

審査報告書

令和3年2月9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] 炭酸ランタン顆粒分包 250 mg「ニプロ」、同顆粒分包 500 mg「ニプロ」
[一 般 名] 炭酸ランタン水和物
[申 請 者] ニプロ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年9月29日
[剤 形・含 量] 1包中に炭酸ランタン水和物 541.7 mg 又は 1,083.4 mg（ランタンとして 250 mg 又は 500 mg）を含有する顆粒剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 迅速審査（令和2年11月6日付け薬生薬審発 1106 第4号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善に係る一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善

（下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはランタンとして1日 750 mg を開始用量とし、1日3回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日 2,250 mg とする。

（変更なし）

審査報告 (1)

令和 3 年 1 月 13 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	炭酸ランタン顆粒分包 250 mg「ニプロ」、同顆粒分包 500 mg「ニプロ」
〔一 般 名〕	炭酸ランタン水和物
〔申 請 者〕	ニプロ株式会社
〔申請年月日〕	令和 2 年 9 月 29 日
〔剤形・含量〕	1 包中に炭酸ランタン水和物 541.7 mg 又は 1,083.4 mg（ランタンとして 250 mg 又は 500 mg）を含有する顆粒剤
〔申請時の効能・効果〕	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善 <u>FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善</u>
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはランタンとして 1 日 750 mg を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 2,250mg とする。

(下線部追加)

(変更なし)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 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	11
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	12

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

炭酸ランタン水和物は、カルシウム非含有リン吸着剤であり、食直後に投与されると、消化管において食物中に含まれるリン酸とランタンが極めて難溶性の塩を形成し、糞便中に排泄されることで、腸管からのリンの吸収を抑制すると考えられている。

本薬は、炭酸ランタン水和物を有効成分とするホスレノール顆粒分包 250 mg 及び同顆粒分包 500 mg の後発医薬品として開発され、本邦において 2018 年 8 月に「慢性腎臓病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。

1.2 開発の経緯等

FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善に係る炭酸ランタン水和物の臨床開発は、インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社により実施された、FGFR 阻害剤であるペミガチニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした以下の臨床試験を通じて行われた。

- 2017 年 1 月から実施された、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（202 試験）。
- 2017 年 8 月から実施された、進行固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（102 試験）。

なお、本邦においては、20██ 年 █ 月から 202 試験への患者登録が開始された。

また、2020 年 11 月時点において、本薬を含む炭酸ランタン水和物について FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善に係る効能・効果にて、承認されている国又は地域はない。

今般、202 試験を主要な試験成績として、FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示すペミガチニブに係る国際共同第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示すペミガチニブに係る国内第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 1 ペミガチニブに係る有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	202 試験	II	化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者 コホート A : FGFR2 融合遺伝子又は FGFR2 遺伝子の再構成を有する患者 コホート B : コホート A の対象以外の FGF 又は FGFR 遺伝子異常を有する患者 コホート C (米国のみ) : FGF 及び FGFR 遺伝子異常を有しない患者	146 コホート A : 107 コホート B : 20 コホート C : 18 その他 : 1	21 日間を 1 サイクルとして、ペミガチニブ 13.5 mg を QD 間欠投与	有効性 安全性
参考	国内	102 試験	I	パート 1 : 進行固形癌患者 パート 2 : FGF 又は FGFR 遺伝子異常を有する進行固形癌患者	43 パート 1 : 13 パート 2 : 30	パート 1 : 21 日間を 1 サイクルとして、ペミガチニブ 9、13.5 又は 18 mg を QD 間欠投与 パート 2 : 21 日間を 1 サイクルとして、ペミガチニブ 13.5 又は 18 mg を QD 間欠投与又は QD 連日投与	安全性 忍容性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：202 試験＜2017 年 1 月～実施中〔データカットオフ日：2019 年 3 月 22 日〕＞）

化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成¹⁾ を有する治癒切除不能な胆管癌患者等²⁾（目標症例数：コホート A 100 例、コホート B 20 例、コホート C 20 例）を対象に、ペミガチニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 12 の国又は地域、67 施設で実施された。

ペミガチニブの用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとし、ペミガチニブ 13.5 mg を QD 間欠投与（QD で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬）することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

