

審議結果報告書

令和5年8月25日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] フォゼベル錠 5mg、同錠10mg、同錠20mg、同錠30mg
[一般名] テナパノル塩酸塩
[申請者名] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年10月28日

[審議結果]

令和5年8月21日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

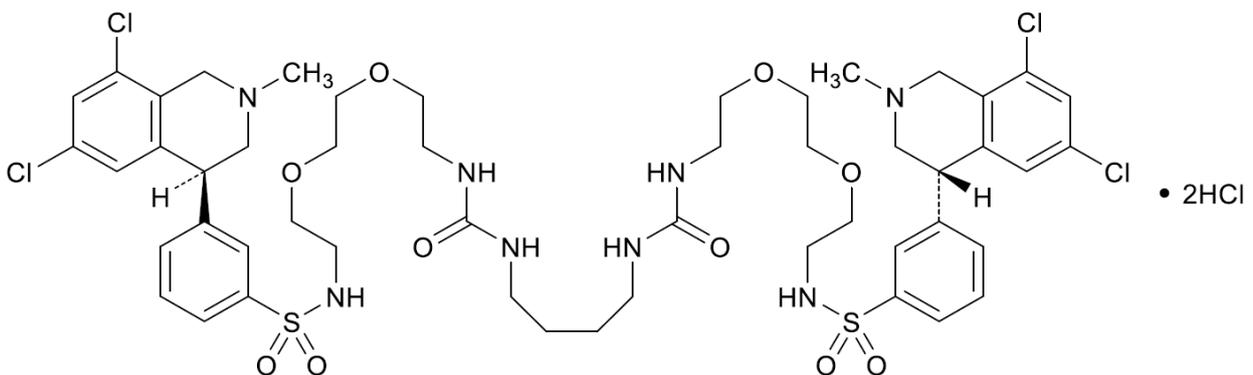
令和5年8月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] フォゼベル錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
[一般名] テナパノル塩酸塩
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年10月28日
[剤形・含量] 1錠中にテナパノル塩酸塩 5.32 mg、10.64 mg、21.28 mg 又は 31.92 mg (テナパノルとして 5 mg、10 mg、20 mg 又は 30 mg) を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{50}H_{66}Cl_4N_8O_{10}S_2 \cdot 2HCl$

分子量： 1,217.97

化学名：

(日本名) *N,N'*-(10,17-ジオキソ-3,6,21,24-テトラオキサ-9,11,16,18-テトラアザヘキサコサン-1,26-ジイル)ビス{3-[(4*S*)-6,8-ジクロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド} 二塩酸塩

(英名) *N,N'*-(10,17-Dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{3-[(4*S*)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide} dihydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する有効性は示され、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]

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

[用法及び用量]

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕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回30mgとする。

[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)

令和5年7月14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] フォゼベル錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
[一般名] テナパノル塩酸塩
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年10月28日
[剤形・含量] 1錠中にテナパノル塩酸塩 5.32 mg、10.64 mg、21.28 mg 又は 31.92 mg (テナパノルとして 5 mg、10 mg、20 mg 又は 30 mg) を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはテナパノルとして1回5 mgを開始用量とし、1日2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回30 mgを1日2回とする。

[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	5
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	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
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..	25
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	37
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	68
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	68

[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

慢性腎臓病（CKD）患者では、腎機能の低下と共に尿中へのリン排泄が低下する。初期には副甲状腺ホルモンや線維芽細胞増殖因子-23 が代償的に上昇してリン排泄を促進することで血清リン濃度を維持するが、腎機能低下の進行によりリン排泄が高度に低下すると、高リン血症を呈する。高リン血症状態が持続すると、二次性副甲状腺機能亢進症や異所性石灰化等が起き、QOLの低下（Kidney Int 2006; 69: 1945-53）や心血管イベントの発現（Am J Kidney Dis 1998; 31: 607-17）等を引き起こす危険性があり、高リン血症と死亡リスクとの関連性も報告されている（透析会誌 2012; 45: 301-56、J Am Soc Nephrol 2005; 16: 520-8）。このような背景から、一般社団法人日本透析医学会が発行した「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」（国内診療ガイドライン）では、CKD患者において血清リン濃度を適切にコントロールすることが推奨されている（透析会誌 2012; 45: 301-56）。

現在、透析中のCKD患者における高リン血症の治療は、食事指導によるリン摂取制限、透析によるリンの除去に加え、消化管からのリン吸収を抑制する経口リン吸着薬（沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、ビキサロマー、炭酸ランタン水和物、クエン酸第二鉄水和物及びスクロオキシ水酸化鉄）の投与が行われているが、それぞれの薬剤の特性により、高カルシウム血症、便秘を主とする胃腸障害、長期投与時の組織蓄積の懸念等の問題点がある。そのため、新たな高リン血症治療薬の開発が望まれている。

テナパノル塩酸塩（本薬）は、米国 Ardelyx 社により創製されたナトリウムイオン／プロトン交換輸送体（NHE）3の阻害作用を有する化合物である。本薬は、腸管上皮細胞の頂端部に発現するNHE3を阻害し、消化管からのナトリウムイオンの吸収を低下させ、腸管上皮細胞内のプロトン濃度を上昇させる。その結果、細胞内のpHが低下し、腸管上皮細胞のタイトジャンクションでのリン透過性が低下することで、腸管からのリン吸収が低下することから、高リン血症に対して効果を発揮することが期待され、開発に至った。

今般、申請者は、透析中のCKD患者における高リン血症に対する本薬の有効性及び安全性を確認した国内臨床試験の成績等を基に、製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は、2023年7月現在、便秘型過敏性腸症候群に係る効能・効果で米国及びカナダで承認されている。高リン血症に係る効能・効果では、米国で承認申請中であるが、承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～オフホワイト～淡褐色の固体であり、性状、結晶形、粒子径、熱分析、酸解離定数、分配係数、吸湿性及び溶解度について検討されている。原薬には、結晶形（結晶形I）及び非晶質が認められているが、実生産における製造方法では非晶質のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、IR、MS及び単結晶X線構造解析により確認されている。また、原薬は2つの不斉中心をもち、どちらもS配置である。

2.1.2 製造方法

原薬は

及び

を出発物質として合成される。

原薬について、CQA を特定し、実験計画法等に基づき工程パラメータの評価が行われ、管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
不純物プロファイル	製造方法、規格及び試験方法
塩素量	製造方法、規格及び試験方法
粒度分布	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法

製造工程は、中間体の合成工程、の合成工程、の精製工程、テナパノル塩酸塩（原薬）の調製工程、包装工程、試験・保管工程からなる。

重要工程として、中間体の合成工程、の合成工程、の精製工程及びテナパノル塩酸塩（原薬）の調製工程が設定されている。また、重要中間体として、が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験（金属元素〈誘導結合プラズマ質量分析法〉、類縁物質〈HPLC〉、）、水分（容量滴定法）、強熱残分、）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、類縁物質の増加が認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25±2°C	60±5%RH	の 袋（乾燥剤入り） + 袋	カ月
中間的試験	実生産 3 ロット	30±2°C	%RH		カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40±2°C	75±5%RH		カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、袋（乾燥剤入り）に入れ、これを袋に入れてヒートシールし、室温で保存するとき、カ月と設定された。なお、長期保存試験はカ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中にテナパノル塩酸塩 5.32 mg、10.64 mg、21.28 mg 又は 31.92 mg (テナパノルとして 5 mg、10 mg、20 mg 又は 30mg) を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には添加剤として、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、没食子酸プロピル、ステアリン酸が含まれ、また、製剤ごとにオパドライイエロー (5 mg 製剤)、オパドライイエロー 10 mg 製剤)、オパドライブラウン (20 mg 製剤) 又はオパドライレッド (30 mg 製剤) がそれぞれ含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、打錠、フィルムコーティング、保管、包装、試験・保管からなる工程により製造される。なお、工程、工程及び工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。製剤について、CQA を特定し、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づき工程パラメータの評価が行われ、管理戦略が構築されている (表 3)。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、工程、工程及び工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (HPLC 及び UV/VIS)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、水分 (容量滴定)、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (HPLC)、及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。長期保存試験の結果は安定であったが、中間的試験の結果、経時的な及び溶出性の低下傾向が認められた。加速試験の結果、経時的な類縁物質の増加傾向、及び溶出性の低下が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であったものの、PTP 包装条件下では光に不安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 ^{a)}	実生産 3ロット	25±2°C	60±5%RH	PTP +アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	12 又は 18 カ月
中間的試験 ^{b)}	実生産 3ロット	30±2°C	%RH		12 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40±2°C	75±5%RH		6 カ月

a) 5 mg 製剤のみ保存期間 12 カ月

b) 30 mg 製剤のみ実施

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (/アルミニウム箔) に包装し、乾燥剤と共にアルミニウム袋で遮光し室温保存するとき、5 mg 製剤及び 30 mg

製剤は 24 カ月、10 mg 製剤及び 20 mg 製剤は 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 30 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

効力を裏付ける試験として、NHE3 に対する阻害作用、リン吸収抑制作用が検討された。副次的薬理試験として、NHE3 以外の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び消化器系に及ぼす影響が検討された。なお、特に記載がない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 10 mmol/L 塩酸/0.01% Tween80 溶液が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 NHE3 に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1 及び CTD 4.2.1.1-2)

ヒト NHE3 を安定発現させたハムスター肺由来線維芽細胞株 (PS120 細胞) 及びラット NHE3 を一過性に発現させたオポッサム腎臓由来細胞株 (OK 細胞) を用いて、ヒト NHE3 及びラット NHE3 に対する本薬 (0~1 $\mu\text{mol/L}$) 及び本薬主要代謝物 M1 (0~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。ヒト NHE3 及びラット NHE3 に対する本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 1.3 及び 1 nmol/L であった。一方、M1 は、ヒト NHE3 及びラット NHE3 に対して阻害作用を示さなかった。

3.1.1.2 リン吸収抑制作用 (CTD 4.2.1.1-3)

単層培養したヒト小腸上皮細胞を用いて、腸管リン吸収に対する本薬の作用が検討された。ヒト小腸上皮細胞の頂端膜側に、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒 (0.01% DMSO) と、ヒトの生理的な腸管内腔濃度に相当するリン酸塩 (1, 3 又は 10 mmol/L) を添加し、頂端膜側及び基底膜側の培地中リン酸濃度を測定した。溶媒添加時には、基底膜側のリン酸濃度が頂端膜側のリン酸濃度依存的かつ線形性に増加したことから、リンが傍細胞経路を介して頂端膜側から基底膜側へ透過したことが示された。本薬添加時には、リンの頂端膜側から基底膜側への透過が抑制された。

単層培養したヒト十二指腸上皮細胞又は回腸上皮細胞の頂端膜側の酸性培地を中性培地に置換すると同時に、頂端膜側に本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒 (0.01% DMSO) を添加し、傍細胞透過性の指標である経上皮電気抵抗を測定した。溶媒添加時には、プロトンが NHE3 を介して細胞内から頂端膜側に排出されることによる経上皮電気抵抗の減少が認められたが、本薬添加時には、経上皮電気抵抗の減少が抑制された。

単層培養したヒト十二指腸上皮細胞の頂端膜側の酸性培地を種々の pH の培地に置換すると同時に、頂端膜側に本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ 又は溶媒 (0.01% DMSO) を添加し、経上皮電気抵抗を測定した。頂端膜側を中性又はアルカリ性培地に置換した場合には、溶媒添加時と比較して本薬添加時の方が経上皮電気抵抗が増加した。一方、頂端膜側を酸性培地に置換した場合には、本薬添加時にも経上皮電気抵抗は増加しなかった。なお、NHE3 欠損ヒト回腸上皮細胞では、リンの基底膜側への透過が抑制されており、頂端膜側の酸性培地から中性培地への置換による経上皮電気抵抗の変化が認められなかった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ラットにおけるリン吸収抑制作用 (CTD 4.2.1.1-8)

一晩絶食させた雄性ラット (各群 6 例) に本薬 0 (溶媒) 又は 0.5 mg/kg を単回経口投与した。その直後にリン酸二水素ナトリウムを 0、0.15、0.5 又は 1.5 mol/L 含有するリン酸水溶液 1 mL を単回経口投与し、投与 4 時間後の尿中リン酸含量を測定した。溶媒群では、リン酸水溶液の濃度依存的に尿中リン酸含量が増加したことから、リンが傍細胞経路を介して受動的に腸管から吸収されたと考えられた。いずれのリン酸水溶液濃度においても、本薬 0.5 mg/kg 群で溶媒群と比較して尿中リン酸含量が低かった。

雄性ラット¹⁾ (各群 8 例) に本薬 0 (溶媒)、0.15、0.3 又は 0.5 mg/kg を単回経口投与し、1.2% リン含有食を摂取させ、投与 4 時間後に尿中リン酸及びナトリウム含量を測定した。全ての本薬群で溶媒群と比較して尿中リン酸及びナトリウム含量が低かった。

雄性ラット¹⁾ (各群 6 例) に本薬 0 (溶媒) 又は 0.15 mg/kg を単回経口投与し、1.2% リン含有食を摂取させ、盲腸の内容物の水分量、リン酸含量及びナトリウム含量を測定した。本薬 0.15 mg/kg 群で溶媒群と比較して、投与 1 及び 2 時間後の盲腸の内容物の水分量、リン酸の含量及び濃度、並びにナトリウムの含量及び濃度が高かった。

本薬投与により、尿中リン酸含量の減少及び盲腸の内容物のリン酸含量の増加が認められたことから、本薬が腸管におけるリンの吸収を低下させることが示唆された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1 及び CTD 4.2.1.2-6)

181 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬 (10 µmol/L 又は 0.003 ~ 300 µmol/L) の作用が検討された。本薬は NK1 受容体及び 5-HT_{1D} 受容体に対して 1 µmol/L 未満の濃度で作用を示し、その IC₅₀ 値及び EC₅₀ 値はそれぞれ 0.35 及び 0.070 µmol/L であった。

82 種類の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する代謝物 M1 (0.003 ~ 100 µmol/L) の作用が検討された。M1 は、1 µmol/L までの濃度では検討した分子に対して作用を示さなかった。

健康成人を対象とした本薬の臨床試験 (6.2 参照) において、ほとんどの被験者の血漿中本薬濃度は定量下限 (0.437 pmol/L) 未満であったこと、及び透析患者を対象とした海外第 III 相試験 (TEN-02-301 試験) において、本薬 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの M1 の C_{max} は、0.039 µmol/L であったことから、申請者は、本薬及び M1 が、臨床においてこれらの受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

¹⁾ 0.6% リン含有食を 1 日 1 回 4 時間以内に 6 日間反復摂取させたラット。本薬は 6 日間の反復摂取後に投与した。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量 又は濃度	投与 方法	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (雄各群 10 例)	Irwin 変法	100、300、 1,000 mg/kg	単回 経口	1,000 mg/kg : 体温低下 ^{a)}	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293 細胞 (各群 5~9 標本)	hERG 電流	1、3、 10 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L : 17.9%抑制	4.2.1.3-2
	CHO 細胞 (各群 4 標本)	ヒト組換え電位依存性心 筋イオンチャンネル (hCav1.2/β2/α2δ、 hCav3.2、hHCN4、hKv1.5、 hKv4.3/hKChIP2.2、 hKv7.1/hKCNE1、hNav1.5)	最大 33.3 又は 100 µmol/L ^{b)}	<i>in vitro</i>	hCav1.2/β2/α2δ チャンネルの 抑制 (IC ₅₀ 値=4.67 µmol/L)	参考資料 4.2.1.3-3
	hCav3.2 のみ HEK293 細胞 (各群 4 標本)					
	イヌ (雄各群 4 例)	心拍数、血圧、心電図	100、300、 1,000 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3-4
	イヌ (雌雄各群 4 例)	心拍数、心電図	50、300、 1,000 mg/kg	反復 経口	影響なし	4.2.1.3-11
	イヌ (雌雄各群 4 例)	心拍数、心電図	50、300、 1,000 mg/kg	反復 経口	影響なし	4.2.1.3-12
呼吸系	ラット (雄各群 4 例)	1 回換気量、分時換気量、 呼吸数	100、300、 1,000 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3-5
消化器系	ラット (雄各群 10 例)	胃腸管輸送能	100、300、 1,000 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3-6

a) 体温の変化の程度は 0.5°C 未満であったため、毒性学的に意義のある変化とは判断されなかった。

b) hCav1.2/β2/α2δ、hKv4.3/hKChIP2.2、hKv7.1/hKCNE1 及び hNav1.5 は最大 33.3 µmol/L、hCav3.2、hHCN4 及び hKv1.5 は最大 100 µmol/L まで検討された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は NHE3 を阻害する作用を有する化合物である。NHE3 は、主に腸管上皮細胞の頂端膜に発現しており、ナトリウムと体液量のバランスの維持において中心的な役割を担っている。

食事から摂取したリンは、体内に吸収後、ほとんどが尿中に排泄されるため、腎臓でのリンの排泄と再吸収が生体内のリン恒常性維持で中心的な役割を果たすと考えられており (J Bone Miner Metab 2016; 34: 1-10)、CKD の進行によってリンの排泄能が低下すると、高リン血症を発症する (Kidney Int 2011; 79: 1370-8)。リンは小腸で傍細胞経路と経細胞経路を介して体内に吸収される。傍細胞経路による受動的なリン吸収は、小腸上皮細胞の細胞間隙に存在するタイトジャンクションを介して行われ、リンが電気化学的勾配に依存して細胞間隙を通過する。一方、経細胞経路によるリン吸収は、主にナトリウム依存性リン酸共輸送体 2b (NaPi2b) を介して行われるが、腸管内腔のリン濃度が正常である場合、NaPi2b の輸送能は飽和しており、消化管におけるリン吸収は主に傍細胞経路により行われる (Sci Transl Med 2018; 10: 1-38、Pflugers Arch 2019; 471: 165-73 等)。本薬は腸管上皮細胞の頂端部に発現する NHE3 を阻害し、消化管からのナトリウムイオンの吸収を低下させ、腸管上皮細胞内のプロトン濃度を上昇させる。その結果、細胞内の pH が低下し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性が低下することで、傍細胞経路による腸管からのリン吸収が低下され、高リン血症に対し効果を発揮すると考えられる。

効力を裏付ける試験において、本薬は NHE3 に対する阻害作用及びリン吸収抑制作用を示したことから、高リン血症に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、高リン血症を抑制する本薬の効果は期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた各所見について、以下のように説明している。

呼吸系及び消化器系（胃腸管輸送能）について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

中枢神経系について、本薬 1,000 mg/kg 群でラットの体温低下が認められたが、体温の変化は 0.5°C 未満であったことから、毒性学的意義は乏しいと考える。

心血管系について、*in vitro* では本薬による hERG 電流の抑制（本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加時に 17.9% 抑制）及び hCav1.2/ $\beta 2/\alpha 2\delta$ チャネルの抑制（ IC_{50} 値=4.67 $\mu\text{mol/L}$ ）が認められた。一方、イヌを用いた安全性薬理試験において、心拍数、血圧及び心電図に対する本薬の影響は認められておらず、本薬の臨床試験（6.2 参照）において、ほとんどの被験者の血漿中本薬濃度は定量下限（0.437 pmol/L）未満であった。したがって、臨床使用時に本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系、呼吸系及び消化器系（胃腸管輸送能）に薬理学的影響を及ぼす可能性は低いと考える。

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

マウス、ラット及びイヌに本薬、本薬の代謝物 M1 又は本薬の [^{14}C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。未変化体であるテナパノル及び M1 の血漿中濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられた。血漿中本薬濃度は、測定された血漿中未変化体濃度から換算して算出された。本薬の定量下限はいずれの動物種においても 0.5 ng/mL であり、M1 の定量下限はラット、ウサギ及びイヌで 0.5 ng/mL 並びにマウスで 1.0 ng/mL であった。本薬の [^{14}C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法及び定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 *in vitro* における膜透過性（CTD 参考資料 4.2.2.2-1）

MDCK 細胞単層膜を用いて、本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）をインキュベートしたときのテナパノルの膜透過性が検討された。各化合物の頂端膜（Apical : A）側（pH : 6.5 又は 7.4）から基底膜（Basolateral : B）側（pH : 7.4）の見かけの透過係数（ $P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ ）は表 6 のとおりであり、テナパノルの $P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ は低膜透過性化合物として選択されたアテノロール及びコルヒチンの $P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ に比較して低値を示し、テナパノルの膜透過性は低いと考えられた。

表 6 MDCK 細胞単層膜における膜透過性

被験物質	頂端膜側 pH	$P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$ ($\times 10^{-6} \text{ cm/s}$)
テナパノル	7.4	BLQ
	6.5	BLQ
プロプラノロール ^{a)}	7.4	28
	6.5	7
アテノロール ^{b)}	7.4	0.5
	6.5	0.5
コルヒチン ^{b)}	7.4	0.3
	6.5	0.3

BLQ : 定量下限 (0.01 $\times 10^{-6} \text{ cm/s}$) 未満

a) 高膜透過性化合物として選択

b) 低膜透過性化合物として選択

4.1.2 単回投与試験

4.1.2.1 マウスにおける M1 の単回投与試験 (CTD 参考資料 4.2.2.2-2)

雄性マウスに M1 を単回経口投与したときの M1 の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、M1 は消化管から速やかに吸収されることが示唆された。

表 7 マウスに M1 を単回投与時したときの血漿中 M1 薬物動態パラメータ

M1 投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)
100	41,063	0.5	104,819
300	85,419	2.0	801,778

各測定時点の平均値から算出 (3 例/時点)

4.1.2.2 ラットにおける本薬の単回投与試験 (CTD 参考資料 4.2.2.2-4)

雄性ラットに本薬を 1 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの、投与 0~24 時間後の血漿中本薬濃度が検討された。ほとんど全ての試料における血漿中本薬濃度は定量下限未満であり、検出された時点の中で最も高かった濃度は 1.97 ng/mL であった。

