最大用量の 7.5g/日投与が可能となる 8~12 週で 7.5g/日が投与された患者割合は 6.3%であり、CL-0003 試験より低かった。増量基準について、CL-0005 試験では、CL-0003 試験のように血清リン濃度に応じて必ず増量するよう規定されておらず、一部の患者では、医師の判断で十分量まで投与量を増量していなかった。増量しなかった理由は、すべてが安全性上の判断ではなく、増量可能と考えられる患者もいたことから、この増量基準の違いが、CL-0005 試験では CL-0003 試験と比較して血清リン濃度低下作用が小さかった一因と考えられる。

SHPT ガイドラインの血清リン濃度管理目標値 (3.5~6.0mg/dL) は、HD 患者対象の研究から設定されたもので、PD 患者に関しては設定の妥当性を示すエビデンスは乏しいとされている。CL-0005 試験では、医療現場においては PD 患者でも SHPT ガイドラインを参考に血清リン濃度の管理が行われていると考え、また、できる限り背景要因の差を小さくした状態で PD 患者における本薬の有効性及び安全性を HD 患者と比較するために、血清リン濃度目標値を HD 患者対象試験と同じ 3.5~6.0mg/dL に設定したが、結果的に SHPT ガイドラインに基づいて設定した血清リン濃度目標値に従った増量判断が行われなかった可能性もあると考えられる。

また、CL-0005 試験において治療期終了時に血清リン濃度目標値まで到達しなかった理由について検討した。

CL-0005 試験における washout 期開始前の血清リン濃度 (平均値±標準偏差) は 6.14±1.188mg/dL であり、血清リン濃度目標値より高かった。また、投与 0 週の血清リン濃度

が 8.0mg/dL 以上の割合は CL-0005 試験では 41.2% (14/34 例) と、セベラマー塩酸塩の PD 患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験の 8.0mg/dL 以上の割合である 18.2% (6/33 例) と比較して高く、他剤と比較してベースラインの血清リン濃度が高かった可能性が考えられた。以上より、治療期終了時の血清リン濃度が目標値まで低下しなかった要因としては、CL-0005 試験で組み入れられた患者集団のベースラインの血清リン濃度が高かったこと、CL-0003 試験のように強制増量の手法をとっていなかったために、医療現場でガイドライン等による明確な管理目標値が設定されていない PD 患者に対して医師判断により増量されなかったこと等が考えられる。

CL-0005 試験では、血清リン濃度 (平均値±標準偏差) は、治療期終了時 (6.40±1.098mg/dL) は投与開始時 (7.77±1.199mg/dL) より低く、washout 期開始前の値 (6.14±1.188mg/dL) 近くまで低下しており、本薬による PD 患者に対する血清リン濃度低下作用は示されたと考える。

一方で、CL-0005 試験において選択除外基準関連の理由で本登録前に脱落した患者が 41.2% (26/63 例) と、CL-0003 試験の 20.9% (32/153 例) に比べて多く、両試験ともに脱落理由の多くは血清リン濃度が選択基準を満たさなかったことによるものであり、特に CL-0005 試験では、血清リン濃度が選択基準である 6.0mg/dL まで上昇しなかったために脱落した患者が多かったことから、CL-0005 試験で検討された集団は一般の PD 患者と比較して血清リン濃度が低い集団が除かれた集団であった可能性も考えられる。したがって、組入れ基準等を変更して一般的な PD 患者をより反映した集団で試験を実施することで、現時点で設定している本薬の用法・用量で適切に血清リン濃度を低下させることが確認できると考えることから、例数、選択除外基準、増量判断基準を見直したうえで、PD 患者を対象とした非盲検、非対照の製造販売後臨床試験の実施を検討したいと考えている。

機構は、以下のように考える。

CL-0005 試験の結果に関して、医師の判断により増量の要否を判断することが許容されていたこと等、試験デザイン上の問題が有効性へ影響を及ぼした可能性があることは理解するものの、血清リン濃度目標値 (3.5~6.0mg/dL) 達成率は治療期終了時で 35.3% (12/34 例) であり、治療期終了時の平均血清リン濃度も目標値を超えていることから、臨床的に十分意義のある血清リン濃度の低下作用が CL-0005 試験から示されたとまでは判断できないと考える。一方で、治療期終了時の血清リン濃度が投与開始時より低下する傾向は示されていることから (図 3)、本薬は、血清リン濃度に基づいて投与量を調節することで、PD 患者に対しても血清リン濃度を低下させる作用を有していると考えられる。

以上を踏まえると、本薬を投与し、血清リン濃度に応じて本薬の投与量を調節することで、PD 患者に対する本薬の有効性について期待はできると考えられる。なお、申請者の提案している製造販売後臨床試験については、非盲検非対照で、予定例数 30 例、投与期間 12 週間と限定されたものであり、PD 患者に対する有効性の検証を目的としたものではない。したがって、PD 患者については申請者の計画している製造販売後臨床試験を実施するよりは、臨床現場の様々な症例における長期間投与時の安全性、及び血清リン濃度の低下作用を確認できる規模の調査症例数を設定した製造販売後調査を実施し、情報収集する方が有益であると考え

る。また、当該調査から得られた情報については速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

(3) 血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度に及ぼす影響について

1) 血清カルシウム濃度への影響について

申請者は、以下のように説明している。

患者を対象とした国内臨床試験（CL-0002 試験、CL-0003 試験、CL-0004 試験、CL-0005 試験及び CL-0006 試験）では、表 32 に示したとおり、いずれの投与群においても、血清補正カルシウム濃度は高リン血症の前治療薬の washout 期開始時から投与開始時にかけて低下する傾向がみられたが、投与開始時と投与終了時ではほとんど変化を認めなかった。

<表 32 患者を対象とした臨床試験における血清補正カルシウム濃度 (mg/dL) >

		washout 期開始時		投与開始時 (0 週時)		投与終了時	
		例数	血清補正カルシウム濃度	例数	血清補正カルシウム濃度	例数	血清補正カルシウム濃度
CL-0002 試験 (FAS)	プラセボ群	32	9.79±0.582	32	9.53±0.923	32	9.34±0.988
	本薬 1.5g/日群	31	9.75±0.630	31	9.13±0.779	31	9.18±0.739
	本薬 3.0g/日群	31	9.81±0.637	31	9.39±0.758	31	9.44±0.654
	本薬 4.5g/日群	31	9.69±0.746	31	9.45±0.845	31	9.35±0.799
	セベラマー塩酸塩群	30	9.64±0.641	30	9.34±0.625	30	9.34±0.639
CL-0006 試験 (FAS)	本薬 4.5g/日群	24	9.62±0.843	24	9.03±0.634	24	9.16±0.773
	本薬 6.0g/日群	24	9.58±0.759	24	9.09±0.986	24	9.28±0.791
	本薬 7.5g/日群	22	9.90±0.573	22	9.31±0.743	22	9.46±0.701
CL-0003 試験 (PPS)	本薬群	54	9.09±0.635	54	8.66±0.661	54	8.89±0.641
	セベラマー塩酸塩群	50	9.19±0.550	50	8.70±0.637	50	8.86±0.544
CL-0004 試験 (FAS)	本薬群	243	9.28±0.674	243	8.74±0.758	243	9.07±0.712
CL-0005 試験 (FAS)	本薬群	34	9.57±0.802	34	9.07±0.808	34	9.36±0.718

平均値±標準偏差

機構は、CL-0003 試験におけるシナカルセト塩酸塩を併用している患者での血清補正カルシウム濃度の推移、CL-0004 試験におけるカルシウムの補充目的に炭酸カルシウムの追加投与が行われた患者数及び割合も踏まえた上で、本薬投与開始後の低カルシウム血症発現の状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

CL-0003 試験でシナカルセト塩酸塩を併用していた患者（本薬群 7 例及びセベラマー塩酸塩群 6 例）の血清補正カルシウム濃度（平均値±標準偏差）の推移について、0 週（治療期開始日）及び 12 週時点では、本薬群でそれぞれ 9.10±0.569mg/dL 及び 9.22±0.614mg/dL、セベラマー塩酸塩群でそれぞれ 8.88±0.708mg/dL 及び 9.13±0.640mg/dL であり、両投与群において 12 週時では 0 週（治療期開始日）と比べて低下せず、いずれの時点でも SHPT ガイドラインの管理目標値の範囲内（8.4～10.0mg/dL）であった。このことから、本薬とシナカルセト塩酸塩との併用時に低カルシウム血症が発現するリスクは小さく、セベラマー塩酸塩と大きな差はないと考えられた。

一方、CL-0004 試験において、カルシウムの補充目的で炭酸カルシウムの併用が行われた患者の割合は 22.2%（55/248 例）であったが、リン吸着薬の前治療薬種類別にカルシウム補

充が行われた患者の割合を検討したところ、前治療が炭酸カルシウム単独の患者では 22.2% (22/99 例)、炭酸カルシウムとセベラマー塩酸塩併用の患者では 25.0% (28/112 例)、セベラマー塩酸塩単独の患者では 9.7% (3/31 例) と、前治療が炭酸カルシウム単独の患者及び炭酸カルシウムとセベラマー塩酸塩併用の患者では、前治療がセベラマー塩酸塩単独の患者よりもカルシウム補充が行われた割合が高かった。前治療で炭酸カルシウムを使用していた患者では、CL-0004 試験で炭酸カルシウムを中止することによりカルシウム負荷が除かれた結果、血清補正カルシウム濃度が低下したことが原因と考えられた。

カルシウム負荷が除かれたために起こる血清補正カルシウム濃度の低下は、カルシウム非含有リン吸着薬である本薬、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の共通の特性であると考えられる。低カルシウム血症が認められた場合の対処方法としては、SHPT ガイドラインに従い、活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与若しくは増量を行うことが妥当と考えられる。また、シナカルセト塩酸塩使用時にはシナカルセト塩酸塩の添付文書に従って、活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与又は増量を行い、必要に応じてシナカルセト塩酸塩の減量又は中止も考慮すべきと考えられる。

なお、血清補正カルシウム濃度の低下に対する注意喚起については、カルシウム非含有リン吸着薬のセベラマー塩酸塩や炭酸ランタン水和物と同様に、添付文書の「重要な基本的注意」の項で、低カルシウム血症に対する対処方法を注意喚起することで対応可能と考える。

機構は、カルシウム非含有のリン吸着薬である本薬は、低カルシウム血症の発現リスクを有すると考えられるが、国内臨床試験成績から、セベラマー塩酸塩と比べて低カルシウム血症の発現リスクに大きな差はない結果が得られていると考える。したがって、他のカルシウム非含有のリン吸着薬と同様に、添付文書において適切に注意喚起することで対応可能とする申請者の見解に特に問題はないと考える。