また、ペミガチニブ投与中に血清リン濃度 7 mg/dL 超が認められた場合、治験実施計画書に規定された高リン血症の推奨管理法（表 2）に従い、炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩等の高リン血症治療剤³⁾ の投与を開始することとされた。この際、炭酸ランタン水和物については、1 回 250 mg を開始用量とし、1 日 3 回、食直後に経口投与することとされ、最高用量を 1 回 750 mg とし、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減することとされた。

表 2 高リン血症の推奨管理法

血清リン濃度	支持療法	ペミガチニブの 休薬・投与中止の指針	ペミガチニブの 投与再開の指針
5.5 mg/dL 超～7 mg/dL 以下	・リン制限食を開始する。	・ペミガチニブの投与を継続する。	・該当なし。
7 mg/dL 超～10 mg/dL 以下	・リン制限食を開始・継続し、血清リン濃度が 7 mg/dL を上回った時点で高リン血症治療剤の投与を開始する。血清リン濃度を週 2 回以上測定し、必要に応じて高リン血症治療剤の投与量を調節する。 ・血清リン濃度が正常値に回復するまで、血清リン濃度を週 2 回以上測定する。	・左記の支持療法を開始後、①血清リン濃度が 7 mg/dL 超～10 mg/dL 以下の状態が 2 週間を超えても継続する場合、又は②血清リン濃度 7 mg/dL 超～10 mg/dL 以下が再度認められる場合は、ペミガチニブを最長 2 週間休薬する（治療サイクルに従って計画されている休薬期間は含まない）。	・血清リン濃度が 7 mg/dL 未満となった時点で、同一用量でペミガチニブの投与を再開する。 ・7 mg/dL 超の血清リン濃度が再度認められる場合は、1 段階減量した上でペミガチニブの投与を再開する。

¹⁾ *FGFR2* 遺伝子の切断点がイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺にあり、パートナー遺伝子が公表論文等で報告されている場合又はパートナー遺伝子にフレームシフトが生じていない場合に「*FGFR2* 融合遺伝子」、*FGFR2* 遺伝子の切断点がイントロン 17 とエクソン 18 の境界領域周辺にあり、「*FGFR2* 融合遺伝子」には該当しない場合（パートナー遺伝子にフレームシフトが生じている場合等）に「*FGFR2* 遺伝子再構成」と定義された。

²⁾ コホート A、B 及び C から構成され、コホート A では *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する患者、コホート B ではコホート A の対象患者に該当しない *FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常を有する患者、コホート C では *FGF* 及び *FGFR* 遺伝子異常を有しない患者が組み入れられた。*FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常は、中央検査機関における検査結果に加え、治験実施医療機関の検査結果に基づいて組み入れることが可能とされた（治験実施計画書改訂第 4 版（2017 年 3 月 21 日付け））。有効性の解析時のコホートは、中央検査機関において確認された検査結果に基づいて割り付けられることとされ、中央検査機関における検査として、Foundation Medicine 社の「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」が使用された。

³⁾ 治験担当医師により選択された高リン血症治療剤が使用された。なお、カルシウム系リン吸着剤は使用しないこととされた。

10 mg/dL 超	- リン制限食及び高リン血症治療剤の投与を開始・継続する。必要に応じて高リン血症治療剤の投与量を調節する。 - 血清リン濃度が正常値に回復するまで、血清リン濃度を週 2 回以上測定する。	- 左記の支持療法を開始後、血清リン濃度が 10 mg/dL 超の状態が 1 週間を超えても持続する場合は、ペミガチニブを休薬する。 2 段階減量後に血清リン濃度 10 mg/dL 超が再度認められる場合は、ペミガチニブの投与を中止する。	血清リン濃度が 7 mg/dL 未満となった時点で、高リン血症治療剤を併用の上、1 段階減量してペミガチニブの投与を再開する。
------------	--	--	---

本試験に登録された 146 例（コホート A：107 例、コホート B：20 例、コホート C：19 例⁴⁾、その他：1 例⁵⁾）全例にペミガチニブが投与され、うち、炭酸ランタン水和物の投与を受けた 2 例（コホート A 及び B の 13.5 mg QD 間欠投与群各 1 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、ペミガチニブ投与開始前及び投与中の血清リン濃度の推移は図 1 のとおりであり、炭酸ランタン水和物の投与により血清リン濃度はペミガチニブ投与開始前と同様の濃度まで低下した。

