

審査報告書

平成 28 年 1 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	キックリンカプセル 250mg
[一 般 名]	ビキサロマー
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 17 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にビキサロマーを 250mg 含有するカプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (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 28 年 1 月 19 日

[販 売 名] キックリンカプセル 250mg
[一 般 名] ビキサロマー
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 17 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、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果] 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

(下線部変更)

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

(変更なし)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	キックリンカプセル 250mg
[一 般 名]	ビキサロマー
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 17 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にビキサロマーを 250mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<u>慢性腎臓病患者における高リン血症の改善</u> (下線部変更)
[申請時用法・用量]	通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、品質に関する新たな資料は提出されていない。

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¹。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、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²。このような背景から、本邦におけるガイドライン³では、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。

現在、本邦において ND 患者に使用できる経口リン吸着薬としては沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物及びクエン酸第二鉄水和物があり、個々の患者の状況に応じて選択されている。

ビキサロマー（以下、「本薬」）は、陽性荷電状態のアミノ基を介するイオン結合及び水素結合により消化管内で食物由来のリン酸と結合し、体内へのリン吸収を抑制する非吸収性のアミン機能性ポリマーである。本薬は本邦において、2012 年 3 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」を効能・効果として承認されている。

今般、申請者は、高リン血症を呈する ND 患者を対象とした国内第 III 相比較試験及び長期投与試験により、当該患者に対する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認

¹ Kidney Int 71: 31-38, 2007

² J Am Soc Nephrol 16: 520-528, 2005、Am J Nephrol 27: 152-158, 2007、Nephrol Dial Transplant 22: 2909-2916, 2007 等

³ 「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」（日本透析医学会編、透析会誌 45 : 301-356, 2012）、「CKD 診療ガイド 2012」（日本腎臓学会編、日腎会誌 54: 1031-1189, 2012）

事項一部変更承認申請を行った。

なお、本薬は、2015年11月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 非臨床に関する資料

ビキサロマー（以下、「本薬」）の非臨床薬理試験及び非臨床薬物動態試験はキックリンカプセル 250mg の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから（「キックリンカプセル 250mg 審査報告書（平成 24 年 2 月 14 日）」参照）、新たな非臨床薬理試験及び非臨床薬物動態試験に関する資料は提出されていない。毒性試験について、ラット 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1-1：試験番号 1585TX0012）が新たに提出されたものの⁴、本薬投与による腫瘍性変化の発生頻度の増加は認められなかったことから、特段問題ないと考える。

3. 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

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する新たな資料は提出されていない。

（ii）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（第 III 相比較試験及び長期投与試験）が提出された。

（1）第 III 相比較試験（5.3.5.1-1：試験番号 CL-0101 <2012 年 10 月～2014 年 5 月>）

20 歳以上の高リン血症を呈する保存期慢性腎臓病（以下、「ND」）患者（表 1）（目標症例数 160 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 48 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間の前観察期（washout 期）⁵後に、表 2 に従い本薬又はプラセボを 1 日 3 回 12 週間食直前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治療期を通して継続的に行うこととされた。

<表 1 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
- ・eGFR⁶が 60mL/min/1.73m²未満（CKD ステージ 3～5 に相当）
- ・前観察開始 2 週後の血清リン濃度が 4.6mg/dL 以上 9.0mg/dL 未満
- ・前観察期開始時に少なくとも 12 週以上の食事療法が実施されていること
- ・透析開始まで最低 6 ヶ月を見込めること

<主な除外基準>

- ・前観察期に血清補正 Ca 濃度が 7.0mg/dL 未満

⁴ 生前所見に関する中間報告は初回承認申請時に提出済み（「キックリンカプセル 250mg 審査報告書（平成 24 年 2 月 14 日）」参照）

⁵ 前観察期から高リン血症治療薬を含む血清リン濃度に影響を与える薬剤は併用禁止とされた

⁶ eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{1.094} × 年齢^{0.287}（女性の場合：×0.739）

＜表 2 用法・用量＞

	本薬又はプラセボ
開始用量	1,500mg/日 (500mg/回)
最大用量	7,500mg/日 (2,500mg/回)
目標血清リン濃度	2.5mg/dL 以上 4.6mg/dL 未満
用量調節	<p>治験責任医師又は治験分担医師が、血清リン濃度と忍容性を勘案し、2週間ごとに調節原則として、血清リン濃度に従って以下のように調節</p> <p>2.5mg/dL 未満：750～1,500mg/日 (250～500mg/回) 減量</p> <p>2.5mg/dL 以上 4.6mg/dL 未満：750～1,500mg/日 (250-500mg/回) 増量</p> <p>4.6mg/dL 以上：1,500mg/日 (500mg/回) 増量</p> <p>ただし、治験責任医師又は治験分担医師が、増量により血清リン濃度が目標値下限を下回る可能性があるとして判断した場合又は有害事象発現等のため用量増減基準の遵守が困難と判断した場合は、随時減量又は用量維持を可とした</p>

総投与症例 162 例(プラセボ群 82 例及び本薬群 80 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与開始後に有効性に関するデータが得られなかったプラセボ群 1 例を除く 161 例(プラセボ群 81 例及び本薬群 80 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。また、「選択基準違反」、「治験薬投与が投与開始後 4 週間未満」、「服薬率 70%未満」及び「併用禁止薬・併用制限療法違反」のいずれかに該当する 14 例(プラセボ群及び本薬群各 7 例)を除いた 148 例(プラセボ群 75 例及び本薬群 73 例)が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされた。中止例は 32 例(プラセボ群 18 例及び本薬群 14 例)で、中止理由の内訳は、「有害事象」14 例(プラセボ群 5 例及び本薬群 9 例)、「透析開始による治験継続不能」11 例(プラセボ群 8 例及び本薬群 3 例)、「同意の撤回」2 例(プラセボ群 2 例)、「併用禁止薬・併用療法関連」2 例(プラセボ群及び本薬群各 1 例)、「選択除外基準関連」1 例(プラセボ群 1 例)、「効果不十分」1 例(プラセボ群 1 例)、「その他」1 例(本薬群 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目である「投与終了時(治療期 12 週又は投与中止時)における血清リン濃度の治療期開始日からの変化量」は表 3 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 ($p < 0.001$ 、有意水準両側 5%、共分散分析)。

＜表 3 投与終了時における血清リン濃度の治療期開始日からの変化量 (FAS) ＞

	プラセボ群 (81 例)	本薬群 (80 例)
治療期開始日の血清リン濃度 (mg/dL)	5.29±1.07	5.26±0.87
投与終了時の血清リン濃度 (mg/dL)	5.49±1.23	4.49±0.93
投与終了時の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間] ^{a)}	0.20 [0, 0.41]	-0.78 [-0.98, -0.57]
変化量の調整済み平均値の差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}	-0.98 [-1.27, -0.69]	
p 値 ^{a), b)}	<0.001	

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及び eGFR カテゴリ (15mL/min/1.73m²未満、15 以上 60mL/min/1.73m²未満) を説明変数、投与群を因子とした共分散分析モデル

b) t 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 76.8% (63/82 例)、本薬群 71.3% (57/80 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 34.1% (28/82 例)、本薬群 31.3% (25/80 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 4 及び表 5 のとおりであった。