2) 血清 iPTH 濃度への影響について

申請者は、以下のように説明している。

患者を対象とした国内臨床試験 (CL-0002 試験、CL-0003 試験、CL-0004 試験、CL-0005 試験及び CL-0006 試験) の各投与群での血清 iPTH 濃度の推移を表 33 に示した。各投与群において、血清 iPTH 濃度は高リン血症の前治療薬の washout 後に上昇したが、CL-0002 試験のプラセボ群を除き、投与開始時 (0 週時) 以降にさらに上昇する傾向はみられなかった。

<表 33 患者を対象とした臨床試験における血清 iPTH 濃度 (pg/mL) >

		washout 期開始時		投与開始時 (0 週時)		投与終了時	
		例数	血清 iPTH 濃度	例数	血清 iPTH 濃度	例数	血清 iPTH 濃度
CL-0002 試験 (FAS)	プラセボ群	32	229.7±202.1	32	333.6±255.5	31	369.9±298.8
	本薬 1.5g/日群	31	212.2±155.9	31	337.2±198.7	30	334.9±206.9
	本薬 3.0g/日群	31	255.1±322.4	31	392.7±325.8	30	367.0±348.8
	本薬 4.5g/日群	31	223.1±196.4	31	332.1±217.0	30	315.0±262.8
	セベラマー塩酸塩群	30	292.9±198.2	30	421.1±242.5	29	361.7±214.5
CL-0006 試験 (FAS)	本薬 4.5g/日群	24	169.9±113.9	24	285.2±174.8	24	269.7±177.3
	本薬 6.0g/日群	24	225.5±121.7	24	356.3±196.2	23	319.3±166.1
	本薬 7.5g/日群	22	249.5±211.6	22	372.8±192.0	21	355.8±159.4
CL-0003 試験 (PPS)	本薬群	54	186.5±140.7	54	306.8±211.2	54	300.1±206.4
	セベラマー塩酸塩群	50	148.7±104.3	50	264.0±169.0	50	209.8±129.4
CL-0004 試験 (FAS)	本薬群	243	166.8±174.4	243	258.7±206.9	234	255.6±253.6
CL-0005 試験 (FAS)	本薬群	34	240.9±219.7	34	297.6±173.7	33	288.8±226.2

平均値±標準偏差

機構は、CL-0003 試験及び CL-0004 試験において、washout 後に上昇した血清 iPTH 濃度が本薬投与開始以降に低下せず、投与終了時まで SHPT ガイドラインの推奨する管理目標値 (60 ~180pg/mL) を超える高値で推移しているが、血清 iPTH 濃度が高値で推移した原因、並びに血清 iPTH 濃度が長期間高値で推移することの影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬群の血清 iPTH 濃度が高値で推移した原因並びにセベラマー塩酸塩との傾向の違いを考察するため、CL-0003 試験について、以下の検討を行った。

治療期開始日 (0 週時) の血清 iPTH 濃度別⁴⁰又は血清リン濃度別⁴¹に血清 iPTH 濃度の推移を検討したところ、0 週時の血清 iPTH 濃度又は血清リン濃度に拘わらず、本薬群及びセベラマー塩酸塩群ともに投与終了時の血清 iPTH 濃度は washout 期開始日のレベルまで低下しなかった。また、血清 iPTH 濃度の推移において、全体での解析と 0 週時の血清 iPTH 濃度別の解析は同様の傾向ではあるものの、本薬群では 0 週時に血清 iPTH 濃度が 500pg/mL 以上の部分集団では、血清 iPTH 濃度の低下を認めたことから、臨床上問題となるような血清 iPTH 濃度の上昇を来す可能性は低いと考えた。

次に、血清リン濃度の 0 週時から投与後早期 (4 週時) までの変化量別⁴²に 0 週時から投与終了時までの血清 iPTH 濃度変化量 (平均値±標準偏差) を検討したところ、0 週から 4 週時までの血清リン濃度変化量が -2.0mg/dL 未満の患者集団では本薬群で -69.3±142.38pg/mL、セベラマー塩酸塩群で -67.4±96.40pg/mL であり、同程度であった。しかしながら、0 週時から 4 週時までの血清リン濃度変化量が -2.0mg/dL 以上 0.0mg/dL 未満の患者集団ではセベラマー塩酸塩群で -18.6±76.92pg/mL であるのに対し、本薬群で 3.4±55.43pg/mL と低下が認められず、0 週から 4 週時までの血清リン濃度変化量が 0.0mg/dL 以上の患者集団においても、本薬群 5 例及びセベラマー塩酸塩 2 例での検討ではあるが、セベラマー塩酸塩群の 2 例ではそれぞれ

⁴⁰ 治療期開始日 (0 週時) の血清 iPTH 濃度 (pg/mL) が、60 未満、60 以上 180 以下、180 超 300 以下、300 超 500 以下、500 超 1,000 以下、1,000 超の 6 つの部分集団で検討

⁴¹ 治療期開始日 (0 週時) の血清リン濃度 (mg/dL) が、6.0 未満、6.0 以上 7.0 未満、7.0 以上 8.0 未満、8.0 以上 9.0 未満、9.0 以上 10.0 未満、10.0 以上の 6 つの部分集団で検討

⁴² 4 週時の血清リン濃度変化量 (mg/dL) が、-2.0 未満、-2.0 以上 0.0 未満、0.0 以上の 3 つの部分集団で検討

-116pg/mL 及び-54pg/mL⁴³と低下したのに対し、本薬群では 126.4±100.55pg/mL と増加した。

したがって、0 週から 4 週時までの血清リン濃度変化量の違いが、その後の血清 iPTH 濃度の推移に影響した可能性は否定できないと考えられた。

さらに、血清 iPTH 濃度に影響を与える可能性がある背景因子（炭酸カルシウム前治療の有無、シナカルセト塩酸塩前治療の有無、活性型ビタミン D 製剤前治療の有無、透析液カルシウム濃度及び SHPT 合併の有無）により部分集団解析を実施した。炭酸カルシウム前治療の有無については、前治療が無の患者集団では、本薬群及びセベラマー塩酸塩群ともに 0 週以降に血清 iPTH 濃度の低下を認めたが、前治療有の患者集団では、本薬群では血清 iPTH 濃度の若干の増加を認めたのに対してセベラマー塩酸塩群では低下した。透析液カルシウム濃度については、2.5mEq/L 以上 2.75mEq/L 未満の患者集団では本薬群の血清 iPTH 濃度の増加が認められたが、3.0mEq/L 以上の患者集団では本薬群及びセベラマー塩酸塩群ともに血清 iPTH 濃度の低下が認められた。2.75mEq/L 以上 3.0mEq/L 未満の患者集団では例数が少なく評価が困難であった。その他の背景因子での部分集団解析は、全体の成績と大きく変わらなかった。したがって、「炭酸カルシウム前治療の有無」と「透析液カルシウム濃度」の背景因子による血清 iPTH 濃度の推移への影響が示唆されたが、本薬投与中に血清 iPTH 濃度の増加が認められた患者集団では試験組入れ前と比べてカルシウム負荷が少なくなっていたことから、このことが一因となり本薬群の血清 iPTH 濃度が上昇した可能性があるかと推察された。

以上より、本薬投与開始後の血清 iPTH 濃度の推移について、0 週時の血清 iPTH 濃度及び血清リン濃度による影響は明らかではなかったが、0 週時から 4 週時までの血清リン濃度変化量が影響した可能性が考えられ、本薬群がセベラマー塩酸塩群よりも血清リン濃度を目標値内に低下させるまでに時間を要したことが、その後の血清 iPTH 濃度の推移に影響を与えた可能性は否定できないと考えられた。また、背景因子別の部分集団解析の結果では、炭酸カルシウム前治療の有無と透析液カルシウム濃度で血清 iPTH 濃度の推移に影響する結果が認められており、本薬投与中に血清 iPTH 濃度の増加が認められた患者集団では試験組入れ前と比べてカルシウム負荷が少なくなっていたことが本薬群の血清 iPTH 濃度を上昇させた可能性があるかと推察された。

血清 iPTH 濃度が高値で推移した場合の対処方法として、SHPT ガイドラインでは、血清リン及び血清補正カルシウム濃度が管理目標値内で、血清 iPTH 濃度が管理目標値上限を大きく超える場合には、まず活性型ビタミン D 製剤を用いて血清 iPTH 濃度の低下を図ることとされており、また、SHPT ガイドラインに記載されていないが、カルシウム製剤が投与される場合もある。カルシウム受容体作動薬（シナカルセト塩酸塩）については、SHPT ガイドラインが作成された時点では国内で未承認であったためガイドラインには記載されていないが、血清 iPTH 濃度高値かつ血清補正カルシウム値が低値でない場合に選択肢の一つとなる。したがって、血清 iPTH 濃度が高値で推移した場合の対処方法として、添付文書の「使用上の注意」の項に、カルシウム受容体作動薬による対処法を記載し、SHPT の治療について更なる情報提供を行うこととする。

このような対処方法は、カルシウム非含有のリン吸着薬に共通すると考えるが、CL-0003

⁴³ 2 例での検討のため、個別値を示した

試験での本薬群の血清 iPTH 濃度は臨床上問題となるレベルでなかったものの、セベラマー塩酸塩群に比べて本薬群で血清 iPTH 濃度が高値で推移したことから、セベラマー塩酸塩投与時に比べて活性型ビタミン D 製剤の投与量が多くなる等、対処内容が異なる可能性は否定できない。しかし、医療現場で本薬が使用される際には臨床試験と異なり、リン吸着薬の washout は行われず、より早期に血清リン濃度の適正化が図られること、活性型ビタミン D 製剤等による処置が制限されないこと等を考慮すると、医療現場では臨床試験と同様の推移とはならない可能性があることから、製造販売後調査において、SHPT に対する処置や血清 iPTH 濃度のデータ等を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

CL-0003 試験において本薬群の血清 iPTH 濃度が高値で推移した理由について、本薬投与中のカルシウム負荷が少ないことを挙げているが、CL-0003 試験ではセベラマー塩酸塩も同じくカルシウム負荷が少ないものの血清 iPTH 濃度は低下傾向を示している。また、0 週時から 4 週時までの血清リン濃度変化量が影響した可能性についても、セベラマー塩酸塩群では 0 週時から 4 週時までの血清リン濃度変化量が小さい場合 (-2.0mg/dL 以上 0.0mg/dL 未満及び 0.0mg/dL 以上) においても、本薬群より血清 iPTH 濃度が大きく低下している。したがって、本薬群の血清 iPTH 濃度が高値で推移した原因は十分に説明されていないと考える。

医療現場では、CL-0003 試験と異なり、本薬だけでなく他の併用薬を用いて SHPT の治療を行うことが可能であること、また、SHPT に対する処置方法について添付文書等によって情報提供される予定であることから、今般得られた結果が臨床使用上大きな問題になる可能性は低いと考えるが、製造販売後調査において、本薬投与時の SHPT の状況について確認する必要があると考える。

