ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

CTD　第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 80
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 83
2.7.3.6 付録 84

略号一覧

略号・用語	略していない表現	説明
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常
Cmax	Peak serum concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECG	Electrocardiogram	心電図
EP	Endpoint	最終評価時
ESA	Erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
^{59}Fe-PA21	^{59}Fe-PA21	^{59}Fe 標識 PA21
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23	線維芽細胞増殖因子-23
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HD	Hemodialysis	血液透析
HDF	Hemodiafiltration	血液濾過透析
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JAN	Japanese Accepted Name	（日本の）医薬品一般的名称
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Kt/V	-	至適透析量
LLT	Lowest Level Terms	下層語
LS	Least squares	最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PCR	Protein Catabolic Rate	蛋白異化率
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PT	Preferred Terms	基本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
SC	Screening	観察期開始時
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t1/2	Terminal half-life	消失半減期
Tmax	Time to Cmax	最高血漿中濃度到達時間
Trt	Treatment group	投与群

用量表記の対比

承認申請時の用法・用量（案）における表記である原薬（PA21）中の鉄の量と，原薬量（PA21 量）の対比を以下に示す。

原薬中の鉄の量での表記 （申請用法・用量における表記）	原薬量（PA21 量）での表記
250 mg	1.25 g
500 mg	2.5 g
750 mg	3.75 g
1500 mg	7.5 g
2250 mg	11.25 g
3000 mg	15 g

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本薬の有効性は，高リン血症を有する血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1），第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2），長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3），高リン血症を有する腹膜透析患者を対象とした腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）の 5 試験の成績で評価した。

2.7.3.1.1 試験方法の概要

第 II 相臨床試験は，高リン血症を有する血液透析患者を対象として，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較により本薬の有効性の用量反応性を検討した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬 1 回 250, 500, 750, 1000 mg 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与した。

第 III 相比較臨床試験は，高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検，無作為化，並行群間比較により，セベラマー塩酸塩を対照薬として，本薬のセベラマー塩酸塩に対する有効性の非劣性を検証した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。また，セベラマー塩酸塩の開始用量は，投与開始前の血清リン濃度に応じて 3 g/日（1 回 1 g, 1 日 3 回）又は 6 g/日（1 回 2 g, 1 日 3 回）とし，最大 9 g/日（1 回 3 g, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。

長期投与試験は，高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検試験により本薬の長期投与時の有効性を検討した。観察期として，既存治療を継続するスクリーニング期間を 2 週間設け，治療期において既存治療から本薬投与へ切り替えた。治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，投与期間は 52 週間経口投与とした。

腹膜透析患者対象試験は，高リン血症を有する腹膜透析患者を対象として，非盲検試験により本薬の腹膜透析患者に対する有効性を検討した。また，投与 12 週来院時までに継続投与期移行基準をすべて満たした被験者については，28 週まで投与し，長期投与時における有効性を検討した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 2～4 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。また，継続投与期移行例は，計 28 週間経口投与した。

炭酸カルシウム併用試験は，高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検試験により本薬と沈降炭酸カルシウムを併用投与したときの有効性を検討した。観察期として沈降炭酸カルシウム製剤とセベラマー塩酸塩を用法・用量を変更せずに投与するスクリーニング期間を 2 週間設け，セベラマー塩酸塩の投与は観察期終了時までとした。治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。沈降炭酸カルシウ

ムは，観察期及び治療期を通して，観察期開始前の用法・用量を変更しないこととした。ただし，本薬の最小用量（750 mg/日）で血清リン濃度が 3.4 mg/dL 以下となり，減量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムの減量を可とした。

2.7.3.1.2 試験デザイン

有効性の評価資料とした 5 試験のうち，二重盲検試験は第 II 相臨床試験であり，その他の 4 試験は非盲検試験であった。第 II 相臨床試験はプラセボを対照とし，第 III 相比較臨床試験は本薬と同様にカルシウム非含有リン吸着薬であり，高リン血症を有する血液透析患者において国内外で汎用されているセベラマー塩酸塩を対照とした。

投与期間は，第 II 相臨床試験は 6 週間，第 III 相比較臨床試験，腹膜透析患者対象試験（治療期）及び炭酸カルシウム併用試験は 12 週間，長期投与試験は 52 週間とした。なお，腹膜透析患者対象試験については，投与 12 週来院時までに継続投与期移行基準をすべて満たす被験者において 28 週まで投与を行った。

本薬の投与量は，第 II 相臨床試験は 750, 1500, 2250 又は 3000 mg/日の固定用量とし，その他の 4 試験は開始用量を 750 mg/日として，血清リン濃度により最大 3000 mg/日までの範囲で増減可能とした。第 III 相比較臨床試験のセベラマー塩酸塩の投与量は，開始用量を観察期（−1 週時）の透析前血清リン濃度が 8.0 mg/dL 未満の場合 1 回 1 g, 1 日 3 回，8.0 mg/dL 以上の場合 1 回 2 g, 1 日 3 回として，血清リン濃度により最大 9 g/日までの範囲で増減可能とした。また，炭酸カルシウム併用試験の沈降炭酸カルシウムの投与量は，観察期及び治療期を通して，観察期開始前の用量を変更しないこととした。ただし，本薬の最小用量（750 mg/日）で血清リン濃度が 3.4 mg/dL 以下となり，減量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムの減量を可とした。

第 III 相比較臨床試験及び長期投与試験の用量調整は，投与 2 週時までは開始用量にて維持し，投与 2 週時から 8 週時までは用量調整期間として，前週はじめの透析前血清リン濃度を基に用量調整基準（表 2.7.3.1-1 又は表 2.7.3.1-2 参照）に従い，用量の維持・増量又は減量を決定した。用量を増減する場合は，週はじめの透析後の最初の投与から用量を変更し，2 週連続して用量調整は行わないこととした。なお，第 III 相比較臨床試験では，投与 8 週時の週はじめの透析以降，投与終了時までは，用量を固定し投与した。また，長期投与試験では，投与 8 週時の週はじめの透析以降は，血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲に維持されるよう，用量調整基準を参考として，用量の維持・増量又は減量を決定した。腹膜透析患者対象試験の用量調整は，来院時の血清リン濃度を基に用量調整基準（表 2.7.3.1-3 参照）に従い，用量の維持・増量又は減量を決定した。用量を増減する場合は，来院後の最初の投与から用量を変更し，2 週連続して用量調整は行わないこととした。継続投与期では，血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲に維持されるよう，用量調整基準を参考として，用量の維持・増量又は減量を決定した。炭酸カルシウム併用試験の用量調整は，前週はじめの透析前血清リン濃度を基に用量調整基準（表 2.7.3.1-4 参照）を参考に，用量の維持・増量又は減量を決定した。用量を増減する場合は，週はじめの透析後の最初の投与から用量を変更し，2 週連続して用量調整は行わないこととした。

表 2.7.3.1-1　用量調整基準～第 III 相比較臨床試験

前週はじめの血清リン濃度	PA21 群	セベラマー塩酸塩群
6.1 mg/dL 以上	1 日 750 mg 増量	1 日 0.75 g 又は 1.5 g 増量
3.5 mg/dL～6.0 mg/dL	用量維持	用量維持
3.4 mg/dL 以下	1 日 750 mg 減量	1 日 0.75 g 又は 1.5 g 減量

表 2.7.3.1-2　用量調整基準～長期投与試験

前回の週はじめの血清リン濃度	PA21
6.1 mg/dL 以上	1 日 750 mg 増量
3.5 mg/dL～6.0 mg/dL	用量維持
3.4 mg/dL 以下	1 日 750 mg 減量

表 2.7.3.1-3　用量調整基準～腹膜透析患者対象試験

来院時の血清リン濃度	PA21
6.1 mg/dL 以上	1 日 750 mg 増量
3.5 mg/dL～6.0 mg/dL	用量維持
3.4 mg/dL 以下	1 日 750 mg 減量

表 2.7.3.1-4　用量調整基準～炭酸カルシウム併用試験

前回の週はじめの血清リン濃度	PA21	沈降炭酸カルシウム
6.1 mg/dL 以上	1 日 750 mg 増量	用量維持
3.5 mg/dL～6.0 mg/dL	用量維持	用量維持
3.4 mg/dL 以下	1 日 750 mg 減量	用量維持

2.7.3.1.3 対象患者

有効性の評価資料とした試験では，12 週間以上安定した血液透析又は腹膜透析を施行中の高リン血症を有する 20 歳以上の慢性腎不全患者を対象とした。

投与開始時の血清リン濃度は，第 II 相臨床試験，第 III 相比較臨床試験及び腹膜透析患者対象試験では，前治療薬の高リン血症治療薬 washout 後に 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者を対象とした。長期投与試験では，高リン血症治療薬を服用している場合は 3.5 mg/dL 以上，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者，高リン血症治療薬を服用していない場合は 6.0 mg/dL を超えており 10.0 mg/dL 以下の患者を対象とした。また，炭酸カルシウム併用試験では，高リン血症治療薬を用いて安定した血清リン濃度のコントロールが行われている患者を選択するため，3.5 mg/dL 以上，かつ 6.0 mg/dL 以下の患者を対象とした。

なお，補正血清カルシウム濃度は，7.5 mg/dL 以下，又は 11.0 mg/dL を超えている患者を除外した。血清 intact-PTH 濃度は，800 pg/mL を超えている患者，又は 500 pg/mL を超えておりコントロール不良と判断された患者を除外した。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常で重要なことは血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH 濃度を適正値に管理することである。これらのパラメータはいずれも「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」（以下，CKD-MBD の診療ガイドライン）[1)]の管理目標値内に維持することが推奨されているが，生命予後をアウトカムとした臨床成績から，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH 濃度の順で管理

を優先すべきとされている。また，血清リン濃度と補正血清カルシウム濃度のバランスを考慮した評価指標として Ca×P 積が用いられている。

以上より，本薬の有効性は，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度を評価項目として検討した。

第 II 相臨床試験では，主要評価項目を血清リン濃度とし，主要評価変数を最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量とした。主要評価項目のその他の評価変数は，測定値，変化量，目標値（「3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下」及び「6.0 mg/dL 以下」）累積達成率及び目標値達成時期とした。また，副次評価項目は，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とした。

第 III 相比較臨床試験では，血清リン濃度を管理目標値内に維持できるように治験薬の用量調整を行い，血清リン濃度を指標として高リン血症に対する有効性を評価することから，有効性の主要評価項目を血清リン濃度とし，主要評価変数を最終評価時における血清リン濃度とした。主要評価項目のその他の評価変数は，測定値，変化量，目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率及び目標値累積達成率とした。また，副次評価項目は，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とした。

長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験では，主要評価項目を設定せずに，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度を評価項目とした。

2.7.3.1.5 解析対象集団

有効性評価項目の解析対象集団については，最大の解析対象集団/Full Analysis Set（FAS）及び有効性解析対象集団/Per Protocol Set（PPS）を設定した。

第 II 相臨床試験では，FAS を主要解析対象集団とし，感度分析として PPS についても解析し検討した。第 III 相比較臨床試験では，PPS を主要解析対象集団とし，感度分析として FAS についても解析し検討した。長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験では，FAS のみを解析対象集団として設定した。

各解析対象集団の定義を以下に示した。

1) 最大の解析対象集団/Full Analysis Set（FAS）

GCP 違反例，未投薬例，治療期移行前中止例，不適格例の一部の症例及び主要評価変数が得られていない症例（又は評価可能な血清リン濃度が得られていない症例）を除外した集団

2) 有効性解析対象集団/ Per Protocol Set（PPS）

FAS から，不適格例，中止例，逸脱例の項目ごとに PPS から除外することが定められた症例を除外した集団

2.7.3.1.6 解析方法

以下に各試験の有効性の主要解析方法を示した。

第 II 相臨床試験では，主要評価変数である最終評価時における血清リン濃度変化量（最終評価時血清リン濃度−0 週時血清リン濃度）について，群を固定効果，0 週時血清リン濃度を共変量とした共分散分析を行い，閉手順を適用して多重性を考慮したプラセボに対する優越性の確

認を行った。

第 III 相比較臨床試験では，主要評価変数である最終評価時における血清リン濃度について，群を固定効果，0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析を行い，対照薬に対する非劣性の検証を行った。群間差（PA21 群−対照薬群）の調整済み平均とその両側 95%信頼区間を算出した。非劣性マージンを 1.0 mg/dL とし，両側 95%信頼区間上限が非劣性マージン以下の場合，非劣性が検証されたものとした。また，主要評価変数について，群ごとに調整済み平均値とその両側 95%信頼区間を算出した。

長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験では，血清リン濃度について，各評価時点における測定値及び変化量（各評価時点血清リン濃度−0 週時血清リン濃度）の要約統計量と平均値の両側 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では，高リン血症を有する血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1），第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2），長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3），高リン血症を有する腹膜透析患者を対象とした腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）の有効性成績の要約について記載した。試験の要約を表 2.7.3.2-1 に，試験結果の概略を表 2.7.3.2-2 に示した。また，個々の試験における本薬への曝露状況は，表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.2-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況，日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の 種類	試験薬，比較対照薬， 投与量，投与経路， 投与方法	試験の 目的	登録時/ 完了時の 群別 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢中央値 （範囲）	診断 選択基準	主たる エンド ポイン ト	試験報告書 添付場所 （添付資料 番号）
PA1201	14 施設 [redacted] [redacted]など	2012 年 1 月開始 2012 年 7 月完了 183/150 例	無作為化 二重盲検 並行群間 比較 プラセボ 対照	PA21： 1 回 250 mg 1 日 3 回 毎食直前に経口投与	有効性 及び 安全性	39/37	6 週間	27/12 例 62 歳 （31～79 歳）	診断名：高リン血症 選択基準： 1) 観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，治験期間中同様の血液透析を継続する予定の患者 2) 観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬を服用しており，用量を変更していない患者 3) 観察期（−1 週時）の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者 4) 活性型ビタミン D 製剤，カルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）又は骨粗鬆症治療薬の投与を受けている場合は，観察期開始前 4 週間以上，用量を変更していない患者 5) 観察期開始前 4 週間以上，透析液カルシウム濃度を変更していない患者 6) 高リン血症治療薬を観察期 3 週間中止することが可能と考えられる患者 7) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない	最終評 価時に おける 血清リ ン濃度 の投与 開始時 からの 変化量	5.3.5.1.1
				PA21： 1 回 500 mg 1 日 3 回 毎食直前に経口投与		36/31		23/12 例 63 歳 （37～83 歳）			
				PA21： 1 回 750 mg 1 日 3 回 毎食直前に経口投与		35/23		23/10 例 62 歳 （39～79 歳）			
				PA21： 1 回 1000 mg 1 日 3 回 毎食直前に経口投与		36/15		19/15 例 63 歳 （36～82 歳）			
				プラセボ： 1 日 3 回 毎食直前に経口投与		37/30		23/14 例 62 歳 （35～81 歳）			

表 2.7.3.2-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況，日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の 種類	試験薬，比較対照薬， 投与量，投与経路， 投与方法	試験の 目的	登録時/ 完了時の 群別 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢中央値 （範囲）	診断 選択基準	主たる エンド ポイン ト	試験報告書 添付場所 （添付資料 番号）
PA1301	31 施設 [redacted] [redacted] [redacted]など	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 213/200 例	無作為化 非盲検 並行群間 比較 実薬対照	PA21： 開始用量 1 回 250 mg，1 日 3 回 用量調整範囲 750～3000 mg/日 毎食直前に経口投与 血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲内に維持されるよう，投与量を調整し投与	有効性及び安全性	108/94	12 週間	72/28 例 63 歳 （27～84 歳）	診断名：高リン血症 選択基準： 1) 観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，観察期開始時（−3 週時）から治療期終了時まで同様の血液透析を継続する予定の患者 2) 観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬を服用しており，用量を変更していない患者 3) 観察期（−1 週時）の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者 4) 活性型ビタミン D 製剤，カルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）又は骨粗鬆症治療薬の投与を受けている場合は，観察期開始前 4 週間以上，用量を変更していない患者 5) 高リン血症治療薬を観察期 3 週間中止することが可能と考えられる患者 6) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない	最終評価時における血清リン濃度	5.3.5.1.2
				セベラマー塩酸塩： 開始用量 1 回 1 g 又は 2 g，1 日 3 回 用量調整範囲 3～9 g/日 毎食直前に経口投与 血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲内に維持されるよう，投与量を調整し投与		105/87		53/39 例 64 歳 （27～81 歳）			
PA1302	15 施設 [redacted] [redacted] [redacted] など	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 161/100 例	非盲検	PA21： 開始用量 1 回 250 mg，1 日 3 回 用量調整範囲 750～3000 mg/日 毎食直前に経口投与 血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲内に維持されるよう，投与量を調整し投与	長期投与による安全性及び有効性	161/116	52 週間	113/47 例 61 歳 （21～83 歳）	診断名：高リン血症 選択基準： 1) 観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，観察期開始時から治療期終了時まで同様の血液透析を継続する予定の患者 2) 高リン血症治療薬を服用している場合，観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬の用量を変更しておらず，観察期開始時の週はじめの透析前血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者，又は高リン血症治療薬を服用していない場合，観察期開始前 4 週間以上未服薬であり，観察期開始時の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者 3) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない	血清リン濃度	5.3.5.2.1

