

審査報告書

平成 25 年 7 月 8 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]	① ホスレノールチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg ② ホスレノール顆粒分包 250mg、同顆粒分包 500mg
[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 24 年 9 月 28 日
[剤形・含量]	① 1 錠中に炭酸ランタン水和物をランタンとして 250mg 又は 500mg 含む錠剤（チュアブル錠） ② 1 錠中に炭酸ランタン水和物をランタンとして 250mg 又は 500mg 含む顆粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 7 月 8 日

[販 売 名] ① ホスレノールチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg
 ② ホスレノール顆粒分包 250mg、同顆粒分包 500mg

[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 24 年 9 月 28 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、保存期の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果] 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

(下線部変更)

審査報告 (1)

平成 25 年 5 月 30 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ホスレノールチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg
② ホスレノール顆粒分包 250mg、同顆粒分包 500mg
- [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 24 年 9 月 28 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中に炭酸ランタン水和物をランタンとして 250mg 又は 500mg 含む錠剤 (チュアブル錠)
② 1 錠中に炭酸ランタン水和物をランタンとして 250mg 又は 500mg 含む顆粒剤
- [申請時効能・効果] 下記患者における高リン血症の改善
・透析中の慢性腎不全患者
・保存期の慢性腎臓病患者

(下線部追加)

- [申請時用法・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。

(変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

慢性腎臓病（以下、「CKD」）患者では腎機能が低下し、過剰なリンが体内に蓄積し、高リン血症となる（J Am Soc Nephrol. 16: 520-528, 2005）。リンの体内への蓄積は、透析が必要となる前から始まっており、日本人の保存期 CKD（以下、「ND」）患者を対象とした観察研究において、高リン血症は血管石灰化、動脈硬化、CKD 進展及び死亡リスクに関連することが示されている（透析会誌 45 : 301-356, 2012）。

国内外のガイドラインにおいて、CKD 患者における血清リン値の測定は CKD のステージ 3 から開始し、定期的に検査及び管理することが推奨されている（透析会誌 45 : 301-356, 2012、日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社, 2012、Am J Kidney Dis. 42: S1-S202, 2003）。現在、本邦において ND 患者に使用できるリン吸着剤としては沈降炭酸カルシウム製剤があるが、高カルシウム血症をきたす場合がある。

炭酸ランタン水和物（以下、「本薬」）は食直後に投与すると、食物中に含まれるリンと本薬中のランタンが極めて難溶性の塩を形成し、糞便中に排泄されることで、消化管からのリンの

吸収を抑制するカルシウム非含有リン吸着剤である。本薬は本邦において、2008 年 10 月に透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善に係る効能・効果で承認されている。今般、申請者は上記の状況を踏まえ、本薬を ND 患者に対して開発するに至った。

なお、本薬は 2013 年 2 月現在、47 の国と地域において承認されており、ND 患者における高リン血症の改善に係る効能・効果は 33 の国と地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

臨床薬理試験における本薬の血漿中濃度の測定には、誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 14817 <■年■月～■年■月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相比較試験」の項参照。

薬物動態について、8 週時における本薬群における血漿中ランタン濃度 (平均値±標準偏差) は $0.588 \pm 0.449 \text{ ng/mL}$ であった。

(2) 第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2.1 : 試験番号 15074 <■年■月～■年■月¹ (■年■月²までの予定で継続中) >)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 第Ⅲ相長期投与試験」の項参照。

薬物動態について、血漿中ランタン濃度は表 1 のとおりであった。

¹ 第Ⅲ相比較試験からの移行例における最後の患者の 52 週間評価完了時

² 新規登録例における最後の患者の 52 週間評価完了時

<表 1 血漿中ランタン濃度 (ng/mL) >

	投与開始前	24 週時	52 週時
第Ⅲ相比較試験からの移行例		0.688±0.413 ^{a)} (46 例)	0.952±0.622 ^{b)} (24 例)
新規登録例	BLQ (17 例)	0.919±1.027 (8 例)	

平均値±標準偏差、BLQ：定量下限（0.0312ng/mL）未満

a) 第Ⅲ相比較試験から継続投与 32 週時

b) 第Ⅲ相比較試験から継続投与 60 週時

<審査の概略>

(1) ND 患者における本薬投与時の血漿中ランタン濃度について

申請者は、ND 患者における本薬投与時の血漿中ランタン濃度について、以下のように説明している。

ND 患者の 8 週時、24 週時及び 52 週時の血漿中ランタン濃度（平均値±標準偏差）を血液透析（以下、「HD」）患者³の 6 週時、28 週時及び 52 週時と比較したところ、ND 患者と HD 患者で血漿中ランタン濃度に著しい差は認められなかった。また、ND 患者及び HD 患者ともに投与量依存的に血漿中ランタン濃度が上昇する傾向はなく、個体間でのばらつきが認められた。さらに、ND 患者に本薬を長期間投与したときの血漿中ランタン濃度の平均値はほとんど変動しないことを確認した。

機構は、以下のように考える。

ND 患者に本薬を投与したときの血漿中ランタン濃度について、HD 患者と顕著な違いがないことを確認した。なお、HD 患者において、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ることから、長期投与することにより骨への影響が現れる可能性は否定できないことが示唆されている（「平成 20 年 8 月 11 日 ホスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg の審査報告書」参照）。ND 患者においても、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（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (3) 安全性について 4) ランタンの蓄積が及ぼす影響について」の項参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として国内臨床試験 2 試験（14817 試験及び 15074 試験）が提出された。

(1) 第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1.1：試験番号 14817<■年■月～■年■月>）

20 歳以上で高リン血症を呈する保存期慢性腎臓病（以下、「ND」）患者（表 2）（目標症例数 141 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 40 施設で実施された。

³ HD 患者を対象とした 11551 試験において、本薬が 750～2,250mg/日投与された患者

用法・用量は、4週間の観察期（washout 期）⁴後に、表 3 に従い本薬又はプラセボを 1 日 3 回 8 週間食直後に経口投与することとされた。なお、食事療法は観察期及び二重盲検治療期を通して継続的に行うこととされた。

<表 2 主な選択・除外基準>

<主な選択基準>	
・透析を受けていない高リン血症を呈する慢性腎臓病（以下、「CKD」）患者（CKD ステージ 3～5：eGFR ⁵ が 60mL/min/1.73m ² 未満）	
・観察期の血清リン濃度が 5.6mg/dL 以上 11.0mg/dL 未満	
・観察期開始時に少なくとも 1 ヶ月以上の食事療法が実施されていること	
・CKD と診断されてから 2 ヶ月を超え、透析開始まで最低 4 ヶ月を見込めること	
<主な除外基準>	
・観察期 3 週目に補正血清 Ca 濃度が 7.0mg/dL 未満、又は 11.0mg/dL 以上	
・観察期開始前 3 ヶ月以内に急性腎障害を有した患者	

<表 3 用法・用量>

	本薬又はプラセボ
開始用量	750mg/日（250mg/回）
最大用量	2,250mg/日（750mg/回）
血清リン濃度目標範囲	2.7～4.6mg/dL
用量調節	治験担当医等が、血清リン濃度と忍容性を勘案し、2 週間毎に 750mg/日単位で調節 原則として、血清リン濃度にしたがって以下のように調節 目標値（2.7mg/dL）未満：750mg/日（250mg/回）減量 目標範囲（2.7～4.6mg/dL）内：用量維持 目標値（4.6mg/dL）超：750mg/日（250mg/回）増量

総投与症例 142 例（プラセボ群 55 例、本薬群 87 例）の全例が安全性解析対象集団とされた。ベースライン（投与開始時 0 週）後から透析開始までの間に血清リン濃度測定が行われなかった本薬群の 1 例を除く 141 例⁶（プラセボ群 55 例、本薬群 86 例）が薬物動態解析対象集団及び Intention-To-Treat（以下、「ITT」）集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。また、二重盲検治療期に 24 例⁷（プラセボ群 12 例、本薬群 12 例）が試験を中止した。

有効性について、主要評価項目である「8 週時のベースラインからの血清リン濃度の平均変化量」は表 4 のとおりであり、プラセボ群と本薬群の間に統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、有意水準両側 5%、ベースライン時の血清リン濃度を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデル）。

⁴ 観察期から高リン血症治療薬を含むリン結合作用を有する薬剤は併用禁止とされた

⁵ $eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ （女性の場合： $\times 0.739$ ）

⁶ CKD ステージ 3 の患者は組み入れられず、CKD ステージ 4 の患者が各群 1 例ずつ、CKD ステージ 5 の患者が本薬群 85 例、プラセボ群 54 例であった

⁷ 中止理由

プラセボ群：有害事象 7 例、治験実施計画書の規定 3 例（うち、2 例が透析開始）、同意の撤回及び追跡不能が各 1 例
本薬群：有害事象 7 例、治験実施計画書の規定 4 例（うち、4 例が透析開始）及び治験実施計画書逸脱 1 例

<表 4 8 週時のベースラインからの血清リン濃度の変化量 (mg/dL) >

	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (86 例)
ベースライン時の血清リン濃度	6.15±1.04	6.17±1.30
8 週時の血清リン濃度	6.10±1.05	5.14±1.43
8 週時の血清リン濃度変化量	-0.05±0.89	-1.03±1.52
8 週時の血清リン濃度変化量の最小二乗値 ^{a)} (平均値±標準誤差)	-0.06±0.16	-1.03±0.12
最小二乗平均値の差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	-0.97 [-1.37, -0.58]	
p 値 ^{a),b)}	<0.0001	