<表4 いずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (82例)		本薬群 (80例)			プラセボ群 (82例)		本薬群 (80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	76.8%	63	71.3%	57	筋骨格硬直	0%	0	2.5%	2
便秘	9.8%	8	16.3%	13	そう痒症	6.1%	5	1.3%	1
鼻咽頭炎	14.6%	12	12.5%	10	齲歯	3.7%	3	1.3%	1
頭痛	0%	0	6.3%	5	高血圧	3.7%	3	1.3%	1
下痢	3.7%	3	5.0%	4	腎性貧血	2.4%	2	1.3%	1
悪心	4.9%	4	3.8%	3	便潜血陽性	2.4%	2	1.3%	1
腹部不快感	2.4%	2	3.8%	3	筋痙縮	2.4%	2	1.3%	1
嘔吐	2.4%	2	3.8%	3	湿疹	2.4%	2	1.3%	1
歯周炎	1.2%	1	3.8%	3	皮脂欠乏性湿疹	2.4%	2	1.3%	1
腹痛	0%	0	3.8%	3	発熱	6.1%	5	0%	0
慢性腎不全	0%	0	3.8%	3	食欲減退	3.7%	3	0%	0
腹部膨満	4.9%	4	2.5%	2	変色便	2.4%	2	0%	0
上気道の炎症	2.4%	2	2.5%	2	関節炎	2.4%	2	0%	0
急性腎不全	1.2%	1	2.5%	2	背部痛	2.4%	2	0%	0
口内炎	0%	0	2.5%	2	感覚鈍麻	2.4%	2	0%	0
低ナトリウム血症	0%	0	2.5%	2					

MedDRA/J ver.17.0

<表5 いずれかの群で2.0%以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (82例)		本薬群 (80例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	34.1%	28	31.3%	25
便秘	9.8%	8	16.3%	13
腹部膨満	4.9%	4	2.5%	2
悪心	2.4%	2	2.5%	2
腹部不快感	1.2%	1	2.5%	2
腹痛	0%	0	2.5%	2
下痢	3.7%	3	1.3%	1
食欲減退	3.7%	3	0%	0

MedDRA/J ver17.0

死亡例は本薬群で1例（「心不全」⁷⁾認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群で8.5%（7/82例：「胃腸出血・血中尿素増加」、「胸痛・食欲減退」、「背部痛」、「意識変容状態」、「脳梗塞」、「急性腎不全」、「肺水腫」各1例）、本薬群で16.3%（13/80例：「急性腎不全」2例、「慢性腎不全」、「慢性腎不全・肺水腫・心筋虚血」、「慢性腎不全・視床出血・誤嚥性肺炎」、「腎機能障害」、「心不全」、「急性心不全」、「うっ血性心不全」、「食道炎」、「上部消化管出血」、「痔出血」、「筋萎縮性側索硬化症」各1例）に認められ、プラセボ群の「急性腎不全」⁸⁾及び「食欲減退」⁹⁾各1例並びに本薬群の「食道炎」¹⁰⁾及び「上部消化管出血」¹¹⁾各1例以外は治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害

⁷⁾ 本薬 3,750mg/日を投与中の投与47日目に「虚血性心不全」を来し、浴槽内で溺死した。基礎疾患である糖尿病や脂質異常症による動脈硬化及び不整脈のリスクが非常に高い患者であったことから、治験薬との因果関係が否定された

⁸⁾ 転帰は未回復であった

⁹⁾ 転帰は回復であり、持続期間は19日間であった

¹⁰⁾ 転帰は回復であり、持続期間は19日間であった

¹¹⁾ 転帰は回復であり、持続期間は11日間であった

事象はプラセボ群で 6.1% (5/82 例) 及び本薬群で 10.0% (8/80 例) に認められた¹²。

(2) 長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 CL-0102 <2013 年 3 月～2015 年 4 月>)

第 III 相比較試験 (CL-0101 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 1) (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 48 施設で実施された。

用法・用量は、表 6 に従い、本薬を 1 日 3 回 48 週間、食直前に経口投与することとされた。第 III 相比較試験からの継続症例については、第 III 相比較試験の治療期終了後 4 週間の後観察期後に投与することとされ、新規症例については、2～4 週間の前観察期 (washout 期)⁵後に投与することとされた。なお、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 6 用法・用量>

	本薬
開始用量	1,500mg/日 (500mg/回)
最大用量	7,500mg/日 (2,500mg/回)
目標血清リン濃度	2.5mg/dL 以上 4.6mg/dL 未満
用量調節	治験責任医師又は治験分担医師が、血清リン濃度と忍容性を勘案し、12 週時までは 2 週間ごとに、その後は 4 週間ごとに以下の基準を参考に調節 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 2.5mg/dL 未満 : 750～1,500mg/日 (250～500mg/回) 減量 2.5mg/dL 以上 4.6mg/dL 未満 : 用量維持 4.6mg/dL 以上 : 750～1,500mg/日 (250～500mg/回) 増量 ただし、治験責任医師又は治験分担医師が、有害事象発現等のため用量増減基準の遵守が困難と判断した場合は、随時減量又は用量維持を可とした

総投与症例 105 例 (第 III 相比較試験からの継続症例 86 例及び新規症例 19 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち治験薬投与開始後の有効性データが得られなかった継続症例 1 例を除く 104 例が FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。中止例は 66 例 (継続症例 55 例及び新規症例 11 例) で、中止理由の内訳は、「透析開始による治験継続不能」41 例 (継続症例 33 例及び新規症例 8 例)、「有害事象」14 例 (継続症例 12 例及び新規症例 2 例)、「同意の撤回」3 例 (継続症例 3 例)、「腎移植施行予定」2 例 (継続症例及び新規症例各 1 例)、「その他」6 例 (継続症例 6 例) であった。投与期間 (平均値±標準偏差 [最小値、最大値]) は継続症例で 217.0±113.0 [8, 344] 日、新規症例で 232.8±123.9 [17, 338] 日であった。

有効性について、「治療期 24 週及び 48 週並びに投与終了時における血清リン濃度」は、表 7 のとおりであった。

¹² 内訳は、プラセボ群で「便秘」、「胃腸出血・血中尿素増加」、「悪心」、「脳梗塞」及び「急性腎不全」各 1 例、本薬群で「急性心不全」、「便秘」、「食道炎」、「上部消化管出血」、「嘔吐」、「胸部不快感」、「低ナトリウム血症」及び「慢性腎不全・肺水腫」各 1 例

<表 7 血清リン濃度の経時的推移 (mg/dL) >

	継続症例		新規症例	
	例数	血清リン濃度	例数	血清リン濃度
治療期開始日	85	5.14±0.88	19	5.22±0.54
治療期 24 週	53	4.57±0.64	15	4.27±0.59
治療期 48 週	31	4.53±0.67	8	4.75±0.77
投与終了時 ^{a)}	85	4.98±0.98	19	4.89±1.01

平均値±標準偏差

a) LOCF により欠測値を補完

安全性について、有害事象は全体 85.7% (90/105 例)、継続症例 87.2% (75/86 例)、新規症例 78.9% (15/19 例) に認められ、全体で 5.0% 以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。また、副作用は全体 31.4% (33/105 例)、継続症例 31.4% (27/86 例)、新規症例 31.6% (6/19 例) に認められ、全体で 5.0% 以上に認められた有害事象は「便秘」のみ (全体 18.1% (19/105 例)、継続症例 16.3% (14/86 例)、新規症例 26.3% (5/19 例)) であった。

<表 8 全体で 5.0% 以上に認められた有害事象>

	継続症例 (86 例)		新規症例 (19 例)		全体 (105 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	87.2%	75	78.9%	15	85.7%	90
鼻咽頭炎	29.1%	25	31.6%	6	29.5%	31
便秘	17.4%	15	26.3%	5	19.0%	20
上気道の炎症	12.8%	11	10.5%	2	12.4%	13
背部痛	10.5%	9	0%	0	8.6%	9
低血糖症	8.1%	7	5.3%	1	7.6%	8
挫傷	7.0%	6	0%	0	5.7%	6
慢性腎不全	5.8%	5	5.3%	1	5.7%	6
下痢	4.7%	4	10.5%	2	5.7%	6
高カリウム血症	4.7%	4	10.5%	2	5.7%	6