表 2.7.3.2-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況，日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の 種類	試験薬，比較対照薬， 投与量，投与経路， 投与方法	試験の 目的	登録時/ 完了時の 群別 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢中央値 （範囲）	診断 選択基準	主たる エンド ポイント	試験報告書 添付場所 （添付資料 番号）
PA1303	15 施設 [redacted] など	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 44/40 例	非盲検	PA21： 開始用量 1 回 250 mg, 1 日 3 回 用量調整範囲 750～3000 mg/日 毎食直前に経口投与 血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲内に維持されるよう，投与量を調整し投与	腹膜透析患者に対する有効性及び安全性	44/37 23*/22	治療期 12 週間 継続投与期 16 週間	25/19 例 64 歳 （32～82 歳）	診断名：高リン血症 選択基準： 1) 観察期開始前 12 週間以上，安定した腹膜透析を受けており，観察期開始時から治療期終了時又は継続投与期終了時まで同様の腹膜透析を継続する予定の患者（血液透析を併用している患者は除く） 2) 観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬を服用しており，用量を変更していない患者 3) 観察期終了時（0 週時）の血清リン濃度が 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者 4) 活性型ビタミン D 製剤，カルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）又は骨粗鬆症治療薬の投与を受けている場合は，観察期開始前 4 週間以上，用量を変更していない患者 5) 高リン血症治療薬を観察期間中（2～4 週間）中止することが可能と考えられる患者 6) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない	血清リン濃度	5.3.5.2.2
PA1304	6 施設 [redacted] など	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 35/30 例	非盲検	PA21： 開始用量 1 回 250 mg, 1 日 3 回 用量調整範囲 750～3000 mg/日 毎食直前に経口投与 血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲内に維持されるよう，投与量を調整し投与 沈降炭酸カルシウム：観察期開始前からの用法・用量を変更しない	沈降炭酸カルシウム製剤と併用投与したときの安全性及び有効性	35/30	12 週間	21/14 例 63 歳 （46～82 歳）	診断名：高リン血症 選択基準： 1) 観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，観察期開始時から治療期終了時まで同様の血液透析を継続する予定の患者 2) 観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬として沈降炭酸カルシウムとセベラマー塩酸塩のみを 1 日 3 回服用しており，かつ用量を変更していない患者 3) 観察期開始時（−2 週時）又は−1 週時の週はじめの透析前血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上，かつ 6.0 mg/dL 以下の患者 4) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない	血清リン濃度	5.3.5.2.3

* 継続投与期移行例

表 2.7.3.2-2　有効性試験の結果

試験番号	治療群	登録患者数/完了者数	血清リン濃度（mg/dL）[a]								主要評価項目 血清リン濃度 変化量（mg/dL）[b]	主要評価項目 血清リン濃度（mg/dL）[c]	血清リン濃度 測定値（mg/dL）[d]	血清リン濃度 目標値 達成率（%）[e]
			0 週	2 週	4 週	6 週	8 週	12 週	28 週	52 週				
PA1201	750 mg	39/37	7.36±1.18	5.77±1.49	5.55±1.17	5.53±1.58	—	—	—	—	−1.84	—	5.57±1.58	80.6
	1500 mg	36/31	7.69±1.32	4.91±1.05	5.15±1.44	5.12±1.06	—	—	—	—	−2.59	—	4.99±1.19	93.8
	2250 mg	35/23	7.42±0.87	4.21±0.95	4.21±1.21	4.35±1.17	—	—	—	—	−3.17	—	4.27±1.14	96.9
	3000 mg	36/15	7.57±1.33	3.57±1.01	3.98±1.23	4.22±0.94	—	—	—	—	−3.78	—	3.74±1.17	100.0
	プラセボ	37/30	7.26±1.35	7.25±1.38	7.40±1.57	7.21±1.46	—	—	—	—	0.14	—	7.50±1.72	35.5
PA1301	PA21	108/94	7.78±1.38	6.04±1.12	5.56±1.02	5.16±0.85	5.00±0.89	4.98±0.97	—	—	—	5.00	5.01±1.01	82.0
	セベラマー塩酸塩	105/87	7.59±1.20	5.74±1.22	5.57±1.07	5.35±1.05	5.53±0.97	5.32±0.99	—	—	—	5.34	5.33±1.03	67.4
PA1302	PA21	161/116	5.46±1.06	5.58±1.30	5.16±1.13	5.03±1.00	4.90±0.95	4.84±1.01	5.02±0.94	4.89±0.97	—	—	5.00±1.17	74.4
PA1303	PA21（治療期）	44/37	7.38±0.90	6.22±1.17	5.65±0.93	5.44±0.79	4.92±0.79	5.13±0.76	—	—	—	—	5.34±0.89	75.0
	PA21（継続投与期）	23/22	—	—	—	—	—	—	4.97±0.94	—	—	—	4.92±0.95	91.3
PA1304	PA21	35/30	5.01±0.63	4.79±1.07	4.80±0.90	4.99±0.93	4.94±0.86	4.94±0.98	—	—	—	—	4.89±1.14	77.1

a) 平均値±標準偏差
b) 最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）
c) 最終評価時における血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）
d) 最終評価時における血清リン濃度測定値（平均値±標準偏差）
e) 最終評価時の血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率，PA1201 のみ目標値（6.0 mg/dL 以下）累積達成率

2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験（PA1201）

添付資料 5.3.5.1.1

2.7.3.2.1.1 試験方法

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較により本薬の有効性の用量反応性を検討した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬 1 回 250, 500, 750, 1000 mg 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与した。

有効性の主要評価項目は血清リン濃度とし，主要評価変数は最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量とした。主要評価項目のその他の評価変数は，測定値，変化量，目標値（「3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下」及び「6.0 mg/dL 以下」）累積達成率及び目標値達成時期とした。また，副次評価項目は，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とした。

2.7.3.2.1.2 試験成績

治験薬の投与を受けた 183 例（本薬 750 mg 群 39 例，1500 mg 群 36 例，2250 mg 群 35 例，3000 mg 群 36 例，プラセボ群 37 例）のうち，最大の解析対象集団は 178 例（本薬 750 mg 群 39 例，1500 mg 群 35 例，2250 mg 群 33 例，3000 mg 群 34 例，プラセボ群 37 例）であり，最大の解析対象集団から除外された被験者は本薬 750 mg 群 0 例，1500 mg 群 1 例，2250 mg 群 2 例，3000 mg 群 2 例，プラセボ群 0 例であった。

2.7.3.2.1.2.1 血清リン濃度（主要評価項目）

2.7.3.2.1.2.1.1 最終評価時の血清リン濃度変化量（主要評価変数）

最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）を表 2.7.3.2-3 及び図 2.7.3.2-1 に示した。

プラセボ群 0.14 mg/dL に対して，本薬 750 mg 群−1.84 mg/dL, 1500 mg 群−2.59 mg/dL, 2250 mg 群−3.17 mg/dL 及び 3000 mg 群−3.78 mg/dL であり，いずれの本薬群においても，プラセボ群と比較して有意な差が認められた（0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析，閉手順：各群 P<0.001）。また，本薬群の血清リン濃度の低下は用量依存的であった。

表 2.7.3.2-3　主要評価変数：血清リン濃度の最終評価時変化量（調整済み平均）
～FAS～第 II 相臨床試験

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-1）

Least Square Mean　　単位: mg/dL

群	N	Estimate	Two-Sided 95% Confidence Interval	
750 mg	39	-1.84	-2.23	-1.44
1500 mg	35	-2.59	-3.01	-2.17
2250 mg	33	-3.17	-3.60	-2.74
3000 mg	34	-3.78	-4.20	-3.36
プラセボ	37	0.14	-0.26	0.55

Difference (PA21 – プラセボ)

群	Estimate	Two-Sided 95% Confidence Interval		ANCOVA[a)]
750 mg	-1.98	-2.54	-1.41	P<0.001
1500 mg	-2.73	-3.31	-2.15	P<0.001
2250 mg	-3.31	-3.90	-2.72	P<0.001
3000 mg	-3.92	-4.51	-3.34	P<0.001

a) 閉手順
ステップ (1) 3000 mg – プラセボ
ステップ (2) 2250 mg – プラセボ
ステップ (3) 1500 mg – プラセボ
ステップ (4) 750 mg – プラセボ

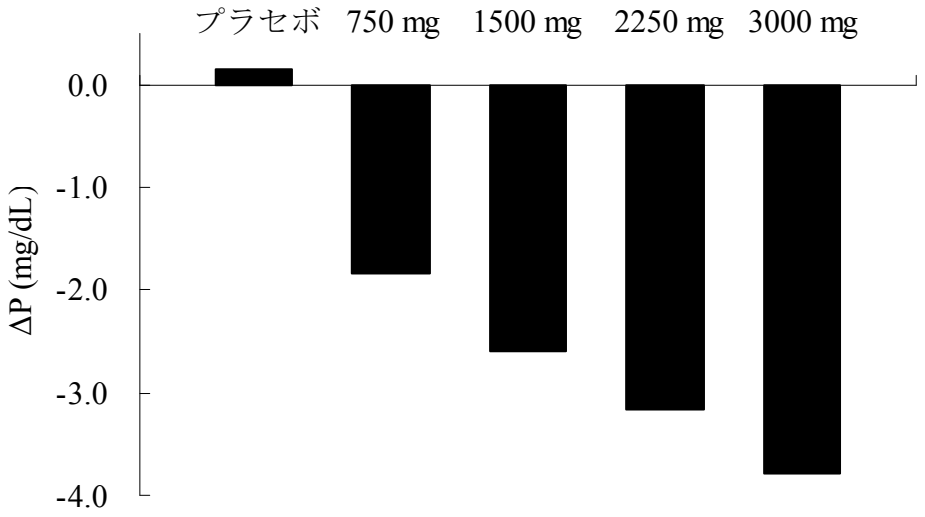


図 2.7.3.2-1　主要評価変数：血清リン濃度の最終評価時変化量（調整済み平均）
～FAS～第 II 相臨床試験

2.7.3.2.1.2.1.2 血清リン濃度測定値

最終評価時における血清リン濃度は，プラセボ群 7.50±1.72 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群 5.57±1.58 mg/dL, 1500 mg 群 4.99±1.19 mg/dL, 2250 mg 群 4.27±1.14 mg/dL 及び 3000 mg 群 3.74±1.17 mg/dL であり，いずれの本薬群においても平均値は 6.0 mg/dL 以下を示した。

2.7.3.2.1.2.1.3 血清リン濃度変化量

血清リン濃度変化量は，プラセボ群−0.03～0.32 mg/dL（平均値，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群−1.46～−1.83 mg/dL, 1500 mg 群−2.28～−2.85 mg/dL, 2250 mg 群−2.73～−3.25 mg/dL 及び 3000 mg 群−3.39～−4.17 mg/dL であり，いずれの本薬群及び評価時期においても，プラセボ群と比較して有意な差が認められた（2 標本 t 検定：各群及び各評価時期 P<0.001）。

2.7.3.2.1.2.1.4 血清リン濃度の目標値累積達成率

血清リン濃度目標値（6.0 mg/dL 以下）累積達成率は，1 週時はプラセボ群 9.7%に対して，本薬 750 mg 群 52.8%, 1500 mg 群 71.9%, 2250 mg 群 90.6%及び 3000 mg 群 96.6%, 最終評価時はプラセボ群 35.5%に対して，本薬 750 mg 群 80.6%, 1500 mg 群 93.8%, 2250 mg 群 96.9%及び 3000 mg 群 100.0%であり，Fisher の直接確率計算法を用いてプラセボ群と本薬各群との比較を行った結果，すべての本薬群でプラセボ群と比較して有意な差が認められた（各群 P<0.001）。

2.7.3.2.1.2.2 補正血清カルシウム濃度

最終評価時における補正血清カルシウム濃度は，プラセボ群 8.49±0.63 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群 8.69±0.49 mg/dL，1500 mg 群 8.81±0.49 mg/dL, 2250 mg 群 8.97±0.58 mg/dL 及び 3000 mg 群 9.07±0.65 mg/dL であった。

2.7.3.2.1.2.3 血清 intact-PTH 濃度

最終評価時における血清 intact-PTH 濃度は，プラセボ群 303.9±170.1 pg/mL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群 242.7±159.0 pg/mL, 1500 mg 群 221.2±141.3 pg/mL, 2250 mg 群 261.7±168.1 pg/mL 及び 3000 mg 群 173.4±96.6 pg/mL であった。前治療薬の washout により−3 週時から 0 週時にかけて上昇し，本薬群では治療期に低下が認められた。

2.7.3.2.2 第 III 相比較臨床試験（PA1301）

添付資料 5.3.5.1.2

2.7.3.2.2.1 試験方法

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検，無作為化，並行群間比較により，セベラマー塩酸塩を対照薬として，本薬のセベラマー塩酸塩に対する有効性の非劣性を検証した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。また，セベラマー塩酸塩の開始用量は，投与開始前の血清リン濃度に応じて 3 g/日（1 回 1 g, 1 日 3 回）又は 6 g/日（1 回 2 g, 1 日 3 回）とし，最大 9 g/日（1 回 3 g, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。

本治験では，血清リン濃度を管理目標値内に維持できるように治験薬の用量調整を行い，血清リン濃度を指標として高リン血症に対する有効性を評価することから，有効性の主要評価項目を血清リン濃度とし，主要評価変数を最終評価時における血清リン濃度とした。主要

評価項目のその他の評価変数は，測定値，変化量，目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率及び目標値累積達成率とした。また，副次評価項目は，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とした。

2.7.3.2.2.2 試験成績

治験薬の投与を受けた 213 例（PA21 群 108 例，セベラマー塩酸塩群 105 例）のうち，Per Protocol Set (PPS) は 192 例（PA21 群 100 例，セベラマー塩酸塩群 92 例）であり，PPS から除外された被験者は PA21 群 8 例，セベラマー塩酸塩群 13 例であった。

2.7.3.2.2.2.1 血清リン濃度（主要評価項目）

2.7.3.2.2.2.1.1 最終評価時における血清リン濃度（主要評価変数）

最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）を表 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-2 に示した。

最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）は，PA21 群 5.00 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.34 mg/dL であった。また，群間差及びその両側 95%信頼区間は，−0.34 mg/dL [−0.63, −0.05]であり，95%信頼区間の上限が非劣性マージンである 1.0 mg/dL を下回ったことから PA21 のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。さらに，セベラマー塩酸塩群に比較して PA21 群で有意に低値であった（0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析：P=0.020）。

表 2.7.3.2-4　主要評価変数：最終評価時における血清リン濃度（調整済み平均）～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-1）

Adjusted mean　　単位: mg/dL

群	N	Estimate	Two-sided 95% confidence interval	
PA21	100	5.00	4.80	5.19
セベラマー塩酸塩	92	5.34	5.13	5.55

Difference

群	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		ANCOVA
PA21 – セベラマー塩酸塩	-0.34	-0.63	-0.05	P=0.020