4.1.2.3 イヌにおける本薬の単回投与試験 (CTD 参考資料 4.2.2.2-7)

雄性イヌにカプセル封入した本薬を 1 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの、投与 0~24 時間後の血漿中本薬濃度が検討された。ほとんど全ての試料における血漿中本薬濃度は定量下限未満であり、検出された時点の中で最も高かった濃度は 3.3 ng/mL であった。

4.1.2.4 門脈カニューレを挿入したイヌにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-8)

門脈カニューレを挿入した雄性イヌに、カプセル封入した本薬を単回経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬及び M1 の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。門脈中に M1 が検出され、本薬の曝露量は頸静脈中に比べて門脈中で高値であったことから、本薬が小腸及び肝臓で代謝される可能性が示された。

表 8 門脈カニューレを挿入したイヌに本薬を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定対象	採血	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1,000	本薬	頸静脈	4.3±0.6	2.7±1.2	18.9±5.1	—
		門脈	17.4±8.6	3.3±1.2	90.4±35.6	—
	M1	頸静脈	13.0±2.5	5.3±2.3	152±44	6.1 ^{a)}
		門脈	9.5±2.3	5.3±2.3	118±43	—

3 例の平均値±標準偏差、—：未算出

a) 2 例の平均値

4.1.3 反復投与試験

4.1.3.1 マウスにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-2)

雌雄マウスに本薬を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、AUC_{0-t} は概ね本薬の用量に応じて増加したものの、本薬の C_{max} に明確な用量反応性は認められなかった。申請者は、本薬の溶解性及び膜透過性は低いため、消化管からの吸収量や吸収に要する時間に個体間で差が生じ、C_{max} が用量反応性を示さなかった可能性があるとして説明している。

また、1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-t} は雌に比較して雄で高く、28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-t} は雄に比較して雌で高い傾向であり、雌雄いずれも、投与 1 日目に比較して 28 日目で C_{max} 及び AUC_{0-t} が高い傾向であ

った。性差が認められた原因について、申請者は、本薬の薬理作用に起因する腸管管腔内の本薬溶解量の性差や血漿中本薬濃度の個体差等が影響した可能性がある」と説明している。

表9 マウス反復経口投与時の血漿中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
10	雄	1 ^{a)}	1.3	24	10.8
		28	14.1	0.5	19.0
	雌	1 ^{a)}	1.1	2	0.7
		28	60.8	1	64.4
50	雄	1	18.3	1	36.6
		28	14.0	4	93.0
	雌	1	1.5	1	3.5
		28	79.5	1	152
200	雄	1	12.0	0.5	61.3
		28	34.1	0.5	143
	雌	1	7.9	0.5	14.9
		28	79.0	0.5	332

各測定時点の平均値から算出 (2~3 例/時点)

a) 2 時点のデータ

4.1.3.2 ラットにおける本薬及び M1 の反復投与試験 (CTD 参考資料 4.2.2.2-6)

雌雄ラットに本薬又は M1 を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討され、M1 の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。なお、本薬を経口投与したときの血漿中本薬濃度は、いずれも定量下限未満であった。

本薬を経口投与したとき、M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は雄に比較して雌で高値であり、雌雄いずれにおいても投与 1 日目に比較して 4 日目で、M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} が高い傾向であった。

M1 を経口投与したとき、M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は雄に比較して雌で高い傾向であった。また、投与 1 日目に比較して 4 日目で、M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} が高い傾向であった。

表 10 ラットに本薬又は M1 を反復経口投与したときの血漿中 M1 薬物動態パラメータ

投与物質	投与量 (mg/kg)	性別	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	5	雄	1	2.0±0.5	1	27±4	—
			4	5.8±1.6	1	82±19	7.4 ^{b)}
		雌	1	7.6±2.2	8	117±22	—
			4	16.5±15.0	4	145±64	—
	10	雄	1	4.1±0.8	1	45±6	—
			4	6.2±1.5	2	89±19	7.1±1.4
		雌	1	9.1±2.0	8	150±23	—
			4	12.3±8.0	1	108±61	—
M1	5	雄	1	1,620±282	1	9,490±1,660	3.6±1.2
			4	2,550±633	0.25	11,200±1,360	3.0±0.9
		雌	1	2,300±332	1	15,400±1,750	5.0±3.0
			4	2,520±452	0.5	18,600±1,750	3.0±0.2
	30	雄	1	9,880±1,320	0.5	66,100±1,750	2.7 ^{b)}
			4	12,500±704	0.5	116,000±24,500	2.5±0.7
		雌	1	13,200±1,150	1	122,000±5,530	4.7±1.0
			4	17,800±1,100	1.25	176,000±4,010	3.9±1.0

3 例の平均値±標準偏差、—：未算出

a) 中央値

b) 1 例の個別値

4.1.3.3 ラットにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄ラットに本薬を1日1回16日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血漿中薬物動態パラメータは表11のとおりであった。本薬のC_{max}及びAUC_{0-t}は概ね本薬の用量に応じて増加した。

また、投与1日目に比較して16日目で、本薬のC_{max}及びAUC_{0-t}が高い傾向であった。

表11 ラット反復経口投与時の血漿中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
30	雄	1	0.6	8	3.5
		16	11.3	1	135
	雌	1	0.7	2	1.7
		16	30.5	4	387
100	雄	1	2.2	0.5	9.3
		16	22.5	1	164
	雌	1	5.3	1	58.6
		16	50.0	2	413
300	雄	1	2.6	0.5	14.6
		16	76.0	8	959
	雌	1	1.3	4	19.4
		16	34.0	0.5	560
1,000	雄	1	9.8	1	79.4
		16	107	0.5	1317
	雌	1	45.3	0.5	182
		16	202	4	2759

各測定時点の平均値から算出 (3例/時点)、-:未算出

4.1.3.4 イヌにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-9)

雌雄イヌにカプセル封入した本薬を1日1回9カ月間反復経口投与したときのM1の薬物動態が検討された。M1の血漿中薬物動態パラメータは表12のとおりであり、明確な性差は認められなかった。また、反復投与による明確な蓄積性はないと考えられた。

表12 イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中M1薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	測定時点 (週目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
1,000	雄	4	21.3±2.8	8	347±42
		38	19.3±2.7	8	334±51
	雌	4	19.4±2.5	8	317±32
		38	22.3±3.1	4	346±27

各時点4例の平均値±標準偏差

a) 中央値

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-5)

雄性アルビノラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの、投与72時間後までの各組織中²⁾の放射能濃度が検討された。組織中放射能濃度は投与0.5~8時間後に最高値を示した。投与4時間後に血漿よりも放射能濃度が高く認められた組織は、肝臓、盲腸、腎皮質、腎臓、小腸、腎髄質、胃及び脾臓であり、それぞれ血漿の8.4、7.3、5.2、4.5、3.3、2.7、2.1及び1.6倍であった。投与48時間後には全ての組織で放射能は定量下限未満であった。

²⁾ 副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、脳髄質、嗅葉、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、眼、腹部脂肪、褐色脂肪、ハーダー氏腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、髄膜、筋肉、心筋、鼻甲介、睪腺、脳下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚(無色素)、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿

雄性有色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 168 時間後までの各組織中³⁾の放射能濃度が検討された。組織中放射能濃度は、大部分の組織で投与 0.5~8 時間後に最高値を示した。投与 4 時間後に血漿よりも放射能濃度が高く認められた組織は、小腸、肝臓、ぶどう膜、胃、腎皮質、腎臓、盲腸、副腎、腎髄質及び脾臓であり、それぞれ血漿の 20.0、16.7、10.1、8.2、7.6、6.8、5.6、3.2、3.1 及び 2.2 倍であった。投与 168 時間後には全ての組織で放射能は定量下限未満であった。申請者は、メラニン含有組織の蓄積性について、投与 2~72 時間後にぶどう膜で放射能が検出されたものの、投与 168 時間後に放射能は検出されず、時間経過に伴いぶどう膜から消失したこと、メラニン含有組織であるハーダー氏腺、有色皮膚、髄膜及びぶどう膜を除く眼組織では、全評価時点において放射能は定量下限未満又は検出されていないことから、未変化体及び代謝物がメラニン含有組織に高濃度に蓄積する可能性は低いと説明している。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2、3 及び 5、参考資料 4.2.2.3-1 及び 4)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿を用いて、未変化体 (100 $\mu\text{mol/L}$) 及び M1 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) のタンパク結合が検討された。未変化体のタンパク結合型分率は、いずれの種においても 99.99% 超であった。M1 のタンパク結合型分率は、それぞれ 95.48~97.58%、97.09~98.04%、94.97~95.54%、94.42~95.07% 及び 96.57~96.80% であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-5、参考資料 4.2.2.3-4)

ヒトの血液を用いて、M1 (0.03~10 $\mu\text{mol/L}$) の血球移行性が検討された。M1 を 0.03~3 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で添加したときの R_b は 5.13~5.87 であり、M1 を 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で添加したときの R_b は 16.7 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 参考資料 4.2.2.4-2)

ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (20 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下で 1 時間インキュベートした結果、いずれの種においても本薬は主に酸化的 *N*-又は *O*-脱アルキル化体に代謝されることが示唆された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

また、マスバランス試験の検討 (6.2.3 参照) から、血漿中に認められた代謝物は主に酸化的 *N*- (M1、M2 及び M12) 又は *O*-脱アルキル化体 (M12 及び M15) と考えられた。

4.3.2 *in vitro* における代謝酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-4、参考資料 4.2.2.4-5)

本薬 (2 $\mu\text{mol/L}$) と 100 pmol/mL の各ヒト遺伝子組換え CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) を反応させたときの、本薬の代謝における各 CYP 分子種の寄与率が検討された。その結果、CYP3A4 が最も高値 (56.8%) を示し、次いで CYP3A5 が高値を示した (39.8%)。なお、CYP3A4 及び 3A5 以外の CYP 分子種の寄与率はいずれも 3% 以下であった。また、未変化体から M1 の生成が認められた各 CYP 分子種 (CYP2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) について、未変化体から M1 の平均生成速度は、CYP3A4 及び 3A5 でそれぞれ 33.5~339 及び 110~245 pmol/min/nmol CYP

³⁾ 副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、脳髄質、嗅葉、尿道球腺、盲腸、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、眼、腹部脂肪、褐色脂肪、ハーダー氏腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、髄膜、筋肉、心筋、鼻甲介、睪臓、脳下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚 (無色素)、皮膚 (有色素)、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿

であり、その他の CYP 分子種 (1.13~27.8 pmol/min/nmol CYP) と比較して高かったことから、本薬から M1 への代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 及び 3A5 であると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (1 µmol/L) の代謝におけるフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) の寄与が検討された。FMO を不活性化⁴⁾ したときのテナパノルの CL_{int} の低下 (約 48% 低下) は、CYP 阻害薬⁵⁾ を添加したときの低下 (約 86% 低下) の程度と比較して低かったことから、本薬の代謝に対する FMO の寄与は CYP の寄与と比較して低いと考えられた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-5)

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 0.335% 及び 122% であった。また、糞中では未変化体のみが検出された。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与したときの投与 120 時間後までの尿、糞及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ投与量の 1.78、95.3 及び 2.51% であった。

以上より、本薬は経口投与後、主に未変化体として糞中に排泄されると考えられた。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 本薬及び M1 のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.4-13、参考資料 4.2.2.4-9)

ヒト肝細胞由来細胞株と本薬 (0.0001~50 µmol/L) をインキュベートしたときの、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用が検討された。本薬 20 µmol/L までの濃度⁶⁾ では CYP3A4 の mRNA は濃度依存的な増加は認められず、最大で陽性対照⁷⁾ の 15.5% の誘導作用が認められた。また、本薬は 20 µmol/L までの濃度⁶⁾ では CYP1A2 及び 2B6 に対する明確な誘導作用を示さなかった。

凍結ヒト肝細胞と M1 (0.03~10 µmol/L) をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用が検討された。その結果、①CYP2B6 及び②3A4 に対する M1 の EC₅₀ 値及び E_{max} (3 例の平均値±標準偏差) は、それぞれ①算出不能及び 4.27 倍超、並びに②0.99±0.23 µmol/L 及び 15.9±0.59 倍であった。また、M1 は CYP1A2 に対する明確な誘導作用を示さなかった。薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、M1 の CYP3A4 誘導による薬物相互作用の可能性が示された。なお、本薬の CYP3A4 酵素活性に対する影響については 6.2.6 参照。

4.5.2 本薬及び M1 のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4-10~12 及び 14~16)

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~30 µmol/L) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種⁸⁾ の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6 (IC₅₀ 値 15.4 µmol/L)、2C8 (IC₅₀ 値 10.4 µmol/L)、2C9 (IC₅₀ 値 14.2 µmol/L)、2C19 (IC₅₀ 値 30 µmol/L 超)、2D6 (IC₅₀ 値 3.26 µmol/L)

⁴⁾ 50°C のプレインキュベーション

⁵⁾ 1-アミノベンゾトリアゾール

⁶⁾ 本薬 50 µmol/L において細胞毒性が認められた。

⁷⁾ CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の陽性対照としてそれぞれオメプラゾール、フェノバルビタール及び 6-(4-クロロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-カルボアルデヒド O-(3,4-ジクロロベンジル)オキシム、並びにリファンピシンが用いられた。

⁸⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: プロピオン、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: (S)-メフェニトイン、CYP2D6: プラロール、CYP3A: ミダゾラム及びニフェジピン

及び 3A (IC₅₀ 値 0.402 及び 0.68 µmol/L) に対し阻害作用を示した。CYP1A2 に対しては、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと M1 (0.1~30 µmol/L) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種⁹⁾ の酵素活性に対する M1 の阻害作用が検討された。その結果、M1 は CYP2B6 (IC₅₀ 値 30 µmol/L 超)、2C19 (IC₅₀ 値 30 µmol/L 超)、2D6 (IC₅₀ 値 1.95 µmol/L) 及び 3A (IC₅₀ 値 0.0813 及び 0.110 µmol/L) に対し阻害作用を示した。その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.03~10 µmol/L) 又は M1 (0.03~10 µmol/L) を NADPH 存在下又は非存在下でインキュベートしたときの各 CYP 分子種¹⁰⁾ に対する時間依存的阻害作用が検討された。その結果、CYP3A に対する本薬の IC₅₀ 値は、プレインキュベーション 0 分で 5.92 µmol/L、NADPH 存在下及び非存在下のプレインキュベーション 30 分でそれぞれ 6.82 及び 8.41 µmol/L であった。CYP3A に対する M1 の IC₅₀ 値は、プレインキュベーション 0 分で 4.70 µmol/L、NADPH 存在下及び非存在下のプレインキュベーション 30 分でそれぞれ 5.28 及び 4.84 µmol/L であった。申請者は、いずれの IC₅₀ 値も同程度であったことから、本薬及び M1 は CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示さないと説明している。その他の CYP 分子種に対しては、本薬及び M1 は検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。

また、申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬及び M1 が CYP3A を阻害し薬物相互作用が生じる可能性が示され、本薬及び M1 はその他の CYP 分子種 (本薬 : CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6、M1 : CYP2B6、2C19 及び 2D6) による薬物相互作用の可能性は低いと説明している。なお、本薬の CYP3A 酵素活性に対する影響については 6.2.6 参照。

4.5.3 トランスポーター基質性の検討 (CTD 4.2.2.6-1~6)

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬 (10 µmol/L) の BCRP を介した輸送が検討された。BCRP 阻害薬 (ノボピオン、30 µmol/L) の非存在下及び存在下において、本薬の efflux ratio はそれぞれ 30.8 超及び 31.5 超であり、P_{app} B→A (3 例の平均値) はそれぞれ 1.05×10⁻⁶ 及び 1.10×10⁻⁶ cm/s であった。申請者は、本薬の efflux ratio 及び P_{app} B→A は阻害薬の影響を受けなかったことから、本薬は BCRP の基質ではないと説明している。また、Caco-2 細胞単層膜を用いて、M1 (5 µmol/L) の BCRP を介した輸送が検討され、M1 は BCRP の基質ではないと考えられた。

P-gp を発現させた MDCKII 細胞 (MDCKII-MDR1 細胞) 単層膜を用いて、本薬 (10 µmol/L) 及び M1 (5 µmol/L) の P-gp を介した輸送が検討された。MDCKII-MDR1 細胞における本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害薬 (ゾスキダル、10 µmol/L) の非存在下及び存在下において、それぞれ 10.7 超及び 1.91 であり、P_{app} B→A (3 例の平均値) はそれぞれ 0.38×10⁻⁶ 及び 0.73×10⁻⁶ cm/s であった。P-gp を発現させていない MDCKII 細胞における本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害薬非存在下及び存在下において、それぞれ 14.5 及び 2.39 であり、P_{app} B→A (3 例の平均値) はそれぞれ 0.79×10⁻⁶ 及び 0.98×10⁻⁶ cm/s であった。申請者は、P-gp 阻害薬による本薬の efflux ratio の変化は、MDCKII-MDR1 細胞と MDCKII 細胞で同程度であったこと及び本薬の P_{app} B→A は P-gp 阻害薬により僅かに上昇したことから、本薬は P-gp の基質ではないと説

⁹⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2A6 : クマリン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-メフェニトイン、CYP2D6 : プラロール、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A : ミダゾラム及びニフェジピン

¹⁰⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-メフェニトイン、CYP2D6 : プラロール、CYP3A : ミダゾラム

明している。また、MDCKII-MDR1 細胞における M1 の efflux ratio は、P-gp 阻害薬（ベラパミル、100 $\mu\text{mol/L}$ ）の非存在下及び存在下において、それぞれ 2.39 及び 0.615 であり、MDCKII 細胞における M1 の efflux ratio は、P-gp 阻害薬の非存在下及び存在下において、それぞれ 0.931 及び 1.06 であった。Net ER¹¹⁾ は 2.57 であり、P-gp 阻害薬による影響を受けたことから、M1 は P-gp の基質であると考えられた。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討され、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、M1（5 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討され、M1 は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

4.5.4 トランスポーター阻害作用の検討（CTD 4.2.2.6-7～14）

BCRP を発現させた MDCK-BCRP 細胞単層膜を用いて、本薬（1～300 $\mu\text{mol/L}$ ）が BCRP の標準物質¹²⁾の輸送に与える影響が検討され、本薬は BCRP に対して検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。また、Caco-2 細胞単層膜を用いて、M1（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）が BCRP の標準物質¹³⁾の輸送に与える影響が検討され、M1 は BCRP に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 43.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

P-gp を発現させた MDCKII-MDR1 細胞単層膜を用いて、本薬（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）及び M1（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）が P-gp の標準物質¹⁴⁾の輸送に与える影響が検討された。本薬は P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかったが、M1 は P-gp に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 80.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬（0.01～10 $\mu\text{mol/L}$ ）が OATP1B1 及び OATP1B3 の標準物質¹⁵⁾の輸送に与える影響が検討された。本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.658 及び 1.43 $\mu\text{mol/L}$ であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、M1（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）が標準物質¹⁶⁾の輸送に与える影響が検討された。M1 は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 23.6、46.7、100 超、16.9 及び 21.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、OCT2¹⁷⁾ 及び OAT3 に対しては、明確な阻害作用は認められなかった。

申請者は、薬物相互作用ガイドラインを踏まえた検討の結果、本薬の OATP1B1 及び OATP1B3 阻害並びに M1 の BCRP、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 阻害による薬物相互作用の可能性は低いと説明している。

OATP2B1 を発現させた HEK293 細胞又は PEPT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬（OATP2B1：0.003～2.5 $\mu\text{mol/L}$ 、PEPT1：0.007～5 $\mu\text{mol/L}$ ）が OATP2B1 及び PEPT1 の標準物質¹⁸⁾の輸送に与える影響が検討された。本薬は OATP2B1 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 0.01 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、PEPT1 に対して検討された濃度範囲において本薬の濃度依存的な阻害作用は認められなかった。なお、本薬の OATP2B1 に対する影響については 6.2.7 参照。

¹¹⁾ 薬物相互作用ガイドラインに基づき、P-gp 発現細胞の Efflux ratio/P-gp 非発現細胞の Efflux ratio により推定された。

¹²⁾ クラドリピンが BCRP の基質として評価された。

¹³⁾ ロスバスタチンが BCRP の基質として評価された。

¹⁴⁾ 本薬及び M1 の検討において、それぞれジゴキシンの [³H] 標識体及びジゴキシンの P-gp の基質として評価された。

¹⁵⁾ エストラジオール-17 β -D-グルクロニドが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として評価された。

¹⁶⁾ 以下が基質として評価された。OATP1B1：エストラジオール-17 β -D-グルクロニド、OATP1B3：アトロバスタチン、OAT1：パラアミノ馬尿酸、OAT3：フロセミド、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミン

¹⁷⁾ OCT2 については 2 回の評価（バッチ 1 及びバッチ 2）が実施され、M1 の高濃度域（バッチ 1 の 100 $\mu\text{mol/L}$ 及びバッチ 2 の 30～100 $\mu\text{mol/L}$ ）において OCT2 に対する阻害作用が認められた。

¹⁸⁾ 以下が基質として評価された。OATP2B1：エストロン-3-硫酸、PEPT1：グリシルサルコシン

4.5.5 リン吸着薬との相互作用（CTD 4.2.2.6-16、参考資料 4.2.2.6-15）

人工腸液中における本薬（1～200 $\mu\text{mol/L}$ ）と各種リン吸着薬¹⁹⁾との結合を検討した結果、炭酸セベラマー及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムに対する結合が認められ、結合率はそれぞれ 71～87%及び 26～32%であった。