MedDRA/J ver17.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、継続症例で 17.4% (15/86 例: 「慢性腎不全」 3 例、「急性腎不全」、「心電図 ST 部分下降」、「頭蓋内動脈瘤」、「うっ血性心不全・心筋虚血・低ナトリウム血症」、「食欲減退」、「胃潰瘍・結腸癌」、「大腸ポリープ・大動脈弁狭窄症・うっ血性心不全」、「腎疾患による浮腫」、「心不全」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」、「狭心症」、「鼻咽頭炎・肺炎・慢性腎不全・心不全」各 1 例)、新規症例では 21.1% (4/19 例: 「胸水」、「睡眠時無呼吸症候群」、「慢性腎不全・鼻咽頭炎」、「尿路感染」各 1 例) に認められ、継続症例の「胃潰瘍・結腸癌」1 例¹³以外は治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は継続症例で 16.3% (14/86 例) 及び新規症例で 10.5% (2/19 例) に認められた¹⁴。

¹³ 胃潰瘍は治療期 36 週時に発現し、薬物治療により胃潰瘍に伴う貧血の病状が安定し、未回復ではあるが、発現後 16 週において追跡調査は終了した。結腸癌は治療期 38 週時に発見され、同日に内視鏡的ポリープ切除が施行された。転移性病変はなかったため、転帰は回復とされた

¹⁴ 内訳は、継続症例で「慢性腎不全」及び「便秘」各 2 例、「心不全」、「大動脈弁狭窄・うっ血性心不全」、「腎疾患による浮腫」、「肺炎・慢性腎不全・心不全」、「結腸癌」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」、「頭蓋内動脈瘤」、「認知障害」、「急性腎不全」及び「腎機能障害」各 1 例、新規症例で「便秘」及び「慢性腎不全」各 1 例

<審査の概略>

(1) 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。

CKD 患者における高リン血症は、透析導入前から腎機能の悪化、冠動脈石灰化及び生命予後に影響を及ぼす重要な因子であることが報告されており¹⁵、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が重要と考えられている。「KDIGO 2012 ガイドライン」¹⁶では、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。国内では「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」及び「CKD 診療ガイド 2012」³において、ND 患者では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。

現在、国内で ND 患者に対する適応が承認されている経口リン吸着薬は、沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物及びクエン酸第二鉄水和物であるが、それぞれ薬剤の特性による問題点が知られている。沈降炭酸カルシウムは、カルシウム負荷により高カルシウム血症を誘発するおそれがある¹⁷。炭酸ランタン水和物は、長期投与により骨及び他の臓器へランタンが蓄積するものの、その影響は明らかになっていない¹⁸。クエン酸第二鉄水和物は、鉄の一部が吸収され鉄過剰を起こす可能性が示唆されている¹⁹。本薬はカルシウム及び金属を含まず、高カルシウム血症や長期投与時の希少金属の組織蓄積及び鉄過剰症等の懸念がないことから、ND 患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は、ND 患者を対象とした臨床試験において有効性が示されており（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性も許容可能であったことから（「(4) 安全性について」の項参照）、ND 患者における高リン血症に対する本薬の有用性は示されており、ND 患者における高リン血症に対する治療選択肢の一つとなる。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討及び確認を行った結果、高リン血症を呈する ND 患者における本薬の有効性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「投与終了時における血清リン濃度の治療期開始日からの変化量」の本薬群とプラセボ群の調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間] は-0.98 [-1.27, -0.69] mg/dL であり、統計学的な有意差が認められた（表 3）。なお、感度分

¹⁵ J Am Soc Nephrol 16:520-528, 2005, Am J Kidney Dis 46:455-463, 2005

¹⁶ Kidney Int Suppl 3: 1-150, 2013

¹⁷ Kidney Int 62: 245-252, 2002

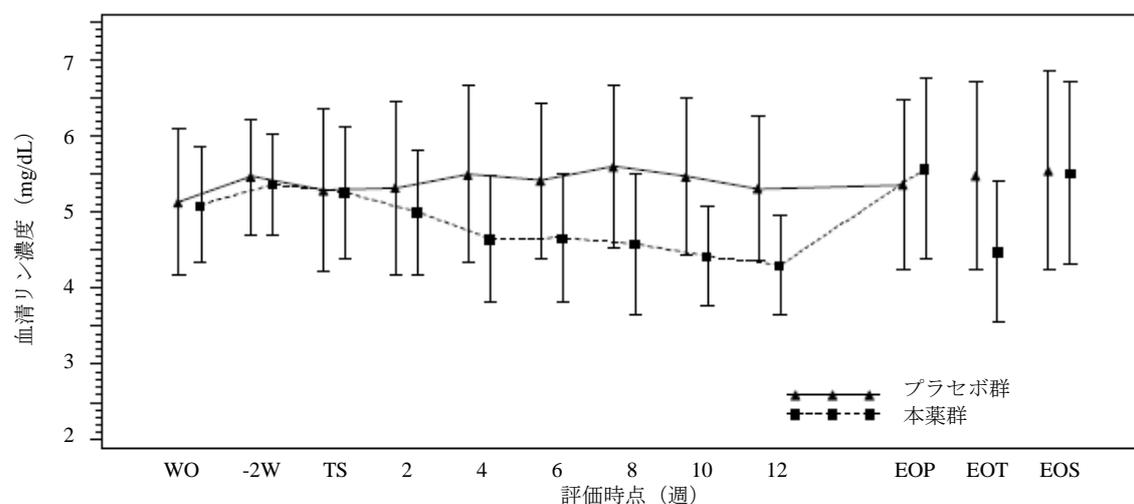
¹⁸ Kidney Int 67: 1830-1836, 2005, Kidney Int 72:1255-1261, 2007

¹⁹ Drugs 74:863-877, 2014

析として実施された PPS を対象とした解析における「投与終了時における血清リン濃度の治療期開始日からの変化量」の本薬群とプラセボ群の調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間] は-1.03 [-1.33, -0.74] mg/dL であり、FAS を対象とした主解析と同様の結果であった。

また、副次評価項目である「投与終了時の目標血清リン濃度 (2.5mg/dL 以上 4.6mg/dL 未満) 達成率」はプラセボ群 23.5% (19/81 例) 及び本薬群 57.5% (46/80 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。

第 III 相比較試験における血清リン濃度の推移は図 1 のとおりであり、本薬群では経時的に血清リン濃度が低下し、8 週時には目標血清リン濃度まで低下する傾向が認められた一方、プラセボ群では治療期開始以降血清リン濃度が低下する傾向は認められなかった。



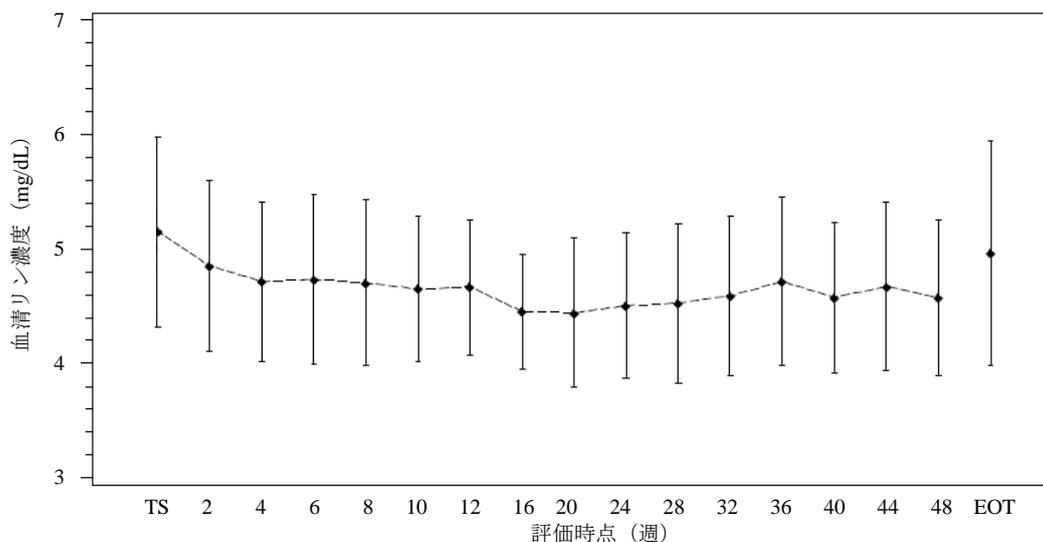
評価時点 (週)	WO	-2W	TS	2	4	6	8	10	12	EOP	EOT	EOS
プラセボ群 (例)	81	67	81	71	73	65	62	58	60	64	81	81
本薬群 (例)	80	65	80	74	73	68	66	61	63	66	80	80