共変量：血清リン濃度（ベースライン）

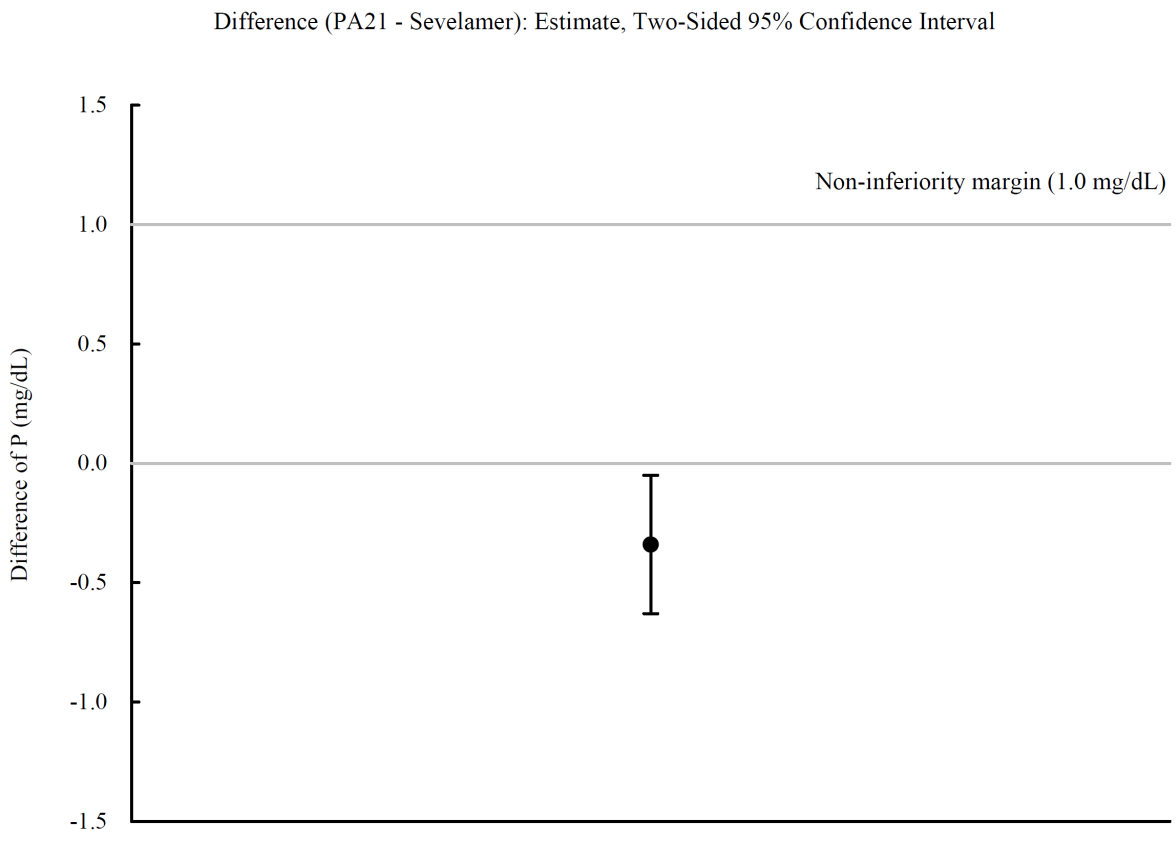


図 2.7.3.2-2　主要評価変数：最終評価時における血清リン濃度（調整済み平均）～PPS ～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-1）

2.7.3.2.2.2.1.2 血清リン濃度測定値

最終評価時の血清リン濃度は，PA21 群 5.01±1.01 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），セベラマー塩酸塩群 5.33±1.03 mg/dL であり，CKD-MBD の診療ガイドラインで推奨されている管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。

2.7.3.2.2.2.1.3 血清リン濃度変化量

血清リン濃度変化量は，1 週時 PA21 群−1.68±1.03 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），セベラマー塩酸塩群−1.62±1.16 mg/dL，最終評価時 PA21 群−2.78±1.63 mg/dL，セベラマー塩酸塩群−2.26±1.40 mg/dL であり，両投与群で投与 1 週時から血清リン濃度低下が認められ，投与期間を通して維持された。

2.7.3.2.2.2.1.4 血清リン濃度の目標値達成率

最終評価時の血清リン濃度の目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，PA21 群 82.0%，セベラマー塩酸塩群 67.4%であった。また，PA21 群では投与 6 週時以降，いずれの評価時期においても 80%以上の目標値達成率であった。

2.7.3.2.2.2.1.5 血清リン濃度の目標値累積達成率

投与 2 週時の血清リン濃度目標値累積達成率は PA21 群 63.4%，セベラマー塩酸塩群 68.3%であり，開始用量の効果に違いは認められなかった。

2.7.3.2.2.2.2 投与量及び服薬錠数

治療期における平均 1 日投与量及び平均 1 日投与錠数は，PA21 群 1205±435 mg/日（平均値±標準偏差，以下同様）及び 4.8±1.7 錠/日（250 mg 錠のみ使用），セベラマー塩酸塩群 4.401±1.545 g/日及び 17.6±6.2 錠/日であった。PA21 群の投与錠数は，セベラマー塩酸塩群に比較して少なかった。また，最終評価時の 1 日投与量の分布は，本薬群 750 mg/日 39.0%, 1500 mg/日 41.0%, 2250 mg/日 14.0%及び 3000 mg/日 6.0%, セベラマー塩酸塩群 3 g/日 37.0%, 3.75 g/日 9.8%, 4.5 g/日 16.3%, 5.25 g/日 7.6%, 6 g/日 13.0%, 6.75 g/日 3.3%, 7.5 g/日 5.4%, 8.25 g/日 4.3%,及び 9 g/日 3.3%であった。

2.7.3.2.2.2.3 補正血清カルシウム濃度

補正血清カルシウム濃度は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ−3 週時 9.34±0.52（平均値±標準偏差，以下同様）及び 9.28±0.54 mg/dL, 0 週時 8.95±0.58 及び 8.87±0.54 mg/dL, 最終評価時 9.14±0.68 及び 8.91±0.71 mg/dL であり，投与期間中，両群とも補正血清カルシウム濃度に大きな変化はみられなかった。

2.7.3.2.2.2.4 血清 intact-PTH 濃度

血清 intact-PTH 濃度は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ−3 週時 185.1±123.9（平均値±標準偏差，以下同様）及び 198.8±114.0 pg/mL, 0 週時 267.4±153.6 及び 302.6±164.9 pg/mL, 最終評価時 203.6±117.1 及び 253.1±168.6 pg/mL であった。また，中央値は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ−3 週時 162 及び 192 pg/mL, 0 週時 235 及び 282 pg/mL, 最終評価時 190 及び 228 pg/mL であった。PA21 群及びセベラマー塩酸塩群のいずれも，前治療薬の washout により−3 週時から 0 週時にかけて上昇し，治療期に低下が認められた。

2.7.3.2.3 長期投与試験（PA1302）

添付資料 5.3.5.2.1

2.7.3.2.3.1 試験方法

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検試験により本薬の長期投与時の有効性を検討した。観察期として，既存治療を継続するスクリーニング期間を 2 週間設け，治療期において既存治療から本薬投与へ切り替えた。治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，投与期間は 52 週間経口投与とした。

有効性の評価項目は，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とした。

2.7.3.2.3.2 試験成績

治験薬の投与を受けた 161 例のうち，FAS は 160 例であり，FAS から除外された被験者は 1 例であった。

2.7.3.2.3.2.1 血清リン濃度

2.7.3.2.3.2.1.1 血清リン濃度測定値

血清リン濃度は，0 週時 5.46±1.06 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 4.84±1.01 mg/dL, 28 週時 5.02±0.94 mg/dL, 52 週時 4.89±0.97 mg/dL 及び最終評価時 5.00±1.17 mg/dL であり，3 週時以降は 0 週時より低値で推移しており，かつ治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲で維持された。

2.7.3.2.3.2.1.2 血清リン濃度の目標値達成率

血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，0 週時 65.0%, 12 週時 83.1%, 28 週時 84.9%, 52 週時 81.0%及び最終評価時 74.4%であり，長期に亘って良好な達成率を維持した。

2.7.3.2.3.2.2 投与量及び服薬錠数

治療期における平均 1 日投与量及び平均 1 日投与錠数は，1141±492 mg/日（平均値±標準偏差，以下同様）及び 3.3±0.8 錠/日（250 mg 錠及び 500 mg 錠を使用）であった。治験期間を通して 1 日投与錠数に大きな変動は認められなかった。なお，本試験では 250 mg 錠及び 500 mg 錠の 2 規格を使用しており，第 III 相比較臨床試験に比べより少ない錠数で血清リン濃度のコントロールが可能であった。また，最終評価時の 1 日投与量の分布は，750 mg/日 49.4%, 1500 mg/日 36.3%, 2250 mg/日 10.6%及び 3000 mg/日 3.8%であり，80%以上の被験者で 1 回 1 錠，1 日 3 錠であった。

2.7.3.2.3.2.3 補正血清カルシウム濃度

補正血清カルシウム濃度は，0 週時 9.28±0.70 mg/dL (平均値±標準偏差，以下同様), 12 週時 9.16±0.58 mg/dL, 28 週時 8.98±0.61 mg/dL, 52 週時 9.05±0.61 mg/dL 及び最終評価時 9.05±0.70 mg/dL であり，観察期に比較して治療期は低値であったが，大きな変動はなく推移した。

2.7.3.2.3.2.4 血清 intact-PTH 濃度

血清 intact-PTH 濃度は，0 週時 196.9±138.8 pg/mL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 209.2±128.7 pg/mL, 28 週時 252.7±142.5 pg/mL, 52 週時 259.9±147.7 pg/mL 及び最終評価時 251.6±151.4 pg/mL であった。また，中央値は，0 週時 178 pg/mL, 12 週時 190 pg/mL, 28 週時 227 pg/mL, 52 週時 231 pg/mL 及び最終評価時 220 pg/mL であった。

2.7.3.2.4 腹膜透析患者対象試験（PA1303）

添付資料 5.3.5.2.2

2.7.3.2.4.1 試験方法

高リン血症を有する腹膜透析患者を対象として，非盲検試験により本薬の腹膜透析患者に対する有効性を検討した。また，投与 12 週来院時までに継続投与期移行基準をすべて満たした被験者については，28 週まで投与し，長期投与時における有効性を検討した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 2～4 週間の washout 期間を設

け，治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。また，継続投与期移行例は，計 28 週間経口投与した。

有効性の評価項目は，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とした。

2.7.3.2.4.2 試験成績

治験薬の投与を受けた 44 例のうち，FAS は 44 例であり，FAS から除外された被験者は認められなかった。

2.7.3.2.4.2.1 血清リン濃度

2.7.3.2.4.2.1.1 血清リン濃度測定値

血清リン濃度は，観察期開始時 5.56±1.10 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），0 週時 7.38±0.90 mg/dL，治療期最終評価時 5.34±0.89 mg/dL であり，本薬投与後に CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲に低下した。治療期 44 例のうち 23 例が継続投与期に移行し，継続投与期最終評価時の血清リン濃度は 4.92±0.95 mg/dL であり，継続投与期を通じて血清リン濃度は管理目標値の範囲に維持された。また，治療期終了例及び継続投与期移行例の集計である投与後最終評価時の血清リン濃度は 5.33±1.00 mg/dL であり，管理目標値の範囲であった。

2.7.3.2.4.2.1.2 血清リン濃度変化量

血清リン濃度変化量は，治療期最終評価時−2.04±1.30 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），継続投与期最終評価時−2.35±1.54 mg/dL，投与後最終評価時−2.05±1.42 mg/dL であった。投与 2 週時から血清リン濃度低下が認められ，投与期間を通して維持された。

2.7.3.2.4.2.1.3 血清リン濃度の目標値達成率

血清リン濃度の目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，投与 8 週時以降，いずれの評価時期においても 80%以上であった。治療期最終評価時の血清リン濃度の目標値達成率は 75.0%であった。また，継続投与期の目標値達成率はいずれの評価時期においても 80%以上であり，継続投与期最終評価時は 91.3%であった。なお，投与後最終評価時の目標値達成率は 72.7%であった。

2.7.3.2.4.2.1.4 血清リン濃度の目標値累積達成率

血清リン濃度の目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）累積達成率は，2 週時 50.0%，4 週時 65.0%，12 週時 94.5%であった。

2.7.3.2.4.2.2 投与量

平均 1 日投与量は，治療期 1169±487 mg/日（平均値±標準偏差，以下同様），治療期・継続投与期全体 1220±499 mg/日であり，血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験の平均 1 日投与量 1205±435 mg/日と大きな違いはみられなかった。また，1 日投与量の分布（750, 1500, 2250, 3000 mg/日の順）は，治療期最終評価時 52.3, 22.7, 18.2 及び 6.8%，継続投与期最終評価時 47.8, 39.1, 4.3 及び 8.7%，投与後最終評価時 43.2, 34.1, 11.4 及び 11.4%であっ

た。

2.7.3.2.4.2.3 補正血清カルシウム濃度

補正血清カルシウム濃度は，観察期開始時 9.47±0.65 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），0 週時 9.08±0.80 mg/dL 及び治療期最終評価時 9.33± 0.77 mg/dL であった。また，継続投与期最終評価時は 9.58±0.66 mg/dL，投与後最終評価時 9.34±0.81 mg/dL であった。

2.7.3.2.4.2.4 血清 intact-PTH 濃度

血清 intact-PTH 濃度は，観察期開始時 177.7±125.8 pg/mL（平均値±標準偏差，以下同様），0 週時 263.4±187.9 pg/mL，治療期最終評価時 217.1±135.2 pg/mL であり，血清 intact-PTH 濃度は前治療薬の washout により観察期に上昇したが，治療期に低下が認められた。また，継続投与期最終評価時 182.9±98.3 pg/mL，投与後最終評価時 228.7±133.2 pg/mL であり，継続投与期を通して大きな変動なく推移した。なお，中央値は，観察期開始時 159 pg/mL，0 週時 205 pg/mL，治療期最終評価時 197 pg/mL，継続投与期最終評価時 182 pg/mL，投与後最終評価時 203 pg/mL であった。

2.7.3.2.5 炭酸カルシウム併用試験（PA1304）

添付資料 5.3.5.2.3

2.7.3.2.5.1 試験方法

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検試験により本薬と沈降炭酸カルシウムを併用投与したときの有効性を検討した。観察期として沈降炭酸カルシウム製剤とセベラマー塩酸塩を用法・用量を変更せずに投与するスクリーニング期間を 2 週間設け，セベラマー塩酸塩の投与は観察期終了時までとした。治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。沈降炭酸カルシウムは，観察期及び治療期を通して，観察期開始前の用法・用量を変更しないこととした。ただし，本薬の最小用量（750 mg/日）で血清リン濃度が 3.4 mg/dL 以下となり，減量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムの減量を可とした。

有効性の評価項目は，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とした。

2.7.3.2.5.2 試験成績

治験薬の投与を受けた 35 例のうち，FAS は 35 例であり，FAS から除外された被験者は 0 例であった。

2.7.3.2.5.2.1 血清リン濃度

2.7.3.2.5.2.1.1 血清リン濃度測定値

血清リン濃度は，0 週時 5.01±0.63 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），最終評価時 4.89±1.14 mg/dL であり，治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）に維持された。

2.7.3.2.5.2.1.2 血清リン濃度の目標値達成率

治験薬投与後の血清リン濃度の目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，投与 5 週時以降いずれの評価時期においても 80%以上であった。また，最終評価時は 77.1%であった。

2.7.3.2.5.2.2 投与量

治療期における本薬の平均 1 日投与量は，780±118 mg/日（平均値±標準偏差，以下同様）であり，本薬の単独療法で実施した第 III 相比較臨床試験の平均 1 日投与量 1205±435 mg/日に比べ低い投与量であった。また，最終評価時の本薬の 1 日投与量の分布は，750 mg/日 91.4%, 1500 mg/日 8.6%であり，2250 及び 3000 mg/日の投与例は認められなかった。

なお，本薬の用量が 750 mg/日であるにもかかわらず血清リン濃度が 3.4 mg/dL 以下となったため，沈降炭酸カルシウムを減量した被験者が投与 3 週時から認められ，最終評価時において減量例は 35 例中 7 例（20.0%）であった。

2.7.3.2.5.2.3 補正血清カルシウム濃度

補正血清カルシウム濃度は，0 週時 9.39±0.50 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），最終評価時 9.52±0.88 mg/dL であった。

2.7.3.2.5.2.4 血清 intact-PTH 濃度

血清 intact-PTH 濃度は，0 週時 179.3±110.6 pg/mL（平均値±標準偏差，以下同様）及び最終評価時 177.9±146.4 pg/mL であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）における PA21 群とプラセボ群，第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）における PA21 群とセベラマー塩酸塩群，長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）及び炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）における PA21 群の結果を比較し記述した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性を評価した 5 試験（第 II 相臨床試験，第 III 相比較臨床試験，長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験）における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-1 に示した。解析対象集団は，各試験における有効性の主要解析対象集団とした（第 III 相比較臨床試験は PPS，その他の試験は FAS）。なお，当該 5 試験の安全性評価対象集団における曝露状況及び試験中止状況は，表 2.7.4.1-3，表 2.7.4.1-4，表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.2-23 に示した。

本項では，有効性を評価した 5 試験における被験者の人口統計学的特性として，「性別」，「年齢」，「透析歴」，「ドライウェイト」，「シナカルセト塩酸塩併用の有無」，「活性型ビタミン D 製剤併用の有無」及び「0 週時血清リン濃度」について記述した。

2.7.3.3.1.1 性別

男性比率は，第 II 相臨床試験の本薬 750 mg 群 69.2%，1500 mg 群 65.7%，2250 mg 群 69.7%，3000 mg 群 55.9%，第 III 相比較臨床試験の PA21 群 72.0%，長期投与試験 70.6%，腹膜透析患者対象試験 56.8%，炭酸カルシウム併用試験 60.0%であった。試験間で若干差異はみられるが，評価に影響を与えるものではなかった。