平均値±標準偏差、LOCF (last observation carried forward) により欠測値を補完

a) ベースライン時の血清リン濃度を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象⁸はプラセボ群 67.3% (37/55 例)、本薬群 74.7% (65/87 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) はプラセボ群 18.2% (10/55 例)、本薬群 23.0% (20/87 例) であった。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は表 5 及び表 6 のとおりであった。

<表 5 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (55 例)		本薬群 (87 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	67.3%	37	74.7%	65
慢性腎不全	7.3%	4	16.1%	14
便秘	5.5%	3	16.1%	14
嘔吐	3.6%	2	12.6%	11
悪心	1.8%	1	12.6%	11
鼻咽頭炎	9.1%	5	9.2%	8
高血圧	3.6%	2	5.7%	5
腎性貧血	5.5%	3	5.7%	5
下痢	10.9%	6	3.4%	3
そう痒症	5.5%	3	2.3%	2

MedDRA ver14.1

<表 6 いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (55 例)		本薬群 (87 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	18.2%	10	23.0%	20
便秘	1.8%	1	10.3%	9
悪心	1.8%	1	10.3%	9
嘔吐	1.8%	1	5.7%	5
下痢	7.3%	4	2.3%	2

MedDRA ver14.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 5.5% (3/55 例) : 「栄養補給管合併症」、「ラクナ梗塞」及び「皮膚腫瘍」各 1 例、本薬群 6.9% (6/87 例) : 「慢性腎不全」3 例、「腎性貧血」、「うっ血性心不全・肺炎」及び「シャント閉塞」各 1 例) であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相比較試験」の項参照。

⁸ 本薬の生物学的利用率 (0.00127%)、消失半減期 (約 36 時間) 及び初回承認時の透析患者を対象とした試験成績等を考慮し、本試験においては「治験薬投与開始から終了 7 日後までに発現あるいは悪化した事象」と定義された

(2) 第Ⅲ相長期投与試験（5.3.5.2.1：試験番号 15074< 年 月～ 年 月¹（ 年 月²までの予定で継続中）>）

第Ⅲ相比較試験（14817 試験）を終了した患者及び 20 歳以上の高リン血症を呈する ND 患者（表 2）（目標症例数 100 例）を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 40 施設で実施された。

用法・用量は、表 7 に従い、本薬を 1 日 3 回 52 週間（第Ⅲ相比較試験の本薬群からの移行例の場合、最長 60 週間）、食直後に経口投与することとされた。なお、新規登録例については、4 週間の観察期（washout 期）⁴後に投与することとされた。また、食事療法は観察期及び治療期を通して継続的に行うこととされた。

<表 7 用法・用量>

	本薬
開始用量	750mg/日（250mg/回）
最大用量	2,250mg/日（750mg/回）
血清リン濃度目標範囲	2.7～4.6mg/dL
用量調節	治験担当医等が、血清リン濃度と忍容性を勘案し、8 週時までは 2 週間毎にその後は 4 週間毎に 750mg/日単位で調節原則として、血清リン濃度にしがって以下のように調節 目標値（2.7mg/dL）未満：750mg/日（250mg/回）減量 目標範囲（2.7～4.6mg/dL）内：用量維持 目標値（4.6mg/dL）超：750mg/日（250mg/回）増量

総投与症例 123 例（第Ⅲ相比較試験からの移行例 106 例〈プラセボ群からの移行例 38 例、本薬群からの移行例 68 例〉及び新規登録例 17 例）全例が安全性、薬物動態、有効性解析対象集団とされた。また、移行例の 82 例、新規登録例の 8 例が試験を中止し⁹、新規登録例の 9 例がカットオフ時点で継続中であつた。投与期間（平均値±標準偏差〔最小値、最大値〕）は移行例で 178.4±126.7〔15, 379〕日、新規登録例で 144.1±79.0〔15, 246〕日であつた。

なお、以降の移行例における有効性及び安全性の成績には、第Ⅲ相比較試験成績が含まれる。

有効性について、「visit15 及び 22 並びに最終評価時点におけるベースライン¹⁰からの血清リン濃度の平均変化量（平均値±標準偏差）」は、表 8 のとおりであつた。

⁹ 中止理由

移行例：治験実施計画書の規定 49 例（うち、42 例が透析開始）、有害事象 24 例、同意の撤回 8 例及び治験実施計画書の規定以外の治験担当医による決定 1 例

新規登録例：治験実施計画書の規定 4 例（うち、4 例が透析開始）、有害事象 2 例、同意の撤回及び治験実施計画書の規定以外の治験担当医による決定が各 1 例

¹⁰ 移行例は第Ⅲ相比較試験の投与開始時（0 週）を、新規登録例は本試験の投与開始時（0 週）をそれぞれベースラインとしている

＜表 8 ベースラインからの血清リン濃度の変化量 (mg/dL)＞

	移行例			新規登録例		
	例数	血清リン濃度	ベースラインからの変化量	例数	血清リン濃度	ベースラインからの変化量
ベースライン時	106	5.973±1.040		17	6.071±0.907	
visit15 (移行例は 32 週時、 新規登録例は 24 週時)	46	4.696±1.238	-1.135±1.468	8	4.563±0.682	-1.275±0.878
visit22 (移行例は 60 週時、 新規登録例は 52 週時)	24	4.513±0.958	-1.104±1.140	0		
最終評価時点 ^{a)}	106	5.665±1.603	-0.308±1.681	17	5.576±1.799	-0.494±1.423

平均値±標準偏差

a) カットオフ時及び中止時の各被験者における最終評価値

安全性について、移行例又は新規登録例のいずれかで 10.0%以上に認められた有害事象及び 5.0%以上に認められた副作用はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。

＜表 9 移行例又は新規登録例のいずれかで 10.0%以上に認められた有害事象＞

	移行例						新規登録例 (17 例)		全体 (123 例)	
	プラセボ群からの 移行例 (38 例)		本薬群からの 移行例 (68 例)		合計 (106 例)					
平均観察日数	203.3		175.4		185.4		151.1		180.6	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	97.4%	37	95.6%	65	96.2%	102	94.1%	16	95.9%	118
慢性腎不全	47.4%	18	44.1%	30	45.3%	48	64.7%	11	48.0%	59
鼻咽頭炎	34.2%	13	27.9%	19	30.2%	32	0.0%	0	26.0%	32
嘔吐	34.2%	13	13.2%	9	20.8%	22	23.5%	4	21.1%	26
便秘	15.8%	6	13.2%	9	14.2%	15	23.5%	4	15.4%	19
悪心	23.7%	9	5.9%	4	12.3%	13	23.5%	4	13.8%	17
高カリウム血症	18.4%	7	11.8%	8	14.2%	15	11.8%	2	13.8%	17
処置による疼痛	13.2%	5	10.3%	7	11.3%	12	23.5%	4	13.0%	16
不眠症	18.4%	7	10.3%	7	13.2%	14	11.8%	2	13.0%	16
高血圧	15.8%	6	8.8%	6	11.3%	12	11.8%	2	11.4%	14
腎性貧血	10.5%	4	10.3%	7	10.4%	11	11.8%	2	10.6%	13
高窒素血症	7.9%	3	13.2%	9	11.3%	12	5.9%	1	10.6%	13
下痢	7.9%	3	11.8%	8	10.4%	11	5.9%	1	9.8%	12
そう痒症	13.2%	5	8.8%	6	10.4%	11	5.9%	1	9.8%	12
背部痛	2.6%	1	4.4%	3	3.8%	4	11.8%	2	4.9%	6
食欲減退	0.0%	0	1.5%	1	0.9%	1	17.6%	3	3.3%	4
全身性そう痒症	0.0%	0	1.5%	1	0.9%	1	11.8%	2	2.4%	3

MedDRA ver15.1

＜表 10 移行例又は新規登録例のいずれかで 5.0%以上に認められた副作用＞

	移行例						新規登録例 (17 例)		全体 (123 例)	
	プラセボ群からの 移行例 (38 例)		本薬群からの 移行例 (68 例)		合計 (106 例)					
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	21.1%	8	23.5%	16	22.6%	24	29.4%	5	23.6%	29
便秘	7.9%	3	5.9%	4	6.6%	7	17.6%	3	8.1%	10
悪心	7.9%	3	4.4%	3	5.7%	6	5.9%	1	5.7%	7
嘔吐	7.9%	3	2.9%	2	4.7%	5	5.9%	1	4.9%	6
消化不良	0%	0	4.4%	3	1.9%	2	5.9%	1	2.4%	3

MedDRA ver15.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は移行例では 32.1% (34/106 例) : 「慢性腎不全」 25 例、「高窒素血症」及び「肺うっ血」各 2 例、「慢性腎不全・急性心不全・肺水腫」、「うっ血性心不全」、「続発性副甲状腺機能亢進症」、「シャント閉塞・脳梗塞」及び「急性肺水腫」各

1 例)、新規登録例では 35.3% (6/17 例:「慢性腎不全」6 例) に認められたが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 第Ⅲ相長期投与試験」の項参照。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

近年、CKD 患者における高リン血症は透析導入前から心血管系事象及び死亡リスクの増大と関連していると考えられており (Nephrol Dial Transplant. 22: 2909-2916, 2007, Circulation. 112: 2627-2633, 2005)、ND 患者においても血清リン濃度及び骨・ミネラル代謝異常の管理を行うのが妥当であるとされている。「K/DIGO 2012 ガイドライン」(Kidney International Supplements. 3: 5-14, 2013) によると、GFR 45mL/min/1.73m² 未満 (CKD ステージ G3b~G5) の患者では血清リン濃度を各施設の正常範囲内に維持することが推奨されている。本邦でも、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン 2012」(日本透析医学会雑誌 45: 301-356, 2012) 及び「CKD 診療ガイド 2012」(日本腎臓学会編、東京医学社) において、CKD ステージ 3 の段階から血清リン濃度等の測定を開始し、食事のリン制限やリン吸着剤により血清リン濃度を各施設の基準値内に維持することが望ましいとされている。

