

審議結果報告書

平成 20 年 9 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ホスレノールチュアブル錠 250mg 及び同錠 500mg

[一 般 名] 炭酸ランタン水和物

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日

[審議結果]

平成 20 年 8 月 29 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 20 年 8 月 11 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] ホスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg (フォスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg から変更)

[一 般 名] 炭酸ランタン水和物

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 18 年 12 月 20 日

[剤型・含量] 1錠中に、炭酸ランタン水和物をランタンとして 250mg 及び 500mg 含む錠剤 (チュアブル錠)

[申 請 区 分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]

化学式 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (x=主として 4)

分子量 529.90 (4 水和物)

化学名

英 名 : Lanthanum carbonate hydrate

日本名 : 炭酸ランタン水和物

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 8 月 11 日

[販 売 名] ホスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg (オスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg から変更)
[一 般 名] 炭酸ランタン水和物
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 18 年 12 月 20 日
[特 記 事 項] なし

【審査結果】

提出された資料から、血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内二重盲検比較試験（11877）において、対照薬（炭酸カルシウム）に対する非劣性が示され、また、本剤の用量を調整しながら投与することで目標血清リン濃度（5.5mg/dL 以下）への到達が可能であることが確認されたため、本剤の有効性は示されたと判断した。

安全性については、提出された臨床試験成績からは、特に恶心及び嘔吐の発現率が炭酸カルシウム群と比べて本剤群で高かったものの、臨床的には忍容可能と判断した。

一方、腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内一般臨床試験（11878）の結果より血液透析施行中の患者と同様本剤の有効性は期待できると考えた。また、血液透析施行中の高リン血症患者と比較して特段問題となる有害事象は認められなかつたことから、腹膜透析患者においても本剤を使用することは許容できると考えた。

国内外の長期投与試験において、本剤を 1 年及び 2 年投与した患者において骨中ランタン濃度の増加が認められている。現在の所、本剤長期投与時に骨に特有の有害事象は認められておらず、本剤の骨に対する安全性上の問題として明確に認められたものはないが、長期的には骨代謝を含む骨への影響が現れる可能性があることに十分留意する必要があると考える。そのため、製造販売後調査として骨への影響に関する情報を積極的に収集し、その影響を検討していく必要がある。

以上の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、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、成人にはランタンとして 1 日 750mg を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直後に経口投与する。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 2,250mg とする。

審査報告 (1)

平成 20 年 7 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg (オスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg に変更予定)
[一 般 名]	炭酸ランタン水和物
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 12 月 20 日
[剤型・含量]	1錠中ランタン 250mg 及び 500mg を含むチュアブル錠
[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、成人にはランタンとして 1 日 750~1,500mg を 3 回に分割して、食直後に経口投与する。 なお、1 日 750mg から投与を開始し、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減することが望ましい。ただし、最高用量は 1 日 3,000mg とする。
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

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

通常、リン (phosphorus : 以下、P) は食事から摂取され、腸管からの吸収の増大により血清 P 濃度が上昇すると腎尿細管で P の再吸収が抑制、血清 P 濃度が減少すると腎尿細管での P の再吸収が増大することにより恒常性が保たれ、成人の血清 P 濃度は 3.0~4.5mg/dL に維持されている。

慢性腎疾患 (chronic kidney disease : 以下、CKD) 患者では、腎機能低下により P 排泄が徐々に低下するが、腎機能低下初期には代償的に副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : 以下、PTH) の分泌が亢進するため P の再吸収が抑制され、尿中への P 排泄が亢進する。しかし、腎機能がさらに低下すると P 排泄の障害とともに、腎臓におけるビタミン D の活性化障害による腸管からのカルシウム (calcium : 以下、Ca) 吸収の低下から低 Ca 血症となり、その代償としての PTH の分泌亢進による骨吸収の亢進と、その結果として血清 Ca 濃度の上昇と共に血清 P 濃度の上昇が認められる。このような CKD における骨ミネラル代謝異常は、骨線維症や骨軟化症などの骨病変を引き起こすだけではなく、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して生命予後に影響を及ぼす全身性疾患 (CKD-MBD : CKD-Mineral and Bone Disorder) と位置づけられている。石灰沈着は血管壁、結膜、心臓等に認められ、過剰な P や Ca がリン酸カルシウムとして沈着すると考えられている。したがって、CKD 患者の高 P 血症を改善することは重要である。

腎機能が廃絶した透析患者では、吸収された P の除去は透析液への拡散に依存するものの、透析のみでは P の除去は不十分であり、本邦の週 3 回の施設血液透析を施行されており、かつ

透析歴が 2 年以上の透析患者のうち 32.4% (14,301/44,172 例) は、血清 P 濃度が 6.0mg/dL を超えている（日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況 2005 年 12 月 31 日現在, 2006）。そのため、透析を受けている CKD 患者に対しては血清 P 濃度を抑制するために食事指導が行われるが、P はタンパク質に多く含まれているため、過度の P 摂取制限は栄養障害に繋がる。また、食物由来の P の吸収を抑制する目的で経口的に P 吸着剤が用いられているが、代表的な P 吸着剤である Ca 製剤は PTH 分泌亢進下でさらなる血清 Ca 濃度の上昇を引き起こし、非 Ca 性 P 吸着剤の塩酸セベラマーは便秘などの有害事象により投与量が制限されることが問題点としてあげられている。このような現状から、強力な P 結合作用を有し、Ca 負荷がない新規な P 吸着剤の開発が望まれている。

炭酸ランタン（以下、本薬）はカナダの AnorMed 社により見出され、その後英国の Shire 社により、P 吸着作用を有する炭酸ランタン水和物を含有するチュアブル錠（以下、本剤）が開発された。食物中に含まれるリン酸と本薬中のランタンが結合し極めて難溶性の塩を形成することで、消化管からの P の吸収が抑制され、CKD 患者の血清 P 濃度のコントロールが可能となることが期待される。

なお、本剤はスウェーデンにおいて 2004 年 3 月に、米国では 2004 年 10 月に承認され、2008 年 5 月現在、世界 35 カ国で承認されている。

2. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

1) 原薬

(1) 製造方法

原薬である炭酸ランタン水和物は、[] を出発原料とし、[] 工程を経て製造される。水に分散させた [] に [] % の [] を滴下することにより [] とし、更に [] 水溶液を添加して [] [] が得られ、乾燥、篩過及び包装し、原薬が製造される。

重要工程

[] に [] を反応させて [] [] を形成させる第 [] 工程、及び [] [] を乾燥し [] を主とする炭酸ランタン水和物へ変換する第 [] 工程が重要工程とされている。第 [] 工程では [] の確認が、第 [] 工程では [] が、それぞれ工程内管理項目に設定されている。

製造工程開発の経緯

総ての臨床試験で使用した原薬、海外市販品及び国内での製造販売を予定している原薬は、総て [] から [] を経て製造された。

(2) 特性

一般特性

原薬の物理的化学的特性として、性状（外観）、溶解性、解離定数、結晶多形（粉末 X 線回折〈以下、XRPD〉）について検討されている。

原薬は白色～ほとんど白色の粉末であり、水又は有機溶媒にほとんど溶けない。pH 1.2～1.4 の水溶液に溶けにくく、pH 4.5 の水溶液に極めて溶けにくく、pH 6.5 以上の水溶液にほとんど溶けない。解離定数は 6.35 及び 10.33 である。原薬は光学活性を示さず、結晶多形は認められていない。

構造決定

原薬の化学組成は、元素分析、熱質量分析、赤外吸収スペクトル及び炎色発光分析により確認された。

(3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、申請時には、含量、性状（外観）、確認試験（ランタン（誘導結合プラズマ質量分析法〔以下、ICP-MS〕）及び炭酸塩（定性反応））、純度試験（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）及び[REDACTED]〔いずれも ICP-MS〕）、類縁物質（類縁物質A* 及び類縁物質B*〔いずれも XRPD〕）、水分、炭酸塩（滴定法）及び定量法（滴定法）が設定されている。

(4) 原薬の安定性

原薬の安定性は、実生産スケールで製造された原薬 3 ロットについて評価されている。光安定性試験には、パイロットスケールで製造された 1 ロットが使用された。各安定性試験における試験条件は表 1 のとおりである。

＜表 1 原薬の安定性試験条件＞

試験	温度	湿度	保存期間
冷蔵保存試験*	5°C		24 カ月、36 カ月まで継続
長期保存試験*	25°C	60%RH	24 カ月、36 カ月まで継続
中間的試験*	30°C	65%RH	24 カ月、36 カ月まで継続
加速試験*	40°C	75%RH	6 カ月
光安定性試験**	—	—	白色蛍光灯及び紫外線ライト（120 万 lux・h、200W・h/m ² ）

* 包装容器：ポリエチレン製袋+高密度ポリエチレンドラム+ポリプロピレン製蓋+ポリエチレン製フォームシール

** 無包装

原薬は、冷蔵保存条件下、長期保存試験条件下及び中間的試験条件下でいずれも 24 カ月までの試験成績が提出され、含量、炭酸塩、類縁物質（類縁物質A及びB*）及び水分に変化は認められていない。加速試験についても、変化は認められなかった。

これらの結果を踏まえ、原薬のリテスト期間は、室温保存条件下で 24 カ月と設定されている。なお、安定性試験は 36 カ月まで継続中である。

2) 標準物質

標準物質は設定されていない。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

3) 製剤

(1) 製剤及び処方

製剤は、1錠中ランタンとして250mg及び500mgを含有するチュアブル錠であり、処方は表2のとおりである。

＜表2 製剤処方＞

配合目的	規格	成分名	250mg錠	500mg錠
			配合量 (mg)	
有効成分	別紙規格	炭酸ランタン水和物*	477.0	954.0
賦形剤	別紙規格	デキストレイト		
流動化剤	日局	軽質無水ケイ酸		
滑沢剤	日局	ステアリン酸マグネシウム		

* ランタンとしてそれぞれ250mg及び500mgに相当する。

(2) 製剤開発

高用量製剤を開発するため、また患者の服用性を考慮し、剤型としてチュアブル錠が選択された。製剤設計においては咀嚼する際の食感が重視され、また、製造方法については、主に■水和物である原薬の■の■に影響を与えないよう、直打法について検討された。新規添加物に該当するデキストレイトは、咀嚼する際の食感が良いこと、直打法による製造が可能であることから、賦形剤として選択された。打錠末の流動性を向上させるため、流動化剤として軽質無水ケイ酸の添加量が検討された。

また、患者の服用性向上を図るため剤型の小型化が検討され、開発中に処方が変更された。国内臨床試験では、第I相試験（LAM-IV-108及びLAM-IV-109）には旧製剤が使用され、その後の試験には新処方製剤（申請製剤）が使用された。臨床試験製剤は一貫して同一製法で製造された。

(3) 製造方法

製造工程は、原薬及び添加物の混合工程（第1工程）、ステアリン酸マグネシウムを添加し混合する工程（第2工程）、打錠工程（第3工程）及び包装工程（第4工程）により構成される。

重要工程及び重要中間体の管理

打錠工程である第3工程が重要工程とされ、申請時には管理項目として■、■、■及び■が設定されている。

(4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、申請時には、含量、性状（外観）、確認試験（ランタン〈ICP-MS〉及び炭酸塩〈定性反応〉）、純度試験（類縁物質〈類縁物質A*及び類縁物質B*〔いずれもXRPD〕〉）、水分、製剤均一性（質量偏差試験法）、崩壊性、■、炭酸塩（滴定法）及び定量法（滴定法）が設定されている。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

(5) 製剤の安定性

250mg 錠及び 500mg 錠につき、実生産スケールで製造されたそれぞれ 4 及び 3 ロットの安定性試験成績が提出された。苛酷試験及び光安定性試験には、実生産スケールで製造された 1 ロットが使用された。安定性試験における試験条件は表 3 のとおりである。

<表 3 製剤の安定性試験条件>

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25°C	60%RH	PTP/アルミニウム袋包装	24 カ月 (36 カ月まで継続)
加速試験	40°C	75%RH	PTP/アルミニウム袋包装	6 カ月
苛酷試験 (温度)	50°C	—	PTP/アルミニウム袋包装	2 カ月
苛酷試験 (湿度)	30°C	65%RH	無包装	3 カ月
光安定性試験	—	—	無包装	D65 光源 (総照度: 120 万 lux·h)

長期保存試験において、250mg 錠及び 500mg 錠共に 24 カ月までに崩壊性の若干の遅延が認められたものの、その他の項目に経時的な変化は認められなかった。また、溶出性についても日局パドル法及び [REDACTED] の [REDACTED] を使用した試験方法により検討されたが、溶出性の明らかな変化は認められなかった。一方、加速試験において、崩壊性の若干の遅延が認められ、また、250mg 錠の 1 ロットで 6 カ月後に顕著な溶出率 (日局パドル法による) の低下が認められた。

苛酷試験 (温度)、苛酷試験 (湿度) 及び光安定性試験では崩壊性及び溶出性 (日局パドル法による) の遅延が認められた。

以上の結果から、製剤の PTP 包装 (一次包装) /アルミ袋 (二次包装) 品を室温保存した時、有効期間は暫定的に 2 年とされた。申請者は、継続中の長期保存試験の結果を踏まえ、最終的な有効期間を設定する予定としている。

<機構における審査の概略>

(1) 類縁物質の測定法 (類縁物質A*及び類縁物質B*)

原薬及び製剤の類縁物質 (類縁物質A* 及びB*) の試験方法として、XRPD データから解析法A* により各類縁物質* の含量を求める方法が設定されていたが、国内への技術移転の問題から、解析法を解析法B* に変更するとの申し出があった。

機構は、解析法B*による解析法の詳細と、分析法バリデーションに係る資料の提出を求め、解析法A* と比較して解析法B*の精度、真度、検出限界及び定量限界に問題となる差異はないことを確認し、試験方法が適切に設定されていることを確認した。

(2) 原薬の純度試験 (金属)

原薬の純度試験 (金属類) として、申請時には [REDACTED] 種類の金属について規格限度値が設定されており、「開発の初期段階でそれぞれの検出限界を超える例がしばしば見られたため設定した」と説明されていたことから、機構は、開発過程における種々の金属類の混入量の推移について説明を求めた。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

申請者は、以下のように回答した。

実生産ロット、並びに毒性試験に使用したラボスケール及びパイロットスケールロットの実測値の最大を考慮して、申請時には ■ 種類の金属についての規格値を設定した。しかし、測定に使用した ICP-MS の ■ 、原薬及び原材料の実測値、さらには文献等における毒性及び環境からの曝露データも考慮し、合計 ■ 種類の金属について規格を設定することとし、分析法バリデーションデータ及びロット分析結果を提出する。

機構は、分析法バリデーション結果、ロット分析結果及び各金属の規格設定理由を確認し、回答を了承した。

(3) 崩壊の遅延と溶出試験の設定について

申請時には製剤について溶出試験が設定されておらず、崩壊試験が設定されていた。申請者は、本薬の作用機序が消化管内でリン酸イオンを吸着すること、原薬の溶解度が酸性条件下でも低いこと、製剤がチュアブル錠であり製剤処方に崩壊剤を含まないため通常のパドル法では崩壊が起こりにくく、溶出試験結果は真の溶出率よりもむしろ崩壊のばらつきに大きく影響されると考えられることから、本剤の規格試験として *in vivo* における薬剤放出特性を反映しない溶出性を設定する意義は乏しいと判断したと説明していた。

機構は、製剤の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において一定期間保存後に崩壊が遅延する傾向が認められたことから、崩壊の遅延が溶出の遅延につながる可能性はないか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。安定性試験において崩壊の遅延が認められた原因は不明であり、また、崩壊の遅延により溶出率が低下する傾向は認められるものの、加速試験においては溶出性低下の程度にロット間差が認められ、崩壊の遅延と溶出の遅延について明確な相関関係は示されなかった。したがって、本剤の品質は溶出性をもとに保証すべきであると考え、製剤の規格試験として崩壊性に代えて溶出性を設定することとする。試験法は、■ ■ ■ における ■ ■ を用いた方法を採用する。

機構は、申請者より提出された溶出試験条件の検討、試験方法、バリデーション結果、設定根拠及び実測値について確認し、溶出試験を設定するとの回答を了承した。

4) 新添加物について

本剤には、新添加物としてデキストレイトが賦形剤として添加されている。デキストレイトは、JRS PHARMA GmbH & Co. KG より MF 登録番号 218MF20002 として登録されている。新添加物に関し提出された資料の審査の概略は別添のとおりである。

3. 非臨床に関する資料

1) 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 *in vitro* 試験 (試験番号 DIVO1054 : 4.2.1.1.1)

pH3、5 及び 7 に調整したリン酸ナトリウム水溶液 100mL (P として 300mg 含有) に、各種ランタン化合物 (炭酸塩、水酸化物、クエン酸塩、硫酸塩、アセチル酢酸塩、硝酸塩、オクタン酸塩、グリコール酸塩、酢酸塩、塩化物、酸化物及び酒石酸塩)、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム及び酢酸カルシウム等計 45 の化合物が添加され、P 除去率及び溶液中の金属イオン濃度が測定された。表 4 に各化合物添加時の P 除去率及び溶液中の金属イオン濃度を示した。

＜表 4 P 除去率及び溶液中の金属イオン濃度＞

化合物	添加量 (g)	pH 3		pH 5		pH 7	
		P 除去率 (%)	金属イオン濃度 (ppm)	P 除去率 (%)	金属イオン濃度 (ppm)	P 除去率 (%)	金属イオン濃度 (ppm)
炭酸ランタン	4.44	97.5	302	97.1	27	66.6	1
水酸化ランタン	3.68	97.09	2,267	55.62	0.36	40.16	0.35
クエン酸ランタン	6.35	79.33	1,679	9.57	19,742	61.41	11,410
硫酸ランタン	5.48	98.82	312	99.73	280	39.38	1
アセチル酢酸ランタン	8.45	96.9	12,962	97.1	11,370	97.2	196
硝酸ランタン	8.39	99.97	18,489	99.92	19,254	99.97	17,029
オクタン酸ランタン	11.01	97.7	3,926	—	—	—	—
グリコール酸ランタン	7.05	99.68	736	98.95	258.6	97.85	183.1
酢酸ランタン	6.12	99.91	14,448	99.81	9,396	88.53	8,430
塩化ランタン	4.75	99.8	4,481	99.7	4,509	100	8,993
酸化ランタン	3.16	9.2	0.1	15.2	0	5.6	0
酒石酸ランタン	7.02	77.7	9	99.32	19.23	99.87	27.97
水酸化アルミニウム ^{a)}	28.3mL	86.75	810	95.17	0	67.99	0
炭酸カルシウム	1.94	0	7,600	91.9	1,422	6.2	29
酢酸カルシウム	3.06	0	6,583	92.6	3,918	99.87	1,438

^{a)} 水溶液

本薬は P 除去率が高く、かつ溶液中の金属イオン濃度が低いため消化管からの金属イオンの吸収量が低くなると考えられたことから、P 吸着剤として優れている可能性が示唆された。

② *ex vivo* 試験 (試験番号 ■■/06/SHIR/2 : 4.2.1.1.2)

ex vivo ラット消化管血管灌流モデル^{*}に $H_3^{32}PO_4$ を胆管から十二指腸内へ投与し、続いて溶媒 (0.5%カルボキシメチルセルロース (carboxymethyl cellulose : 以下、CMC))、本薬 9.2、15.8、30.8 及び 46.7mg/kg、又は水酸化アルミニウム 1.35 及び 4.56mg/kg を十二指腸内投与したときの、血管内灌流液、小腸壁及び小腸内容物の放射能が測定された。表 5 のように本薬は P 吸収を抑制する可能性が示唆された。

* 灌流液を上腸間膜動脈から灌流し、門脈から回収した

＜表 5 放射能回収率＞

	投与量 (mg/kg)	例数	投与放射能の回収率 (%)				
			血管内灌流液 溶媒群に対する減少率 (%)		小腸壁	小腸内容物	合計
溶媒	0	3	54.3±9.8 ^{a)}	—	17.9±1.2 ^{a)}	13.9±12.0 ^{a)}	86.1±2.8 ^{a)}
本薬	9.2	1	63.8	-17.6	17.6	6.9	88.3
	15.8	1	45.2	16.7	24.2	12.2	81.6
	30.8	1	39.9	26.4	20.2	27.1	87.3
	46.7	1	28.3	47.8	14.1	37.6	80.1
	1.35	1	57.2	-5.4	19.2	9.3	85.7
水酸化アルミニウム	4.56	1	53.7	1.0	16.3	14.9	84.9

^{a)} 平均値±標準偏差

③ in vivo 試験

i) 正常ラットにおけるリン吸収抑制作用 (試験番号 SPD/07 : 4.2.1.1.3)

ラットに精製水、本薬、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム及び塩酸セベラマーがそれぞれ 100 又は 1,000mg/kg、12 日間反復経口投与され、反復投与 7 日目の投与 30 分後に $H_3^{32}PO_4$ が経口投与され、尿中、糞中及び屍体中の放射能が測定された。表 6 のように本薬は尿中 P 排泄を減少させ、糞中 P 排泄を増加させた。

＜表 6 尿中及び糞中リン排泄に及ぼす影響＞

	投与量 (mg/kg)	投与放射能の回収率 (%)				
		尿中	糞中	屍体中	ケージ	合計
精製水	0	12.9±2.4	30.5±5.9	62.3±5.7 ^{a)}	0.42±0.18	106.0±5.0
本薬	100	12.1±3.9	29.5±3.6	53.8±2.4	0.44±0.32	95.8±4.4
	1,000	2.3±2.0	55.6±6.6	31.6±3.3	0.08±0.08	89.6±6.3
水酸化アルミニウム	100	8.3±3.6	26.0±4.3	50.2±2.5	0.24±0.09	84.8±9.5
	1,000	1.1±1.3	57.9±14.2	26.1±2.9	0.06±0.05	85.1±13.4
炭酸カルシウム	100	6.8±3.5	24.3±3.5	55.0±3.4	0.22±0.19	86.3±3.7
	1,000	0.4±0.3	63.7±19.6	24.7±5.2	0.04±0.05	88.8±16.6
塩酸セベラマー	100	8.1±3.8	21.8±8.4	57.8±7.2	0.28±0.30	88.7±2.9
	1,000	1.9±0.9	39.1±2.8	42.8±6.4 ^{b)}	0.06±0.05	83.8±8.1 ^{b)}

平均値±標準偏差、n=5

a) n=4

b) n=3

ii) 5/6 腎摘出ラットにおけるリン吸収抑制作用 (試験番号 S01095 : 4.2.1.1.4 及び 4.2.1.1.5)

5/6 腎摘出ラットを用いて、表 7 に示す投与群が設定され、血清中 P 濃度及び尿中 P 濃度が測定された。各投与群における血清中 P 濃度及び尿中 P 濃度を表 8 に示した。本薬により血清中 P 濃度及び尿中 P 濃度の低下が認められた。

＜表 7 投与群＞

No.	処置	薬剤	投与期間	リン酸補充	食餌
1	偽手術	0.5%CMC	6 週間	2.5M 塩化ナトリウム (4mL/2 週間)	通常餌
2	5/6 腎摘出	0.5%CMC	6 週間	2.5M 塩化ナトリウム (4mL/2 週間)	通常餌
3	5/6 腎摘出	0.5%CMC	6 週間	2.5M 塩化ナトリウム (4mL/2 週間)	リン酸欠乏餌
4	5/6 腎摘出	本薬 1,000mg/kg	6 週間	2.5M 塩化ナトリウム (4mL/2 週間)	通常餌
5	5/6 腎摘出	水酸化アルミニウム 1,000mg/kg	6 週間	2.5M 塩化ナトリウム (4mL/2 週間)	通常餌
6	5/6 腎摘出	炭酸カルシウム 1,000mg/kg	12 週間	2.5M 塩化ナトリウム (4mL/2 週間)	通常餌
7	5/6 腎摘出	塩酸セベラマー 1,000mg/kg	12 週間	2.5M 塩化ナトリウム (4mL/2 週間)	通常餌
8	5/6 腎摘出	本薬 1,000mg/kg	6 週間	2.5M リン酸ナトリウム (4mL/2 週間)	通常餌

＜表8 血清中P濃度及び尿中P濃度への影響＞

No.	投与群	例数	血清中P濃度 (mM)		尿中P濃度 (mM)	
			6週目	12週目	6週目	12週目
1	偽手術	10	2.45±0.06	—	13.3±1.43	—
2	対照群	8	2.38±0.14	—	19.8±3.56	—
3	リン酸欠乏群	10	1.65±0.34	—	0.07±0.00	—
4	本薬群	10	1.47±0.10	—	0.53±0.24	—
5	水酸化アルミニウム群	10	2.10±0.14	—	0.28±0.05	—
6	炭酸カルシウム群	10	2.78±0.07	2.28±0.06	4.86±0.99	2.62±0.89
7	塩酸セベラマー群	7	2.45±0.08	1.98±0.04	11.5±3.27	3.93±0.41
8	本薬+リン酸補充群	10	2.03±0.09	—	8.31±1.76	—

平均値±標準誤差

(2) 副次的薬理試験

① 腸管におけるカルシウムイオン動態に及ぼす影響 (試験番号 ■/22/SHIR/1 : 4.2.1.2.1)

ex vivo ラット消化管血管灌流モデルに $^{45}\text{CaCl}_2$ を含む灌流液が灌流され、溶媒 (0.5%CMC) 及び本薬 約 500mg/kg (ドナーラットの体重換算) が十二指腸内投与されたが、血管内から小腸内への Ca^{2+} の移動に影響は認められなかった。

一方、 $^{45}\text{CaCl}_2$ を胆管から十二指腸内へ投与し、続いて溶媒及び本薬約 500mg/kg (ドナーラットの体重換算) を十二指腸内投与したときには、小腸内から血管内への Ca^{2+} の移動は溶媒投与時に比べ、本薬投与時には約 30% 減少した。しかし、毒性試験において血清 Ca 濃度への影響が認められていないため、この Ca 吸収への影響は *in vivo* や臨床へ外挿されない軽度な作用と推定されている。