2.7.3.3.1.2 年齢

年齢は，試験間で大きな差異はみられず，PA21 投与例全体で 60.7±11.0 歳（平均値±標準偏差）であった。

2.7.3.3.1.3 透析歴

透析歴は，第 II 相臨床試験の本薬 750 mg 群 77.6±67.5 ヵ月（平均値±標準偏差，以下同様），1500 mg 群 85.1±60.7 ヵ月，2250 mg 群 95.8±81.9 ヵ月，3000 mg 群 91.5±58.6 ヵ月，第 III 相比較臨床試験の PA21 群 104.9±79.7 ヵ月，長期投与試験 85.3±63.2 ヵ月，腹膜透析患者対象試験 42.3±29.2 ヵ月，炭酸カルシウム併用試験 111.1±87.5 ヵ月であった。血液透析患者に比べ腹膜透析患者では透析歴が短く，血液透析及び腹膜透析の違いにより差異がみられた。

2.7.3.3.1.4 ドライウェイト

ドライウェイトは，試験間で大きな差異はみられず，PA21 投与例全体で 59.11±12.19 kg（平均値±標準偏差）であった。

2.7.3.3.1.5 シナカルセト塩酸塩併用の有無

シナカルセト塩酸塩併用の有無は，試験間で大きな差異はみられず，PA21 投与例全体でシナカルセト塩酸塩併用ありは 27.7%であった。

2.7.3.3.1.6 活性型ビタミン D 製剤併用の有無

活性型ビタミン D 製剤併用の有無は，試験間で大きな差異はみられず，PA21 投与例全体で活性型ビタミン D 製剤併用ありは 79.4%であった。

2.7.3.3.1.7 0 週時血清リン濃度

0 週時血清リン濃度は，washout を設けた試験においては，第 II 相臨床試験の本薬 750 mg 群 7.36±1.18 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），1500 mg 群 7.69±1.32 mg/dL, 2250 mg 群 7.42±0.87 mg/dL, 3000 mg 群 7.57±1.33 mg/dL, 第 III 相比較臨床試験の PA21 群 7.78±1.38 mg/dL 及び腹膜透析患者対象試験 7.38±0.90 mg/dL であった。第 II 相及び第 III 相臨床試験において，0 週時血清リン濃度に大きな差異はみられなかった。

washout を設けていない試験においては，長期投与試験 5.46±1.06 mg/dL 及び炭酸カルシウム併用試験 5.01±0.63 mg/dL であった。この試験間の差異は，選択基準の違いによるものと考えられた。

表 2.7.3.3-1　被験者の人口統計学的特性～有効性

試験		PA1201 (FAS)										PA1301 (PPS)				PA1302 (FAS)		PA1303 (FAS)		PA1304 (FAS)		全体			
群		750 mg/日		1500 mg/日		2250 mg/日		3000 mg/日		プラセボ		PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		PA21		PA21		PA21合計		全合計	
対象例数		39		35		33		34		37		100		92		160		44		35		480		609	
検査項目		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
性別	男性	27	69.2	23	65.7	23	69.7	19	55.9	23	62.2	72	72.0	53	57.6	113	70.6	25	56.8	21	60.0	323	67.3	399	65.5
	女性	12	30.8	12	34.3	10	30.3	15	44.1	14	37.8	28	28.0	39	42.4	47	29.4	19	43.2	14	40.0	157	32.7	210	34.5
年齢（歳）	平均，標準偏差	59.4	10.4	63.8	12.0	61.9	10.5	61.4	11.2	60.8	10.2	61.0	11.7	60.8	12.0	58.5	11.1	62.7	9.6	63.7	8.0	60.7	11.0	60.7	11.1
	最小値，最大値	31	79	37	83	39	79	36	82	35	81	27	84	27	81	21	83	32	82	46	82	21	84	21	84
	<65	26	66.7	20	57.1	21	63.6	20	58.8	24	64.9	60	60.0	50	54.3	109	68.1	24	54.5	19	54.3	299	62.3	373	61.2
	65≤	13	33.3	15	42.9	12	36.4	14	41.2	13	35.1	40	40.0	42	45.7	51	31.9	20	45.5	16	45.7	181	37.7	236	38.8
原疾患 [a)]	糖尿病性腎症	14	---	9	---	5	---	10	---	14	---	32	---	20	---	55	---	10	---	10	---	145	---	179	---
	慢性糸球体腎炎	12	---	8	---	11	---	14	---	11	---	43	---	42	---	63	---	18	---	20	---	189	---	242	---
	腎硬化症	7	---	6	---	6	---	1	---	3	---	13	---	9	---	16	---	8	---	3	---	60	---	72	---
	多発性嚢胞腎	2	---	2	---	2	---	1	---	3	---	3	---	5	---	10	---	2	---	1	---	23	---	31	---
	慢性腎盂腎炎	0	---	0	---	1	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	1	---	0	---	2	---	2	---
	その他	0	---	2	---	3	---	3	---	3	---	4	---	4	---	6	---	2	---	0	---	20	---	27	---
	不明	4	---	8	---	6	---	5	---	3	---	8	---	12	---	11	---	5	---	1	---	48	---	63	---
透析歴（月）	平均，標準偏差	77.6	67.5	85.1	60.7	95.8	81.9	91.5	58.6	71.0	45.0	104.9	79.7	102.4	90.6	85.3	63.2	42.3	29.2	111.1	87.5	87.8	69.8	89.0	72.3
	最小値，最大値	4	237	3	222	8	371	15	227	10	210	9	353	5	409	8	313	8	177	8	373	3	373	3	409
	<60	21	53.8	16	45.7	14	42.4	11	32.4	17	45.9	35	35.0	37	40.2	71	44.4	37	84.1	11	31.4	216	45.0	270	44.3
	60≤	18	46.2	19	54.3	19	57.6	23	67.6	20	54.1	65	65.0	55	59.8	89	55.6	7	15.9	24	68.6	264	55.0	339	55.7
ドライウェイト [b)] (kg)	平均，標準偏差	62.10	13.37	56.05	10.24	54.46	9.83	59.73	9.91	58.15	10.18	58.37	12.64	56.33	13.77	60.04	13.22	60.75	10.66	58.43	11.17	59.11	12.19	58.63	12.35
	最小値，最大値	46.0	119.0	35.5	78.0	39.8	75.0	44.8	79.4	44.0	82.5	33.5	92.5	31.5	97.6	35.5	115.0	41.1	86.2	40.7	77.5	33.5	119.0	31.5	119.0
	<60	20	51.3	22	62.9	23	69.7	17	50.0	22	59.5	59	59.0	62	67.4	83	51.9	22	50.0	18	51.4	264	55.0	348	57.1
	60≤	19	48.7	13	37.1	10	30.3	17	50.0	15	40.5	41	41.0	30	32.6	77	48.1	22	50.0	17	48.6	216	45.0	261	42.9
前治療薬（高リン血症治療薬） [a)]	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.3	0	0.0	0	0.0	2	0.4	2	0.3
	有	39	100.0	35	100.0	33	100.0	34	100.0	37	100.0	100	100.0	92	100.0	158	98.8	44	100.0	35	100.0	478	99.6	607	99.7
	炭酸カルシウム	33	84.6	29	82.9	25	75.8	27	79.4	32	86.5	71	71.0	73	79.3	125	78.1	29	65.9	35	100.0	374	77.9	479	78.7
	セベラマー塩酸塩	9	23.1	10	28.6	9	27.3	12	35.3	11	29.7	33	33.0	30	32.6	18	11.3	12	27.3	35	100.0	138	28.8	179	29.4
	炭酸ランタン	12	30.8	12	34.3	8	24.2	16	47.1	10	27.0	47	47.0	43	46.7	70	43.8	22	50.0	0	0.0	187	39.0	240	39.4
	ビキサロマー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	8.0	8	8.7	8	5.0	2	4.5	0	0.0	18	3.8	26	4.3

表 2.7.3.3-1　被験者の人口統計学的特性～有効性

試験		PA1201 (FAS)										PA1301 (PPS)				PA1302 (FAS)		PA1303 (FAS)		PA1304 (FAS)		全体			
群		750 mg/日		1500 mg/日		2250 mg/日		3000 mg/日		プラセボ		PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		PA21		PA21		PA21 合計		全合計	
対象例数		39		35		33		34		37		100		92		160		44		35		480		609	
検査項目		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
併用薬 [a)]	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	有	39	100.0	35	100.0	33	100.0	34	100.0	37	100.0	100	100.0	92	100.0	160	100.0	44	100.0	35	100.0	480	100.0	609	100.0
	シナカルセト	8	20.5	7	20.0	8	24.2	7	20.6	6	16.2	31	31.0	28	30.4	48	30.0	15	34.1	9	25.7	133	27.7	167	27.4
	ビタミン D 製剤	27	69.2	27	77.1	24	72.7	26	76.5	29	78.4	84	84.0	76	82.6	132	82.5	32	72.7	29	82.9	381	79.4	486	79.8
	経口	15	38.5	17	48.6	7	21.2	15	44.1	17	45.9	50	50.0	42	45.7	61	38.1	32	72.7	22	62.9	219	45.6	278	45.6
	静注	13	33.3	10	28.6	17	51.5	11	32.4	12	32.4	36	36.0	38	41.3	78	48.8	0	0.0	7	20.0	172	35.8	222	36.5
	静注鉄剤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.4	6	6.0	15	16.3	20	12.5	0	0.0	0	0.0	26	5.4	43	7.1
	ESA	35	89.7	30	85.7	29	87.9	29	85.3	32	86.5	87	87.0	86	93.5	149	93.1	42	95.5	29	82.9	430	89.6	548	90.0
合併症 [a)]	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	有	39	100.0	35	100.0	33	100.0	34	100.0	37	100.0	100	100.0	92	100.0	160	100.0	44	100.0	35	100.0	480	100.0	609	100.0
	高血圧	39	100.0	31	88.6	30	90.9	27	79.4	33	89.2	93	93.0	85	92.4	153	95.6	43	97.7	34	97.1	450	93.8	568	93.3
	糖尿病	17	43.6	14	40.0	6	18.2	13	38.2	15	40.5	37	37.0	24	26.1	65	40.6	11	25.0	13	37.1	176	36.7	215	35.3
	便秘	21	53.8	19	54.3	16	48.5	16	47.1	16	43.2	45	45.0	45	48.9	72	45.0	10	22.7	22	62.9	221	46.0	282	46.3
P (mg/dL)	平均，標準偏差	7.36	1.18	7.69	1.32	7.42	0.87	7.57	1.33	7.26	1.35	7.78	1.38	7.59	1.20	5.46	1.06	7.38	0.90	5.01	0.63	6.69	1.57	6.86	1.55
	最小値，最大値	5.2	10.2	4.9	11.0	5.6	9.2	5.3	10.3	3.7	10.2	5.0	12.7	4.8	10.7	3.3	9.5	6.1	9.4	3.6	6.1	3.3	12.7	3.3	12.7
	<3.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	1.9	0	0.0	0	0.0	3	0.6	3	0.5
	3.5≤ ≤6	3	7.7	3	8.6	1	3.0	5	14.7	6	16.2	7	7.0	10	10.9	104	65.0	0	0.0	33	94.3	156	32.5	172	28.2
	6< <8	26	66.7	17	48.6	25	75.8	15	44.1	19	51.4	51	51.0	50	54.3	52	32.5	32	72.7	2	5.7	220	45.8	289	47.5
	8≤	10	25.6	15	42.9	7	21.2	14	41.2	12	32.4	42	42.0	32	34.8	1	0.6	12	27.3	0	0.0	101	21.0	145	23.8
Ca (mg/dL)	平均，標準偏差	8.49	0.46	8.65	0.52	8.59	0.66	8.69	0.52	8.58	0.61	8.95	0.58	8.87	0.54	9.28	0.70	9.08	0.80	9.39	0.50	9.00	0.69	8.96	0.68
	最小値，最大値	7.8	9.6	7.7	9.8	7.6	10.2	7.9	10.0	7.6	10.3	7.6	10.6	7.4	10.1	8.0	11.7	7.7	10.4	8.5	10.8	7.6	11.7	7.4	11.7
	<8.4	16	41.0	9	25.7	15	45.5	11	32.4	15	40.5	13	13.0	13	14.1	13	8.1	11	25.0	0	0.0	88	18.3	116	19.0
	8.4≤ ≤10	23	59.0	26	74.3	17	51.5	23	67.6	20	54.1	84	84.0	78	84.8	127	79.4	27	61.4	31	88.6	358	74.6	456	74.9
	10<	0	0.0	0	0.0	1	3.0	0	0.0	2	5.4	3	3.0	1	1.1	20	12.5	6	13.6	4	11.4	34	7.1	37	6.1
intact-PTH (pg/mL)	平均，標準偏差	277.9	148.9	262.1	139.7	345.0	176.1	262.8	143.3	282.4	140.5	267.4	153.6	302.6	164.9	196.9	138.8	263.4	187.9	179.3	110.6	242.6	154.9	254.1	157.0
	最小値，最大値	31	615	53	509	76	678	24	624	53	605	15	934	42	1030	5	1130	32	1120	14	467	5	1130	5	1130
	<60	2	5.1	2	5.7	0	0.0	2	5.9	1	2.7	4	4.0	1	1.1	19	11.9	3	6.8	4	11.4	36	7.5	38	6.2
	60≤ ≤240	16	41.0	18	51.4	12	36.4	14	41.2	17	45.9	47	47.0	29	31.5	91	56.9	22	50.0	22	62.9	242	50.4	288	47.3
	240<	21	53.8	15	42.9	21	63.6	18	52.9	19	51.4	49	49.0	62	67.4	50	31.3	19	43.2	9	25.7	202	42.1	283	46.5
Kt/V (---)	平均，標準偏差	1.419	0.292	1.471	0.298	1.478	0.300	1.499	0.292	1.430	0.247	1.541	0.297	1.557	0.293	1.431	0.342	---	---	1.549	0.270	1.477	0.314	1.487	0.308
	最小値，最大値	0.88	2.19	1.03	2.25	0.88	2.29	0.91	2.10	0.97	1.92	1.00	2.42	1.00	2.34	0.68	2.62	---	---	1.07	2.19	0.68	2.62	0.68	2.62

表 2.7.3.3-1　被験者の人口統計学的特性～有効性

試験		PA1201 (FAS)										PA1301 (PPS)				PA1302 (FAS)		PA1303 (FAS)		PA1304 (FAS)		全体			
群		750 mg/日		1500 mg/日		2250 mg/日		3000 mg/日		プラセボ		PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		PA21		PA21		PA21合計		全合計	
対象例数		39		35		33		34		37		100		92		160		44		35		480		609	
検査項目		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PCR (g/kg/day)	平均，標準偏差	0.939	0.121	1.000	0.136	0.973	0.159	0.936	0.157	0.951	0.166	0.889	0.126	0.917	0.151	0.872	0.148	---	---	0.879	0.115	0.905	0.144	0.910	0.147
	最小値，最大値	0.70	1.26	0.68	1.23	0.74	1.40	0.70	1.46	0.55	1.23	0.65	1.29	0.50	1.43	0.57	1.49	---	---	0.68	1.13	0.57	1.49	0.50	1.49

a) 内訳は重複集計とした。
b) PA1303 ではドライウェイトの代わりに体重を用いた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本薬の有効性を評価した国内 5 試験（第 II 相臨床試験，第 III 相比較臨床試験，長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験）の結果を評価項目別に示した。

2.7.3.3.2.1 血清リン濃度

各試験における血清リン濃度を表 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-2　各試験における血清リン濃度

試験	群	N[a)]	平均1日投与量(mg/日)		投与開始時 測定値(mg/dL)		最終評価時 測定値(mg/dL)		最終評価時 変化量(mg/dL)		最終評価時目標値達成率[b)]
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	%
PA1201	750 mg/日	39	750	---	7.36	1.18	5.57	1.58	-1.79	1.40	80.6
	1500 mg/日	35	1500	---	7.69	1.32	4.99	1.19	-2.70	1.30	93.8
	2250 mg/日	33	2250	---	7.42	0.87	4.27	1.14	-3.15	1.36	96.9
	3000 mg/日	34	3000	---	7.57	1.33	3.74	1.17	-3.84	1.59	100.0
	プラセボ	37	0	---	7.26	1.35	7.50	1.72	0.24	1.22	35.5
PA1301	PA21	100	1205	435	7.78	1.38	5.01	1.01	-2.78	1.63	82.0
	セベラマー塩酸塩	92	4401	1545	7.59	1.20	5.33	1.03	-2.26	1.40	67.4
PA1302	PA21	160	1141	492	5.46	1.06	5.00	1.17	-0.47	1.31	74.4
PA1303	PA21（治療期）	44	1169	487	7.38	0.90	5.34	0.89	-2.04	1.30	75.0
	PA21（全体）	44	1220	499	7.38	0.90	5.33	1.00	-2.05	1.42	72.7
PA1304	PA21	35	780	118	5.01	0.63	4.89	1.14	-0.13	1.11	77.1

a) N：解析対象集団採用例数を示す。PA1301 は PPS，他は FAS である。

b) 目標値達成率：血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下。PA1201 は 6.0 mg/dL 以下累積達成率。