人工胃腸液中における本薬（1 $\mu\text{g/mL}$ ）と炭酸セベラマー、クエン酸第二鉄水和物、セベラマー塩酸塩、スクロオキシ水酸化鉄、ビキサロマー及び炭酸ランタン水和物との結合率はそれぞれ 37.9、42.3、50.3、8.61、4.46 及び 4.16%であった。申請者は、試験系（人工腸液及び人工胃腸液中）により本薬と炭酸セベラマーとの結合率に差異が認められたことについて、マトリックスの組成及び各成分の濃度（特に、胆汁酸成分であるタウロコール酸の濃度）、並びに pH が本薬と炭酸セベラマーとの結合率に影響を及ぼした可能性があるとして説明している。なお、リン吸着薬の本薬に対する影響については 6.2.9 参照。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 本薬の反復経口投与時の薬物動態について

機構は、マウス及びラットを用いた反復投与試験（4.1.3.1～3 参照）において、本薬投与 1 日目と比較して反復経口後で本薬及び M1 の C_{max} 及び AUC が高い傾向が認められたことを踏まえ、本薬を反復経口投与したときの蓄積性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬反復投与後に本薬の曝露量が高くなった要因として、主に本薬の薬理作用に起因する消化管への影響により、本薬の腸管吸収性が高まったことが考えられる。本薬は腸管上皮細胞の NHE3 に対して作用し、ラットにおいて腸管管腔の水分量を増加させる作用を示す（3.1.2 参照）。また、本薬を 10、50 及び 200 mg/kg の用量でマウスに経口投与したときの腸管管腔内本薬濃度は、それぞれ 0.204、1.02 及び 4.08 mg/mL と推定され²⁰⁾、本薬の摂食時人工腸液における溶解度（0.226 mg/mL）と比較して、本薬 50 及び 200 mg/kg 投与時における腸管管腔内本薬濃度は、それぞれ 4.5 及び 18 倍であり、腸管管腔内で本薬は十分に溶解していなかった可能性が考えられる。したがって、本薬投与 1 日目と比較して反復投与後は本薬の作用により腸管管腔の水分量が増加し、腸管吸収部位における本薬の溶解量が増加することで、本薬の曝露量が増加した可能性が考えられる。

本薬反復投与後に M1 の曝露量が高くなった要因として、本薬の薬理作用に起因する腸管管腔内の溶解量の増加等が考えられる。ただし、ラット 4 日間反復投与試験の各投与群において、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の変動係数%はそれぞれ 18.8～90.9%及び 13.7～56.4%であり、血漿中 M1 濃度分析における精度の許容基準（15%以内）を顕著に超え、血漿中 M1 濃度分析における変動や、M1 の薬物動態の個体内変動も大きいと考えられた。

また、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（D5611C00005 試験）において、本薬 90 mg を 1 日 2 回反復経口投与した際の 7 日後の M1 の蓄積率²¹⁾は、9.19～11.0 であった。当該結果の主な要

¹⁹⁾ 沈降炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、炭酸セベラマー及びポリスチレンスルホン酸ナトリウム

²⁰⁾ 腸管管腔内本薬濃度は以下のとおり推定された。まず、摂餌下のマウスの胃腸管液容積（0.98 mL）（J Pharm Pharmacol 2008; 60: 63-70）及びマウスの体重（20 g）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）の文献値から、体重あたりの胃腸管液容積（49.0 mL/kg）が算出された。次に、本薬の投与量（10、50 及び 200 mg/kg）を体重あたりの胃腸管液容積で除すことで、腸管管腔内本薬濃度が算出された。

²¹⁾ 投与 1 日目の AUC_{0-8h} に対する 7 日目の AUC_{0-8h} の比。

因として、M1 の $t_{1/2}$ が長いことが考えられる。肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した臨床試験 (6.2.5 参照) において、正常な肝機能を有する被験者に本薬を単回経口投与したときの血漿中 M1 の $t_{1/2}$ は 25.4 時間であった。また、高リン血症を伴う HD 患者を対象とした国内第 II 相試験において、より長期間 (投与開始から 6 週間) の血漿中 M1 濃度を評価したところ、1、4 及び 6 週の平均血漿中 M1 濃度は同程度であり (6.2.4 参照)、定常状態に達していると考えられた。以上より、M1 が 1 週間以降に蓄積性を示す可能性は低いと考える。なお、臨床試験における血漿中未変化体濃度は、ほとんど全ての検体で定量下限未満であり²²⁾、ヒトにおける未変化体の明確な蓄積性は認められなかった。

機構は、非臨床及び臨床試験において本薬反復投与後に本薬又は M1 の曝露量が高くなった要因は適切に考察されており、国内第 II 相試験の結果から本薬反復投与時の血漿中 M1 濃度は定常状態に達していると考えられること等を踏まえると、本薬及び M1 が本薬の長期投与時に投与期間に依存した蓄積性を示す可能性は低いと考える。

4.R.2 ラットにおいて認められた性差について

機構は、ラット 4 日間反復投与試験において、M1 の C_{max} 及び AUC が雄と比較して雌で高値となったことを踏まえ (4.1.3.2 参照)、M1 の薬物動態の性差について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

雌雄ラットに本薬を 4 日間反復経口投与したときの M1 の C_{max} 及び AUC が雄と比較して雌で高かった理由として、未変化体から M1 の生成及び M1 の代謝に性差が生じた可能性がある。未変化体からの M1 の生成には、主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与し、次いで CYP2C8 及び CYP2D6 が関与すると考えられる (4.3.2 参照)。また、ラット肝ミクロームにおいて、NADPH 存在下で未変化体から M1 が生成すること (4.3.1 参照) 及び M1 が代謝されること²³⁾ が示されている。ラットの CYP2C 及び CYP3A サブファミリーの発現量には性差があることから (Toxicol Lett 1992; 64-65: 661-7、Biochem Biophys Res Commun 1998; 242: 57-60)、M1 の生成に雌で発現量の多い代謝酵素が関与することや、発現量に性差がある代謝酵素が M1 の代謝に関与することで、M1 の薬物動態に性差が生じた可能性が考えられる。

テナパノルから M1 の生成に関与する分子種 (4.3.2 参照) のうち、ヒトの肝臓における薬物代謝酵素の遺伝子発現量の性差を網羅的に解析した文献 (J Drug Metab Toxicol 2012; 3: 1-20) において性差があると報告されている遺伝子は、主代謝酵素である CYP3A4 (女性では男性の 1.73 倍の発現量) のみである。また、CYP3A4 は、複数の文献でヒトの肝臓における mRNA 及びタンパク質の発現レベルが男性より女性において高く、代謝活性も高いとされている (J Clin Pharm Ther 1999; 24: 339-46、US Pharm 2014; 39: 40-3 等)。これらの文献情報から、主代謝酵素 CYP3A4 のヒトにおける発現量又は代謝活性の性差が本薬及び M1 の曝露量に影響する可能性が考えられる。

しかし、以下に示すとおり、本薬の臨床試験においては、本薬投与後の M1 の血漿中曝露量、有効性及び安全性に明確な性差は認められていない。したがって、ラットで認められた性差はヒトに外挿されず、ヒトにおいては本薬の薬物動態、有効性及び安全性に性別の違いによる影響は小さいと考える。

- 高リン血症を伴う HD 患者を対象とした国内第 II 相試験 (001 試験) において、本薬を反復経口投与したときの各時点での血漿中 M1 濃度 (6.2.4 参照) について、男性に対する女性の M1 濃度の比

²²⁾ HD 患者に本薬 (開始用量を 42 mg とし、28、14、4.7 mg の順に漸減可能とされた) を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ほとんど全ての時点における血漿中未変化体濃度は定量下限 (0.5 ng/mL) 未満であった (Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11: 1597-605)。

²³⁾ M1 (1 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でマウス、ラット及びヒト肝ミクロソームとともにインキュベートした結果、M1 の CL_{im} はマウス、ラット及びヒト肝ミクロソームにおいて、それぞれ 361、68.2 及び 16.3 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった (CTD 4.2.2.4-8)。

率（平均値）は、治験薬投与の中止時点を除き、0.75～1.38 の範囲内であり、いずれの用量及び投与時点においても明確な性差は認められなかった。また、血漿中未変化体濃度は、実施された臨床試験のほぼ全ての検体において定量下限未満であった。

- 国内第 III 相試験 3 試験（004 試験、005 試験及び 006 試験）の主要評価項目である「投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」について、いずれの試験においても性別の部分集団での解析結果は mITT 全体を対象とした結果と一貫していた。
- 国内第 III 相試験 4 試験（004 試験、005 試験、006 試験及び 007 試験）における、性別の有害事象及び副作用の発現状況は類似していた。

機構は、ラットの反復投与試験において、M1 の薬物動態に性差が生じることが示唆されたものの、臨床試験における本薬の薬物動態、有効性及び安全性の性別の成績等を踏まえると、ラットで認められた薬物動態の性差が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験及びその他の毒性試験（代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験）が実施された。特記しない限り、溶媒として Tween 80 を 2% 含有する純水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

雌ラットを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 13）。また、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 14）。

表 13 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌ラット (SD)	経口	300 ^{a)}	下痢、摂餌量の低値、飲水量の高値	>300	参考 4.2.3.1-1

a) 純水

表 14 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	0、30、100、300	特記所見なし	>300	参考 4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、100、300、1,000	特記所見なし	>1,000	参考 4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0 ^{b)} 、100、300、1,000	特記所見なし	>1,000	参考 4.2.3.2-9

a) 10%プロピレングリコール溶液

b) カプセル

5.2 反復投与毒性試験

マウス（最長 28 日間）、ラット（最長 6 カ月）及びイヌ（最長 9 カ月）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 15）。主な毒性所見として、本薬の薬理作用に起因した下痢、軟便等の消化管障害及び消化管障害に伴う二次的な変化が認められた。マウス 28 日間、ラット 6 カ月及びイヌ 9 カ月反復投与毒性試験における無毒性量（マウス：50 mg/kg/日、ラット：3 mg/kg/日（雄）及び 10 mg/kg/日（雌）、イヌ：1,000 mg/kg/日）は、本薬臨床最大用量（30 mg、1 日 2 回）の約 4 倍（マウス）、約 0.48 倍（雄）及び約 1.6 倍（雌）（ラット）、並びに約 540 倍（イヌ）であった。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	28日 (1回/日) + 休薬14日	0、10、50、200	<p>≥10: 直腸粘膜の炎症細胞浸潤 (雄)</p> <p>≥50: 軟便 (雄)、肛門周囲の被毛の汚れ (雄)、体重増加抑制、摂餌量の低値、直腸粘膜の炎症細胞浸潤 (雌)</p> <p>200: 十二指腸・空腸・回腸・盲腸陰窩細胞の壊死、直腸粘膜の杯細胞の減少 (雌)</p> <p>回復性: あり</p>	50 ^{a)}	4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	経口	14日 (1回/日) + 休薬14日	0、0.1、1、10	<p>≥0.1: 好酸球数の低値 (雌)、血清グルコース値の低値 (雄)、盲腸の拡張と褐色水溶性内容物の貯留、盲腸・結腸・直腸の杯細胞減少・炎症細胞浸潤</p> <p>≥1: 軟便、下痢、肛門周囲の被毛の汚れ</p> <p>10: 体重増加量・摂餌量の低値 (雄)、飲水量の高値、白血球数・リンパ球数の低値 (雌)、血中総タンパク・リン・カリウムの高値 (雄)、脾臓・甲状腺・副甲状腺重量の低値 (雄)</p> <p>回復性: あり</p>	10 ^{b)}	4.2.3.2-5
雌雄ラット (SD)	経口	14~18日 ^{c)} (1回/日) + 休薬14日	0、30、100、300、1,000	<p>死亡^{d)}: 30 (雌 1/21 例)、100 (雌 3/21 例)、300 (雄 1/21 例、雌 2/21 例)、1,000 (雌 4/21 例)</p> <p>≥30: 軟便、下痢、肛門周囲の被毛の汚れ、皮膚の弛緩、削瘦、体重・摂餌量の低値、飲水量の高値、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・平均赤血球ヘモグロビン濃度・赤血球容積分布幅・ヘモグロビン濃度分布幅 (雌)・好中球数・単球数の高値、平均赤血球容積の低値 (雌)、血中ナトリウムの低値、血中尿素窒素の高値、血中 ALT・AST・クレアチニン値 (雌)・A/G 比の高値、血中カリウム (雄)・アルブミン (雌)・コレステロール (雌)・クロライド (雌) の低値、尿比重の低値、盲腸・結腸・十二指腸・回腸・空腸・胃の拡張・褐色液体内容物、腋窩リンパ節・脾臓・胸腺の小型化、皮膚・尾・足の褐色汚染、脾臓重量の低値、盲腸・結腸・十二指腸・回腸・空腸・直腸の杯細胞減少・炎症細胞浸潤・粘膜萎縮・びらん・腺上皮壊死、腎臓尿細管の硝子円柱・上皮変性・上皮再生、眼窩外涙腺の萎縮、腸間膜リンパ節・腋窩リンパ節・脾臓・胸腺のリンパ球減少、骨髄 (大腿骨・胸骨) の細胞減少、凝固腺・精囊分泌減少</p> <p>回復性: あり</p>	< 30	4.2.3.2-6
雌雄ラット (SD)	経口	3カ月 (1回/日) + 休薬28日	0 ^{e)} 、0.1、1、5	<p>≥1: 軟便・肛門周囲の被毛の汚れ、体重の低値傾向、一過性の摂餌量の低値</p> <p>回復性: あり</p>	5 ^{d)}	4.2.3.2-7
雌雄ラット (SD)	経口	6カ月 (1回/日)	0 ^{e)} 、1、3、10	<p>死亡: 10 (雄 2/29 例)</p> <p>≥1: 軟便、下痢、肛門周囲の被毛の汚れ、血清リン・カリウムの高値、暗黄色・褐色・赤色尿/ビリルビン尿、副腎の軽微な球状帯細胞の肥大</p> <p>≥3: 体重増加抑制 (雄)、一過性の摂餌量の低値、血中グルコースの低値 (雄)、尿 pH 値の高値 (雌)、混濁尿、尿タンパク陽性 (雌)</p> <p>10: 体重増加抑制 (雌)、血中グルコースの低値 (雌)、尿 pH 値の高値 (雄)、尿亜硝酸塩陽性 (雌)、尿潜血</p>	3 ^{b)} (雄) 10 ^{b)} (雌)	4.2.3.2-8
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	28日 (1回/日) + 休薬14日	0 ^{b)} 、50、300、1,000	<p>≥50: 軟便等の排泄物の異常</p> <p>回復性: あり</p>	1,000 ^{b)}	4.2.3.2-10
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	3カ月 (1回/日) + 休薬28日	0 ^{b)} 、50、300、1,000	<p>≥50: 下痢、赤色物質を含む下痢・糞便、粘液便、赤色粘液様糞便、黄色粘液様糞便、軟便</p> <p>回復性: あり</p>	1,000 ^{b)}	4.2.3.2-11
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	9カ月 (1回/日)	0 ^{b)} 、50、300、1,000	<p>≥50: 軟便、下痢、粘液様糞便、赤色粘液様糞便、赤色物質を含む糞便</p>	1,000 ^{b)}	4.2.3.2-12

- a) 50 mg/kg 以下の群で認められた所見は本薬の薬理作用に起因した所見であり、回復性を有する変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。
- b) 当該試験で認められた所見は、一般状態の悪化等を伴わず、回復性を有する軽微又は軽度の変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。
- c) 28 日間の投与を予定していたが、投与 12 日目を以降に本薬投与群の全群で死亡例や一般状態の悪化が認められたため、投与 18 日（雄）又は投与 15 日（雌）で投与を終了した。回復群は 14 日間で投与を終了し、14 日間の休薬期間を設けた。
- d) 300 mg/kg 群の雄 1 例の死亡は消化管障害に起因すると考えられた一方で、雌全例の死因は不明であった。体重測定を実施した動物では、死亡前に顕著な体重減少が認められた。
- e) Tween 80 を 0.1% 含有する純水
- f) 当該試験で認められた所見は一般状態の悪化等を伴わなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断されている。
- g) 尿検査で認められた所見は腎臓の器質的な変化を伴わず、雄 1 及び 3 mg/kg 群並びに雌 1、3 及び 10 mg/kg 群認められた所見は軽微であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。
- h) カプセル
- i) イヌで認められた排泄物の異常は、本薬の薬理作用に起因した変化であり、一般状態の悪化等を伴わず回復性を有する変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス及びラットを用いた骨髄小核試験が実施され（表 16）、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 16 遺伝毒性試験の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA/pKM101	S9-/+	0 ^{a)} 、50、150、500、1,500、5,000	陰性	4 2 3 3 1-1
	哺乳類培養細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4 時間)	0 ^{a)} 、500、1,000、3,000	陰性	4 2 3 3 1-2
			S9+ (4 時間)	0 ^{a)} 、250、500、2,000		
			S9- (20 時間)	0 ^{a)} 、250、500、2,000		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄	/	0、500、1,000、2,000 1 日 1 回 2 日間、経口	陰性	4 2 3 3 2-1
		雄ラット (Wister Han) 骨髄	/	0、1、5、10 1 日 1 回 2 日間、静脈内	陰性	4 2 3 3 2-3

a) DMSO

5.4 がん原性試験

ラットを用いたがん原性試験及び Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験が実施された（表 17）。被験物質投与に起因した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。ラットを用いたがん原性試験及び Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験における非発がん量（ラット：10/5 mg/kg/日、Tg rasH2 マウス：100 mg/kg/日（雄）及び 800 mg/kg/日（雌））は、本薬臨床最大用量（30 mg、1 日 2 回）の約 1.6/0.8 倍（ラット）及び約 8 倍並びに約 64 倍（Tg rasH2 マウス）であった。

表 17 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	(mg/kg/日) ^{a)}										非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					雄					雌						
					0 ^{b)}	1	3/2	10/5	0 ^{b)}	1	3/2	10/5				
雌雄 ラット (SD)	経口	83~96週 ^{c)} (1回/日)	腫瘍性病変		なし										10/5	4.2.3.4. 1-2
			非腫瘍性病変		なし											
			その他の非腫瘍性病変		≥1: 軟便、下痢、体重の低値(雌)、摂餌量の低値(雌) ≥3/2: 肛門周囲の被毛の汚れ(雄) 10/5: 体重の低値(雄)、摂餌量の低値(雄)											
雌雄 マウス (Tg rasH2)	経口	26週 (2回/日)	主な病変	用量	(mg/kg/日)										100 (雄) 800 (雌)	4.2.3.4. 2-3
					雄					雌						
					0 ^{d)}	0 ^{e)}	10	30	100	0 ^{d)}	0 ^{e)}	100	300	800		
					匹	25	25	25	25	25	25	25	25	25		
			腫瘍性病変													
			血液リンパ細網系: 悪性リンパ腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
			全身: 血管肉腫		3	1	0	0	1	0	2	1	0	0		
			全身: 血管腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
			肺: 気管支肺胞腺腫・がん		4	1	2	2	1	1	3	2	1	1		
			胃: 扁平上皮乳頭腫・がん		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
皮膚: 扁平上皮乳頭腫・がん		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
非腫瘍性病変		なし														
その他の非腫瘍性病変		100: 体重の低値(雄)														

- a) 顕著な体重減少のため、10 mg/kg 群は投与 65~85 日目の休薬期間を設けたのち、86 日目からは 5 mg/kg に減量した。3 mg/kg 群は 92 日目から 2 mg/kg に減量した。
- b) Tween 80 を 0.1% 含有する超純水
- c) 104 週間の投与を予定していたが、生存数が 15 又は 20 例に達したため、以下のタイミングで投与を終了し剖検を行った。
- ・ 雄 0、1 及び 3/2 mg/kg 群: 86 週
 - ・ 雄 10/5 mg/kg 群: 83 週
 - ・ 雌の全ての群: 95~96 週
- d) 超純水
- e) 0.1% ポリソルベート及び 1% DMSO を含有する超純水。当該溶液は本薬投与製剤の溶媒としても使用された。

5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された(表 18)。胚・胎児発生への影響は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での胚・胎児発生に関する無毒性量(ラット: 1 mg/kg/日、ウサギ: 45 mg/kg/日)は、本薬臨床最大用量(30 mg、1日2回)の約 0.16 倍(ラット)及び約 14.4 倍(ウサギ)であった。

申請者は、妊婦への投与について、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において母毒性に起因すると考えられる胎児体重の低値が認められていること、及び M1 のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児の形態異常並びに変異が認められていること(5.7.1.4 参照)等から、本薬の添付文書において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する旨を注意喚起すると説明している。また、授乳婦への投与について、本薬及び M1 の乳汁移行に関するデータは得られておらず、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において体重・体重増加量の低値、活動量の増加、学習機能評価における影響等が認められている。当該所見は本薬の薬理作用による母動物のリン吸収の低下に起因した出生児へのリン供給の低下によるものであり、血中リン濃度が管理されている本薬の臨床現場で生じる可能性は低いと考えること、及び本薬の乳汁移行性は検討されていないものの、本薬の経口投与時の吸収はわずかであり、本薬が乳汁を介して胎児及び出生児に曝露されることは低いと考えることから、本薬の添付文書において、治療上の有益性、及び本薬

の出生児への影響並びに出生児における母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起すると説明している。