しかしながら、国内では ND 患者への適応が承認されているリン吸着剤は沈降炭酸カルシウム製剤 (以下、「炭酸 Ca 製剤」) のみであり、血清 Ca 濃度が高い患者や、ビタミン D 製剤を併用する患者等では Ca 負荷が問題となって使用し難い場合があることから、Ca 非含有リン吸着剤である本薬が ND 患者で使用可能になることは有用と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明にあるように、CKD では ND の時点から高リン血症を含む骨・ミネラル代謝異常が生じ、心血管系事象及び生命予後に影響する旨が報告されており、国内外のガイドライン等において血清リン濃度を管理することが推奨されている。本邦において ND で使用可能なリン吸着剤は現時点で炭酸 Ca 製剤のみであるが、ND 患者では高 Ca 負荷に関連した血管石灰化促進の懸念があり、また、骨・ミネラル代謝異常の管理に活性型ビタミン D 製剤の投与が必要となる場合には炭酸 Ca 製剤との併用により高カルシウム血症のリスクが高まる。したがって、本薬のようなカルシウム非含有のリン吸着薬が使用可能になることは有用であるとする申請者の見解は理解でき、本薬は ND 患者における高リン血症に対する治療選択肢となると考える。

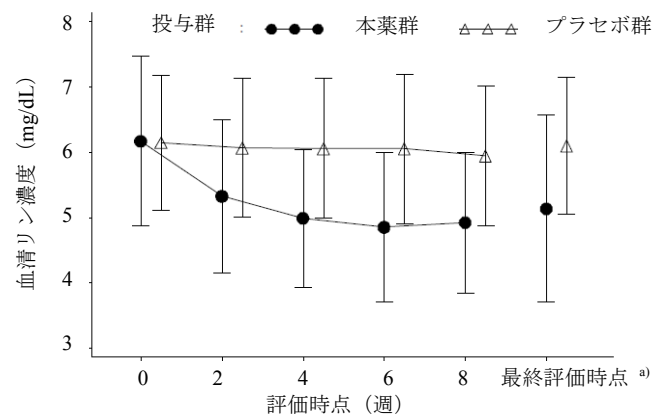
(2) 有効性について

以下の 1) 及び 2) の検討及び確認を行った結果から、機構は、高リン血症を呈する ND 患者における本薬の血清リン濃度低下効果は示されたと考えるが、本薬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。

1) 血清リン濃度低下効果について

第Ⅲ相比較試験において、主要評価項目である 8 週時のベースラインからの血清リン濃度の平均変化量について統計学的な有意差が認められた（表 4）。副次評価項目について、8 週時¹¹の目標血清リン濃度（2.7～4.6mg/dL）達成率はプラセボ群 10.9%（6/55 例）、本薬群 37.2%（32/86 例）であり、本薬群ではプラセボ群より目標血清リン濃度達成率が高い傾向が認められた。

血清リン濃度の推移は図 1 のとおりであり、本薬群では 6 週時までに血清リン濃度が低下し、以降は維持する傾向が認められた一方、プラセボ群ではベースラインから低下する傾向は認められなかった。



評価時点 (週)	0	2	4	6	8	最終評価時点 ^{a)}
本薬群 (例)	86	83	83	79	76	86
プラセボ群 (例)	55	54	49	43	43	55

a) カットオフ時及び中止時の各被験者における最終評価値

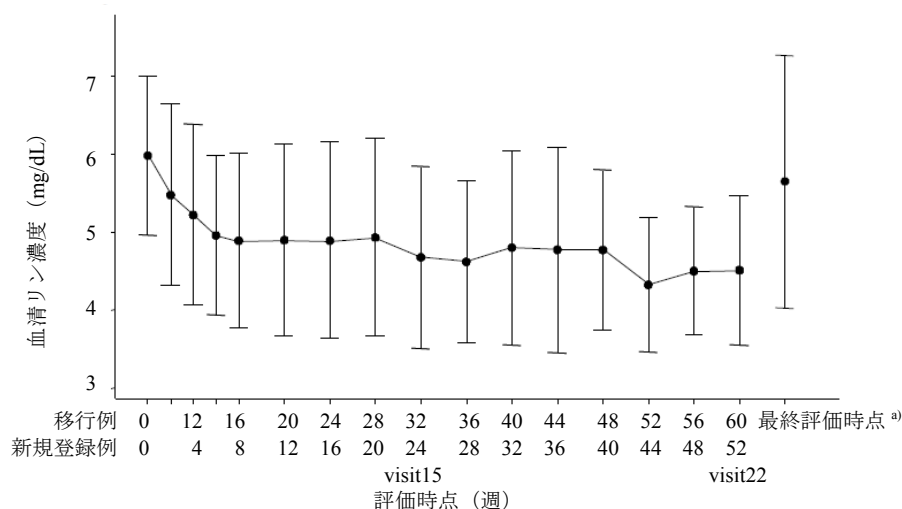
<図 1 血清リン濃度（平均値±標準偏差）の推移（第Ⅲ相比較試験）>

以上より機構は、本薬の血清リン濃度低下効果は示されたと考える。また、本薬の用量を調節しながら投与することで、目標血清リン濃度に到達することが可能な患者が一定程度認められたことを確認した。

2) 長期投与時の有効性について

第Ⅲ相長期投与試験では、腎機能悪化による透析導入等により中止された患者が認められ（移行例 77.4%（82/106 例）、新規登録例 47.1%（8/17 例））、長期投与が可能であった患者は限られるため評価には限界があるものの、長期投与がなされた患者の血清リン濃度の推移及び本薬投与量は図 2 及び図 3 のとおりであり、長期使用されても維持する傾向が認められた。

¹¹ LOCF (last observation carried forward) により欠測値を補完

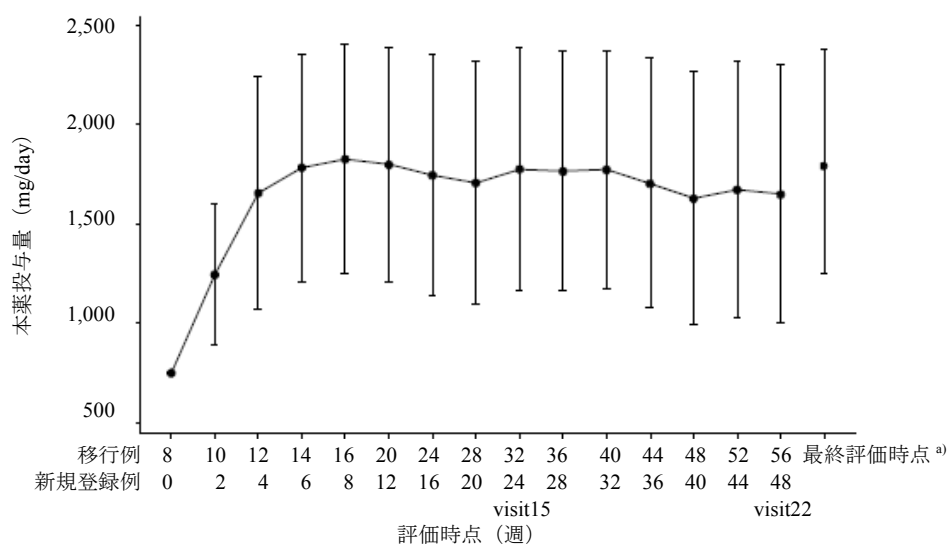


評価時点 (週) ^{b)}	0	10 /2	12 /4	14 /6	16 /8	20 /12	24 /16	28 /20	32 /24	36 /28	40 /32	44 /36	48 /40	52 /44	56 /48	60 /52	最終評価 時点 ^{a)}
本薬群(例)	123	118	111	100	96	81	71	61	54	48	44	35	29	26	25	24	123

a) カットオフ時及び中止時の各被験者における最終評価値

b) 移行例の週数/新規登録例の週数

<図2 血清リン濃度（平均値±標準偏差）の推移（第Ⅲ相長期投与試験）>



評価時点 (週) ^{b)}	8-10 /0-2	10-12 /2-4	12-14 /4-6	14-16 /6-8	16-20 /8-12	20-24 /12-16	24-28 /16-20	28-32 /20-24	32-36 /24-28	36-40 /28-32	40-44 /32-36	44-48 /36-40	48-52 /40-44	52-56 /44-48	56-60 /48-52	最終評価 時点 ^{a)}
本薬群 (例)	123	118	110	100	96	80	70	61	54	45	41	33	29	26	25	123