(4) 安全性について

機構は、以下の 1) ~7) の検討より、本薬はセベラマー塩酸塩で認められる過塩素血症性の代謝性アシドーシスを引き起こす懸念は少ないと考えられるものの、検討された臨床試験において、本薬でも胃腸障害に起因する投与中止例が認められ、特にセベラマー塩酸塩服薬困難例で発現率が高いこと、重篤な消化管出血も認められていることから、胃腸障害に関してはセベラマー塩酸塩と同様、適切に注意喚起する必要があると考える。また、長期投与時の安全性について、今後も製造販売後調査で情報収集していく必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) セベラマー塩酸塩との比較について

機構は、本薬とセベラマー塩酸塩との安全性の比較について、提出された試験成績から、主に以下の点を確認した。なお、胃腸障害の発現状況については、「3) 胃腸障害関連の有害事象について」の項において詳細に検討した。

CL-0002 試験において、有害事象はプラセボ群 59.4% (19/32 例)、本薬 1.5g/日群 48.4% (15/31 例)、本薬 3.0g/日群 48.4% (15/31 例)、本薬 4.5g/日群 61.3% (19/31 例) 及びセベラマー塩酸塩群 70.0% (21/30 例) に認められ、各本薬群では、セベラマー塩酸塩群より発現率が低か

った。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は<提出された資料の概略>の表18に示したとおりであり、本薬4.5g/日群の硬便を除いて、いずれの事象もセベラマー塩酸塩群と比べて発現率が同程度か低い傾向にあった。

CL-0003試験において、有害事象は本薬群72.7% (40/55例) 及びセベラマー塩酸塩群89.1% (49/55例) に認められ、本薬群ではセベラマー塩酸塩群より発現率が低かった。器官別大分類では、表34に示したとおり、いずれの投与群においても胃腸障害の発現率が最も高かったが、本薬群でセベラマー塩酸塩群に比べて特に発現率が高い傾向にある事象は認められなかった。いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象は<提出された資料の概略>の表23に示したとおりであり、本薬群でセベラマー塩酸塩群に比べて発現率が顕著に高い事象は認められなかった。重篤な有害事象については、本薬群で3例、セベラマー塩酸塩群で2例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、また、投与中止に至った有害事象は、本薬群で3例(「慢性心不全」、「便秘」及び「坐骨骨折」各1例)、セベラマー塩酸塩群で7例(「腹部膨満」3例、「嘔吐」2例、「便秘」、「下痢」、「消化不良」、「変色便」、「悪心」及び「肺炎」各1例)と、本薬群よりもセベラマー塩酸塩群で多く認められた。

<表34 CL-0003試験における有害事象(器官別大分類)の発現状況>

器官別大分類	本薬群 (55例)		セベラマー塩酸塩群 (55例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	72.7%	40	89.1%	49
胃腸障害	40.0%	22	50.9%	28
感染症及び寄生虫症	27.3%	15	43.6%	24
傷害、中毒及び処置合併症	18.2%	10	18.2%	10
筋骨格系及び結合組織障害	14.5%	8	14.5%	8
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	12.7%	7	9.1%	5
全身障害及び投与局所様態	9.1%	5	9.1%	5
皮膚及び皮下組織障害	5.5%	3	12.7%	7
臨床検査	5.5%	3	3.6%	2
心臓障害	5.5%	3	0.0%	0
神経系障害	3.6%	2	5.5%	3
眼障害	1.8%	1	5.5%	3
耳及び迷路障害	1.8%	1	1.8%	1
生殖系及び乳房障害	1.8%	1	0.0%	0
免疫系障害	1.8%	1	0.0%	0
肝胆道系障害	1.8%	1	0.0%	0
腎及び尿路障害	1.8%	1	0.0%	0
代謝及び栄養障害	0.0%	0	5.5%	3
精神障害	0.0%	0	3.6%	2
血管障害	0.0%	0	1.8%	1
血液及びリンパ系障害	0.0%	0	0.0%	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物	0.0%	0	0.0%	0

2) 長期投与時の安全性について

長期投与試験(CL-0004試験及びCL-0005試験)を併合した際の、発現時期別での有害事象全体及び器官別大分類の胃腸障害に関する発現率を表35に示した。

<表 35 発現時期別の有害事象発現率（長期投与試験〈CL-0004 試験及び CL-0005 試験〉併合）>

	例数	有害事象全体		胃腸障害	
		発現率	例数	発現率	例数
0～4 週	283	41.0%	116	16.6%	47
4～8 週	269	36.4%	98	9.7%	26
8～12 週	253	39.9%	101	11.9%	30
12～16 週	243	38.7%	94	9.5%	23
16～20 週	228	36.0%	82	4.8%	11
20～24 週	227	40.5%	92	8.4%	19
24～28 週	224	38.4%	86	4.9%	11
28～32 週	204	42.2%	86	5.4%	11
32～36 週	197	35.0%	69	3.0%	6
36～40 週	192	40.1%	77	6.3%	12
40～44 週	189	32.8%	62	4.8%	9
44～48 週	184	33.7%	62	7.6%	14
48 週～	150	8.0%	12	0.7%	1
全期間	283	92.9%	263	50.5%	143

機構は、胃腸障害については投与初期に発現率が高い傾向にあること、長期間投与するにつれて有害事象の発現率が上昇する傾向は認められていないことを確認した。

3) 胃腸障害関連の有害事象について

① 国内臨床試験における発現状況について

申請者は、以下のように説明している。

国内臨床試験（CL-0002 試験、CL-0003 試験、CL-0004 試験、CL-0005 試験及び CL-0006 試験）を併合した際の本薬投与時の器官別大分類「胃腸障害」の有害事象（以下、「胃腸障害関連の有害事象」）の発現状況を表 36 に示した。5 試験併合の本薬群で発現率が 2.0%以上であった胃腸障害関連の有害事象は、「便秘」（17.7%〈89/502 例〉）、「下痢」（6.6%〈33/502 例〉）、「嘔吐」（3.8%〈19/502 例〉）、「腹部不快感」（3.4%〈17/502 例〉）、「硬便」（3.0%〈15/502 例〉）及び「歯周炎」（2.0%〈10/502 例〉）であった。投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象は 26 例に認められ、CL-0004 試験で認められた「口腔扁平苔癬」の 1 例を除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。重症度別では、ほとんどの有害事象が軽度であり、重度の事象はなかった。重篤な胃腸障害関連の有害事象は 5 例（「虚血性大腸炎」、「結腸ポリープ」、「出血性腸憩室」、「食道潰瘍」及び「出血性胃腸潰瘍」各 1 例）に認められ、いずれも CL-0004 試験で認められた。このうち虚血性大腸炎」、「出血性腸憩室」及び「食道潰瘍」では治験薬との因果関係は否定されなかった。

<表 36 国内臨床試験を併合した際の本薬投与時の胃腸障害関連の有害事象の発現状況>

	5 試験併合 (502 例)	
	発現率	例数
有害事象全体	79.7%	400
胃腸障害関連の有害事象	40.2%	202
軽度	37.1%	186
中等度	3.2%	16
重度	0.0%	0
胃腸障害の副作用	23.9%	120
投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象	5.2%	26
重篤な胃腸障害関連の有害事象	1.0%	5

長期投与試験（CL-0004 試験及び CL-0005 試験）の併合解析及び CL-0003 試験における発現時期別の胃腸障害関連の有害事象発現率を表 35 及び表 37 に示した。長期投与に伴い胃腸障害関連の有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

<表 37 発現時期別の胃腸障害関連の有害事象発現率（CL-0003 試験）>

	本薬群					セベラマー塩酸塩群				
	例数	有害事象全体		胃腸障害		例数	有害事象全体		胃腸障害	
		発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
0～1 週	55	12.7%	7	10.9%	6	55	38.2%	21	27.3%	15
1～2 週	55	18.2%	10	9.1%	5	53	20.8%	11	9.4%	5
2～3 週	55	12.7%	7	7.3%	4	52	13.5%	7	3.8%	2
3～4 週	54	9.3%	5	5.6%	3	52	15.4%	8	3.8%	2
4～5 週	54	18.5%	10	0.0%	0	51	13.7%	7	3.9%	2
5～6 週	54	14.8%	8	1.9%	1	50	16.0%	8	4.0%	2
6～7 週	54	9.3%	5	3.7%	2	50	18.0%	9	4.0%	2
7～8 週	52	28.8%	15	7.7%	4	50	20.0%	10	6.0%	3
8～9 週	50	12.0%	6	0.0%	0	49	14.3%	7	4.1%	2
9～10 週	49	16.3%	8	4.1%	2	49	18.4%	9	0.0%	0
10～11 週	48	8.3%	4	0.0%	0	49	24.5%	12	4.1%	2
11～12 週	46	17.4%	8	4.3%	2	49	16.3%	8	0.0%	0
12 週～	41	12.2%	5	2.4%	1	44	4.5%	2	0.0%	0
全期間	55	72.7%	40	40.0%	22	55	89.1%	49	50.9%	28

セベラマー塩酸塩との比較について、CL-0002 試験における胃腸障害関連の有害事象の発現率は、プラセボ群 18.8% (6/32 例)、本薬 1.5g/日群 19.4% (6/31 例)、3.0g/日群 22.6% (7/31 例)、4.5g/日群 29.0% (9/31 例) 及びセベラマー塩酸塩群 33.3% (10/30 例) と、各本薬群はセベラマー塩酸塩群より低かった。重篤な有害事象で胃腸障害関連の有害事象は認められず、投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象は、プラセボ群で「上腹部痛」1 例、本薬 4.5g/日群で「便秘」3 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

CL-0003 試験における胃腸障害関連の有害事象の発現率は、本薬群 40.0% (22/55 例) 及びセベラマー塩酸塩群 50.9% (28/55 例) であり、本薬群はセベラマー塩酸塩群より低かった。重篤な有害事象で胃腸障害関連の有害事象は認められず、投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象は、本薬群では「便秘」1 例のみ認められたが、セベラマー塩酸塩群では 6 例（「腹部膨満」3 例、「嘔吐」2 例、「悪心」、「消化不良」、「便秘」、「下痢」及び「変色便」各 1 例）認められた。また、CL-0003 試験において最も多く認められた胃腸障害関連の有害事象は、本薬群及びセベラマー塩酸塩群ともに「便秘」で、本薬群 20.0% (11/55 例) 及びセベラマー塩酸塩群 29.1% (16/55 例) に認められた。このうち本薬群の 1 例は、治験薬投与終了後にセベラマー塩酸塩 7.5g/日の投与を開始したことにより発現し、治験担当医師により治験薬との関連性が否定されていることから、実質的に本薬投与により発現した「便秘」は 10 例であった。また、「硬便」が本薬群で 3 例に認められ、セベラマー塩酸塩群では認められなかったが、硬便は便性状が変化しているものの便秘に至るものではなく、便秘と比べてより軽い状態であると考えられる。したがって、便秘と硬便を併せて考えた場合、本薬群とセベラマー塩酸塩群で発現率に大きな差はなく、胃腸障害の内容としては、セベラマー塩酸塩群と比較し本薬群で軽い傾向が認められたと考える。また、腹部膨満の発現