表 18 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌マウス (CD-1)	経口	交配前 14 日～妊娠 6 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、50	親動物： 特記所見なし	親動物 (一般毒性)： 50 親動物 (生殖能)： 50	4.2.3.5.1-1
	雄ラット (SD)	経口	最長 13 日間 ^{b)} (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、3、10	親動物： 特記所見なし	親動物 (生殖能)： 10	4.2.3.2-8
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、3、10、30	母動物： ≥1：軟便、下痢、摂餌量の減少を伴う一過性の体重減少 ≥10：体重の低値 胎児： 特記所見なし	/	4.2.3.5.2-1
	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、10、30	母動物： 死亡 ^{d)} ：10 (25/25 例)、30 (25/25 例) 1：軟便、下痢、体重・摂餌量の低値 胎児： 特記所見なし	親動物 (一般毒性)： < 1 胚・胎児発生： 1	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、3、10、30、100、300	母動物： ≥3：糞便量の低値、糞便の小型化、軟便、下痢 ≥100：体重・体重増加量・摂餌量の低値 胎児： ≥30：胎児体重の低値	/	4.2.3.5.2-4
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、15、45	母動物： ≥5：軟便、下痢 ≥15：体重・摂餌量の軽度な低値 45：流産 胎児： 特記所見なし	親動物 (一般毒性)： 5 胚・胎児発生： 45	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌マウス (CD-1)	経口	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、20、60、200	母動物： 特記所見なし F1 出生児： ≥60：体重・体重増加量の低値 200：一過性の活動量の増加、学習機能評価におけるエラー回数及び所要時間の増加 (雄)	母動物 (一般毒性)： 200 F1 出生児の発生： 20	4.2.3.5.3-1

a) Tween 80 を 0.1% 含有する超純水

b) 当該試験はラットを用いた 6 カ月反復経口投与毒性試験において各群の雄に授胎能評価群を設けて行われた。授胎能評価群は各用量で約 10 週間反復投与したのち、本薬未投与かつ交配歴のない雌ラットと交配し、雄授胎能を評価した。

c) Tween 80 を 0.1% 含有する純水

d) 妊娠 16 日目までに 30 mg/kg 群の 2 例が死亡し、1 例を切迫安楽死させた。顕著な体重減少、摂餌量の減少及びこれらの変化に伴う一般状態の悪化が認められたため、10 及び 30 mg/kg 群の全ての動物を妊娠 16 日目までに安楽死させた。10 及び 30 mg/kg 群の胚・胎児検査は実施しなかった。

5.6 幼若動物試験

幼若ラットを用いた最長 60 日の反復投与毒性試験が実施された (表 19)。主な毒性所見として、本薬の薬理作用に起因した下痢、軟便等の消化管障害、及び消化管障害に伴う死亡、瀕死等の二次的な変化が認められたことから、申請者は、2 歳未満の小児への本薬の投与は禁忌とする旨、及び 2 歳以上の小児には本薬を投与しないことが望ましい旨を添付文書で注意喚起すると説明している。

表 19 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD)	経口	8 週 (出生後 5～61 日、1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、0.03、0.1、0.3	死亡：0.3 (雄 6/64 例、雌 2/64 例) 発育不良 (雌)、歩行中の振戦 (雌)、頻回の転倒及び閉眼 (雌)、被毛粗剛 (雌)、泌尿性器部の黄色物質及び肛門性器部の褐色物質の沈着 (雌)、体重の低値 0.3：肛門性器周辺の褐色物質の沈着、体重増加量・摂餌量の低値、脛骨長の低値 回復性：あり	0.1	4.2.3.5.4-3 ^{b)}
幼若雌雄ラット (SD)	経口	60 日 (出生後 21～80 日、1 回/日) + 休薬 14 日	0、0.1、0.3、0.7 (雄)、1.0 (雌)	≥0.3：軟便・水様便、体重の低値及び体重増加抑制、平均膣開口日数の遅延、脛骨長の低値 (雄)、尿 pH の低値 (雄) 1.0：肛門部の赤色化 (雌) 回復性：あり	0.1	4.2.3.5.4-4 ^{c)}

a) Tween 80 を 0.1% 含有する純水

b) 検査項目：一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、脛骨長測定、眼科学的検査、発育指標、神経行動学的検査、性周期、生殖能、分娩、同腹児の活動及び生存率、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、剖検、器官重量測定、神経病理学的検査、病理組織学的検査

c) 検査項目：生存率、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、性成熟検査、脛骨長測定、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、大腿骨長測定、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 代謝物 M1 の毒性試験

5.7.1.1 代謝物 M1 の反復投与毒性試験

代謝物 M1 について、マウス (最長 14 日間) を用いた反復経口投与毒性試験及び Tg rasH2 マウスを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された (表 20)。マウスにおいて一般状態の悪化に伴う死亡が認められた。Tg rasH2 マウスの無毒性量 (250 mg/kg/日) における M1 の AUC_{last} (雄：201,000 ng・h/mL、雌：439,000 ng・h/mL) は、本薬臨床最大用量 (30 mg、1 日 2 回) を投与したときの代謝物 M1 の AUC と比較して、1,026 倍及び 2,240 倍であった。なお、代謝物 M1 はイヌを用いた反復投与毒性試験においても評価されており、イヌ 9 カ月反復投与毒性試験における無毒性量 (1,000 mg/kg/日) における代謝物 M1 の AUC_{0-t} (雄 334 ng・h/mL、雌：346 ng・h/mL) は、本薬臨床最大用量 (30 mg、1 日 2 回) を投与したときの代謝物 M1 の AUC と比較して、1.70 倍及び 1.77 倍であった。

表 20 M1 の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄マウス (C57BL/6)	経口	4 日 (1 回/日)	M1： 0 ^{a)} 、30、100、300	≥100：円背姿勢 (雄) 300：嗜眠 (雄)、努力性/促迫呼吸 (雄)、自発運動亢進 (雌)		参考 4.2.3.7.5-3
雌雄マウス (CBYB6F1/j)	経口	14 日 (1 回/日)	M1： 0 ^{a)} 、500、1,000	死亡：500 (雌雄各 3/6 例)、1,000 (雌雄各 6/6 例) 嗜眠、呼吸困難、振戦、流涎、円背姿勢、体温低下、立毛		参考 4.2.3.7.5-4
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	28 日 (1 回/日)	M1： 0 ^{b)} 、75、150、250 本薬： 400 ^{a)}	M1： 特記所見なし 本薬： 特記所見なし	M1：250	4.2.3.7.5-5

a) 溶媒又は陰性対照として Tween 80 を 0.1% 含有する純水が使用された。

b) 0.1% Tween 80 及び 280 mM 塩酸を含有する純水

5.7.1.2 代謝物 M1 の遺伝毒性試験

代謝物 M1 について、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマを用いた小核試験が実施され（表 21）、M1 が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 21 M1 の遺伝毒性試験の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA/pKM101	S9-/+ M1： 0 ^{a)} 、5、16、50、160、500、1,600、 5,000	陰性	4.2.3.7.5-6
	哺乳類培養細胞を用いた <i>in vitro</i> 小核試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	S9- (3 時間)	陰性	4.2.3.7.5-7
			S9+ (3 時間)		
S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、20、30、35、40、50				

a) DMSO

5.7.1.3 代謝物 M1 のがん原性試験

代謝物 M1 について、Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験が実施された（表 22）。被験物質投与に起因した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。代謝物 M1 の Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験の非発がん量 (165/110 mg/kg/日) における M1 の AUC₀₋₂₄ (雄：89,500 ng・h/mL、雌：197,000 ng・h/mL) は、本薬臨床最大用量 (30 mg、1 日 2 回) を投与したときの M1 の AUC と比較して、457 倍及び 1,005 倍であった。

表 22 M1 のがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	(mg/kg/日)								非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					雄				雌					
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	55	165/110 ^{c)}	0 ^{a)}	0 ^{b)}	55	165/110 ^{c)}		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性病変										165/110	4.2.3.4.2- 3
			血液リンパ細胞系：悪性リンパ腫	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
			全身：血管肉腫	3	0	3	0	0	1	1	2			
			全身：血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0			
			肺：気管支肺腺腫・がん	4	2	2	2	1	0	2	1			
			胃：扁平上皮乳頭腫・がん	0	0	1	1	1	0	0	0			
			皮膚：扁平上皮乳頭腫・がん	0	0	0	0	0	0	0	0			
			非腫瘍性病変	なし										
その他の非腫瘍性病変	165/110：体重の低値													

a) 超純水

b) Tween 80 を 0.1% 含有する純水。当該溶液は本薬投与製剤の溶媒としても使用された。

c) 顕著な体重減少のため、投与開始 99 日目から 110 mg/kg/日に減量した。

5.7.1.4 代謝物 M1 の生殖発生毒性試験

代謝物 M1 について、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 23）。ラットにおいて胎児の形態異常（局所又は全身性の浮腫及び骨格異常）及び変異（脾臓の淡色化及び小型化、骨格変異/骨化不全）が認められた。M1 のラットを用いた胚・胎児発生に関する試験での胚・胎児発生に関する無毒性量 (150 mg/kg/日) における M1 の AUC_{last} (897,000 ng・h/mL) は、本薬臨床最大用量 (30 mg、1 日 2 回) を投与したときの M1 の AUC と比較して、4,577 倍であった。

表 23 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30、150、400	母動物： 死亡：400 (1/33 例) 400：糞便量減少、糞便の淡色化、赤色の膣分泌物、ラッセル音、四肢の蒼白化、体表面の赤色物付着（鼻、前肢及び口）、体重増加抑制、摂餌量の低値 胎児： 400：生存胎児数の低値、平均体重の低値、形態異常（局所又は全身性の浮腫・骨格異常）及び変異（脾臓の淡色化・小型化、骨格変異・骨化不全）	親動物（一般毒性）： 150 胚・胎児発生： 150	4.2.3.7.5-9

a) 0.1% Tween 80 及び 280 mmol/L 塩酸を含有する純水

5.7.2 不純物の毒性試験

原薬中において、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け 医薬審発第 1216001 号）に定める安全性確認の必要な閾値を超えて存在する 10 種類の不純物（不純物A^{*}、不純物B^{*}、不純物C^{*}、不純物D^{*}、不純物E^{*}、不純物F^{*}、不純物G^{*}、不純物H^{*}及び不純物J^{*}）について、イヌを用いた反復投与毒性試験における投与量はヒトに本薬臨床用量を投与したときの投与量を上回ることから、これらの毒性試験成績により評価されたものと判断された。また、これらの不純物の遺伝毒性について、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け 医薬審発第 1216001 号）等に基づいて評価され、これらの不純物が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、添付文書において妊婦、授乳婦及び小児に関する適切な注意喚起を行うことで、本薬の臨床使用時に毒性学的な懸念が生じる可能性は低いと判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、主な評価資料として国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験が提出された。国内第 III 相試験では申請製剤が、国内第 II 相試験では申請製剤とは異なる製剤（フィルムコーティング錠）がそれぞれ用いられたが、国内第 II 相試験で用いた製剤及び国内第 III 相試験で用いた製剤の生物学的同等性が溶出試験により確認されている。

血漿中及び尿中テナパノル並びに血漿中代謝物 M1 濃度は、いずれも LC/MS/MS 法で測定され、定量下限はいずれも 0.5 ng/mL であった。糞便中ナトリウム及びリン濃度は、いずれも誘導結合プラズマ発光分光分析（ICP-OES）法で測定された。なお、本薬の投与量は、テナパノルとしての投与量を示す。

6.1.1 食事の影響及び胃内 pH の影響に関する試験（CTD 5.3.4.1.-1：試験番号 D5611C00003 <2013 年 3～10 月>）

外国人健康成人（目標被験者数：各パート 18 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬力学、安全性及び薬物動態に及ぼす食事（パート A）及び胃内 pH（パート B）の影響を検討する目的で、無作

為化非盲検クロスオーバー試験（パート A：3 群 3 期、パート B：2 群 2 期）が海外 1 施設で実施された。

<パート A：食事の影響>

用法・用量は、本薬 14 mg を朝食及び夕食の食直前、食後又は空腹時²⁴⁾に 1 日 2 回 4 日間反復経口投与することとされ、各期の休薬期間は 2 日間と設定された。

本薬が投与された 19 例全例が安全性解析対象集団とされ、試験を完了した 18 例が薬力学解析対象集団とされた。

本薬を 4 日間反復投与したときの血漿中テナパノル濃度は、全例で定量下限未満であった。

食直前、食後又は空腹時に本薬を 4 日間反復投与したとき、本薬の薬力学的指標である 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量並びに尿中ナトリウム及びリン排泄量²⁵⁾は表 24 のとおりであった。尿中ナトリウム及びリン排泄量は、空腹時投与と比較して食直前及び食後投与で低い傾向が認められ、糞便中ナトリウム及びリン排泄量は食直前投与で最も高かったことから、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験では、本薬は食直前に投与することとされた。

表 24 本薬投与後の 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量並びに尿中ナトリウム及びリン排泄量

測定対象	本薬の投与条件	例数	糞便中排泄量 (mEq/day)	尿中排泄量 (mmol/day)
ナトリウム	食直前	18	25.9 [19.5, 32.4]	127.1 [109.3, 144.9]
	食後	18	17.2 [10.7, 23.6]	126.7 [108.9, 144.5]
	空腹時	18	14.1 [7.7, 20.6]	133.5 [115.7, 151.3]
リン	食直前	18	27.3 [24.0, 30.5]	21.4 [17.8, 25.0]
	食後	18	25.6 [22.3, 28.9]	21.6 [18.0, 25.2]
	空腹時	18	22.3 [19.1, 25.6]	25.3 [21.7, 28.9]

最小二乗平均値 [95%信頼区間]

安全性について、有害事象は、食直前投与 11.1% (2/18 例)、食後投与 22.2% (4/18 例)、空腹時投与 21.1% (4/19 例) に認められ、副作用は食直前投与 11.1% (2/18 例)、空腹時投与 15.8% (3/19 例) に認められた。いずれの投与群においても、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<パート B：胃内 pH の影響>

用法・用量は、テナパノル 56 mg を朝食及び夕食直前に 1 日 2 回 4 日間経口投与することとされ、各期の休薬期間は 5 日間と設定された。オメプラゾールは、テナパノルの投与開始 5 日前から投与を開始し、20 mg を 1 日 2 回 4 日間経口投与することとされ、投与タイミングは、テナパノル投与開始前は朝食及び夕食直前、テナパノル投与開始後はテナパノル投与の 1 時間前とされた。

テナパノルが投与された 17 例全例が安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団とされた。

テナパノルを 4 日間反復投与したときの血漿中テナパノル濃度は、1 例の 1 時点を除き、すべて定量下限未満であった。

オメプラゾール非併用又はオメプラゾールとの併用投与でテナパノルを 4 日間反復投与したときの 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量並びに尿中ナトリウム及びリン排泄量は表 25 のとおりで

²⁴⁾ 朝：朝食 1 時間前、夜：夕食開始 3 時間後かつ次の食事（夜食）摂取 1 時間前

²⁵⁾ 本薬により NHE3 が阻害され、消化管からのナトリウム及びリンの吸収が低下することで、糞便中へのナトリウム及びリンの排泄量が増加し、尿中へのナトリウム及びリンの排泄量が低下する（3.1.2.1 及び 3.R.1 参照）。以上を踏まえ、本薬投与による薬力学的指標として糞便中ナトリウム及びリン排泄量並びに尿中ナトリウム及びリン排泄量を評価した。

あった。オメプラゾール併用時では、オメプラゾール非併用時と比較して、糞便中ナトリウム排泄量は低値を示し、尿中ナトリウム排泄量は高値を示した。

表 25 テナパノル投与後の 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量
並びに尿中ナトリウム及びリン排泄量に及ぼすオメプラゾールの影響

測定対象	オメプラゾールの併用	例数	糞便中排泄量 (mEq/day)	尿中排泄量 (mmol/day)
ナトリウム	非併用	17	39.3 [26.8, 51.9]	105.1 [85.0, 125.1]
	併用	16	25.3 [12.6, 38.1]	125.6 [105.3, 146.0]
リン	非併用	17	36.0 [27.6, 44.5]	19.2 [15.8, 22.6]
	併用	16	33.8 [25.2, 42.4]	19.9 [16.5, 23.4]

最小二乗平均値 [95%信頼区間]

安全性について、有害事象は、オメプラゾール非併用期 82.4% (14/17 例)、オメプラゾール併用期 56.3% (9/16 例) に認められ、副作用はオメプラゾール非併用期 76.5% (13/17 例)、オメプラゾール併用期 56.3% (9/16 例) に認められた。いずれの投与期においても、死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 D5611C00005 < 2013 年 8~12 月 >)

日本人及び外国人健康成人 (目標被験者数 83 例 : 日本人は単回投与コホート 8 例 (プラセボ群 2 例及び本薬群 6 例) 及び反復投与コホート各 15 例 (プラセボ群 3 例及び本薬群 12 例)、外国人は反復投与コホート 15 例 (プラセボ群 3 例及び本薬群 12 例)) を対象に、本薬を単回及び反復投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ若しくは本薬 (168 mg) を朝食直前に単回投与、又はプラセボ若しくは本薬 (14、28、56 又は 84 mg) ²⁶⁾ を朝食及び夕食直前に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 83 例全例が安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団とされた。

血漿中テナパノル濃度は、3 検体を除き全て定量下限未満であった。M1 の血漿中薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は概ね用量に比例して増加した。いずれの用量についても投与 1 日目に比較して 7 日目で M1 の C_{max} 及び AUC_{0-8h} が高い傾向であった。また、本薬 84 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した後の M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、日本人と外国人で同程度であった。

²⁶⁾ 外国人では本薬 84 mg が投与された。

表 26 本薬を単回投与又は反復経口投与したときの M1 の薬物動態パラメータ

人種	用法	本薬投与量	測定時点 (日目)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} ^{b)} (ng·h/mL)
日本人	単回投与	168 mg	—	6	21.4±10.2	8.0 (8.0, 24.0)	335±176
			1	12	1.88±1.77	8.0 (4.0, 8.0)	9.75±11.6 ^{c)}
	反復投与	14 mg	7	12	11.0±4.04	4.0 (0, 8.0)	75.0±26.1
			1	12	2.73±1.12	8.0 (8.0, 8.0)	10.7±4.06
		28 mg	7	12	13.8±2.88	4.1 (0, 8.0)	98.0±21.2
			1	12	7.99±2.82	8.0 (8.0, 8.1)	31.4±14.1
		56 mg	7	12	40.6±22.9	4.0 (0, 8.0)	293±167
			1	12	11.2±6.00	8.0 (8.0, 8.0)	47.1±34.0
		84 mg	7	12	52.7±20.8	4.0 (0, 8.0)	364±127
			1	12	9.48±4.26	8.0 (8.0, 8.2)	36.8±17.8
外国人	84 mg	1	12	52.1±16.9	8.0 (0, 8.1)	340±110	
7		12					

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) 単回投与群については AUC_{0-24h}、反復投与群については AUC_{0-8h}

c) 9 例

本薬投与期間中の 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量並びに尿中ナトリウム及びリン排泄量は表 27 のとおりであった。本薬投与群では、プラセボと比較して、糞便中ナトリウム及びリン排泄量は高値を示し、尿中ナトリウム及びリン排泄量は低値を示した。いずれの薬力学的指標においても、明確な用量依存性は認められなかった。

表 27 本薬投与後の糞便中ナトリウム及びリン排泄量並びに尿中ナトリウム及びリン排泄量

測定対象	人種	投与群	本薬投与量	例数	糞便中排泄量 (mEq/day)	尿中排泄量 (mmol/day ^{a)} 又は mg/day ^{b)}	
ナトリウム	日本人	プラセボ	—	14	4.1±3.1 ^{c)}	142.6±41.2	
		本薬単回投与	168 mg	6	41.9±25.5	110.4±49.3	
		本薬反復投与	14 mg	12	21.3±17.8	104.8±17.9	
			28 mg	12	32.2±16.8	111.5±30.7	
			56 mg	12	28.4±23.4	105.3±33.1	
			84 mg	12	30.8±15.6	101.2±32.0	
	外国人	プラセボ	—	3	3.1±3.7	80.0±22.3	
		本薬反復投与	84 mg	12	17.2±10.8	76.6±35.6	
	リン	日本人	プラセボ	—	14	16.8±7.9 ^{c)}	790.1±265.7
			本薬単回投与	168 mg	6	31.0±11.5	577.9±137.7
本薬反復投与			14 mg	12	21.5±6.5	543.2±136.7	
			28 mg	12	23.4±7.0	599.7±109.5	
			56 mg	12	17.6±7.5	480.3±122.1	
			84 mg	12	24.8±8.6	473.1±137.9	
外国人		プラセボ	—	3	14.8±5.3	677.8±49.6	
		本薬反復投与	84 mg	12	18.8±9.5	500.1±109.2	

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) ナトリウム、b) リン

c) 13 例

安全性について、有害事象は、日本人ではプラセボ群 21.4% (3/14 例)、168 mg 単回投与群 16.7% (1/6 例)、14 mg 反復投与群 16.7% (2/12 例)、56 mg 反復投与群 16.7% (2/12 例)、84 mg 反復投与群 25.0% (3/12 例)、外国人ではプラセボ群 33.3% (1/3 例)、84 mg 反復投与群 33.3% (4/12 例) に認められた。副作用は、日本人ではプラセボ群 14.3% (2/14 例)、56 mg 反復投与群 8.3% (1/12 例)、84 mg 反復投与群 8.3% (1/12 例)、外国人ではプラセボ群 33.3% (1/3 例)、84 mg 反復投与群 33.3% (4/12 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 第 I 相試験 (用法・用量の影響評価) (CTD 5.3.3.1.-2 : 試験番号 RDX5791-102 <2011 年 7~10 月>)

外国人健康成人（目標被験者数：各コホート 15 例〈プラセボ群 3 例及び本薬群 12 例〉）を対象に、本薬を複数の用法・用量で反復投与したときの薬力学及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 28 のとおり、プラセボ又は本薬を食直前に 7 日間反復経口投与することとされた。無作為に割り付けられた 105 例全例が安全性解析対象集団及び薬力学解析対象集団とされた。

本薬投与開始 8 日目の 1 日あたりの糞便中及び尿中ナトリウム排泄量のベースライン値からの変化量は表 28 のとおりであり、1 日 1 回投与と比較して 1 日 2 回又は 3 回投与は高い薬力学的作用を示したが、1 日 2 回投与及び 1 日 3 回投与の用法間で薬力学的作用の差異は小さいと考えた。