② 骨細胞に及ぼす影響 (試験番号 SPD/LA/01-04 : 4.2.1.2.2)

i) 骨吸収に及ぼす影響

骨吸収の指標として、ラット胎児破骨細胞の培養細胞におけるコラーゲン遊離が測定されたが、本薬 191~28,605ng/mL (ランタンとして 100~15,000ng/mL) による影響は認められなかった。

ii) 破骨細胞の分化に及ぼす影響

破骨細胞の分化の指標として、1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ 存在下のマウス骨髄培養細胞における酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase : 以下、TRAP) 活性が測定され、本薬 191ng/mL、1,907~28,605ng/mL (ランタンとして 100ng/mL、1,000~15,000ng/mL) で TRAP 活性の低下が認められた。

iii) 骨芽細胞の分化に及ぼす影響

骨芽細胞の分化の指標として、マウス前骨芽細胞培養細胞におけるアルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase : 以下、ALP) 活性が測定され、本薬 9,535~28,605ng/mL (ランタンとして 5,000~15,000ng/mL) で ALP 活性の低下が認められた。

iv) 骨形成に及ぼす影響

骨形成の指標として、マウス骨芽細胞培養細胞における Ca 沈着量が測定され、本薬 191~28,605ng/mL (ランタンとして 100~15,000ng/mL) で Ca 沈着量の増加が認められた。

以上、i) ~ iv) より、本薬は骨代謝に影響する可能性があるものの、毒性試験成績では、

骨に対する影響は認められていないこと、上記試験で骨細胞に対し影響が認められたランタン濃度は 100～15,000ng/mL (約 0.7～108.0μM) であり、海外臨床試験 (111) における本剤経口投与後の血漿中ランタン濃度が 1.055ng/mL (約 7nM) であることから、*in vivo* への外挿性はないと考察されている。

(3) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に及ぼす作用 (試験番号 SPD/62/PH、SPD/63/PH、SRU003/■2850、SRU005/■2851 及び SRU004/■2715 : 4.2.1.3.1～4.2.1.3.5)

マウスに本薬 200～1,000mg/kg 経口投与時に、一般症状、行動、体温及び自発運動能への影響は認められず、本薬 500～2,000mg/kg 経口投与時に、ヘキソバルビタール麻酔による睡眠時間への影響、痙攣誘発作用、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣や最大電撃痙攣抑制作用は認められなかった。

② 循環器及び呼吸器系に及ぼす作用 (試験番号 SPD/64/PH 及び SPD/64/a : 4.2.1.3.6 及び 4.2.1.3.7)

麻酔イヌに本薬 200～2,000mg/kg 十二指腸内投与時に、血圧、左心室圧、大腸血流量、末梢抵抗、心電図、心拍数及び呼吸パラメータへの影響は認められなかった。また、イヌに塩化ランタン 0.003～1mg/kg を 4 週間反復静脈内投与時に、心電図への影響は認められなかった。

③ 胃腸管系に及ぼす作用 (試験番号 SPD/47/PH、SPD/48/PH、SPD/50/PH、SPD/51/PH : 4.2.1.3.8～4.2.1.3.11)

ラットに本薬 200～1,000mg/kg 経口投与時に、腸管炭末輸送能、胃酸量、ペプシン活性、胃潰瘍形成作用及びアスピリン誘発胃障害への影響は認められなかつたが、本薬 1,000mg/kg で胃酸の中和作用が認められた。胃酸の中和作用は本薬の炭酸によるものと考察されている。

④ 尿及び糞排泄に及ぼす作用 (試験番号 SPD/49/PH : 4.2.1.3.12)

ラットに本薬 200～1,000mg/kg 経口投与時に、糞の重量及び性状への影響は認められなかつたが、本薬 500mg/kg 以上で尿中 P 濃度の低下、本薬 1,000mg/kg で尿量及び尿中ナトリウム濃度の増加が認められた。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬のリン酸以外の物質との作用について

機構は、本薬は消化管内でリン酸と結合し作用を発現することから、食物中や消化管内に存在する物質へ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。

ランタンイオンはリン酸イオンと強力かつ選択的に結合するため、リン酸残基を含まない

アミノ酸、単糖類、多糖類、糖タンパク質、トリアシルグリセロール等と結合する可能性は低いと考える。実際、非臨床毒性試験や国内外の長期投与試験（11551 及び 307）において、タンパク質不足と考えられる所見（動物における体重増加抑制作用、ヒトにおける血清アルブミン値の低下）は認められておらず、ビタミン欠乏症や各種無機物の欠乏症と考えられる事象は認められていないため、ビタミン及び無機元素の吸収に影響はないと考える。

一方、ランタノイドはトリプシノーゲンを活性化させることが報告されているものの（Biochemistry of the lanthanides: 121-124, 1990）、トリプシノーゲンからトリプシンへと変換される際に生体内ではトリプシン活性を阻害する生理機構が働くため、タンパク質の消化に及ぼす影響は低いと考える。また、ランタノイドのエラスターーゼ活性化作用は認められず（Biochemistry of the lanthanides: 124-125, 1990）、 α -アミラーゼに対する作用は弱く、リン脂質の加水分解酵素であるホスホリパーゼ A₂ の Ca²⁺結合部位への親和性も弱いことが報告されている（Biochemistry of the lanthanides: 129-132, 1990）。その他の消化酵素に対する作用は不明である。

機構は、本薬が消化管内の食物や消化酵素等へ与える影響について、明確となっていない部分も多いが、非臨床試験及び臨床試験において栄養障害となるような状態は認められていないと考えられることから、現時点において、特段注意すべき事項は認められないと考える。

（2）受容体やイオンチャネル等に及ぼす影響について

機構は、ランタンイオンが受容体やイオンチャネル等に及ぼす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。

ランタンについては、ニコチン受容体を阻害すること（IC₅₀ 値 13.5 μ M）、Ca 受容体を活性化させること（10～500 μ M）、ナトリウムチャネル電流を減弱させること（0.1mM）、神経伝達物質の放出を抑制させること（2.5、50 μ M）、プロスタグランジンによる平滑筋の収縮を阻害すること（IC₅₀ 値 0.6 μ M）、hERG チャネル電流を抑制すること（10～100 μ M）、及び摘出モルモット乳頭筋の活動電位持続時間（90%再分極時間）を一過性に延長させること（50 μ M 以上）が報告されている（Eur J Pharmacol 441: 15-21, 2002; Cell 81: 299-307, 1995; Biochem Biophys Res Commun 187: 907-912, 1992; Am J Physiol 259: H1881-H1889, 1990; Can J Physiol Pharmacol 65: 591-597, 1987; J Neurochem 45: 1464-1470, 1985; Prostaglandins 19: 407-413, 1980; Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 288: 133-146, 1975）。しかし、海外の透析患者に本剤 1,000mg 1 日 3 回 11 日間反復経口投与時の最高血漿中濃度は 1.055ng/mL（約 7nM）であったこと、また、ランタンのタンパク結合率（99.7%以上）（「2）薬物動態試験成績の概要（2）分布 ③ 血漿タンパク結合と血球移行性」の項参照）より、血漿中遊離型ランタン濃度は約 3pg/mL（約 20pM）と考えられることから、上記の作用が認められる濃度と大きく乖離しているため、影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提示された報告から、ランタンイオンは様々な受容体やイオンチャネルに作用する可能性があり、ランタンイオンの影響が不明な受容体やイオンチャネルも多いものの、安全性薬理試験成績から特筆すべき事象は認められていないため、臨床使用下において、ランタンイオンが受容体やイオンチャネルに作用して、有害事象を発現する可能性は低いと考えた。

2) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット及びイヌにおける本薬の単回又は反復経口投与時、及び塩化ランタンの単回静脈内投与時の薬物動態が検討され、また、*in vitro*において各動物種及びヒトの血漿タンパク結合、並びにヒト肝ミクロソームを用いたCYP酵素阻害作用が検討された。生体試料中のランタンの測定には、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES法) 又は ICP-MS法が用いられた。なお、特に言及しない限り *in vivo* 試験では雌性及び雄性の動物が用いられた。

(1) 吸収

① 単回投与試験 (試験番号 SPD0098、SPD/61/W、SPD0099、SPD0102、SPD0100 及び SPD0104 : 4.2.2.2.1～4.2.2.2.4、4.2.3.2.11 及び 4.2.3.2.13)

マウス、ラット及びイヌに本薬又は塩化ランタンを単回経口又は単回静脈内投与時のランタンの薬物動態パラメータは、表9及び表10のとおりであった。

＜表9 本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ＞

動物種	投与量 ^{a)} (mg/kg)	性別	例数	t _{max} ^{b)} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ^{c)} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{c)} (h)	f ^{d)} (%)	対照群血漿中 ランタン濃度 ^{e)} (ng/mL)
マウス	1,500	雄	3/時点	2.0	3.79±3.22	28.1	9.37	—	0.05～0.74
		雌	3/時点	2.0	3.11±2.36	31.1	—	—	
ラット	600	雄	3/時点	2.0	0.95±0.77	10.7	—	—	<0.4
		雄	3/時点	8.0	1.04±0.44	16.2	19.52	0.00071	
	1,500	雌	3/時点	4.0	0.93±0.12	13.9	13.28	0.00075	
イヌ	2,000 ^{f, g)}	雄	7	6.1 (4.0, 12.0)	1.29±0.84	14.9	25.34	nc	0.05～1.41
		雌	7	7.6 (5.0, 12.0)	1.57±1.49	18.1	24.76	nc	
	2,000 ^{f, h)}	雄	3	3.7 (2.0, 5.0)	1.48±1.11	14.6	20.42	0.00006	
		雌	3	4.0 (3.0, 5.0)	0.83±0.34	9.0	25.57	0.00004	

平均値±標準偏差、nc: not calculated、-: データなし

a) 炭酸ランタン (水和物) の量で表示

b) マウス及びラットについては、平均血漿中濃度が最高値を示した時点。イヌは平均値 (最小値、最大値)

c) AUC₀₋₂₄ 及び t_{1/2} は各時点の血漿中濃度の平均値を用いて算出されているため、AUC₀₋₂₄ 及び t_{1/2} の個別値はないことから標準偏差は算出できない

d) ラット単回静脈内投与 (塩化ランタン 0.03mg/kg) 及びイヌ単回静脈内投与 (塩化ランタン 0.003mg/kg) のデータ (AUC₀₋₂₄) から算出したバイオアベイラビリティ

e) 本薬投与初日及び投与 4 週後のランタンの血漿中濃度範囲

f) 本薬 1,000mg/kg を 1 日 2 回投与 (1 回目投与 3 時間後に 2 回目投与)

g) 投与初日に嘔吐が認められたため、wash out (7 日間) 後再投与

h) 単回投与

＜表 10 塩化ランタン単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ＞

動物種	投与量 ^{a)} (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ^{b)} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)	対照群血漿中 ランタン濃度 ^{c)} (ng/mL)
ラット	0.003	雄	3/時点	2.92±0.11 ^{d)}	4.41 ^{e)}	2.98	<0.05～0.55
		雌	3/時点	2.60±0.39 ^{d)}	5.43	—	
	0.03	雄	3/時点	19.87±4.36 ^{d)}	49.76	9.72	
		雌	3/時点	19.57±4.39 ^{d)}	40.37	6.65	
	0.3	雄	3/時点	1,061.80±307.11 ^{d)}	1,142.35	5.67	
		雌	3/時点	1,279.33±99.57 ^{d)}	1,214.18	5.22	
イヌ	0.003	雄	3	19.30±1.77 ^{f)}	36.72	7.15	<0.05～0.51
		雌	3	21.18±1.59 ^{f)}	33.85	7.07	
	0.05	雄	3	385.7±52.1 ^{f)}	677.2	4.48	
		雌	3	468.3±48.7 ^{f)}	1,104	6.13	
	1	雄	3	14,209±1429 ^{f)}	87,664	9.52	
		雌	3	13,709±414 ^{f)}	111,004	17.01	

平均値±標準偏差、－: データなし

a) 塩化ランタン量で表示

b) AUC₀₋₂₄ 及び t_{1/2} は各時点の血漿中濃度の平均値を用いて算出されているため、AUC₀₋₂₄ 及び t_{1/2} の個別値はないことから標準偏差は算出できない

c) 本薬投与初日及び投与 4 週後のランタンの血漿中濃度範囲

d) 投与 0.25 時間後の血漿中濃度

e) 投与 24 時間時点の濃度を 0 と推定

f) 投与 0.02 時間後の血漿中濃度

以上より、溶媒を投与した対照群の成績から、ランタンは自然環境中の曝露があるものの、本薬経口投与時に著しく吸収が増大する傾向は認められないことが示唆された。

② 反復投与試験（試験番号 SPD0098、SPD0099、SPD0100、SPD/59/■、SPD/66/TK 及び IVO00701 : 4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.4、4.2.3.2.7、4.2.3.2.9 及び 4.2.3.2.14）

マウス、ラット及びイヌに本薬 4 週間反復経口投与時のランタンの薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

＜表 11 本薬 4 週間反復経口投与時の薬物動態パラメータ＞

動物種	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	性別	例数	投与時点	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ^{b)} (ng·h/mL)
マウス	1,500	雄	3/時点	1 日目	3.79±3.22	28.13
				4 週目	1.91±0.52	19.24
	1,500	雌	3/時点	1 日目	3.11±2.36	31.14
				4 週目	1.76±0.83	25.96
ラット	1,500	雄	3/時点	1 日目	1.04±0.44	16.23
				4 週目	0.79±0.29	14.55
	2,000 ^{c)}	雌	3/時点	1 日目	0.93±0.12	13.93
				4 週目	0.57±0.18	8.40
イヌ	2,000 ^{c)}	雄	7	1 日目	1.29±0.84	14.90
				4 週目	11.40±13.81	207.48
	7 ^{d)}	雌	1 日目		1.57±1.49	18.13
				4 週目	10.08±8.08	175.14

平均値±標準偏差

a) 炭酸ランタン（水和物）の量で表示

b) AUC₀₋₂₄ は各時点の血漿中濃度の平均値を用いて算出されているため、AUC₀₋₂₄ の個別値はないことから標準偏差は算出できない

c) 本薬 1,000mg/kg を 1 日 2 回投与（1 回目投与 3 時間後に 2 回目投与）

d) 投与 4 週目直前に 1 例が切迫屠殺されたため、4 週目は 6 例

マウス及びラットでは 4 週間の反復経口投与による吸収の増大は認められないものの、イヌについては 4 週間反復経口投与により C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の増加が認められた。また、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（本薬 100、600 及び 2,000mg/kg/日）及びイヌ 13 週

間反復経口投与毒性試験（本薬 200、600 及び 2,000mg/kg/日）の成績から、本薬 600mg/kg/日以上では吸収が飽和すると説明されている。

③ ラット結腸炎症モデルにおける単回投与試験（試験番号 SRU070/■3931 : 4.2.2.7.1）

雄性ラットを用いて、2,4,6-trinitrobenzenesulphonic acid（以下、TNBS）を結腸内投与 24 時間後に本薬 1,500mg/kg 単回経口投与し、消化管炎症が本薬の吸収に与える影響について検討した結果は表 12 のとおりであった。腸管炎症による吸収率の上昇は認められなかった。

＜表 12 ラット結腸炎症モデルに本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ＞

投与群	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL) ^{a)}	t _{1/2} (h)
溶媒群（25%エタノール）	0.896±0.427	21.2	9.39
TNBS 群	1.07±0.455	23.9	10.7

平均値±標準偏差、n=5

^{a)} AUC₀₋₇₂ 及び t_{1/2} は各時点の血漿中濃度の平均値を用いて算出されているため、AUC₀₋₇₂ 及び t_{1/2} の個別値はないことから標準偏差は算出できない。

（2）分布

① 単回投与時の臓器及び組織分布（試験番号 SPD/093 : 4.2.2.3.1）

ラットに本薬 600mg/kg 単回経口投与後 168 時間までの臓器・組織内濃度が検討され、消化管全体に高いランタンの分布が認められた。ほとんどの臓器・組織で投与 24 及び 48 時間後には大部分のランタンが消失したが、消化管上部（胃、十二指腸及び空腸）、大腿骨、胸骨及び肝臓からの消失は遅延傾向が認められた。また、脳内のランタン濃度は溶媒対照群とほぼ同程度であり、脳内移行は小さいことが示唆された。なお、ランタンの臓器・組織分布に明らかな性差は認められなかった。

② 反復投与時の臓器及び組織分布（試験番号 SPD/88/C、SPD/87/C、SPD/66/TK、SPD0099、SPD/81/C、SPD0100、SPD0102、SPD0104、SPD/093、AR024 及び SRU068/■3762 : 4.2.3.4.1.3、4.2.3.4.1.4、4.2.3.2.9、4.2.2.2.3、4.2.3.2.4、4.2.2.2.4、4.2.3.2.11、4.2.3.2.13、4.2.2.3.1、4.2.2.3.2 及び 4.2.2.3.3）

マウスに本薬 1,500mg/kg/日、ラットに本薬 1,500mg/kg/日及びイヌに本薬 2,000mg/kg/日が反復経口投与され、それぞれ 52、78 及び 52 週目の臓器・組織内ランタン濃度が測定された。単回投与時と同様、消化管、胸骨、大腿骨及び肝臓で高いランタンの分布が認められた。脳内ランタン濃度は低く、投与されたランタンが血液脳関門をほとんど通過しないことが示唆された。各動物種における大腿骨の骨幹中ランタン濃度は 1,440～6,711ng/g 湿重量（wet weight : 以下、ww）の範囲であった。なお、透析患者を対象とした国内骨生検試験（11810）における本剤 52 週間投与時の骨中ランタン濃度（中央値（最小値、最大値））は 983.8（323.6, 2,985.3）ng/g ww であった（「4. 臨床に関する資料 3) 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> (5) 国内骨生検試験」の項参照）。

ラット及びイヌの大腿骨中ランタン濃度は、投与 26 週目で 734～7,500ng/g ww、イヌ投与 52 週目で 1,018～7,296ng/g ww 及びラット投与 78 週目で 1,996～5,567ng/g ww の範囲内であり、投与 26 週目で定常状態に達すると考えられた。

大腿骨中のランタンとカルシウムはほぼ同じ部位に分布し、成長板など特異的な部位に

局在することはなかった。

また、ラットに本薬 1,500mg/kg/日及びイヌに本薬 2,000mg/kg/日が 4 週間反復経口投与され、投与終了 4 週後及び 26 週後の臓器・組織内濃度が検討された。ラットの食道、前胃、消化管下部（回腸、盲腸、結腸及び直腸）及び肝臓中のランタンは投与終了 4 週後までに投与終了時の 25%以下、26 週後までに定量限界付近（約 10ng/g ww）又は未満に低下していたが、消化管上部（腺胃、十二指腸、空腸）、気管、腸間膜リンパ節及び大腿骨中にランタンが投与終了 26 週後でも 50%以上が残留していた。また、イヌの直腸、結腸及び十二指腸中にランタンが投与終了 4 週後に投与終了時の 10%未満に、食道、胃幽門部、空腸、回腸、盲腸及び腸間膜リンパ節中にランタンが投与終了 26 週後に 50%以下に低下していた。しかし、胃底部、肝臓及び大腿骨中にランタンが投与終了 4 週後で 70%以上残留し、投与終了 26 週後でも胃底部、肝臓及び大腿骨中ランタン濃度は 50%以上残留していた。

③ 血漿タンパク結合と血球移行性（試験番号 SRU002/■4649 及び SRU059/■3227：

4.2.2.3.4 及び 4.2.2.3.5)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿を用いて *in vitro* 血漿タンパク結合率が検討され、ランタンのタンパク結合率は 99.7%以上であり、ヒト血清アルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク及びトランスフェリンに対して高い結合率を示した。

また、雄性ラットに塩化ランタン 0.3mg/kg 単回静脈内投与時の全血中及び血漿中ランタン濃度が測定され、全血中と血漿中 AUC の比からランタンの血球成分への移行は少ないことが示唆された。

④ ラットにおける胎盤通過性（試験番号 SPD0094：4.2.2.3.6）

雌性ラットに本薬 2,000mg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与され、胎盤通過性が検討され、胎盤、羊水及び胎児のランタン濃度は定量限界未満 (<0.05ng/mL) であった。

（3）代謝

① CYP 酵素阻害作用について（試験番号 SRU006/■2701：4.2.2.4.1）

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の CYP1A2、CYP2C9/10、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用は表 13 のとおりであった。透析患者における C_{max} は約 0.19～0.35ng/mL であったことから（国内用量反応試験〈11539〉）、臨床において本薬が CYP 阻害作用を示す可能性は少ないと考えられた。

＜表 13 本薬の各 CYP 分子種に対する阻害作用＞

CYP 分子種	基質	阻害率 (%)			
		5.2μg/mL ^{a)}		21μg/mL ^{a)}	
		無	有	無	有
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン	20	21	38	44
CYP2C9/10	トルブタミド	0	0	17	0
CYP2C19	S-メフェニトイン	0	11	7	21
CYP2D6	デブリソキン	6	10	2	0
CYP3A4/5	テストステロン	0	0	0	0

^{a)} ランタン濃度で表示

(4) 排泄

① 本薬単回投与後の尿及び糞中排泄（試験番号 SPD/60/W、SPD/78/W、SRU059/■3227 : 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2 及び 4.2.2.3.5）

雄性ラット及び雄性イヌに本薬又は塩化ランタンを単回経口又は単回静脈内投与時の尿及び糞中排泄率は表 14 のとおりであった。本薬単回経口投与時、ランタンはほとんど吸収されず、大部分が糞中に排泄された。

＜表 14 本薬又は塩化ランタン単回投与時の尿及び糞中排泄率＞

動物種	投与量 (mg/kg) ^{a)}	投与経路	例数	時点	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
ラット	600 (本薬)	経口	4	7 日後	0.0035±0.003	99.4±5.25
ラット	0.3 (塩化ランタン)	静脈内	6	7 日後	1.70±0.36	42.9±6.47
				42 日後	1.94±0.53	74.1±13.0
イヌ	1,000 (本薬)	経口	1 ^{b)}	7 日後	0.17	94.4

平均値±標準偏差

a) 炭酸ランタン又は塩化ランタンの量で表示

b) 2 例投与されたが、1 例は投与約 2 時間後の嘔吐により投与量の 35.4%が嘔吐物中から回収されたため、1 例のみの結果を示した

② 胆汁中排泄について（試験番号 SRU001/■4508、SRU059/■3227 : 4.2.2.5.3 及び 4.2.2.3.5）

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬又は塩化ランタン単回経口又は単回静脈内投与時の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 15 のとおりであった。吸収されたランタンは主に胆汁を介し糞中に排泄されると考察されている。

＜表 15 胆管カニューレを施したラットに本薬又は塩化ランタン単回投与時の尿、糞、及び胆汁中排泄率＞

投与量 (mg/kg) ^{a)}	投与経路	例数	時点	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	胆汁中排泄率 (%)
600 (本薬)	経口	3	48 時間後	0.00713±0.00953	88.5±24.0	0.00007±0.00007
0.3 (塩化ランタン)	静脈内	6	48 時間後	0.26±0.17	0.39±0.49	3.98±2.61
			120 時間後	0.60±0.30	1.62±1.85	9.51±7.30

平均値±標準偏差

a) 炭酸ランタン又は塩化ランタンの量で表示

③ 乳汁中排泄について

動物における本薬の乳汁移行性は検討されていない。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用について（試験番号 308017388 : 4.2.2.6.1）

本薬とワルファリン、ジゴキシン、フロセミド、フェニトイン、メトプロロール及びエナラブリルとの複合体形成について検討されたが、人工胃液中では複合体形成は認められなかった。

＜機構における審査の概略＞

(1) 本薬反復投与時のランタンの蓄積が与える影響について

本薬反復投与時の臓器及び組織分布において、他の組織に比べて骨、消化管及び肝臓でランタン濃度が高かったことから、これらの組織に対する本薬の影響について、申請者は以下のように説明している。

臨床及び非臨床の比較において、投与量の比較には申請時における本剤のランタンとして

の 1 日最高投与量である 3,000mg/日（体重 50kg として、本薬 約 114mg/kg/日）を用い、曝露量の比較には海外 111 試験[†]の透析患者における C_{max} (1.055ng/mL) 及び AUC_{0-72} (31.0ng·h/mL) を用いた。

マウスに本薬 1,500mg/kg、ラットに本薬 1,500mg/kg 及びイヌに本薬 2,000mg/kg を長期間（1～2 年間）経口投与時に骨への毒性学的影響は認められなかった。一方、腎障害ラットに本薬 12 週間経口投与時、骨の石灰化障害が認められ、無毒性量は 500mg/kg/日と判断された。しかし、腎障害ラットにおいて本薬の骨への影響及び本薬の薬理作用による P 欠乏の影響を検討した試験において、リン酸を補充することでこの石灰化障害は軽減されている（「3) 毒性試験成績の概要 (6) その他の毒性試験 ③ 本薬の骨に対する影響について」の項参照）。

また、イヌに塩化ランタン 1mg/kg 静脈内投与時に肝毒性が認められたが（「3) 毒性試験成績の概要 (2) 反復投与毒性試験 ⑥ イヌ 4 週間静脈内投与試験」の項参照）、毒性が認められたときの AUC_{0-24} は 100,000ng·h/mL 程度であり、ヒトにおける本薬経口投与時の曝露量の 2,000 倍以上に相当することから、肝毒性がヒトで認められる可能性は低いと考えられた。

さらに、マウスのがん原性試験では、臨床投与量の約 13 倍に相当する 1,500mg/kg/日で腺胃腺腫が数匹に認められたが、これらの所見は、CD-1 系マウス特有の変化であると考えられる（「3) 毒性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) げっ歯類（マウス及びラット）の腺胃病変について」の項参照）。