当該 2 例における、①ペミガチニブの投与開始から炭酸ランタン水和物の投与開始までの期間（日）、②炭酸ランタン水和物の投与開始から血清リン濃度が正常化（<4.5 mg/dL）するまでの期間（日）及び③炭酸ランタンの投与期間（日）は、それぞれ①8 及び 15、②37 及び 8、並びに③9 及び 37 であった。

また、当該 2 例において、ペミガチニブの投与中止に至った高リン血症、ペミガチニブの休薬に至った高リン血症及びペミガチニブの減量に至った高リン血症は認められなかった。

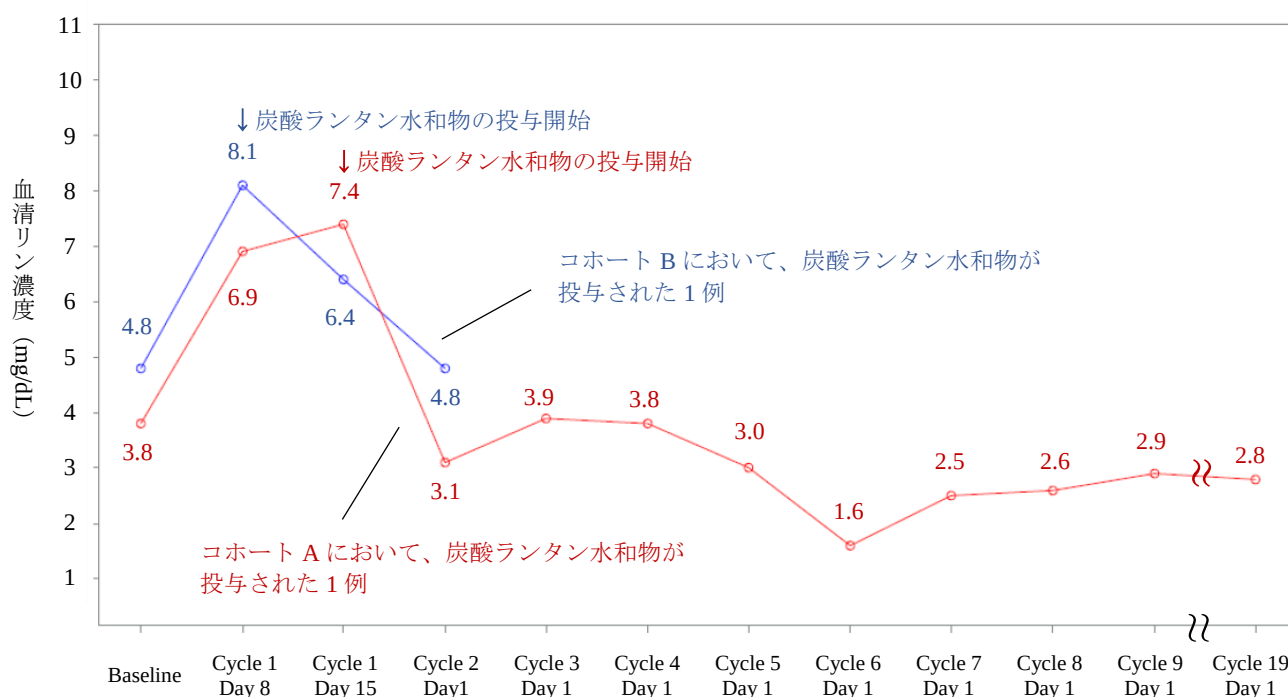


図 1 血清リン濃度の推移 (202 試験)

安全性について、ペミガチニブ投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

4) 治験実施医療機関において *FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常なしと判定されたものの、中央検査機関において当該遺伝子異常なしと判定されなかった 1 例を含む。

5) 組入れ時の治験実施医療機関の検査において検出された *FGFR2* 遺伝子異常が中央検査機関で確認されなかったことから、有効性の解析対象から除外された。

7.2 参考資料

7.2.1 国内試験

7.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 102 試験<2017 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 8 月 30 日] >)

進行固形癌患者等⁶⁾ (目標症例数 : パート 1 : 約 24 例、パート 2 : 約 30 例) を対象に、ペミガチニブの忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 10 施設で実施された。