率が本薬群で 1.8% (1/55 例) 及びセベラマー塩酸塩群で 12.7% (7/55 例) と、両投与群で明らかな差がみられたことは、セベラマー塩酸塩と本薬の膨潤の程度の違いによると考える。

以上、国内臨床試験成績から、本薬群ではセベラマー塩酸塩群と比較して胃腸障害の発現率が低く、腹部膨満の発現率が本薬群で明らかに低いこと等、胃腸障害の内容が本薬群で軽い傾向が認められることから、本薬はセベラマー塩酸塩に比べて安全性面での利点があると考えられる。しかしながら、本薬はセベラマー塩酸塩と同様の作用機序を有しており、セベラマー塩酸塩と同様の重大な副作用の懸念が否定できない。セベラマー塩酸塩では、添付文書の「重大な副作用」の項において、「虚血性腸炎及び消化管出血」と記載され、注意喚起がなされていることから、より慎重な対応を行うため、本薬の添付文書の「重大な副作用」の項においても、これらの事象を記載するとともに、「使用上の注意」の項においても関連事項を記載し注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験で本薬群に認められた主な有害事象はセベラマー塩酸塩と同様に胃腸障害であるが、セベラマー塩酸塩投与時と比べて発現率が低い傾向にあること、また、長期投与時に発現率が上昇する傾向は認められないことを確認した。しかしながら、本薬投与時に虚血性腸炎及び消化管出血等の重篤な胃腸障害の有害事象が認められていることから、申請者も説明しているように、本薬についてもセベラマー塩酸塩と同様に、添付文書において十分な注意喚起をする必要があると考える。また、今後も製造販売後調査において本薬投与時の胃腸障害関連の有害事象の発現状況について重点的に確認していく必要があると考える。

② 前治療薬としてのセベラマー塩酸塩の投与状況による胃腸障害関連の有害事象の発現状況について

機構は、高リン血症の前治療薬としてのセベラマー塩酸塩の投与状況による、胃腸障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

CL-0003 試験及び CL-0004 試験の本薬群における胃腸障害関連の有害事象の発現状況について、前治療薬としてセベラマー塩酸塩の使用の有無別での結果を表 38 に示した。両試験の本薬群において、セベラマー塩酸塩の前治療無しの患者で、前治療有りの患者と比較して胃腸障害関連の有害事象の発現率が高い傾向がみられた。

また、前治療時のセベラマー塩酸塩の投与量別に検討した結果、CL-0003 試験及び CL-0004 試験の本薬群において、セベラマー塩酸塩の投与量が 3.0g/日未満の患者で、3.0g/日以上 6.0g/日未満の患者と比較して胃腸障害関連の有害事象の発現率が高くなる傾向がみられた。

以上の結果から、前治療薬にセベラマー塩酸塩が使用されている患者では、使用歴の無い患者に比べて本薬投与時の胃腸障害関連の有害事象の発現率が低く、更に、前治療時のセベラマー塩酸塩の投与量が多い患者で低くなる傾向がみられた。この理由として、本薬がセベラマー塩酸塩と同様のポリマーであることから、前治療薬としてセベラマー塩酸塩を使用している患者では、ある程度ポリマーに対する慣れが存在する可能性が考えられた。

さらに、セベラマー塩酸塩では、胃腸障害のために投与を継続できない場合や投与量を十分に増量できない場合があることから、CL-0004 試験において、セベラマー塩酸塩服薬困難例に対する本薬の安全性評価を行った（表 38）。その結果、セベラマー塩酸塩の服薬を中止又は減量したことが有る集団では、無い集団に比べて胃腸障害関連の有害事象の発現率が高かったことから、セベラマー塩酸塩服薬困難例では、セベラマー塩酸塩や本薬のようなリン酸結合性ポリマー投与により消化器系の有害事象が発現しやすく、これらのポリマーに対する忍容性が低いと考えられた。しかしながら、セベラマー塩酸塩の服薬を中止又は減量したことの有る患者 31 例のうち、投与中止に至った有害事象は 14 例（「便秘」10 例、「口渇」、「胆嚢炎」、「急性胆嚢炎」及び「頭痛」各 1 例）に発現し、胆嚢炎を除き治験薬との因果関係は否定されなかったが、残る 17 例中 14 例は試験を完了しており、このうち 12 例では投与終了時の血清リン濃度は目標値（3.5～6.0mg/dL）内であった。以上より、少なくともセベラマー塩酸塩服薬困難例の約半数の患者では、中止を要する有害事象の発現がなく本薬投与を継続できたことから、本薬はセベラマー塩酸塩の服薬が困難な患者に対しても治療を継続できる可能性を有していると考ええる。

＜表 38 前治療薬としてのセベラマー塩酸塩の投与状況による胃腸障害関連の有害事象の発現状況（CL-0003 及び CL-0004 試験）＞

層別因子		CL-0003 試験						CL-0004 試験		
		本薬群 (55 例)			セベラマー塩酸塩群 (55 例)			本薬群 (248 例)		
		例数	発現率	発現例数	例数	発現率	発現例数	例数	発現率	発現例数
セベラマー塩酸塩 前治療	無	24	45.8%	11	32	56.3%	18	102	60.8%	62
	有	31	35.5%	11	23	43.5%	10	146	47.9%	70
セベラマー塩酸塩 投与量	3.0g/日未満	18	44.4%	8	14	35.7%	5	97	49.5%	48
	3.0g/日以上 6.0g/日未満	10	20.0%	2	7	71.4%	5	45	44.4%	20
	6.0g/日以上	3	33.3%	1	2	0.0%	0	2	50.0%	1
セベラマー塩酸塩 服薬中止・減量歴	無	—	—	—	—	—	—	217	52.1%	113
	有	—	—	—	—	—	—	31	61.3%	19

機構は、CL-0003 試験及び CL-0004 試験における、前治療薬としてのセベラマー塩酸塩の投与状況別の胃腸障害関連の有害事象の発現状況を確認した。特に、前治療薬としてセベラマー塩酸塩の服薬を中止・減量したことの有る患者については、無い患者と比べて胃腸障害関連の有害事象が発現しやすい傾向にあり、投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象が約半数に認められていることから、これらの患者における本薬の安全性について過度に主張することのないよう適切に注意喚起すべきと考える。また、製造販売後調査において、高リン血症の前治療薬の種類別の安全性について情報収集していく必要があると考える。

4) 代謝性アシドーシスへの影響について

類薬のセベラマー塩酸塩で懸念されている代謝性アシドーシス悪化のリスクについて、CL-0003 試験での投与開始時から投与終了時の血液ガス検査の pH 値（平均値±標準偏差）は、本薬群では 7.3593±0.04321 から 7.3745±0.04800 と増加したが、セベラマー塩酸塩群では 7.3565±0.04658 から 7.3370±0.04657 と低下した。HCO₃⁻についても、本薬群では 19.81±2.046mEq/L から 21.12±2.197mEq/L と投与開始時に比べて投与終了時に増加したのに対

し、セベラマー塩酸塩群では $20.59 \pm 3.210 \text{ mEq/L}$ から $18.83 \pm 2.731 \text{ mEq/L}$ と低下しており、セベラマー塩酸塩群で代謝性アシドーシスの悪化傾向が認められた。CL-0002 試験及び CL-0004 試験の本薬群でも pH 及び HCO_3^- の低下は認められなかった。

機構は、国内臨床試験成績において、本薬投与時にセベラマー塩酸塩で懸念されている代謝性アシドーシス悪化のリスクは認められていないことを確認した。

5) リン以外の物質の吸着による影響について

申請者は、国内臨床試験 5 試験（CL-0002 試験、CL-0003 試験、CL-0004 試験、CL-0005 試験及び CL-0006 試験）から、本薬投与に伴う吸着により変動する可能性があるビタミン類関連及び血液凝固系⁴⁴、コレステロール関連⁴⁵、総胆汁酸、金属類⁴⁶の各項目について、以下のように説明している。

ビタミン類関連の項目について、葉酸は全ての本薬群及びセベラマー塩酸塩群で低下した。ビタミン A は、CL-0002 試験の本薬 3.0g/日群で増加傾向を示したものの、その他の本薬群及びセベラマー塩酸塩群では大きな変化は認められなかった。ビタミン D について、1,25-ジヒドロキシビタミン D は、CL-0004 試験で増加傾向が認められたが、その他の本薬群及びセベラマー塩酸塩群では大きな変化は認められず、25-ヒドロキシビタミン D はいずれの投与群でもほとんど変化しなかった。ビタミン E についても、全ての本薬群及びセベラマー塩酸塩群でほとんど変化は認められなかった。なお、これらの項目で認められた変動は、いずれも基準範囲内の変動か正常方向への変動であった。

ビタミン K 吸着による血液凝固系に対する影響については、プロトロンビン時間（以下、「PT」）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）が検討されたが、全ての本薬群で大きな変化は認められず、CL-0002 試験及び CL-0003 試験のセベラマー塩酸塩群でも大きな変化は認められなかった。

コレステロール関連の検査項目、総胆汁酸及び金属類の Cu については、HDL コレステロール及び CL-0002 試験の本薬 1.5g/日群で総コレステロールに変動がみられなかったことを除き、国内 5 試験の全ての本薬群で低下が認められたが、いずれも基準範囲内の変動か正常方向への変動であった。

以上、臨床試験において本薬投与により一部の項目で変動がみられたものの、いずれも基準範囲内の変動か正常方向への変動であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

機構は、リン以外の物質の吸着による影響について、類薬のセベラマー塩酸塩では、脂溶性ビタミン（A、D、E 及び K）や葉酸塩の吸収障害に関する注意喚起を行っており、ビタミン K の吸収障害の観点から、出血傾向を有する患者を慎重投与の対象としているが、本薬で

⁴⁴ 脂溶性ビタミン（ビタミン A、D 及び E）及び葉酸について検討され、ビタミン K については食事の影響を受けるため直接測定は行わず、ビタミン K 吸収障害に関連する血液凝固系（プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間）について検討された

⁴⁵ 総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールについて検討された

⁴⁶ Cu 及び Zn について検討された

も同様の注意喚起を行う必要がないか申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

脂溶性ビタミンは胆汁酸とともにミセルを形成して吸収されるため、これらの吸収に関しては、リン酸結合性ポリマーの胆汁酸吸着能が主に寄与すると考えられる。ヒト胆汁中における主要な6種の胆汁酸の最大吸着能を検討した *in vitro* 試験 (1585-PH-1010) では、本薬はセベラマー塩酸塩の約半分の吸着能であったことから (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 6) 吸着特性」の項参照)、本薬はセベラマー塩酸塩に比べて脂溶性ビタミンの吸収阻害を起こしにくい可能性が示唆された。

非臨床毒性試験では、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験 (1585-TX-0002～1585-TX-0007) において血液凝固系への影響を検討したところ、本薬はPT及びAPTTに影響を及ぼさなかった。ラット反復投与毒性試験 (1585-TX-0002) では、比較対照としてセベラマー塩酸塩群を設定したが、2週間投与終了時において、セベラマー塩酸塩群では、PT及びAPTTはプラセボ群に比べそれぞれ3倍及び8倍の延長が認められた。