機構は、本剤の投与量及びランタンの曝露量の観点から考えると、毒性試験で認められた骨、消化管及び肝臓での所見が臨床使用において認められる可能性は低いと考えるものの、これらの組織では他の組織に比べ、本薬反復投与時のランタン濃度は高値を示し、消失も遅延する傾向にあること、さらに臨床試験で骨への蓄積が認められていること（「4. 臨床に関する資料 3) 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> (5) 国内骨生検試験」の項参照）等から、本剤を長期間投与することにより、これらの臓器・組織にランタンが蓄積して影響を及ぼす可能性も否定できないと考える。

したがって、非臨床薬物動態試験結果より骨、消化管及び肝臓でランタン濃度が他の組織に比べ高値を示し、消失が遅延する傾向が認められたことについて添付文書で情報提供するとともに、国内外で実施されている長期投与試験成績については、隨時入手して検討すること、製造販売後において本剤長期投与時のこれらの臓器・組織に関連する有害事象発現状況について情報を集積していくことが必要であると考える（「4. 臨床に関する資料 3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (11) 製造販売後調査について」の項参照）。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬は 0.5%CMC 溶液に溶解され、経口投与された。本薬は難溶性であることから、静脈

[†] 血液透析患者及び健康成人を対象に本剤単回（1,000mg）又は反復（11 日間：3,000mg/日）投与時における薬物動態を検討する目的で実施された非盲検試験

内投与試験では、可溶性の塩化ランタンを生理食塩水に溶解したものが投与された。

(1) 単回投与毒性試験（試験番号 SPD/42/█、SPD/41/█、SPD0110、SPD0109、SPD0113 及び SPD/44/█ : 4.2.3.1.1～4.2.3.1.3、4.2.3.1.5、4.2.3.1.6 及び 4.2.3.2.5）

マウス及びラットでの単回経口投与における、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

イヌでは用量漸増経口投与試験及び 14 日間反復経口投与試験から、単回経口投与時の概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

マウスに塩化ランタンを 3 及び 6.25mg/kg 単回静脈内投与した結果、体重減少、肝細胞及び腎皮質尿細管の壊死等の所見が認められ、6 匹中 2 匹が死亡したことより、概略の致死量は 6.25mg/kg と判断された。

ラットに塩化ランタン 6.25mg/kg を単回静脈内投与した試験では、死亡動物は認められなかつたが、ラット単回静脈内投与用量設定試験において、12.5mg/kg 以上で死亡動物が認められ、概略の致死量は 12.5mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験では、本薬の薬理作用（消化管からの P 吸収抑制及び尿細管での P 再吸収亢進）による血漿中及び尿中 P 低下、尿 pH 上昇、尿中 Ca の増加及びそれらの傾向が認められた。

① ラット 4 週間反復経口投与試験（試験番号 SPD/45/█ : 4.2.3.2.2）

0、200、600 及び 2,000mg/kg/日を投与した結果、2,000mg/kg/日群で ALP 増加、雄で好塩基性尿細管の発現頻度上昇、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、APTT）の短縮及び胸腺重量の減少、600mg/kg/日以上で血小板数の増加、ALT 増加等が認められた。対照群を含む全投与群で腺胃粘膜下の炎症が認められたが、200mg/kg/日群の炎症の頻度及び程度は対照群と同程度であり、無毒性量は 200mg/kg/日と判断された。

② ラット 13 週間反復経口投与試験（試験番号 SPD/45/█ TK : 4.2.3.2.3）

0、200、600 及び 2,000mg/kg/日を投与した結果、2,000mg/kg/日群で ALP 及び ALT 増加、副甲状腺ホルモン（以下、PTH）の低下傾向が認められた。対照群を含む全投与群で腺胃粘膜下の炎症が認められたが、200mg/kg/日群の炎症の頻度及び程度は対照群と同程度であり、無毒性量は 200mg/kg/日と判断された。

③ ラット 26 週間反復経口投与試験（試験番号 SPD/81/C : 4.2.3.2.4）

0、100、600 及び 2,000mg/kg/日を投与した結果、2,000mg/kg/日群の雄で PTH 高値傾向、雌でカルシトニン高値傾向が認められた。600mg/kg/日以上で尿中白血球の増加、腺胃の小窩上皮、粘膜細胞及び前胃の境界縁過形成、全投与群の雌で尿中上皮細胞の増加等が認められたが、いずれも投与終了 4 週後に回復又は回復傾向が認められた。全投与群で腺胃の鉱質沈着、粘膜下炎症が認められたが、100mg/kg/日群の炎症の頻度及び程度は対照群と同程度であり、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

④ イヌ反復経口投与試験（試験番号 SPD/46/█、SPD/59/█、SPD/66/IK 及び SPD/66/TK : 4.2.3.2.6～4.2.3.2.9）

0、200、600 及び 2,000mg/kg/日をゼラチンカプセルに充填し 1 日 2 回（投与 3 時間後に 2 回目投与）、4、13、26 及び 52 週間投与した結果、13 週間反復経口投与試験の 2,000mg/kg/日 群の雌 1 匹で ALP 及び ALT の増加、軽度の肝細胞壊死が認められたが、同様の所見は対照群でも認められていることから、自然発症の可能性が考えられ、無毒性量はいずれも 2,000mg/kg/日と判断された。

⑤ ラット 4 週間静脈内投与試験（試験番号 SPD0102 : 4.2.3.2.11）

塩化ランタン 0、0.003、0.03 及び 0.3mg/kg/日投与した結果、0.3mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、肝重量低下が認められた。肝重量低下については関連する病理所見がないことから毒性学的意義は認めず、また、体重增加抑制については用量相関性が認められないことより、無毒性量は 0.3mg/kg/日と判断された。

⑥ イヌ 4 週間静脈内投与試験（試験番号 SPD0104 : 4.2.3.2.13）

塩化ランタン 0、0.003、0.05 及び 1mg/kg/日投与した結果、1mg/kg/日群で ALP、AST、ALT、及びトリグリセリドの増加、慢性肝炎、雌で限局性肝細胞壊死及び出血等が認められた。無毒性量は 0.05mg/kg/日と判断され、その血漿中ランタン曝露量は 1,802～2,768ng·h/mL で、ヒトの曝露量の 58 倍以上であった。

(3) 遺伝毒性試験（試験番号 M/AMES/42075、M/PMC/42078、M/CCA/42077、SPD0122、2082/3、M/MMN/42354、2082/7 及び 2082/16 : 4.2.3.3.1.1～4.2.3.3.1.5 及び 4.2.3.3.2.1～4.2.3.3.2.3）

細菌を用いた復帰突然変異試験では、大腸菌 WP2uvrA/pKM101 株で代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の有意な増加が認められたが、陰性対照の 2 倍以下（1.2～1.9 倍）で背景値の範囲内であったこと、チャイニーズハムスター卵巣細胞株（Chinese hamster ovary : 以下、CHO）を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず陰性と判断されたことから、本薬は遺伝子突然変異誘発性を示さないと判断された。

CHO 細胞株を用いた染色体異常試験では、代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められたが、用量依存性が明確でないこと、背景値を超えた染色体異常が認められた用量は細胞毒性が認められる濃度領域であること、更に 24 時間処理した試験では染色体異常を有する細胞数の増加は認められなかったことから、本薬は染色体異常誘発性を示さないと判断された。

マウスを用いた小核試験で多染性赤血球数の統計学的に有意な増加が認められたが、背景値の範囲内であり用量依存性はないこと、及びラットに塩化ランタン静脈内投与時の小核試験及び不定期 DNA 合成試験では、ラット血漿中濃度がヒトにランタンとして 3g/日投与時の C_{max} のそれぞれ約 2,000 倍及び約 3,000 倍に相当していたがいずれも陰性と判断されたこ

と等から、本薬は小核誘発性及びDNA損傷性を示さないと判断された。

(4) がん原性試験

① マウスがん原性試験 (試験番号 SPD/88/C 及び SPD0130 : 4.2.3.4.1.3 及び 4.2.3.7.7.2)

0、100、500 及び 1,500mg/kg/日を経口投与した結果、1,500mg/kg/日群の雄で腺胃腺腫の増加が認められたが（1匹では十二指腸腺腫）、用いられたCD-1系マウスが胃内環境変化因子に感受性が高いこと、腺腫の悪性化は認められなかつたこと、イヌによる反復経口投与毒性試験では胃の変化が認められなかつたこと、及び本薬に遺伝毒性誘発性は認められなかつたこと等から、胃内環境変化に伴う適応性の変化と判断された。1,500mg/kg/日群の雄で結腸腺癌、雌で腺胃腺腫及び空腸腺癌、腺胃癌、前胃扁平上皮癌が各1匹認められた。

非腫瘍性変化として、1,500mg/kg/日群で腺胃のびまん性過形成及び境界縁扁平上皮の限局性過形成等の増加、雄で胃粘膜の炎症、500mg/kg/日以上で腺胃小肉芽腫、雌で胃粘膜及び胃粘膜下の炎症等が認められている。

② ラットがん原性試験 (試験番号 SPD/87/C 及び SPD0130 : 4.2.3.4.1.4 及び 4.2.3.7.7.2)

0、100、500 及び 1,500mg/kg/日を経口投与した結果、1,500mg/kg/日群の肝臓及び造血器系で組織球性肉腫が3匹に認められたが、用いられたラットの背景値の範囲内であること、対照群でも2匹に認められていることから、本薬との関連性は低いと判断された。

非腫瘍性変化として、500mg/kg/日以上で腺胃及び境界縁扁平上皮の過形成及び鉱質沈着等の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

① ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 (試験番号 SPD/54/■ : 4.2.3.5.1.2)

0、200、600 及び 2,000mg/kg/日（雄性ラットは交配前63日から交配期間終了後まで、雌性ラットは交配前14日から妊娠17日まで）を経口投与した結果、F₁胎児の2,000mg/kg/日群で性比の割合（雄）の増加、腎孟拡張の増加が認められたが、いずれも背景値の範囲内と判断された。200 及び 2,000mg/kg/日群で頸肋が増加したが、他の骨格には投薬に関連する所見が認められなかつた。さらに、ラット生殖毒性試験の用量設定試験（試験番号 SPD/53/R : 4.2.3.5.1.1）における最終投与日（妊娠17日目）の血漿中ランタン濃度（投与2時間後及び8時間後の平均値）は、200mg/kg/日群で検出限界（0.5ng/mL）未満、頸肋の増加が認められなかつた 600mg/kg/日群で 0.66ng/mL、2,000mg/kg/日群で 0.95ng/mL と、曝露量に大きな差異は認められること等から、本薬との関連はないと判断され、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性、生殖能及び胚発生について 2,000mg/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 (試験番号 SPD/57/R : 4.2.3.5.2.3)

0、250、750 及び 1,500mg/kg/日を妊娠6～18日に経口投与した結果、1,500mg/kg/日群のF₀雌20匹中1匹が流産のため切迫殺、体重増加抑制、糞便の異常等が認められている。また、1,500mg/kg/日群のF₀母動物で体重増加抑制、摂餌量の減少、及び着床前死亡率の増加

傾向、F₁ 胎児で着床後死亡率の増加傾向及び低体重傾向が認められ、750mg/kg/日以上のF₁ 胎児で過剰肋骨の増加及び骨化遅延又は未骨化の増加が認められたが、750mg/kg/日群については背景値の範囲内であり、1,500mg/kg/日群については、母体毒性による二次的な影響と判断された。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び胎児について750mg/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（試験番号 SPD/58/R : 4.2.3.5.3.1）

0、200、600 及び 2,000mg/kg/日を妊娠 6 日～分娩後 20 日目に経口投与した結果、2,000mg/kg/日群の F₁ 出生児で低体重、眼瞼開裂及び包皮分離の遅延、臍開口遅延が認められた。600mg/kg/日群でも低体重が認められたが、背景値の範囲内であることと、発達指標への影響がみられていないことから、毒性学的意義は低いと考察されている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能は 2,000mg/kg/日、F₁ 出生児については 600mg/kg/日と判断されている。

（6）その他の毒性試験

① 不純物（類縁物質B*）に関する毒性試験（試験番号 SPD0136 : 4.2.3.7.6.1）

ラットに本薬 0、200 及び 2,000mg/kg/日並びに類縁物質B* 160 及び 1,600mg/kg/日を 4 週間反復経口した結果、本薬、類縁物質B* とともに腺胃上皮過形成、鉱質沈着、粘膜下の炎症浸潤等が認められた。本薬と類縁物質B* の毒性プロファイルは類似していると判断されている。

② 溶血性試験（試験番号 SPD0107 : 4.2.3.7.7.1）

ヒト赤血球を用いてグリシン緩衝液又は生理食塩液中の塩化ランタンの溶血作用が検討され、グリシン緩衝液希釈塩化ランタンでは、生理食塩液希釈塩化ランタンに比べ溶血性が増強したが、イヌによる塩化ランタン 4 週間静脈内投与試験（試験番号 SPD0104 : 4.2.3.2.13）及び本薬の経口投与試験では赤血球パラメータに変化は認められていないことから、臨床使用で溶血に関連する影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられる。

③ 本薬の骨に対する影響について

本薬は反復投与において骨組織中のランタン濃度が他の組織と比較して高値を示したが、毒性試験において骨に毒性変化が認められなかつたことから、以下の参考資料及び評価資料が提出されている。

i) 腎障害ラットにおける本薬の影響について（試験番号 LAN-02 : 4.2.2.7.2(R)）

骨代謝回転への影響を検討するため、ラットの慢性腎障害モデルを用いた試験が実施された。

5/6 腎摘出雄性ラット及び偽手術雄性ラットに溶媒（2% CMC）、本薬 100、500、1,000

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。

及び 2,000mg/kg/日が 12 週間反復経口投与された。偽手術群に比較し、腎摘出群で死亡率が高い傾向がみられ、また、腎摘出群の溶媒群では血中 P 及び PTH 値の増加、並びに骨組織形態計測パラメータ（類骨面、骨形成速度、吸収面）の上昇がみられ、副甲状腺機能亢進症の病態が認められた。一方、腎摘出群では PTH 値の低下が 2,000mg/kg/日群で、骨形成速度の低下が 2,000mg/kg/日群で 10 匹中 1 匹、1,000mg/kg/日群で 14 匹中 3 匹、偽手術群でも 100mg/kg/日群の 10 匹中 1 匹にみられ、石灰化障害の状態と考えられた。なお、石灰化障害を呈した個体の骨中ランタン濃度は 191～5,613ng/g、石灰化障害が認められない個体で 2,171～3,874ng/g と同程度であったことから、石灰化障害と骨中ランタン濃度に明らかな用量相関性はみられないと判断された。

ii) 腎障害ラットにおける他剤との比較試験（試験番号 S01095 : 4.2.1.1.4）

骨への影響及び薬理作用による P 欠乏の影響を検討するため、慢性腎障害モデルを用いて、水酸化アルミニウムを対照薬とした比較試験が行われた（「1) 薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験 ③ *in vivo* 試験 ii) 5/6 腎摘出ラットにおけるリン吸収抑制作用」の項参照）。偽手術群と比較し、対照群は PTH 値の増加、及び骨形成パラメータが上昇する傾向が認められたが、類骨パラメータ（類骨幅及び類骨量）の変動は僅かであった。偽手術群と、リン酸欠乏餌群、本薬群及び水酸化アルミニウム群を比較すると、血清 P 及び尿中 P 濃度の低下、1,25-ジヒドロキシビタミン D₃ の増加、類骨パラメータの正常範囲からの逸脱個体の頻度増加が認められた。本薬+リン酸補充群の血清 P 及び Ca 濃度及び類骨パラメータの変動幅は対照群のそれと同程度であり、正常範囲からの逸脱頻度は対照群に近似していた。リン酸欠乏餌群、本薬群及び水酸化アルミニウム群でみられた石灰化障害の所見は、本薬+リン酸補充群では P の補充により軽減されたものと考えられている。

以上の結果より、i) 腎障害モデルラットでの本薬投与による石灰化障害は、ii) より骨に曝露された本薬の直接作用ではなく、P 吸収低下に起因する薬理作用によるものと申請者は説明している。

＜機構における審査の概略＞

（1） げつ歯類（マウス及びラット）の腺胃病変について

機構は、マウス及びラットの反復経口投与試験及びがん原性試験において腺胃の鉱質沈着、過形成・腺腫が認められていることから、臨床投与における腫瘍発生のリスクについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

マウス及びラットの腺胃の鉱質沈着は、粘膜の巨細胞中に foreign body として認められ、化学組成は同定されていないが、その光顕像はランタン由来と推定される胃のマクロファージの高電子密度封入体の電顕像と類似していたことから、ランタン由来の可能性が示唆される。

マウス 13 週間反復経口投与試験の胃で、腫瘍発生の予測指標である細胞増殖活性の PCNA

(Proliferating Cell Nuclear Antigen) 標識率の増加が認められ、腺胃過形成と判断された。マウスがん原性試験の腺胃組織の連続切片による病理組織学的検査の結果、腺腫は過形成部位にのみ認められたが、鉱質沈着部位には炎症又は過形成は認められていない。また、マウス及びラットのがん原性試験では腫瘍性病変の発生は認められず、本薬の遺伝毒性試験では陰性と判断されている。さらに、マウスがん原性試験で用いられた CD-1 マウスでは、腺胃過形成が好発することが知られていることから、本薬の連日の大容量強制経口投与により腺胃粘膜の過形成病変が発生し、その一部で腺腫へ進展したものと考えられる。なお、胃の構造がヒトに近いイヌを用いて臨床用法に近いカプセルによる食後投与した 52 週間反復投与毒性試験では、胃粘膜に増殖性病変は認められていない。

したがって、マウス及びラットの腺胃増殖病変は、鉱質沈着との関連性は低く、げっ歯類に特異的なものであると考えられ、本薬のがん原性リスクを示唆するものではないと考えられる。

機構は、高用量群で、腺胃腺腫が増加した他、結腸、空腸、腺胃及び前胃で僅かながら癌がみられていることについて、CD-1 マウスは腺胃の過形成の好発系であり、本薬を投与した、物理的刺激により誘発された可能性があると考えられ、ヒトへの外挿性は低いと考える。

(2) 本薬の骨に対する影響について

機構は、腎障害モデルラットを用いた試験で認められた石灰化障害について、骨に分布した本薬の影響ではなく、薬理作用 (P 吸収阻害) に起因したものと判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腎障害ラットにおける他剤との比較試験（「(6) その他の毒性試験 ③ 本薬の骨に対する影響について ii) 腎障害ラットにおける他剤との比較試験」）において、リン酸欠乏餌群及び水酸化アルミニウム群では、対照群に比較してビタミン D₃ の増加、PTH 濃度の低下や類骨パラメータが正常範囲を超えた個体数が増加したことから、過度な P の吸収低下により骨代謝の低下及び石灰化障害が起きている状態と考えられる。

石灰化障害の程度を、類骨パラメータが正常範囲から逸脱した個体の頻度で比較したところ、対照群では偽手術群に比較して増加、リン酸欠乏餌群、水酸化アルミニウム群及び本薬群では対照群より増加し、本薬+リン酸補充群では対照群と同程度であった。また、PTH 濃度は、本薬群 (<10.0pg/mL) ではリン酸欠乏餌群及び水酸化アルミニウム群 (<6.1～19.9pg/mL) と同様に低下が認められたが、本薬+リン酸補充群では軽減された (102.1pg/mL)。

したがって、本薬群で認められた石灰化障害は、リン酸欠乏餌群及び水酸化アルミニウム群と同様の所見であり、本薬+リン酸補充群では軽減されていることから、本薬の骨に対する直接の毒性作用ではなく、過度の P 吸収低下に起因したものと考えられる。

機構は、「(6) その他の毒性試験 ③ 本薬の骨に対する影響について i) 腎障害ラットにおける本薬の影響について」において石灰化障害と骨中ラントン濃度に明らかな相関性が認

められていないこと、腎障害モデルラットにおける塩酸セベラマーの高用量投与においても本薬群と同様の所見が認められていることから（試験番号 LAN-03：4.2.3.7.7.4（R））、申請者の説明は了承できると考える。

以上、機構は、反復経口投与試験及び腎障害モデルラットにおいて認められた各所見は、薬理作用によるP欠乏の影響及び本薬の物理的影響によるものと考えられ、骨等へのランタンの蓄積による毒性は認められていないと考える。また、溶解性の塩化ランタンの静脈内投与によりイヌで肝毒性がみられたが、ランタンの曝露量で比較すると、イヌに対する無毒性量と臨床使用時の血中濃度とは50倍以上の乖離がある。したがって、臨床使用において動物で見られたこれらの所見が発現する可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し実施された臨床試験において、国内第I相試験（LAM-IV-108及びLAM-IV-109）及び海外長期投与試験（307）ではランタンとして250mgを含有する旧製剤が用いられ、国内第I相試験（12862及び12863）、国内用量反応試験（11539）、国内二重盲検比較試験（11877）、腹膜透析患者を対象とした国内一般臨床試験（11878）、国内長期投与試験（11551）及び国内骨生検試験（11810）では小型化した新製剤（250mg、500mg、750mg及び1,000mg製剤）が用いられた。なお、申請製剤は新製剤の250mg及び500mg錠である。

ヒト血漿中、尿中、骨中及び便中ランタン濃度はICP-MSにより測定された。

（1）*in vitro* リン結合及び溶出性の検討（試験番号 T.08.93-01：3.2.P.2.2.1）

新製剤250mg錠と旧製剤250mg錠のリン結合率及び溶出挙動（試験法：米国薬局方 装置2）が比較されたが、そのプロファイルはほぼ同様であった。また、新製剤250mg錠と新製剤500mg錠の溶出挙動（試験法：米国薬局方 装置3）が比較されたが、その溶出プロファイルは同様であった。

2) 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

「2) 薬物動態試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞ (2) 分布 ③ 血漿タンパク結合と血球移行性、及び (3) 代謝 ① CYP 酵素阻害作用について」の項にヒト試料を用いた*in vitro* 試験成績を記載した。

（2）国内第I相単回投与試験（試験番号 LAM-IV-108〈以下、108〉：5.3.3.1.1）<19■年■月～19■年■月>

健康成人男子（目標症例数10例）を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討

する目的で、二重盲検 5 群 5 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、プラセボ、本剤 250mg、500mg、1,000mg 及び 2,000mg を食後に単回経口投与することとされ、第 1 期から第 5 期の各投与期の投与間隔は 2 日間とされた。

総投与症例 10 例が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 40.0% (4/10 例) (プラセボ投与時 2 例、本剤 250mg 投与時 1 例、本剤 500mg 投与時 0 例、本剤 1,000mg 投与時 1 例及び本剤 2,000mg 投与時 3 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連性が否定されなかった有害事象 (以下、副作用) 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、本剤の血中動態パラメータ及び尿中ランタン排泄量を表 16 に示した。

＜表 16 本剤の薬物動態パラメータ及び尿中排泄量＞

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	尿中ランタン 排泄量 (ng)	尿中ランタン 排泄率 ($\times 10^{-5}\%$)
プラセボ	5.20±3.79	0.11±0.50	1.12±0.57	87.1±112.7	—
本剤 250mg	3.60±0.84	0.30±0.08	2.36±0.66	214.4±55.0	8.58±2.20
本剤 500mg	3.40±0.97	0.38±0.12	3.01±0.95	328.6±103.3	6.57±2.07
本剤 1,000mg	3.20±1.03	0.45±0.14	4.02±1.27	478.6±162.6	4.79±1.63
本剤 2,000mg	6.00±3.40	0.56±0.22	5.45±2.08	763.1±265.5	3.82±1.33

平均値±標準偏差

(3) 国内第 I 相反復投与試験 (試験番号 LAM-IV-109 〈以下、109〉 : 5.3.3.1.2) <19■ 年 ■ 月～19■ 年 ■ 月>

健康成人男子 (目標症例数 9 例) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討する目的で、二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ及び本剤 1,000mg を 1 日 3 回食後に 5 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 9 例が安全性解析対象とされた。

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。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、本剤の血中動態パラメータ及び尿中ランタン排泄量を表 17 に示した。本剤の投与 1 日目と 5 日目の最低血中濃度から算出した累積率 (平均値±標準偏差) は 1.8±0.61 であった。

＜表 17 本剤の薬物動態パラメータ及び尿中排泄量＞

	t _{max} ^{a)} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	7 日間の尿中ランタン 排泄量 (μg)	7 日間の尿中ランタン 排泄率 ($\times 10^{-5}\%$)
投与 1 日目	4.0	0.30±0.12	0.20±0.08	5.39±2.14	4.60±1.74	3.1±1.2
投与 5 日目	4.0	0.53±0.15	0.32±0.08	9.99±2.16		

平均値±標準偏差

a) 中央値

(4) 国内第 I 相単回投与試験 (試験番号 12862 : 5.3.3.1.7) <20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>

健康成人男子 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の薬物動態、忍容性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、無処置 (飲水のみ) 、本剤 250mg、1,000mg 及び 2,000mg を食後に単回経口投与することとされた。

総投与症例 30 例（無処置群 6 例、本剤 250mg 群 8 例、本剤 1,000mg 群 8 例及び本剤 2,000mg 群 8 例）が安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は無処置群 33.3% (2/6 例) 、本剤 250mg 群 0.0% (0/8 例) 、本剤 1,000mg 群 0.0% (0/8 例) 及び本剤 2,000mg 群 25.0% (2/8 例) に、副作用は本剤 2,000mg 群 25.0% (2/8 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、本剤の薬物動態パラメータ及び便中ランタン排泄率を表 18 に示した。尿中ランタン排泄はほとんどの患者で定量限界 (62.5pg/mL) 未満であった。

＜表 18 本剤の薬物動態パラメータ＞

投与量	t_{max} ^{a)} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	投与 120 時間までの 便中ランタン排泄率 (%)
250mg	4.0 (2.5, 5.0)	0.17±0.08	1.77±0.96 ^{b)}	8.68±3.76 ^{b)}	59.5±27.3
1,000mg	5.3 (3.0, 10.0)	0.20±0.08	4.18±2.22	20.42±7.02	66.9±37.6
2,000mg	6.5 (5.5, 10.0)	0.32±0.07	9.16±4.18	33.07±21.67	93.4±12.5