2.7.3.3.2.1.1 血清リン濃度測定値

1)　第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）

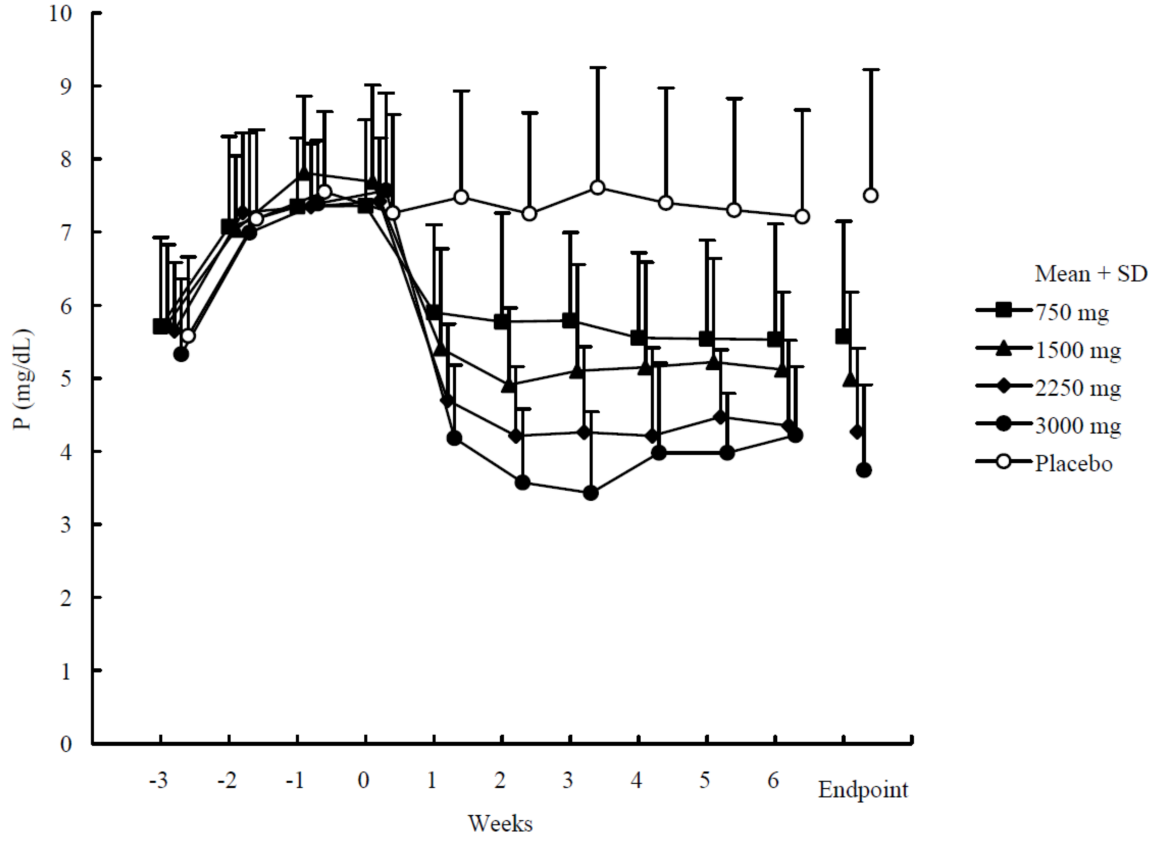
本試験の血清リン濃度の推移を表 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-1 に示した。

最終評価時における血清リン濃度は，プラセボ群 7.50±1.72 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群 5.57±1.58 mg/dL, 1500 mg 群 4.99±1.19 mg/dL, 2250 mg 群 4.27±1.14 mg/dL 及び 3000 mg 群 3.74±1.17 mg/dL であり，いずれの本薬群においても 6.0 mg/dL 以下を示し，CKD-MBD の診療ガイドラインで推奨されている管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。

表 2.7.3.3-3　血清リン濃度測定値～FAS～第 II 相臨床試験

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-3）
単位: mg/dL

群	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max
750 mg	-3	39	5.71	1.22	3.5	5.6	8.9
	-2	39	7.07	1.24	5.2	6.8	10.1
	-1	39	7.35	0.94	6.2	7.2	9.6
	0	39	7.36	1.18	5.2	7.3	10.2
	1	39	5.90	1.20	4.1	5.5	8.6
	2	39	5.77	1.49	3.5	5.6	10.2
	3	38	5.79	1.20	3.7	5.6	9.4
	4	38	5.55	1.17	3.3	5.6	8.3
	5	38	5.54	1.35	2.6	5.4	8.6
	6	37	5.53	1.58	3.3	5.4	9.7
	最終評価時	39	5.57	1.58	3.3	5.4	9.7
1500 mg	-3	35	5.75	1.08	4.0	5.7	7.8
	-2	35	7.03	1.01	5.5	7.0	8.8
	-1	35	7.81	1.05	6.2	7.8	9.9
	0	35	7.69	1.32	4.9	7.6	11.0
	1	35	5.41	1.36	3.2	5.3	8.5
	2	33	4.91	1.05	2.6	4.8	6.9
	3	33	5.10	1.46	2.4	4.9	9.4
	4	31	5.15	1.44	2.9	5.0	8.1
	5	32	5.22	1.42	2.4	5.1	8.7
	6	31	5.12	1.06	3.3	5.2	7.8
	最終評価時	35	4.99	1.19	2.4	5.2	7.8
2250 mg	-3	33	5.65	0.93	3.8	5.7	7.5
	-2	33	7.27	1.09	5.0	7.2	9.1
	-1	33	7.35	0.86	6.2	7.2	9.3
	0	33	7.42	0.87	5.6	7.3	9.2
	1	33	4.70	1.04	3.1	4.6	8.4
	2	29	4.21	0.95	2.5	4.4	6.8
	3	27	4.26	1.17	2.5	4.1	8.5
	4	26	4.21	1.21	2.7	4.0	8.8
	5	24	4.47	0.92	2.9	4.5	7.5
	6	24	4.35	1.17	2.6	4.2	8.5
	最終評価時	33	4.27	1.14	2.6	4.2	8.5
3000 mg	-3	34	5.33	1.03	3.3	5.3	7.7
	-2	34	6.99	1.37	4.6	7.2	9.7
	-1	34	7.39	0.86	6.1	7.3	9.2
	0	34	7.57	1.33	5.3	7.6	10.3
	1	34	4.18	1.00	2.4	4.3	6.1
	2	30	3.57	1.01	1.6	3.4	5.9
	3	26	3.43	1.11	2.1	3.1	6.6
	4	22	3.98	1.23	2.2	3.9	6.3
	5	16	3.98	0.81	2.6	4.0	5.8
	6	15	4.22	0.94	2.9	4.1	6.2
	最終評価時	34	3.74	1.17	2.1	3.8	6.2
プラセボ	-3	37	5.58	1.08	4.1	5.4	8.5
	-2	37	7.18	1.22	4.5	7.4	9.4
	-1	37	7.55	1.10	6.1	7.3	9.8
	0	37	7.26	1.35	3.7	7.3	10.2
	1	37	7.48	1.45	4.3	7.2	9.9
	2	36	7.25	1.38	5.0	7.0	10.2
	3	33	7.61	1.64	4.9	7.2	11.5
	4	33	7.40	1.57	4.8	7.4	11.2
	5	32	7.30	1.53	4.8	7.0	10.6
	6	30	7.21	1.46	4.0	6.9	9.9
	最終評価時	37	7.50	1.72	4.0	7.0	11.2



Time (weeks)		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	Endpoint
N	750 mg	39	39	39	39	39	39	38	38	38	37	39
	1500 mg	35	35	35	35	35	33	33	31	32	31	35
	2250 mg	33	33	33	33	33	29	27	26	24	24	33
	3000 mg	34	34	34	34	34	30	26	22	16	15	34
	Placebo	37	37	37	37	37	36	33	33	32	30	37

図 2.7.3.3-1　血清リン濃度測定値～FAS～第 II 相臨床試験

（Source: 5.3.5.1.1，図 11.4-3）

2)　第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）

本試験の血清リン濃度の推移を表 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-2 に示した。

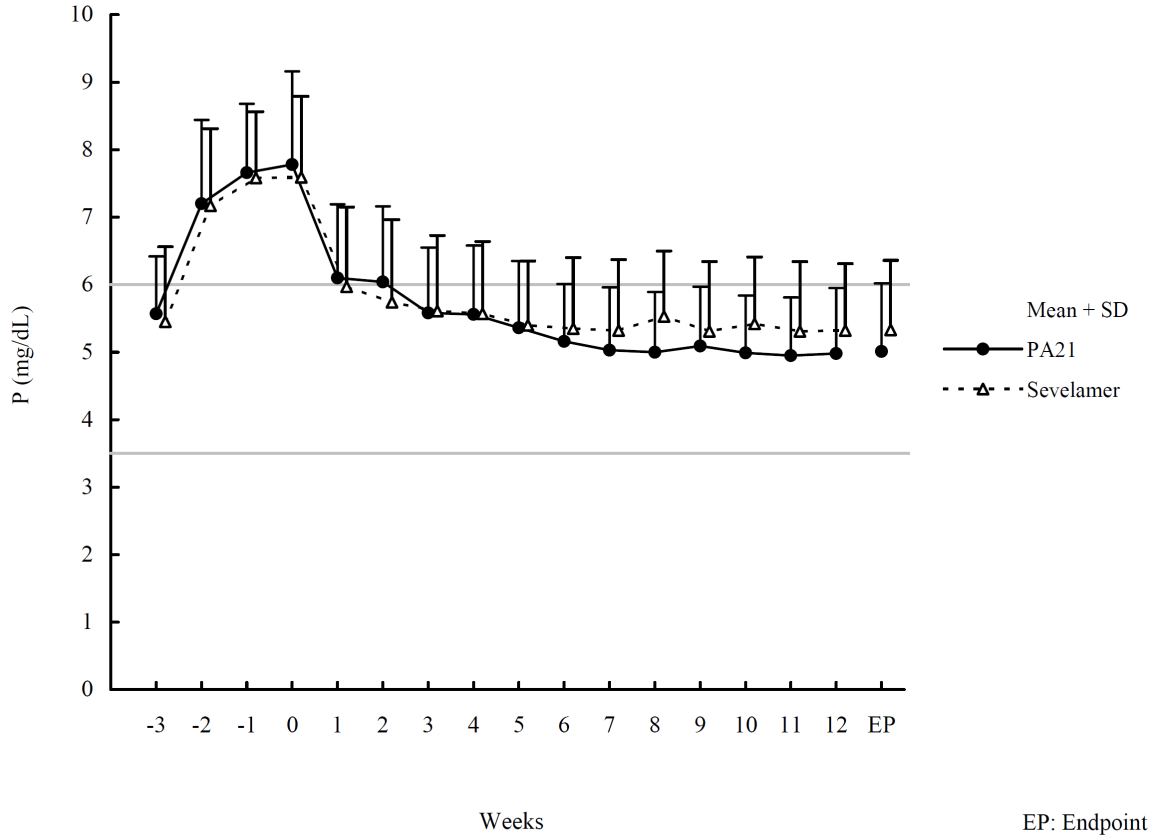
−3 週時の血清リン濃度は，本薬群 5.57±0.85 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），セベラマー塩酸塩群 5.45±1.11 mg/dL であった。washout により血清リン濃度は上昇し，0 週時は本薬群 7.78±1.38 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 7.59±1.20 mg/dL であった。0 週時以降は，血清リン濃度は経時的に低下し，最終評価時の血清リン濃度は，本薬群 5.01±1.01 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.33±1.03 mg/dL であり，CKD-MBD の診療ガイドラインで推奨されている管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。

表 2.7.3.3-4　血清リン濃度測定値～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-2）

単位: mg/dL

群	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-sided 95% confidence interval	
PA21	-3	100	5.57	0.85	3.2	5.5	8.0	5.40	5.74
	-2	99	7.20	1.24	4.6	7.0	10.8	6.95	7.45
	-1	100	7.66	1.02	6.1	7.5	9.9	7.45	7.86
	0	100	7.78	1.38	5.0	7.7	12.7	7.51	8.06
	1	100	6.10	1.09	3.8	5.9	9.2	5.89	6.32
	2	100	6.04	1.12	3.8	5.9	9.1	5.81	6.26
	3	100	5.58	0.97	3.5	5.5	8.4	5.39	5.78
	4	100	5.56	1.02	3.5	5.5	9.7	5.36	5.76
	5	98	5.36	0.99	3.0	5.2	8.3	5.16	5.56
	6	98	5.16	0.85	2.7	5.2	7.3	4.99	5.33
	7	96	5.03	0.93	2.9	5.0	8.0	4.84	5.22
	8	95	5.00	0.89	2.6	5.1	7.4	4.81	5.18
	9	94	5.09	0.88	2.9	5.1	7.7	4.91	5.27
	10	93	4.99	0.85	3.4	4.9	7.9	4.81	5.16
	11	93	4.95	0.86	3.1	4.9	7.7	4.77	5.13
	12	92	4.98	0.97	2.3	5.0	8.1	4.78	5.19
	最終評価時	100	5.01	1.01	2.3	5.0	8.1	4.81	5.21
セベラマー塩酸塩	-3	92	5.45	1.11	3.1	5.3	9.2	5.22	5.68
	-2	92	7.17	1.14	4.7	7.1	10.4	6.94	7.41
	-1	92	7.58	0.98	6.1	7.5	10.0	7.37	7.78
	0	92	7.59	1.20	4.8	7.5	10.7	7.34	7.84
	1	92	5.97	1.18	3.8	5.8	10.1	5.73	6.22
	2	91	5.74	1.22	3.1	5.5	9.2	5.49	5.99
	3	92	5.61	1.12	3.0	5.5	8.9	5.38	5.84
	4	92	5.57	1.07	3.1	5.6	7.8	5.35	5.79
	5	90	5.40	0.95	3.3	5.4	8.5	5.20	5.60
	6	89	5.35	1.05	2.9	5.4	8.5	5.13	5.57
	7	87	5.32	1.05	2.9	5.4	7.5	5.10	5.55
	8	86	5.53	0.97	3.5	5.7	8.1	5.32	5.74
	9	85	5.31	1.03	2.5	5.4	7.8	5.09	5.53
	10	85	5.42	0.99	3.3	5.3	8.9	5.20	5.63
	11	84	5.31	1.03	2.9	5.4	7.8	5.08	5.53
	12	83	5.32	0.99	2.2	5.3	7.3	5.10	5.53
	最終評価時	92	5.33	1.03	2.2	5.3	7.5	5.11	5.54



Weeks		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Endpoint
N	PA21	100	99	100	100	100	100	100	100	98	98	96	95	94	93	93	92	100
	Sevelamer	92	92	92	92	92	91	92	92	90	89	87	86	85	85	84	83	92

図 2.7.3.3-2　血清リン濃度測定値～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-2）

3) 長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）

本試験の血清リン濃度の推移を表 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-3 に示した。

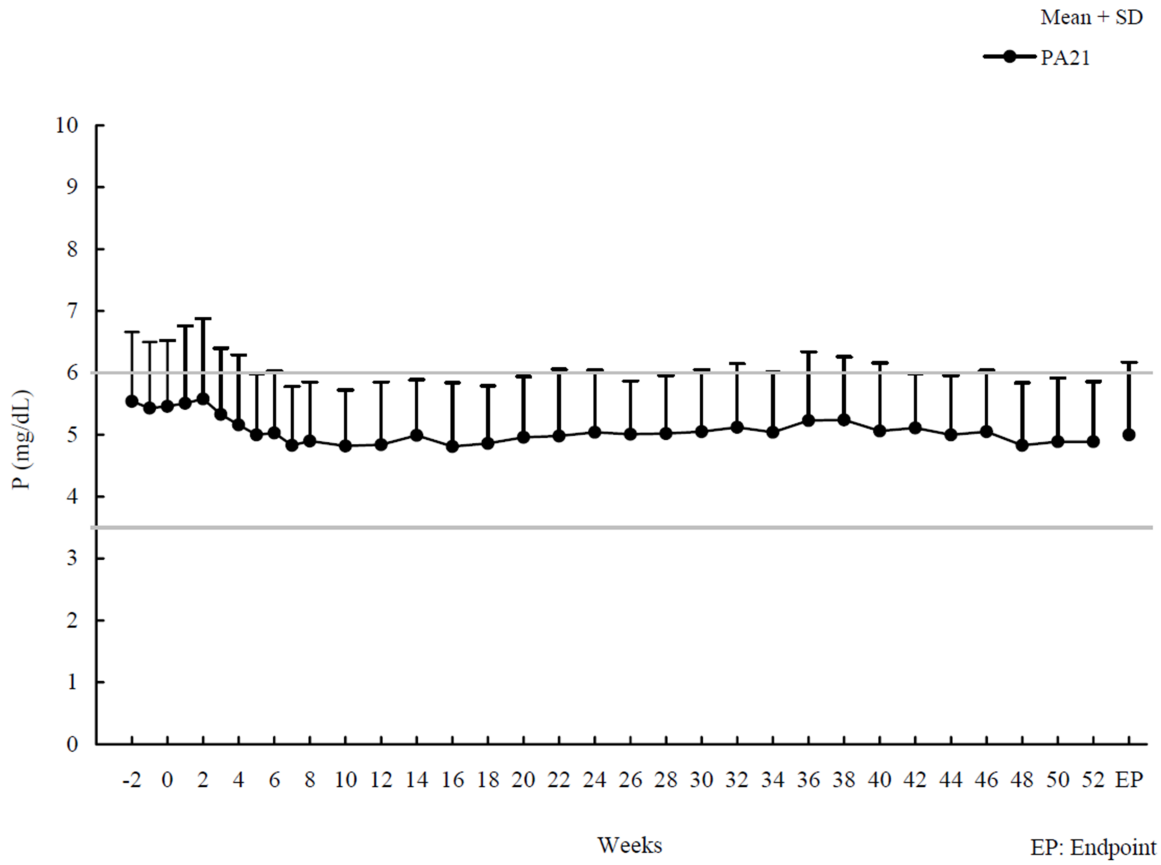
血清リン濃度は，0 週時 5.46±1.06 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 4.84±1.01 mg/dL，28 週時 5.02±0.94 mg/dL，52 週時 4.89±0.97 mg/dL 及び最終評価時 5.00±1.17 mg/dL であり，3 週時以降は 0 週時より低値で推移しており，かつ治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲で維持された。