WO: 前観察期開始日、-2W: 前観察期開始 2 週、TS: 治療期開始日、EOP: 後観察終了時 (治療薬投与終了 4 週後)、EOT: 投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)、EOS: 試験終了時

< 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) >

2) 長期投与時の有効性について

長期投与試験では、腎機能悪化による透析導入等により試験が中止された患者が認められ (継続症例 38.4% (33/86 例)、新規症例 42.1% (8/19 例))、長期投与例数は限られていることに留意する必要があるものの、長期投与がなされた患者の血清リン濃度の推移は図 2 のとおりであり、本薬の用量を調節しながら投与することで血清リン濃度は管理目標値に維持される傾向が認められた。



評価時点 (週)	TS	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	EOT
本薬群 (例)	104	94	96	87	85	81	80	81	74	68	63	57	52	45	41	39	104

TS: 治療期開始日、EOT: 投与終了時 (治療期 48 週又は投与中止時)

<図 2 血清リン濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (長期投与試験) >

(3) 血清 Ca 濃度及び血清 intact PTH (以下、「iPTH」) 濃度に及ぼす影響について

CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常及び二次性副甲状腺機能亢進症において、血清リン濃度とともに血清 Ca 濃度及び血清 iPTH 濃度が重要な指標とされている。機構は、以下の 1) 及び 2) の検討及び確認を行った結果、本薬が血清 Ca 濃度及び iPTH 濃度に対し臨床上問題となるような影響を及ぼす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、「投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時) における補正血清 Ca 濃度の治療期開始日からの変化量」は表 9 のとおりであった。

<表 9 投与終了時における補正血清 Ca 濃度の治療期開始日からの変化量 (mg/dL) (第 III 相比較試験) >

	プラセボ群 (81 例)	本薬群 (80 例)
治療開始日の補正血清 Ca 濃度	8.82±0.76	8.92±0.65
投与終了時の補正血清 Ca 濃度	8.73±0.82	8.94±0.64
投与終了時の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	-0.10 [-0.20, -0.01]	0.03 [-0.07, 0.13]

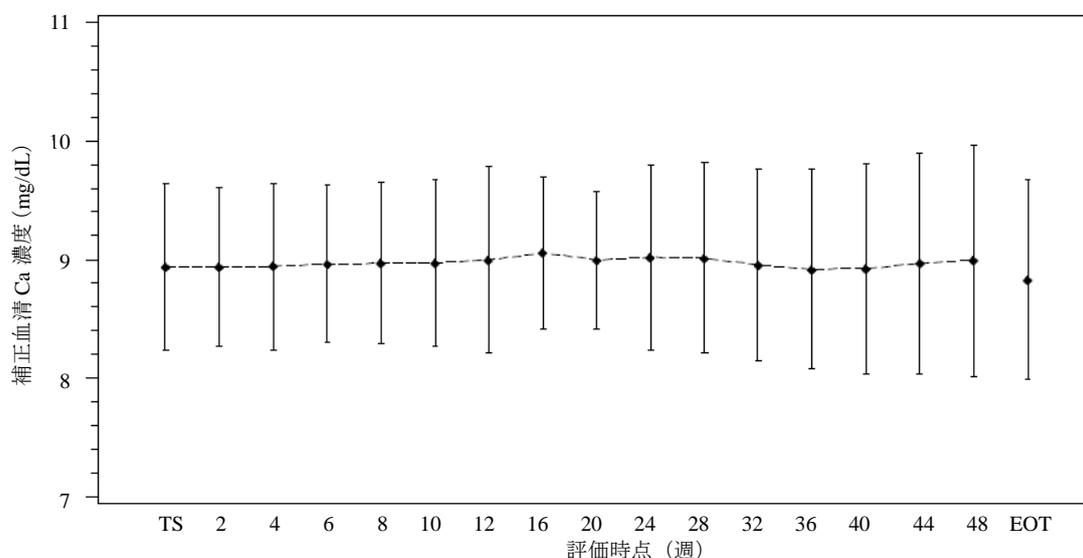
平均値±標準偏差、LOCF により欠測値を補完

また、長期投与試験における補正血清 Ca 濃度の推移は表 10 及び図 3 のとおりであった。

<表 10 補正血清 Ca 濃度の治療期開始日からの推移 (mg/dL) (長期投与試験) >

	継続症例	新規症例	全体
治療期開始日	8.99±0.68 (85 例)	8.73±0.77 (19 例)	8.94±0.70 (104 例)
治療期 12 週	9.01±0.81 (67 例)	8.91±0.70 (13 例)	9.00±0.79 (80 例)
治療期 24 週	9.07±0.81 (53 例)	8.82±0.67 (15 例)	9.02±0.78 (68 例)
治療期 48 週	9.04±0.95 (31 例)	8.83±1.12 (8 例)	8.99±0.97 (39 例)
投与終了時	8.87±0.85 (85 例)	8.68±0.85 (19 例)	8.83±0.85 (104 例)

平均値±標準偏差



評価時点(週)	TS	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	EOT
本薬群 (例)	104	94	95	87	85	81	80	81	74	68	63	57	52	45	41	39	104

TS: 治療期開始日、EOT: 投与終了時 (治療期 48 週又は投与中止時)

<図 3 補正血清 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (長期投与試験) >

機構は、第 III 相試験及び長期投与試験成績において、本薬により補正血清 Ca 濃度は投与開始時と比較して臨床上問題となる様な変動はなく推移し、また長期投与試験における継続症例と新規症例で補正血清 Ca 濃度の推移に大きな差異は認められないことを確認した。

2) 血清 iPTH 濃度について

第 III 相比較試験において、「投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時) における血清 iPTH 濃度の治療期開始日からの変化量」は表 11 のとおりであった。

<表 11 投与終了時における血清 iPTH 濃度の治療期開始日からの変化量 (pg/mL) (第 III 相比較試験) >

	プラセボ群 (81 例)	本薬群 (80 例)
治療期開始日の血清 iPTH 濃度	226 (12~1,580)	206 (5~1,710)
投与終了時の血清 iPTH 濃度	234 (13~1,600)	185 (5~1,700)
投与終了時の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	20.8 [-3.7, 45.3]	-21.6 [-46.4, 3.2]