平均値±標準偏差、n=8

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) n=7

投与 120 時間後までの便中ランタン排泄率の中央値 (最小値、最大値) は 250mg 群 60.5% (17.0%, 98.0%) 、 1,000mg 群 72.0% (3.0%, 114.0%) 及び 2,000mg 群 98.5% (72.0%, 111.0%) であり、個体差が大きかった。低用量投与時の便中ランタン排泄率が低下する原因是不明である。

(5) 国内第 I 相反復投与試験（試験番号 12863 : 5.3.3.1.8) <20■年■月～20■年■月>

健康成人男子（目標症例数 14 例）を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、忍容性及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、無処置（飲水のみ）及び本剤 1,000mg を 1 日 3 回食後に 10 日間反復経口投与することとされた（1 日目と 10 日目は朝食後投与のみとされた）。

総投与症例 14 例（無処置群 4 例及び本剤 1,000mg 群 10 例）が安全性解析対象とされ、薬物動態及び薬力学パラメータの欠測した 1 例を除く 13 例（無処置群 4 例及び本剤 1,000mg 群 9 例）が薬物動態解析及び薬力学解析対象とされた。

安全性について、有害事象は無処置群 25.0% (1/4 例) 及び本剤 1,000mg 群 40.0% (4/10 例) に、副作用は本剤 1,000mg 群 40.0% (4/10 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、本剤の薬物動態パラメータ、尿中ランタン排泄率及び便中ランタン排泄率を表 19 に示した。

＜表 19 本剤の薬物動態パラメータ＞

投与量	t_{max} ^{a)} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	投与 264 時間までの 尿中ランタン排泄率 ($\times 10^{-5}\%$)	投与 264 時間後までの 便中ランタン排泄率 (%)
投与 1 日目	6.0 (5.0, 6.0)	0.28±1.60	3.33±2.08	9.51±1.43	1.64±0.65	59.8±24.0
投与 10 日目	6.0 (4.0, 6.0)	0.57±0.15	nc ^{b)}	63.53±3.88		

平均値±標準偏差、n=9

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) nc : not calculated

薬力学について、尿中リン排泄量を表 20 に示した。

＜表 20 24 時間毎の尿中リン排泄量 (g/24h) ＞

	無処置群 (4 例)	本剤 1,000mg (9 例)
投与 1 日目	0.75±0.06	0.72±0.14
投与 2 日目	0.80±0.12	0.50±0.19
投与 3 日目	0.78±0.10	0.46±0.16
投与 4 日目	0.68±0.15	0.30±0.10
投与 5 日目	0.70±0.12	0.27±0.09
投与 6 日目	0.68±0.10	0.23±0.12
投与 7 日目	0.75±0.13	0.32±0.07
投与 8 日目	0.73±0.05	0.37±0.13
投与 9 日目	0.70±0.22	0.39±0.11
投与 10 日目	0.90±0.14	0.66±0.15
11 日目	0.83±0.15	0.83±0.09

平均値±標準偏差

＜機構における審査の概略＞

(1) 本剤投与時のランタンの挙動及び骨への蓄積について

機構は、2) 臨床薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞の試験成績を踏まえ、本剤投与時のランタンの体内挙動について、以下のように考える。

国内第 I 相単回投与試験（12862）において、投与量の増加に伴い血漿中ランタンの半減期の延長が認められることから、投与量の増加に伴いランタンの体内からの消失が遅延傾向にあり、国内第 I 相反復投与試験（12863）では、投与 1 日目と比較して投与 10 日目の血漿中ランタンの半減期は大きく遅延していた。さらに、国内第 I 相単回投与試験（12862）において投与 120 時間後までの便中ランタン排泄率は個体差が大きく、ランタン排泄率が非常に低い被験者も認められた（「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞ (4) 排泄」の項参照）。本剤は臨床現場において長期的に使用される薬剤であることを踏まえると、反復投与によるランタンの血漿中からの消失の遅延により、体内へランタンが蓄積していく可能性も否定できないと考える。

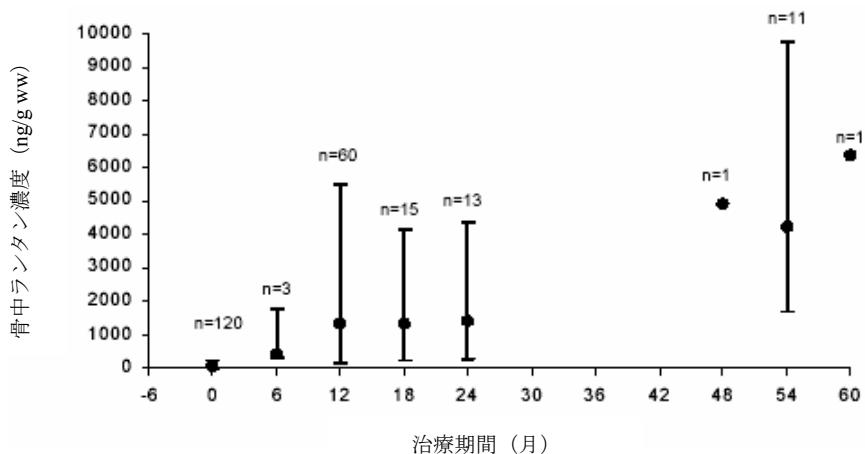
日本人について得られている薬物動態の情報として、国内第 I 相単回投与試験（12862）及び国内第 I 相反復投与試験（12863）成績は健康成人を対象とした 10 日間までの試験成績であり、血液透析及び腹膜透析患者に本剤を長期間投与した際のランタンの排泄に関する挙動については不明であるものの、これらの試験成績は本剤投与時の日本人におけるランタンの体内挙動を示す重要なデータと考えられることから、添付文書で情報提供する必要があると考える。

また、骨中のランタン濃度について、申請者は以下のように説明している。

海外長期投与試験 3 試験（LAM-IV-301（以下、301）[‡]、LAM-IV-303（以下、303）[§] 及び LAM-IV-307（以下、307））では骨生検により骨中ランタン濃度が測定された。本剤投与開始から 6 カ月毎（前後 3 カ月以内）の骨中ランタン濃度（中央値及び範囲）を 3 試験の結果を併合して図 1 に示した。

[‡] 血液透析中の慢性腎不全患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相非盲検並行群間比較試験。投与期間は継続投与期もあわせて最大 3 年間である。さらに継続を望む患者は 309 試験としてさらに 2 年間投与が継続された。

[§] 透析中の慢性腎不全患者を対象に本薬の腎性骨疾患に及ぼす影響を検討するための第Ⅲ相試験。投与期間は 1 年間。



＜図1 本剤投与群における骨中ランタン濃度の中央値及び範囲（最小値、最大値）＞

本剤投与群の投与開始後 12 カ月時点における骨中ランタン濃度（中央値（最小値、最大値））は $1,328\mu\text{g}/\text{kg ww}$ ($122\mu\text{g}/\text{kg ww}, 5,513\mu\text{g}/\text{kg ww}$) であり、18 及び 24 カ月時点では 12 カ月時点とほぼ同様であったが、54 カ月時点では $4,246\mu\text{g}/\text{kg ww}$ ($1,673\mu\text{g}/\text{kg ww}, 9,792\mu\text{g}/\text{kg ww}$) に上昇した。

また、307 試験において本剤投与開始後 11～14 カ月（1 回目）及び 17～24 カ月（2 回目）の両時点で骨生検を実施した患者 12 例について、2 回目の骨中ランタン濃度を 1 回目と比較したところ、4 例で同程度（ $\pm 20\%$ 未満）、7 例で 20% 以上の上昇、1 例で 20% 以上の低下が認められた。

さらに、303 試験において本剤投与開始時、投与開始後 12 カ月時点（投与期間終了時）及び投与期間終了後約 24 カ月の 3 時点で骨生検が実施された患者 11 例の骨中ランタン濃度は、投与期間終了時よりも投与期間終了後約 24 カ月時点において 8 例で 20% 以上低下し、3 例で同程度（ $\pm 20\%$ 未満）であった。

以上より、本剤投与により投与期間に応じた骨中ランタン濃度の上昇が示唆されたが、投与期間終了後には骨中ランタン濃度は低下する傾向が認められた。

なお、国内において、血液透析（hemodialysis：以下、HD）及び腹膜透析（peritoneal dialysis：以下、PD）施行中の高 P 血症患者を対象に、本剤の骨中ランタン濃度を検討する目的で実施された国内骨生検試験（11810）の本剤投与開始前及び 52 週後の骨中ランタン濃度及び血清中ランタン濃度は表 32 のとおりである（「3. 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> (5) 国内骨生検試験」の項参照）。

機構は、本剤投与時のランタンの骨への蓄積について、以下のように考える。

非臨床薬物動態試験成績においてランタンは主に骨、肝臓及び消化管に分布することが示唆されており（「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照）、海外臨床試験成績に基づくものであるが、本剤投与によりランタンが骨へ蓄積する傾向が示され、また、国内骨生検試験（11810）成績においても血漿中ラ

ンタン濃度よりも骨中ランタン濃度の方が高く、骨への蓄積傾向が認められている（「3) 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> (5) 国内骨生検試験」の項参照）。ランタンの蓄積性に関する上記内容について添付文書（案）に記載されていることから、機構は、現時点で必要な情報提供はされていると考えるもの、本剤投与により骨へランタンが蓄積し、長期的には骨代謝を含む骨への影響が現れる可能性が否定できないことには留意する必要があると考える（安全性については、「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (5) 安全性について ④ 骨に対する影響」の項参照）。

3) 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>

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として国内臨床試験 5 試験及び海外臨床試験 1 試験が提出された。

(1) 国内用量反応試験（試験番号 11539 : 5.3.5.1.1.1、5.3.5.1.1.1-1 及び 5.3.5.1.1.1-2 <20■年■月～20■年■月>）（継続投与試験は「(4) 国内長期投与試験」の項参照）

HD 施行中の高 P 血症**患者（目標症例数 175 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間の観察期（washout 期）後に、プラセボ、本剤 750mg、1,500mg、2,250mg 又は 3,000mg を 1 日 3 回に分けて、食直後に 6 週間経口投与することとされた。

本試験には 254 例が観察期に組み入れられ、観察期で中止・脱落した 98 例を除く 156 例が二重盲検治療期に移行した。総投与症例 156 例（プラセボ群 33 例、750mg 群 31 例、1,500mg 群 28 例、2,250mg 群 33 例及び 3,000mg 群 31 例）全例が安全性解析対象とされ、死亡、有害事象発現又は同意撤回のため有効性データが得られなかった患者、治験薬投与期間が 2 週間未満であった患者、併用禁止薬を使用した患者、コンプライアンス不良な患者計 14 例を除く 142 例（プラセボ群 31 例、750mg 群 30 例、1,500mg 群 28 例、2,250mg 群 31 例及び 3,000mg 群 22 例）が per-protocol（以下、PP）解析対象とされ、有効性の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観察期（washout 期）終了時からの血清 P 濃度の変化量は表 21 のとおりである。5 つの対比係数を用いて用量反応モデルが検討された結果、本剤 2,250mg で飽和している用量反応関係（対比係数[-5, -1, 3, 3]）の当てはまりが最も良かった。

** 観察期（washout 期）2 週間目の血清 P 濃度が 5.6mg/dL 以上、10.0mg/dL 未満
<除外基準>

① 観察期（washout 期）の血清 P 濃度が 10.0mg/dL 以上
② 観察期（washout 期）の補正血清 Ca 濃度が 8.0mg/dL 未満、又は 11.0mg/dL 以上
③ 観察期（washout 期）開始時の血清 intact-PTH（以下、iPTH）濃度が 1,000pg/mL 以上

＜表 21 血清 P 濃度の変化量 (mg/dL) ＞

	プラセボ群 (31 例)	750mg 群 (30 例)	1,500mg 群 (28 例)	2,250mg 群 (31 例)	3,000mg 群 (22 例)
観察期終了時の血清 P 濃度 (平均値±標準偏差)	8.14±1.83	7.95±1.28	8.28±1.59	7.85±1.14	7.62±1.33
血清 P 濃度変化量の最小二乗平均値±標準誤差	0.13±0.26	-1.35±0.27	-2.55±0.28	-3.03±0.26	-3.12±0.32
プラセボとの最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	-	-1.48 [-2.23, -0.74]	-2.68 [-3.44, -1.92]	-3.16 [-3.91, -2.42]	-3.25 [-4.06, -2.43]
p 値*	-	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

* 観察期終了時の血清 P 濃度を共変量とした共分散分析、多重性の調整なし

安全性について、有害事象はプラセボ群 69.7% (23/33 例)、750mg 群 80.6% (25/31 例)、1,500mg 群 71.4% (20/28 例)、2,250mg 群 75.8% (25/33 例) 及び 3,000mg 群 90.3% (28/31 例) に認められ、副作用はプラセボ群 27.3% (9/33 例)、750mg 群 9.7% (3/31 例)、1,500mg 群 28.6% (8/28 例)、2,250mg 群 45.5% (15/33 例) 及び 3,000mg 群 58.1% (18/31 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及び副作用を表 22 及び表 23 に示した。

＜表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象	プラセボ群 (33 例)		750mg 群 (31 例)		1,500mg 群 (28 例)		2,250mg 群 (33 例)		3,000mg 群 (31 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	69.7%	23	80.6%	25	71.4%	20	75.8%	25	90.3%	28
嘔吐	0.0%	0	9.7%	3	7.1%	2	24.2%	8	41.9%	13
悪心	0.0%	0	6.5%	2	7.1%	2	24.2%	8	25.8%	8
鼻咽頭炎	27.3%	9	22.6%	7	32.1%	9	36.4%	12	12.9%	4
便秘	6.1%	2	0.0%	0	7.1%	2	3.0%	1	6.5%	2
インフルエンザ	0.0%	0	3.2%	1	3.6%	1	3.0%	1	6.5%	2
消化不良	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2
頭痛	0.0%	0	3.2%	1	0.0%	0	6.1%	2	3.2%	1
胸痛	3.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2	3.2%	1
胃部不快感	3.0%	1	6.5%	2	0.0%	0	3.0%	1	3.2%	1
挫傷	0.0%	0	6.5%	2	0.0%	0	3.0%	1	3.2%	1
搔痒症	6.1%	2	6.5%	2	3.6%	1	0.0%	0	3.2%	1
関節痛	6.1%	2	9.7%	3	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	1
背部痛	0.0%	0	3.2%	1	3.6%	1	9.1%	3	0.0%	0
下痢	6.1%	2	3.2%	1	7.1%	2	6.1%	2	0.0%	0
腹痛	3.0%	1	0.0%	0	3.6%	1	6.1%	2	0.0%	0
上腹部痛	3.0%	1	3.2%	1	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
上気道の炎症	0.0%	0	3.2%	1	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
咽頭炎	0.0%	0	0.0%	0	7.1%	2	0.0%	0	0.0%	0
発熱	6.1%	2	0.0%	0	3.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
低血糖症	6.1%	2	0.0%	0	3.6%	1	0.0%	0	0.0%	0
倦怠感	3.0%	1	6.5%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
口渴	6.1%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

＜表 23 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

副作用名	プラセボ群 (33 例)		750mg 群 (31 例)		1,500mg 群 (28 例)		2,250mg 群 (33 例)		3,000mg 群 (31 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	27.3%	9	9.7%	3	28.6%	8	45.5%	15	58.1%	18
嘔吐	0.0%	0	3.2%	1	7.1%	2	18.2%	6	38.7%	12
悪心	0.0%	0	3.2%	1	7.1%	2	21.2%	7	25.8%	8
消化不良	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2
便秘	3.0%	1	0.0%	0	7.1%	2	3.0%	1	3.2%	1
上腹部痛	3.0%	1	3.2%	1	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
腹痛	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
胸痛	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
下痢	3.0%	1	0.0%	0	7.1%	2	0.0%	0	0.0%	0

死亡例は 3,000mg 群で不安定狭心症・胃穿孔・胃潰瘍を発現した 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象はプラセボ群で胆嚢炎・胆石・肝機能障害及び喘息発作・低血糖症が各 1 例、750mg 群で失神が 1 例、1,500mg 群で大腸ポリープ

及び腸閉塞が各 1 例、2,250mg 群で腹痛及び B 型インフルエンザウイルス感染が各 1 例、並びに 3,000mg 群で良性頭位性回転性めまいが 1 例に認められ、1,500mg 群の大腸ポリープと 2,250mg 群の腹痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国内二重盲検比較試験（試験番号 11877 : 5.3.5.1.2.1 及び 5.3.5.1.2.1-1 <20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月>）

HD 施行中の高 P 血症^{††}患者（目標症例数 230 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 31 施設で実施された。

用法・用量は、2 週間の観察期（washout 期）後に、本剤又は炭酸 Ca を 1 日 3 回 8 週間食直後に経口投与することとされ、用量は目標血清 P 濃度が 5.5mg/dL 以下となるよう調整された。本剤の開始用量は 750mg/日、炭酸 Ca の開始用量は 1,500mg/日とされ、血清 P 濃度及び忍容性を確認しながら 2 週間毎に本剤は 750mg/日、1,500mg/日及び 2,250mg/日、炭酸 Ca は 1,500mg/日、3,000mg/日及び 4,500mg/日で調整することとされた。

総投与症例 259 例（本剤群 126 例及び炭酸 Ca 群 133 例）のうち無作為割付コードの開鍵手続が遵守されなかった 1 例を除く 258 例（本剤群 126 例及び炭酸 Ca 群 132 例）が intent to treat（以下、ITT）解析対象とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である観察期（washout 期）終了時からの血清 P 濃度の変化量を表 24 に示した。炭酸 Ca 投与群と本剤群の「血清 P 濃度変化量の最小二乗平均値」の差の 95% 信頼区間の上限が非劣性限界の 1.0mg/dL を下回っていたため、炭酸 Ca 群に対する本剤群の非劣性が検証された。

＜表 24 血清 P 濃度の変化量 (mg/dL) ＞

	本剤群 (126 例)	炭酸 Ca 群 (132 例)
観察期終了時の血清 P 濃度 (平均値±標準偏差)	8.35±1.38	8.38±1.42
血清 P 濃度変化量の最小二乗値 (平均値±標準誤差)	-2.58±0.12	-2.82±0.12
両群の最小二乗平均値の差* [95% 信頼区間]	0.24 [-0.09, 0.57]	

* 観察期終了時の血清 P 濃度を共変量とした共分散分析

また、もう 1 つの主要評価項目である、高 Ca 血症（補正血清 Ca>10.4mg/dL）の発現率を表 25 に示した。炭酸 Ca 群に対し本剤群の高 Ca 血症発現率は有意に低かった。

＜表 25 高 Ca 血症 (10.4mg/dL 超) の発現率＞

	本剤群 (126 例)	炭酸 Ca 群 (132 例)
高 Ca 血症発現率	5.7% (7/123 例)	30.0% (39/130 例)
両群の発現率の差 [95% 信頼区間]	-24.3% [-33.2%, -15.4%]	
p 値*		<0.0001

* χ^2 検定

安全性について、有害事象は本剤群 77.8% (98/126 例) 及び炭酸 Ca 群 76.5% (101/132 例)、副作用は本剤群 23.0% (29/126 例) 及び炭酸 Ca 群 24.2% (32/132 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 26 及び表 27 に示した。

^{††} 観察期（washout 期）1 週間目の血清 P 濃度が 5.6mg/dL 以上、11.0mg/dL 未満

<除外基準>

① 観察期（washout 期）開始時の血清 P 濃度が 10.0mg/dL 以上、又は観察期（washout 期）1 週間目の血清 P 濃度が 11.0mg/dL 以上

② 観察期（washout 期）開始時及び 1 週目に補正血清 Ca 濃度が 7.0mg/dL 未満、又は 11.0mg/dL 以上

③ 観察期（washout 期）開始時の血清 iPTH 濃度が 1,000pg/mL 以上

＜表 26 いざれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象名	本剤群 (126 例)		炭酸 Ca 群 (132 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	77.8%	98	76.5%	101
鼻咽頭炎	27.0%	34	18.2%	24
嘔吐	12.7%	16	3.0%	4
悪心	11.1%	14	4.5%	6
下痢	7.9%	10	5.3%	7
胃部不快感	4.8%	6	6.8%	9
四肢痛	3.2%	4	5.3%	7
便秘	2.4%	3	6.1%	8

＜表 27 いざれかの群で 5.0%以上に認められた副作用＞

副作用名	本剤群 (126 例)		炭酸 Ca 群 (132 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	23.0%	29	24.2%	32
嘔吐	11.1%	14	0.8%	1
悪心	9.5%	12	3.0%	4
胃部不快感	3.2%	4	5.3%	7
便秘	1.6%	2	5.3%	7

死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤群でシャント狭窄、背部痛・側腹部痛及び低血糖昏睡が各 1 例、炭酸 Ca 群でシャント閉塞が 2 例、糖尿病性壊疽・骨髄炎、血管狭窄、腎囊胞感染及び一過性脳虚血発作が各 1 例に認められ、すべて治験薬との因果関係は否定された。

(3) 国内腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験 (試験番号 11878 : 5.3.5.2.2 及び 5.3.5.2.2-1

＜20■年■月～20■年■月＞)

PD 施行中の高 P 血症^{††}患者 (目標症例数 40 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、2 週間の観察期 (washout 期) 後に、本剤を 1 日 3 回 8 週間食直後に経口投与することとされ、用量は目標血清 P 濃度が 5.0mg/dL 以下となるよう調整された。開始用量は 750mg/日とされ、血清 P 濃度及び忍容性を確認しながら 2 週間毎に 750mg/日、1,500mg/日及び 2,250mg/日で調整することとされた。

総投与症例 45 例全例が安全性解析対象とされ、治験薬の投与期間が 2 週間未満であった 4 例を除く 41 例が PP 解析対象とされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である観察期 (washout 期) 終了時からの血清 P 濃度の変化量 (平均値±標準偏差 [95%信頼区間]) は $-1.62 \pm 1.48 \text{mg/dL}$ $[-2.08 \text{mg/dL}, -1.15 \text{mg/dL}]$ であった。

安全性について、有害事象は 77.8% (35/45 例) 、副作用は 15.6% (7/45 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 28 及び表 29 に示した。

^{††} 観察期 (washout 期) 2 週間目の血清 P 濃度が 5.0mg/dL 超、11.0mg/dL 未満
<除外基準>

- ① 観察期 (washout) 開始時に血清 P 濃度が 10.0mg/dL 以上
- ② 観察期 (washout) 開始時に補正血清 Ca 濃度が 7.0mg/dL 未満又は観察期 (washout) 2 週目に補正血清 Ca 濃度が 11.0mg/dL 以上
- ③ 観察期 (washout) 開始時の血清 iPTH 濃度が 1,000pg/mL 以上

＜表 28 2例以上に認められた有害事象＞

本剤群 (45例)					
有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数
全体	77.8%	35	腹痛	4.4%	2
鼻咽頭炎	17.8%	8	恶心	4.4%	2
下痢	8.9%	4	嘔吐	4.4%	2
高血圧	8.9%	4	倦怠感	4.4%	2
便秘	6.7%	3	カテール関連感染	4.4%	2
筋痙攣	6.7%	3	白血球数増加	4.4%	2
搔痒症	6.7%	3	背部痛	4.4%	2
腎性貧血	4.4%	2	不眠症	4.4%	2

＜表 29 2例以上に認められた副作用＞

本剤群 (45例)					
副作用名	発現率	例数	副作用名	発現率	例数
全体	15.6%	7	下痢	4.4%	2
腹痛	4.4%	2	嘔吐	4.4%	2

死亡例は認められず、重篤な有害事象は背部痛、急性心筋梗塞及び痙攣が各1例に認められ、痙攣は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 国内長期投与試験 (試験番号 11551 : 5.3.5.2.1、5.3.5.2.1-1 及び 5.3.5.2.1-2<20■年■月～20■年■月 3年間継続投与例は 20■年■月終了予定>)

国内用量反応試験 (11539) を終了した患者及び HD 施行中の高 P 血症患者^{§§} (目標症例数 100 例) を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された。

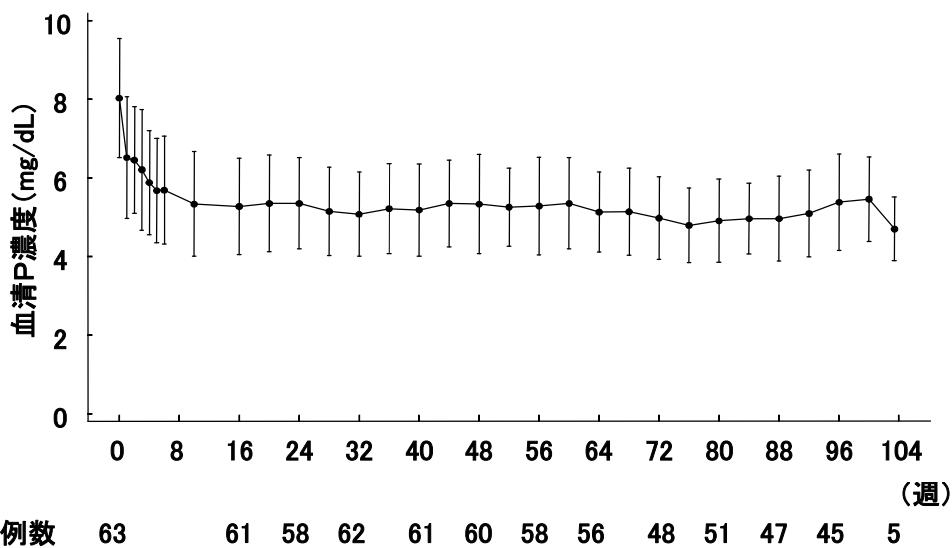
用法・用量は、本剤を 1 日 3 回食直後経口投与することとされ、用量は目標血清 P 濃度が 3.5mg/dL 以上、5.5mg/dL 以下となるよう調整された。新規組入れ患者は 3 週間の観察期 (washout 期) 後に本剤の投与が開始された。本剤の開始用量は 750mg/日とされ、血清 P 濃度及び忍容性を確認しながら 1 週間毎に 750mg/日、1,500mg/日、2,250mg/日、3,000mg/日、3,750mg/日及び 4,500mg/日で用量調整することとされた。投与期間は 11539 試験からの継続投与患者は 46 週間 (11539 試験の 6 週間との合計 52 週間) 、新規組入れ患者は 52 週間とされ、さらに 52 週間の継続投与も可能とされた (合計 104 週間)。