表 28 各コホートの用法・用量並びに本薬投与開始 8 日目の 1 日あたりの糞便中及び尿中ナトリウム排泄量のベースライン値からの変化量

コホート	本薬の用法・用量		糞便中ナトリウム排泄量の変化量 (mEq/day)	尿中ナトリウム排泄量の変化量 (mEq/day)
プラセボ	—	例数	11 ^{a)}	21 ^{b)}
		変化量	0.4±3.2	-29.8±47.6
1	28 mg 1 日 2 回	例数	8	12
		変化量	25.2±16.6	-81.3±26.4
2	28 mg 1 日 3 回	例数	10	12
		変化量	32.2±22.2	-104.5±38.2
3	56 mg 1 日 2 回	例数	6	10
		変化量	46.6±36.4	-53.2±27.0
4	14 mg 1 日 2 回	例数	8	12
		変化量	29.8±22.4	-43.3±48.2
5	28 mg 1 日 1 回	例数	8	12
		変化量	7.2±3.6	-5.4±53.4
6	漸増投与 ^{c)} 1 日 2 回	例数	9	12
		変化量	31.7±12.9	-48.7±32.1
7	28 mg 1 日 2 回 (サイリウム ^{d)} 併用)	例数	9	12
		変化量	27.6±15.4	-3.2±45.3

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) サイリウム併用例 2 例を含む。

b) サイリウム併用例 3 例を含む。

c) 本薬 14 mg を 1 日 2 回から投与開始し、BSFS が 6 未満の被験者は、3 日目に本薬 28 mg を 1 日 2 回に増量することとされ、5 日目に 42 mg を 1 日 2 回に増量することとされた。5/12 例が 28 mg を 1 日 2 回に増量した。

d) サイリウム 6.8 g を本薬投与開始 3 日目の夕方から投与し、本薬投与開始 2 日前から 7 日目まで 1 日 2 回投与。

安全性について、有害事象はプラセボ群 38.1% (8/21 例)、コホート 2 の本薬群 33.3% (4/12 例)、コホート 3 の本薬群 50.0% (6/12 例)、コホート 4 の本薬群 33.3% (4/12 例)、コホート 5 の本薬群 33.3% (4/12 例)、コホート 6 の本薬群 50.0% (6/12 例)、コホート 7 の本薬群 50.0% (6/12 例) に認められ、副作用はプラセボ群 28.6% (6/21 例)、コホート 2 の本薬群 16.7% (2/12 例)、コホート 3 の本薬群 41.7% (5/12 例)、コホート 4 の本薬群 8.3% (1/12 例)、コホート 5 の本薬群 16.7% (2/12 例)、コホート 6 の本薬群 25.0% (3/12 例)、コホート 7 の本薬群 50.0% (6/12 例) に認められた。投与中止に至った有害事象はコホート 3 の本薬群 16.7% (2/12 例：腹痛 2 例、悪心及び肛門周囲痛各 1 例〈重複あり〉) に認められ、いずれの事象も副作用とされたが、転帰は回復であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.3 第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 5.3.3.1-3: 試験番号 D5611C00007 <2014 年 4~5 月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数：8 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体 15.2 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 8 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

放射能の AUC_{0-t} 及び C_{max}（幾何平均値（幾何変動係数%））は、血漿中及び血液中でそれぞれ 1,040 nmol EQ・h/L（39.6）及び 5,240 nmol EQ・h/L（47.7）並びに 41.4 nmol EQ/L（45.6）及び 74.5 nmol EQ/L（43.6）であり、血漿と比較して血液で高値を示した。

本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 24 時間後までの血漿中では M1、M2、M11、M12 及び M15 が代謝物として認められ、血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 16%、7.6%、5.0%、5.1% 及び 4.1% であった。

本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 240 時間後までの尿及び糞便中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 8.99% 及び 79.3% であった。投与 144 時間後までの尿中では M1、M14、M11、M7、M12、M15 及び M13 が代謝物として認められ、投与放射能に対する割合はそれぞれ 1.49%、0.70%、0.62%、0.60%、0.55%、0.55% 及び 0.3% であった。投与 144 時間後までの糞便中では主に未変化体（投与放射能の 65.3%）として検出され、代謝物は主に M16（投与放射能の 2.4%）が認められた。

6.2.4 高リン血症を伴う HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 7791-001 < 2019 年 3～12 月 >）

高リン血症を伴う HD 患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの血漿中 M1 濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5、10 又は 30 mg を 1 日 2 回、食直前に反復経口投与することとされた（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群）。また、30 mg 漸減群では、本薬 30 mg の 1 日 2 回食直前経口投与から開始し、治験薬との因果関係がありと判断された消化器症状が認められた場合、治験担当医師の判断で、1 段階ずつ 3 回まで減量（30→20→10→5 mg）することが可能とされた。なお、増量はできないこととされた。投与期間は 6 週間とされた。

試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1 参照。

薬物動態について、1、4 及び 6 週の平均血漿中 M1 濃度²⁷⁾ は表 29 のとおりであり、血漿中 M1 濃度は概ね用量に比例して増加した。また、反復投与による明確な蓄積性はないと考えた。

表 29 本薬を反復経口投与したときの血漿中 M1 濃度（ng/mL）

本薬投与量	週	1 週	4 週	6 週
5 mg ^{a)}	例数	42	36	37
	M1 濃度	3.98±2.62	4.01±2.35	4.02±2.42
10 mg	例数	37	34	31
	M1 濃度	7.77±4.08	8.92±4.57	8.35±4.48
30 mg	例数	38	31	29
	M1 濃度	15.9±6.6	15.4±6.1	15.8±5.6
30 mg 漸減 ^{b)}	例数	40	34	34
	M1 濃度	21.1±8.5	18.5±9.0	17.8±9.1

平均値±標準偏差

a) 1 週目の 7 日間、割り付けられた治験薬と異なる治験薬が投与された患者 1 例を含む。

b) 最終投与時の投与量が 30、20、10 及び 5 mg であった被験者数は、それぞれ 25、4、5 及び 1 例であった。

6.2.5 第 I 相試験（肝機能障害の影響）（CTD 5.3.3.3.-1：試験番号 TEN-01-107 < 20 年 月 >）

外国人肝機能正常被験者及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（目標被験者数：正常肝機能群 20 例、中等度肝障害群 10 例）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 3 施設で実施された²⁸⁾。

用法・用量は、本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

²⁷⁾ 透析前の血漿中 M1 濃度

²⁸⁾ 軽度肝機能障害被験者は、中等度肝機能障害被験者の結果から、臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと判断され、組み入れられなかった。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 20 例（肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害を有する被験者各 10 例）全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

血漿中テナパノルは、肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害を有する被験者において、それぞれ 3/10 例（濃度：0.52～1.09 ng/mL）及び 6/10 例（濃度：0.51～3.41 ng/mL）で検出された。また、M1 の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.67 [0.44, 1.03] 及び 0.73 [0.45, 1.17] であった。申請者は、M1 は薬理活性を示さず、その全身曝露は肝機能障害により低下することから、中等度の肝機能障害が臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

安全性について、有害事象は、肝機能正常被験者 30.0%（3/10 例）、中等度肝機能障害を有する被験者 30.0%（3/10 例）に認められ、副作用は肝機能正常被験者 20.0%（2/10 例）、中等度肝機能障害を有する被験者 10.0%（1/10 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.6 第 I 相試験（ミダゾラム及びセファドロキシルの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-3：試験番号 TEN-01-103 <20 年 月～ 月>）

In vitro 試験において、M1 の CYP3A4 に対する誘導及び阻害作用が示唆されたこと（4.5.1、4.5.2 参照）、及び本薬はプロトン勾配を駆動力とする PEPT1 を直接的に阻害しないものの（4.5.4 参照）、消化管における NHE3 阻害により消化管腔内のプロトン濃度を低下させ、PEPT1 に対して間接的に阻害作用を示す可能性が考えられたことから、外国人健康成人（目標被験者数 28 例）を対象に、本薬がミダゾラム（CYP3A4 の基質）及びセファドロキシル（PEPT1 の基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

ミダゾラム及びセファドロキシルの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 30 のとおりであった。申請者は、本薬が CYP3A4 又は PEPT1 の基質となる薬剤の薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

表 30 ミダゾラム又はセファドロキシルの血漿中薬物動態パラメータの本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比^{a)}

本薬（経口投与）	併用薬（経口投与） ^{b)}	例数	C_{max}	AUC_{0-inf}
50 mg 1 日 2 回	ミダゾラム 7.5 mg	28	0.88 [0.76, 1.01]	1.17 [1.09, 1.25]
	セファドロキシル 500 mg	28	0.98 [0.92, 1.04]	0.91 [0.87, 0.95]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 本薬及びミダゾラム又はセファドロキシル併用時／本薬非併用時

b) 1 日目はセファドロキシル 500 mg を単回投与、2 日目はミダゾラム 7.5 mg を単回投与、3～16 日目は本薬 50 mg を 1 日 2 回反復投与、15 日目朝に本薬 50 mg 及びセファドロキシル 500 mg を単回併用投与、16 日目朝に本薬 50 mg 及びミダゾラム 7.5 mg を単回併用投与した。

6.2.7 第 I 相試験（エナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-4：試験番号 TEN-02-108 <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人（目標被験者数 38 例：エナラプリル及びジゴキシン群各 24 例、ワルファリン群 14 例）を対象に、本薬が、OATP2B1 基質と考えられるエナラプリル及び P-gp 基質であるジゴキシン（コホート 1）並びに CYP2C9 基質であるワルファリン（コホート 2）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

エナラプリル及びエナラプリラト（エナラプリルの活性代謝物）並びにジゴキシンの C_{max} 及び AUC

について、本薬 30 mg 併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 31 のとおりであり、本薬併用によりエナラプリル及びエナラプリラトの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は低下した。また、本薬併用によりジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-72h} に影響は認められなかった。

表 31 エナラプリル及びエナラプリラト並びにジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比^{a)}

本薬 (経口投与)	併用薬 (経口投与) ^{b)}	例数	測定対象	C_{max}	AUC_{0-inf}
30 mg 1 日 2 回	エナラプリル 20 mg	25	エナラプリル	0.31 [0.27, 0.35]	0.39 ^{c)} [0.34, 0.44]
		25	エナラプリラト	0.32 [0.28, 0.37]	0.50 [0.46, 0.54]
	ジゴキシシン 0.25 mg	25	ジゴキシシン	0.87 [0.81, 0.94]	0.90 ^{d)} [0.85, 0.96]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 本薬及びエナラプリル又はジゴキシシン併用時/本薬非併用時

b) 1 日目はエナラプリル 20 mg を単回投与、5 日目はジゴキシシン 0.25 mg を単回投与、18~28 日目は本薬 30 mg を 1 日 2 回反復投与、22 日目朝に本薬 30 mg 及びエナラプリル 20 mg を単回併用投与、26 日目朝に本薬 30 mg 及びジゴキシシン 0.25 mg を単回併用投与した。

c) 17 例の幾何平均値比 [90%信頼区間]

d) 19 例の AUC_{0-72h} の幾何平均値比 [90%信頼区間]

S-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 32 のとおりであり、本薬併用により S-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} に影響は認められなかった。

表 32 S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比^{a)}

本薬 (経口投与)	併用薬 (経口投与)	例数	C_{max}	AUC_{0-inf} ^{c)}
30 mg 1 日 2 回	ワルファリン 10 mg ^{b)}	14	1.01 [0.88, 1.17]	1.11 [1.06, 1.17]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 本薬及びワルファリン併用時/本薬非併用時

b) 1 日目はワルファリン 10 mg を単回投与、18~28 日目は本薬 30 mg を 1 日 2 回反復投与、22 日目朝に本薬 30 mg 及びワルファリン 10 mg を単回併用投与した。

c) 13 例の幾何平均値比 [90%信頼区間]

6.2.8 第 I 相試験 (イトラコナゾールの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4.5 : 試験番号 TEN-01-104 < 20 年 月 >)

In vitro 試験において、本薬は CYP3A の基質であることが示唆された (4.3.2 参照) ことから、外国人健康成人 (目標被験者数 : 14 例) を対象に、CYP3A 阻害作用を有するイトラコナゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

本薬 (50 mg) 単独又はイトラコナゾール (200 mg) 併用投与時において、血漿中テナパノルは、それぞれ 3/14 例 (濃度 : 0.52~0.66 ng/mL) 及び 7/14 例 (濃度 : 0.51~1.3 ng/mL) で検出された。

M1 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、イトラコナゾール併用時の非併用時に対する幾何平均値の比は表 33 のとおりであり、イトラコナゾール非併用時に対してイトラコナゾール併用時に、M1 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は低下した。申請者は、M1 は薬理活性を示さず、その全身曝露は CYP3A 阻害作用を有する薬剤により低下することから、強力な CYP3A 阻害剤の併用は、臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

表 33 イトラコナゾール併用時の M1 の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比^{a)}

本薬投与量	併用薬 (経口投与)	例数	C _{max}	AUC _{0-inf}
50 mg	イトラコナゾール ^{b)}	10	0.53 [0.44, 0.65]	0.58 ^{c)} [0.36, 0.94]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) イトラコナゾール併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t} / イトラコナゾール非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t}

b) 1 日目は本薬 50 mg を単回投与、3 日目はイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回反復投与、4~7 日目はイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与、6 日目に本薬 50 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を単回併用投与した。

c) 3 例

6.2.9 第 I 相試験 (炭酸セベラマーの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.4.1-2 : 試験番号 D5611C00006 < 2013 年 3~5 月 >)

In vitro 試験において、本薬と炭酸セベラマーとの結合が示唆された (4.5.5 参照) ことから、外国人健康成人 (目標被験者数 : 16 例) を対象に、炭酸セベラマーが本薬の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 14 mg を 1~4 日目又は 7~10 日目の朝食及び夕食直前に 1 日 2 回経口投与することとされ、炭酸セベラマー 800 mg を 1~4 日目又は 7~10 日目の食前に 1 日 3 回経口投与することとされた。

血漿中テナパノール濃度は全ての検体で定量下限未満であった。

本薬を 4 日間反復投与したときの 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量は表 34 のとおりであり、炭酸セベラマー併用により糞便中ナトリウム及びリン排泄量に影響は認められなかった。

表 34 本薬投与後の 1 日あたりの糞便中ナトリウム及びリン排泄量に及ぼす炭酸セベラマーの影響

測定対象	炭酸セベラマーの併用	例数	排泄量 (mEq/day)
ナトリウム	非併用	16	29.2±19.3
	併用	16	25.7±17.9
リン	非併用	16	37.4±11.4
	併用	16	37.7±7.5

平均値±標準偏差

6.2.10 QT/QTc 間隔に対する薬物濃度-反応解析 (CTD 5.3.3.1-1)

日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (D5611C00005 試験) のデータに基づき、線形混合効果モデルを用いて薬物濃度-反応解析が実施された。その結果、本薬の主代謝物である血漿中 M1 濃度の上昇に伴い $\Delta\Delta\text{QTcF}$ が増加する傾向が示されたが、臨床最大用量 (30 mg) を上回る本薬 84 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの M1 の C_{max} の幾何平均値 (日本人 : 51.4 ng/mL、外国人 : 49.7 ng/mL) における推定 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90% 信頼区間の上限 (日本人 : 7.68 ms、外国人 : 7.34 ms) は、10 ms を下回った。

以上より、本薬を申請用法・用量で投与した際の QT/QTc 間隔延長リスクは低いと申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果を踏まえ、エナラプリルを併用注意とすることは妥当であり、本薬の臨床使用にあたって臨床薬理の観点からの評価は適切と判断する。

6.R.1 胃内 pH を上昇させる薬剤との薬物相互作用について

申請者は、以下のように説明している。

オメプラゾール非併用時と比較してオメプラゾール併用時では、テナパノルフリー体錠を投与後の 1 日あたりの糞便中ナトリウム排泄量は低値を示し、尿中ナトリウム排泄量は高値を示した (6.1.1 参照) ことから、オメプラゾールの併用により本薬の薬力学的作用が減弱することが示唆された。当該結果が得られた理由として、胃内 pH の変動によるテナパノルの錠剤からの溶出性への影響が考えられる。当該試験のパート B においてはテナパノルフリー体の錠剤を用いたが、酸性溶液 (0.1 mol/L 塩酸) においては、テナパノルは錠剤から速やかに溶出する一方、pH が高い人工腸液 (FeSSIF、pH 5.0) においては、テナパノルの溶出は遅くなる傾向が認められている。その一方で、申請製剤では pH 4.0 試験液 (クエン酸緩衝液) においても本薬は速やかに溶出し、胃内 pH を上昇させる薬剤の影響を受けにくいと考える。また、国内第 III 相試験 (004 試験及び 005 試験) の本薬投与群において、プロトンポンプ阻害剤を含む消化性潰瘍用剤の併用有無別での有効性を比較した結果、血清リン濃度のベースラインからの変化量に顕著な差異は認められず、血清リン濃度の同程度の低下が確認された。国内第 III 相試験 (004 試験及び 005 試験) の本薬投与群における消化性潰瘍用剤の併用有無別での有害事象について、本薬の主要な有害事象である「下痢」を含め、いずれの有害事象の発現割合も顕著な差異は認められなかった。したがって、胃内 pH を上昇させる薬剤が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。以上より、本薬と胃内 pH を上昇させる薬剤との併用に特段問題はなく、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、申請製剤からの本薬の溶出は胃内 pH の影響を受けにくいと考えられること、国内第 III 相試験における血清リン濃度のベースラインからの変化量及び有害事象の発現割合は、消化性潰瘍用剤の併用有無で大きな差異は認められていないこと等を踏まえると、本薬と胃内 pH を上昇させる薬剤との併用を添付文書で注意喚起しないとの申請者の対応は妥当と考える。

6.R.2 CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用について

申請者は、以下のように説明している。

本薬は主に CYP3A により代謝され、主代謝物として M1 が生成される。血漿中 M1 濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は正の関係を示すことが示されており (6.2.10 参照)、併用薬による薬物相互作用を検討する上で、本薬及び M1 の薬物動態への影響を評価することとした。本薬と強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用により、未変化体であるテナパノルの血漿中薬物濃度に大きな影響は認められなかったものの、主代謝物である M1 の曝露量が低下することが示されていることから (6.2.8 参照)、CYP3A 誘導作用を有する薬剤を併用したときに M1 の曝露量が増加する可能性が考えられた。CYP3A 誘導作用を有する薬剤を併用したときの本薬及び M1 の薬物動態への影響は検討していないものの、以下に示す理由から、CYP3A 誘導剤の併用が、本薬及び M1 の薬物動態に対して臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低く、CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用について、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

- テナパノルからは M1 のみでなく他の代謝物に代謝される経路も存在し、かつ M1 は更なる代謝を受け消失する経路が存在することが示唆されている²³⁾。

- 国内第 II 相試験（001 試験）において CYP3A を強く誘導する薬剤と本薬を併用していた患者²⁹⁾の投与開始 1、4 及び 6 週時の血漿中 M1 濃度³⁰⁾は表 35 のとおりであり、カルバマゼピン併用例（2 例）の M1 濃度は、各投与群の非併用例における平均 M1 濃度より低く、フェニトイン併用例（1 例）の M1 濃度は、本薬 10 mg 投与群の非併用例における平均 M1 濃度と同程度であった。

表 35 本薬を反復経口投与したときの血漿中 M1 濃度 (ng/mL)

本薬投与量	併用薬	投与 1 週時	投与 4 週時	投与 6 週時
5 mg	非併用例 ^{a)}	4.03±2.63 (41 例)	4.09±2.34 (35 例)	4.08±2.43 (36 例)
	カルバマゼピン	2.00	1.16	1.81
10 mg	非併用例 ^{a)}	7.89±4.13 (35 例)	9.04±4.68 (32 例)	8.54±4.55 (29 例)
	カルバマゼピン	3.70	5.70	3.64
	フェニトイン	7.85	8.13	7.49

1 例の個別値

a) 平均値±標準偏差 (例数)

- 国内第 II 相試験（001 試験及び 003 試験）において、CYP3A を強く誘導する薬剤と本薬を併用していた患者²⁹⁾は、いずれも臨床試験組入れ前から終了時まで CYP3A を強く誘導する薬剤を服用していたものの、QT/QTc 間隔延長の副作用は認められなかった。また、国内第 III 相試験（004 試験、005 試験、006 試験及び 007 試験）における CYP3A を誘導する薬剤³¹⁾と本薬との併用例は、各試験においてそれぞれ 43/82 例、50/84 例、31/54 例及び 136/212 例であり、「下痢」や心臓関連の有害事象を含め、有害事象の発現割合に非併用例との顕著な差異は認められていない。
- 本薬は便秘型過敏性腸症候群に対して 1 回 50 mg を 1 日 2 回投与する用法・用量で米国及びカナダにおいて承認されており（商品名：Ibsrela）、Ibsrela の Postmarketing Surveillance Programs において、20██年██月██日までに報告された 404 例の有害事象が認められた症例のうち、CYP3A 誘導作用を有する薬剤³¹⁾を併用していた症例は 17 例報告されているものの、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用を含めた心臓関連の有害事象の報告はない。

機構は、以下のように考える。

本薬は主に CYP3A により代謝され、主代謝物 M1 が生成されるにもかかわらず、CYP3A 誘導作用を有する薬剤と本薬の薬物相互作用は検討されていない。国内第 II 相試験（001 試験及び 003 試験）における併用例は限られているため評価に限界はあるものの、CYP3A 誘導剤併用例と非併用例の血漿中 M1 濃度は同程度であり、国内臨床試験における CYP3A 誘導剤併用例と非併用例の有害事象に大きな差異は認められていない。また、海外においては別効能（便秘型過敏性腸症候群）ではあるものの、本邦での申請用法・用量よりも高い用法・用量（50 mg を 1 日 2 回）で承認されており、市販後の安全性情報において、CYP 誘導作用を有する薬剤との併用に関して注意喚起の変更を要する懸念は現時点では認められていないこと等も踏まえると、本薬と CYP3A 誘導作用を有する薬剤との併用を添付文書で注意喚起しないとの申請者の対応は妥当と考える。