ペミガチニブの用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

<パート 1 : 用量漸増パート>

21 日間を 1 サイクルとしてペミガチニブ 9、13.5 又は 18 mg を QD 間欠投与。

<パート 2 : 用量拡大パート>

21 日間を 1 サイクルとして、ペミガチニブ 13.5 mg⁷⁾ を QD 間欠投与又は QD 連日投与。

ペミガチニブ投与中に血清リン濃度 7 mg/dL 超が認められた場合、治験実施計画書に規定された高リン血症の推奨管理法 (表 2) に従い、炭酸ランタン水和物、セベラマー塩酸塩等の高リン血症治療剤³⁾ の投与を開始することとされた。なお、炭酸ランタン水和物は、1 回 250 mg を開始用量とし、1 日 3 回、食直後に経口投与することとされ、最高用量を 1 回 750 mg として症状及び血清リン濃度の程度により適宜増減することとされた。

本試験に登録された 43 例 (パート 1 : 13 例、パート 2 : 30 例) 全例にペミガチニブが投与され、うち、炭酸ランタン水和物の投与を受けた 21 例⁸⁾ が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、(i) 有効性の解析対象集団 (21 例 (ペミガチニブ 9 mg QD 間欠投与 : 1 例、ペミガチニブ 13.5 mg QD 間欠投与⁹⁾ 9 例、ペミガチニブ 13.5 mg QD 連日投与 : 8 例、ペミガチニブ 18 mg QD 間欠投与 : 3 例)) 及び (ii) ペミガチニブの申請用法・用量である 13.5 mg QD 間欠投与集団 (9 例) におけるペミガチニブ投与開始前及び投与中の血清リン濃度の推移は図 2 のとおりであり、炭酸ランタン水和物の投与により血清リン濃度はペミガチニブ投与開始前と同様の濃度まで低下した。

(i) 及び (ii) の患者集団における①ペミガチニブの投与開始から炭酸ランタン水和物の投与開始までの期間 (平均値±標準偏差) (日)、②炭酸ランタン水和物の投与開始から血清リン濃度が正常化 (< 4.5 mg/dL) するまでの期間 (平均値±標準偏差) 及び③炭酸ランタン水和物の投与期間 (平均値±標準

⁶⁾ パート 1 及び 2 から構成され、パート 1 では進行固形癌患者、パート 2 では *FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常を有する進行固形癌患者が組み入れられた。*FGF* 又は *FGFR* 遺伝子異常は、治験実施医療機関の検査結果に基づいて組み入れられた後に、中央検査機関において確認することとされ、中央検査機関における検査として、Foundation Medicine 社の「FoundationOne 臨床試験用アッセイ」が使用された。

⁷⁾ ペミガチニブ 13.5 mg QD 間欠投与又は QD 連日投与が 1 サイクル以上実施された患者のうち、①ペミガチニブとの因果関係が否定できない Grade 2 以上の有害事象及び②5.5 mg/dL 超の血清リン濃度上昇が認められない患者において、治験依頼者と協議の上、ペミガチニブの用量を 18 mg に増量することが可能とされた (治験実施計画書改訂第 6 版 (2018 年 11 月 6 日付け))。なお、102 試験においてペミガチニブの用量が 18 mg に増量された患者はいなかった。

⁸⁾ 炭酸ランタン水和物からセベラマー塩酸塩に変更した患者 1 例 (ペミガチニブ 9 mg QD 間欠投与)、セベラマー塩酸塩から炭酸ランタン水和物に変更した患者 3 例 (ペミガチニブ 13.5 mg QD 間欠投与 2 例及び 18 mg QD 間欠投与 1 例) を含む。

⁹⁾ パート 1 において、第 1 サイクル 21 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず、進行固形癌患者等を対象に、ペミガチニブの忍容性等を検討することを目的とした海外第 I/II 相試験 (101 試験) において RP2D として選択された 13.5 mg QD 間欠投与の忍容性が確認されたことから、RP2D は 13.5 mg QD 間欠投与に決定された。

偏差) (日) は、それぞれ① (i) 15.0 ± 12.6 及び (ii) 14.3 ± 11.6 、② (i) 16.3 ± 7.4 及び (ii) 12.0 ± 4.5 、並びに③ (i) 47.4 ± 49.1 及び (ii) 58.3 ± 53.7 であった。