総投与症例 145 例が安全性解析対象とされ、治験薬の投与期間が 2 週間未満であった 2 例を除く 143 例が PP 解析対象とされ、有効性解析対象とされた。なお、52 週間の継続投与へ 63 例が移行した。

以下の有効性及び安全性の評価に関しては、国内用量設定試験 (11539) の有効性及び安全性評価を含めて評価している。

有効性について、観察期 (washout 期) 終了時から最終評価時点の血清 P 濃度の変化量 (平均値±標準偏差 [95%信頼区間]) は $-2.35 \pm 2.02 \text{mg/dL}$ $[-2.68 \text{mg/dL}, -2.02 \text{mg/dL}]$ であった。また、52 週の継続投与へ移行した患者における血清 P 濃度の推移を図 2 に示した。

^{§§} 血清 P 濃度、補正血清 Ca 濃度、血清 iPTH 濃度に関する選択・除外基準は 11539 試験と同一



<図2 血清P濃度 (mg/dL) の推移 (平均値±標準偏差) ***>

安全性について、有害事象は 100.0% (145/145 例)、副作用は 61.4% (89/145 例) に認められた。5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表30及び表31に示した。

<表30 5.0%以上に認められた有害事象>

本剤群 (145例)					
有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数
全体	100.0%	145	発熱	10.3%	15
鼻咽頭炎	70.3%	102	胸痛	9.7%	14
嘔吐	45.5%	66	高血圧	9.0%	13
悪心	36.6%	53	筋痛	9.0%	13
下痢	26.2%	38	上気道炎	8.3%	12
鉄欠乏性貧血	22.8%	33	高カリウム血症	7.6%	11
胃部不快感	22.1%	32	胸部不快感	7.6%	11
頭痛	22.1%	32	血管穿刺部位疼痛	7.6%	11
挫傷	20.7%	30	発疹	7.6%	11
背部痛	18.6%	27	鼻漏	7.6%	11
続発性副甲状腺機能亢進症	17.9%	26	麦粒腫	6.9%	10
上腹部痛	17.2%	25	逆流性食道炎	6.9%	10
搔痒症	15.9%	23	過角化	6.9%	10
関節痛	15.2%	22	血圧低下	6.9%	10
四肢痛	14.5%	21	歯痛	6.9%	10
便秘	14.5%	21	シャント狭窄	6.2%	9
咽喉頭痛	13.8%	20	結膜出血	6.2%	9
倦怠感	13.1%	19	末梢性浮腫	6.2%	9
腎性貧血	13.1%	19	消化不良	5.5%	8
擦過傷	12.4%	18	食欲不振	5.5%	8
湿疹	11.7%	17	不快気分	5.5%	8
筋痙攣	11.7%	17	不眠症	5.5%	8
浮動性めまい	11.0%	16	気管支炎	5.5%	8
腹痛	11.0%	16	インフルエンザ	5.5%	8
筋骨格痛	10.3%	15	咽頭炎	5.5%	8
皮下出血	10.3%	15	胃炎	5.5%	8
咳嗽	10.3%	15			

<表31 5.0%以上に認められた副作用>

本剤群 (145例)					
副作用名	発現率	例数	副作用名	発現率	例数
全体	61.4%	89	下痢	9.7%	14
嘔吐	33.8%	49	続発性副甲状腺機能亢進症	6.9%	10
悪心	31.7%	46	便秘	6.2%	9
胃部不快感	16.6%	24	鉄欠乏性貧血	5.5%	8
上腹部痛	11.0%	16			

*** 国内用量反応試験 (11539) で実薬が投与された症例の移行例については、0週は国内用量反応試験 (11539) 開始前に測定されたデータ、1週目以降は長期投与試験移行後測定されたデータを用いて示した。

死亡例は急性心筋梗塞が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象は 27.6% (40/145 例) に認められ、結腸ポリープ 2 例、不安定狭心症 1 例、頻脈性不整脈 1 例、乳癌 1 例及び低血糖症 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(5) 国内骨生検試験 (試験番号 11810 : 5.3.5.2.6<20■年■月～20■年■月 3 年間継続投与例は 20■年■月終了予定>)

HD 及び PD 施行中の高 P 血症^{†††}患者 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤投与時の骨中ランタン濃度を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間の観察期 (washout 期) 後に、本剤を 1 日 3 回 53 週間食直後に経口投与することとされ、用量は目標血清 P 濃度が 3.5mg/dL 以上、5.5mg/dL 以下となるよう調整された。本剤の開始用量は 750mg/日とされ、血清 P 濃度及び忍容性を確認しながら 750mg/日、1,500mg/日、2,250mg/日、3,000mg/日、3,750mg/日及び 4,500mg/日で、原則 1 週間毎に用量調整することとされた。なお、最大 157 週間の継続投与も可能とされた。

総投与症例 14 例 (HD 患者 12 例及び PD 患者 2 例) 全例が PP 解析対象とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。

骨中ランタン濃度について、本剤投与開始前と 52 週後の骨中ランタン濃度及び血漿中ランタン濃度を表 32 に示した。骨中ランタン濃度は全例で投与開始前と比べ投与開始 52 週後には高値であった。

<表32 骨中ランタン濃度及び血漿中ランタン濃度>

	骨中ランタン濃度 (ng/g ww)		血漿中ランタン濃度 (ng/mL)		
	投与開始前 (12例)	投与52週目 (8例)	投与開始前 (14例)	投与26週目 (13例)	投与53週目 ^{a)} (13例)
平均値±標準偏差	57.3±33.5	1,274.7±839.6	nc	0.31±0.23	0.46±0.60
中央値 (最小値、最大値)	54.1 (20.8, 129.1)	983.8 (323.6, 2,985.3)	nc	0.23 (0.07, 0.87)	0.30 (0.16, 2.42)

nc : not calculated

^{a)} 投与53週目又は中止時

有効性について、観察期 (washout 期) 終了時からの血清 P 濃度の変化量 (平均値±標準偏差 [95%信頼区間]) は-3.66±2.12mg/dL [-4.88mg/dL, -2.43mg/dL] であった。

安全性について、有害事象は 100.0% (14/14 例) に、副作用は 64.3% (9/14 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 33 及び表 34 に示した。

<表 33 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象名	本剤群 (14 例)		発現率	例数
	発現率	例数		
全体	100.0%	14	季節性アレルギー	14.3% 2
鼻咽頭炎	64.3%	9	咽頭炎	14.3% 2
恶心	42.9%	6	擦過傷	14.3% 2
嘔吐	42.9%	6	四肢痛	14.3% 2
胃部不快感	28.6%	4	食欲不振	14.3% 2
挫傷	28.6%	4	背部痛	14.3% 2
生検部痛	21.4%	3	筋痛	14.3% 2
関節痛	21.4%	3	頭痛	14.3% 2
皮膚剥離	21.4%	3	上気道炎	14.3% 2
下痢	14.3%	2	湿疹	14.3% 2
痔核	14.3%	2		

††† 観察期 (washout 期) 3 週目の血清 P 濃度が 5.6 mg/dL 以上で、補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 以上

＜表 34 2例以上に認められた副作用＞

本剤群 (14例)					
副作用名	発現率	例数	副作用名	発現率	例数
全体	64.3%	9	嘔吐	28.6%	4
悪心	35.7%	5	胃部不快感	14.3%	2

死亡例は認められず、重篤な有害事象は白内障、感染性脊椎炎・脳梗塞、腸炎・皮膚剥離及び喘息・心室性期外収縮が各1例に認められ、心室性期外収縮は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外長期投与試験 (試験番号 307 : 5.3.5.1.2.2<19年■月～20年■月>)

HD 施行中の高 P 血症患者^{***} (目標症例数 1,000 例) を対象に、本剤の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検ランダム化実薬対照並行群間比較試験が米国 110 施設で行われた。

用法・用量は、1～3 週間の観察期 (washout 期) 後に、本剤又は観察期 (washout 期) 前に投与されていた薬剤 (標準薬) を食直後に経口投与することとされ、血清 P 濃度が 5.9mg/dL 以下となるよう 6 週間用量調整され、その後 24 カ月後まで維持された。本剤の開始用量は 750mg/日とされ (担当医が必要と判断した場合は 1,500mg/日も許容) 、用量調整期 (6 週間) には 375mg/日、750mg/日、1,500mg/日、2,250mg/日及び 3,000mg/日で、一度に 2 段階までの用量調整が可能とされ、標準薬群ではリン吸着剤の変更又は併用が可能とされた。

総投与症例 1,359 例が安全性解析対象とされ、血清 P 濃度が測定された 1,338 例 (本剤群 668 例及び標準薬群 670 例) が ITT 解析対象とされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、観察期 (washout 期) 終了時からの血清 P 濃度の変化量 (平均値±標準偏差 (最小値、最大値)) の推移を表 35 に示した。

＜表 35 観察期 (washout 期) 終了時からの血清 P 濃度変化量 (mg/dL) の推移＞

	7週目	14週目	26週目	52週目	18ヵ月目	24ヵ月目
本剤群 (668例)	561例	511例	416例	319例	239例	196例
	-1.68±2.04 (-9.4, 3.9)	-1.55±2.14 (-9.5, 6.4)	-1.72±2.40 (-9.4, 9.9)	-1.67±2.31 (-9.6, 6.6)	-1.67±2.53 (-9.8, 6.9)	-1.59±2.27 (-10.8, 6.0)
標準薬群 (670例)	622例	597例	553例	449例	375例	319例
	-2.26±2.14 (-10.6, 5.1)	-1.95±2.30 (-11.9, 7.5)	-2.01±2.22 (-8.7, 5.6)	-1.70±2.28 (-8.4, 7.5)	-1.8±2.49 (-9.2, 6.2)	-1.78±2.37 (-9.3, 5.6)

平均値±標準偏差 (最小値、最大値)

安全性について、有害事象は本剤群 95.0% (648/682 例) 及び標準薬群 97.3% (659/677 例) に、副作用は本剤群 58.5% (399/682 例) 及び標準薬群 42.5% (288/677 例) に認められた。いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象及びいずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用を表 36 及び表 37 に示した。

*** 観察期 (washout 期) 終了時の血清 P 濃度が 5.9mg/dL 超、観察期 (washout 期) 開始時の血清 Ca 濃度が 7.9mg/dL 以上

＜表36 いざれかの群で10.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象名	本剤群 (682 例)		標準薬群 (677 例)		有害事象名	本剤群 (682 例)		標準薬群 (677 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	95.0%	648	97.3%	659	倦怠感	11.6%	79	15.7%	106
恶心	36.7%	250	39.3%	266	関節痛	10.4%	71	14.5%	98
嘔吐	27.0%	184	30.1%	204	消化不良	10.3%	70	18.6%	126
透析グラフト合併症	25.1%	171	32.9%	223	高カリウム血症	9.5%	65	14.5%	98
下痢	24.0%	164	31.9%	216	疲労	9.4%	64	12.0%	81
呼吸困難	22.9%	156	32.6%	221	透析カテーテル閉塞	8.9%	61	12.7%	86
頭痛	21.6%	147	27.9%	189	気管支痙攣	8.7%	59	12.7%	86
浮動性めまい	21.4%	146	27.2%	184	感染	8.7%	59	11.1%	75
透析グラフト閉塞	21.3%	145	28.2%	191	肺炎	8.5%	58	16.4%	111
筋痛	20.5%	140	27.0%	183	無力症	8.1%	55	14.2%	96
胸痛	20.7%	141	25.4%	172	高血圧	8.1%	55	13.4%	91
咳	20.2%	138	27.3%	185	呼吸音低下	7.9%	54	11.5%	78
疼痛	18.0%	123	25.1%	170	骨痛	7.9%	54	11.4%	77
腹痛	17.4%	119	23.8%	161	腎移植	7.9%	54	11.4	77
透析カテーテル合併症	16.9%	115	24.2%	164	皮膚潰瘍	7.5%	51	11.2%	76
低血圧	16.1%	110	24.4%	165	敗血症	7.2%	49	10.0%	68
上気道感染	15.7%	107	19.1%	129	頻脈	7.0%	48	11.4%	77
末梢性浮腫	15.5%	106	27.2%	184	貧血	6.9%	47	11.2%	76
インフルエンザ様症状	15.5%	106	23.2%	157	顔面浮腫	6.9%	47	10.6%	72
発熱	14.5%	99	19.9%	135	肺水腫	6.7%	46	12.4%	84
便秘	14.5%	99	18.9%	128	不眠症	6.6%	45	11.7%	79
背部痛	12.3%	84	22.3%	151	咽頭炎	5.7%	39	10.6%	72
下肢痛	12.3%	84	16.7%	113	心不全	5.4%	37	10.6%	72
搔痒症	12.3%	84	15.8%	107	高 Ca 血症	4.3%	29	11.4%	77

＜表37 いざれかの群で5.0%以上に認められた副作用＞

有害事象名	本剤群 (682 例)		標準薬群 (677 例)		有害事象名	本剤群 (682 例)		標準薬群 (677 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	58.5%	399	42.5%	288	腹痛	6.7%	46	5.0%	34
恶心	16.0%	109	6.1%	41	便秘	6.3%	43	4.9%	33
嘔吐	11.4%	78	4.0%	27	高 Ca 血症	1.2%	8	6.6%	45
下痢	10.1%	69	6.6%	45					

治験薬投与期及び最終投与日から 30 日以内の死亡例は、本剤群 8.1% (55/682 例) 及び標準薬群 17.0% (115/677 例) であったが、治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象を表 38 に、1.0%以上に認められた死亡に至った有害事象を表 39 に示す。

＜表38 治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象＞

本剤群	治験薬との因果関係の否定されなかった死亡に至った有害事象			計
	5 例	4 例	2 例	
	心筋梗塞	不整脈	冠動脈疾患	14 例
	気管支癌、透析カテーテル感染、腹腔内出血			
標準薬群	3 例	心筋梗塞		6 例
	1 例	心停止、脳血管障害、敗血症		

＜表39 いざれかの群で1.0%以上に認められた死亡に至った有害事象＞

有害事象名	本剤群 (682 例)		標準薬群 (677 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	8.1%	55	17.0%	115
心停止	1.9%	13	3.1%	21
心筋梗塞	1.6%	11	2.1%	14
不整脈	0.7%	5	1.3%	9
敗血症	0.6%	4	1.6%	11

重篤な有害事象は本剤群 58.1% (396/682 例) 及び標準薬群 73.0% (494/677 例) に認められ、3 例以上に認められた重篤な副作用を表 40 に示した。

＜表40 いざれかの群で3例以上に認められた重篤な副作用＞

有害事象名	本剤群 (682 例)		標準薬群 (677 例)		有害事象名	本剤群 (682 例)		標準薬群 (677 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	14.2%	97	6.9%	47	不整脈	0.6%	4	0.0%	0
透析グラフト閉塞	1.8%	12	0.4%	3	続発性副甲状腺機能亢進症	0.4%	3	0.3%	2
胸痛	1.3%	9	0.6%	4	便秘	0.4%	3	0.0%	0
高カリウム血症	0.7%	5	0.0%	0	胃炎	0.4%	3	0.0%	0
狭心症	0.7%	5	0.1%	1	心房細動	0.4%	3	0.3%	2
心筋梗塞	0.7%	5	1.2%	8	冠動脈疾患	0.4%	3	0.1%	1
敗血症	0.6%	4	0.3%	2	脳血管障害	0.4%	3	0.4%	3
透析カテーテル感染	0.6%	4	0.0%	0	溢水	0.1%	1	0.4%	3
消化管出血	0.6%	4	0.3%	2	腹痛	0.0%	0	0.4%	3

一部の患者では骨生検が実施され、骨中ラントン濃度について、本剤投与開始前と 1 年後、又は 2 年後の骨生検で測定された骨中ラントン濃度を表 41 に示した。

＜表 41 骨中ラントン濃度＞

		骨中ラントン濃度 (ng/g)			
		本剤群		標準薬群	
		投与開始前 (22例)	投与1年目 (22例)	投与開始前 (31例)	投与1年目 (31例)
1年生検群	平均値±標準偏差	70.8±58.1	938.0±795.8	108.4±89.6	161.9±181.2
	中央値 (最小値, 最大値)	52.5 (15.8, 217.0)	712.9 (124.9, 3,574.0)	79.0 (11.0, 346.1)	109.9 (11.4, 851.9)
	投与開始前 (28例)	投与2年目 (28例)	投与開始前 (20例)	投与2年目 (20例)	
2年生検群	平均値±標準偏差	80.9±59.8	1,855.3±1,338.3	106.3±121.8	179.4±156.4
	中央値 (最小値, 最大値)	67.1 (9.8, 217.0)	1,551.9 (245.8, 5,185.4)	76.8 (24.5, 583.2)	126.0 (32.0, 640.0)

＜機構における審査の概略＞

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本剤の位置づけについて

機構は、国内における高 P 血症に対する薬物療法を踏まえ、本剤の臨床的位置づけについて、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本邦では、Ca 含有 P 吸着剤である炭酸 Ca と非 Ca 含有 P 吸着剤である塩酸セベラマーが主な P 吸着剤であり、日本透析医学会による「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、JSDT ガイドライン（Japanese Society for Dialysis Therapy））では、血清 P 濃度及び補正血清 Ca 濃度に応じた対応法が記載されている。消化管中で P を吸着すると同時に Ca を補給できる炭酸 Ca による治療は一般的に血清 P 濃度の上昇に伴い補正血清 Ca 濃度が低下する本病態に適切な治療法であるものの、Ca 負荷が問題となり、高 Ca 血症を呈する場合には非 Ca 性 P 吸着剤の塩酸セベラマーが選択されるが、塩酸セベラマーは便秘等の副作用から十分な量を服薬することが困難であるとされている。本剤の国内臨床試験の対象患者の高 P 血症治療薬の前治療薬の内訳を表 42 に示すが、いざれの試験においても炭酸 Ca が主に使用されていた。

＜表 42 国内臨床試験の高 P 血症治療薬の前治療薬の内訳＞

対象患者	HD			PD
試験 (症例数)	用量反応試験 (11539) (142 例)	二重盲検比較試験 (11877) (258 例)	長期投与試験 (11551) (11 例) ^{a)}	一般臨床試験 (11878) (41 例)
炭酸 Ca 単独	59.2% (84 例)	62.8% (162 例)	45.5% (5 例)	58.5% (24 例)
塩酸セベラマー単独	10.6% (15 例)	8.9% (23 例)	27.3% (3 例)	12.2% (5 例)
炭酸 Ca と 塩酸セベラマー併用	24.6% (35 例)	27.9% (72 例)	27.3% (3 例)	17.1% (7 例)
その他	0.7% (1 例)	1.6% (4 例)	0.0% (0 例)	2.4% (1 例)

^{a)} 新規登録例のみ

一方、米国腎臓財団 (National Kidney Foundation) の Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (以下、K/DOQI) のガイドラインでは、高 Ca 血症 (補正血清 Ca 濃度>10.2mg/dL) を呈する患者や血清 iPTH 濃度が 2 回連続 150pg/mL 未満の患者、重度の石灰化が認められる患者では Ca 含有 P 吸着剤を使用すべきではなく、非 Ca 含有 P 吸着剤を推奨するとされている (Kidney Int 67: 1179-1187, 2005)。

したがって、非 Ca 含有 P 吸着剤である本剤は高 Ca 血症を呈する患者、血清 iPTH 濃度が低い患者及び重度の石灰化が認められる患者には、塩酸セベラマーとともに第一選択薬であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

透析患者における高 P 血症では、血清 Ca 濃度を勘案した上で P 吸着剤を選択する必要があり、本剤については、補正血清 Ca 値が高いために炭酸 Ca の使用又は增量が困難な高 P 血症患者に対する治療薬として、選択肢の一つになると見える。しかし、同じ非 Ca 含有 P 吸着剤である塩酸セベラマーとの比較試験は実施されていないことから、塩酸セベラマーと本剤の位置づけ及び使分けは明確になっていない。また、本剤の長期投与により骨中ランタン濃度の上昇が認められており、現時点ではランタンの蓄積に伴う安全性上の問題として具体的に明確になっている事象はないものの、安全性への懸念は払拭できていないことから、本剤長期投与時の安全性情報を集積し、骨に対する影響を確認しながら、注意深く使用することが必要と考える (「(5) 安全性について ④ 骨に対する影響」の項参照)。

(2) 有効性について

有効性については、国内臨床試験成績を中心に評価を行った。

① 血清 P 濃度低下効果について

HD 施行中の高 P 血症患者を対象とした国内二重盲検比較試験 (11877) において、主要評価項目である本剤群と炭酸 Ca 群の血清 P 濃度変化量の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は 0.24mg/dL [-0.09mg/dL, 0.57mg/dL] であり、95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンの 1.0mg/dL を下回ったため、本剤の炭酸 Ca に対する非劣性が示された。

② 目標血清 P 濃度達成率について

HD 施行中の高 P 血症患者を対象とした国内臨床試験 (11539, 11877 及び 11551) は、い

ずれも目標血清 P 濃度を 3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下^{§§§}として実施された。各試験における累積目標血清 P 濃度達成率を表 43 に示した。

<表 43 国内臨床試験の累積目標血清 P 濃度（3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下）達成率>

用量設定試験（11539）														
プラセボ (29 例)			本剤 750mg/日 (29 例)			本剤 1,500mg/日 (27 例)			本剤 2,250mg/日 (31 例)			本剤 3,000mg/日 (22 例)		
達成率 ^{a), b)}	達成 例数	打切り 例数	達成率 ^{a), b)}	達成 例数	打切り 例数	達成率 ^{a), b)}	達成 例数	打切り 例数	達成率 ^{a), b)}	達成 例数	打切り 例数	達成率 ^{a), b)}	達成 例数	打切り 例数
0.0%	0	29	50.3%	14	3	68.3%	18	9	82.3%	24	7	69.3%	15	7
二重盲検比較試験（11877）														
本剤 750～2,250mg/日 (125 例)				炭酸 Ca1,500～4,500mg/日 (129 例)				本剤 750～4,500mg/日 (86 例)						
達成率 ^{a), c)}	達成 例数	打切り 例数	達成率 ^{a), d)}	達成 例数	打切り 例数	達成率 ^{a), e)}	達成 例数	打切り 例数	達成率 ^{a), f)}	達成 例数	打切り 例数			
75.0%	90	35	82.0%	100	29	94.5%	72	14						

* 本剤投与前の血清 P 濃度が 5.5mg/dL 以下の患者は解析対象から除外された

a) Kaplan-Meier 法から推定した累積達成目標血清 P 濃度成率

b) 6 週時点

c) 8 週時点

d) 63 日時点

e) 48 週時点

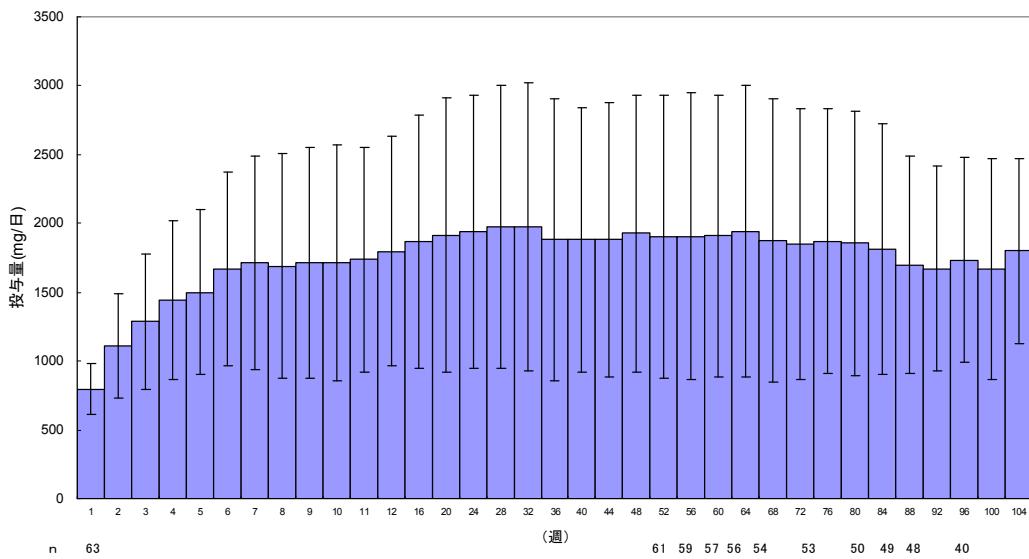
表 43 より、本剤の用量を調整しながら投与することで、目標血清 P 濃度に到達することが可能であることを確認した。

前記①及び②を踏まえ、機構は、本剤について HD 施行中の高 P 血症患者における血清 P 濃度低下効果は示され、本剤の用量を調整することにより目標血清 P 濃度へ到達させることは可能であることが確認できたと考えるが、本剤の有効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。

（3）長期投与時の血清 P の推移について

国内長期投与試験（11551）成績より、有害事象により治験が中止された患者も認められたものの（「(5) 安全性について ② 長期使用時の安全性」の項参照）、投与が継続可能な患者では、用量調整がほぼ終了したと考えられる時期以降では、本剤投与量（図 3）及び血清 P 濃度に大きな変動は認められないことを確認した（「<提出された資料の概略> (4) 国内長期投与試験」の項 図 2 参照）。なお、有害事象による投与中止理由については、「(5) 安全性について ② 長期使用時の安全性」の項に記載した。