臨床試験におけるビタミン類関連及び血液凝固系への影響については、上述のとおりであり、臨床試験において本薬投与により一部の項目で変動がみられたものの、いずれも基準範囲内の変動か正常方向への変動であり、臨床的に問題となるものではないと考えられた。なお、「血中葉酸減少」の有害事象がCL-0004試験で1例認められたが、投与期間中に回復した。

以上より、本薬投与による脂溶性ビタミン (ビタミンA、D、E及びK) の吸収阻害の可能性は低いと考えられ、添付文書での注意喚起の必要性は低いと考える。また、葉酸については、セベラマー塩酸塩ではカルボキシル基を2つ有する葉酸と結合しその吸収を阻害することが懸念されており、また、高コレステロール血症の治療に用いられるコレステリド、コレステラミン等のポリマー製剤でも同様の吸収阻害が懸念され、添付文書上で注意喚起されているが、本薬の臨床試験における葉酸の低下はいずれの試験も基準範囲内の変動であったため、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。したがって、脂溶性ビタミンと同様、添付文書での注意喚起の必要性は低いと考える。

なお、セベラマー塩酸塩の出血傾向を有する患者に関する慎重投与の注意喚起については、セベラマー塩酸塩の国内臨床試験では血清中のビタミンKの低下又は血液凝固系検査項目への影響は認められていないが、非臨床毒性試験で血液凝固能への影響を認めていたことから設定されている。本薬では非臨床毒性試験と臨床試験のいずれにおいても血液凝固能への影響を示唆する結果は認められていないことから、本薬の添付文書で出血傾向を有する患者について慎重投与に設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験では本薬はセベラマー塩酸塩に比べて胆汁酸の吸着能が小さく、血液凝固系の影響が認められなかったこと、臨床試験の本薬群において、脂溶性ビタミン (A、D及びE)

及び血液凝固系検査項目の大きな変化は認められなかったこと、葉酸については、臨床試験において基準範囲内での変動であったことから、セベラマー塩酸塩と同様の注意喚起を行う必要はないとする申請者の見解は理解可能と考える。しかし、セベラマー塩酸塩と比べて小さいとはいえ、本薬が胆汁酸の吸着能を有することが非臨床試験で示されていることから、その注意喚起の要否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお、本薬の製造販売後調査において、脂溶性ビタミン及び葉酸欠乏症の発現状況について確認していく必要があると考える。

6) PD 患者における安全性について

申請者は、以下のように説明している。

PD 患者を対象とした CL-0005 試験において、有害事象の発現率は 82.9% (29/35 例) であり、発現率が 10.0%以上の有害事象は「鼻咽頭炎」、「高血圧」、「そう痒症」、「便秘」及び「関節痛」であった（「<提出された資料の概略>表 29」参照）。器官別大分類では「胃腸障害」が 31.4% (11/35 例)、「感染症及び寄生虫症」が 25.7% (9/35 例) に認められた。胃腸障害関連の有害事象で 2 例以上に認められたものは「便秘」、「嘔吐」、「腹部不快感」、「腹部膨満」、「上腹部痛」、「下痢」及び「悪心」であったが、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象として「出血性脳梗塞」及び「急性心不全」が各 1 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。有害事象の多くは治験薬投与後 12 週までに発現し、本薬の長期投与に伴い発現率が増加する傾向は認められなかった。

以上より、PD 患者を対象とした CL-0005 試験での有害事象の発現状況は、HD 患者を対象とした CL-0003 試験及び CL-0004 試験での有害事象の発現状況と大きく変わらないと考えられた。

機構は、PD 患者対象の CL-0005 試験において認められた有害事象に関して、HD 患者対象の試験成績と比較して特段問題となる差異は認められていないことを確認した。国内では PD 患者数が少なく、臨床試験での PD 患者に対する検討例数は CL-0005 試験の 35 例と限られていることから、PD 患者における安全性については、製造販売後に情報を集積していく必要があると考える。

7) 炭酸カルシウム併用時の安全性について

CL-0004 試験及び CL-0005 試験における血清リン濃度調節目的での炭酸カルシウムの併用有無別の有害事象の発現状況を表 39 に示した。CL-0004 試験では、血清リン濃度調節目的での炭酸カルシウムの併用有無別の有害事象全体の発現状況について大きな差は認められなかったが、胃腸障害に関しては、炭酸カルシウム併用有りの部分集団で若干発現率が高い傾向が認められた。CL-0005 試験では、炭酸カルシウムを併用した患者は 5 例のみであったため、有害事象の発現の傾向を評価するのは困難であるが、炭酸カルシウム併用有りの部分集団で有害事象の発現率が高かった。炭酸カルシウム併用有りの部分集団で発現した有害事象のほ

とんどは、炭酸カルシウムの併用前に発現した有害事象であった。CL-0005 試験で炭酸カルシウム使用開始以降に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「上腹部痛」、「嘔吐」及び「不眠症」（各 1 例）であったが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

＜表 39 炭酸カルシウムの併用の有無別による本薬投与時の有害事象の発現状況 (CL-0004 試験及び CL-0005 試験)＞

層別因子		CL-0004 試験 (248 例)					CL-0005 試験 (35 例)				
		例数	有害事象全体		胃腸障害		例数	有害事象全体		胃腸障害	
			発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
血清リン濃度調節の為の炭酸カルシウム併用	無	211	93.8%	198	51.2%	108	30	80.0%	24	23.3%	7
	有	37	97.3%	36	64.9%	24	5	100.0%	5	80.0%	4

機構は、炭酸カルシウム併用時の安全性について検討された臨床試験では特段大きな問題は認められていないことを確認した。医療現場では実際にはカルシウム非含有のリン吸着薬である本薬と炭酸カルシウムは併用して使用されることも想定されるため、今後も製造販売後調査において併用時の有害事象の発現状況を収集していくことが適切と考える。

(5) 効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の検討を踏まえ、本薬の効能・効果について、「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」と設定することは差し支えないと考えるが、本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、申請者は、XXXXXXXXXX 本薬の開発については XXXXXXXXXX と説明している。

(6) 用法・用量について

機構は、本薬の開始用量、用量範囲及び用量調節方法等について、以下のような検討を行ったが、用法・用量については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) HD 患者について

① 開始用量について

機構は、CL-0003 試験において、投与終了時の血清リン濃度において本薬群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が示されているものの、本薬群ではセベラマー塩酸塩群よりも血清リン濃度の低下に時間を要していること（「(2) 有効性について」の項 図 1 参照）から、血清リン濃度が高値で数週間維持されることによる影響を考察し、本薬の開始用量として 1.5g/日とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

血清リン濃度が高値で維持された場合に考えられる臨床上的デメリットとしては、異所性石灰化の進展と SHPT の悪化があげられる。異所性石灰化は、通常年単位で進展するものであり (N Engl J Med 342: 1478-1483, 2000)、数週間単位の血清リン濃度の低下の遅延が臨床上的デメリットになるとは考え難い。一方、SHPT の悪化については、本薬がカルシウム非

含有リン吸着薬であることから、血清リン濃度の高値と血清カルシウム濃度の低下の影響で iPTH 濃度の上昇を来す可能性は否定できない。しかし、現在までに得られている本薬の臨床試験成績では、washout 期に血清 iPTH 濃度が上昇したものの、本薬投与中には上昇していないことから（「(3) 血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度に及ぼす影響について」の項参照）、血清リン濃度を目標値内に低下させるために 7 週間程度の期間を要したことによる臨床上のデメリットは少ないと考える。

開始用量の適切性については、本薬の開始用量を検討する目的で実施した CL-0002 試験において、主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量は、1.5g/日群、3.0g/日群、4.5g/日群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、一方、安全性では、1.5g/日群と 3.0g/日群の有害事象の発現率に差はなく、副作用の発現率もわずかな差であった（「<提出された資料の概略> (2) 第Ⅱ相用量設定試験」の項参照）。この成績に基づいて本薬の開始用量を決定するにあたり、医学専門家等に本薬の適切な投与方法についての考えを聴取した結果、以下の見解を得たことから、有効性ではプラセボに対して有意差を示し、安全性面で最も副作用の発現率の低かった 1.5g/日を開始用量として選択することが適切と判断した。

- ・ セベラマー塩酸塩では、国内の臨床試験において安全性上大きな問題はなかったが、市販後に腸管穿孔や腸閉塞による死亡例などの重大な副作用を認め、二度の「使用上の注意の改訂」が行われたという経緯があり、同様のリン酸結合性ポリマーである本薬の開始用量は慎重に決定すべきである。
- ・ 血清リン濃度を緩やかに低下させる臨床上のデメリットは少ないと考えられることから、セベラマー塩酸塩のように維持用量に近い用量を開始用量に設定するのではなく、有効性が示されている用量の中でできるだけ低い用量から投与を開始し、便通異常を含む有害事象の発現を注意深く観察しながら漸増する投与方法を推奨すべきである。

CL-0003 試験及び CL-0004 試験では、治療期 2 週までは原則投与量の変更は行わず、その後血清リン濃度を確認しながら用量調節を行った結果、治療期 2 週の血清リン濃度目標値（3.5~6.0mg/dL）達成率は、CL-0003 試験の本薬群で 25.9%（14/54 例）、CL-0004 試験で 28.9%（68/235 例）であり、全体の 1/4 以上の患者が 1.5g/日を開始用量とすることで、2 週以内に目標値まで血清リン濃度を低下させる薬効が発揮されると考えた。また、このような患者に対して開始用量をより高い投与量に設定した場合、必要量を上回る過量投与になると考えられることから、1.5g/日で投与を開始した後に必要に応じて増量し、血清リン濃度が目標値に達した時点で投与量を維持することで、過剰な薬剤投与による安全性上のリスク、特に胃腸障害のリスクを低減できると考えた。

以上、本薬の開始用量を 1.5g/日とすることは、血清リン濃度を目標値まで低下させるまでに時間を要するものの、臨床的なデメリットは低いと考えられた。また、リン酸結合性ポリマーに特有の有害事象である胃腸障害に対する安全性への配慮、患者ごとの過剰投与の回避という点からも適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験では安全性を重視して 1.5g/日を開始用量とし、血清リン濃度を確認しながら用量調節を行った場合の安全性が検討された結果、セベラマー塩酸塩と比べて胃腸障害の有害事象の発現率が低い傾向がみられたことから、本薬の投与開始時の用量を 1.5g/日とすることについては差し支えないと考える。しかし、セベラマー塩酸塩投与時に比べて血清リン濃度低下が緩徐になり、目標値の達成が遅れることで高リン血症が持続し、SHPT の状態に影響を及ぼす可能性が否定できないことから（「(3) 血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度に及ぼす影響について 2) 血清 iPTH 濃度への影響について」の項参照）、製造販売後調査において、SHPT の発現及び悪化等の有無を確認する必要があると考える。