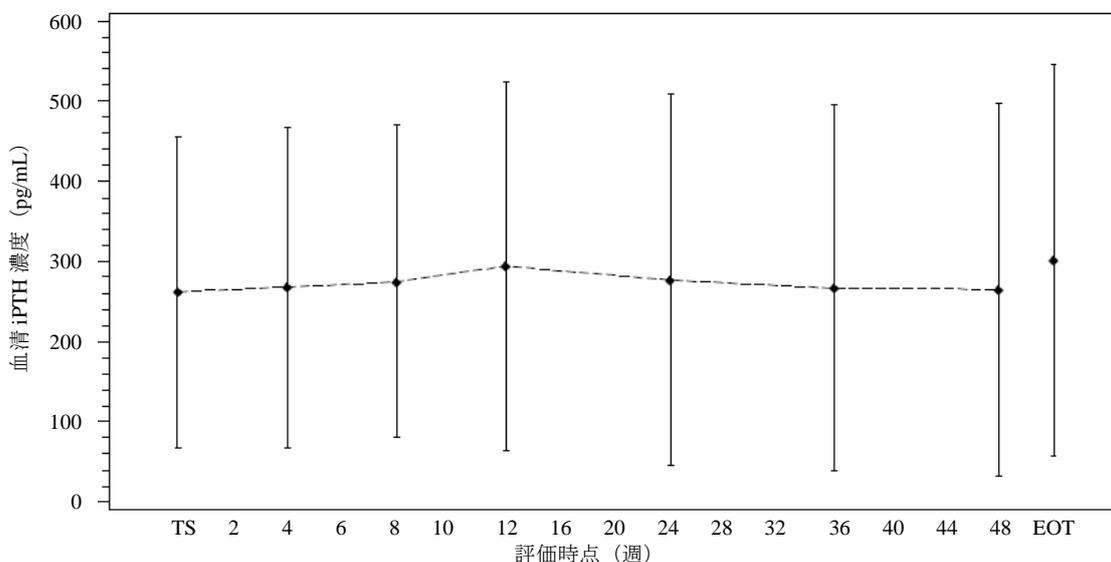
中央値 (最小値~最大値)、LOCF により欠測値を補完

また、長期投与試験における血清 iPTH 濃度の推移は表 12 及び図 4 のとおりであった。

<表 12 血清 iPTH 濃度の治療期開始日からの推移 (pg/mL) (長期投与試験) >

	継続症例	新規症例	全体
治療期開始日	260.1±199.4 (85 例)	270.4±170.2 (19 例)	262.0±193.7 (104 例)
治療期 12 週	296.7±235.9 (67 例)	281.0±201.3 (13 例)	294.1±229.5 (80 例)
治療期 24 週	277.4±245.6 (53 例)	274.0±180.6 (15 例)	276.7±231.6 (68 例)
治療期 48 週	265.5±246.7 (31 例)	264.6±181.7 (8 例)	265.3±232.7 (39 例)
投与終了時	307.8±260.5 (85 例)	273.1±152.7 (19 例)	301.4±244.2 (104 例)

平均値±標準偏差



評価時点(週)	TS	4	8	12	24	36	48	EOT
本薬群 (例)	104	96	85	80	68	52	39	104

TS: 治療期開始日、EOT: 投与終了時 (治療期 48 週又は投与中止時)

<図 4 血清 iPTH 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (長期投与試験) >

機構は、第 III 相試験及び長期投与試験成績において、本薬により血清 iPTH 濃度は投与開始時と比較して臨床上問題となるような変動はなく推移し、また長期投与試験における継続症例と新規症例で血清 iPTH 濃度の推移に大きな差異は認められないことを確認した。

(4) 安全性について

機構は、以下の 1) ~3) の検討及び確認を行った結果、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、長期投与時の安全性及び胃腸障害の発現状況については、引き続き製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) プラセボ群との比較について

第 III 相比較試験の有害事象において、プラセボ群と比較して本薬群で「便秘」及び「頭痛」の発現割合が高い傾向が認められたが（表 4）、いずれも軽度又は中等度であった。また「頭痛」についてはいずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 8.5%（7/82 例）及び本薬群 16.3%（13/80 例）であり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった。本薬群では腎・尿路障害及び心臓障害に分類される事象が多く、それぞれ 7.5%（6/80 例：「慢性腎不全」3 例、「急性腎不全」2 例及び「腎機能障害」1 例）及び 5.0%（4/80 例：「心不全」、「急性心不全」、「うっ血性心不全」及び「心筋虚血」各 1 例）に認められた。一方、プラセボ群における腎・尿路障害及び心臓障害に分類される事象は、それぞれ 1.2%（1/82 例：「急性腎不全」1 例）及び 0%（0/82 例）であった。本薬群で発現した腎・尿路障害の事象は、いずれも原疾患である CKD の自然経過や管理不良によるもの、又は他の有害事象に伴い腎機能が悪化したものと判断され、本薬との因果関係は否定された。心臓障害の事象は、基礎疾患として糖尿病等を合併している、あるいは心疾患の既往歴がある等の患者で認められたことから、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構は、胃腸障害以外の有害事象について、プラセボ群と比較して本薬群で臨床上問題となるような特有の有害事象及び発現傾向は認められていないことを確認した。なお、「便秘」を含む胃腸障害については、「3) 胃腸障害について」の項で別途検討する。

2) 維持透析患者との比較について

ND 患者と血液透析（以下、「HD」）患者の安全性について、第 III 相比較試験並びに開始用量、投与期間及び用量調節範囲が同じである HD 患者を対象とした試験（CL-0003 試験²⁰）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 13 のとおりであり、ND 患者と HD 患者で有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

<表 13 いずれかで 5.0%以上に認められた有害事象の HD 患者との比較>

	ND 患者 ^{a)} (80 例)		HD 患者 ^{b)} (55 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	71.3%	57	72.7%	40
便秘	16.3%	13	20.0%	11
鼻咽頭炎	12.5%	10	21.8%	12
頭痛	6.3%	5	1.8%	1
下痢	5.0%	4	5.5%	3
上気道の炎症	2.5%	2	5.5%	3
硬便	1.3%	1	5.5%	3
背部痛	0%	0	9.1%	5
挫傷	0%	0	7.3%	4
穿刺部位疼痛	0%	0	5.5%	3

MedDRA ver17.0

a) 第 III 相比較試験（CL-0101 試験）

b) HD 患者を対象とした第 III 相比較試験（CL-0003 試験）

²⁰ 高リン血症を呈する HD 患者を対象とした多施設共同ランダム化実薬対照非盲検比較試験。本薬 1,500mg/日より開始し、12 週の治療期間中、血清リン濃度（目標血清リン濃度 3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下）及び有害事象の発現等を勘案して 1,500mg/日の増量幅、750～1,500mg/日の減量幅にて最高用量を 7,500mg/日として用量調節が行われた

また、ND 患者を対象とした長期投与試験と HD 患者を対象とした長期投与試験（CL-0004 試験²¹⁾）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うち、HD 患者と比較して ND 患者で高かった事象は、「低血糖症」（ND 患者で 7.6%〈8/105 例〉、HD 患者で 0.4%〈1/248 例〉）、「慢性腎不全」（ND 患者で 5.7%〈6/105 例〉、HD 患者で 0%〈0/248 例〉）及び「上気道の炎症」（ND 患者で 12.4%〈13/105 例〉、HD 患者で 4.8%〈12/248 例〉）であった。

時期別の有害事象の発現状況は表 14 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 14 時期別の有害事象の発現状況（長期投与試験）>

投与開始後日数	ND 患者 ^{a)} (105 例)		HD 患者 ^{b)} (248 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
0～4 週	33.3%	35/105	43.1%	107/248
4～8 週	21.0%	21/100	17.4%	41/235
8～12 週	8.7%	8/92	16.8%	37/220
12～16 週	5.9%	5/85	7.5%	16/214
16～20 週	3.7%	3/81	2.4%	5/210
20～24 週	6.8%	5/74	2.9%	6/209
24～28 週	4.5%	3/67	3.9%	8/207
28～32 週	4.8%	3/63	2.9%	6/204
32～36 週	5.5%	3/55	0.5%	1/197
36～40 週	3.8%	2/52	2.1%	4/192
40～44 週	2.2%	1/45	1.1%	2/189
44～48 週	0%	0/41	0.5%	1/184
48 週～	3.1%	1/32	0%	0/150
期間全体	85.7%	90/105	94.4%	234/248