6.R.3 P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用について

申請者は、以下のように説明している。

²⁹⁾ 高リン血症患者を対象とした臨床試験において、CYP3A を強く誘導する薬剤（アパルタミド、カルバマゼピン、エンザルタミド、フェニトイン、ミトタン及びリファンピシン）と本薬を併用投与していた患者を調査した結果、7791-001 試験（国内第 II 相試験）及び 7791-003 試験（国内第 II 相試験）において、それぞれ 3 例（5 mg 投与群 1 例、10 mg 投与群 2 例）及び 1 例（30 mg 漸減投与群）の高リン血症患者が CYP3A を強く誘導する薬剤を併用していた。

³⁰⁾ 透析前の血漿中 M1 濃度

³¹⁾ DRUGBANK Online (Drug Categories, <https://go.drugbank.com/categories>) に掲載された CYP3A 誘導剤。

血漿中 M1 濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は正の関係を示すことが示されており（6.2.10 参照）、併用薬による薬物相互作用を検討するにあたり、本薬及び M1 の薬物動態への影響を評価することとした。主代謝物である M1 は P-gp の基質と考えられることから（4.5.3 参照）、P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用したときに、P-gp による M1 の消化管上皮細胞からの排出又は尿管上皮細胞からの排出過程が阻害され、M1 の曝露量が増加する可能性が考えられた。P-gp 阻害作用を有する薬剤を併用したときの本薬及び M1 の薬物動態への影響は検討していないものの、以下に示す理由から、P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用が、本薬及び M1 の薬物動態に対して臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用について、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

- M1 は、腎排泄のみではなく、体内で代謝を受け²³⁾、複数の経路で消失することが示唆されている。
- 国内第 III 相試験（004 試験、005 試験、006 試験及び 007 試験）における P-gp 阻害作用を有する薬剤³²⁾ と本薬との併用例は、各試験においてそれぞれ 58/82 例、61/84 例、42/54 例及び 158/212 例であり、「下痢」や心臓関連の有害事象を含め、有害事象の発現割合に非併用例との顕著な差異は認められていない。
- 本薬は便秘型過敏性腸症候群に対して 1 回 50 mg を 1 日 2 回投与する用法・用量で米国及びカナダにおいて承認されており、2019 年の承認時から 20 年 月 日までに報告された 404 例の有害事象が認められた症例のうち、P-gp 阻害作用を有する薬剤³²⁾ を併用していた症例は 40 例報告されているものの、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用を含めた心臓関連の有害事象の報告はない。

機構は、以下のように考える。

本薬の主代謝物 M1 は P-gp の基質と考えられたにもかかわらず、P-gp 阻害作用を有する薬剤と本薬の薬物相互作用は検討されていない。M1 は、複数の経路で体内から消失することが示唆されていること、国内臨床試験における P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用例と非併用例の有害事象に大きな差異は認められていないこと、海外においては別効能ではあるものの、本邦での申請用法・用量よりも高い用法・用量（50 mg を 1 日 2 回）で承認されており、市販後の安全性情報において、P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用に関して注意喚起の変更を要するような懸念は現時点では認められていないこと等を踏まえると、本薬と P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用を添付文書で注意喚起しないと申請者の対応は妥当と考える。

6.R.4 エナラプリルとの薬物相互作用について

申請者は、以下のように説明している。

In vitro 試験において、本薬は OATP2B1 の輸送活性を阻害することが示唆された（4.5.4 参照）。また、海外第 I 相試験（TEN-02-108 試験）において、本薬とエナラプリルとの併用投与により、エナラプリル及びエナラプリラト（活性代謝物）の曝露量が低下した（6.2.7 参照）。OATP2B1 を発現させた HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験において、エナラプリルが OATP2B1 により輸送されること、OATP2B1 以外のトランスポーターや代謝酵素を介して本薬がエナラプリル及びエナラプリラトの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたこと等から、本薬は OATP2B1 を介した薬物の消化管吸収を阻害する可能性が考えられた。現時点で臨床において OATP2B1 を介して消化管吸収されることが明確に示された

³²⁾ DRUGBANK Online (Drug Categories, <https://go.drugbank.com/categories>) に掲載された P-gp 阻害剤。

基質薬はないものの、本薬が OATP2B1 を介してエナラプリルの曝露量を低下させ、効果を減弱させる可能性は否定できないと考える。

以上より、エナラプリルを併用注意とすることが適当と考えた。

機構は、エナラプリル及びエナラプリラトの薬物動態に対する本薬の影響について適切に考察されており、それに基づいて適切な注意喚起がなされていると考える。

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、国内第 II 相試験 3 試験及び国内第 III 相試験 4 試験が提出された（表 36）。なお、本薬の投与量は、テナパノルとしての投与量を示す。

表 36 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

試験番号	試験デザイン	対象	群：例数	投与期間	主な有効性評価項目
7791-001	第 II 相 プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	HD 患者 (単独投与)	5 mg/日群：42 例 10 mg/日群：41 例 30 mg/日群：42 例 30 mg 漸減群：41 例 プラセボ群：41 例	6 週間	投与開始 6 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量
7791-002	第 II 相 プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	HD 患者 (リン吸着薬への上 乗せ投与)	本薬群：23 例 (30 mg 漸減投与) プラセボ群：24 例	6 週間	投与開始 6 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量
7791-003	第 II 相 非盲検 非対照	HD 患者 (リン吸着薬からの 切替え投与)	本薬群：67 例 (30 mg 漸減投与、9 週以降は 5~30 mg/日の範囲で増量も可 能)	26 週間	投与開始 9 週以降の最終評価時点の直 近 3 時点におけるリン吸着薬と本薬の 合計 1 日処方錠数の平均がベースライ ン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した被験者の割合
7791-004	第 III 相 プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	HD 患者 (単独投与)	本薬群：82 例 (開始用量 5 mg/日、調節範囲 5~30 mg/日) プラセボ群：82 例	8 週間	投与開始 8 週後の血清リン濃度のベース ラインからの変化量
7791-005	第 III 相 プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	HD 患者 (リン吸着薬への上 乗せ投与)	本薬群：84 例 (開始用量 5 mg/日、調節範囲 5~30 mg/日) プラセボ群：85 例	8 週間	投与開始 8 週後の血清リン濃度のベース ラインからの変化量
7791-006	第 III 相 非盲検 非対照	PD 患者	本薬群：54 例 (開始用量 5 mg/日、調節範囲 5~30 mg/日)	16 週間	投与開始 8 週後の血清リン濃度のベース ラインからの変化量
7791-007	第 III 相 非盲検 非対照	HD 患者 (リン吸着薬からの 切替え投与)	本薬群：212 例 (開始用量 5 mg/日、調節範囲 5~30 mg/日)	52 週間	なし ^{a)}

a) 主要評価項目は安全性とされた。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 7791-001 <2019 年 3 月~2019 年 12 月>）

高リン血症を伴う HD 患者（表 37）（目標症例数：200 例〈各群 40 例〉³³⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 31 施設で実施された。

表 37 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 80 歳未満 ・ 週 3 回で 12 週間以上の HD を受け CKD の症状が安定している ・ 事前検査実施の 2 週間前からドライウエイト以外の透析条件が一定 ・ リン吸着薬を 1 日 3 回服用しており、事前検査実施 4 週間前から 1st Washout 期開始までの処方薬剤、用法・用量が一定 ・ 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下 ・ 仮登録後リン吸着薬の服用を中止し、1st Washout 開始 1 又は 2 週間後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加 ・ ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、事前検査実施 4 週間前から 1st Washout 期開始までの処方薬剤、用法・用量が一定 ・ 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/Vurea が 1.2 以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ intactPTH が 600 pg/mL を超える ・ 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある ・ 胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の既往がある、又は事前検査実施 3 カ月前から 1st Washout 期の間に消化管の手術を受けた ・ 本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便*が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた <p>* : BSFS 6（境界ははっきりしない不定形の泥状便）又は BSFS 7（完全な液体）</p>

本試験では、同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最大 3 週間の 1st Washout 期、治験薬投与開始後 6 週間の評価期、投与終了後 3 週間の 2nd Washout 期が設定された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5 mg、10 mg 又は 30 mg を 1 日 2 回、食直前³⁴⁾に経口投与することとされた（プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群）。また、30 mg 漸減群では、本薬 30 mg の 1 日 2 回食直前経口投与から開始し、治験薬との因果関係がありと判断された消化器症状が認められた場合、治験担当医師の判断で、1 段階ずつ 3 回まで減量（30→20→10→5 mg）することが可能とされた。なお、増量はできないこととされた。投与期間は 6 週間とされた。

無作為に割り付けられた 207 例（プラセボ群 41 例、5 mg 群 42 例、10 mg 群 41 例、30 mg 群 42 例、30 mg 漸減群 41 例）全例に治験薬が投与され、mITT 及び安全性解析対象集団とされた。mITT が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 66 例（プラセボ群 15 例、5 mg 群 10 例、10 mg 群 14 例、30 mg 群 17 例、30 mg 漸減群 10 例）であり、試験期間ごとの内訳では、評価期中に中止した被験者が 47 例（プラセボ群 12 例、5 mg 群 5 例、10 mg 群 10 例、30 mg 群 13 例、30 mg 漸減群 7 例）、2nd Washout 期中に中止した被験者が 19 例（プラセボ群 3 例、5 mg 群 5 例、10 mg 群 4 例、30 mg 群 4 例、30 mg 漸減群 3 例）であった。中止理由の内訳（重複あり）は、評価期では、「被験者の申し出」18 例（プラセボ群 1 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 5 例、30 mg 群 6 例、30 mg 漸減群 4 例）、「血清リン濃度上昇（10.0 mg/dL 以上）」16 例（プラセボ群 11 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 2 例、30 mg 群 1 例）、「有害事象」8 例（5 mg 群 1 例、10 mg 群 3 例、30 mg 群 3 例、30 mg 漸減群 1 例）、「血清リン濃度低下（2.5 mg/dL 以下）」3 例（30 mg 群 2 例、30 mg 漸減群 1 例）、「追跡不能」2 例（30 mg 群 1 例、30 mg 漸減群 1 例）であった。2nd Washout 期では、「血清リン濃度上昇（10.0 mg/dL 以上）」17 例（プラセボ群 3 例、5 mg 群 4

³³⁾ 海外で実施された ████████ 試験を参考に、治験薬投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値からの変化量について、プラセボ群に対する本薬 30 mg 群の効果の大きさを 1.5 mg/dL 以上、標準偏差を 2.0 mg/dL と仮定し、有意水準片側 2.5% で 4 群（プラセボ群、本薬 5 mg 群、本薬 10 mg 群、本薬 30 mg 群）の Williams 検定を適用した場合、少なくとも本薬 30 mg 群とプラセボ群との比較で差を検出するための検出力を 90% 確保するために必要な被験者数は 1 群 40 例と算出され、本薬 30 mg 漸減群も含め合計 200 例が目標症例数とされた。

³⁴⁾ 原則として朝食及び夕食の食直前に投与し、朝食又は夕食をとれない場合には、昼食等の他の食事の食直前に投与するか、通常食事をとっている時刻に投与することとされた。透析日では、原則として透析直前及び透析中には投与しないこととし、昼食等、他の食事の食直前に投与することとされた。ただし、治験責任医師等が被験者の安全に問題ないと判断した場合には、透析直前又は透析中に投与しても良いとされた。

例、10 mg 群 4 例、30 mg 群 4 例、30 mg 漸減群 2 例)、「プロトコール逸脱」1 例 (5 mg 群 1 例)、「治験担当医師の判断」1 例 (30 mg 漸減群 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 6 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」は表 38 のとおりであり、いずれの本薬固定用量群においても、プラセボ群との間に統計学的有意差が認められ (いずれの群も $p < 0.001$ 、Williams 検定、有意水準片側 2.5%)、本薬群における血清リン濃度の低下は用量依存的であった。

表 38 投与開始 6 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL) (mITT)

	プラセボ群 (41 例)	5 mg 群 (42 例)	10 mg 群 (41 例)	30 mg 群 (42 例)	30 mg 漸減群 (41 例)
ベースラインの血清リン濃度 (平均値±標準偏差)	7.55±1.32	7.46±1.09	8.06±1.13	7.65±1.40	7.39±1.13
6 週時の血清リン濃度 ^{a)} (平均値±標準偏差)	8.19±1.82	6.52±1.55	6.70±1.74	5.73±1.74	5.40±1.34
血清リン濃度の変化量 (平均値±標準偏差)	0.64±1.55	-0.93±1.74	-1.36±1.52	-1.92±1.17	-1.99±1.12
変化量の群間差 (本薬群-プラセボ群) (平均値 [95%信頼区間] ^{b)})	—	-1.57 [-2.29, -0.85]	-2.00 [-2.67, -1.33]	-2.56 [-3.16, -1.96]	-2.62 [-3.22, -2.03]
p 値 ^{c)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	—

a) 欠測は LOCF で補完

b) Student の t 検定に基づいて算出

c) 4 群 (プラセボ群、本薬 5 mg 群、本薬 10 mg 群及び本薬 30 mg 群) における Williams 検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 51.2% (21/41 例)、5 mg 群 78.6% (33/42 例)、10 mg 群 78.0% (32/41 例)、30 mg 群 85.7% (36/42 例) 及び 30 mg 漸減群 80.5% (33/41 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 39 のとおりであった。副作用はプラセボ群 17.1% (7/41 例)、5 mg 群 52.4% (22/42 例)、10 mg 群 68.3% (28/41 例)、30 mg 群 76.2% (32/42 例) 及び 30 mg 漸減群 68.3% (28/41 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は下痢 (プラセボ群 9.8% <4/41 例>、5 mg 群 50.0% <21/42 例>、10 mg 群 65.9% <27/41 例>、30 mg 群 76.2% <32/42 例>、30 mg 漸減群 65.9% <2/41 例>) であった。

表 39 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (41 例)	5 mg 群 (42 例)	10 mg 群 (41 例)	30 mg 群 (42 例)	30 mg 漸減群 (41 例)
全有害事象	51.2 (21)	78.6 (33)	78.0 (32)	85.7 (36)	80.5 (33)
下痢	22.0 (9)	57.1 (24)	65.9 (27)	76.2 (32)	70.7 (29)
上咽頭炎	7.3 (3)	7.1 (3)	9.8 (4)	9.5 (4)	14.6 (6)
皮膚擦過傷	0	0	2.4 (1)	0	4.9 (2)
軟便	0	2.4 (1)	4.9 (2)	0	2.4 (1)
挫傷	0	0	0	4.8 (2)	0
背部痛	0	0	4.9 (2)	2.4 (1)	0
関節痛	7.3 (3)	0	0	2.4 (1)	0
便秘	0	4.8 (2)	0	0	0
湿疹	0	4.8 (2)	0	0	0

発現割合 (%) (例数)

MedDRA/J ver.22.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 5 mg 群で 2.4% (1/42 例: シヤント狭窄 1 例)、10 mg 群で 4.9% (2/41 例: 狭心症、憩室炎各 1 例)、30 mg 群で 2.4% (1/42 例: 関節炎 1 例)、30 mg 漸減群で 4.9% (2/41 例: シヤント閉塞、胃癌各 1 例) に認められ、10 mg 群の憩室炎 1 例は重篤な副作用とされ、治験薬の投与中止に至った。重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 mg 群 2.4% (1/42 例: 下痢 1 例)、10 mg 群で 4.9% (2/41 例: 下痢、高カリウム血症各 1 例)、30 mg 群で 7.1%

(3/42 例：下痢 3 例) 及び 30 mg 漸減群で 2.4% (1/41 例：下痢 1 例) に認められ、いずれも副作用とされた。

7.1.2 既存治療で効果不十分な HD 患者を対象としたリン吸着薬併用国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 7791-002 <2019 年 3 月～2019 年 12 月>)

既存のリン吸着薬で効果不十分な HD 患者 (表 40) (目標症例数：40 例 (各群 20 例)³⁵⁾) を対象に、本薬とリン吸着薬併用時の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 9 施設で実施された。

表 40 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・20 歳以上 80 歳未満・週 3 回で 12 週間以上の HD を受け CKD の症状が安定している・事前検査実施の 2 週間前からドライウェイト以外の透析条件が一定・リン吸着薬を 1 日 3 回服用しており、事前検査実施 2 週間前から本登録までの処方薬剤、用法・用量が一定・事前検査時及び観察期開始 1 又は 2 週間後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満・ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、事前検査実施 2 週間前から本登録まで処方薬剤、用法・用量が一定・事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/Vurea が 1.2 以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・intactPTH が 600 pg/mL を超える・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある・胃又は腸切除術 (内視鏡的切除術や虫垂切除は除く) の既往がある、又は事前検査実施 3 カ月前から本登録までに消化管の手術を受けた・本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便* が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた <p>*：BSFS 6 (境界をはっきりしない不定形の泥状便) 又は BSFS 7 (完全な液体)</p>

本試験では同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最大 3 週間の観察期、治験薬投与開始後 6 週間の投与期が設定された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 30 mg を 1 日 2 回、食直前³⁴⁾ に 6 週間経口投与することとされた。本薬の用量は、治験薬との因果関係がありと判断された消化器症状が認められた場合、治験担当医師の判断で、1 段階ずつ 3 回まで減量 (30→20→10→5 mg) することが可能とされた。なお、増量はできないこととされた。

無作為に割り付けられた 47 例 (プラセボ群 24 例、本薬群 23 例) 全例に治験薬が投与され、mITT 及び安全性解析対象集団とされた。mITT が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 9 例 (プラセボ群 2 例、本薬群 7 例) であり、中止理由の内訳は、「有害事象」3 例 (本薬群 3 例)、「被験者の申し出」2 例 (本薬群 2 例)、「血清リン濃度上昇 (10.0 mg/dL 以上)」2 例 (プラセボ群 2 例)、「血清リン濃度低下 (2.5 mg/dL 以下)」1 例 (本薬群 1 例)、「治験担当医師の判断」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「投与開始 6 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」は表 41 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ 、Student の t 検定、有意水準両側 5%)。

³⁵⁾ 症例数は探索試験として 40 例 (各群 20 例) とされた。海外で実施された [] 試験及び TEN-02-201 試験を参考に、プラセボ群及び本薬群の投与開始 6 週後の血清リン濃度の治験薬投与開始前値からの変化量の平均をそれぞれ -0.5 及び -1.5 mg/dL、共通の標準偏差を 2.0 mg/dL と仮定した上で、40 例 (各群 20 例) の場合に得られる平均値の差について検討したところ、プラセボ群の変化量と比較して本薬群の変化量が 0.5 mg/dL 以上減少する結果が得られる確率が 78.5% となるとされた。

表 41 投与開始 6 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL) (mITT)

	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (23 例)
ベースラインの血清リン濃度 (平均値±標準偏差)	7.01±1.25	6.77±0.88
6 週時の血清リン濃度 (平均値±標準偏差) ^{a)}	7.10±1.91	4.78±1.28
血清リン濃度の変化量 (平均値±標準偏差)	0.08±1.52	-1.99±1.24
変化量の群間差 (本薬群-プラセボ群) (平均値 [95%信頼区間] ^{b)})	—	-2.07 [-2.89, -1.26]
p 値 ^{b)}		<0.001

a) 欠測は LOCF で補完

b) Student の t 検定に基づいて算出、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 37.5% (9/24 例)、本薬群 78.3% (18/23 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は下痢 (プラセボ群 16.7% (4/24 例)、本薬群 65.2% (15/23 例)) 及び上咽頭炎 (プラセボ群 4.2% (1/24 例)、本薬群 8.7% (2/23 例)) であった。副作用はプラセボ群 8.3% (2/24 例)、本薬群 69.6% (16/23 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は下痢 (プラセボ群 8.3% (2/24 例)、本薬群 65.2% (15/23 例)) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 4.3% (1/23 例: 足関節部骨折 1 例) に認められ、治験薬の投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 13.0% (3/23 例: 下痢 3 例) に認められ、いずれも副作用とされた。

7.1.3 HD 患者を対象とした切替え国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 試験番号 7791-003 <2018 年 12 月~2019 年 11 月>)

高リン血症を伴う HD 患者 (表 42) (目標症例数: 60 例³⁶⁾) を対象に、リン吸着薬から本薬への切替えを行う際の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

表 42 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 80 歳未満 ・ 週 3 回で 12 週間以上の HD を受け CKD の症状が安定している ・ 事前検査実施の 2 週間前からドライウエイト以外の透析条件が一定 ・ リン吸着薬を 1 日 3 回、1 回 2 錠以上服用しており、事前検査実施 2 週間前から本登録までの処方薬剤、用法・用量が一定 ・ 事前検査時及び観察期開始 1 又は 2 週間後の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下 ・ ビタミン D 補充療法又はカルシミメティクスの投与を受けている場合は、事前検査実施 2 週間前から本登録までの処方薬剤、用法・用量が一定 ・ 事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/Vurea が 1.2 以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ intactPTH が 600 pg/mL を超える ・ 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある ・ 胃又は腸切除術 (内視鏡的切除術や虫垂切除は除く) の既往がある、又は事前検査実施 3 カ月前から本登録までに消化管の手術を受けた ・ 本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便*が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた <p>* : BSFS 6 (境界がはっきりしない不定形の泥状便) 又は BSFS 7 (完全な液体)</p>
--

本試験では同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで 3 週間の観察期、治験薬投与開始後 26 週間の評価期が設定された。

用法・用量は、本薬 30 mg を 1 日 2 回、食直前³⁴⁾ に 26 週間経口投与することとされた。本薬の用量は、治験薬との因果関係が否定できない消化器症状 (投与開始 8 週まで) 又は有害事象 (投与開始 9 週