② 最高用量について

申請者は、以下のように説明している。

本薬の最高用量を検討した CL-0006 試験において、投与終了時の血清リン濃度変化量（平均値±標準偏差）は、4.5g/日群で $-1.71 \pm 1.343 \text{mg/dL}$ 、6.0g/日群で $-2.17 \pm 1.271 \text{mg/dL}$ 、7.5g/日群で $-1.95 \pm 1.014 \text{mg/dL}$ であり、明らかな用量反応関係はみられなかったが、血清リン濃度目標値（3.5～6.0mg/dL）に到達した患者の割合は、4.5g/日群で 45.8%（11/24 例）、6.0g/日群で 37.5%（9/24 例）、7.5g/日群で 54.5%（12/22 例）と、7.5g/日群で最も高かったことから、7.5g/日投与でより高い有効性を示す可能性があると考えられた。安全性について、有害事象は 4.5g/日群 66.7%（16/24 例）、6.0g/日群 75.0%（18/24 例）及び 7.5g/日群 60.9%（14/23 例）に認められ、胃腸障害関連の有害事象は 4.5g/日群 20.8%（5/24 例）、6.0g/日群 20.8%（5/24 例）及び 7.5g/日群 21.7%（5/23 例）に認められた。最も多く認められた「便秘」の発現率は 4.5g/日群 12.5%（3/24 例）、6.0g/日群 8.3%（2/24 例）及び 7.5g/日群 17.4%（4/23 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、便秘の有害事象はいずれも強制増量前の 4.5g/日投与期に発現しており、増量後の新たな発現はなかった。以上の結果を踏まえ、それ以降に行われた CL-0003 試験及び CL-0004 試験での最高用量は 7.5g/日に設定した。

CL-0003 試験において、7.5g/日まで増量された患者の割合は 27.8%（15/54 例）であり、当該 15 例で有効性を検討したところ、15 例中 8 例で投与終了時に血清リン濃度が目標値に到達しており、1 例では目標値上限付近（6.0～6.5mg/dL）まで低下した。

CL-0004 試験において、7.5g/日まで増量された患者の割合は 13.2%（32/243 例）であり、当該 32 例のうち 21 例では投与終了時の血清リン濃度が目標値内又は目標値未満であり、21 例中 6 例は本薬のみ、15 例は本薬と炭酸カルシウムを併用していた。投与終了時の血清リン濃度が目標値まで到達しなかった 11 例のうち、6 例では血清リン濃度は目標値上限付近（6.0～6.5mg/dL）まで低下しており、6 例中 4 例が本薬のみ、2 例が本薬と炭酸カルシウムを併用していた。残りの 5 例のうち 3 例の投与終了時の血清リン濃度は 6.6～7.8mg/dL で、残りの 2 例は投与中止例（中止理由は効果不十分及び同意撤回）であった。

安全性については、7.5g/日投与時にみられた有害事象の発現率は、CL-0006 試験で 55.0%（11/20 例）、CL-0003 試験で 26.7%（4/15 例）及び CL-0004 試験で 71.9%（23/32 例）であった。重症度については、ほとんどの有害事象が軽度であり、CL-0004 試験のみに中等度の有害事象が 4 例（「貧血」、「脊椎靭帯骨化症」、「腎出血」及び「閉塞性動脈硬化症」各

1例)、重度の有害事象が1例(「急性心不全」)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、CL-0004試験のみに5例(「貧血」、「急性心不全」、「脊椎靭帯骨化症」、「腎出血」及び「皮膚潰瘍」各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬 6.0g/日では目標値を達成しなかった場合に、7.5g/日へ増量することにより、目標値を達成できる患者割合が増加したこと、最高用量の 7.5g/日投与時の安全性について検討した結果、臨床的に大きな問題は認められなかったことから、本薬の最高用量を 7.5g/日とすることは妥当であると考えられた。

機構は、CL-0003試験において、6.0g/日から最高用量の 7.5g/日に増量された患者の半数近くが血清リン濃度目標値に到達しておらず、CL-0004試験では血清リン濃度目標値に到達した患者の多くで本薬と炭酸カルシウムの併用が行われており、本薬の単独投与例は少ないことから、7.5g/日を超える用量を設定する必要性について、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一部の患者では、本薬が 7.5g/日を超える用量まで増量可能であった場合、本薬の更なる増量によって本薬単独で、又は炭酸カルシウムを併用せずに血清リン濃度目標値を達成できた患者が増加した可能性も否定はできない。しかし、CL-0003試験の本薬群全体では、本薬の最高用量を 7.5g/日と設定しており、9.0g/日を最高用量としているセベラマー塩酸塩と同程度かそれ以上の血清リン濃度目標値達成率を示していることから、本薬の最高用量を 7.5g/日としてもセベラマー塩酸塩に劣らない有効性を示していると考えられる。

一方、現在の国内でのリン吸着薬の使用実態を踏まえると、血清リン濃度のコントロールが不良である患者に対しては、単剤を増量し続けるよりも複数の薬剤を併用する方が一般的と考えられる。また、類薬のセベラマー塩酸塩について 6.0g/日以上投与されている患者は非常に少なく(日本透析医学会 図説 わが国の慢性透析療法の実況 2005年12月31日現在)、胃腸障害で増量できないことが最も大きな要因と考えられるが、それ以外に服薬数量と服薬アドヒアランスの問題も影響していると考えられる。本薬はセベラマー塩酸塩と同程度の薬剤数量になると考えられるため、本薬の最高用量を 7.5g/日を超える高い投与量に設定した場合、服薬アドヒアランスの問題で増量できない可能性があると考えられる。

以上、本薬単独で血清リン濃度目標値に達しなかった場合でも他剤併用という選択肢があり、実際に医療現場ではそのような治療が行われていること、セベラマー塩酸塩では実際にはほとんど最高用量まで増量はなされていないこと、本薬の用量として 7.5g/日を超えるような場合服薬アドヒアランスが問題となってくる可能性等を踏まえると、最高用量として 7.5g/日を超える用量を設定する必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

最高用量として 7.5g/日が設定された CL-0003試験において、7.5g/日まで投与された症例も含め、本薬群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が検証され、7.5g/日投与時の安全性も

大きな問題は認められていないこと、CL-0004 試験において、炭酸カルシウム併用例が多く認められるものの、7.5g/日を投与することによりある程度の症例で血清リン濃度を目標値内に管理することが可能であり、安全性上も大きな問題は認められていないこと、また、申請者の説明にもあるように、医療現場では本薬単独では血清リン濃度の十分な管理ができない場合には他のリン吸着薬等と併用して血清リン濃度値が管理される可能性が高いこと等を踏まえ、本薬の最高用量を7.5g/日と設定することについて特段の問題はないと考える。

③ 用量調節方法について

申請者は、以下のように説明している。

CL-0003 試験は、本薬の開始用量を1.5g/日とし、血清リン濃度に応じて最高7.5g/日までの範囲で用量調節を行い12週間投与した結果、有効性の主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度について、本薬群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が示された。CL-0004 試験では、CL-0003 試験と同様の用法・用量で、長期に亘る血清リン濃度のコントロールが可能であることが示された。

以上の結果を踏まえ、本薬の開始用量を1.5g/日とし、最高用量を7.5g/日として、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減する用法・用量を設定した。

なお、増量を行う場合には国内臨床試験で検討された増量幅と同様に1日あたり1.5gまでの範囲とすること、用量変更時には治療効果及び安全性を確認することを注意喚起する必要があると考える。したがって、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、本薬投与開始時又は用量変更時には、1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい旨、増量を行う場合は増量幅をビキサロマーとして1日あたり1.5gまでとし、1週間以上の間隔をあけて行う旨を記載することが適切と考えた。

機構は、本薬を医療現場で使用する際に適切と考えられる増量基準及び検査頻度等について説明し、増量だけでなく減量も含めて、投与量の増減方法を添付文書等に記載して情報提供の必要性について申請者の見解を示すよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬を医療現場で使用する際の増減量基準は、CL-0004 試験で設定した基準（「<提出された資料の概略>」の項 表 25 参照）を目安とし、1.5g/日から投与を開始した後、SHPT ガイドラインの血清リン濃度管理目標値（3.5～6.0mg/dL）に到達するまで増量を行い、血清リン濃度が管理目標値内に維持された後はその投与量を維持し、管理目標下限値未満となった場合は投与量を減量すべきと考える。ただし、SHPT ガイドラインでも述べられているとおり、管理目標値は患者個々の属性を考慮に入れていないことから、本薬の用量調節の際には患者個々の属性を考慮して、最終的な用量調節の要否を判断する必要があると考えている。

なお、血清リン、カルシウム及びiPTH濃度の測定頻度に関しては、通常、医療機関ではSHPTガイドラインで規定された頻度で検査を実施し、リン吸着薬や活性型ビタミンD製剤等の用量調節が行われていることから、本薬使用時も基本的にSHPTガイドラインで規定された頻度で検査を実施する必要があると考える。

以上の点を適切に医療現場に情報提供するため、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に本薬の用量調節基準を具体的に記載し、血清リン、カルシウム及び iPTH 濃度の管理目標値及び測定頻度については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすべきである旨を追記することとした。

機構は、申請者の対応は適切と考える。

2) PD 患者における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

PD 患者を対象とした CL-0005 試験では、HD 患者を対象とした CL-0003 試験及び CL-0004 試験と同じ用法・用量で投与を開始し、用量調節を行った結果、血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、治験期終了時（投与 12 週又は投与 12 週未満で中止した場合の中止時）（ $6.40 \pm 1.098 \text{mg/dL}$ ）は投与開始時（ $7.77 \pm 1.199 \text{mg/dL}$ ）よりも低く、washout 期開始前の値（ $6.14 \pm 1.188 \text{mg/dL}$ ）近くまで低下しており、本薬による PD 患者に対する血清リン濃度低下作用が認められた。最高用量での有効性については、最高用量の 7.5g/日が処方された患者は 34 例中 11 例で、いずれも本薬 6.0g/日の投与で血清リン濃度が目標値に達しなかったために 7.5g/日へ増量された。副作用によりすぐに 6.0g/日に減量された 1 例を除く 10 例で有効性を検討したところ、10 例中 3 例で投与終了時に血清リン濃度が目標値に到達しており、7.5g/日への増量により目標値を達成できる割合が増加することが確認された。なお、7.5g/日への増量後に目標値までの低下が認められなかった 7 例についても、1 例では血清リン濃度低下が認められなかったものの、残り 6 例では washout 前の血清リン濃度と同程度まで低下させる効果は確認された。

以上、今回の申請用法・用量及び用量調節方法で、PD 患者においても血清リン濃度低下効果は期待できると判断した。また、安全性について、PD 患者と HD 患者では有害事象、副作用の発現状況に違いは認められないことから、HD 患者と同一の用法・用量が望ましいと考えられた。