a) カットオフ時及び中止時の各被験者における最終評価値

b) 移行例の週数/新規登録例の週数

<図3 本薬投与量（平均値±標準偏差）の推移（第Ⅲ相長期投与試験）>

また、第Ⅲ相長期投与試験における visit15 及び visit22 の目標血清リン濃度の達成率は表 11 のとおりであった。

<表 11 目標血清リン濃度の達成率（第Ⅲ相長期投与試験）>

	移行例						新規登録例 (17 例)		全体 (123 例)	
	プラセボ群からの 移行例(38 例)		本薬群からの 移行例 (68 例)		合計 (106 例)					
	達成率	例数	達成率	例数	達成率	例数	達成率	例数	達成率	例数
ベースライン時 ^{a)}	5.3%	2/38	7.4%	5/68	6.6%	7/106	0%	0/17	5.7%	7/123
visit15 (移行例は 32 週時、 新規登録例は 24 週時)	61.1%	11/18	57.1%	16/28	58.7%	27/46	62.5%	5/8	59.3%	32/54
visit22 (移行例は 60 週時、 新規登録例は 52 週時)	80.0%	8/10	50.0%	7/14	62.5%	15/24			62.5%	15/24
最終評価時点 ^{b)}	26.3%	10/38	26.5%	18/68	26.4%	28/106	41.2%	7/17	28.5%	35/123

a) 移行例は第Ⅲ相比較試験の投与開始時 (0 週)、新規登録例は本試験の投与開始時 (0 週)

b) カットオフ時点及び中止時の各被験者における最終評価値

(3) 血清 Ca 濃度及び血清 iPTH 濃度に及ぼす影響について

以下の 1) 及び 2) の検討及び確認を行った結果から、機構は、本薬が血清 Ca 濃度及び iPTH 濃度に大きく影響する可能性は低いと考える。

1) 補正血清 Ca 濃度について

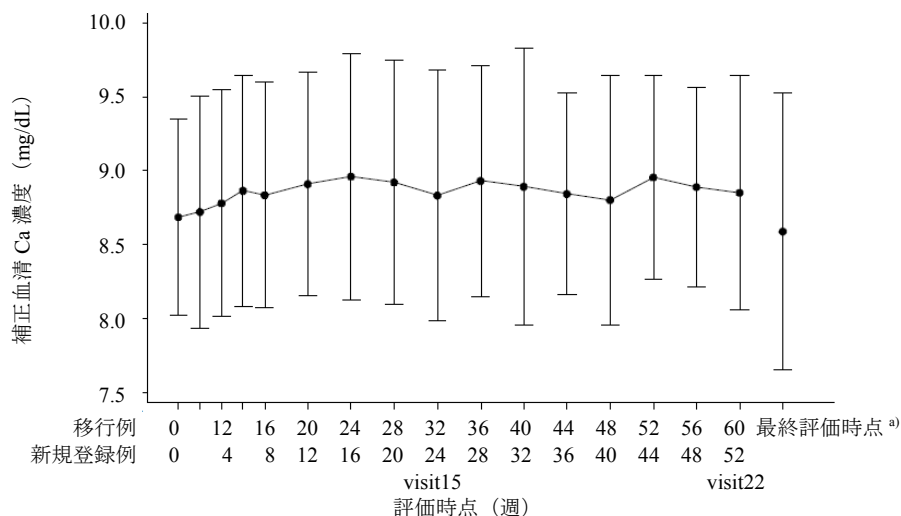
第Ⅲ相比較試験において、ベースライン時と比較した 8 週時の補正血清 Ca 濃度の変化量は表 12 のとおりであり、いずれの群においても大きな変化は認められなかった。

<表 12 8 週時のベースラインからの補正血清 Ca 濃度の変化量 (mg/dL) (第Ⅲ相比較試験)>

	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (87 例)
ベースライン時の補正血清 Ca 濃度	8.45±0.66	8.66±0.78
8 週時の補正血清 Ca 濃度	8.42±0.79	8.72±0.82
補正血清 Ca 濃度の変化量	-0.03±0.40	0.07±0.52

平均値±標準偏差、LOCF により欠測値を補完

また、第Ⅲ相長期投与試験における補正血清 Ca 濃度の推移は図 4 のとおりであり、本薬の長期投与が可能であった患者は限られるため評価には限界があるものの、長期投与がなされた患者における補正血清 Ca 濃度は投与開始時と比べ大きな変動はなく推移していることを確認した。



a) カットオフ時及び中止時の各被験者における最終評価値

<図 4 補正血清 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (第Ⅲ相長期投与試験)>

2) 血清 iPTH 濃度について

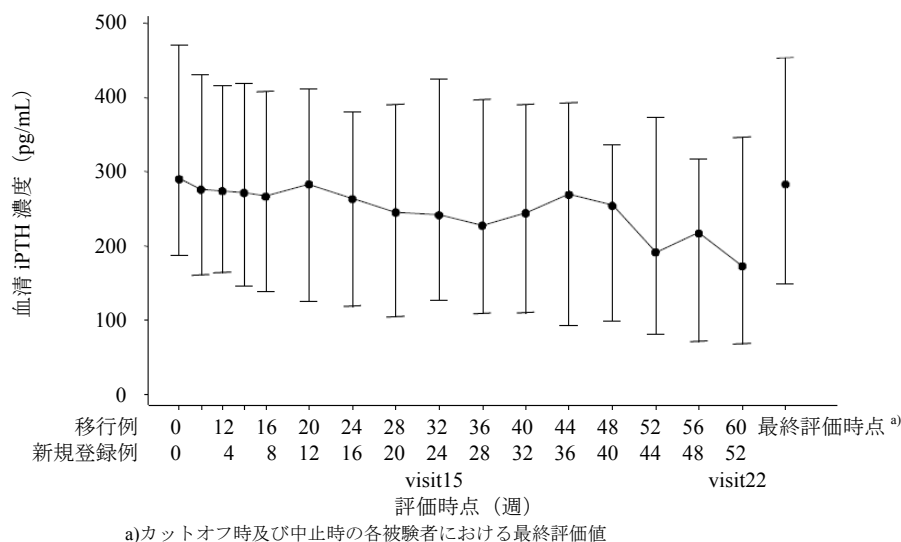
第Ⅲ相比較試験において、8 週時のベースラインからの血清 iPTH 濃度の変化量は表 13 のとおりであり、大きな変動傾向は認められなかった。また個々の患者における血清 iPTH 濃度の変動について、プラセボ群と本薬群のいずれにおいても特定の傾向は認められなかった。

<表 13 8 週時のベースラインからの血清 iPTH 濃度の変化量 (pg/mL) (第Ⅲ相比較試験) >

	プラセボ群 (55 例)	本薬群 (86 例)
ベースライン時の血清 iPTH 濃度	272.00 (24.0~924.0)	312.00 (5.0~2360.0)
8 週時の血清 iPTH 濃度	275.00 (24.0~1060.0)	314.50 (5.0~3150.0)
血清 iPTH 濃度の変化量	-6.00 (-311.0~158.0)	-5.50 (-680.0~1250.0)

中央値 (最小値~最大値)、LOCF により欠測値を補完

また、第Ⅲ相長期投与試験における血清 iPTH 濃度の推移は図 5 のとおりであった。



<図 5 血清 iPTH 濃度 (中央値 (第 1 四分位及び第 3 四分位) の推移 (第Ⅲ相長期投与試験) >

(4) 安全性について

機構は、以下の 1) ~4) の検討及び確認を行った結果から、ND 患者に対する本薬の安全性は、現行の維持透析患者に対する注意喚起に準じた対応をとることで許容可能と考える。ただし、胃腸障害や慢性腎不全の発現、並びに長期使用時のランタンの蓄積が及ぼす影響については、引き続き製造販売後調査等で情報収集することが適切であると考えます。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) プラセボ群との比較について

第Ⅲ相比較試験では、プラセボ群に比べて本薬群で有害事象の発現割合が高く、特に「便秘」、「悪心」、「嘔吐」等の胃腸障害と「慢性腎不全」の発現割合が高い傾向が認められた (表 5)。しかし、重篤な有害事象はプラセボ群 5.5% (3/55 例) 及び本薬群 6.9% (6/87 例)、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 10.9% (6/55 例) 及び本薬群 6.9% (6/87 例) であった。胃腸障害及び慢性腎不全については、「3) 本薬の注目すべき有害事象について」の

項で検討する。

2) 維持透析患者との比較について

ND 患者と維持透析患者（血液透析〈以下、「HD」〉患者及び腹膜透析〈以下、「PD」〉患者）の安全性について、第Ⅲ相比較試験並びに第Ⅲ相比較試験と開始用量、投与期間及び用量調節範囲が同じである維持透析患者を対象とした試験（HD 患者：11877 試験¹²及び PD 患者：11878 試験¹³）において、いずれかの患者で 5.0%以上に認められた有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。ND 患者と維持透析患者で有害事象全体の発現割合に大きな違いはなかったが、ND 患者では維持透析患者と比較して「便秘」及び「慢性腎不全」の発現割合が高かった。

<表 14 いずれかで 5.0%以上に認められた有害事象の維持透析患者との比較（8 週時まで）>

	ND 患者 ^{a)} (87 例)		HD 患者 ^{b)} (126 例)		PD 患者 ^{c)} (45 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	74.7%	65	77.8%	98	77.8%	35
重篤な有害事象	6.9%	6	2.4%	3	6.7%	3
副作用	23.0%	20	23.0%	29	15.6%	7
治験薬の投与中止に至った有害事象	6.9%	6	3.2%	4	6.7%	3
便秘	16.1%	14	2.4%	3	6.7%	3
慢性腎不全	16.1%	14	0.0%	0	0.0%	0
嘔吐	12.6%	11	12.7%	16	4.4%	2
悪心	12.6%	11	11.1%	14	4.4%	2
鼻咽頭炎	9.2%	8	27.0%	34	17.8%	8
高血圧	5.7%	5	1.6%	2	8.9%	4
腎性貧血	5.7%	5	0.8%	1	4.4%	2
下痢	3.4%	3	7.9%	10	8.9%	4
腹部不快感	2.3%	2	5.6%	7	2.2%	1
そう痒症	2.3%	2	2.4%	3	6.7%	3