MedDRA ver17.0

a) 長期投与試験（CL-0102 試験）

b) HD 患者を対象とした長期投与試験（CL-0004 試験）

以上の結果を踏まえ、申請者は、長期投与試験において HD 患者と比較して ND 患者で多く認められた「慢性腎不全」、「低血糖症」及び「上気道の炎症」について、以下のように説明している。

「慢性腎不全」について、ND 患者は原疾患の悪化に伴い慢性腎不全の発現が想定されることから一定の発現例数が認められた一方、維持透析患者では腎機能がほぼ廃絶していることから HD 患者を対象とした長期投与試験では慢性腎不全の発現は認められなかった。「低血糖症」について、発現が認められた 8 例の原疾患は「糖尿病性腎症」7 例及び「慢性腎盂腎炎」1 例であり、いずれの患者も糖尿病を合併していた。「糖尿病性腎症」7 例で発現した「低血糖症」はいずれも軽度であり、1 例を除き本薬との因果関係が否定された。本薬との因果関係が否定されなかった 1 例では、投与開始 34、45 及び 77 日後に「低血糖症」の発現が認められたが、本薬の中止又は減量等をせずに、同日に回復した。「慢性腎盂腎炎」1 例で発現した「低血糖症」は中等度であったが、血糖降下薬内服によるものと判断され、本薬との因果関係は否定された。「上気道の炎症」については、発現した事象はすべて軽度、かつ本薬との因果関係は否定されている。

²¹⁾ 高リン血症を呈する HD 患者を対象とした多施設共同非対照非盲検試験。本薬 1,500mg/日より開始し、48 週の治療期間中、血清リン濃度（目標血清リン濃度 3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下）及び有害事象の発現等を勘案して 750～1,500mg/日の増減量幅にて最高用量を 7,500mg/日として用量調節が行われた

したがって、ND 患者に本薬を投与した場合、HD 患者と発現傾向が異なる事象がみられたものの、臨床上大きな問題とはならないと想定されることから、本薬は ND 患者でも良好な忍容性を有すると考える。

機構は、上記の申請者の説明は理解でき、また HD 患者と比較して ND 患者において有害事象及び発現傾向に大きな差異は認められていないことから、HD 患者と同様に、ND 患者においても本薬の安全性は特段問題ないと考ええる。ただし、ND 患者での本薬の長期投与例数は限られていることから、ND 患者における長期投与時の安全性については製造販売後調査等で情報収集することが適切である。

3) 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「便秘」及び「硬便」等の胃腸障害が知られている（「キックリンカプセル 250mg 審査報告書（平成 24 年 2 月 14 日）」参照）。

ND 患者を対象とした臨床試験（第 III 相比較試験及び長期投与試験）において、胃腸関連の有害事象として、プラセボ群と比較して本薬群で「便秘」の発現割合が高かったものの（表 4）、いずれも軽度又は中等度であった。また、長期投与試験において、時期別の胃腸障害及び便秘の発現状況は表 15 のとおりであり、投与初期（0～4 週）の発現割合が最も高く、その後は減少する傾向がみられた。

<表 15 発現時期別の胃腸障害及び便秘の発現率（長期投与試験）>

	例数	胃腸障害		便秘	
		発現率	例数	発現率	例数
0～4 週	105	11.4%	12	5.7%	6
4～8 週	100	9.0%	9	5.0%	5
8～12 週	92	3.3%	3	0%	0
12～16 週	85	3.5%	3	2.4%	2
16～20 週	81	1.2%	1	1.2%	1
20～24 週	74	5.4%	4	2.7%	2
24～28 週	67	3.0%	2	0%	0
28～32 週	63	3.2%	2	3.2%	2
32～36 週	55	1.8%	1	1.8%	1
36～40 週	52	0%	0	0%	0
40～44 週	45	2.2%	1	0%	0
44～48 週	41	2.4%	1	2.4%	1
48 週～	32	3.1%	1	0%	0
全期間	105	38.1%	40	19.0%	20

本薬群で認められた胃腸障害関連の重篤な有害事象について、第 III 相比較試験では「食道炎」、「上部消化管出血」及び「痔出血」各 1 例、長期投与試験では「胃潰瘍」及び「大腸ポリープ」各 1 例が認められ、「痔出血」及び「大腸ポリープ」は本薬との因果関係が否定された。また、「胃潰瘍」以外はいずれも回復した。

ND 患者及び HD 患者を対象とした第 III 相比較試験において、いずれかの患者で 5.0% 以上に認められた胃腸障害関連の有害事象は、「便秘」（ND：16.3%〈13/80 例〉、HD：20.0%〈11/55 例〉）、「下痢」（ND：5.0%〈4/80 例〉、HD：5.5%〈3/55 例〉）及び「硬便」（ND：1.3%〈1/80

例)、HD : 5.5% (3/55 例)) であった。また、ND 患者及び HD 患者を対象とした長期投与試験において、いずれかの患者で 5.0%以上に認められた胃腸障害関連の有害事象は、「便秘」(ND : 19.0% (20/105 例)、HD : 24.2% (60/248 例)) 及び「下痢」(ND : 5.7% (6/105 例)、HD : 10.5% (26/248 例)) であり、ND 患者と HD 患者で胃腸関連の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

機構は、以下のように考える。

ND 患者を対象とした臨床試験においても、維持透析患者と同様に本薬群で「便秘」等の胃腸障害が多く認められたが、概ね軽度又は中等度で減量・中止等の対応により回復しており、長期投与により発現割合が増加する傾向もみられなかった。また、「便秘」は維持透析患者において既知の副作用であり、本薬投与後に便秘の悪化、腹部膨満感等がみられた場合には、必要に応じて減量・中止等の適切な処置を行う等の注意喚起がなされているが、そのような対応により現時点までの市販後の安全性に特段の問題は生じていない。HD 患者と比較して ND 患者で胃腸障害関連の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかったことも考慮すると、現行の維持透析患者と同様の安全対策を講じることで、ND 患者における本薬の胃腸障害に関する安全性に特段問題はない。ただし、胃腸障害に関する重篤な副作用として、「胃食道炎」、「上部消化管出血」及び「胃潰瘍」が認められており、それぞれ投与開始 31 日目、47 日目及び 253 日目に発現していること、ND 患者における長期投与例数は限られていることから、ND 患者に対する長期投与時における胃腸障害の発現状況については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

(5) 効能・効果について

第 III 相比較試験に組み入れられた患者の前観察期開始時点における CKD ステージ分類は、ステージ 5 が 87.6% (141/161 例 : 本薬群 70 例、プラセボ群 71 例) を占め、ステージ 3 は 1.2% (2/161 例 : プラセボ群 2 例)、ステージ 4 は 11.2% (18/161 例 : 本薬群 10 例、プラセボ群 8 例) のみであった。また、長期投与試験において組み入れられた患者の治療期開始時点における CKD ステージ分類は、ステージ 3 が 1.0% (1/104 例)、ステージ 4 が 11.5% (12/104 例) 及びステージ 5 が 87.5% (91/104 例) であった。

機構は、第 III 相比較試験及び長期投与試験に組み入れられた CKD ステージ 3 及び 4 の ND 患者はきわめて限られていることから、当該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。

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、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、また第 III 相比較試験及び長期投与試験において組み入れられた患者のほとんどがステージ 5 であった。しかしながら、高リン血症は CKD ステージに関わらず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^{3,16}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。本薬は非吸収性のアミン機能性ポリマー

であり、消化管内で食事由来のリン酸と結合し、体内へのリン吸収を抑制する薬剤であるため、CKD のステージにより薬理作用や安全性プロファイルが異なるものではない。したがって、本薬は CKD ステージ 3 及び 4 の ND 患者に対しても投与する意義はある。