機構は、以下のように考える。

CL-0005 試験で得られた血清リン濃度の低下作用について、臨床的に十分意義のある結果とは判断できないものの、本薬を投与し、各患者の血清リン濃度に応じて用量を調節することで、多くの症例で washout 期開始前の血清リン濃度の値付近まで低下することは示唆されていること、安全性について HD 患者と比べて PD 患者で特に問題となる事象は認められていないこと、また、本薬は個々の患者における血清リン濃度の値に応じて投与量を調節する薬剤であることから、PD 患者においても HD 患者と同一の開始用量及び用量調節方法とすることに大きな問題はないと考える。一方、PD 患者における最高用量については、最高用量を投与しても目標値へ到達できていない患者も多く認められていることから、7.5g/日を超える用量まで増量することで目標値への到達割合が増加した可能性も否定できないと考えるが、医療現場では本薬単独で血清リン濃度の目標値に達しなかった場合でも他のリン吸着薬等を

併用する選択肢があり、また、最高用量が投与された患者のほとんどで washout 前の血清リン濃度と同程度まで低下していることは唆されている。さらに、セベラマー塩酸塩と同様に本薬も服薬用量の増加に関する問題が生じる可能性も想定されることを踏まえると、最高用量を HD 患者と同様とすることはやむを得ないと考える。

しかし、本薬を投与した PD 患者数は極めて限られていることから、製造販売後には PD 患者における有効性及び安全性に関する情報を十分集積できるような規模の調査症例数を設定した製造販売後調査を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

(7) 本薬と既存薬剤の併用療法について

機構は、医療現場では高リン血症患者における血清リン濃度のコントロールは単剤では困難な場合があり、本薬についても既存の高リン血症治療薬との併用が想定されることから、本薬と既存の高リン血症治療薬を併用した場合の有効性及び安全性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、国内で高リン血症の適応を有する炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物に関して、以下のように回答した。

CL-0004試験で血清リン濃度の調節の目的で炭酸カルシウムが併用された症例の部分集団解析⁴⁷の結果、治療期開始時の血清リン濃度と投与終了時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は炭酸カルシウム併用有りの患者で、それぞれ $8.65\pm 1.387\text{mg/dL}$ 及び $5.63\pm 0.762\text{mg/dL}$ 、炭酸カルシウム併用無しの患者で、それぞれ $7.55\pm 1.180\text{mg/dL}$ 及び $5.80\pm 1.460\text{mg/dL}$ であり、ベースラインの血清リン濃度が高く、血清リン濃度のコントロールが比較的困難な患者で炭酸カルシウムが併用される頻度が高かったが、このような患者においても血清リン濃度が低下することが確認された。また、CL-0004試験における安全性については、「(4) 安全性について 7) 炭酸カルシウム併用時の安全性について」の項の表39に示したとおりであり、本薬と炭酸カルシウムを併用した場合も安全性に特に大きな問題はないと考えられた。

セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物については、これまでに臨床試験及び非臨床試験において本薬との併用投与の検討はされていない。セベラマー塩酸塩については、同様の作用機序の薬剤を併用することや服薬量の観点を考慮すると、併用される可能性はあるものの一般的な選択肢にはならないと考えられる。しかし、現在の既存の高リン血症治療薬の使用実態を勘案すると、本薬と既存の高リン血症治療薬との併用が行われる可能性は十分想定される。したがって、特に併用経験のない炭酸カルシウム以外の薬剤との併用時には安全性に十分配慮して投与すべきと考えているが、本薬の製造販売後調査の中で併用薬に関する情報と、併用症例における安全性及び有効性に関する情報を収集していく予定である。

機構は、以下のように考える。

CL-0004 試験及び CL-0005 試験では炭酸カルシウムとの併用が可能とされていたが、検討された例数は少なく、セベラマー塩酸塩と炭酸ランタン水和物については併用経験はない。また、

⁴⁷ 炭酸カルシウム併用有りの患者 37 例、炭酸カルシウム併用無しの患者 206 例

機構は、国内臨床試験において、本薬群では血清 iPTH 濃度の高値が持続する傾向がみられたことから、特に長期投与時の SHPT に着目する必要があると考える。また、本薬はセベラマー塩酸塩と比べて小さいとはいえ、本薬が胆汁酸の吸着能を有することが非臨床試験で示されていることから、脂溶性ビタミン及び葉酸欠乏症の発現状況についても確認していく必要があると考える。PD 患者については、「(2) 有効性について 2) PD 患者における有効性について」の項に示したように、申請者の計画している非盲検、非対照の製造販売後臨床試験を実施するよりは、PD 患者に対して安全性及び有効性に関する情報を十分集積できるような規模の調査症例数を設定した製造販売後調査を実施して、多くの症例で長期間投与における安全性及び血清リン濃度の推移について情報収集する方が有益であると考え。

調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、同意文書が保存されていない事例、治験実施計画書からの逸脱（選択基準及び除外基準を満たしていない被験者の組入れ、併用禁止薬の投与及び臨床検査の未実施）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 2 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	キックリンカプセル 250mg
[一 般 名]	ビキサロマー
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 14 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、HD 患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（CL-0003 試験）の主要評価項目である「投与終了時（投与 12 週後又は投与中止時）の血清リン濃度」について、本薬群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が示され、また、SHPT ガイドラインに基づく投与終了時の血清リン濃度目標値（3.5～6.0mg/dL）達成率についても両群間で大きな差異はなかったこと等から、HD 患者における有効性は示されたと考えた。

一方、PD 患者を対象とした一般臨床試験（CL-0005 試験）において、血清リン濃度目標値（3.5～6.0mg/dL）達成率は治療期終了時で 35.3%（12/34 例）と HD 患者を対象とした CL-0003 試験に比べて低値に留まり、治療期終了時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は 6.40±1.098mg/dL と目標値に到達していないことから、PD 患者に対して、CL-0005 試験からは臨床的に十分意義のある血清リン濃度の低下作用が示されたとまでは判断できないと考えた。しかし、治療期終了時の血清リン濃度が投与開始時より低下する傾向は示されていることから（図 3）、血清リン濃度に基づいて投与量を調節することで、PD 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えた。なお、申請者は、PD 患者に対する有効性を確認するために製造販売後臨床試験の実施を検討したいと説明しているが、機構は、非盲検非対照の小規模な試験よりも医療現場の様々な症例における血清リン濃度の情報が収集できる症例数を設定した製造販売後調査を実施する方が有益であると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ HD 患者を対象とした CL-0003 試験は非盲検で実施されており、被験者、治験責任医師及び治験依頼者が割付けを知ることにより有効性及び安全性の結果にバイアスが生じた可能性があることから、CL-0003 試験の試験デザイン及び結果について慎重に評価する必要がある。

- ・ HD 患者に対する有効性は示されたと考える。なお、服薬薬剤数の観点等からダブルダミーによる盲検化の実施は困難であると考えられることから、CL-0003 試験を非盲検で実施したことについてはやむを得なかったと考える。
- ・ PD 患者への使用にあたっては、現場での必要性等も考慮して慎重に判断すべきと考えるものの、投与量を調節することで有効性が期待できるとの機構の判断は支持できる。ただし、得られた試験成績では PD 患者に対する十分な有効性は明らかではないと考えられるため、製造販売後調査において有効性を確認することが適切と考える。

以上を踏まえ、機構は、CL-0003 試験を非盲検で実施した理由及び非盲検で実施したことにより生じる結果へのバイアスを最小化するための対策について説明するよう、申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

セベラマー塩酸塩との比較試験を盲検下で実施する場合、ダブルダミー法で実施する必要がある。しかし本薬の服薬カプセル数が多いことに加え、セベラマー塩酸塩の服薬錠数が多く、ダブルダミー法で実施した場合には服薬コンプライアンスが維持できないと考えたこと、透析患者は水分摂取量が厳しく制限されており、多くの薬剤の服用が難しい状況にあること、さらに透析患者では高齢者や嚥下機能低下患者の割合が高く、一度に大量の薬剤を服用することには問題があると考えることから、ダブルダミー法を用いて二重盲検下で試験を実施することは困難と考えた。そのため、バイアス最小化のための方策を行った上で、非盲検下で試験を実施することとした。バイアス最小化のための方策として、主要評価項目である血清リン濃度は、非盲検下でも客観的な評価が可能と考えたが、非盲検で実施した場合に適切に用量調整が行われなければ有効性に影響を与える可能性があると考えたことから、得られた血清リン濃度データを基に外部の登録センターから用量調整の可否の指示を行うとともに、治験実施計画書に血清リン濃度に基づく用量調整基準を設定して用量調整を行うように規定した。さらに、食事内容の変更による有効性への影響を除くために、washout 期開始から治療期終了まで食事療法の変更は禁止とした。

また、機構は、CL-0003 試験を非盲検で実施したことにより、有効性及び安全性の結果にバイアスが生じた可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

CL-0003 試験の結果、被験者の服薬率の平均値は両投与群で共に 98%を超え、いずれの投与群も良好であったこと、ほとんどの症例で治験責任医師等による用量調整指示は適切に行われていたこと、併用禁止薬及び併用制限薬の規定違反症例は見られなかったこと、さらに PPS の具体的な定義を治験実施計画書に明記した上で試験を開始し、その後、PPS の定義の変更はなかったことから、CL-0003 試験を非盲検で実施したことが、被験者の試験治療に対する態度、治験責任医師による用量調整及び併用治療の判断、PPS に含める被験者の選択に対して影響した可能性は低いと考えた。

一方、有害事象による中止の判断に際して、使用薬剤がひとつの判断材料となるため、非盲検で実施したことが治験中止の判断に影響した可能性は否定できないと考えるが、本薬とセベラマー塩酸塩はともに同種のリン酸結合性ポリマーであり、治験責任医師の中止の判断が大き

く変わることはないと考え、いずれの投与群でも有害事象による中止例が認められていることから、安全性の結果に大きなバイアスを生じさせるほどの影響はなかったと考える。また、同様に、非盲検で実施したことが副作用の判定に影響した可能性についても否定できないと考えるが、CL-0003 試験で認められた主な有害事象である「便秘」と「硬便」は、ほとんど副作用と判定されており、各投与群の有害事象の発現状況の差は副作用の発現状況と同様の傾向であったことから、副作用の判定に対して大きな影響は与えていないと考える。

以上より、CL-0003 試験を非盲検で実施したものの、有効性の結果にバイアスを生じさせた可能性は低いと考えた。一方、安全性の結果にバイアスが生じた可能性は否定できないものの、安全性の評価に大きな影響を与えるほどではないと考えた。