また、(i) 及び (ii) の集団において、ペミガチニブの休薬に至った高リン血症は (i) で 5/21 例 (23.8%)、(ii) で 2/9 例 (22.2%) に認められた。ペミガチニブの減量に至った高リン血症は (i) で 1/21 例 (4.8%) に認められ、(ii) では認められなかった。ペミガチニブの投与中止に至った高リン血症は認められなかった。

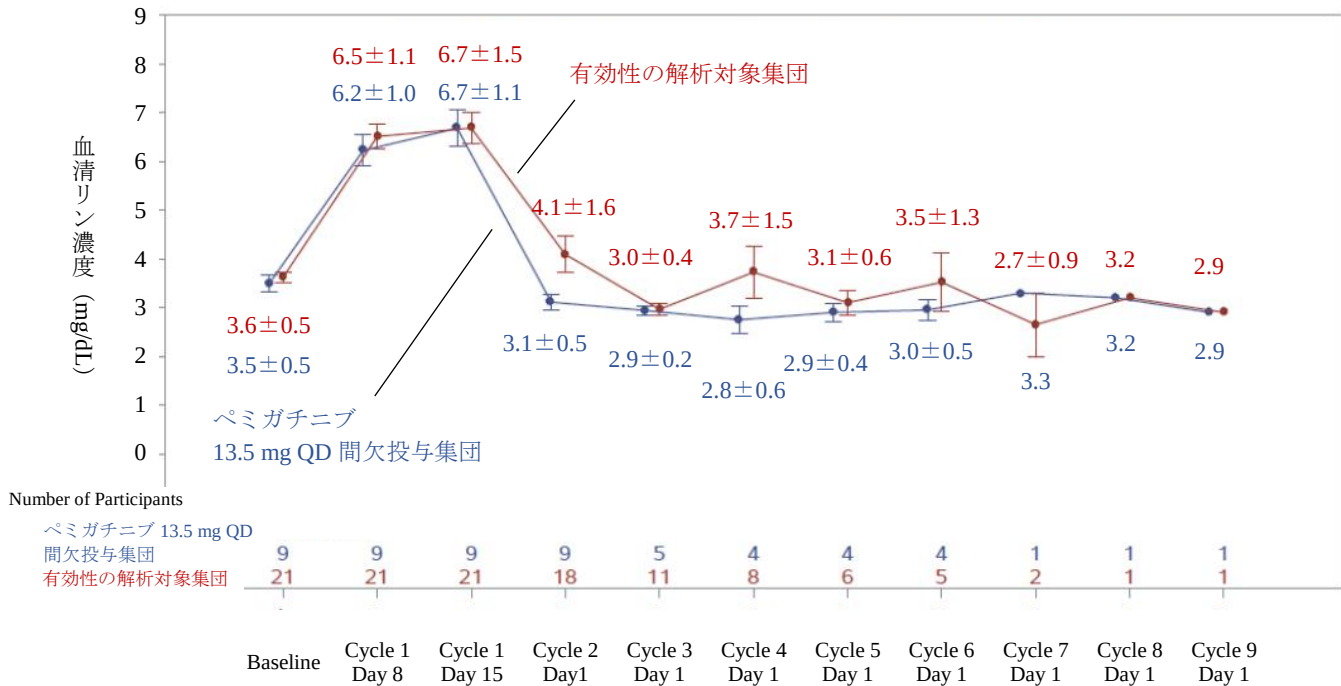


図2 血清リン濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (102 試験)

安全性について、ペミガチニブ投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、2/21 例 (9.5%) で認められた。患者の死因は、悪性新生物進行及び呼吸困難各 1 例であり、炭酸ランタン水和物及びペミガチニブとの因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性を評価することを目的とした臨床試験成績は提出されていないものの、以下に示す検討の結果、提出された評価資料のうち、化学療法歴のある *FGFR2* 融合遺伝子又は *FGFR2* 遺伝子の再構成を有する治癒切除不能な胆管癌患者等を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (202 試験) に基づき、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症に係る炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性を評価することは可能と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.1.1 202 試験の利用可能性について

申請者は、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症に対する炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性を、202 試験の成績に基づき評価可能と考える理由について、以下のとおり説明している。

血清リン濃度は、主に食物摂取によるリンの消化管からの吸収、骨からの遊離、骨への取り込み、腎臓における再吸収及び尿中への排泄により調整されており、FGFR 阻害剤は、腎臓に発現している FGFR1 のリン酸化を阻害することで、FGF23 リガンドによる FGFR1 の活性化を抑制し、FGF23 によるリン尿中排泄作用を阻害することにより、血清リン濃度を上昇させると考えられている（Kidney Int 2005; 68: 1148-53 等）。