表 2.7.3.3-5 血清リン濃度測定値～FAS～長期投与試験

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.4-1）

単位: mg/dL

週	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-Sided 95% Confidence Interval	
-2	160	5.54	1.12	3.6	5.4	9.5	5.37	5.72
-1	160	5.43	1.07	3.4	5.3	10.8	5.26	5.59
0	160	5.46	1.06	3.3	5.4	9.5	5.30	5.63
1	160	5.51	1.25	3.1	5.5	10.2	5.32	5.71
2	158	5.58	1.30	2.9	5.4	9.6	5.37	5.78
3	155	5.33	1.07	3.2	5.3	8.9	5.16	5.50
4	154	5.16	1.13	2.8	5.1	9.6	4.98	5.34
5	152	5.00	0.99	2.4	5.0	8.3	4.84	5.16
6	150	5.03	1.00	2.5	4.9	7.6	4.87	5.19
7	149	4.83	0.95	2.6	4.9	7.7	4.68	4.99
8	146	4.90	0.95	2.9	4.9	7.5	4.74	5.05
10	145	4.82	0.90	2.8	4.8	7.2	4.68	4.97
12	142	4.84	1.01	2.5	4.8	7.9	4.67	5.01
14	141	4.99	0.90	3.1	5.0	7.4	4.84	5.14
16	141	4.81	1.03	2.8	4.8	8.5	4.64	4.98
18	140	4.86	0.93	2.8	4.8	7.8	4.71	5.02
20	135	4.96	0.98	3.0	4.9	8.7	4.79	5.13
22	133	4.98	1.08	2.4	4.9	8.2	4.79	5.16
24	128	5.04	1.00	2.2	5.0	7.7	4.87	5.22
26	127	5.01	0.86	2.8	5.0	7.7	4.86	5.16
28	126	5.02	0.94	2.9	4.9	8.3	4.86	5.19
30	125	5.05	1.00	3.3	5.0	7.7	4.87	5.23
32	124	5.12	1.03	3.0	5.1	8.3	4.94	5.30
34	122	5.04	0.97	2.9	5.0	8.3	4.86	5.21
36	121	5.23	1.11	2.7	5.3	8.5	5.03	5.43
38	123	5.24	1.02	3.0	5.1	9.5	5.06	5.43
40	122	5.06	1.10	2.9	4.9	10.7	4.86	5.26
42	121	5.11	0.88	3.1	5.1	7.4	4.95	5.27
44	120	5.00	0.96	3.1	5.0	7.4	4.82	5.17
46	119	5.05	0.99	2.8	5.0	8.0	4.87	5.23
48	118	4.83	1.01	2.9	4.8	9.0	4.65	5.01
50	117	4.89	1.03	2.7	4.8	7.9	4.70	5.08
52	116	4.89	0.97	3.1	4.9	7.5	4.72	5.07
最終評価時	160	5.00	1.17	2.4	4.9	10.2	4.81	5.18



Weeks	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20	22	24
N	160	160	160	160	158	155	154	152	150	149	146	145	142	141	141	140	135	133	128
Weeks	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	Endpoint				
N	127	126	125	124	122	121	123	122	121	120	119	118	117	116	160				

図 2.7.3.3-3　血清リン濃度測定値～FAS～長期投与試験

（Source: 5.3.5.2.1, Figure 11.4-1）

4) 腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）

本試験の血清リン濃度の推移を表 2.7.3.3-6 及び図 2.7.3.3-4 に示した。

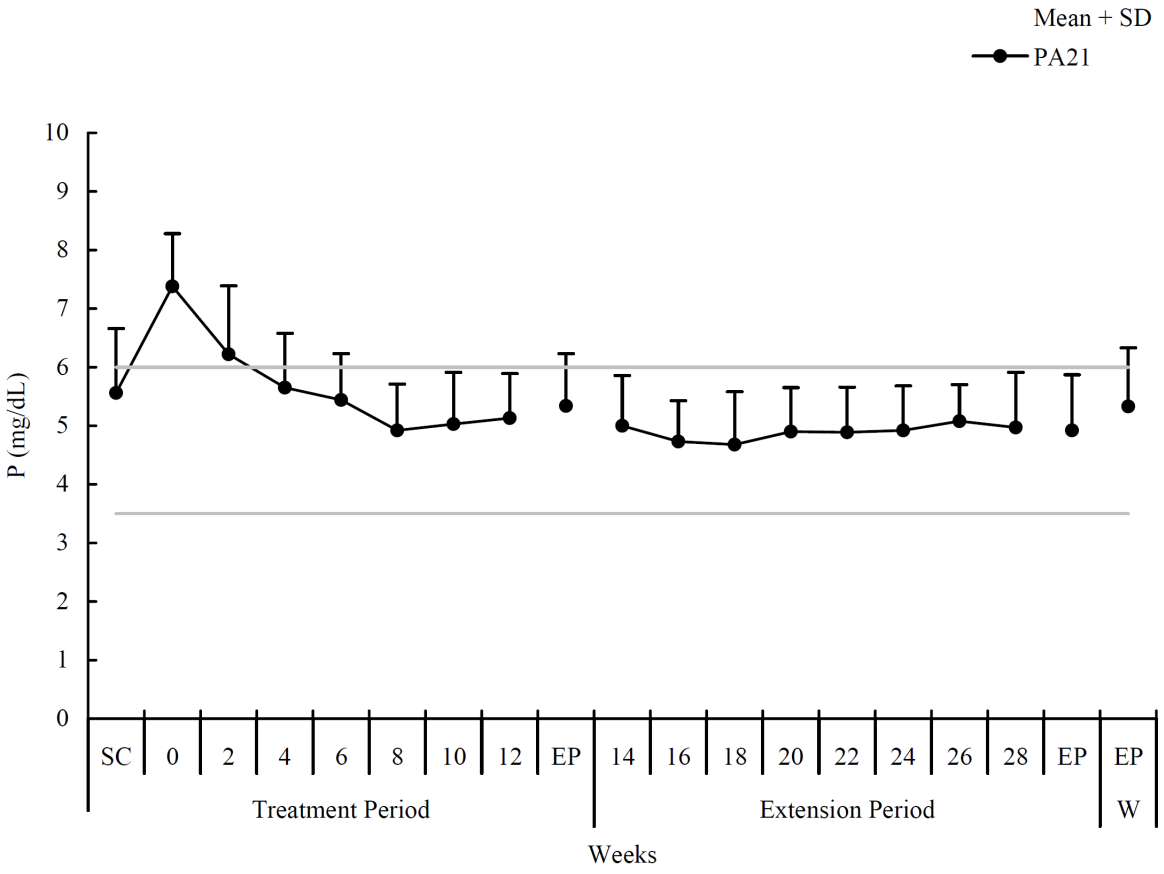
血清リン濃度は，観察期開始時 5.56±1.10 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），0 週時 7.38±0.90 mg/dL，治療期最終評価時 5.34±0.89 mg/dL であり，本薬投与後に CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲に低下した。治療期移行例 44 例のうち 23 例が継続投与期に移行し，継続投与期最終評価時の血清リン濃度は 4.92±0.95 mg/dL，投与後最終評価時 5.33±1.00 mg/dL であり，いずれも管理目標値の範囲であった。また，継続投与期を通じて血清リン濃度は管理目標値の範囲に維持された。

表 2.7.3.3-6 血清リン濃度測定値～FAS～腹膜透析患者対象試験

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.4-1）

単位: mg/dL

期	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-Sided 95% Confidence Interval	
治療期	スクリーニング	44	5.56	1.10	3.3	5.7	8.5	5.23	5.90
	0	44	7.38	0.90	6.1	7.3	9.4	7.10	7.65
	2	44	6.22	1.17	4.5	5.9	9.2	5.86	6.57
	4	42	5.65	0.93	3.7	5.6	7.9	5.36	5.94
	6	39	5.44	0.79	4.0	5.4	7.8	5.19	5.70
	8	38	4.92	0.79	3.3	4.8	6.9	4.66	5.18
	10	37	5.03	0.88	2.9	5.1	7.3	4.73	5.32
	12	37	5.13	0.76	3.6	5.1	6.8	4.87	5.38
	最終評価時	44	5.34	0.89	3.6	5.3	7.1	5.06	5.61
継続投与期	14	23	5.00	0.86	3.0	4.9	6.4	4.62	5.37
	16	23	4.73	0.70	3.6	4.5	6.2	4.42	5.03
	18	23	4.68	0.90	2.6	4.8	6.4	4.29	5.07
	20	22	4.90	0.75	3.7	4.8	6.7	4.56	5.23
	22	22	4.89	0.77	3.3	4.9	6.5	4.54	5.23
	24	22	4.92	0.76	3.8	4.8	6.6	4.59	5.26
	26	22	5.08	0.62	3.3	5.1	6.2	4.80	5.35
	28	22	4.97	0.94	3.5	5.0	7.8	4.55	5.39
	最終評価時	23	4.92	0.95	3.5	4.9	7.8	4.51	5.33
投与後	最終評価時	44	5.33	1.00	3.5	5.1	7.8	5.03	5.63



SC: Screening, EP: Endpoint, W: Whole

Treatment	Weeks	SC	0	2	4	6	8	10	12	Endpoint	
	N	44	44	44	42	39	38	37	37	44	
Extension	Weeks	14	16	18	20	22	24	26	28	Endpoint	Whole EP
	N	23	23	23	22	22	22	22	22	23	44

図 2.7.3.3-4　血清リン濃度測定値～FAS～腹膜透析患者対象試験

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-1）

5) 炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）

本試験の血清リン濃度の推移を表 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-5 に示した。

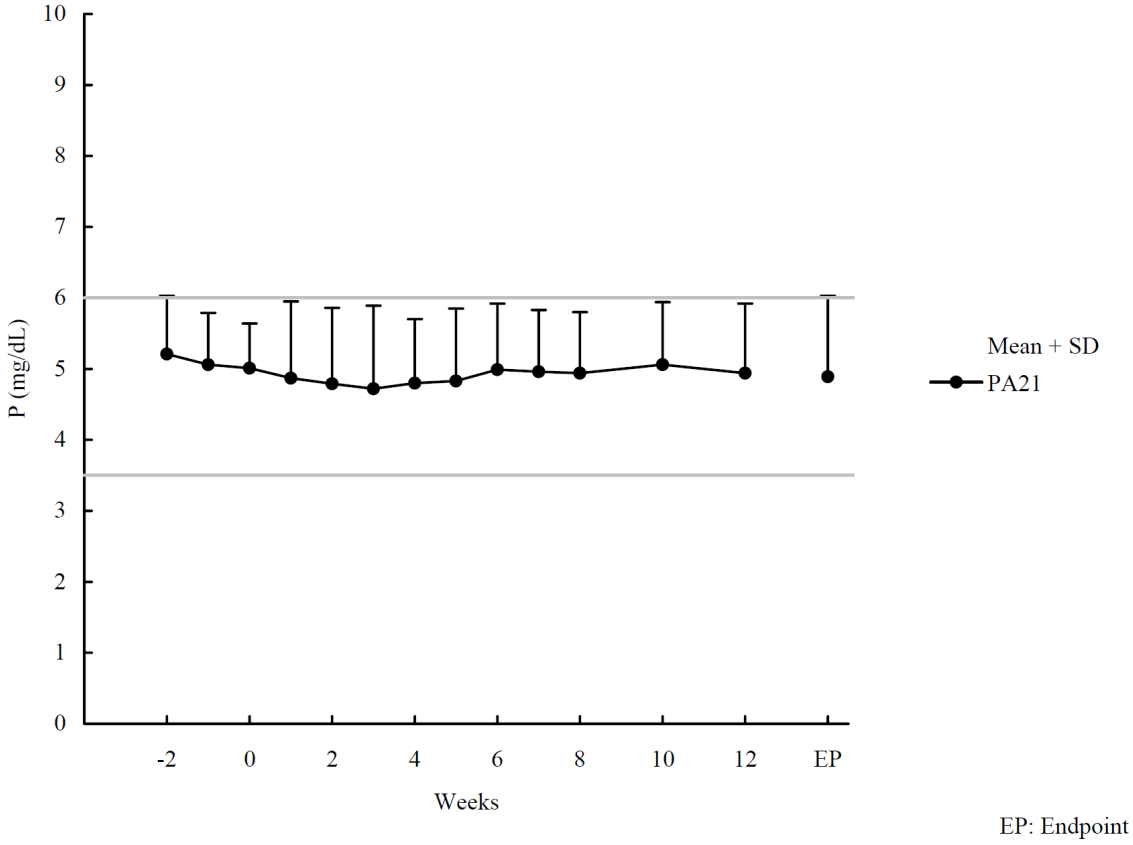
血清リン濃度は，0 週時 5.01±0.63 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），最終評価時 4.89±1.14 mg/dL であり，治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲で維持された。

表 2.7.3.3-7 血清リン濃度測定値～FAS～炭酸カルシウム併用試験

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.4-1）

単位: mg/dL

週	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-Sided 95% Confidence Interval	
-2	35	5.21	0.82	3.0	5.2	6.8	4.93	5.49
-1	35	5.06	0.73	3.5	5.2	6.4	4.81	5.31
0	35	5.01	0.63	3.6	5.0	6.1	4.80	5.23
1	35	4.87	1.08	3.2	4.7	7.5	4.49	5.24
2	35	4.79	1.07	2.5	4.8	6.9	4.43	5.16
3	35	4.72	1.17	2.6	4.9	7.7	4.32	5.12
4	33	4.80	0.90	3.4	4.8	6.4	4.48	5.12
5	32	4.83	1.02	2.5	4.8	7.2	4.46	5.19
6	32	4.99	0.93	3.1	5.1	7.2	4.66	5.33
7	31	4.96	0.87	3.3	5.2	6.6	4.64	5.28
8	31	4.94	0.86	3.0	5.0	6.4	4.62	5.25
10	31	5.06	0.88	3.1	5.0	7.1	4.74	5.38
12	30	4.94	0.98	3.3	5.1	7.5	4.58	5.30
最終評価時	35	4.89	1.14	2.6	5.0	7.5	4.50	5.28



Weeks	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	Endpoint
N	35	35	35	35	35	35	33	32	32	31	31	31	30	35