§§§ K/DOQI のガイドラインに基づき設定



＜図3 本剤の投与量の推移（平均値±標準偏差）＞

(4) 補正血清 Ca 濃度、血清 Ca×P 積及び血清 iPTH 濃度に及ぼす影響について

① 高 Ca 血症の発現率及び補正血清 Ca への影響について

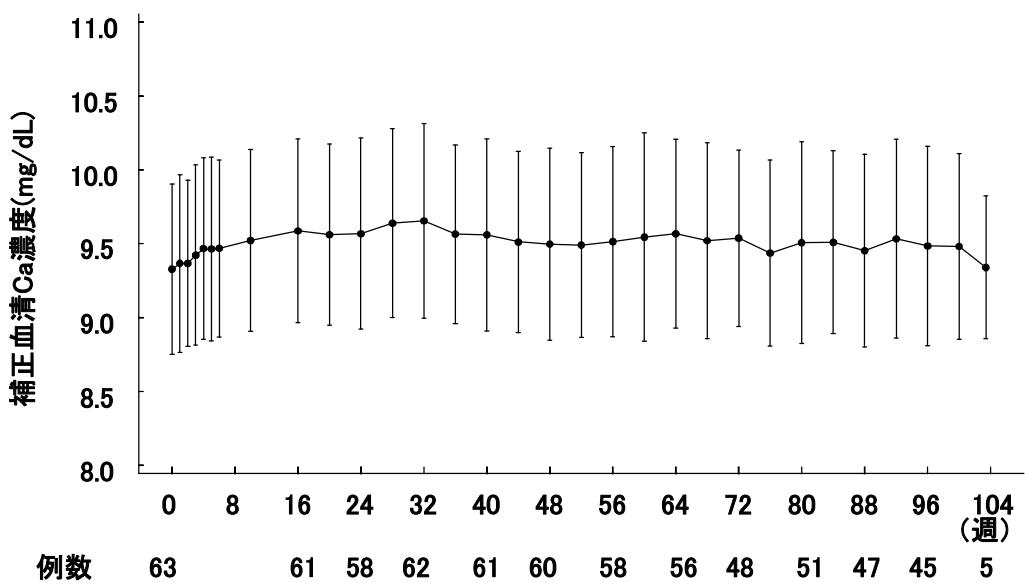
国内二重盲検比較試験（11877）において、もう一つの主要評価項目である高 Ca 血症（補正血清 Ca 濃度 $>10.4\text{mg/dL}$ ）の発現率は、本剤群 5.7%（7/123 例）及び炭酸 Ca 群 30.0%（39/130 例）であり、両群の群間差 [95%信頼区間] は-24.3% [-33.2%, -15.4%] と、炭酸 Ca 群に対して本剤群の高 Ca 血症発現率は有意に低いことが示された。また、最終評価時点の補正血清 Ca 濃度の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群 $0.19\pm0.05\text{mg/dL}$ 、炭酸 Ca 群 $0.73\pm0.05\text{mg/dL}$ であり、両群の群間差（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は- 0.53mg/dL [- 0.66mg/dL , - 0.40mg/dL] であった。

機構は、国内二重盲検比較試験（11877）において、炭酸 Ca 群で投与上限量が高めに設定（4,500mg/日）されていたことが、炭酸 Ca 群の高 Ca 血症発現率を高め、本剤群との群間差をより広げた可能性があると考える（JSDT ガイドラインでは Ca 負荷の観点から炭酸 Ca の投与量は 3,000mg/日までとされているのに対し、11877 試験では、投与終了時点で 40.2%（53/132 例）の患者が 4,500mg/日まで增量されていた）。

しかし、本剤は Ca を含まないことから Ca 負荷がなく、また、長期投与試験（11551）における最終評価時点の補正血清 Ca 濃度の変化量（平均値±標準偏差 [95%信頼区間]）は $0.14\pm0.57\text{mg/dL}$ [0.05mg/dL , 0.23mg/dL] であり、補正血清 Ca 濃度は図 4 のように推移していたことから、本剤が補正血清 Ca 濃度に及ぼす影響が少ないと考えられる。

② 血清 Ca×P 積への影響について

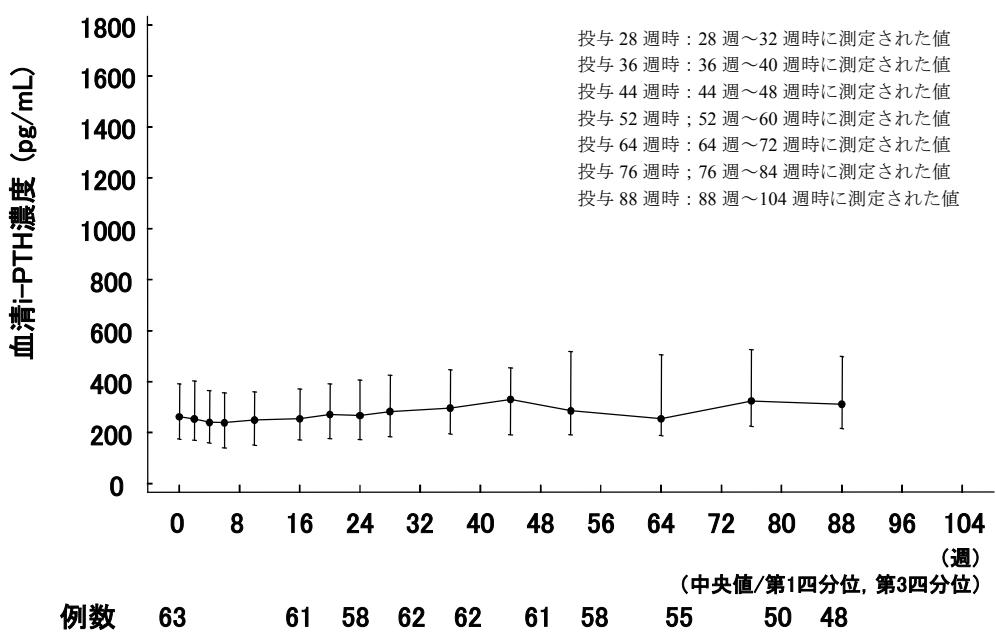
国内二重盲検比較試験（11877）において、最終評価時点の血清 Ca×P 積の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群- $22.0\pm1.12\text{mg}^2/\text{dL}^2$ 、及び炭酸 Ca 群- $21.3\pm1.10\text{mg}^2/\text{dL}^2$ であり、両群間に大きな差は認められなかった。



<図4 標正血清Ca濃度推移****>

③ 血清 iPTH 濃度への影響について

国内二重盲検比較試験（11877）において、最終評価時点の血清 iPTH 濃度の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群 $0.85 \pm 1.05 \text{ pg/mL}$ 、及び炭酸 Ca 群 $0.48 \pm 1.05 \text{ pg/mL}$ であり、両群の群間差（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は 1.77 pg/mL [1.55 pg/mL , 2.02 pg/mL] であった。また、長期投与試験（11551）における最終評価時点の血清 iPTH 濃度の変化量（中央値 [第1四分位値, 第3四分位値]）は 42.0 pg/mL [- 34.0 pg/mL , 152.0 pg/mL] であり、血清 iPTH 濃度は図 5 のように推移していた。



<図5 血清 iPTH 濃度の推移****>

**** 国内用量反応試験（11539）で実薬が投与された症例の移行例については、0週は国内用量反応試験（11539）開始前に測定されたデータ、1週目以降は長期投与試験移行後測定されたデータを用いて示した。

したがって、本剤が血清 iPTH 濃度に及ぼす影響は少ないと考える。

(5) 安全性について

① 炭酸 Ca との比較について

表 44 に示すように、国内二重盲検比較試験（11877）における器官別有害事象の発現頻度は、感染症について本剤群で炭酸 Ca 群に比べて高いものの、主なものは鼻咽頭炎であり（本剤群 27.0% 〈34/126 例〉、炭酸 Ca 群 18.2% 〈24/132 例〉）、本剤群で重篤な感染症は認められていない。また、胃腸障害において悪心及び嘔吐の発現率が本剤群で高かったが、その他に炭酸 Ca 群と比べて発現率が明らかに高くなる事象は認められないことを確認した（「<提出された資料の概略> (2) 国内二重盲検比較試験（11877）」の項 表 26 参照、また、悪心及び嘔吐については、「③ 消化器に対する影響」の項参照）。

<表 44 国内二重盲検比較試験（11877）における有害事象発現頻度（器官別大分類）>

有害事象	本剤群 (126 例)		炭酸 Ca 群 (132 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	77.8%	98	76.5%	101
胃腸障害	37.3%	47	33.3%	44
感染症及び寄生虫症	34.1%	43	25.0%	33
皮膚及び皮下組織障害	15.1%	19	11.4%	15
筋骨格系及び結合組織障害	14.3%	18	15.2%	20
障害、中毒及び処置合併症	14.3%	18	12.9%	17
呼吸器、胸郭及び継隔障害	11.9%	15	12.9%	17
眼障害	9.5%	12	6.1%	8
全身障害及び投与局所様態	7.9%	10	9.1%	12
神経性障害	7.9%	10	9.1%	12
臨床検査	7.1%	9	4.5%	6
血管障害	3.2%	4	4.5%	6
血液及びリンパ系障害	3.2%	4	2.3%	3
代謝及び栄養障害	2.4%	3	1.5%	2
精神障害	2.4%	3	0.8%	1
心臓障害	1.6%	2	2.3%	3
耳及び迷路障害	0.8%	1	1.5%	2
生殖系及び乳房障害	0.8%	1	1.5%	2
免疫性障害	0.8%	1	0%	0
肝胆道系障害	0%	0	0.8%	1
良性、悪性及び詳細不明の新生物	0%	0	0.8%	1
腎及び尿路障害	0%	0	0.8%	1

② 長期使用時の安全性

国内長期投与試験（11551）の有害事象を発現時期別にまとめたものを表 45 及び表 46 に示す。

<表 45 長期投与試験（11551）における発現時期別の有害事象（1年間投与時までの成績）>

	1 日～90 日 (145 例)		91 日～180 日 (140 例)		181 日～270 日 (120 例)		271 日以上 (106 例)		全期間 (145 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
中止例	3.4%	5	14.3%	20	11.7%	14	10.4%	11	34.5%	50
有害事象	94.5%	137	89.3%	125	85.8%	103	84.0%	89	99.3%	144
重篤な有害事象 ^{a)}	4.8%	7	7.9%	11	10.8%	13	4.7%	5	21.4%	31
有害事象による治験中止例	2.8%	4	10.7%	15	6.7%	8	8.5%	9	24.8%	36 ^{b)}
重度の有害事象	0.7%	1	2.1%	3	2.5%	3	0.9%	1	5.5%	8
胃腸障害	56.6%	82	41.4%	58	40.0%	48	40.6%	43	80.7%	117
胃腸障害以外の有害事象	89.0%	129	84.3%	118	80.0%	96	80.2%	85	98.6%	143

^{a)} 3 週間の観察期間中に認められた症例及び死亡例は含まれていない

^{b)} 36 例中 3 例は 2 年間の継続投与期に本剤投与を再開したため、表 46 の「有害事象による治験中止例：1 日～182 日及び 183 日～365 日」には含まれていない

＜表 46 長期投与試験（11551）における発現時期別の有害事象（2年間投与での成績）＞

	1日～182日 (145例)		183日～365日 (120例)		366日～548日 (63例)		549日以上 (53例)		全期間 (145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
中止例	17.2%	25	20.8%	25	15.9%	10	11.3%	6	45.5%	66
有害事象	99.3%	144	95.8%	115	88.9%	56	96.2%	51	100.0%	145
重篤な有害事象 ^{a)}	11.7%	17	13.3%	16	12.7%	8	3.8%	2	27.6%	40
有害事象による治験中止例	13.1%	19	11.7%	14	4.8%	3	11.3%	6	29.0%	42
重度の有害事象	2.8%	4	3.3%	4	6.3%	4	0.0%	0	8.3%	12
胃腸障害	69.7%	101	56.7%	68	44.4%	28	52.8%	28	85.5%	124
胃腸障害以外の有害事象	96.6%	140	92.5%	111	88.9%	56	96.2%	51	98.6%	143

^{a)} 3週間の観察期間中に認められた症例及び死亡例は含まれていない

また、治験中止に至った有害事象について表 47 に示した。中止の理由とされた主な有害事象は胃腸障害であった。

＜表 47 国内長期投与試験（11551）における投与中止に至った有害事象＞

	治験中止に至った有害事象（同一症例で報告された複数の有害事象は「・」で区切って示した）	計
1年目	3例： 悪心、悪心・嘔吐 2例： 嘔吐、上腹部痛、便秘、続発性副甲状腺機能亢進症 1例： 悪心・嘔吐・下痢、上腹部痛・悪心、湿疹、腹部膨満・腹部圧痛、胃不快感・消化不良・嘔吐、消化不良、心窓部不快感、腹部膨満、下痢、悪心・逆流性食道炎、胃癌、視力低下、狭心症、腸閉塞、神経痛、腎細胞癌、脳出血、発熱、不安定狭心症	33例
2年目	2例： 続発性副甲状腺機能亢進症 1例： 乳癌、発疹、上腹部痛、嘔吐、逆流性食道炎、悪心、血清P低下	9例

一方、国内外長期投与試験（11551 及び 307）で主に認められた悪心及び嘔吐の有害事象については、悪心：11551 試験 36.6%（53/145 例）及び 307 試験 36.7%（250/682 例）、嘔吐：11551 試験 45.5%（66/145 例）及び 307 試験 27.0%（184/682 例）であり、本邦で嘔吐の発現率が高い傾向が認められたが、悪心の発現率に差は認められなかった（「＜提出された資料の概略＞（4）国内長期投与試験及び（6）海外長期投与試験」の項表 30 及び表 36 参照）。

死亡及び重篤な有害事象について比較すると、国内長期投与試験（11551）における 2 年間の死亡例は 0.7%（1/145 例）、死亡例を除く重篤な有害事象発現率は 27.6%（40/145 例）であった。これに対し、米国で実施された海外長期投与試験（307）では、治験薬投与期及び最終投与日から 30 日以内における死亡例が本剤群 8.1%（55/682 例）及び標準薬群 17.0%（115/677 例）に認められ、重篤な有害事象が本剤群 58.1%（396/682 例）及び標準薬群 73.0%（494/677 例）に認められた。

機構は、国内長期投与試験（11551）と海外長期投与試験（307）の間で死亡率及び重篤な有害事象の発現率に著しい差異が認められた原因について、国内外の透析患者における死亡率、死亡原因、基礎疾患、透析医療環境等の差異を踏まえて考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

日本及び米国における透析患者の病態と透析環境（原疾患、死亡原因、治療法等）には、透析年数を除き、本剤の有効性及び安全性を比較する上で問題となる本質的な差はないとの判断している。一方で、DOPPS（Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）の報告（J Am Soc Nephrol 14: 3270-3277, 2003）では、透析患者の年間死亡率は日本6.6%及び米国21.7%と差が認められているが、その原因は未だに明らかではない。しかし、比較的新しい試みとし

て、総死亡率及び動脈硬化性心血管死亡率について透析患者集団と一般集団との間で比較した研究が行われ、各地域透析患者死亡率の地域間の差は、その地域の一般集団が元来有している動脈硬化性素因の差が増幅されたに過ぎないとの報告もある（J Am Soc Nephrol 17: 3510-3519, 2006）。307試験の死亡率及び重篤な有害事象発現率は11551試験よりも高い傾向が認められたが、主な死因である心血管死亡率の差は、日本と米国的一般集団においても認められており、透析患者ではその差を反映しているものと推察される。

機構は、以下のように考える。

11551試験と307試験での死亡率及び重篤な有害事象発現率の差異について、心血管疾患による死亡率の国内外差が影響している可能性はあると考えるもの、心血管系以外の重篤な有害事象においても国内外差が認められているため（心血管系以外の重篤な有害事象：11551試験22.8%〈33/145例〉^{††††}及び307試験29.3%〈200/682例〉）、明確な原因は不明であると考える。また、307試験における本剤群と標準薬群を比較すると、標準薬群で死亡率及び重篤な有害事象発現率が高い傾向が認められているため、米国の既存治療との比較では本剤の安全性が劣る傾向は認められていないと考える。これらを踏まえると、国内外の死亡率及び重篤な有害事象の差異は、本邦における本剤の安全性を検討する上で重大な影響を及ぼすものではないと考える。

③ 消化管に対する影響

臨床試験において、本剤群では悪心及び嘔吐の発現頻度が高い傾向が認められていることから、消化管に対する影響について以下のとおり検討した。

i) 胃腸障害関連有害事象の概要

固定用量で実施された国内用量反応試験（11539）において、用量依存的に悪心及び嘔吐の有害事象の発現率の上昇が認められ、国内二重盲検比較試験（11877）においても、炭酸Ca群に比べ本剤群で悪心及び嘔吐の有害事象の発現頻度が高い傾向が認められた。また、国内長期投与試験（11551）においても、悪心及び嘔吐の有害事象の発現頻度が高い傾向が認められた。

機構は、上記国内臨床試験成績と海外における臨床試験及び市販後安全性情報を踏まえ、本剤の消化管に対する安全性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。

国内臨床試験（11539、11877 及び 11878）の併合解析における胃腸障害発現率を重症度別に表48に示したが、悪心及び嘔吐が多く認められたものの、ほとんどが軽度であった。

^{††††} 3週間の観察期間中に認められた有害事象は含まれていない

＜表 48 国内臨床試験（11539、11877 及び 11878）の併合解析における
全体で 0.5%以上に認められた重症度別の胃腸障害＞

有害事象名	国内臨床試験（11539、11877 及び 11878）（305 例）											
	軽度			中等度			高度			全体		
	件数	発現率	例数	件数	発現率	例数	件数	発現率	例数	件数	発現率	例数
全体	616	71.1%	217	27	6.6%	20	5	1.0%	3	648	78.7%	240
胃腸障害	204	34.4%	105	14	3.0%	9	2	0.3%	1	220	37.7%	115
嘔吐	60	14.4%	44	2	0.7%	2	0	0.0%	0	62	15.1%	46
悪心	40	11.5%	35	1	0.3%	1	0	0.0%	0	41	11.8%	36
下痢	22	5.6%	17	4	1.0%	3	0	0.0%	0	26	6.6%	20
胃部不快感	17	4.3%	13	0	0.0%	0	0	0.0%	0	17	4.3%	13
便秘	12	3.9%	12	0	0.0%	0	0	0.0%	0	12	3.9%	12
腹痛	9	3.0%	9	2	0.7%	2	0	0.0%	0	11	3.6%	11
上腹部痛	9	2.6%	8	0	0.0%	0	0	0.0%	0	9	2.6%	8
腹部膨満	6	2.0%	6	0	0.0%	0	0	0.0%	0	6	2.0%	6
歯痛	4	1.3%	4	0	0.0%	0	0	0.0%	0	4	1.3%	4
消化不良	2	0.7%	2	1	0.3%	1	0	0.0%	0	3	1.0%	3
鼓腸	3	1.0%	3	0	0.0%	0	0	0.0%	0	3	1.0%	3
腹部不快感	2	0.7%	2	0	0.0%	0	0	0.0%	0	2	0.7%	2
胃炎	2	0.7%	2	0	0.0%	0	0	0.0%	0	2	0.7%	2
痔核	2	0.7%	2	0	0.0%	0	0	0.0%	0	2	0.7%	2

一方、海外臨床試験成績^{††††}の併合解析において 10.0%以上の頻度で認められた胃腸障害の有害事象発現率を表 49 に示したが、悪心及び嘔吐の発現頻度は本剤群及び標準薬群で同様であった。

＜表 49 海外臨床試験（202、204、301、302、303、307 及び 308）の併合解析における
いずれかの群で 10.0%以上に認められた胃腸障害＞

有害事象名	本剤群 225mg/日～3,000mg/日 (1,756 例)		標準薬群 (993 例)		プラセボ群 (95 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	91.9%	1,613	92.2%	916	50.5%	48
胃腸管障害						
悪心	29.4%	517	30.6%	304	5.3%	5
嘔吐	25.1%	440	24.9%	247	4.2%	4
下痢	21.5%	378	25.1%	249	7.4%	7
腹部痛	15.8%	278	18.3%	182	0.0%	0
便秘	11.5%	202	16.0%	159	2.1%	2
消化不良	8.4%	147	13.8%	137	5.3%	5

また、海外市販後安全性情報によると、2008 年 3 月時点では本剤は推定 51,050 患者・年に使用されており、消化器系副作用は 144 件報告され、主なものは悪心 29 件、嘔吐 24 件、下痢 18 件、便秘 13 件、腹痛 11 件で、重篤な事象として嘔吐 3 件、腹痛 3 件、悪心 2 件、腸閉塞 2 件、胃腸出血 2 件、下痢 2 件、結腸切除 1 件、結腸瘻造設 1 件、消化性潰瘍 1 件、十二指腸潰瘍 1 件、胃潰瘍 1 件、びらん性胃炎 1 件及び食道障害 1 件が認められたものの、発現頻度は臨床試験で認められた範囲内であった。

ii) 悪心及び嘔吐の発現原因について

機構は、胃腸障害の中でも悪心及び嘔吐の発現頻度が高いことから、本剤により悪心及び嘔吐が発現する原因を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。

**** 用量調節後固定用量プラセボ対照試験（202 及び 302）、用量反応性試験（204）、長期投与試験（301、303、307 及び 308）

本剤投与による悪心及び嘔吐発現の詳細な機序は不明であるが、空腹時に本剤を単回投与した海外第Ⅰ相臨床試験（104）における嘔吐の発現頻度が高かったことから（炭酸ランタン量：200mg 群 8.3% 〈1/12 例〉、500mg 群 20.0% 〈2/10 例〉、1,000mg 群 33.3% 〈2/6 例〉）、過量のランタンイオンが胃内に存在すること、又は本薬と胃酸との反応により発生した炭酸ガスにより胃が刺激されたことにより嘔吐が生じる可能性が考えられる。したがって、食事中のリン含量に比較して本薬が過量であることが原因の可能性があることから、過量投与を避けるために、本剤は低用量から投与開始し、忍容性を確認しながら用量を漸増する必要があると考えている。

機構は、漸増投与によって 4,500mg まで投与可能とされた国内長期投与試験（11551）においても、悪心は 36.6%（53/145 例）、嘔吐は 45.5%（66/145 例）に認められていることから（「＜提出された資料の概略＞（4）国内長期投与試験」の項参照）、漸増投与によって悪心及び嘔吐の発現が抑制されると判断できるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

用量漸増法により実施した国内二重盲検比較試験（11877）、PD 患者を対象とした国内一般臨床試験（11878）及び国内長期投与試験（11551）の長期投与期へ移行後 8 週間までの試験成績の計 3 試験を併合し、固定用量で実施した国内用量反応試験（11539）の投与量別の嘔吐の有害事象発現率と比較したところ、表 50 に示すように、用量漸増法で実施した試験の方が嘔吐の発現頻度が低くなる傾向が認められた。

＜表 50 投与量別嘔吐発現率＞

国内用量反応試験（11539）		国内臨床試験（11877、11878 及び 11551）併合成績			
固定用量（投薬期間 6 週間）	嘔吐発現率	例数	漸増投与の最高投与量（投与期間 8 週間）	嘔吐発現率	例数
750mg（31 例）	9.7%	3	750mg（37 例）	8.1%	3
1,500mg（28 例）	7.1%	2	1,500mg（69 例）	10.1%	7
2,250mg（33 例）	24.2%	8	2,250mg（72 例）	13.9%	10
3,000mg（31 例）	41.9%	13	3,000mg（2 例）	0.0%	0

また、国内臨床試験（11539、11877、11878、11551）で認められた悪心及び嘔吐の重症度、対処法及び転帰について表 51 に示した。

＜表 51 本剤群に認められた悪心及び嘔吐の重症度、対処法及び転帰＞

	用量反応試験（11539）		二重盲検比較試験（11877）		一般臨床試験（11878）		長期投与試験（11551）	
安全性評価例数	123		126		45		145	
有害事象	悪心	嘔吐	悪心	嘔吐	悪心	嘔吐	悪心	嘔吐
発現例数	20	26	14	16	2	2	53	66
重症度	軽度	20	26	13	14	2	2	53
	中等度	0	0	1	2	0	0	1
	高度	0	0	0	0	0	0	0
対処法	経過観察	8	13	9	13	2	2	31
	本剤中止	8	9	2	2	0	0	9
	薬物治療	7	3	4	2	0	0	14
	その他	0	1	0	0	0	3	2
転帰	回復	19	26	14	16	2	2	52
	改善	0	0	0	0	0	0	0
	不变	1	0	0	0	0	1	0

重症度については、ほとんどが軽度であり、ほぼ半数の患者は経過観察のみで改善している。投与が中止された患者は固定用量で実施した国内用量反応試験（11539）で多かったものの、用量を漸増した国内二重盲検比較試験（11877）では少数に留まり、一般臨床試験（11878）では認められなかった。

機構は、国内長期投与試験（11551）において投与前血清P濃度が高い（8.0mg/dL以上）患者において嘔吐の発現頻度が高い傾向が認められることから、嘔吐の発現と投与前血清P濃度及び投与量との関係について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内長期投与試験（11551）では、投与前血清P濃度が高い患者ではより高用量が使用されていたことから（表52）、投与前血清P濃度が高い患者で嘔吐の発現率が高い傾向が認められたのは、当該患者に本剤の高用量が投与されていたことも原因であると推察している。

＜表52 投与前血清P濃度別有害事象発現率＞

	投与前血清P濃度（mg/dL）											
	5.9mg/dL以下 (18例)		6.0～6.9mg/dL (19例)		7.0～7.9mg/dL (29例)		8.0～8.9mg/dL (43例)		9.0～9.9mg/dL (19例)		10.0mg/dL以上 (17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	発現率	例数
全体	100.0%	18	94.7%	18	100.0%	29	100.0%	43	100.0%	19	100.0%	17
胃腸障害	66.7%	12	63.2%	12	86.2%	25	76.7%	33	84.2%	16	82.4%	14
嘔吐	22.2%	4	21.1%	4	27.6%	8	41.9%	18	47.4%	9	47.1%	8
平均投与量	1,323mg		1,725mg		1,722mg		1,966mg		1,938mg		2,212mg	