³⁶⁾ 海外で実施された TEN-02-201 試験をもとに 30% の錠数減少を達成する被験者の割合を 40% と想定した上で、閾値割合を 20% としたとき、有意水準片側 2.5% の二項検定によって検出力 90% 以上で検出できる被験者数は 59 例以上と算出されたため、目標症例数は 60 例と設定された。なお、閾値割合については、海外で実施された [] 試験のプラセボ群において、15.4% (26 例中 4 例) の割合で投与開始 4 週間後/中止時の血清リン濃度の値が事前検査開始時の値+0.5 mg/dL の範囲に収まっていたことから、当該被験者はプラセボ投与のみで血清リン濃度の維持が可能であったと考えて 20% と設定された。

以降)が発現した場合に、治験担当医師の判断で1段階ずつ減量(30→20→10→5 mg)することが可能とされた。登録前から使用していたリン吸着薬は、血清リン濃度がベースライン時から±0.5 mg/dLとなるように適宜増減することとされた。本薬のみを投与しており、血清リン濃度が2.5 mg/dL以下となった場合には、1段階減量することが可能とされた。また、本薬の減量後で投与開始9週以降は、血清リン濃度及び有害事象の発現状況を考慮して、治験担当医師が必要と判断した場合には、1段階ずつ増量することが可能とされた。本薬の増量は、増量前の用量を2週間以上継続している場合に行うこととし、リン吸着薬の用量調節を実施した場合は、リン吸着薬の用量調節から2週間以上間隔をあけることとされた。

治験薬が投与された67例全例がmITT及び安全性解析対象集団とされ、mITTが有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は24例であり、中止理由の内訳は、「被験者の申し出」14例、「有害事象」6例、「血清リン濃度低下(2週連続で2.5 mg/dL以下)」3例、「治験担当医師の判断」1例であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始9週以降の最終評価時点の直近3時点におけるリン吸着薬と本薬の合計1日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した被験者の割合[95%信頼区間]³⁷⁾(達成例数/評価例数)」は、71.6 [53.9, 82.0] % (48/67例)であり、95%信頼区間の下限が事前設定した閾値割合(20%)を上回った。

安全性について、有害事象は92.5% (62/67例)に認められ、2例以上に認められた有害事象は表43のとおりであった。副作用は76.1% (51/67例)に認められ、2例以上に認められた副作用は下痢(74.6% (50/67例))及び軟便(3.0% (2/67例))であった。

表 43 2例以上に認められた有害事象(安全性解析対象集団)

	本薬群 (67例)		本薬群 (67例)
全有害事象	92.5 (62)	外耳炎	3.0 (2)
下痢	76.1 (51)	咽頭炎	3.0 (2)
上咽頭炎	13.4 (9)	節足動物刺傷	3.0 (2)
悪心	4.5 (3)	挫傷	3.0 (2)
発熱	4.5 (3)	背部痛	3.0 (2)
シャント狭窄	4.5 (3)	手根管症候群	3.0 (2)
メレナ	3.0 (2)	脳梗塞	3.0 (2)
軟便	3.0 (2)		

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.22.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は7.5% (5/67例: 下痢、急性心筋梗塞、血管穿刺部位疼痛、憩室炎、脳梗塞各1例)に認められ、脳梗塞は治験薬の投与中止に至った。下痢及び急性心筋梗塞は副作用とされた。重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は7.5% (5/67例: 下痢4例、冠動脈狭窄、メレナ各1例(重複あり))に認められ、いずれも副作用とされた。

7.2 第III相試験

7.2.1 HD患者を対象とした国内第III相試験(CTD 5.3.5.1-3: 試験番号 7791-004 <2021年3月~2021年8月>)

³⁷⁾ 95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出

高リン血症を伴う HD 患者（表 44）（目標症例数：140 例〈各群 70 例〉³⁸⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 34 施設で実施された。

表 44 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上 ・週 3 回で 12 週間以上の HD を受け CKD の症状が安定している ・事前検査実施の 2 週間前からのドライウェイト以外の透析条件が一定 ・リン吸着薬を 1 日 3 回服用しており、事前検査実施 4 週間前から Washout 期開始までの処方薬剤、用法・用量が一定 ・事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下 ・リン吸着薬の服用を中止し、Washout 開始 1 又は 2 週間後に、血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時の値と比較した変化量が 1.0 mg/dL 以上増加 ・ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、事前検査実施 4 週間前からの処方薬剤、用法・用量が一定 ・事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/Vurea が 1.2 以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・intactPTH が 600 pg/mL を超える ・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある ・胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の既往がある、又は事前検査実施 3 カ月前から本登録までに消化管の手術（内視鏡的切除術や虫垂切除術は除く）を受けた ・事前検査実施 6 週間前から本登録までに抗 RANKL 抗体製剤を使用 ・事前検査実施 12 週間前から本登録までに抗スクレロステチン抗体製剤を使用 ・本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便*が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた <p>*：BSFS 6（境界がはっきりしない不定形の泥状便）又は BSFS 7（完全な液体）</p>
--

本試験では同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最大 3 週間の Washout 期、治験薬投与開始後 8 週間の投与期が設定された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 5 mg を 1 日 2 回、食直前³⁴⁾ 経口投与から開始し、以降は用量調節基準（表 45）に従い、1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。投与期間は 8 週間とされた。

表 45 本薬の用量調節基準

増量基準	<p>下記の基準を全て満たした場合。ただし、減量基準 2) により減量した場合は、増量基準 1) に該当していない場合であっても、治験担当医師が被験者の安全に問題がないと判断したときは、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に減量前の用量へ増量することが可能とされた。</p> <p>1) 現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上となった場合、又はその血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下であっても治験担当医師が 4.5 mg/dL を目安に増量可能と判断した場合</p> <p>2) 治験担当医師が、被験者の安全に問題がなく増量可能と判断した場合</p>
減量基準	<p>1 回投与量が 10 mg 以上で、以下のいずれかの基準に該当した場合。</p> <p>1) 現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 未満の場合</p> <p>2) 治験薬と因果関係のある消化器症状が発現し、治験担当医師が減量すべきと判断した場合</p>
休薬基準	<p>以下のいずれかの基準に該当した場合。</p> <p>1) 1 回投与量が 5 mg で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前 2 回の最大透析間隔後の規定来院時の血清リン濃度が連続して 3.5 mg/dL 未満の場合</p> <p>2) 治験薬と因果関係のある消化器症状が発現し、治験担当医師が休薬すべきと判断した場合</p>
投与再開基準	<p>以下のいずれかの基準に該当した場合、最大透析間隔後の透析終了後の食直前から治験薬の投与を再開する。再開時の投与量は、休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量とする。ただし、1 回投与量として 5 mg 投与時に休薬した被験者は、1 回投与量を 5 mg として再開する。</p> <p>1) 休薬基準 1) により休薬した被験者は、休薬開始後の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上であることが確認された場合</p> <p>2) 休薬基準 2) により休薬した被験者は、治験担当医師が被験者の安全に問題がないと判断した場合</p>

³⁸⁾ 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、7791-001 試験及び [] 試験のプラセボ群の結果を参考に、本試験のプラセボ群では 0 mg/dL と仮定された。また、本試験における本薬の投与量は開始用量を 5 mg として以降漸増することから、7791-001 試験の本薬 5 mg 群の結果を参考に、本試験の本薬群では -1.0 mg/dL と仮定された。以上の仮定をもとにして、共通の標準偏差を 1.8 mg/dL、両側有意水準を 5%、検出力を 80% と設定したときに必要となる被験者数は各群 52 例、計 104 例と算出された。中止割合を 30% と仮定すると、目標被験者数は各群 70 例、計 140 例と設定された。

無作為に割り付けられた 165 例（プラセボ群 82 例、本薬群 83 例）のうち、治験薬投与開始前に中止した本薬群の 1 例を除く 164 例（プラセボ群 82 例、本薬群 82 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない被験者を除く 157 例（プラセボ群 76 例、本薬群 81 例）が mITT とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験薬投与開始後の中止例は 41 例（プラセボ群 24 例、本薬群 17 例）であった。中止理由の内訳は、「血清リン濃度上昇（10.0 mg/dL 以上）」27 例（プラセボ群 20 例、本薬群 7 例）、「有害事象」6 例（プラセボ群 2 例、本薬群 4 例）、「被験者の申し出」5 例（プラセボ群 1 例、本薬群 4 例）、「プロトコール逸脱」1 例（本薬群 1 例）、「治験担当医師の判断」1 例（プラセボ群 1 例）、「治験薬投与を再開できず」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「投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」は表 46 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められ、本薬のプラセボに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ 、MMRM、有意水準両側 5%）。

表 46 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL) (mITT)

	プラセボ群 (76 例)	本薬群 (81 例)
ベースラインの血清リン濃度 (平均値±標準偏差)	7.64±1.27 (76 例)	7.83±1.42 (81 例)
8 週時の血清リン濃度 (平均値±標準偏差)	7.32±1.29 (58 例)	5.61±1.10 (65 例)
血清リン濃度の変化量 (最小二乗平均 [95%信頼区間] ^{a)})	0.05 [-0.25, 0.36]	-1.89 [-2.19, -1.60]
変化量の群間差 (本薬群-プラセボ群) (最小二乗平均 [95%信頼区間] ^{a)})	—	-1.95 [-2.37, -1.53]
p 値 ^{a) b)}		<0.0001

a) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時の血清リン濃度を共変量とした MMRM により算出された。被験者内相関として無構造の分散共分散行列が仮定された。

b) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 65.9% (54/82 例)、本薬群 92.7% (76/82 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 47 のとおりであった。副作用はプラセボ群 15.9% (13/82 例)、本薬群 75.6% (62/82 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は下痢 (プラセボ群 9.8% (8/82 例)、本薬群 70.7% (58/82 例)) 及び軟便 (プラセボ群 4.9% (4/82 例)、本薬群 4.9% (4/82 例)) であった。

表 47 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (82 例)		プラセボ群 (82 例)	本薬群 (82 例)
全有害事象	65.9 (54)	92.7 (76)	高血圧	0 (0)	2.4 (2)
下痢	19.5 (16)	74.4 (61)	低血圧	0 (0)	2.4 (2)
発熱	7.3 (6)	6.1 (5)	転倒	0 (0)	2.4 (2)
軟便	4.9 (4)	6.1 (5)	四肢痛	4.9 (4)	1.2 (1)
シャント狭窄	3.7 (3)	6.1 (5)	鉄欠乏性貧血	2.4 (2)	1.2 (1)
上咽頭炎	3.7 (3)	3.7 (3)	口腔咽頭痛	2.4 (2)	1.2 (1)
筋痙縮	1.2 (1)	3.7 (3)	ワクチン接種合併症	3.7 (3)	0 (0)
ワクチン接種部位疼痛	1.2 (1)	3.7 (3)	頭痛	3.7 (3)	0 (0)
注射部位疼痛	0 (0)	3.7 (3)	悪心	2.4 (2)	0 (0)
関節痛	3.7 (3)	2.4 (2)	筋肉痛	2.4 (2)	0 (0)
皮膚擦過傷	2.4 (2)	2.4 (2)	そう痒症	2.4 (2)	0 (0)
頸部痛	1.2 (1)	2.4 (2)			

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

死亡例はプラセボ群の2.4% (2/82例：心不全³⁹⁾、肺炎⁴⁰⁾各1例)に認められた。重篤な有害事象はプラセボ群3.7% (3/82例：腎嚢胞感染、尿路感染、シャント感染各1例)、本薬群4.9% (4/82例：冠動脈狭窄、腎嚢胞感染、骨折、手骨折各1例)に認められ、本薬群の骨折1例は治験薬の投与中止に至ったが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。重篤な有害事象以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群3.7% (3/82例：下痢2例、突発性難聴1例)に認められ、下痢2例は副作用とされた。

7.2.2 既存治療で効果不十分なHD患者を対象としたリン吸着薬併用国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-4: 試験番号 7791-005 <2021年3月~2021年9月>)

既存のリン吸着薬で効果不十分なHD患者(表48)(目標症例数：140例<各群70例>⁴¹⁾)を対象に、本薬とリン吸着薬併用時の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内40施設で実施された。

表 48 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上 ・週3回で12週間以上のHDを受けCKDの症状が安定している ・事前検査実施の2週間前からドライウエイト以外の透析条件が一定 ・リン吸着薬を服用しており、事前検査実施2週間前から本登録までの処方薬剤、用法・用量が一定 ・事前検査時及び観察期開始1又は2週間後の血清リン濃度が6.1 mg/dL以上10.0 mg/dL未満 ・ビタミンD補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、事前検査実施2週間前から処方薬剤、用法・用量が一定 ・事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/Vureaが1.2以上 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・intactPTHが600 pg/mLを超える ・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある ・胃又は腸切除術(内視鏡的切除術や虫垂切除は除く)の既往がある、又は事前検査実施3カ月前から本登録までに消化管の手術(内視鏡的切除術や虫垂切除術は除く)を受けた ・事前検査実施6週間前から本登録までに抗RANKL抗体製剤を使用 ・事前検査実施12週間前から本登録までに抗スクロースチン抗体製剤を使用 ・本登録前1週間以内に、BSFSが6以上の下痢又は軟便*が3回以上の日が2日間以上認められた <p>*：BSFS 6(境界をはっきりしない不定形の泥状便)又はBSFS 7(完全な液体)</p>
--

本試験では同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最大3週間の観察期、治験薬投与開始後8週間の投与期が設定された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬5mgを1日2回、食直前³⁴⁾経口投与から開始し、以降は用量調節基準(表49)に従い、1回投与量を5、10、20、30mgで1段階ずつ増減した。投与期間は8週間とされた。

無作為に割り付けられた169例(プラセボ群85例、本薬群84例)全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない被験者を除く164例(プラセボ群83例、本薬群81例)がmITTとされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は22例(プラセボ群11例、本薬群11例)であり、中止理由の内訳は、「被験者の申し出」8例(プラセボ群3例、本薬群5例)、「血清リン濃度上昇(10.0 mg/dL以上)」7例(プラセボ群4例、本薬群3

³⁹⁾ 71歳男性。治験薬投与開始51日に心不全を発現し、52日目に死亡した。除水不足による心不全悪化であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

⁴⁰⁾ 68歳男性。治験薬投与開始24日目に肺炎を発現し、24日目に死亡した。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

⁴¹⁾ 投与開始8週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量について、7791-001試験及びTEN-02-202試験のプラセボ群の結果を参考に、本試験のプラセボ群では0 mg/dLと仮定された。また、本試験は開始用量を5 mgとして以降の用量を調整することから、7791-001試験の本薬5 mg群の結果を参考に、本試験の本薬群では-1.0 mg/dLと仮定された。以上の仮定をもとにして、共通の標準偏差を1.8 mg/dL、両側有意水準を5%、検出力を80%と設定したときに必要となる被験者数は各群52例、計104例と算出された。中止割合を30%と仮定すると、目標被験者数は各群70例、計140例と設定された。

例)、「治験担当医師の判断」3例(プラセボ群2例、本薬群1例)、「有害事象」2例(本薬群2例)、「プロトコール逸脱」1例(プラセボ群1例)、「追跡不能」1例(プラセボ群1例)であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始8週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」は表49のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められ、本薬のプラセボに対する優越性が検証された(p<0.0001、MMRM、有意水準両側5%)。

表49 投与開始8週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量(mg/dL) (mITT)

	プラセボ群 (83例)	本薬群 (81例)
ベースラインの血清リン濃度 (平均値±標準偏差)	6.92±1.07 (83例)	6.76±1.08 (81例)
8週時の血清リン濃度 (平均値±標準偏差)	6.51±1.20 (74例)	4.62±1.07 (73例)
血清リン濃度の変化量 (最小二乗平均 [95%信頼区間] ^{a)})	-0.24 [-0.52, 0.04]	-2.00 [-2.28, -1.72]
変化量の群間差(本薬群-プラセボ群) (最小二乗平均 [95%信頼区間] ^{a)})	—	-1.76 [-2.16, -1.37]
p値 ^{a) b)}		<0.0001

a) 投与群、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時の血清リン濃度を共変量としたMMRMにより算出された。被験者内相関は無構造の分散共分散行列が仮定された。

b) 有意水準両側5%

安全性について、有害事象はプラセボ群62.4%(53/85例)、本薬群85.7%(72/84例)に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表50のとおりであった。副作用はプラセボ群14.1%(12/84例)、本薬群64.3%(54/84例)に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた副作用は下痢(プラセボ群9.4%(8/85例)、本薬群58.3%(49/84例))、軟便(本薬群4.8%(4/84例))、悪心(本薬群2.4%(2/84例))及び腹部不快感(プラセボ群2.4%(2/85例))であった。

表50 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象(安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (85例)	本薬群 (84例)		プラセボ群 (85例)	本薬群 (84例)
全有害事象	62.4 (53)	85.7 (72)	挫傷	1.2 (1)	2.4 (2)
下痢	14.1 (12)	63.1 (53)	創傷	0 (0)	2.4 (2)
発熱	8.2 (7)	13.1 (11)	腹部不快感	2.4 (2)	1.2 (1)
四肢痛	5.9 (5)	4.8 (4)	ワクチン接種後症候群	2.4 (2)	1.2 (1)
軟便	0 (0)	4.8 (4)	筋痙縮	2.4 (2)	1.2 (1)
嘔吐	2.4 (2)	3.6 (3)	頭痛	2.4 (2)	1.2 (1)
上咽頭炎	2.4 (2)	3.6 (3)	シャント狭窄	4.7 (4)	0 (0)
ワクチン接種部位疼痛	1.2 (1)	3.6 (3)	関節痛	2.4 (2)	0 (0)
皮膚擦過傷	0 (0)	3.6 (3)	背部痛	2.4 (2)	0 (0)
血圧低下	2.4 (2)	2.4 (2)	下肢静止不能症候群	2.4 (2)	0 (0)
悪心	1.2 (1)	2.4 (2)	末梢動脈閉塞性疾患	2.4 (2)	0 (0)
注射部位疼痛	1.2 (1)	2.4 (2)	靭帯捻挫	2.4 (2)	0 (0)
ワクチン接種合併症	1.2 (1)	2.4 (2)	シャント感染	2.4 (2)	0 (0)
高カリウム血症	1.2 (1)	2.4 (2)			

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群3.5%(3/85例:シャント狭窄2例、四肢損傷、末梢動脈閉塞性疾患各1例(重複あり))、本薬群2.4%(2/84例:大腸ポリープ、脳血栓症各1例)に認められ、本薬群の脳血栓症1例は治験薬の投与中止に至ったが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群1.2%(1/84例:高カリウム血症1例)に認められ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

7.2.3 PD患者を対象とした国内第III相試験(CTD 5.3.5.2.2:試験番号 7791-006 <2021年3月~2021

年 12 月 >)

高リン血症を伴う PD 患者 (表 51) (目標症例数 : 40 例⁴²⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を
検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 20 施設で実施された。

表 51 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ 20 歳以上・ 12 週間以上の PD を受け CKD の症状が安定している・ 事前検査実施の 2 週間前からの透析条件が一定・ リン吸着薬を服用しており、事前検査実施 4 週間から Washout 期開始までの処方薬剤、用法・用量が一定・ 事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下・ リン吸着薬の服用を中止し、Washout 開始後に血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ事前検査時よりも増加・ ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、事前検査実施 4 週間前からの処方薬剤、用法・用量が一定 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">・ 事前検査実施 12 週間前から本登録までに HD 又は HD ろ過を併用・ 事前検査実施 4 週間前から本登録までに、腹膜炎、カテーテル感染症、カテーテル機能不全等が確認され、PD の継続に支障があると考えられる・ 事前検査実施 24 週間前から本登録までに副甲状腺インターベンションを受けた・ 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある・ 胃又は腸切除術 (内視鏡的切除術や虫垂切除は除く) の既往がある、又は事前検査実施 3 カ月前から本登録までに消化管の手術 (内視鏡的切除術や虫垂切除術は除く) を受けた・ 事前検査実施 6 週間前から本登録までに抗 RANKL 抗体製剤を使用・ 事前検査実施 12 週間前から本登録までに抗スクロステン抗体製剤を使用・ 本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便* が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた <p>* : BSFS 6 (境界をはっきりしない不定形の泥状便) 又は BSFS 7 (完全な液体)</p>

本試験では同意取得日から仮登録までのスクリーニング期、仮登録後本登録まで最大 4 週間の Washout 期、治験薬投与開始後 16 週間の投与期が設定された。

用法・用量は、本薬 5 mg を 1 日 2 回、食直前³⁴⁾ 経口投与から開始し、以降は用量調節基準 (表 52) に従い、1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。投与期間は 16 週間とされた。投与 8 週の検査終了後は、治験責任医師等が忍容性のある本薬の用量では血清リン濃度の低下作用が不十分と判断した場合、リン吸着薬の使用が可能とされた。

表 52 本薬の用量調節基準

増量基準	下記の基準を全て満たした場合。ただし、減量基準 2) により減量した場合は、増量基準 1) に該当していない場合であっても、治験担当医師が被験者の安全に問題がないと判断したときは、減量前の用量へ増量することが可能とされた。 投与 8 週の検査終了以降にリン吸着薬を使用する場合、リン吸着薬の増量前に本薬の増量を検討する。 1) 現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した規定来院時の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上となった場合、又はその血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下であっても治験担当医師が 4.5 mg/dL を目安に増量可能と判断した場合 2) 治験担当医師が、被験者の安全に懸念がなく増量可能と判断した場合
減量基準	1 回投与量が 10 mg 以上で、以下のいずれかの基準に該当した場合。 投与 8 週の検査終了以降にリン吸着薬を使用する場合、本薬の減量前にリン吸着薬の減量を検討する。 1) 現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した規定来院時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 未満となった場合 2) 本薬との因果関係のある有害事象が発現し、治験担当医師が減量すべきと判断した場合
休薬基準	以下のいずれかの基準に該当した場合。 1) 1 回投与量が 5 mg で、規定来院時の血清リン濃度が 2 回連続して 3.5 mg/dL 未満の場合 2) 本薬との因果関係のある有害事象が発現し、治験担当医師が休薬すべきと判断した場合
投与再開基準	以下のいずれかの基準に該当した場合。 再開時の投与量は、休薬前の投与量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量とする。ただし、1 回投与量として 5 mg 投与時に休薬した被験者は、1 回投与量を 5 mg として再開する。 1) 休薬基準 1) により休薬した被験者は、血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上であることが確認された場合 2) 休薬基準 2) により休薬した被験者は、治験担当医師が被験者の安全に問題がないと判断した場合