炭酸ランタン水和物は、胃における低 pH 条件で解離し、生じたランタンイオンが食物中に含まれるリン酸と難溶性の塩であるリン酸ランタンを生成することにより、消化管からのリン吸収を抑制すると考えられており、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症の発現機序及び下記の点から、既承認の効能・効果である「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」と同様に「ペミガチニブ投与に伴う高リン血症の改善」に対しても、有効性及び安全性が期待できると考える。

- 「ペミガチニブ投与に伴う高リン血症の改善」に対する炭酸ランタン水和物の作用機序は、「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に対する作用機序と同一であること。
- 「ペミガチニブ投与に伴う高リン血症の改善」及び「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に対する炭酸ランタン水和物の用法・用量は同一であること。
- 「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に対する炭酸ランタン水和物の有効性は、高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者を対象に、炭酸ランタン水和物とプラセボを比較した国内第Ⅲ相試験、及び高リン血症を呈する血液透析患者を対象に、炭酸ランタン水和物と沈降炭酸カルシウムを比較した国内第Ⅲ相試験において検証されていること（「平成 20 年 8 月 11 日付け審査報告書 ホスレノールチュアブル錠 250 mg、同錠 500 mg 錠」等参照）。
- 製造販売後に得られた特定使用成績調査、製造販売後臨床試験等の結果に基づき、「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に対する炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性が確認されていること（「平成 29 年 10 月 20 日付け再審査報告書 ホスレノールチュアブル錠 250 mg、同錠 500 mg 錠、ホスレノール顆粒分包 250 mg、同顆粒分包 500 mg」参照）。

以上より、202 試験において炭酸ランタン水和物が投与された患者数は極めて限られているものの、当該試験成績に基づき「ペミガチニブ投与に伴う高リン血症の改善」に対する炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症に対する炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性を評価することを目的とした臨床試験成績は得られていないものの、上記の申請者の説明について、一定の理解は可能であり、既承認の効能・効果に対する炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性、並びに 102 試験における日本人患者の成績も踏まえた上で、202 試験の結果に基づき、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症に対する炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者に対する炭酸ランタン水和物の有効性について、以下のように説明している。

202 試験において、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者のうち、炭酸ランタン水和物の投与を受けた 2 例において血清リン濃度の低下が認められ、いずれの患者も高リン血症によるペミガ

チニブの投与中止に至らなかった（7.1.1.1 及び 7.R.3 参照）。また、102 試験においても同様に、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現し、炭酸ランタン水和物の投与を受けた 21 例において血清リン濃度の低下が認められ、ペミガチニブの投与中止に至った患者は認められなかった（7.2.1.1 及び 7.R.3 参照）。さらに、同一の作用機序により、既承認の効能・効果である「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に対する炭酸ランタン水和物の有効性が検証されていること（7.R.1.1 参照）等を考慮すると、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者に対して、炭酸ランタン水和物の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

202 試験は炭酸ランタン水和物の有効性及び安全性を評価することを目的として計画された試験ではないこと等から、当該試験成績を基にペミガチニブ投与に伴う高リン血症の改善に対する炭酸ランタン水和物の有効性の評価を行うことには限界がある。しかしながら、上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、同一の作用機序による既承認の効能・効果に対する有効性が検証されていること（7.R.1.1 参照）、及び 102 試験において 202 試験の結果と矛盾しない結果が得られていることも踏まえ、202 試験の結果に基づき、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者に対する炭酸ランタン水和物の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について

申請者は、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者に対し炭酸ランタン水和物を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

202 試験（2 例）において、全 Grade の有害事象は、悪心 1 例（50.0%）であった。炭酸ランタン水和物の休薬に至った有害事象は、悪心 1 例（50.0%）であった。Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、並びに炭酸ランタン水和物の投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

102 試験（21 例）において、5 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、高リン血症 21 例（100%）、味覚障害 13 例（61.9%）、脱毛 12 例（57.1%）、食欲減退、下痢及び悪心各 11 例（52.4%）、口内炎 8 例（38.1%）、便秘及び関節痛各 6 例（28.6%）、貧血、爪囲炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 5 例（23.8%）であった。2 例以上で認められた Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退 3 例（14.3%）及び貧血 2 例（9.5%）であった。2 例以上で認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、炭酸ランタン水和物の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は集計されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