機構は、i) 及びii) を踏まえ、本剤の消化管に対する安全性について以下のように考える。

表50のように、国内用量反応試験（11539）では、2,250mg群及び3,000mg群で投与量の増加に伴い恶心及び嘔吐の発現頻度が上昇しているのに対し、本剤を750mg/日から開始し漸増した国内臨床試験（11877、11878及び11551）では、恶心及び嘔吐の発現頻度は国内用量反応試験（11539）よりも低下する傾向が見られている。また、恶心及び嘔吐の重症度が高度の例はなく、ほとんどが軽度であることから、本剤の忍容性は臨床的に許容できると考える。

しかし、国内長期投与試験（11551）では、本剤の投与量が安定していると考えられる3ヵ月以降も恶心及び嘔吐が10%を超える頻度で出現しており（表53）、漸増投与によっても、恶心及び嘔吐の発現が十分に抑制できているとは言えない。

＜表53 長期投与試験（11551）における発現時期別の恶心及び嘔吐発現率＞

	1日～182日 (145例)		183日～365日 (120例)		366日～548日 (63例)		549日以上 (53例)		全期間 (145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
中止例	17.2%	25	20.8%	25	15.9%	10	11.3%	6	45.5%	66
有害事象	99.3%	144	95.8%	115	88.9%	56	96.2%	51	100.0%	145
嘔吐	33.1%	48	22.5%	27	19.0%	12	17.0%	9	45.5%	66
恶心	24.8%	36	23.3%	28	15.9%	10	13.2%	7	36.6%	53

また、投与前の血清P濃度が高い患者では、本剤高用量が投与される傾向にあり、嘔吐の有害事象発現の増加傾向も認められていることから、高用量を投与する場合にはより注意す

る必要がある。

以上より機構は、本剤は、低用量から投与を開始し、患者の忍容性及び血清 P 濃度を確認しながら必要に応じて漸増し、用量を調整する必要があると考える。また、漸増法により用量調整を行った場合でも、投与量の増加と共に恶心及び嘔吐の発現率に上昇傾向が認められており、投与量を変更しない場合でも恶心及び嘔吐が認められる可能性がある点には注意が必要と考える。また、二次性副甲状腺機能亢進症を有する場合はシナカルセト塩酸塩が併用される可能性があるが、シナカルセト塩酸塩も恶心及び嘔吐等の消化器症状の有害事象が発現する可能性が高く（レグパラ錠 25mg、同錠 75mg 審査報告書 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g071004/230673000_21900AMX01750_A100_1.pdf）、併用には注意を要すると考える（「(9) 本剤と既存薬剤の併用療法について」の項参照）。

④ 骨に対する影響

非臨床薬物動態試験において本薬中のランタンが骨に分布することが示唆されており、（「2) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照）、また、国内骨生検試験（11810）においても、血漿中ランタン濃度よりも骨中ランタン濃度の方が高く推移し、骨への蓄積傾向が認められている（「3) 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> (5) 国内骨生検試験」の項参照）。しかし、国内長期投与試験（11551）において、筋骨格系及び結合組織障害として軽度の関節痛、関節炎、骨痛及び骨関節炎は認められているものの、骨組織の異常を示唆するような有害事象は特に認められておらず、また、最長 2 年間本剤が投与された海外長期投与試験（307）では、標準薬群に比べて本剤群で関節痛や骨痛等の骨に特異的な有害事象の増加は認められていない（「<提出された資料の概略> (6) 海外長期投与試験」の項 表 36 参照）。

機構は、本剤長期投与時の骨に対する影響について、有害事象、ランタンの蓄積及び骨代謝マーカーへの影響の点から検討した。

i) 骨に関する有害事象について

機構は、長期間本剤を投与したときに認められた骨に関する有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外において、本剤を 1 年間投与した海外臨床試験（301）に引き続き 2 年間継続投与した臨床試験（301E）（最長 3 年間）と、海外臨床試験（301、303、307 及び 308）に引き続き 2 年間継続投与した臨床試験（309）（最長 6 年間）が実施されている。両臨床試験における骨に関する有害事象の発現頻度は、継続投与前と比較し特に上昇する傾向は認められず、新たな有害事象の発現も認められなかった。309 試験における骨痛及び骨折の発生率は表 54 に示すとおり、上昇する傾向は認められず、投与 4.5 年後に骨生検が実施された 5 例においても、石灰化障害は認められなかった。

＜表 54 海外臨床試験（309）における骨折及び骨痛の有害事象発生率の推移＞

投薬期間	1年目		2年目		3年目		4年目		5年目		6年目		
	例数	93例	例数	92例	例数	86例	例数	56例	例数	36例	例数	22例 ^{a)}	
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	発現率	例数	発現率	例数
有害事象全体	96.8%	90	93.5%	86	89.5%	77	89.3%	50	80.6%	29	81.8%	18	
骨痛	9.8%	10	5.4%	5	1.2%	1	3.6%	2	0.0%	0	0.0%	0	
骨折	3.2%	3	4.3%	4	3.5%	3	5.4%	3	2.8%	1	0.0%	0	

^{a)} 6年後の解析対象とならなかつた症例 71 例（2年間の試験が完了したが、309 試験の前の試験の投与期間が 4 年未満であった症例 10 例、中止・脱落例 61 例）

なお、国内長期投与試験（11551）及び国内骨生検試験（11810）では最長 3 年間まで投与が継続されており、国内長期投与試験（11551）は 20 [] 年 [] 月終了予定、国内骨生検試験（11810）は 20 [] 年 [] 月終了予定である。

機構は、本剤の 2 年を超える投与経験についてはまだ非常に限られた情報しかないこと、その限られた情報ではあるが、海外において最長 6 年間まで投与した時の安全性情報及び 5 例の 4.5 年後の骨生検においては、現時点までに骨に対する安全性上の明らかな問題点が認められていないことは確認した。

ii) 骨に対するランタンの蓄積について

国内及び海外臨床試験において、本剤長期投与例に対し骨生検が実施され、骨石灰化速度、骨回転、骨中ランタン濃度等が評価されている。欧州で実施された海外第Ⅲ相臨床試験（303）及び米国で実施された海外長期投与試験（307）では、本剤投与群と対照群間での比較も行われた。全体の評価結果から、骨石灰化及び骨回転に対する本剤の悪影響は認められないと申請者は説明している。

機構は、米国長期投与試験（307）及び欧州第Ⅲ相臨床試験（303）間で投与開始 1 年後の骨中ランタン濃度に約 2 倍の差が認められた理由、及び日本人におけるランタンの蓄積が外国人と異なる挙動を示す可能性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

表 55 に示すように、各試験における本剤の投与量は固定用量ではなく、また用量範囲も異なっていたものの、骨中ランタン濃度を検討した 3 試験（国内骨生検試験〈11810〉、欧州第Ⅲ相臨床試験〈303〉及び米国長期投与試験〈307〉）において、生検部位、測定ポイント、測定方法及び測定機関に違いは認められていない。本剤投与前の骨中ランタン濃度は 303 試験に比べ 11810 試験と 307 試験でやや高く分布していたが、少なくとも本剤投与後の骨中ランタン濃度と比較してかなり低いことから、民族間差の評価にベースライン値が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。以上、骨中ランタン濃度に 303 試験と 307 試験間で約 2 倍の差が認められている特定の原因を見出すことはできなかった。

表 55 骨中ランタン濃度を検討した 3 試験の概略

試験名	国内骨生検試験 (11810)	欧州第Ⅲ相臨床試験 (303)	米国長期投与試験 (307)
用量/日	750～4,500mg	3,750mg まで	375～3,000mg
52 週目までの総投与量 (g) (例数)	844.9±402.3 (7 例)	465.49±242.5 (31 例)	579.5±325.9 (21 例)
52 週目の投与量 (mg/日) (例数)	2,464.3±1,349.6 (7 例)	1,403.2±818.2 (31 例)	1,892.9±1,077 (21 例)
生検部位	腸骨	腸骨	腸骨
測定方法	ICP-MS 法	ICP-MS 法	ICP-MS 法
測定機関	CAS (英国)	CAS (英国)	CAS (英国)
本剤投与前の骨中ランタン濃度 (μg/kg) (例数)	57.3±33.5 (12 例)	40.4±21.8 (43 例)	70.8±58.1 (22 例)
本剤投与 52 週後の骨中ランタン濃度 (μg/kg) (例数)	1,274.7±839.6 (8 例)	2,104.8±1,356.9 (34 例)	938.0±795.8 (22 例)

平均値±標準偏差

日本人におけるランタンの骨への蓄積については、11810 試験の 1 年間投与成績では大きな個体間変動がみられているものの、全例で投与前と比較して骨中ランタンの明らかな増加が認められた。しかし、11810 試験の「52 週目の本剤投与量」及び「52 週目までの本剤総投与量」は 303 試験及び 307 試験より多いにもかかわらず、52 週後の骨中ランタン濃度は 303 試験及び 307 試験の測定値の範囲を超えるものではなく、総投与量や体重などの患者背景と骨中ランタン濃度との明らかな相関関係もみられなかった。検討された症例数が少なく、個体間差もあることから、11810 試験の結果から確認できることは限られるが、日本人透析患者におけるランタンの骨への蓄積が、外国人に比べて大きく増加する可能性は低いと考える。

機構は、11810 試験で検討された日本人透析患者 8 例の投与 52 週後の骨中ランタン濃度について、303 試験及び 307 試験における結果と顕著な違いは認められていないことは確認した。しかし、本剤の投与量と骨中ランタン濃度との関係、及び骨中ランタン濃度と有害事象発現との関係が明確になっていないこと、国内外ともに 52 週後の骨中ランタン濃度は症例毎にかなりのばらつきが認められること等から、当該試験成績のみをもってランタンの蓄積性に対する民族差や日本人におけるランタンの蓄積性及びランタンの蓄積が骨に及ぼす影響について結論を出すことは困難と考える。

iii) 骨代謝関連マーカーについて

国内長期投与試験 (11551) において、骨代謝に関連マーカーである骨型アルカリファスファターゼ (bone-derived alkaline phosphatase : 以下、BAP) 、オステオカルシン及び NTx (cross-linked N-telopeptides of bone type I collagen) は表 56 のように推移し、すべての項目で上昇が認められ、骨回転の上昇が示唆された。

＜表 56 国内長期投与試験（11551）における骨代謝マーカーの推移＞

1年投与例				
骨代謝マーカー	投与前	6週後	26週後	52週後
例数	143例	142例	114例	110例
BAP (U/L)	24.2±11.5	29.5±13.0	33.6±15.3	39.2±23.6
オステオカルシン (ng/mL)	86.5±70.4	86.7±67.3	118.6±85.4	124.5±86.6
NTx (nmol BCE/L)	168.8±111.4	174.1±106.5	205.9±112.3	224.3±141.1
2年継続例				
骨代謝マーカー	投与前	52週後	76週後	104週後
例数	63例	61例	53例	56例
BAP (U/L)	23.3±9.9	39.5±24.7	41.6±36.1	41.0±32.1 ^{a)}
オステオカルシン (ng/mL)	86.5±68.1	121.7±92.7	115.8±96.8 ^{b)}	124.8±100.8
NTx (nmol BCE/L)	153.8±101.6	225.2±142.7	203.1±173.3	216.5±174.3

^{a)} 55例

^{b)} 52例

機構は、i)～iii)を踏まえて、本剤投与時に認められるランタンの骨への蓄積が及ぼす影響について、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績から、本剤の骨に対する安全性上の問題は現時点では明確には認められていないものの、国内外で骨生検が実施された臨床試験（11810、303及び307）において、骨中ランタン濃度の上昇が認められていること、国内長期投与試験（11551）において本剤投与前に比べて骨代謝マーカーの上昇が認められたこと、また、*in vitro* の非臨床薬理試験で骨代謝に影響する可能性が示唆されていること（「3. 非臨床に関する資料 1) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 副次的薬理試験 ② 骨細胞に及ぼす影響」の項参照）を勘案すると、本剤投与により骨へランタンが蓄積し、長期的には骨代謝を含む骨への影響が現れる可能性があることには十分留意する必要があると考える。

本剤長期投与時の情報としては、国内長期投与試験（11551）における2年間の投与成績以外に海外長期投与試験における2年間の投与成績があり、また米国では市販後臨床試験として、本剤5年間投与時の死亡及び骨折に対する影響を検討する長期投与試験が実施中である（「(11) 製造販売後調査について」の項参照）。そのため、今後も長期投与時の情報を収集し、継続的に検討していく必要があると考える。また、国内では海外よりも腎移植施行件数が少なく、平均透析期間が長いため（J Am Soc Nephrol 14: 3270-3277, 2003）、国内の臨床現場では海外よりもより長期に本剤が投与され、総曝露量が高くなる可能性が高い。骨へのランタンの蓄積及びその影響における民族差について十分な情報はないことも考慮すると、国内患者を対象とした長期間投与時の情報は非常に重要であると考える。したがって、製造販売後調査においては、国内患者に本剤を長期に投与したときの骨に関する有害事象、ALP等の骨代謝マーカーや血清 iPTH 濃度等のデータを収集し、骨に対する影響を注意深く検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

（6）PD 患者に対する有効性及び安全性について

① PD 患者における有効性について

PD 施行中の高P血症患者を対象とした国内一般臨床試験（11878）において、主要評価項目である観察期（washout期）終了時からの血清P濃度の変化量（平均値±標準偏差）

は、 $-1.62 \pm 1.48 \text{mg/dL}$ であり、投与前血清 P 濃度（平均値±標準偏差）は $7.16 \pm 1.21 \text{mg/dL}$ 、試験終了時の血清 P 濃度（平均値±標準偏差）は $5.54 \pm 1.31 \text{mg/dL}$ であった。なお、11878 試験では目標血清 P 濃度は 3.5mg/dL 以上 5.0mg/dL 以下とされており、累積目標血清 P 濃度達成率は 53.4%（Kaplan-Meier 法から推定）であった。

以上より機構は、PD 施行中の高 P 血症患者においても、適切に用量調整を行うことにより本剤の有効性は期待できると考える。

② PD 患者における安全性について

PD 患者を対象とした国内一般臨床試験（11878）において、有害事象は 77.8%（35/45 例）に認められ、比較的頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎、下痢、便秘、筋痙攣等であった。重篤な有害事象として背部痛、急性心筋梗塞及び痙攣が各 1 例に認められ、痙攣は因果関係が否定されなかった。機構は、HD 患者を対象とした試験と比較して特段問題となる事象は認められないことを確認した。

機構は、11878 試験は比較試験として実施されてはいないものの、①及び②より、PD 患者においても本剤を使用することは許容できると考える。しかし、PD 施行中の高 P 血症患者における試験成績は、11878 試験の 45 例と国内骨生検試験（11810）の 2 例のみと限られており、8 週間以上の投与経験は国内骨生検試験（11810）の 2 例のみであるため、PD 患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査で情報を集積していく必要があると考える。

以上の機構の判断について、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

（7）効能・効果について

機構は、上記有効性及び安全性についての検討を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適当であると判断したが、専門協議における議論を踏まえて、最終的に判断したい。

【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

なお、██████████ 本剤の開発計画について申請者に見解を求めたところ、現在、本剤の導入先である Shire 社が米国 FDA と本剤の██████████ 適応の追加についての協議を行っており、今後、Shire 社と協議のうえ、本邦も国際共同治験に参加することを計画している、との説明を得ている。

（8）用法・用量について

本剤の申請用法・用量は漸増法であることから、機構は、開始用量、用量範囲及び用量調整法について、それぞれ以下のように検討を行った。

① 開始用量について

機構は、国内二重盲検比較試験（11877）、国内長期投与試験（11551）及び PD 患者を対象とした国内一般臨床試験（11878）における本剤の開始用量が 750mg/日であったこと、 「(5) 安全性について ③ 消化器に対する影響」の項 表 50 に示すように、低用量からの漸増投与とすることにより、本剤で主に認められる有害事象である嘔吐の発現が低下する傾向が認められることから、本剤 750mg/日の低用量から患者の忍容性及び血清 P 濃度を確認しつつ、適切に用量調整することについては、差し支えないと考える。

② 最高用量について

i) HD 患者

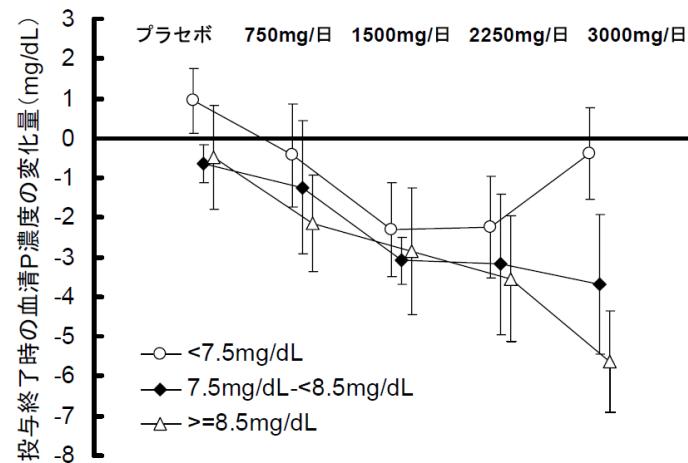
国内用量反応試験（11539）において、プラセボ群と各投与量群（750mg、1,500mg、2,250mg 及び 3,000mg 群）との血清 P 濃度の変化量の最小二乗平均値の差は、それぞれ-1.48mg/dL、-2.68mg/dL、-3.16mg/dL 及び-3.25mg/dL であり、本剤 2,250mg 群で飽和している用量反応関係（対比係数 [-5, -1, 3, 3]）の当てはまりが最も良かった。また、安全性については用量に依存した副作用発現率の上昇が認められ（プラセボ群 27.3%、本剤 750mg 9.7%、1,500mg 28.6%、2,250mg 45.5%及び 3,000mg 群 58.1%）、特に 3,000mg では投与中止例が多かった（中止例：プラセボ群 1 例、本剤 2,250mg 群 5 例、3,000mg 群 10 例）（「<提出された資料の概略> (1) 国内用量反応試験」の項参照）。この 11539 試験成績に基づいて設定された国内二重盲検比較試験（11877）での本剤の用法・用量は、本剤 750mg/日から開始し、本剤 2,250mg/日までの範囲で適宜用量調整することとされた。

これに対し、国内長期投与試験（11551）では、本剤 750mg/日から開始し、本剤 4,500mg/日までの範囲で適宜調整することとされており、1 年間で結果的に 3,000mg/日以上を必要とした症例が 28.0%（40/143 例）存在したことから、申請者は 11551 試験では 3,000mg/日投与例においても忍容性には問題がなかったと説明している。

機構は、申請時の用法・用量として最大投与量を 3,000mg/日とした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内用量反応試験（11539）では、本剤 2,250mg 群で血清 P 濃度低下効果の飽和が認められ、本剤 3,000mg 群では更なる血清 P 濃度低下効果は認められなかった。しかし、観察期終了時の血清 P 濃度で層別したときに、図 6 に示すように、観察期終了時の血清 P 濃度が高い患者（8.5mg/dL 以上）では、本剤 3,000mg 群まで用量反応性が確認された。



	プラセボ	750mg/日	1,500mg/日	2,250mg/日	3,000mg/日
<7.5mg/dL	12 例	9 例	9 例	10 例	8 例
7.5mg/dL≤<8.5mg/dL	4 例	10 例	4 例	14 例	9 例
8.5 mg/dL≤	15 例	11 例	15 例	7 例	5 例

図 6 観察期終了時の血清 P 濃度別の投与終了時の血清 P 濃度変化量（平均値±標準偏差）

一方、国内長期投与試験（11551）は、海外で容忍性が確認されている 4,500mg/日を最高用量とし、1 年及び 2 年投与終了時の本剤の最終 1 日投与量は表 57 のとおりであり、2 年投与終了時に 3,000mg/日を超える用量が最終的に投与されていた患者は 16.1%（23/143 例）であった。

表 57 国内長期投与試験（11551）における 1 年及び 2 年投与終了時（最終評価時点）の最終 1 日投与量

	最終 1 日投与量											
	750mg		1,500mg		2,250mg		3,000mg		3,750mg		4,500mg	
	例数	比率	例数	比率	例数	比率	例数	比率	例数	比率	例数	比率
1 年投与終了時	30	21.0%	49	34.3%	24	16.8%	17	11.9%	8	5.6%	15	10.5%
2 年投与終了時	32	22.4%	47	32.9%	26	18.2%	15	10.5%	9	6.3%	14	9.8%

（総症例数 143 例）

以上のように、国内用量反応試験（11539）において投与前血清 P 濃度が高い患者では 3,000mg/日までの用量反応性が確認されており、投与前血清 P 濃度が高い患者では 2,250mg/日より高い投与量が必要であると考えられる。その一方で、最高用量を 4,500mg/日とした国内長期投与試験（11551）では、375～3,000mg/日の用量範囲で実施された海外長期投与試験（307）よりも悪心、嘔吐等の消化器系副作用発現率が高く認められ、高用量では安全性が懸念されること、さらに、国内臨床試験開始後に公表された JSDT ガイドラインでは血清 P 濃度目標値として 3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下と、国内臨床試験（11877 及び 11551）での目標値（3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 未満）よりも高値まで許容していることを考慮し、本剤の最高用量は 3,000mg/日で十分であると判断した。

機構は、以下のように考える。

国内用量反応試験（11539）において、本剤の用量反応性として 2,250mg 群で飽和している用量反応関係の当てはまりが最も良く、国内二重盲検比較試験（11877）において、JSDT ガイドラインで推奨する炭酸 Ca の投与量である 3,000mg/日以上の投与量（1,500～

4,500mg/日) が許容されているものの、当該試験の用法・用量 (750mg/日で開始し、2週間毎に 750mg/日、1,500mg/日及び 2,250mg/日で調節) で炭酸 Ca との非劣性が示されている。

一方、申請者の主張するように、投与前の血清 P 濃度が高い患者において、本剤 3,000mg/日以上の投与量が必要な患者も存在する可能性はあると考えられるものの、本剤 3,000mg/日以上が投与された国内患者の安全性情報も十分であるとは言えず、また、年余に亘る長期間の投与が想定される薬剤であることから、骨等への蓄積による長期的な安全性の懸念が現時点では払拭できていないことを考慮すると、高用量を安易に使用するべきではないと考える。

したがって、現在、臨床において使用されている炭酸 Ca と同程度の血清 P 濃度低下効果が認められている本剤 750mg/日から 2,250mg/日で調節する用法・用量で、臨床使用上意味のある血清 P 濃度低下効果は期待でき、安全性の観点からも最高用量を 2,250mg することはやむを得ないと考える。

以上の機構の判断、及び臨床現場における本剤の 2,250mg を超える用量の必要性については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

③ 用量調整方法について

機構は、国内臨床試験における本剤の増減量基準を提示し、臨床現場で使用する際に適切と考える増減量基準について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内臨床試験 (11877、11878 及び 11551) における本剤の増減量基準を表 58 に示した。本剤は 750mg/日から投与を開始し 1~2 週毎に、目標血清 P 濃度及び忍容性を勘案しながら用量を調整した。また、血清 P 濃度に影響を及ぼすと考えられた Ca 製剤の併用を禁止していたため、低 Ca 血症防止の観点から血清 Ca 濃度に関する中止基準を設けた。

＜表 58 国内臨床試験における本剤の用量増減基準＞

		二重盲検比較試験 (11877)	PD 患者を対象とした一般臨床試験 (11878)	長期投与試験 (11551)
選択基準	血清 P 濃度	5.6mg/dL 以上 11.0mg/dL 未満	5.0mg/dL 超 11.0mg/dL 未満	5.6mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満
	血清 Ca 濃度	7.0mg/dL 以上 11.0mg/dL 未満	7.0mg/dL 以上 11.0mg/dL 未満	8.0mg/dL 以上 11.0mg/dL 未満
	目標血清 P 濃度	3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下	3.5mg/dL 以上 5.0mg/dL 以下	3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下
本剤の投与量		750、1,500 及び 2,250mg/日		750、1,500、2,250、 3,000、3,750 及び 4,500mg/日
増減量の基準		原則として目標血清 P 濃度に達しておらず、忍容性に問題がなければ用量を 1段階増量する。 忍容性に問題があれば減量又は中止する。		
増量時期		2 週間毎		1 週間毎
他の 中止基準	血清 P 濃度	2 回連続して 3.0mg/dL 未満又は 2 回連続して 10.0mg/dL 以上		3.0mg/dL 未満又は 10.0mg/dL 以上
	血清 Ca 濃度	2 回連続して 7.0mg/dL 未満 又は 2 回連続して 11.0mg/dL 以上	2 回連続して 7.0mg/dL 未満 又は 2 回連続して 11.0mg/dL 以上	8.0mg/dL 未満
	血清 iPTH 濃度	1,000pg/mL 以上		

国内臨床試験開始後に策定された JSDT ガイドラインでは、国内臨床試験の設定とは異なる目標血清 P 濃度が設定されており、血清 P 濃度及び血清 Ca 濃度を毎月最低 1~2 回測定し、その結果に基づく治療法の選択又は治療薬の用量調整方法が示されている。血清 P、Ca 及び iPTH 濃度の管理には患者の病態、透析条件又はビタミン D 療法等も考慮した総合的な判断が必要であることから、添付文書には単にガイドラインに示された目標値を記載するよ

りも、ガイドラインを参照するよう注意喚起することが適切と考える。

一方、安全性の観点からは、11539 試験の 3,000mg/日投与群でみられた低 P 血症は、低用量から漸増した 3 試験では、11551 試験で血中 P 減少（軽度）が 1 例で認められたのみであり、嘔吐などの副作用の発現頻度も用量を漸増することにより低減されている。（「(5) 安全性について ③ 消化管に対する影響」の項 表 50 参照）。したがって、恶心・嘔吐の発現を避けるため、低用量から開始し、忍容性に留意して漸増することが重要と考えられる。