図 2.7.3.3-5　血清リン濃度測定値～FAS～炭酸カルシウム併用試験

（Source: 5.3.5.2.3, Figure 11.4-1）

2.7.3.3.2.1.2 血清リン濃度変化量

1)　第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）

本試験の血清リン濃度の変化量（各評価時点血清リン濃度−0 週時血清リン濃度）を表 2.7.3.3-8 及び図 2.7.3.3-6 に示した。

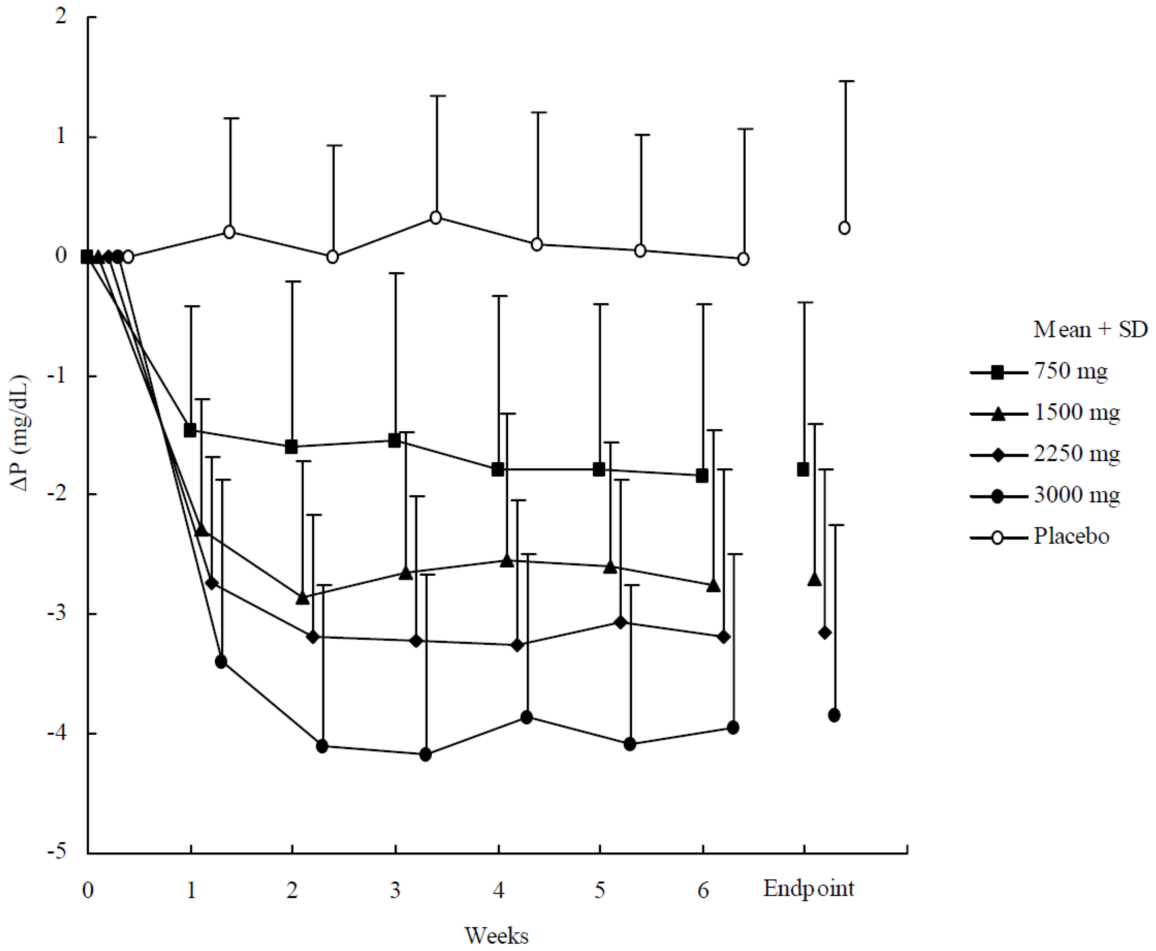
0 週から最終評価時の血清リン濃度の変化量は，プラセボ群 0.24±1.22 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群−1.79±1.40 mg/dL, 1500 mg 群−2.70±1.30 mg/dL, 2250 mg 群−3.15±1.36 mg/dL 及び 3000 mg 群−3.84±1.59 mg/dL であり，いずれの本薬群においても，プラセボ群と比較して有意な差が認められた（2 標本 t 検定：各群及び各評価時期 P<0.001）。

表 2.7.3.3-8　血清リン濃度変化量～FAS～第 II 相臨床試験

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-2）

単位: mg/dL

群	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-Sided 95% Confidence Interval	
750 mg	1	39	-1.46	1.04	-3.6	-1.5	1.1	-1.80	-1.12
	2	39	-1.59	1.38	-4.6	-1.7	1.1	-2.04	-1.14
	3	38	-1.54	1.40	-4.6	-1.7	2.1	-2.00	-1.08
	4	38	-1.78	1.44	-6.7	-1.7	1.2	-2.25	-1.31
	5	38	-1.79	1.39	-5.6	-1.8	1.0	-2.25	-1.33
	6	37	-1.83	1.42	-4.8	-2.0	1.5	-2.30	-1.36
	最終評価時	39	-1.79	1.40	-4.8	-1.8	1.5	-2.24	-1.33
1500 mg	1	35	-2.28	1.08	-4.2	-2.2	0.7	-2.65	-1.91
	2	33	-2.85	1.13	-5.4	-3.0	0.5	-3.25	-2.44
	3	33	-2.65	1.17	-5.4	-2.8	0.3	-3.07	-2.24
	4	31	-2.55	1.24	-4.7	-2.6	0.4	-3.00	-2.09
	5	32	-2.59	1.03	-4.8	-2.6	-0.7	-2.96	-2.22
	6	31	-2.75	1.30	-5.4	-2.8	0.8	-3.22	-2.27
	最終評価時	35	-2.70	1.30	-5.4	-2.8	0.8	-3.15	-2.26
2250 mg	1	33	-2.73	1.05	-4.6	-3.0	-0.1	-3.10	-2.36
	2	29	-3.19	1.03	-5.3	-3.2	-0.7	-3.58	-2.79
	3	27	-3.22	1.21	-5.1	-3.1	0.0	-3.70	-2.74
	4	26	-3.25	1.20	-5.6	-3.4	0.3	-3.73	-2.76
	5	24	-3.07	1.19	-6.0	-3.0	-1.0	-3.58	-2.57
	6	24	-3.19	1.40	-6.3	-3.4	0.0	-3.78	-2.60
	最終評価時	33	-3.15	1.36	-6.3	-3.4	0.0	-3.63	-2.67
3000 mg	1	34	-3.39	1.52	-7.0	-3.1	0.4	-3.92	-2.86
	2	30	-4.10	1.34	-7.4	-4.1	-1.5	-4.60	-3.60
	3	26	-4.17	1.50	-7.4	-4.1	1.0	-4.77	-3.56
	4	22	-3.86	1.36	-6.6	-4.0	0.3	-4.46	-3.26
	5	16	-4.09	1.34	-6.6	-4.0	-0.6	-4.81	-3.38
	6	15	-3.95	1.45	-5.6	-4.0	0.6	-4.75	-3.14
	最終評価時	34	-3.84	1.59	-7.4	-3.9	0.6	-4.39	-3.28
プラセボ	1	37	0.21	0.94	-1.3	0.2	2.3	-0.10	0.52
	2	36	-0.01	0.94	-2.0	0.0	2.2	-0.33	0.31
	3	33	0.32	1.02	-1.5	0.3	3.0	-0.05	0.68
	4	33	0.10	1.11	-2.3	0.0	3.0	-0.29	0.50
	5	32	0.04	0.97	-2.7	-0.1	2.1	-0.31	0.39
	6	30	-0.03	1.09	-2.6	0.1	1.9	-0.43	0.38
	最終評価時	37	0.24	1.22	-2.6	0.3	3.0	-0.17	0.64



Time (weeks)		1	2	3	4	5	6	Endpoint
N	750 mg	39	39	38	38	38	37	39
	1500 mg	35	33	33	31	32	31	35
	2250 mg	33	29	27	26	24	24	33
	3000 mg	34	30	26	22	16	15	34
	Placebo	37	36	33	33	32	30	37

図 2.7.3.3-6　血清リン濃度変化量～FAS～第 II 相臨床試験

（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-2）

2) 第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）

本試験の血清リン濃度の変化量（各評価時点血清リン濃度−0 週時血清リン濃度）を表 2.7.3.3-9 及び図 2.7.3.3-7 に示した。

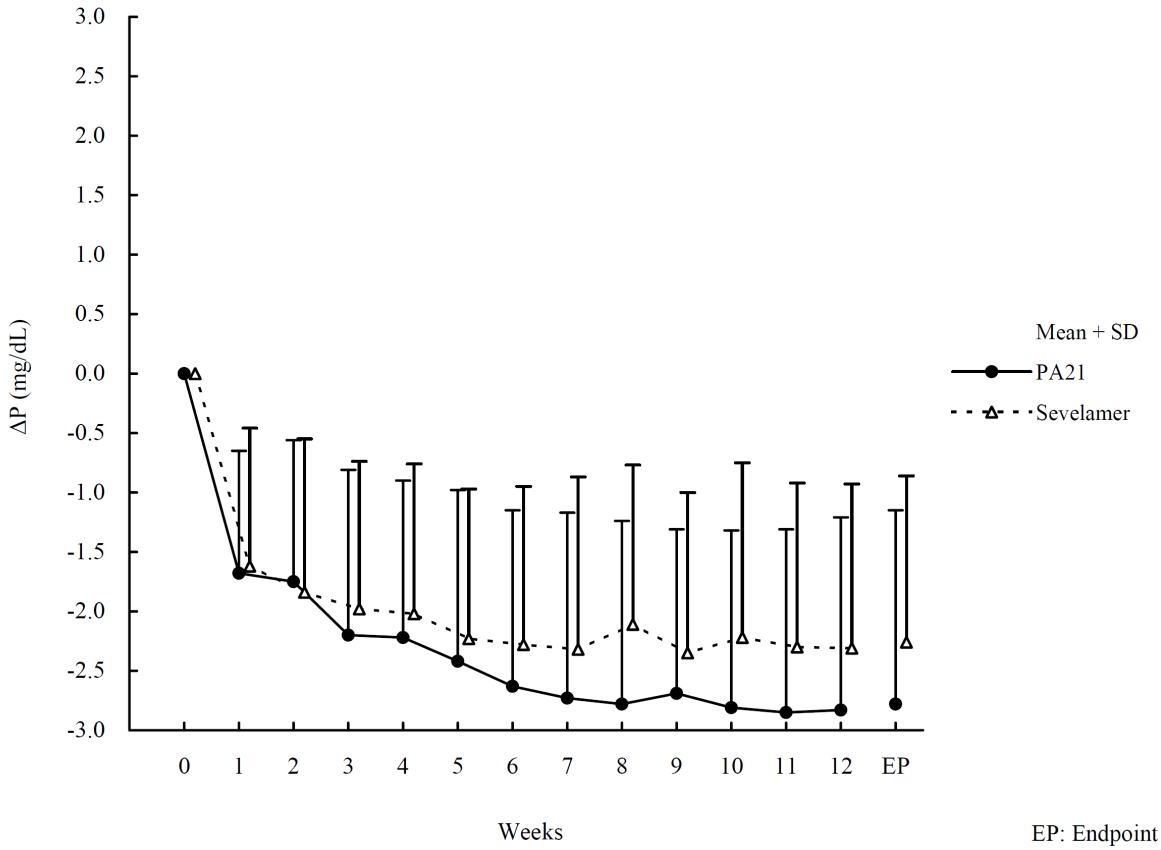
血清リン濃度の変化量は，1 週時 PA21 群−1.68±1.03 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），セベラマー塩酸塩群−1.62±1.16 mg/dL，最終評価時 PA21 群−2.78±1.63 mg/dL，セベラマー塩酸塩群−2.26±1.40 mg/dL であり，両投与群で投与 1 週時から血清リン濃度低下が認められ，投与期間を通して維持された。

表 2.7.3.3-9 血清リン濃度変化量～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-3）

単位: mg/dL

群	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-sided 95% confidence interval	
PA21	1	100	-1.68	1.03	-4.4	-1.6	1.2	-1.88	-1.47
	2	100	-1.75	1.19	-4.5	-1.8	2.1	-1.98	-1.51
	3	100	-2.20	1.39	-7.3	-2.0	1.7	-2.47	-1.92
	4	100	-2.22	1.32	-5.9	-2.1	1.2	-2.48	-1.96
	5	98	-2.42	1.44	-6.1	-2.1	0.4	-2.71	-2.14
	6	98	-2.63	1.48	-7.4	-2.7	0.1	-2.92	-2.33
	7	96	-2.73	1.56	-7.5	-2.7	1.0	-3.05	-2.41
	8	95	-2.78	1.54	-7.4	-2.7	1.1	-3.09	-2.46
	9	94	-2.69	1.38	-6.1	-2.7	0.3	-2.97	-2.41
	10	93	-2.81	1.49	-7.8	-2.9	1.6	-3.12	-2.51
	11	93	-2.85	1.54	-7.5	-3.0	1.4	-3.16	-2.53
	12	92	-2.83	1.62	-9.1	-2.8	0.5	-3.17	-2.50
	最終評価時	100	-2.78	1.63	-9.1	-2.7	1.4	-3.10	-2.45
セベラマー塩酸塩	1	92	-1.62	1.16	-4.6	-1.6	1.2	-1.86	-1.38
	2	91	-1.84	1.29	-5.3	-1.9	1.9	-2.11	-1.57
	3	92	-1.98	1.24	-5.9	-1.8	1.9	-2.24	-1.72
	4	92	-2.02	1.26	-5.2	-1.9	1.1	-2.28	-1.76
	5	90	-2.23	1.26	-5.4	-2.2	0.0	-2.49	-1.96
	6	89	-2.28	1.33	-5.0	-2.3	0.3	-2.56	-2.00
	7	87	-2.32	1.45	-5.4	-2.4	1.4	-2.63	-2.01
	8	86	-2.11	1.34	-5.5	-1.9	0.4	-2.40	-1.82
	9	85	-2.35	1.35	-5.7	-2.3	1.3	-2.64	-2.06
	10	85	-2.22	1.47	-5.4	-2.1	0.8	-2.54	-1.90
	11	84	-2.30	1.38	-5.5	-2.0	1.1	-2.60	-2.01
	12	83	-2.31	1.38	-5.2	-2.3	0.5	-2.62	-2.01
	最終評価時	92	-2.26	1.40	-5.2	-2.2	1.1	-2.55	-1.97



Weeks		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Endpoint
N	PA21	100	100	100	100	98	98	96	95	94	93	93	92	100
	Sevelamer	92	91	92	92	90	89	87	86	85	85	84	83	92

図 2.7.3.3-7　血清リン濃度変化量～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-3）

3) 腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）

本試験の血清リン濃度の変化量（各評価時点血清リン濃度−0 週時血清リン濃度）を表 2.7.3.3-10 及び図 2.7.3.3-8 に示した。

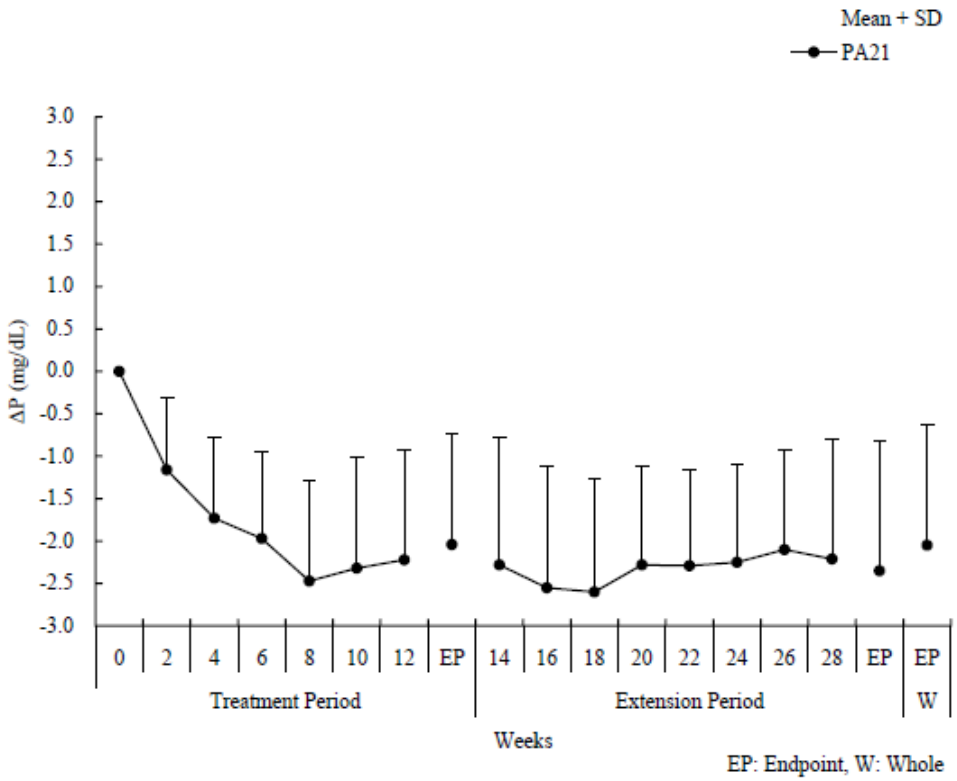
血清リン濃度の変化量は，治療期最終評価時−2.04±1.30 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），継続投与期最終評価時−2.35±1.54 mg/dL，投与後最終評価時−2.05±1.42 mg/dL であった。投与 2 週時から血清リン濃度低下が認められ，投与期間を通して維持された。