MedDRA ver15.0

a) 第Ⅲ相比較試験（14817 試験）

b) 11877 試験（治験薬投与開始から終了 30 日後までに発現あるいは悪化した事象を有害事象とした）

c) 11878 試験（治験薬投与開始から終了 30 日後までに発現あるいは悪化した事象を有害事象とした）

本薬の長期投与時の安全性について、ND 患者（第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験の統合解析）と HD 患者（11551 試験の再解析¹⁴）において、いずれかで 10.0%以上に認められた有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。試験期間が異なる¹⁵ものの、ND 患者では HD 患者と比較して「慢性腎不全」、「便秘」、「高カリウム血症」、「高血圧」、「処置による疼痛」及び「不眠症」の発現割合が高かった。

¹² HD 施行中の高リン血症患者を対象とした多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検比較試験。本薬 750mg/日より開始し、8 週の治療期間中、血清リン濃度（目標血清リン濃度 5.5mg/dL 以下）及び有害事象の発現等を勘案して 750mg/日の増減量幅にて最高用量を 2,250mg/日として用量調節が行われた。

¹³ PD 施行中の高リン血症患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験。本薬 750mg/日より開始し、8 週の治療期間中、血清リン濃度（目標血清リン濃度 5.0mg/dL 以下）及び有害事象の発現等を勘案して 750mg/日の増減量幅にて最高用量を 2,250mg/日として用量調節が行われた。

¹⁴ HD 施行中の高リン血症患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験。本薬 750mg/日から開始し、52 週間の治療期間中、血清リン濃度（目標血清リン濃度 3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下）及び有害事象の発現等を勘案して 750mg/日の増減量幅にて最高用量を 4,500mg/日として用量調節が行われた。ND 患者における安全性と比較するため、本薬 2,250mg/日を超えた日以降に発現した有害事象は除外し、治験薬の投与開始から終了 7 日後までに発現又は悪化した事象について再解析を行った。

¹⁵ ND を対象とした第Ⅲ相比較試験と第Ⅲ相長期投与試験の統合解析は最長 60 週、HD を対象とした第Ⅲ相比較試験（11551 試験）の再解析は最長 3 年

<表 15 いずれかで 10.0%以上に認められた有害事象の HD 患者との比較（長期投与時）>

	ND 患者 ^{a)} (142 例)		HD 患者 ^{b)} (145 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	97.9%	139	93.8%	136
重篤な有害事象	32.4%	46	17.9%	26
副作用	31.7%	45	47.6%	69
治験薬の投与中止に至った有害事象	22.5%	32	17.9%	26
慢性腎不全	49.3%	70	0%	0
鼻咽頭炎	25.4%	36	49.7%	72
嘔吐	23.9%	34	33.1%	48
便秘	22.5%	32	9.7%	14
悪心	19.7%	28	28.3%	41
高カリウム血症	13.4%	19	5.5%	8
高血圧	13.4%	19	5.5%	8
腎性貧血	12.7%	18	10.3%	15
処置による疼痛	12.0%	17	0%	0
不眠症	11.3%	16	3.4%	5
下痢	9.9%	14	22.1%	32
腹部不快感	4.9%	7	18.6%	27
頭痛	4.9%	7	15.9%	23
背部痛	4.2%	6	19.3%	28
浮動性めまい	4.2%	6	11.7%	17
鉄欠乏性貧血	3.5%	5	16.6%	24
続発性副甲状腺機能亢進症	2.8%	4	11.7%	17
挫傷	1.4%	2	15.2%	22
関節痛	1.4%	2	13.8%	20
上腹部痛	0.7%	1	14.5%	21
四肢痛	0%	0	13.8%	20
口腔咽頭痛	0%	0	11.0%	16

MedDRA ver15.1

- a) 第Ⅲ相比較試験（14817 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（15074 試験）の統合解析データに基づく（最長 60 週）
b) 11551 試験の再解析データに基づく（最長 3 年。なお、治験薬投与開始から終了 7 日後までに発現あるいは悪化した事象を有害事象とした）

時期別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、ND 患者の長期投与例数は HD 患者に比べ少ない点に注意を要するものの、ND 患者及び HD 患者ともに有害事象の発現割合は投与開始初期が最も高く、投与期間の長期化に伴って増加する傾向は認められなかった。

<表 16 時期別の有害事象の発現状況>

投与開始後日数	ND 患者 ^{a)} (142 例)		HD 患者 ^{b)} (145 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
1～60 日	77.5%	110/142	85.5%	124/145
61～120 日	68.7%	79/115	78.2%	79/101
121～180 日	65.1%	56/86	76.4%	68/89
181～240 日	57.1%	36/63	82.4%	61/74
241～300 日	57.8%	26/45	75.8%	50/66
301～360 日	51.5%	17/33	72.6%	45/62
361～420 日	43.5%	10/23	70.7%	29/41
421～480 日	37.5%	3/8	70.3%	26/37
期間全体	97.9%	139/142	93.8%	136/145

MedDRA ver15.1

- a) 第Ⅲ相比較試験（14817 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（15074 試験）の統合解析データに基づく（最長 60 週）
b) 11551 試験の再解析データに基づく（最長 3 年。なお、治験薬投与開始から終了 30 日後までに発現あるいは悪化した事象を有害事象とした）

以上の結果を踏まえ、申請者は、ND 患者で多く認められた有害事象について、以下のよ

うに説明している。

第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験で多く認められた「慢性腎不全」、「高カリウム血症」、「高血圧」等は、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象の多くを占めているが、透析導入直前という ND の患者背景を考慮すると、基礎疾患の自然経過に伴い発現したものと考えられる。また、ND 患者では、「便秘」が投与開始から 60 日までの比較的早期に多く発現し、HD 患者よりも発現割合が高かったものの、いずれも軽度から中等度であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、イレウス及び腸管穿孔等は認められなかった。「不眠症」は尿毒症の進行に伴って出現することがあり、維持透析患者では透析により改善されるものの、透析導入前の ND 患者では腎機能低下に伴い症状が顕著であることが多いため、ND 患者でより多く認められたと考えられる。「処置による疼痛」は ND 患者の急速な腎機能の低下に伴う透析導入に備えて、透析導入前に内シャント造設等の処置が行われたものによると考えられる。

機構は、以下のように考える。

ND 患者で「便秘」、「慢性腎不全」、「高カリウム血症」、「高血圧」、「不眠症」及び「処置による疼痛」の発現割合は維持透析患者よりも高く、また、「慢性腎不全」や「肺うっ血」等は重篤な有害事象¹⁶や治験薬の投与中止に至った有害事象¹⁷として比較的多く発現していた。これらの多くは、患者背景を考慮すると原疾患の病態進行及び病態悪化に対する必要な処置に伴って出現したと考えられた。「便秘」については、「3) 本薬の注目すべき有害事象について ①胃腸障害について」の項で検討する。

3) 本薬の注目すべき有害事象について

① 胃腸障害について

本薬の比較的発現頻度の高い副作用として「悪心」、「嘔吐」等の胃腸障害が知られている。ND 患者を対象とした国内臨床試験（第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験）においても「悪心」及び「嘔吐」の発現割合が高かったものの（表 5 及び表 9）、重篤な事象はなかった。

その他の胃腸障害では、ND 患者を対象とした国内臨床試験（第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験）では、HD 患者に比べて「便秘」の発現割合が高かった（表 14 及び表 15）。機構は、この理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ND 患者と HD 患者の第Ⅲ相比較試験における便秘の既往を有する患者割合及びベースライン時に下剤を使用していた患者割合は表 17 のとおりであった。

¹⁶ 第Ⅲ相比較試験で認められた重篤な有害事象 9 例のうち、「慢性腎不全」は 33.3%（本薬群 3 例）
第Ⅲ相長期投与試験で認められた重篤な有害事象 40 例のうち、「慢性腎不全」は 80.0%（32 例）、「肺うっ血」は 5.0%（2 例）「急性肺水腫」及び「肺水腫」は各 2.5%（1 例）

¹⁷ 第Ⅲ相比較試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象 12 例のうち、「慢性腎不全」は 33.3%（本薬群 1 例、プラセボ群 3 例）
第Ⅲ相長期投与試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象 26 例のうち、「慢性腎不全」は 38.5%（10 例）、「高室素血症」23.1%（6 例）、「肺うっ血」及び「肺水腫」は各 3.8%（1 例）

＜表 17 便秘の既往及びベースライン時の下剤使用歴と便秘の発現割合＞

		ND 患者 ^{a)} (87 例)	HD 患者 ^{b)} (126 例)
便秘の既往あり		27.6% (24/87 例)	52.4% (66/126 例)
ベースライン時の下剤使用あり		17.2% (15/87 例)	45.2% (57/126 例)
便秘の発現割合	全体	16.1% (14/87 例)	2.4% (3/126 例)
	既往あり	29.2% (7/24 例)	1.5% (1/66 例)
	既往なし	11.1% (7/63 例)	3.3% (2/60 例)

a) 第Ⅲ相比較試験 (14817 試験)

b) 11877 試験

「便秘」を発現した患者のうち便秘の既往があり、かつベースライン時に下剤を使用していた者は ND 患者で 3/7 例、HD 患者で 1/1 例であった。HD 患者に比べて ND 患者で便秘の既往がある患者で「便秘」の発現割合が高かった理由の一つとして、下剤が使用されていないことが考えられる。また、ND 患者において、「便秘」を発現した患者 14 例中 7 例はベースライン時に球形吸着炭¹⁸を内服しており、当該薬剤により「便秘」の発現割合が高くなった可能性も否定できない。