機構は、CL-0003 試験を非盲検で実施したことについては、他の専門委員の意見にもあるように、実施可能性の観点からもやむを得なかったと考える。なお、申請者は非盲検で試験を実施することによる結果へのバイアスを最小化するため、得られた血清リン濃度データを基に外部の登録センターから用量調整の要否の指示を行うとともに、血清リン濃度に基づく用量調整基準を設定して用量調整を行うように規定し、また、試験期間中の食事療法の変更を禁止して試験を実施されたが、これらの対応については適切であったと考える。一方、被験者及び治験責任医師が割付けを知り得たことにより、各被験者の中止の判断や副作用の判定に影響した可能性については否定できないと考えるが、本薬と対照薬であるセベラマー塩酸塩が同種のリン酸結合ポリマーで予想される有害事象及びその対処法に大きな違いがないとの申請者の説明は理解可能であり、結果として投与群間で中止理由の内訳及び中止時点に大きな差異はなかった。以上の点、並びに、主要評価項目である血清リン濃度は客観的な評価項目であること、血清リン濃度に応じた用量調整を行う用量調整基準が設定された結果、用法・用量違反例は多くはなかったこと、併用禁止薬及び併用制限薬の規定違反例は見られなかったこと、FAS においても PPS と同様の結果が認められたこと、を総合的に勘案した結果、HD 患者において本薬のセベラマー塩酸塩に対する非劣性は示され、安全性についても判断に大きな影響を与えるほどのバイアスが生じた可能性は低いと判断した。

(2) 安全性について

機構は、国内臨床試験 5 試験（CL-0002 試験、CL-0003 試験、CL-0004 試験、CL-0005 試験及び CL-0006 試験）から本薬の安全性について検討した結果、本薬はセベラマー塩酸塩で認められる過塩素血症性の代謝性アシドーシスを引き起こす懸念は少ないと考えられた。一方、胃腸障害については、本薬でも投与中止例が認められ、特にセベラマー塩酸塩服薬困難例で発現率が高いこと、重篤な消化管出血も認められていることから、胃腸障害に関してはセベラマー塩酸塩と同様に、添付文書等で適切に注意喚起を行う必要があると考えた。また、長期投与時の安全性については、今後も製造販売後調査で情報収集していく必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から概ね支持された。

また、リン以外の物質の吸着について、非臨床試験では本薬はセベラマー塩酸塩に比べて胆

胆汁酸の吸着能が小さかったこと（表 11）、血液凝固系への影響は認められなかったこと、臨床試験の本薬群において、脂溶性ビタミン（A、D 及び E）及び血液凝固系検査項目の大きな変化は認められなかったこと及び葉酸については、臨床試験において基準範囲内での変動であったことから、添付文書においてセベラマー塩酸塩と同様の注意喚起を行う必要はないとする申請者の見解に一定の理解は可能と考えた。しかしながら、セベラマー塩酸塩に比べて小さいとはいえ、本薬が胆汁酸の吸着能を有することが非臨床試験で示されていることから、その注意喚起の要否及び方法について専門委員に意見を求めたところ、以下のような意見が出された。

- ・ 本薬はセベラマー塩酸塩よりも胆汁酸の吸着能が低く、また、セベラマー塩酸塩において胆汁酸の吸着が重篤な副作用の原因になっている可能性は低いので(Kidney Int 62: 611-619, 2002) 注意喚起の必要はないと考える。
- ・ 臨床で実際に使用されるようになると様々なことが起こることも予測されるが、不確定なことを注意喚起する必要はないと考える。
- ・ 判断が難しいが、脂溶性ビタミン又は葉酸の吸収阻害が生じる可能性と、これらの補給に関して添付文書上で情報提供することも一案と考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえて検討した結果、現段階では添付文書において注意喚起するまでの必要性はないと考えるが、本薬が胆汁酸の吸着能を有することについては、資料等で臨床現場に情報提供することが適切と考えた。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の検討を踏まえ、本薬の効能・効果について、PD 患者も含め、「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」と設定することは差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(4) 用法・用量について

1) HD 患者における用法・用量について

機構は、本薬の開始用量について、安全性を重視して 1.5g/日とすることについては差し支えないと考えた。しかし、CL-0003 試験では、セベラマー塩酸塩群に比べて本薬群で血清リン濃度の低下が緩徐であり（図 1）、また、本薬群で血清 iPTH 濃度が高値で推移していることから（審査報告 (1) p.48）、血清リン濃度の目標値への到達が遅れることで高リン血症が持続し、SHPT の状態に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えた。したがって、製造販売後調査において、血清リン濃度の推移とともに SHPT の発現及び悪化等の有無についても確認する必要があると考えた。

また、最高用量として 7.5g/日が設定された CL-0003 試験及び CL-0004 試験において有効性及び安全性が確認されており、医療現場では本薬単独で血清リン濃度の十分な管理ができない場合には他のリン吸着薬等と併用して血清リン濃度値が管理される可能性が高いことを踏まえると、本薬の最高用量を 7.5g/日と設定することについて特段の問題はないと考えた。

なお、本薬を医療現場で使用する際の増減量基準について、申請者は、CL-0004 試験で設定した基準を目安として、本薬の用量調節基準を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に具体的に記載するとともに、血清リン、カルシウム及び iPTH 濃度の管理目標値及び測定頻度については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすべきであることを添付文書で注意喚起する予定と説明しているが、これらの対応についても特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2) PD 患者における用法・用量について

機構は、CL-0005 試験で得られた血清リン濃度の低下作用について、臨床的に十分意義のある結果とは判断できないものの、本薬を投与し、各患者の血清リン濃度に応じて用量を調節することで、多くの症例で washout 期開始前の血清リン濃度付近まで低下することは示唆されていること、安全性について HD 患者と比べて PD 患者で特に問題となる事象は認められていないこと、また、本薬は個々の患者における血清リン濃度の値に応じて投与量を調節する薬剤であることから、PD 患者においても HD 患者と同一の開始用量及び用量調節方法とすることに大きな問題はないと考えた。一方、PD 患者における最高用量については、最高用量を投与しても目標値へ到達できていない患者も多く認められていることから、7.5g/日を超える用量まで増量することで目標値への到達割合が増加した可能性も否定できないと考えるが、医療現場では本薬単独で血清リン濃度の目標値に達しなかった場合でも他のリン吸着薬等を併用する選択肢があること、最高用量が投与された患者の大部分で washout 期開始前の血清リン濃度と同程度まで低下していることは示唆されていること、さらに、セベラマー塩酸塩と同様に本薬も服薬数量の増加に関する問題が生じる可能性も想定されることを踏まえると、最高用量について HD 患者と同様とすることはやむを得ないと考えた。

ただし、本薬を投与した PD 患者数は極めて限られていることから、製造販売後には PD 患者における長期投与時の安全性及び有効性に関する情報を十分集積できる調査症例数を設定した製造販売後調査を実施し、情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から概ね支持された。

以上の 1) 及び 2) を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (申請者案どおり)

(1) 投与量は血清リン濃度が 3.5~6.0mg/dL となるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。

血清リン濃度	投与量増減方法
6.0mg/dL を超える	1回 250～500mg (1～2 カプセル) 増量する
3.5～6.0mg/dL	投与量を維持する
3.5mg/dL 未満	1回 250～500mg (1～2 カプセル) 減量する

- (2) 本剤投与開始時又は用量変更時には、1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うこと。
(3) 増量を行う場合は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、国内臨床試験において、本薬群では血清 iPTH 濃度の高値が持続する傾向がみられたことから、特に長期投与時の SHPT に着目する必要があると考えた。また、セベラマー塩酸塩と比べて小さいとはいえ、本薬が胆汁酸の吸着能を有することが非臨床試験で示されていることから、脂溶性ビタミン及び葉酸欠乏症の発現状況についても確認していく必要があると考え、その他、前治療薬の種類別の安全性や、仮に小児に対して本薬が使用された場合には、その際の安全性及び有効性に関する情報を収集していく必要があると考えた。PD 患者については、審査報告 (1) の「(2) 有効性について 2) PD 患者における有効性について」の項に示したように、申請者の提案している非盲検、非対照の製造販売後臨床試験を実施するよりも PD 患者に対して安全性及び有効性に関する情報を十分集積できる調査症例数を設定した製造販売後調査を実施し、多くの症例で長期投与における安全性及び血清リン濃度の推移について情報収集する方が有益であると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ PD 患者を適応対象とする上で、PD 患者を対象とした CL-0005 試験の治療期終了時に血清リン濃度目標値達成率が低かった理由を十分に考察した上で、製造販売後調査の方法（規模、期間、調査内容等）を決定する必要がある。
- ・ PD 患者を対象とした CL-0005 試験において、HD 患者では多くは認められていない高血圧の発現頻度が高いことから、血圧の変動についても注視して情報収集することが必要と考える。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、対象患者を HD 患者と PD 患者に分けて、表 41 及び表 42 に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 41 HD 患者に対する特定使用成績調査実施計画書骨子 (案) >

目的	本薬の使用実態下での長期使用例における安全性及び有効性に関し、① 副作用の発現状況、② 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因、を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者
予定症例数	1,000 例
実施期間	登録期間 3 年、調査期間 4 年、1 症例あたりの観察期間 1 年
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 (性別、誕生年月 (日)、妊娠・授乳の有無、使用理由、体重、投与開始時点の受診区分、腎不全の原疾患、透析導入年月、透析条件、合併症 (有無、疾患名)、胃又は腸切除術の既往 (有無)、肝障害の程度、前治療薬使用状況 (リン吸着薬、活性型ビタミン D 製剤、シナカルセト塩酸塩)、PTX、PEIT の既往 (有無) 等) 本薬の投与状況 併用薬剤 有効性 (血清リン濃度、血清補正カルシウム、血清 iPTH 濃度) 血圧・臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査) 有害事象及び副作用発現の有無 重点調査項目 (胃腸障害 (便秘・便秘増悪、硬便、腹部不快感、腹部膨満、虚血性腸炎、消化管出血・消化管潰瘍、腸管穿孔、腸閉塞、憩室炎) の発現状況、低カルシウム血症の発現状況、SHPT の発現及び悪化の状況)

<表 42 PD 患者に対する特定使用成績調査実施計画書骨子 (案) >

目的	本薬の使用実態下での長期使用例における安全性及び有効性に関し、① 副作用の発現状況、② 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因、を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者
予定症例数	100 例
実施期間	登録期間 6 年、調査期間 7 年、1 症例あたりの観察期間 1 年
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 (性別、誕生年月 (日)、妊娠・授乳の有無、使用理由、体重、投与開始時点の受診区分、腎不全の原疾患、透析導入年月、透析条件、合併症 (有無、疾患名)、胃又は腸切除術の既往 (有無)、肝障害の程度、前治療薬使用状況 (リン吸着薬、活性型ビタミン D 製剤、シナカルセト塩酸塩)、PTX、PEIT の既往 (有無) 等) 本薬の投与状況 併用薬剤 有効性 (血清リン濃度、血清補正カルシウム、血清 iPTH 濃度) 血圧・臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査) 有害事象及び副作用発現の有無 重点調査項目 (胃腸障害 (便秘・便秘増悪、硬便、腹部不快感、腹部膨満、虚血性腸炎、消化管出血・消化管潰瘍、腸管穿孔、腸閉塞、憩室炎) の発現状況、低カルシウム血症の発現状況、SHPT の発現及び悪化の状況)

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 下記患者における高リン血症の改善
透析中の慢性腎不全患者

[用法・用量] 通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。