機構は、以下のように考える。

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であることから（「(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 ND 患者を含めることは可能である。また、非吸収性のアミン機能性ポリマーという本薬の特性を考慮すると、CKD ステージ別で有効性及び安全性が異なる可能性は低いと考えられることから、本薬の投与対象について CKD ステージに準じた一律の制限を課す必要性は高くない。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(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様に、開始用量を 1,500mg、最高用量を 7,500mg/日と設定した理由について、以下のように説明している。

本薬は非吸収性のアミン機能性ポリマーであり、消化管内でリン酸を吸着してリンの体内吸収を抑制するため、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、ND 患者を対象とした第 III 相比較試験では維持透析患者における承認用法・用量と同様に、開始用量を 1,500mg、最高用量を 7,500mg/日と設定して、有効性及び安全性の検討を行った。その結果、第 III 相比較試験において、主要評価項目である「投与終了時の血清リン濃度の治療期開始日からの変化量」について本薬群でプラセボ群に対する優越性が確認され、HD 患者と比較して ND 患者で臨床上問題となるような安全性プロファイルの差異は認められなかった。

また、第 III 相比較試験及び長期投与試験において、最高用量である 7,500mg が投与された患者割合はそれぞれ 31.3% (25/80 例) 及び 20.0% (21/105 例) であり、HD 患者を対象とした第 III 相比較試験及び長期投与試験における 7,500mg が投与された患者割合（それぞれ 27.3% (15/55 例) 及び 12.9% (32/248 例)）とほぼ同様であった。最高投与量における忍容性について、ND 患者を対象とした第 III 相比較試験及び長期投与試験において各患者における最高投与量が投与された際の有害事象の発現割合は表 16 のとおりであり、用量増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

<表 16 最高投与量別の有害事象の発現状況（第 III 相比較試験及び長期投与試験）>

	全体	1,500mg/日	2,250mg/日	3,000mg/日	3,750mg/日
第 III 相比較試験	71.3% (57/80 例)	100% (1/1 例)	33.3% (1/3 例)	66.7% (4/6 例)	66.7% (2/3 例)
長期投与試験	85.7% (90/105 例)	77.8% (7/9 例)	36.4% (4/11 例)	66.7% (6/9 例)	50.0% (4/8 例)
	4,500mg/日	5,250mg/日	6,000mg/日	6,750mg/日	7,500mg/日
第 III 相比較試験	85.7% (6/7 例)	27.3% (3/11 例)	27.3% (3/11 例)	15.4% (2/13 例)	8.0% (2/25 例)
長期投与試験	75.0% (18/24 例)	42.9% (3/7 例)	44.4% (4/9 例)	85.7% (6/7 例)	52.4% (11/21 例)

MedDRA/J ver17.0

以上より、ND 患者に対しても維持透析患者における承認用法・用量と同様に、開始用量を 1,500mg/日、最高用量を 7,500mg/日と設定することは妥当と考えた。

また、申請者は ND 患者における本薬の用量調節方法について、以下のように説明している。

成人の正常な血清リン濃度は 2.5～4.5mg/dL であり、4.5mg/dL を超えると高リン血症と診断されることから、第 III 相比較試験及び長期投与試験では目標血清リン濃度を 2.5mg/dL 以上 4.6mg/dL 未満と設定した。増減幅については、維持透析患者の承認用法・用量と同様に 1 回あたり 250～500mg とし、2 週間ごと（長期投与試験では投与開始 12 週目以降 4 週間ごと）に用量調節を行うこととした。第 III 相比較試験及び長期投与試験では血清リン濃度及び忍容性に応じて本薬の用量を調節しながら投与することで血清リン濃度は管理目標値に維持される傾向が認められたことから、用法・用量において本薬の 1 回あたりの増減幅を 250～500mg とすることが適切と考えた。また、増量間隔について、維持透析患者では増量間隔を 1 週間以上空けるよう注意喚起しており、現時点で維持透析患者を対象とした製造販売後調査等で安全性上の問題は生じていないこと、維持透析患者と ND 患者の安全性プロファイルに特段大きな差異は認められていないこと等から、増量する際には ND 患者においても維持透析患者と同様に 1 週間以上空けて投与するよう注意喚起することとした。目標血清リン濃度については、「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」及び「CKD 診療ガイド 2012」³において管理目標値は各施設の基準値内とすることが推奨されていることを考慮し、用法・用量においては管理目標値を各施設の基準値とするとともに、学会等の最新のガイドラインを参考にするよう添付文書で注意喚起を行うこととした。

本薬の投与開始時又は用量変更時にはその用量における治療効果を確認することが必要であり、「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」においても、血清リン濃度が管理目標値から著しく逸脱又はその危険性が高い場合には、安定するまで頻回の測定が望ましいとされている。来院頻度の観点において、維持透析患者は 1 週間後に血清リン濃度の確認を行うことは可能である一方、ND 患者では必ずしも 1 週間後に確認を行うことは容易ではないことから、本薬投与開始時又は用量変更時には 1 週間後を目安として血清リン濃度の確認を行うことが望ましい旨注意喚起することが妥当である。

機構は、以下のように考える。

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、1,500mg/日から開始し、1 回あたりの増量幅を 500mg までとして用量を調節し、最高用量を 7,500mg/日までとすることは差し支えない。また、増量間隔について、維持透析患者において現時点で安全性上の問題は生じていないことから、ND 患者においても 1 週間以上空けて増量することで特段問題ない。なお、1 回あたりの減量幅については安全性等の観点から医師が必要と判断した場合は 500mg を超える減量も可能とすべきである。血清リン濃度の管理目標値を各施設の基準値とすることについて、特段問題ない。本薬投与開始時又は用量変更時の確認を行う頻度について、第 III 相比較試験及び長期投与試験では 2 週間後に確認を行うことで有効性及び安全性上問題は生じていないことも踏まえると、1~2 週間後を目安に確認を行うことが望ましい。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 本薬と既存薬剤の併用について

機構は、本薬と既存の高リン血症治療薬の併用時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。

維持透析患者では、本薬の単独投与により血清リン濃度のコントロールが不十分と考えられる場合や副作用発現によりコントロールが困難であると判断される場合、本薬と既存の高リン血症治療薬が併用されていることから、ND 患者でも必要に応じて本薬と既存の高リン血症治療薬が併用される可能性が考えられる。

沈降炭酸カルシウムとの併用について、長期投与試験²²で、カルシウム補給目的で 8 例及び血清リン濃度低下目的で 1 例で併用された。カルシウム補給目的で併用された 8 例では、特異的な有害事象及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。血清リン濃度低下目的で併用された 1 例では、治療期 36 週時から沈降炭酸カルシウムが約 2 週間併用され、血清リン濃度は 6.4mg/dL から 5.8mg/dL へ低下したものの、腎機能が徐々に悪化し、透析導入が必要と判断されたため治験中止となった。なお、沈降炭酸カルシウム投与中に有害事象の発現はみられなかった。また、維持透析患者における本薬の製造販売後調査等において、37.8% (315/834 例) で本薬と沈降炭酸カルシウムが併用されていたものの、重大な安全性上の問題は認められていない。よって、ND 患者を対象とした臨床試験で本薬と炭酸カルシウム製剤の併用データは限られており、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が、本薬と炭酸カルシウム製剤の併用により相加的な血清リン濃度の低下作用が期待できると考えられ、併用時の安全性に大きな問題はないことが示唆された。

炭酸ランタン水和物及びクエン酸第二鉄水和物については、ND 患者での併用データはないが、これまで本薬と炭酸ランタン水和物又はクエン酸第二鉄水和物との併用により有効性が減弱することを示唆する情報等は報告されておらず、維持透析患者と同様に相加作用が期待され

²² 血清補正カルシウム濃度の低下 (8.4mg/dL 未満) を認めた場合等にカルシウム補給を目的として就寝時投与が許容された。また、治療期 12 週以降に本薬最高用量を投与しても血清リン濃度が目標値に達しない場合等に、投与量の上限を 3g/日として沈降炭酸カルシウムの食直後投与が許容された