ND 患者では HD 患者に比べて「便秘」の発現割合が高かったものの、重篤な事象はなく、臨床的に大きな問題としないと考えられるが、製造販売後調査等において「腸管穿孔」、「イレウス」、「消化管出血」、「消化管潰瘍」及び「便秘」の有無に関する情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

維持透析患者と比較して ND 患者で「便秘」の発現が多く認められた明確な理由は不明と考えるが、重症度はいずれも軽度及び中等度で、「腸管穿孔」や「イレウス」等の重篤な事象は認められていないことから、ND 患者における本薬の胃腸障害に関する安全性は許容可能と考える。ただし、便秘の既往や下剤の使用の有無が「便秘」の発現に影響している可能性があることから、製造販売後調査等で患者背景や併用薬について確認する必要があると考える。また、申請者が説明しているように、「腸管穿孔」や「イレウス」等の重篤な事象についても情報収集し、必要に応じて速やかに臨床現場に情報提供する必要があると考える。

② 慢性腎不全について

第Ⅲ相比較試験において、「慢性腎不全」の発現割合が本薬群 16.1% (14/87 例) でプラセボ群 7.3% (4/55 例) と比較して高かったことから、機構はこの理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相比較試験での各投与群の患者背景、腎機能パラメータ（血清クレアチニン値、血清 BUN 値及び eGFR）及び電解質のベースラインから最終評価時点までの変化について検討したが、明らかな群間差はなかった。また、「慢性腎不全」を発現した患者の多くは、腎機能パラメータが治験薬投与開始前から既に緩やかな増悪傾向を示しており、治験薬投与前と投与開始後の推移に大きな差はなかった。

¹⁸ 本邦において、進行性慢性腎不全患者における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延の効能・効果を有し、副作用の主なものとして「便秘」が注意喚起されている

なお、CKD ステージ 3 又は 4 の ND 患者を対象とした海外 SPD405-206 試験¹⁹では、「慢性腎不全」はプラセボ群 7.3% (3/41 例)、本薬群 1.3% (1/78 例) であった。

以上より、第Ⅲ相比較試験において「慢性腎不全」の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かった理由を特定するには至らなかった。しかしながら、本試験の患者の大半は透析導入直前であり、「慢性腎不全」を発現し得る状態にあったこと、腎機能パラメータの推移は両投与群間で明らかな差を認めないことから、本薬の投与が腎機能の悪化を進展させたとは考えられない。

機構は、CKD ステージ 3 又は 4 の患者を対象とした海外試験において「慢性腎不全」の発現割合は本薬群の方がプラセボ群よりも低い傾向であったことも考慮すると、第Ⅲ相比較試験の「慢性腎不全」の成績のみを以て、本薬の投与により慢性腎不全の発現割合が高くなると結論づけることは適切ではないと考える。したがって、ND 患者における「慢性腎不全」の発現については製造販売後調査等で情報収集し、本薬投与が腎機能の推移に及ぼす影響について検討する必要があると考える。

4) ランタンの蓄積が及ぼす影響について

ランタンは腎からほとんど排泄されず糞便中に排泄されるが、吸収されたランタンは主に肝臓と骨に分布することから、機構は、以下の①及び②の検討を行った。その結果、肝胆道系と骨に対するランタンの影響について、ND 患者において HD 患者と比較して問題となるような差異は認められなかった。したがって機構は、現時点においては ND 患者においても HD 患者に対する注意喚起に準じた対応をとることで安全性は許容可能と考えるが、ND から本薬の服用を開始した患者が透析開始後も引き続き服用を継続する場合は服薬期間がより長期に及ぶことから、長期投与時のランタンの蓄積の影響については今後も引き続き情報収集し、検討していく必要があると考える。

① 肝胆道系に対する影響について

申請者は、肝胆道系に対するランタンの影響について、以下のように説明している。

臨床試験では肝生検は実施されておらず、組織学的な検討は困難なことから、肝酵素及び肝臓に関連した有害事象について検討した。第Ⅲ相長期投与試験（平均投与期間±標準偏差：173.6±121.6 日）では、「ALT 増加」及び「AST 増加」が各 1.6% (2/123 例)、「胆石症」、「肝機能異常」、「肝障害」及び「 γ GTP 増加」が各 0.8% (1/123 例) であった。また、肝酵素の臨床検査値（平均値）の推移に明らかな変化はなかった。他方、HD 患者を対象とした 11551 試験において、最長 156 週間継続投与された患者では「胆石症」、「肝機能異常」及び「胆管結石」が各 4.8% (2/42 例)、「胆嚢ポリープ」、「胆嚢炎」、「急性胆嚢炎」、「肝障害」及び「肝機能酵素異常」が各 2.4% (1/42 例) であった。肝酵素の臨床検査値（平均値）の推移に明らかな変化はなかった。

¹⁹ 高リン血症を呈する CKD ステージ 3 又は 4 の CKD 患者を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験。血清リン濃度が 4.0mg/dL を下回るように本薬を 250mg～3,000mg/日の範囲内で投与された。本試験において、有害事象は「治験薬の投与開始から終了 30 日後までに認められた事象」と定義された。

また、維持透析患者を対象とした製造販売後調査及び自発報告において「肝機能異常」が 19 例、「胆嚢炎」及び「黄疸」が各 2 例、「胆石症」、「肝障害」及び「胆管結石」が各 1 例で報告された。発現時期は本薬投与開始 2 日前から開始後 868 日で、26 例中 14 例は開始後 1 ヶ月以内の早期の発現であった。

以上より、本薬による肝障害の悪化は示唆されていないと考える。

機構は、これまでに得られている臨床試験成績等からは、本薬の肝臓に対する安全性上の問題点は明確には認められていないものの、既に添付文書で注意喚起がなされているように、胆汁排泄が著しく低下している重度の肝機能障害患者等に対しては慎重に投与すべきと考える。

② 骨に対する影響について

申請者は、骨に対するランタンの影響について、以下のように説明している。

臨床試験では骨生検は実施されておらず組織学的な検討は困難なことから、骨に関する有害事象及び骨代謝マーカーについて検討した。骨に関連する有害事象は、第Ⅲ相比較試験の本薬群で「足骨折」、「脊椎圧迫骨折」及び「頸骨骨折」の各 1 例及び第Ⅲ相長期投与試験で「関節痛」及び「筋骨格痛」各 2 例、「関節炎」及び「変形性関節症」各 1 例であった。また、骨代謝マーカーの変化について血清オステオカルシン、血清 bone-derived ALP（以下、「BAP」）及び血清 cross-linked N-telopeptide of type I collagen（以下、「血清 NTx」）を検討した。第Ⅲ相比較試験における血清オステオカルシン、血清 BAP 及び血清 NTx のベースライン時から 8 週時までの変化量（平均値±標準偏差）は表 18 のとおりであり、血清 BAP の変化量は本薬群でプラセボ群と比較して大きかった。その他のマーカーでは明らかな変化は認められなかった。

＜表 18 ベースライン時から 8 週時までの骨代謝マーカーの変化量（第Ⅲ相比較試験）＞

		例数	ベースライン時	8 週時	ベースライン時から の変化量
血清オステオカルシン (µg/L)	プラセボ群	55	41.211±28.732	40.822±33.793	-0.389±15.161
	本薬群	87	53.723±68.555	45.678±47.962	-8.045±30.699
血清 BAP (µg/L)	プラセボ群	55	14.980±6.072	15.387±6.445	0.407±3.253
	本薬群	87	20.653±27.624	24.645±34.256	3.992±8.568
血清 NTx (nmol BCE/L)	プラセボ群	55	95.0±50.8	97.4±59.2	2.3±40.2
	本薬群	87	141.5±256.2	161.8±351.3	20.3±128.2

平均値±標準偏差、LOCF により欠測値を補完

第Ⅲ相長期投与試験では、ベースライン時から最終評価時点までの変化量（平均値±標準偏差）は、血清オステオカルシンで-3.443±30.533µg/L、血清 BAP で 3.082±14.957µg/L、血清 NTx で 50.4±303.1nmol BCE/L であった。

以上のように第Ⅲ相長期投与試験において骨代謝マーカーの変動が認められたものの、ND 患者に本薬をリン吸着剤として使用した時の薬物動態プロファイルは、維持透析患者のプロファイルと類似しており、以下を考慮すると CKD 患者における本薬の長期投与時の骨への影響は問題ないと考える。