202 試験及び 102 試験において炭酸ランタン水和物が投与された患者における有害事象の多くは、Grade 1 又は 2 の事象、並びにペミガチニブ投与又は疾患進行に伴う事象であった。当該患者において認められた有害事象は、いずれも炭酸ランタン水和物の既知の有害事象又はペミガチニブに起因すると考えられる有害事象であり、ペミガチニブ投与により高リン血症を発現した患者に対し炭酸ランタン水和物を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。

以上より、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者に対する炭酸ランタン水和物の投与は忍容可能であると判断した。

7.R.4 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症の改善に係る炭酸ランタン水和物に関する記載は認められなかった。

申請者は、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症（血清リン濃度 7.0 mg/dL 超）を発現した患者に対する本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

高リン血症は、粥状動脈硬化巣へのリン酸カルシウム塩の沈着、中膜の石灰化による動脈硬化の促進、FGF23 の産生の促進を介した心不全の惹起等により、心血管疾患のリスクを上昇させ、患者の生命予後に悪影響を及ぼすこと、二次性の低カルシウム血症をきたすことにより不整脈、痙攣等を発現することが報告されている（日腎会誌 2014; 56: 1196-200、日腎会誌 2017; 59: 598-605 等）。

高リン血症に対する治療として、食事療法が実施されるものの、食事療法のみで血清リン濃度を管理できない場合には、消化管における食事由来のリンの吸収を抑制する吸着剤等の投与が行われる。

慢性腎臓病患者における高リン血症に対しては、炭酸ランタン水和物の他、沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、ビキサロマー、クエン酸第二鉄水和物等が承認されており、これらの薬剤が標準的に使用されている。しかしながら、FGFR 阻害剤投与による高リン血症に係る効能・効果で承認された薬剤はない。

以上の状況において、202 試験で炭酸ランタン水和物の投与を受けた患者で血清リン濃度の低下が認められ、忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと（7.1.1.1 及び 7.R.3 参照）等を踏まえると、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症（血清リン濃度 7.0 mg/dL 超）を発現した患者に対する治療法として、本薬を提供することに臨床的意義は認められると考える。

また、ペミガチニブ以外の FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症を発現した患者に対する炭酸ランタン水和物投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないものの、ペミガチニブと他の FGFR 阻害剤で高リン血症が発現する機序は同様である旨が報告されていること（Clin Cancer Res 2020; 26: 764-74 等）、及び炭酸ランタン水和物の作用機序（7.R.1.1 参照）を考慮すると、ペミガチニブ以外の FGFR 阻害剤投与に伴い高リン血症を発現した患者に対しても本薬の投与は許容されると考える。したがって、本薬の投与対象をペミガチニブ投与に伴い高リン血症を発現した患者に限定する必要はないと考える。

以上より、本薬の効能・効果を「FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善」とすることが適切であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、既承認の内容と同一であった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のとおり設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞（既承認の内容と同一）

通常、成人にはランタンとして 1 日 750 mg を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 2,250 mg とする。

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容と同一）

- 本薬投与開始時又は用量変更時には、1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
- 増量を行う場合は増量幅をランタンとして 1 日あたりの用量で 750 mg までとし、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 2 週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療法に切り替えること。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症を発現した患者に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