る。一方、安全性については、炭酸ランタン水和物は、「悪心」、「嘔吐」等の発現頻度が高いこと、クエン酸第二鉄水和物は、「下痢」等の発現頻度が高いことが報告されている。本薬の主な副作用も「便秘」等の消化器症状であることから、本薬と炭酸ランタン水和物又はクエン酸第二鉄水和物を併用することにより、消化器症状が増悪される可能性は否定できないが、維持透析患者における本薬の製造販売後調査等においては、他の高リン血症治療薬との併用による安全性上の重大な問題はみられていない。

以上より、ND患者における本薬と既存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、臨床試験における検討例数は限られているが、大きな問題はないと考える。

機構は、現時点で本薬と他の高リン血症治療薬の併用を制限する必要はないと考える。ただし、本薬と沈降炭酸カルシウムを併用した症例は限られていること、沈降炭酸カルシウム以外の他の高リン血症治療薬との併用に関する臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後調査等において、本薬と他のリン吸着薬との併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

(8) 製造販売後の検討事項について

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17に示した特定使用成績調査を計画している。

<表 17 特定使用成績調査実施計画書骨子 (案) >

目的	ND患者を対象に、本薬の使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性について検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ND患者
目標症例数	100例
実施期間	2年6ヵ月間（登録期間：1年間）
観察期間	1年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（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（1日投与量、投与期間、投与中止理由等） ・併用薬剤の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的等） ・有効性（血清リン濃度、補正血清Ca濃度、血清iPTH濃度） ・臨床検査（血液生化学的検査等） ・腎機能（血清クレアチニン、BUN、eGFR） ・有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・重点調査項目：胃腸障害（便秘、腹部不快感、消化管出血等）の発現状況、低カルシウム血症の発現状況、二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化の状況

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

- ・ 長期投与時の安全性及び有効性について
- ・ 他のリン吸着薬との併用時の安全性及び有効性

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、5.3.5.2-1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、保存期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許容可能と考える。本薬は、非吸収性アミン機能性ポリマーのリン吸着薬であり、上記適応に対する治療選択肢を提供することから、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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 28 年 1 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	キックリンカプセル 250mg
[一 般 名]	ビキサロマー
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 17 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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考える。

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「投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）における血清リン濃度の治療期開始日からの変化量」[95%信頼区間] は本薬群で-0.78 [-0.98, -0.57] mg/dL、プラセボ群で 0.20 [0, 0.41] mg/dL であり、血清リン濃度変化量の調整済み平均値の差（本薬群－プラセボ群）[95%信頼区間] は、-0.98 [-1.27, -0.69] mg/dL と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。また、長期投与試験において、長期投与例数は限られていることに留意する必要があるが、本薬の用量を調節しながら投与することで、一定程度の患者は目標血清リン濃度に到達可能であることが確認された。

以上より機構は、高リン血症を呈する ND 患者における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

機構は、以下のように考える。

ND 患者を対象とした第 III 相比較試験において、「便秘」及び「頭痛」の発現割合が本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。しかしながら、「頭痛」はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。「便秘」についてもいずれも軽度又は中等度であり、減量・中止等の対応により回復していること、維持透析患者において「便秘」は既知の副作用であり、本薬投与後に便秘の悪化、腹部膨満感等がみられた場合には、必要に応じて減量・中止等の適切な処置を行う等の注意喚起がなされているが、そのような対応により現時点までの市販後の安全性に特段の問題は生じていないことから、現行の維持透析患者と同様の安全対策を講じることで ND 患者における安全性は特段問題ないと判断した。ただし、第 III

相比較試験及び長期投与試験において胃腸障害に関する重篤な副作用（「胃食道炎」、「上部消化管出血」及び「胃潰瘍」各1例）が認められていること、ND患者における長期投与例数は限られていることから、ND患者に対する長期投与时における胃腸障害の発現状況については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

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

有効性及び安全性の検討結果から、本薬の効能・効果を「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」とすることに特段の問題はないと考えた。また、非吸収性のアミン機能性ポリマーという本薬の特性を考慮すると、CKD ステージ別で有効性及び安全性が異なる可能性は低いと考えられることから、本薬の投与対象についてCKD ステージに準じた一律の制限を課す必要性は高くないと判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【効能・効果】を以下のとおり設定することは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

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性の検討を踏まえ、ND患者における用法・用量を第III相比較試験及び長期投与試験に準じて、1,500mg/日から開始し、1回あたりの増量幅を500mgまでとして用量を調節し、最高用量を7,500mg/日までとすることに問題はない。また、増量間隔について、第III相比較試験及び長期投与試験では2週間隔（長期投与試験では12週以降4週間隔）とされていたものの、維持透析患者では1週間隔でも可能とされており、現在までに安全性上特段の問題は生じていないこと、ND患者と維持透析患者において安全性プロファイルの大きな差異は認められていないことから、維持透析患者と同様に1週間以上と設定することは問題ない。なお、減量幅については、安全性等の観点で、医師が必要と判断した場合には500mgを超える減量も許容すべきと考えるため、規定する必要はない。

また、第III相比較試験及び長期投与試験では目標血清リン濃度を2.5mg/dL以上4.6mg/dL未満と設定されていたが、「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」（社団法人日本透析医学会編）³において管理目標値は各施設の基準値内とすることが推奨されていることを考慮すると、管理目標値を各施設の基準値と設定することが適切である。

本薬の投与開始時又は用量変更時における血清リン濃度の確認時期について、来院頻度の観点からND患者において必ずしも1週間後を目安に確認を行うことは容易ではないこと、第III相比較試験及び長期投与試験では2週間後に確認を行うことで有効性及び安全性上問題は生

じていないことを考慮すると、血清リン濃度の確認は 1～2 週間後を目安に行うよう注意喚起することが妥当である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、【用法・用量】については申請のとおりとし、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞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、これを了承した。

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

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

保存期慢性腎臓病患者の場合：投与量は、血清リン濃度を各施設の基準値内に維持するよう適宜増減する。増量幅はビキサロマーとして 1 回あたりの用量で 500mg までとする。

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

(下線部追加・変更)

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、今般提出された臨床試験において長期投与された ND 患者数は限られていることから、長期投与時の安全性情報は十分得られていないことを踏まえると、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について情報収集する必要があると考えた。また、他のリン吸着薬との併用時の安全性及び有効性についても特に検討する必要があると考えた。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画 (案) を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 20 に示す特定使用成績調査の実施計画骨子 (案) が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 腸管穿孔、腸閉塞 便秘、便秘増悪 虚血性腸炎 消化管出血、消化管潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 低カルシウム血症 二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化 憩室炎 肝機能障害 ACE 阻害薬、ARB との併用 	<ul style="list-style-type: none"> 該当せず
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での長期使用に関する有効性 		

<表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 長期使用に関する特定使用成績調査（高リン血症を合併する血液透析中又は腹膜透析中の慢性腎不全患者） 長期使用に関する特定使用成績調査（高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者） 	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材の作成と提供

<表 20 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目的	ND 患者を対象に、本薬の使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性について検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ND 患者
目標症例数	100 例
実施期間	2 年 6 ヶ月間（登録期間：1 年間）
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（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（1 日投与量、投与期間、投与中止理由等） 併用薬剤の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的等） 有効性（血清リン濃度、補正血清 Ca 濃度、血清 iPTH 濃度） 臨床検査（血液生化学的検査等） 腎機能（血清クレアチニン、BUN、eGFR） 有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等） 重点調査項目：胃腸障害（便秘、腹部不快感、消化管出血等）の発現状況、低カルシウム血症の発現状況、二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化の状況

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本薬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 32 年 3 月 29 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)

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

(変更なし)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。