- 維持透析患者を対象とした特定使用成績調査（安全性解析対象症例 2,654 例〈HD 患者 2,342 例、PD 患者 312 例〉）及び自発報告において報告された「骨折」は 10 例（男性 3 例、女性 7 例）であり、65 歳以上が 7 例と高齢女性に多い傾向が認められた。本薬投与開始から骨折の発現までの日数は 4～998 日であり、そのうち 5 例が 1 年未満の投与であった。日本透析医学会が公表した「わが国の慢性透析療法の現況（2009 年 12 月 31 日現在）」によると、HD 患者では 2 年間の観察期間で約 1.71%の大腿骨頸部骨折が新たに認められていることから、本薬投与により骨折の発現割合が高くなる傾向はみられていないと考える。
- HD 患者を対象とした海外 SPD405-402 試験において骨関連の有害事象の発現を 5 年間にわたりモニターした結果から、骨に対する安全性に関して危惧すべき事象はみられなかった。ただし、患者数は 18 例と少数であり、曝露期間（平均値±標準偏差）は 56.0±23.0 ヲ月間、範囲は 15～132 ヲ月間であった。
- HD 患者を対象とした国内骨生検試験（11810 試験：3 年間）における骨中ランタン濃度の中央値（最小値、最大値）は、ベースライン時 54.1（20.8、129.1）μg/kg、52 週後 983.8（323.6、2,985.3）μg/kg、156 週後 4,270.9（1,408.4、6,452.0）μg/kg であった。海外試験における骨中ランタン濃度の中央値（最小値、最大値）は、53 週後 1,771.5（122、5,513）μg/kg（海外 303 試験）、2 年後 1,551.9（245.8、5,185.4）μg/kg（海外 307 試験）、54 ヲ月後 4,245.7（1,673、9,792）μg/kg（海外 301 試験）であり、国内外で大きな差は認められなかった。
- 現在までに得られている非臨床試験成績において、骨に対する本薬の直接的な毒性学的影響は認められず、本薬長期投与における骨に関する安全性上の懸念は臨床試験成績からは示唆されていない（「平成 20 年 8 月 11 日 ホスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg の審査報告書」参照）。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績等からは本薬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。しかし、国内外の臨床試験において骨中ランタン濃度は経時的に上昇していること等から、本薬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。米国では市販後臨床試験での 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されており、最終報告が 2015 年に得られる予定とされている。ND で本薬投与を開始した患者が透析開始後も引き続き服薬を継続する場合には、投与期間がより長期化することが想定される。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、国内の臨床現場では海外よりもより長期に本薬が投与され、累積曝露量が高くなる可能性が高い。そのため、今後も国内外の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。

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。

(5) 効能・効果について

機構は、第Ⅲ相比較試験の患者の 98.6% (139/141 例) が CKD ステージ 5 であったことから、本邦におけるステージ 5 以外の患者に対する本薬の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

CKD ステージ 5 以外の患者に対する本薬の有効性及び安全性について、ステージ 3 及び 4 の患者を対象に実施された海外 SPD405-206 試験の投与量が 750～2,250mg/日であった患者の部分集団²⁰の成績から検討した。

有効性について、二重盲検治療期間終了（8 週）時における血清リン濃度のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、プラセボ群で $-0.11\pm0.39\text{mg/dL}$ 、本薬群で $-0.40\pm0.16\text{mg/dL}$ であり、本薬群ではプラセボ群と比べて血清リン濃度が低下する傾向が認められた。安全性に関しては、有害事象はプラセボ群 41.2% (7/17 例)、本薬群 31.1% (14/45 例) に認められたが、本薬群でプラセボ群に比べて特に発現割合が高い有害事象はなかった。

高リン血症は eGFR の低下に伴って発症頻度が高くなり、一般にステージ 4 以降から出現するため、海外 SPD405-206 試験の全被験者のベースライン時の血清リン濃度（平均値±標準誤差）はプラセボ群 $5.38\pm0.12\text{mg/dL}$ 及び本薬群 $5.28\pm0.09\text{mg/dL}$ と比較的低く、本邦におけるステージ 3 及び 4 の患者においても同様の傾向が推察される。実際の臨床現場では、本薬の治療対象は CKD ステージ 5 の患者が多くを占めると想定されるが、CKD のステージに関わらず高リン血症は心血管イベントや死亡リスクを増大させるため、国内外のガイドラインでは血清リン濃度を正常範囲あるいは各施設の基準値内に維持することが推奨されている。海外 SPD405-206 試験のステージ 3 及び 4 の CKD 患者についても、本薬投与による血清リン濃度の低下が認められており、本薬は同集団においても高リン血症治療の選択肢の一つになり得ると考える。

次に機構は、国内臨床試験では組入れ基準として観察期の血清リン濃度が 5.6mg/dL 以上とされていたことを踏まえ、血清リン濃度が 5.6mg/dL 未満の患者に対する本薬の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相比較試験において食事療法などによりベースライン時の血清リン濃度が 5.6mg/dL 未満となった患者が本薬群 25 例、プラセボ群 14 例認められた。ベースライン時の血清リン濃度が目標範囲である 4.6mg/dL を超え 5.6mg/dL 未満であった部分集団における有効性は表 19 のとおりであり、本薬群はプラセボ群と比べ血清リン濃度の低下量が大きい傾向が認められた。また、ベースライン時の血清リン濃度別の安全性については表 20 のとおりであり、ベースライン時の血清リン濃度が 5.6mg/dL 未満であった部分集団において 5.6mg/dL 以上の集団と比べ問題となる傾向は認められなかった。

²⁰ 有効性解析集団として本薬群で 23 例、プラセボ群で 10 例が、安全性解析集団として本薬群で 45 例、プラセボ群で 17 例が該当した

＜表 19 ベースライン時の血清リン濃度が 4.6mg/dL 超 5.6mg/dL 未満の集団における 8 週時の血清リン濃度変化量 (mg/dL) (第Ⅲ相比較試験)＞

	プラセボ群 (12 例)	本薬群 (18 例)
ベースライン時の血清リン濃度	5.18±0.24	5.15±0.23
8 週時の血清リン濃度	5.18±0.78	4.75±0.78
血清リン濃度変化量	-0.01±0.69	-0.40±0.90

平均値±標準偏差、LOCF により欠測値の補完

＜表 20 ベースライン時の血清リン濃度別のいずれかで 10.0%以上に認められた有害事象 (第Ⅲ相比較試験)＞

	プラセボ群				本薬群			
	5.6mg/dL 未満 (14 例)		5.6mg 以上 (41 例)		5.6mg/dL 未満 (25 例)		5.6mg 以上 (62 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	57.1%	8	70.7%	29	64.0%	16	79.0%	49
副作用	7.1%	1	22.0%	9	12.0%	3	27.4%	17
嘔吐	0%	0	4.9%	2	12.0%	3	12.9%	8
悪心	0%	0	2.4%	1	8.0%	2	14.5%	9
鼻咽頭炎	21.4%	3	4.9%	2	8.0%	2	9.7%	6
便秘	0.0%	0	7.3%	3	4.0%	1	21.0%	13
慢性腎不全	0%	0	9.8%	4	4.0%	1	21.0%	13
下痢	0%	0	14.6%	6	4.0%	1	3.2%	2

MedDRA ver14.1

また、海外 SPD405-206 試験におけるベースライン時の血清リン濃度が 4.6mg/dL 超 5.6mg/dL 未満の部分集団の有効性は、ベースライン時から二重盲検治療期間終了 (8 週) 時までの血清リン濃度変化量 (平均値±標準誤差) は、プラセボ群-0.05±0.17mg/dL、本薬群-0.40±0.10mg/dL であった。また安全性について、有害事象はプラセボ群 63.2% (12/19 例)、本薬群 64.7% (22/34 例)、副作用はプラセボ群 21.1% (4/19 例)、本薬群 11.8% (4/34 例) に認められた。

以上、国内外の ND 患者を対象とした臨床試験において、ベースライン時の血清リン濃度が 4.6mg/dL 超 5.6mg/dL 未満の部分集団における本薬の有効性及び安全性に特に問題はなかったことから、本薬は血清リン濃度 5.6mg/dL 未満の ND 患者においても高リン血症治療の選択肢の一つとなり得ると考える。

機構は、高リン血症を呈する ND 患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、有効性が示され (「(2) 有効性について」の項参照)、安全性は現行の維持透析患者に対する注意喚起に準じた対応をとることで許容可能と考えたことから (「(4) 安全性について」の項参照)、本薬の投与対象に高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者を含めることは可能と考える。また、CKD ステージ並びにベースライン時の血清リン濃度にかかわらず血清リン濃度の低下作用は示唆され、安全性も特定の集団で異なる傾向は認められないことから、本薬の投与対象について第Ⅲ相比較試験の CKD ステージ及びベースライン時の血清リン濃度に準じた一律の制限を課す必要性は高くないと考える。

効能・効果及び適切な投与対象については大きな問題はないと考えるものの、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

申請者は、ND 患者における本薬の用法・用量を、維持透析患者と同一に設定した理由につ

いて、以下のように説明している。

本薬は、消化管内でリン酸と結合し、難溶性の塩となって糞便中に排泄されるため、腎機能低下による影響を受けにくいと考えられる。よって、本薬のリン吸収阻害作用は HD 患者と ND 患者で差はないと考え、ND 患者を対象とした国内臨床試験における本薬の用法・用量を HD と同一に設定した。その結果、第Ⅲ相比較試験では本薬の 8 週間投与によりプラセボに比較して血清リン濃度が低下し、第Ⅲ相長期投与試験においても本薬の血清リン濃度低下効果は減弱せず安定していた（「(2) 有効性について」の項参照）。1 日の投与量については、第Ⅲ相比較試験の二重盲検治療期間終了（8 週）時における最終投与量別の患者の割合は 750mg/日が 27.9%、1,500mg/日が 29.1%及び 2,250mg/日が 43.0%であり、同一の用法・用量が用いられた HD 患者対象の第Ⅲ相比較試験（11877 試験）の最終投与量別患者割合（750mg/日が 19%、1,500mg/日が 35%及び 2,250mg/日が 46%）と明らかな差はなかった。

本薬は ND 患者においても 750mg/日から投与開始し、血清リン濃度や患者の状態に応じて 2,250mg/日までの用量範囲で適宜増減することにより、低リン血症が発現するリスクは低いと考える。また、当該用法・用量を用いた HD 患者及び PD 患者を対象とした試験成績と比較し、安全性プロファイルに大きく問題となる違いは認められなかった（「(4) 安全性について」の項参照）。