以下の点等から、当該患者に対して本薬を投与する際の用法・用量は、既承認の用法・用量と同一とすることが適切であると考ええる。

- 202 試験及び 102 試験において、既承認と同様の用法・用量及び治験実施計画書に規定された高リン血症の推奨管理法（7.1.1.1 参照）に準じて炭酸ランタン水和物の投与が開始され、血清リン濃度や患者の状態に応じて 2,250 mg までの用量範囲で適宜増減することにより、ペミガチニブ投与中の血清リン濃度について、良好なコントロールが得られたこと。
- 202 試験及び 102 試験において、ペミガチニブ投与中の患者に対して、既承認の用法・用量に準じて炭酸ランタン水和物を投与した際の有害事象は管理可能であり、新たに注意すべき本薬に係る安全性の懸念は認められなかったこと（7.R.3 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性上の懸念事項はなく、現時点では、FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症を発現した患者を対象とした本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考えることから、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 202 試験及び 102 試験において炭酸ランタン水和物が投与された患者に発現が認められた事象は、いずれも既承認の炭酸ランタン水和物の既知の有害事象又はペミガチニブに起因すると考えられる有害事象であり、上記試験における炭酸ランタン水和物の安全性プロファイルと既承認の効能・効果における炭酸ランタン水和物の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）。
- FGFR 阻害剤による高リン血症の発現機序、炭酸ランタン水和物の作用機序（7.R.1.1 参照）等を考慮すると、ペミガチニブ以外の FGFR 阻害剤の投与に伴い高リン血症を発現した患者に対しても本薬の安全性は期待できると考えること（7.R.4.1 参照）。
- 本薬と有効成分が同一の医薬品（ホスレノール顆粒分包 250 mg 等）に係る製造販売後調査において、新たな注意喚起が必要となる事象は認められておらず、日本人患者における炭酸ランタン水和物投与時の安全性情報は一定程度集積されていること。加えて、本薬の製造販売後において、副作用報告の集積はなく、日本人患者における安全性上の新たな懸念は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善に係る一定の有効性は示され、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、FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善を目的とする薬剤として、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月8日

申請品目

[販 売 名] 炭酸ランタン顆粒分包 250 mg 「ニプロ」、同顆粒分包 500 mg 「ニプロ」
[一 般 名] 炭酸ランタン水和物
[申 請 者] ニプロ株式会社
[申請年月日] 令和2年9月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1.1 202試験の利用可能性について」及び「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、「FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善」に対する炭酸ランタン水和物の作用機序及び用法・用量は、既承認の効能・効果である「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」と同一であり、当該効能・効果に対し、炭酸ランタン水和物の有効性が検証されていること等を考慮すると、202試験コホートAにおける以下の結果等から、ペミガチニブ投与に伴い高リン血症を発現した患者に対し、炭酸ランタン水和物の一定の有効性は示されたと判断した。

- ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者のうち、炭酸ランタン水和物の投与を受けた2例において血清リン濃度の低下が認められ、いずれの患者も高リン血症によるペミガチニブの投与中止に至らなかったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、202試験及び102試験において炭酸ランタン水和物が投与された患者において認められた有害事象は、いずれも炭酸ランタン水和物の既知の有害事象又はペミガチニブに起因すると考えられる有害事象であり、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者に対し炭酸ランタン水和物を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、ペミガチニブ投与に伴う高リン血症を発現した患者に対する本薬の投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果＞

FGFR阻害剤投与に伴う高リン血症の改善

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を本一変申請において変更する必要はなく、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはランタンとして1日750 mgを開始用量とし、1日3回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日2,250 mgとする。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与開始時又は用量変更時には、1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
- 増量を行う場合は増量幅をランタンとして1日あたりの用量で750 mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 2週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療法に切り替えること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症を発現した患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視体制下で安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 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

2.1 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適合性書面調査を実施した。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。

2.2 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（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 治験実施計画書の作成に関し、治験の対象とされる薬物である炭酸ランタン水和物の概要を記載していなかった
- ・ 炭酸ランタン水和物に係る治験薬概要書を作成していなかった
- ・ 実施医療機関の長に、炭酸ランタン水和物に係る治験薬概要書を提出していなかった
- ・ 炭酸ランタン水和物について、治験薬として管理・交付していなかった
- ・ 炭酸ランタン水和物に係る治験薬の管理に関する手順書を作成していなかった
- ・ 炭酸ランタン水和物に関する副作用情報等収集の一部が行われていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

FGFR 阻害剤投与に伴う高リン血症の改善

〔用法・用量〕（変更なし）

通常、成人にはランタンとして 1 日 750 mg を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 2,250mg とする。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

[用法・用量に関連する注意]（変更なし）

1. 本剤投与開始時又は用量変更時には、1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
2. 増量を行う場合は増量幅をランタンとして 1 日あたりの用量で 750 mg までとし、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。
3. 2 週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療法に切り替えること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
QD 間欠投与		QD で 14 日間連続経口投与後 7 日間休薬
QD 連日投与		QD で 21 日間連続投与
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
101 試験		INCB54828-101 試験
102 試験		INCB54828-102 試験
202 試験		INCB54828-202 試験
本薬		炭酸ランタン顆粒分包 250 mg 「ニプロ」、同 500 mg