機構は、以下のように考える。

血清 P 濃度をコントロールする際には、単に血清 P 濃度を低下させる薬剤の投与及びその用量調整のみならず、血清 Ca 濃度、患者の栄養状態、透析条件又は二次性副甲状腺機能亢進症の治療などを考慮した総合的な判断が必要であることを踏まえると、添付文書には血清 P 濃度のみを用量調整の指標として記載するのではなく、その時点での最新の JSDT ガイドライン等の情報を参考に本剤の用量調整を行うように注意喚起することが妥当と考える。

i) 増量幅と增量間隔について

機構は、国内臨床試験（11877、11878 及び 11551）における本剤の增量幅はすべて 750mg/日とされており、それ以上の增量幅での增量経験はないことから、增量幅は 750mg/日とすることが適当と考える。

また、增量間隔については、11877 試験及び 11878 試験では 2 週毎とされていたが、11551 試験では週単位で調整可能とされ、その結果 1 回でも 1 週間間隔で漸増が行われたのは 35.9% (52/145 例) であった。有害事象発現率は、1 週間間隔漸増例 98.1% (51/52 例) 、それ以上の間隔で漸増が行われた症例で 100.0% (93/93 例) であり、副作用発現率ではそれぞれ 51.9% (27/52 例) 及び 58.1% (54/93 例) と、用量調整間隔の違いによる差はみられず、主な有害事象である胃腸障害の発現頻度も顕著な差はみられなかった（恶心：1 週間間隔漸増例 32.7% 〈17/52 例〉、1 週間以上の間隔での漸増例 32.3% 〈30/93 例〉、嘔吐：1 週間間隔漸増例 40.4% 〈21/52 例〉、1 週間以上の間隔での漸増例 32.3% 〈30/93 例〉）（以上、1 年間投与時までの成績）。

機構は、本剤の增量時には胃腸障害の有害事象発現に注意が必要であり、血清 P 濃度の推移と有害事象の発現を注意深く確認するためにも、本剤の增量は 1 週間以上の間隔を開けて行うことが望ましいと考える。

增量幅と增量間隔については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

ii) 血清 P 濃度の測定頻度について

機構は、国内用量反応試験（11539）及び国内二重盲検比較試験（11877）における本剤の投与開始後の血清 P 濃度推移をみると、投与開始 1 週間後には低下が認められていたことから、本剤投与開始時又は用量変更時は、1 週間後を目安に血清 P 濃度の確認を行うことが望ましいと考える。

(9) 本剤と既存薬剤の併用療法について

機構は、高 P 血症患者における血清 P 濃度のコントロールは 1 剤では困難な場合もあると考えられ、臨床現場では本剤と既存の高 P 血症治療薬が併用されることが想定されることから、併用した場合の有効性及び安全性についての申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外も含め、本剤の治験においては単独療法としてのみ本剤の血清P濃度低下効果を評価しており、他のP吸着剤と併用した場合の効果は検討していない。併用療法の効果および安全性に関する成績は、本剤の製造販売後調査において集積したうえで評価する予定である。

機構は、臨床試験では炭酸 Ca、塩酸セベラマー等既存の P 吸着剤とは併用されなかったことから、製造販売後調査で既存薬と併用したときの安全性及び有効性について情報を収集し、血清 P 濃度や有害事象等について確認していく必要があると考える。

また、二次性副甲状腺機能亢進症を有する場合にはシナカルセト塩酸塩が併用される可能性があるが、シナカルセト塩酸塩も恶心及び嘔吐等の消化器症状の発現頻度が高いため（レグパラ錠 25mg、同錠 75mg 審査報告書 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g071004/230673000_21900AMX01750_A100_1.pdf）、併用には注意を要すると考えられる。国内臨床試験においてシナカルセト塩酸塩は併用されていなかったため、シナカルセト塩酸塩との併用についても、製造販売後において安全性情報を集積する必要があると考える。

(10) 小児、妊婦及び授乳婦への使用について

① 小児への使用について

国内臨床試験（11539、11877、11878 及び 11551）では 20 歳以上の患者が対象とされており、海外長期投与試験（307）では 12 歳以上の患者が選択基準として設定されていたものの、18 歳以下の患者は試験に組み入れられなかった。機構は、20 歳未満の患者に対する有効性及び安全性について、また、小児に対する本剤の使用について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

20 歳未満の患者の使用経験は海外臨床試験の 5 例と、3 例の自発報告のみであるが、小児を除けば 20 歳以上の患者と体格や食事内容に大きな差はないと考えられ、本剤の作用機序からすれば成人と同様に血清 P 濃度低下効果が得られるものと考えられる。

骨中分布を検討した非臨床試験において、ラントンは Ca とほぼ同じ部位に分布し、成長板等特異的な部位に局在することではなく、骨の形態異常や成長板の異常等も認められなかつたことから、成長過程の骨に対しても毒性は認められないと考えた。また、ラットに本剤を投与した生殖発生毒性試験（発育途中の動物での骨形成への影響を含む）及び反復投与毒性試験においても、骨に毒性学的な変化は認められなかった。したがって、20 歳未満の患者に対しても、本剤の適用は可能と考えるが、小児では明らかに体格が異なることから、本剤の適切な用量は明確になっておらず、現時点では小児等には投与しないことが望ましいと考え、添付文書（案）にその旨を記載している。

機構は、以下のように考える。

国内外を含め、20 歳未満の患者に本剤を投与した際の安全性データは乏しく、骨を中心とした成長に本剤がどのような影響を及ぼすのかは不明である。機構は、本剤は透析を継続している間は長期に亘って服用される薬剤であり、さらに国内では海外よりも腎移植施行件数が少なく、平均透析期間が長いため (J Am Soc Nephrol 14: 3270-3277, 2003) 、成長期にある患者に本剤の使用は推奨すべきではないと考える。

② 妊婦及び授乳時の使用について

非臨床試験及び臨床試験において、妊婦及び授乳婦における本剤の安全性に関する検討は行われておらず、また、ヒトにおいてランタンは母乳中に移行すると報告されている (Nutrition 18: 316-322, 2002)。したがって、妊娠中は本剤の使用は避け、本剤を使用している間の授乳は避けるべきとする申請者の説明を、機構は了承した。

(11) 製造販売後調査について

本剤投与時の安全性評価について、米国での承認時に計画された 5 年間投与の市販後臨床試験等、国内外で現在実施中の長期投与試験の概略、及び本剤の国内承認後の製造販売後調査計画（案）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。

国内長期投与試験（11551）を更に 2 年間継続しており、3 年間投与成績の総括報告書は平成 ■ 年 ■ 月に提出予定である。また、国内骨生検試験（11810）でも可能な症例では投与を継続し、3 年後に再度骨生検を実施する予定であり、3 年間投与成績の総括報告書は平成 ■ 年 ■ 月に提出予定である。

また、国外で現在進行中の長期投与試験は、試験 309 の継続試験（402）及び米国での承認時に計画された 5 年間投与の市販後臨床試験（404）である。404 試験は、末期腎不全患者を対象とし、目標症例数を 2,105 例として死亡及び骨折について検討する試験であり、最終報告時期は 2015 年を予定している。これら試験の長期投与データを継続して入手し、詳細に検討する予定であるが、日本人患者では海外の患者よりも透析年数が長いことが示されているため、3,000 例を 3 年以上追跡する特定使用成績調査を計画しており、消化器症状の発現、二次性副甲状腺機能亢進症及び骨への影響、低 Ca 血症の発現、血清 P 及び血清 Ca 濃度の変化を重点調査項目として評価する予定である。

機構は、PD 患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

臨床試験で集積された PD 患者数は 50 例未満であり、製造販売後調査においてより多くの症例での使用成績を集積することが必要と考えられる。PD 患者は全透析患者の 5%程度であることを考慮すると、100 例程度の PD 患者を対象とした特定使用成績調査であれば実施可能と考える。また、観察期間（投与期間）に関しては、PD 患者では観察期間中に HD に移行す

る症例が多いことが予想されるため、その使用成績調査の観察期間は現実的な 1 年として実施する計画である。

機構は、本剤長期投与により骨中にランタンが蓄積することが示されており、現在までに臨床試験及び非臨床試験において具体的な安全性上の懸念として明確に現れてきた事象はないものの、長期的影響については注目していく必要があると考えている。国内外で実施されている長期投与試験成績については、隨時入手して検討すると共に、透析年数が海外と比較して長いという国内事情を考慮すると、国内での長期投与に係る情報は非常に重要であると考えている。機構は、PD 患者についてもある程度長期間の調査が必要と考えており、申請者が提示した調査項目の他にも、有害事象発現時の本剤の投与量、併用薬使用時の安全性と血清 P 濃度及び Ca 濃度等の情報収集が必要と考えるが、調査計画の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかつたことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 LAM-IV-108 : 5.3.3.3.1、試験番号 LAM-IV-109 : 5.3.3.1.2、試験番号 11539 : 5.3.5.1.1.1、試験番号 11877 : 5.3.5.1.2.1、試験番号 11551 : 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.1-2、試験番号 11878 : 5.3.5.2.2、試験番号 11810 : 5.3.5.2.6、試験番号 12862 : 5.3.3.1.7 及び試験番号 12863 : 5.3.3.1.8）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において原資料の一部（同意文書及び治験薬管理表）が保存されていなかつたが、大きな問題は認められなかつたことから、提出された承認申請資料に基づき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。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 8 月 11 日

1. 申請品目

[販 売 名] ホスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg (オスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg から変更)
[一 般 名] 炭酸ランタン水和物
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 18 年 12 月 20 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、HD 施行中の高 P 血症患者を対象とした国内二重盲検比較試験（11877）において、主要評価項目である本剤群と炭酸 Ca 群の血清 P 濃度変化量の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は 0.24mg/dL [-0.09mg/dL, 0.57mg/dL] であり、本剤の炭酸 Ca に対する非劣性が示され、また、本剤の用量を調整しながら投与することで、目標血清 P 濃度（5.5mg/dL 以下）に到達可能であることが確認されたため、本剤の有効性は認められると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 安全性について

(1) 消化管に対する影響について

固定用量で実施された国内用量反応試験（11539）において、用量依存的に恶心及び嘔吐の有害事象の発現率が上昇し、国内二重盲検比較試験（11877）においても、炭酸 Ca 群に比べ本剤群で恶心及び嘔吐の有害事象の発現頻度が高い傾向が認められた。一方、本剤 750mg/日から漸増投与した国内臨床試験（11877、11878 及び 11551）では、国内用量反応試験（11539）よりも高用量投与時の恶心及び嘔吐の発現頻度が低下する傾向が見られており、恶心及び嘔吐の重症度が高度の例はなく、ほとんどが軽度であったことから、投与量を漸増することで本剤の忍容性は臨床的に許容できると考えた。しかし、国内長期投与試験（11551）では、3 カ月以降も恶心及び嘔吐が 10% を超える頻度で出現しており、漸増投与によっても、恶心及び嘔吐の発現を十分に抑制することはできなかった。

したがって、本剤は低用量から投与を開始し、患者の忍容性及び血清 P 濃度を確認しながら必要に応じて漸増し、用量を調整することで、恶心及び嘔吐の発現をある程度抑制できると考えるもの、その場合でも、高用量投与時には恶心及び嘔吐の発現に注意が必要と考え

る。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 骨に対する影響について

国内外の臨床試験成績から、本剤の骨に対する安全性上の問題は現時点までに明確には認められていない。しかし、骨生検が実施された国内外の臨床試験（11810、303 及び 307）において骨中ランタン濃度の上昇が認められ、ランタンの骨への蓄積傾向が認められていること、国内長期投与試験（11551）において骨代謝マーカーの上昇が認められていること、また、*in vitro* の非臨床薬理試験で本剤が骨代謝に影響する可能性が示唆されていることを勘案すると、本剤投与によりランタンが骨中に蓄積し、長期的には骨代謝を含む骨への影響が現れる可能性があることに十分留意する必要があると考える。そのため、今後も本剤長期投与時の情報の収集を継続的に実施し、その影響を検討していく必要がある。製造販売後調査においては、国内患者に長期に投与したときの骨に関連する有害事象、ALP 等の骨代謝マーカーや血清 iPTH 濃度等のデータを収集し、本剤の骨に対する影響を注意深く検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。また、現時点では大きな問題は認められていないが、腎移植を受ける機会が多い欧米と比べると、本邦では欧米以上に本剤の長期使用例が多くなることが予測されるため、骨への影響については、今後も重点的な調査が必要であるとの意見が出された。

機構は、骨への影響について、製造販売後に調査を行うよう申請者に指示したところ、骨への影響に関する項目を調査する旨、回答されたため（「6) 製造販売後調査等について」の項参照）、これを了承した。

一方、骨にランタンが集積する機序としては、ヒドロキシアパタイトの主成分であるリン酸カルシウムの一部がランタン・リン酸複合体に置き換わった状態で存在している可能性も否定できないため、非臨床試験で骨に対する蓄積状態の詳細な分析（組織化学的分析）を行う必要があるとの意見が出されたことを踏まえ、機構は、非臨床試験による追加検討の必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ランタンの骨における存在形態を分析する適切な方法及び手段が存在しないため、ランタンの存在形態又は蓄積状態を明らかにすることは困難と考え、ランタンの局在部位を検討した試験成績から骨への集積機序及び存在形態について以下のとおり考察した。

本剤を 2 年以上服薬した透析患者の骨におけるランタン及びカルシウムの局在を LA-ICP-MS 法を用いて分析した結果、ランタンはカルシウムの分布とは異なり主に骨表面に薄層として検出され、石灰化骨の深部で検出されるランタンは低濃度であった。また、NanoSIMS 法を用いて同様に分析した試験結果においても、ランタンの局在は骨表面の薄層（2μm 以下）に限定的であった。本薬 2,000mg/kg/日を 12 週間経口投与した腎障害モデルラットでの

検討結果も、これと同様であった。

なお、1年間服薬後2年間休薬した患者では、僅かな残存を除いて、ランタンは骨表面からほとんど消失していた。また、ヒドロキシアパタイト形成におけるランタンイオンの影響を検討した *in vitro* 試験において、ランタンイオンが直接ヒドロキシアパタイト結晶に取り込まれる可能性は低いことが示唆されている (J Inorg Biochem 73: 221-226, 1999)。

ランタンの骨への集積機序については、理論的には以下の①～③が考えられるが (Kidney International 67: 1830-1836, 2005; Curr Opin Nephrol Hypertens 13: 403-409, 2004)、上記のように、主に骨表面に薄層として検出されており、ランタンがヒドロキシアパタイトに結合し結晶構造に取り込まれる可能性は低いこと、また石灰化に利用されることのない状態で骨に存在していることが示唆されたことから、下記の① ii) の機序が考えられる。

- ① ランタンとカルシウムのヘテロイオン交換により、
 - i) ヒドロキシアパタイト結晶構造にランタンが取り込まれる (骨表面/骨深部)
 - ii) ヒドロキシアパタイト結晶の周囲に形成される水和殻ヘランタンイオンとして取り込まれる (骨表面)
- ② リン酸ランタンの共沈物がヒドロキシアパタイト結晶に取り込まれる (骨表面/骨深部)
- ③ 類骨等の有機質 (リン酸タンパク質、グリコサミノグリカン及びリン脂質等) へのランタンの結合を介して骨に取り込まれる (類骨形成/石灰化の生じている活動面)

機構は、申請者の説明を了承した。

3) PD 患者に対する有効性及び安全性について

機構は、PD 施行中の高 P 血症患者を対象とした国内一般臨床試験 (11878) において、観察期終了時からの血清 P 濃度の変化量 (平均値±標準偏差) は、 $-1.62 \pm 1.48 \text{ mg/dL}$ であり、また、累積目標血清 P 濃度 (5.0mg/dL 以下) 達成率は 53.4% (Kaplan-Meier 法から推定) であったことから、PD 施行中の高 P 血症患者においても適切に用量調整を行うことにより本剤の有効性は期待できると考えた。また、HD 患者を対象とした試験と比較して特段問題となる有害事象は認められないことを確認した。したがって、PD 患者においても本剤を使用することは許容できると考えるが、PD 患者の試験成績は限られており、8 週間以上の投与経験は国内骨生検試験 (11810) の 2 例のみであるため、PD 患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査で十分に確認する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、今回の臨床試験成績では、PD 患者に対する有効性及び安全性について十分な評価を行うことは困難であるため、製造販売後に全例調査を実施して情報を集積することが望ましいとの意見が出された。

機構は、以上の点を踏まえて PD 患者に対しては製造販売後一定期間、全例を対象に調査を実施するよう申請者に求めたところ、実施する旨の回答が得られたため、これを了承した (「6) 製造販売後調査等について」の項参照)。

4) 効能・効果について

本剤の有効性及び安全性の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適当であるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

【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

5) 用法・用量について

(1) 開始用量について

機構は、国内臨床試験（11877、11551 及び 11878）における本剤の開始用量が 750mg/日であったこと、低用量からの漸増投与とすることにより、本剤高用量投与時に高頻度に認められる嘔吐の発現率が低下する傾向が認められたため、開始用量を本剤 750mg/日とすることで差し支えないと考えた。

(2) 最高用量について

国内用量反応試験（11539）では、本剤の用量反応性は 2,250mg/日で飽和しており、国内二重盲検比較試験（11877）では、本剤 750～2,250mg/日の範囲で炭酸 Ca（1,500～4,500mg/日）との非劣性が示されている。申請者が主張するように、投与前の血清 P 濃度が高い患者では、より高用量が必要となる可能性はあると考えられるものの、本剤 3,000mg/日以上が投与された国内患者の安全性及びランタンの骨等への蓄積による長期的な安全性に関する情報が現時点では十分とは言えないことを考慮すると、長期間の投与が想定される本剤について安易に高用量の使用を許容するべきではないと考える。

したがって、機構は、最高用量を 2,250mg とすることが適当と考えた。

以上、(1) 及び (2) の機構の判断に対し、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- 安全性に関する情報が十分とは言えないこと、また、患者に対し食事療法遵守への努力を促す観点から、血清 P 濃度高値の患者に対し極端な高用量投与を許容することには慎重であるべきであり、本剤 3,000mg/日では過量である可能性がある。

また、增量幅を 1 日あたりの用量で 750mg までとし、1 週間以上の間隔をあけて增量すること、本剤投与開始時又は用量変更時は、1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うこと、を注意喚起することについても、専門委員より支持された。したがって、本剤の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を、下記のとおり変更する必要があると判断し、申請者に変更を求めたところ、変更する旨の回答が得られたため、これを了承した。

【用法・用量】

通常、成人にはランタンとして 1 日 750mg を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直後に経口投与する。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 2,250mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 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が望ましい。
- ・ 増量を行う場合は增量幅をランタンとして 1 日あたりの用量で 750mg までとし、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

⑥) 製造販売後調査等について

機構は、本剤長期投与により骨中にランタンが蓄積することが示されており、現在までに臨床試験及び非臨床試験において安全性上問題となる具体的な事象は認められていないものの、長期的影響については注視していくことが必要と考えている。また、試験成績が極めて限られている PD 患者についても十分な調査が必要と考えている。調査項目としては、申請者が提示した調査項目（「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 3) 有効性及び安全性試験成績の概略 < 機構における審査の概略 > (11) 製造販売後調査」の項参照）の他にも、有害事象発現時の本剤の投与量、併用薬使用時の安全性並びに血清 P 及び Ca 濃度等の情報収集が必要と考える。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、長期使用に関する調査としては、骨への長期間の影響を確認するため 5 年間の追跡調査が必要であること、BAP、オステオカルシン及び NTx 値の検査、骨密度測定などを年 1 回は行い、可能であれば、3 年又は 5 年毎に骨生検を行ってランタンと投与期間の関係を検討することも有用であること、また、PD 患者に対しては全例調査が必要である、との意見が出された。

以上の点を踏まえて、機構は申請者に対し製造販売後調査骨子（案）の提示を求め、表 59 及び表 60 のような計画が提示された。また、申請者は、骨生検の実施については、侵襲度の高い検査であるため特定使用成績調査の検査項目として一律に設定することは困難であるが、長期観察中に骨痛等の骨に関する何らかの異常がみられた場合に、主治医に骨生検の実施を考慮するよう依頼することとしたい、と述べた。

機構は、これを了承した。なお、侵襲度の高い検査である骨生検を実施する際には、倫理面を十分に考慮し、患者に対する十分な説明及び患者からの同意の取得を適切に行うことを医療機関に依頼するよう、申請者に伝えた。

＜表 59 長期使用に関する特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目的	HD 患者を対象に、本剤の使用実態下において、① 未知の副作用、② 使用実態下における副作用の発現状況、③ 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因、を把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	HD 患者
予定症例数	登録症例数：3,000 例、解析対象例 1,500 例
調査期間	1 症例あたりの観察期間は 5 年、症例登録期間は 1.5 年
調査事項等	<p>(1) 主な観察項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者背景（性別、生年月日、腎不全の原疾患、合併症、血液透析導入年月、週当たりの透析回数、透析条件、妊娠の有無等） 2) 体重、バイタルサイン、併用療法等 3) 有害事象及び副作用発現の有無 4) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） <p>(2) 重点調査項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 消化器症状の発現（嘔吐等） 2) 二次性副甲状腺機能亢進症及び骨への影響に関する項目（i-PTH、オステオカルシン、NTx、BAP 等の骨代謝マーカー、ビタミン D 投与量、骨痛、骨折等の骨関連症状の発現） 3) 低 Ca 血症の発現 4) 血清 P 及び血清 Ca 濃度の変化

＜表 60 腹膜透析患者に対する特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目的	PD 患者を対象に、本剤の使用実態下において、① 未知の副作用、② 使用実態下における副作用の発現状況、③ 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因、を把握
調査方法	全例調査
対象患者	PD 患者
調査期間	1 症例あたりの観察期間は 1 年、症例登録期間は 1 年 (PD 施行が困難になり、HD に移行した症例については、可能な限り HD 患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査に登録し、5 年間追跡する。)
調査事項等	<p>(1) 主な観察項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者背景（性別、生年月日、腎不全の原疾患、合併症、腹膜透析導入年月、透析条件、妊娠の有無等） 2) 体重、バイタルサイン、併用療法等 3) 有害事象及び副作用発現の有無 4) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） <p>(2) 重点調査項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 消化器症状の発現（嘔吐等） 2) 二次性副甲状腺機能亢進症及び骨への影響に関する項目（i-PTH、オステオカルシン、NTx、BAP 等の骨代謝マーカー、ビタミン D 投与量、骨痛、骨折等の骨関連症状の発現） 3) 低 Ca 血症の発現 4) 血清 P 及び血清 Ca 濃度の変化

7) 申請資料等の不備について

申請者から提出された回答について内容の訂正が幾度となく繰り返されたことから、機構は、当該訂正により発生する変更箇所の確認等に多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、機構における効率的な審査の遂行ができなかった。申請者に対して他品目の審査時においても同様な指摘をしていることも踏まえ、今後、申請者は申請資料及び提出する回答の正確性を保証することの重要性を真摯に認識し、適切な体制整備を速やかに実現することを考慮するべきであると考える。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
3	37	本邦の週 3 回の施設血液透析を施行されており、	本邦では、週 3 回の施設血液透析を施行されており、
16	12	消化管上部（胃、十二指腸及び空腸）、大腿骨、胸骨及び肝臓からの消失は遅延傾向が認められた。また、	・・・が認められた（投与 168 時間後のランタン濃度：消化管上部（67～1,800ng/g 湿重量（wet weight：以下、ww））、大腿骨（19～55ng/g ww）、胸骨（23～38ng/g ww）及び肝臓（25～53ng/g ww））。また、・・・
16	24	各動物種における大腿骨の骨幹中ランタン濃度は 1,440～6,711ng/g 湿重量（wet weight：以下、ww）の範囲	各動物種における大腿骨の骨幹中ランタン濃度は 1,440～6,711ng/g ww の範囲
19	33	本薬は 0.5%CMC 溶液に溶解され、	本薬は 0.5%CMC 溶液に懸濁され、
21	11	また、体重増加抑制については用量相関性が認められないことより、	また、体重増加抑制については、雌では投与群で体重増加が認められ本薬との関連が不明であることから、
22	26	最終投与日（妊娠 17 日目）の	最終投与日（妊娠 17 日）の
22	29	曝露量に大きな差異は認められないこと等から、	曝露量に大きな差異は認められず、用量相関性がないこと等から、
23	2	750mg/kg/日群については背景値の範囲内であり、	750mg/kg/日群の変化は背景値の範囲内であり、
23	8	妊娠 6 日～分娩後 20 日目に	妊娠 6 日～分娩後 20 日に
23	10	600mg/kg/日群でも低体重が認められたが、背景値の範囲内であることと、	600mg/kg/日群でも低体重が認められているが、総ての群で背景値の範囲内であることと、
27	表 16	プラセボ群の C_{max} (ng/mL) : 0.11 ± 0.50	0.11 ± 0.05
29	11	（「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (4) 排泄」の項参照）	削除
39	表 38	（本剤群）5 例：心筋梗塞	（本剤群）4 例：心筋梗塞
39	表 38	（本剤群）計 14 例	（本剤群）計 13 例
42	表 43	用量設定試験（11539）の本剤 750mg/日（29 例）の打切り例数：3	用量設定試験（11539）の本剤 750mg/日（29 例）の打切り例数：15
56	16	中止例：プラセボ群 1 例、本剤 2,250mg 群 5 例、3,000mg 群 10 例	中止例：プラセボ群 2 例、本剤 1,500mg 群：1 例、2,250mg 群 6 例、3,000mg 群 11 例

（下線部追加・訂正箇所）

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、原薬及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、また、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

【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、成人にはランタンとして 1 日 750mg を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直後に経口投与する。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 2,250mg とする。