以上より、ND 患者に対しても、維持透析患者に対する既承認用法・用量と同一とすることは妥当と判断した。

機構は、本薬の ND 患者における用法・用量を維持透析患者と同様に、750mg/日から開始し、患者の忍容性及び血清リン濃度に応じて用量を調整すること、最高用量を 2,250mg/日とすることは差し支えないと考える。また、投与開始時及び用量変更時は 1 週間後を目安に血清リン濃度を確認すること、並びに 1 日あたりの増量は 750mg までとし、1 週間以上の間隔をあけて行うこと等の注意喚起も、維持透析患者と同様とすることが適切と考える。

本薬の用量・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 本薬と既存薬剤の併用について

第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験はいずれも炭酸 Ca 製剤の継続投与が必要な患者は除外されており、併用も禁止されていた。しかしながら、医療現場では高リン血症患者における血清リン濃度のコントロールは単剤では困難な場合があり、本薬と既存薬の炭酸 Ca 製剤が併用される場合もあると考えられる。機構は、本薬と炭酸 Ca 製剤を併用した場合の有効性及び安全性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相長期投与試験では低カルシウム血症患者に対して就寝時に Ca 補充を行う場合に限り併用が許容されており、4 例に炭酸 Ca 製剤が投与されていた。有害事象として炭酸 Ca 製剤を併用する理由となった「低カルシウム血症」が 3 例に認められたものの、その他の事象の多くは透析導入直前の CKD 患者によくみられる事象であり、第Ⅲ相長期投与試験全体の安全性プロファイルと同様であった。重篤な有害事象は「慢性腎不全」及び「急性肺水腫」が各 1 例、

副作用は「便秘」1例が認められた。

また、維持透析患者を対象とした特定使用成績調査²¹において、安全性解析対象集団のうち炭酸Ca製剤を含む高リン血症治療薬が併用されていたのは、HD患者で77.6%(2125/2738例)、PD患者で83.9%(328/391例)であり、有効性解析対象集団における最終観察時の目標血清リン濃度達成率及び副作用発現割合は表21のとおりであった。

＜表 21 維持透析患者の特定使用成績調査における高リン血症治療薬併用有無別の有効性及び副作用＞

	HD		PD	
	併用例	非併用例	併用例	非併用例
目標血清リン濃度達成率 ^{a)}	58.8% (1174/1996 例)	64.1% (350/546 例)	65.4% (204/312 例)	55.7% (34/61 例)
副作用発現割合	18.3% (388/2125 例)	17.1% (105/613 例)	23.2% (76/328 例)	11.1% (7/63 例)

a) 目標血清リン濃度は、3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下とされた

ND 患者を対象とした臨床試験における本薬と炭酸 Ca 製剤併用に関してはデータが限られており、併用時の有効性及び安全性を結論づけることは困難である。しかし、維持透析患者における製造販売後調査成績を踏まえると、本薬と炭酸 Ca 製剤併用による相加的な血清リン低下効果は、ND 患者においても期待でき、併用による安全性プロファイルの大きな変化はないと考える。ND 患者における本薬と他の高リン血症治療薬との併用時の有効性及び安全性については製造販売後調査において情報収集する予定である。

機構は、維持透析患者の製造販売後調査において多くの併用例が認められ、現時点において大きな問題が生じていないことを確認した。しかし、ND 患者を対象とした国内臨床試験において本薬と炭酸 Ca 製剤が併用された例数は限られていることから、製造販売後調査において、本薬と他の高リン血症治療薬との併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集することが適切と考える。

(8) 小児、妊婦及び授乳婦への使用について

機構は、以下のように考える。

国内外を含め、20 歳未満の患者に本薬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薬が及ぼす影響は不明であること、及び本薬は長期間使用される薬剤であることを踏まえると、成長期にある患者に本薬の使用は推奨すべきではないと考える。

また、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薬の安全性に関する検討は行われておらず、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、妊娠中は本薬の使用は避け、本薬を使用している間の授乳は避けるべきとする現在の注意喚起を引き続き継続することが妥当と考える。

(9) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、表

²¹ 2008 年 3 月 21 日から 2012 年 9 月 18 日までのデータに基づく

22 に示した特定使用成績調査を計画している。

＜表 22 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目 的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	ND 患者
予定症例数	300 例
実施期間	■ 年 ■ カ月（登録期間は ■ 年 ■ カ月）
観察期間	6 カ月間（投与開始 6 カ月後に透析が導入されていない場合は、投与開始 12 カ月後まで観察）
主な調査項目	・ 患者背景（慢性腎臓病の原疾患、既往歴、合併症、高リン血症治療歴等） ・ 本薬の投与状況 ・ 併用薬剤 ・ 有効性（血清リン濃度、血清 iPTH 濃度） ・ 臨床検査（バイタルサイン、血液生化学的検査、骨密度、尿検査） ・ 有害事象の有無等 ・ 重点調査項目：消化器症状の発現（嘔吐、嘔気、便秘等）、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、低カルシウム血症の発現、血清リン濃度及び血清 iPTH 濃度の変化

機構は、製造販売後調査において、以下の点についても検討する必要があると考える。

- ・ 使用実態下における腎機能の推移について
- ・ 便秘の既往や下剤の使用の有無が「便秘」の発現に及ぼす影響について
- ・ 長期投与時の安全性について

調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（治験薬の誤交付及び当該治験薬の被験者への投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

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

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ホスレノールチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg
	② ホスレノール顆粒分包 250mg、同顆粒分包 500mg
[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 24 年 9 月 28 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

高リン血症を呈する保存期慢性腎臓病（以下、「ND」）患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において、主要評価項目である本薬群とプラセボ群の 8 週時における血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] は、 -0.97mg/dL [-1.37mg/dL , -0.58mg/dL] であり、本薬のプラセボに対する優越性が示された。また、本薬の用量を調節しながら投与することで、目標血清リン濃度 ($2.7\sim 4.6\text{mg/dL}$) に到達可能な患者が一定程度認められた。これらの結果より、機構は本薬の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 安全性について

第Ⅲ相比較試験において、「便秘」、「悪心」、「嘔吐」等の胃腸障害の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったものの、いずれも軽度又は中等度な事象であり忍容可能と考えられた。また、維持透析患者と比較して発現割合が高かった、「慢性腎不全」、「高カリウム血症」、「高血圧」及び「不眠症」については、ND 患者の患者背景を勘案すると原疾患の病態進行に伴って出現した事象、「処置による疼痛」については、病態悪化に対する処置に伴って出現した事象と考えられた。なお、第Ⅲ相長期投与試験において本薬の投与期間の延長に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上から、機構は、ND 患者に対する本薬の安全性は、現行の維持透析患者に対する注意喚起に準じた対応をとることで許容可能と判断した。

ただし、製造販売後調査等で胃腸障害や慢性腎不全の発現状況、患者背景や併用薬の影響及び長期使用時のランタンの蓄積の影響については今後も引き続き情報収集し、検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、国内外の臨床試験において高リン血症を呈する ND 患者に対する有効性が示され、安全性も許容可能であったことから、本薬の投与対象を CKD ステージ及び血清リン濃度により制限する必要性は高くないと考えた。また、本薬は ND 患者にも適応されることにより、慢性腎臓病患者全般において使用可能となることから、効能・効果は「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」とすることが妥当と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

(下線部変更)

(4) 用法・用量について

機構は、既承認の血液透析（以下、「HD」）患者に対する用法・用量と同一の用法・用量が設定された第Ⅲ相比較試験において、高リン血症を呈する ND 患者に対する有効性が示され、安全性も許容可能であったことから、ND 患者における用法・用量を第Ⅲ相比較試験に準じ、HD 患者に対する用法・用量と同様に以下のように設定することに特段問題はないと判断し、専門委員から支持された。

【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。

(変更なし)

(5) 製造販売後調査等について

機構は、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験を通して 1 年を超えて投与された症例は 23 例と限られていること、ND から透析導入後も引き続き投与されることが想定されることを踏まえると、製造販売後調査において ND 患者における長期投与時の安全性を情報収集し、以下の点についても検討する必要があると考えた。

- ・ 使用実態下における腎機能の推移について
- ・ 便秘の既往や下剤の使用の有無が「便秘」の発現に及ぼす影響について

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 23 に示す製造販売後調査計画骨子(案)が提出され、機構はこれを了承した。

＜表 23 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目 的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えられ る要因の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	ND 患者
予定症例数	300 例
実施期間	■ 年 ■ ヶ月（登録期間は ■ 年 ■ ヶ月）
観察期間	透析導入時又は調査期間終了時の 3 ヶ月前 ^{a)} まで（最長 2 年間）
主な調査項目	・患者背景（慢性腎臓病の原疾患、既往歴、合併症、高リン血症治療歴等） ・本薬の投与状況 ・併用薬剤 ・有効性（血清リン濃度、血清 iPTH 濃度） ・臨床検査（バイタルサイン、血液生化学的検査、骨密度、尿検査） ・有害事象の有無等 ・重点調査項目：消化器症状の発現（嘔吐、嘔気、便秘等）、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、低カルシウム血症の発現、血清リン濃度及び血清 iPTH 濃度の変化、腎機能の推移（クレアチニン、BUN、尿蛋白/クレアチニン比）

a)調査票回収時期として 3 ヶ月を予定しているため、観察期間は調査期間の 3 ヶ月前までと設定した

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、既承認の効能・効果に対する残余期間（平成 28 年 10 月 15 日まで）とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

(下線部変更)