表 2.7.3.3-10 血清リン濃度変化量～FAS～腹膜透析患者対象試験

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.4-2）

単位: mg/dL

期	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-Sided 95% Confidence Interval	
治療期	2	44	-1.16	0.84	-3.6	-1.0	0.8	-1.41	-0.90
	4	42	-1.73	0.95	-3.6	-1.8	0.6	-2.02	-1.43
	6	39	-1.97	1.02	-4.2	-1.9	0.0	-2.30	-1.64
	8	38	-2.47	1.19	-5.2	-2.4	0.7	-2.87	-2.08
	10	37	-2.32	1.30	-4.8	-2.1	1.2	-2.75	-1.89
	12	37	-2.22	1.29	-5.1	-2.1	0.2	-2.65	-1.79
	最終評価時	44	-2.04	1.30	-5.1	-2.0	0.6	-2.43	-1.64
継続投与期	14	23	-2.28	1.50	-5.6	-2.1	0.3	-2.93	-1.63
	16	23	-2.55	1.43	-5.2	-2.1	-0.3	-3.17	-1.93
	18	23	-2.60	1.33	-5.5	-2.4	-0.3	-3.17	-2.02
	20	22	-2.28	1.17	-5.1	-2.4	0.3	-2.80	-1.76
	22	22	-2.29	1.13	-4.5	-2.3	0.0	-2.79	-1.79
	24	22	-2.25	1.15	-5.0	-2.1	-0.3	-2.77	-1.74
	26	22	-2.10	1.17	-4.8	-1.7	-0.7	-2.62	-1.58
	28	22	-2.21	1.41	-5.9	-2.0	0.7	-2.83	-1.58
	最終評価時	23	-2.35	1.54	-5.9	-2.2	0.7	-3.02	-1.69
投与後	最終評価時	44	-2.05	1.42	-5.9	-1.7	0.7	-2.48	-1.61



Treatment	Weeks	2	4	6	8	10	12	Endpoint			
	N	44	42	39	38	37	37	44			
Extension	Weeks	14	16	18	20	22	24	26	28	Endpoint	Whole EP
	N	23	23	23	22	22	22	22	22	23	44

図 2.7.3.3-8　血清リン濃度変化量～FAS～腹膜透析患者対象試験

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-2）

2.7.3.3.2.1.3 血清リン濃度目標値達成率

1)　第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）

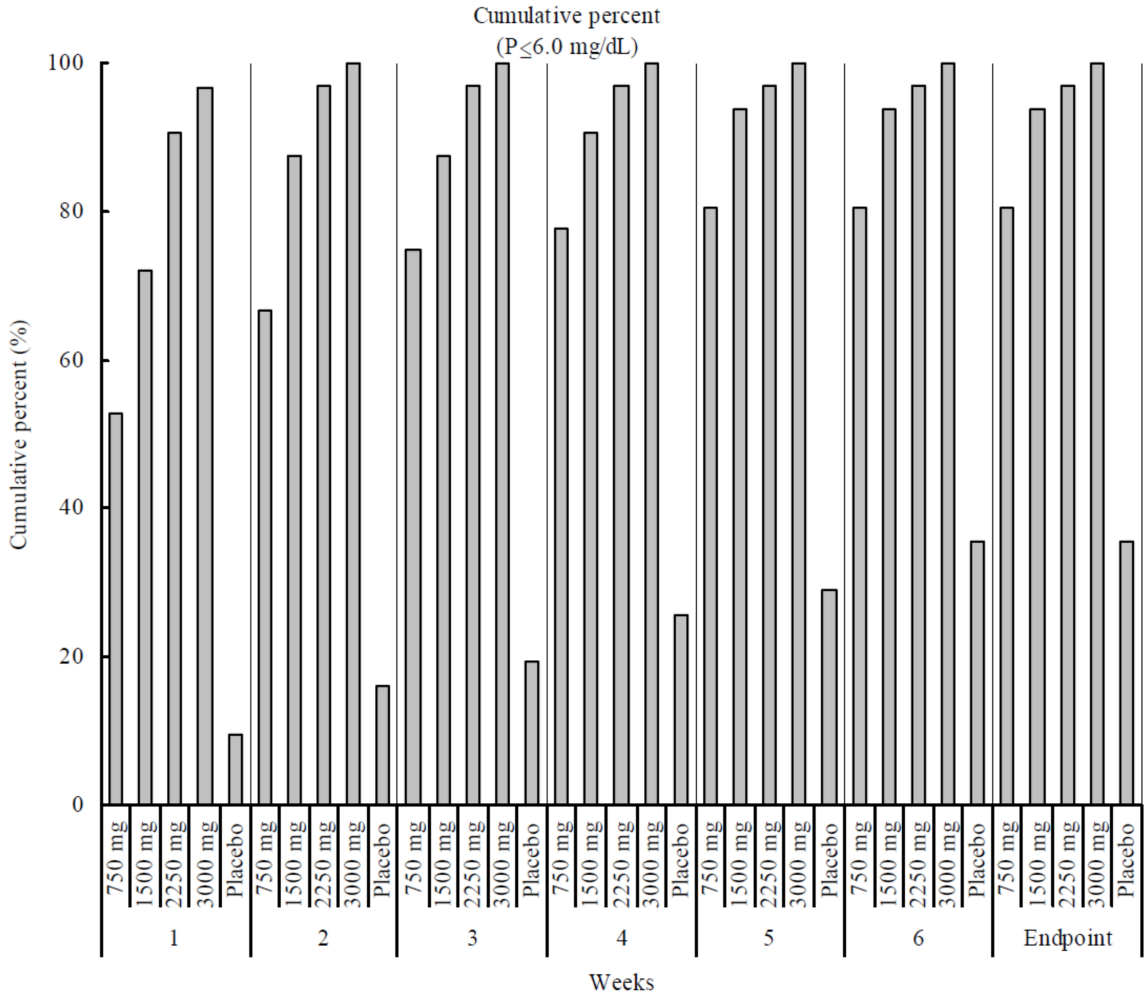
血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 以下）累積達成率を表 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-9 に示した。

血清リン濃度目標値（6.0 mg/dL 以下）累積達成率は，1 週時はプラセボ群 9.7%に対して，本薬 750 mg 群 52.8%, 1500 mg 群 71.9%, 2250 mg 群 90.6%及び 3000 mg 群 96.6%，最終評価時はプラセボ群 35.5%に対して，本薬 750 mg 群 80.6%, 1500 mg 群 93.8%, 2250 mg 群 96.9%及び 3000 mg 群 100.0%であり，Fisher の直接確率計算法を用いてプラセボ群と本薬各群との比較を行った結果，すべての本薬群でプラセボ群と比較して有意な差が認められた（各群 P<0.001）。

表 2.7.3.3-11　血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 以下）累積達成率～FAS～第 II 相臨床試験

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-4）

週	群	N	Cumulative percent (P≤6.0 mg/dL)				Difference (PA21 – プラセボ)				Cochran-Armitage
			n	%	Two-Sided 95% Confidence Interval		%	Two-Sided 95% Confidence Interval		Fisher's exact test	
1	750 mg	36	19	52.8	35.5	69.6	43.1	23.8	62.4	P<0.001	P<0.001
	1500 mg	32	23	71.9	53.3	86.3	62.2	43.5	80.9	P<0.001	
	2250 mg	32	29	90.6	75.0	98.0	80.9	66.4	95.4	P<0.001	
	3000 mg	29	28	96.6	82.2	99.9	86.9	74.5	99.2	P<0.001	
	プラセボ	31	3	9.7	2.0	25.8	---	---	---	---	
2	750 mg	36	24	66.7	49.0	81.4	50.5	30.4	70.7	P<0.001	P<0.001
	1500 mg	32	28	87.5	71.0	96.5	71.4	54.1	88.7	P<0.001	
	2250 mg	32	31	96.9	83.8	99.9	80.7	66.5	95.0	P<0.001	
	3000 mg	29	29	100.0	88.1	100.0	83.9	70.9	96.8	P<0.001	
	プラセボ	31	5	16.1	5.5	33.7	---	---	---	---	
3	750 mg	36	27	75.0	57.8	87.9	55.6	35.8	75.5	P<0.001	P<0.001
	1500 mg	32	28	87.5	71.0	96.5	68.1	50.1	86.2	P<0.001	
	2250 mg	32	31	96.9	83.8	99.9	77.5	62.4	92.7	P<0.001	
	3000 mg	29	29	100.0	88.1	100.0	80.6	66.7	94.6	P<0.001	
	プラセボ	31	6	19.4	7.5	37.5	---	---	---	---	
4	750 mg	36	28	77.8	60.8	89.9	52.0	31.4	72.5	P<0.001	P<0.001
	1500 mg	32	29	90.6	75.0	98.0	64.8	46.4	83.2	P<0.001	
	2250 mg	32	31	96.9	83.8	99.9	71.1	54.5	87.6	P<0.001	
	3000 mg	29	29	100.0	88.1	100.0	74.2	58.8	89.6	P<0.001	
	プラセボ	31	8	25.8	11.9	44.6	---	---	---	---	
5	750 mg	36	29	80.6	64.0	91.8	51.5	31.0	72.1	P<0.001	P<0.001
	1500 mg	32	30	93.8	79.2	99.2	64.7	46.7	82.8	P<0.001	
	2250 mg	32	31	96.9	83.8	99.9	67.8	50.8	84.9	P<0.001	
	3000 mg	29	29	100.0	88.1	100.0	71.0	55.0	86.9	P<0.001	
	プラセボ	31	9	29.0	14.2	48.0	---	---	---	---	
6	750 mg	36	29	80.6	64.0	91.8	45.1	23.8	66.3	P<0.001	P<0.001
	1500 mg	32	30	93.8	79.2	99.2	58.3	39.5	77.1	P<0.001	
	2250 mg	32	31	96.9	83.8	99.9	61.4	43.5	79.3	P<0.001	
	3000 mg	29	29	100.0	88.1	100.0	64.5	47.7	81.4	P<0.001	
	プラセボ	31	11	35.5	19.2	54.6	---	---	---	---	
最終評価時	750 mg	36	29	80.6	64.0	91.8	45.1	23.8	66.3	P<0.001	P<0.001
	1500 mg	32	30	93.8	79.2	99.2	58.3	39.5	77.1	P<0.001	
	2250 mg	32	31	96.9	83.8	99.9	61.4	43.5	79.3	P<0.001	
	3000 mg	29	29	100.0	88.1	100.0	64.5	47.7	81.4	P<0.001	
	プラセボ	31	11	35.5	19.2	54.6	---	---	---	---	



Group	N
750 mg	36
1500 mg	32
2250 mg	32
3000 mg	29
Placebo	31

図 2.7.3.3-9　血清リン濃度の目標値（6.0 mg/dL 以下）累積達成率～FAS～第 II 相臨床試験

（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-4）

2)　第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）

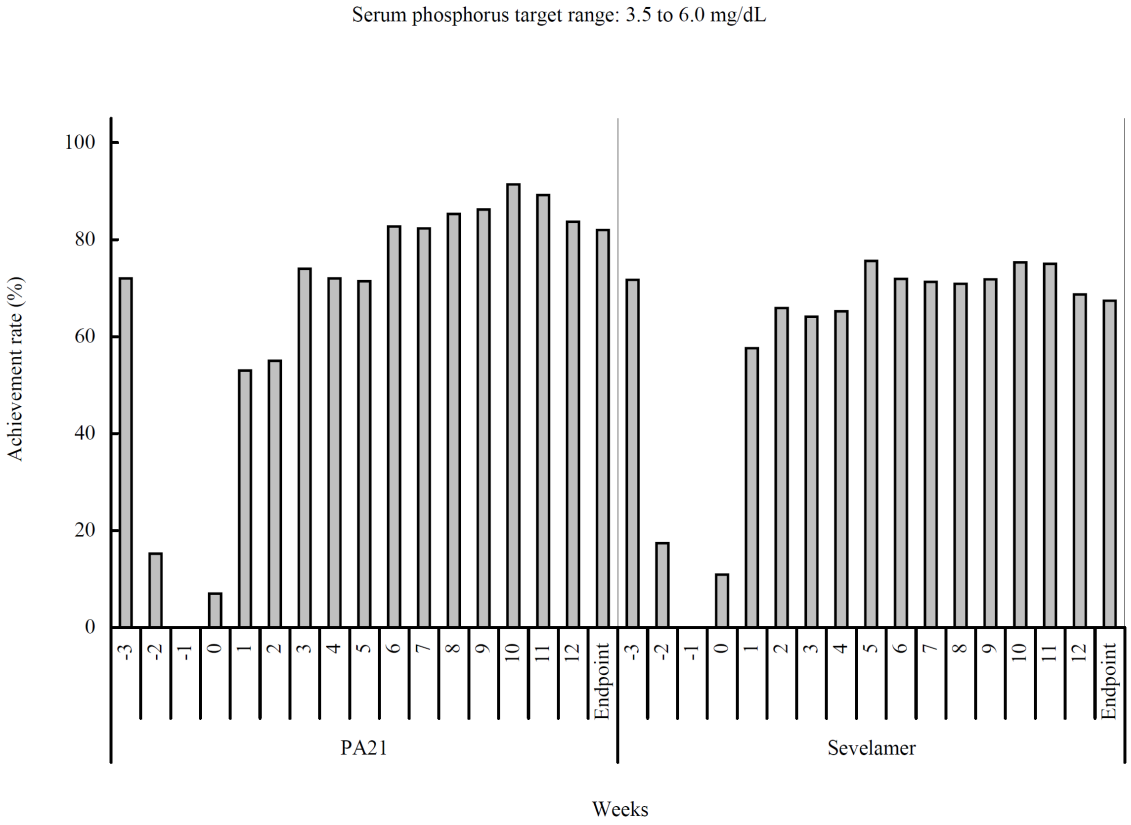
血清リン濃度の目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率を表 2.7.3.3-12 及び図 2.7.3.3-10 に示した。

最終評価時の血清リン濃度の目標値達成率は PA21 群 82.0%，セベラマー塩酸塩群 67.4%であった。また，PA21 群では投与 6 週時以降，いずれの評価時期においても 80%以上の目標値達成率であった。

表 2.7.3.3-12　血清リン濃度の目標値達成率～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-4）

群	週	N	P (mg/dL)							
			<3.5		3.5≤ ≤6.0				6.0<	
			n	%	n	%	Two-sided 95% confidence interval		n	%
PA21	-3	100	1	1.0	72	72.0	62.1	80.5	27	27.0
	-2	99	0	0.0	15	15.2	8.7	23.8	84	84.8
	-1	100	0	0.0	0	0.0	0.0	3.6	100	100.0
	0	100	0	0.0	7	7.0	2.9	13.9	93	93.0
	1	100	0	0.0	53	53.0	42.8	63.1	47	47.0
	2	100	0	0.0	55	55.0	44.7	65.0	45	45.0
	3	100	0	0.0	74	74.0	64.3	82.3	26	26.0
	4	100	0	0.0	72	72.0	62.1	80.5	28	28.0
	5	98	1	1.0	70	71.4	61.4	80.1	27	27.6
	6	98	2	2.0	81	82.7	73.7	89.6	15	15.3
	7	96	4	4.2	79	82.3	73.2	89.3	13	13.5
	8	95	5	5.3	81	85.3	76.5	91.7	9	9.5
	9	94	1	1.1	81	86.2	77.5	92.4	12	12.8
	10	93	1	1.1	85	91.4	83.8	96.2	7	7.5
	11	93	3	3.2	83	89.2	81.1	94.7	7	7.5
	12	92	6	6.5	77	83.7	74.5	90.6	9	9.8
	最終評価時	100	7	7.0	82	82.0	73.1	89.0	11	11.0
セベラマー塩酸塩	-3	92	3	3.3	66	71.7	61.4	80.6	23	25.0
	-2	92	0	0.0	16	17.4	10.3	26.7	76	82.6
	-1	92	0	0.0	0	0.0	0.0	3.9	92	100.0
	0	92	0	0.0	10	10.9	5.3	19.1	82	89.1
	1	92	0	0.0	53	57.6	46.9	67.9	39	42.4
	2	91	1	1.1	60	65.9	55.3	75.5	30	33.0
	3	92	1	1.1	59	64.1	53.5	73.9	32	34.8
	4	92	2	2.2	60	65.2	54.6	74.9	30	32.6
	5	90	1	1.1	68	75.6	65.4	84.0	21	23.3
	6	89	5	5.6	64	71.9	61.4	80.9	20	22.5
	7	87	3	3.4	62	71.3	60.6	80.5	22	25.3
	8	86	0	0.0	61	70.9	60.1	80.2	25	29.1
	9	85	4	4.7	61	71.8	61.0	81.0	20	23.5
	10	85	1	1.2	64	75.3	64.7	84.0	20	23.5
	11	84	4	4.8	63	75.0	64.4	83.8	17	20.2
	12	83	4	4.8	57	68.7	57.6	78.4	22	26.5
	最終評価時	92	4	4.3	62	67.4	56.8	76.8	26	28.3



Weeks		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Endpoint
N	PA21	100	99	100	100	100	100	100	100	98	98	96	95	94	93	93	92	100
	Sevelamer	92	92	92	92	92	91	92	92	90	89	87	86	85	85	84	83	92

図 2.7.3.3-10　血清リン濃度の目標値達成率～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-4）