治験薬が投与された 54 例全例が安全性解析集団とされた。治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度

⁴²⁾ 40 例は、投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量における平均を -1.0 mg/dL、標準偏差を 2.0 mg/dL と仮定した場合、95%信頼区間の半値幅が 0.6 mg/dL の精度で推定できる被験者数であるとされた。

も測定されていない被験者を除く 52 例が mITT とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 20 例であり、中止理由の内訳は、「被験者の申し出」12 例、「有害事象」5 例、「血清リン濃度上昇（10.0 mg/dL 以上）」2 例、「治験担当医師の判断」1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」は表 53 のとおりであった。

表 53 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL) (mITT)

	本薬群 (52 例)
ベースラインの血清リン濃度 (平均値±標準偏差)	7.65±1.07
8 週時の血清リン濃度 (平均値±標準偏差) ^{a)}	6.47±1.67
血清リン濃度の変化量 [95%信頼区間] ^{b)}	-1.18 [-1.54, -0.81]

a) 欠測は LOCF により補完

b) t 分布を用いて算出

安全性について、有害事象は 88.9% (48/54 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 54 のとおりであった。副作用は 74.1% (40/54 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は下痢 (70.4% (38/54 例)) 及び軟便 (5.6% (3/54 例)) であった。

表 54 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (54 例)		本薬群 (54 例)
全有害事象	88.9 (48)	カテーテル留置部感染	3.7 (2)
下痢	74.1 (40)	食欲減退	3.7 (2)
発熱	9.3 (5)	関節痛	3.7 (2)
軟便	5.6 (3)	筋肉痛	3.7 (2)
腹膜炎	5.6 (3)	不眠症	3.7 (2)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 13.0% (7/54 例：腹膜炎 3 例、冠動脈硬化症、鎖骨骨折、脳梗塞、後天性陰嚢水腫各 1 例) に認められ、腹膜炎 2 例は治験薬の投与中止に至ったが、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断された。重篤な有害事象以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.6% (3/54 例：下痢 3 例、食欲減退 1 例〈重複あり〉) に認められ、いずれも副作用とされた。

7.2.4 HD 患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.3: 試験番号 7791-007 <2021 年 3 月~2022 年 6 月>)

高リン血症を伴う HD 患者 (表 55) (目標症例数: 200 例⁴³⁾) を対象に、長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 30 施設で実施された。

⁴³⁾ 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(薬審第 592 号,1995) に基づき、本治験で 100 例の被験者に 1 年間投与したときの安全性データを入手する必要があるとされた。7791-003 試験 (26 週間での投与中止被験者の割合 35.8% (24/67 例)) 及び TEN-02-301 試験 (26 週間での投与中止被験者の割合 39.5% (167/423 例)) を参考に、本治験の投与期間は 52 週間であることを踏まえ、本治験全体の中止割合を 50% と仮定し、目標被験者数を 200 例と設定された。

表 55 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・20 歳以上
- ・週 3 回で 12 週間以上の HD を受け CKD の症状が安定している
- ・事前検査実施の 2 週間前からドライウェイト以外の透析条件が一定
- ・リン吸着薬を服用しており、事前検査実施 4 週間前からの処方薬剤、用法・用量が一定
- ・事前検査時の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下
- ・ビタミン D 補充療法、カルシミメティクス、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、テリパラチド製剤の投与を受けている場合は、事前検査実施 4 週間前からの処方薬剤、用法・用量が一定
- ・事前検査実施前直近の日常診療内の検査において、Kt/Vurea が 1.2 以上

<主な除外基準>

- ・事前検査実施前 12 週間以内に PD を併用
- ・intactPTH が 600 pg/mL を超える
- ・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある
- ・胃又は腸切除術（内視鏡的切除術や虫垂切除は除く）の既往がある、又は事前検査実施前 3 カ月以内に消化管の手術（内視鏡的切除術や虫垂切除術は除く）を受けた
- ・事前検査前 6 週以内に抗 RANKL 抗体製剤を使用
- ・事前検査前 12 週間以内に抗スクレロシン抗体製剤を使用
- ・本登録前 1 週間以内に、BSFS が 6 以上の下痢又は軟便*が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた

*：BSFS 6（境界がはっきりしない不定形の泥状便）又は BSFS 7（完全な液体）

本試験では同意取得日から登録までのスクリーニング期及び、治験薬投与開始後 52 週間の投与期が設定された。

用法・用量は、本薬 5 mg を 1 日 2 回、食直前³⁴⁾ 経口投与から開始し、以降は表 56 に示すように、血清リン濃度のベースライン値が 6.0 mg/dL 以下の場合はベースライン値の±0.5 mg/dL 以内（ただし 6.0 mg/dL 以下）、血清リン濃度のベースライン値が 6.1 mg/dL 以上の場合は 5.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下を管理目標範囲として、本薬及びリン吸着薬を適宜増減することとされた。本薬の 1 回投与量は、5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減した。用量調節の際には、可能な限りリン吸着薬を本薬に切り替えることを検討した。また、本薬とリン吸着薬の用量調節は同時に行わないこととし、本薬及びリン吸着薬の両剤と因果関係が否定できない有害事象が発現し、かつそれらの薬剤の減量が必要と判断された場合は、より関連性が疑われる薬剤から減量することとされた。投与期間は 52 週間とされた。

表 56 本薬及びリン吸着薬の用量調節の概要

	本薬	リン吸着薬
増量基準	<p>下記の基準 1) 及び 2) を全て満たした場合。ただし、減量基準 2) により減量した場合は、増量基準 1) に該当していない場合であっても、治験担当医師が被験者の安全に問題がないと判断したときは、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に減量前の用量へ増量することが可能とされた。</p> <p>1) 本薬及びリン吸着薬を現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の規定来院時の血清リン濃度が以下のいずれかの場合</p> <p>i) 6.1 mg/dL 以上の場合</p> <p>ii) 6.0 mg/dL 以下であるがベースライン値以上である場合</p> <p>iii) 6.0 mg/dL 以下かつベースライン値より低いが、3.5 mg/dL 以上で、治験担当医師が、増量が適切と判断した場合</p> <p>2) 治験担当医師が、被験者の安全等に問題がなく増量可能と判断した場合</p>	<p>下記の基準を全て満たした場合</p> <p>1) 本薬が増量できない場合</p> <p>2) 本薬及びリン吸着薬を現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の規定来院日の血清リン濃度が、6.1 mg/dL 以上の場合又は 6.0 mg/dL 以下であるがベースライン値+0.5 mg/dL より高い場合で、治験担当医師がリン吸着薬の増量を必要と判断した場合</p> <p>3) 治験担当医師が、リン吸着薬の増量により被験者の安全に問題がないと判断した場合</p>
減量基準	<p>1 回投与量が 10 mg 以上で、下記のいずれかの基準に該当した場合</p> <p>1) リン吸着薬を併用しておらず、現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 未満の場合</p> <p>2) 有害事象が発現し、治験担当医師が減量を必要と判断した場合</p>	<p>下記のいずれかの基準を満たす場合</p> <p>1) 本薬及びリン吸着薬を現在の用量で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の規定来院日の血清リン濃度から、治験担当医師が、リン吸着薬の減量が可能と判断した場合</p> <p>2) 有害事象が発現し、治験担当医師が、リン吸着薬の減量を必要と判断した場合</p>
休薬基準	<p>以下のいずれかの基準に該当した場合</p> <p>1) リン吸着薬を併用しておらず、1 回投与量として 5 mg で 1 週間以上継続投与後に測定した、直前 2 回の最大透析間隔後の規定来院日の血清リン濃度が連続して 3.5 mg/dL 未満となった場合</p> <p>2) 有害事象が発現し、治験担当医師が休薬すべきと判断した場合</p>	<p>リン吸着薬の減量基準に従い、0 mg まで減量した場合は、休薬とした。</p>
投与再開基準	<p>以下のいずれかの基準に該当した場合、最大透析間隔後の透析終了後の食直前から本薬の投与を再開した。再開時の投与量は、休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量とした。ただし、1 回投与量として 5 mg 投与時に休薬した被験者は、1 回投与量を 5 mg として再開した。</p> <p>1) 休薬基準 1) により休薬した被験者は、休薬開始後の最大透析間隔後の検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上であることが確認された場合。ただし、治験担当医師が、投与再開による低リン血症を懸念する場合は、次の最大透析間隔後の透析終了後の食直前ではなく、その次以降の最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開してもよいこととした。再開時は直前の最大透析間隔後の規定検査時点の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上であることを確認した。</p> <p>2) 休薬基準 2) により休薬した被験者は、治験担当医師が被験者の安全に問題がないと判断した場合</p>	<p>休薬後の投与再開はリン吸着薬の増量基準に従った。</p>

登録された 213 例のうち、治験薬投与開始前に不整脈が出現し、治験責任医師の判断により治験薬投与前に中止した 1 例を除く 212 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない被験者を除く 204 例が mITT とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 58 例であり、中止理由の内訳は、「被験者の申し出」27 例、「有害事象」17 例、「プロトコール逸脱」7 例、「追跡不能」4 例、「治験薬投与を再開できず」2 例、「治験担当医師の判断」1 例であった。

有効性について、「最終評価時点の直近 3 週間におけるリン吸着薬と本薬の合計 1 日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30% 以上減少を達成した被験者の割合 [95% 信頼区間]⁴⁴⁾ (達成例数/評価例数)」は 77.5 [71.1, 83.0] % (158/204 例) であり、信頼区間の下限が事前規定した閾値割合 (20%) を上回った。

安全性について、有害事象は 96.2% (204/212 例) に認められ、3% 以上に認められた有害事象は表 57 のとおりであった。副作用はプラセボ群 63.2% (134/212 例) に認められ、3% 以上に認められた副作用は下痢 (56.6% (120/212 例)) 及び軟便 (4.2% (9/212 例)) であった。

⁴⁴⁾ 95% 信頼区間は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 57 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (212 例)		本薬群 (212 例)
全有害事象	96.2 (204)	筋痙縮	5.2 (11)
下痢	63.7 (135)	頭痛	5.2 (11)
ワクチン接種合併症	19.8 (42)	ワクチン接種部位疼痛	4.7 (10)
発熱	17.5 (37)	湿疹	4.7 (10)
挫傷	13.2 (28)	嘔吐	4.7 (10)
背部痛	9.4 (20)	軟便	4.2 (9)
上咽頭炎	9.4 (20)	腹痛	3.8 (8)
シャント狭窄	8.5 (18)	創傷	3.8 (8)
高カリウム血症	7.1 (15)	低カルシウム血症	3.8 (8)
関節痛	6.1 (13)	過角化	3.8 (8)
四肢痛	5.7 (12)	鉄欠乏性貧血	3.8 (8)
COVID-19	5.7 (12)	ワクチン接種部位反応	3.3 (7)
悪心	5.2 (11)	皮下出血	3.3 (7)
靭帯捻挫	5.2 (11)	高血圧	3.3 (7)
シャント閉塞	5.2 (11)	回転性めまい	3.3 (7)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

死亡例は 0.5% (1/212 例：COVID-19⁴⁵⁾ 1 例) に認められ、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象は 20.3% (43/212 例：COVID-19、シャント閉塞各 7 例、狭心症 5 例、蜂巣炎、末梢動脈閉塞性疾患各 3 例、結腸癌、脳梗塞各 2 例、不安定狭心症、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈狭窄、プリンツメタル狭心症、大腸炎、十二指腸穿孔、出血性胃潰瘍、大腸ポリープ、憩室穿孔、急性胆嚢炎、菌血症、シャント感染、細菌感染、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、シャント狭窄、肋軟骨炎、腰部脊柱管狭窄症、アミロイド関節症、乳癌、一過性脳虚血発作、部分発作、血栓性脳梗塞、尿管結石症、喘息、薬疹、大動脈瘤、出血性ショック各 1 例〈重複あり〉) に認められた。出血性胃潰瘍、脊椎圧迫骨折、プリンツメタル狭心症各 1 例は治験薬の投与中止に至った。大腸炎、出血性胃潰瘍、憩室穿孔各 1 例は副作用と判断された。重篤な有害事象以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は 6.1% (13/212 例：下痢 9 例、貧血、血便排泄、アシドーシス、腹痛各 1 例) に認められ、貧血、腹痛以外はいずれも副作用とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.2 の検討より、提出された資料により、HD 患者における本薬の有効性は示されており、PD 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 HD 患者について

7.R.1.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、高リン血症を伴う HD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

HD 患者を対象に本薬を単独投与した国内第 III 相試験 (004 試験)、及び既存のリン吸着薬でコントロールが不十分な HD 患者を対象にリン吸着薬に本薬を上乗せ投与した国内第 III 相試験 (005 試験) のいずれにおいても、主要評価項目である「投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された (表 46 及び表 49)。

004 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、プラセボ群ではベースラインからの低

⁴⁵⁾ 84 歳男性。治験薬投与開始 294 日目に COVID-19 を発現し、295 日目に死亡した。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

下が認められなかったのに対し、本薬群では投与開始1週後にベースラインから大きく低下し、その後も8週後まで徐々に低下した。また、各被験者の最終評価時点で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 11.8%（9/76 例）、本薬群では 60.5%（49/81 例）であった。本薬群において、最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するのに要した期間は 14.0±11.7 日であった。

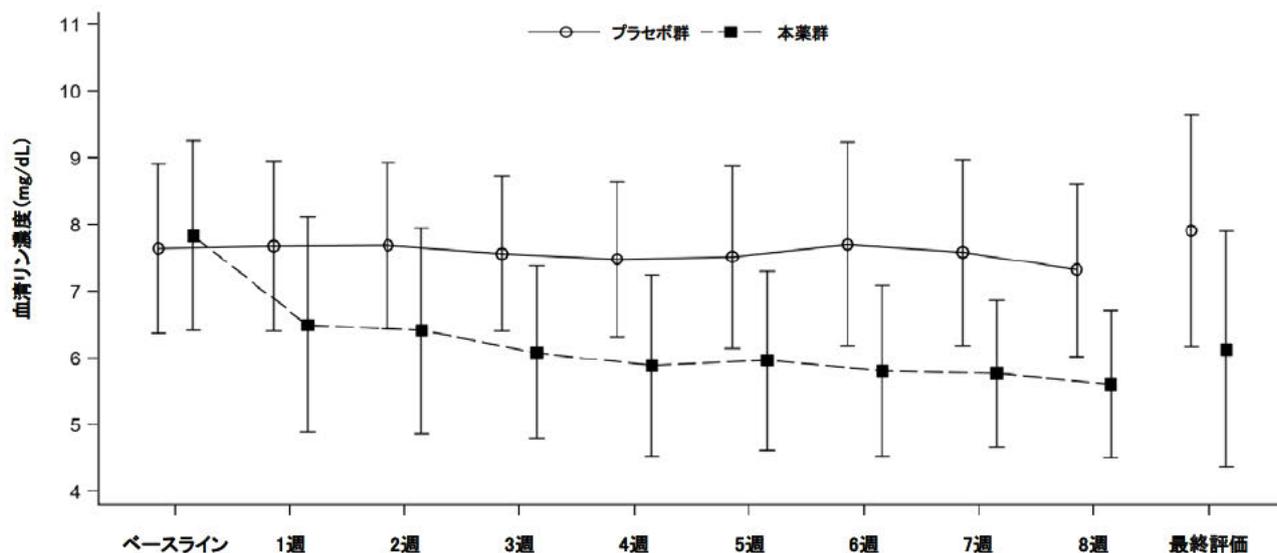


図1 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（004 試験、mITT 集団、平均値±標準偏差）

005 試験における血清リン濃度の推移は図2のとおりであり、プラセボ群では投与開始2週後にベースラインからわずかに低下したものの、その後は変化が認められなかった。本薬群では、投与開始1週後にベースラインから大きく低下し、その後も8週後まで徐々に低下した。また、各被験者の最終評価時点で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者は、プラセボ群では 28.9%（24/83 例）、本薬群では 70.4%（57/81 例）であった。本薬群において、最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するのに要した期間は 10.7±8.2 日であった。

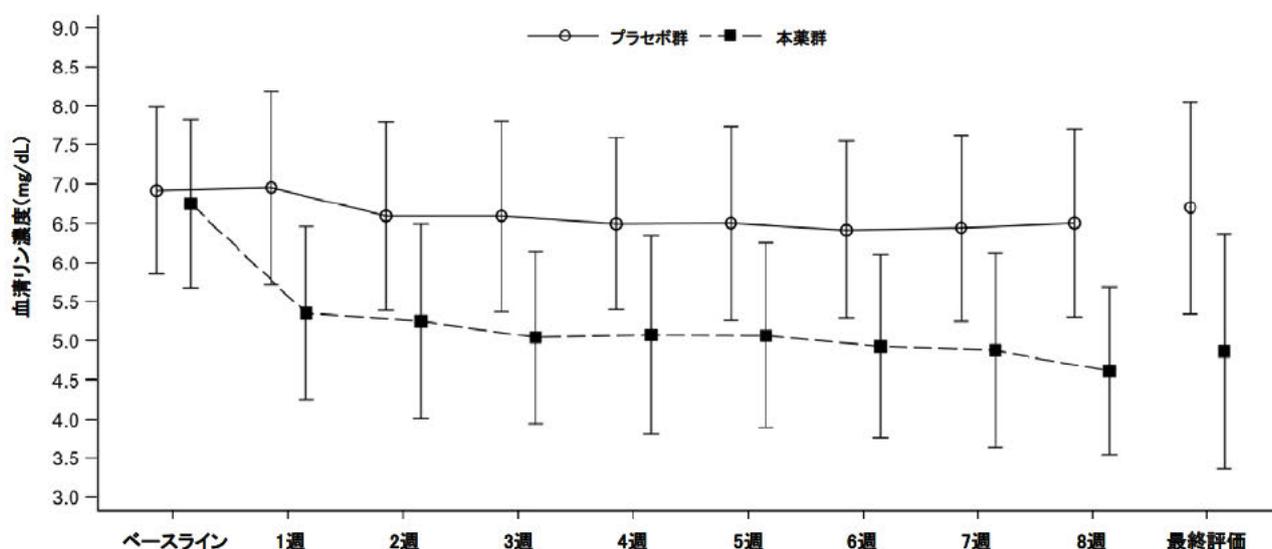


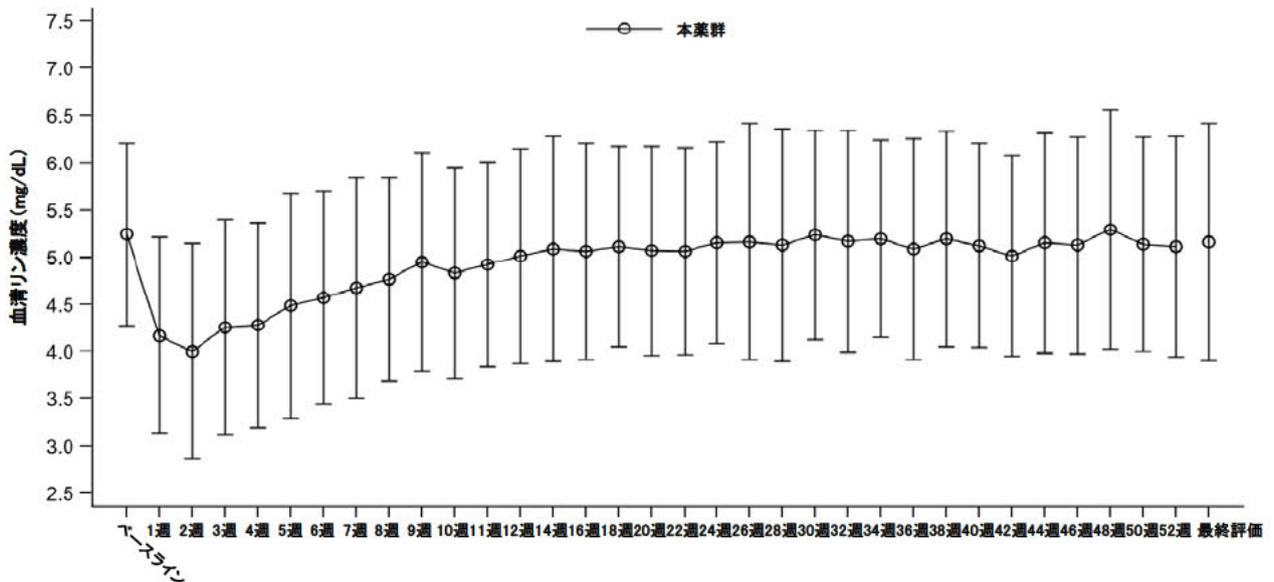
図2 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移 (005 試験、mITT 集団、平均値±標準偏差)

機構は、004 試験及び 005 試験においてプラセボに対する本薬の優越性が示されており、本薬群では、最終評価時点で血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者が 60.5%~70.4%認められ、血清リン濃度に応じた用量調節を行うことで、血清リン濃度の管理が可能であったことから、単独投与、リン吸着薬への上乗せ投与のいずれにおいても、高リン血症を伴う HD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1.2 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬を長期投与した際の有効性について、以下のように説明している。

高リン血症を伴う HD 患者を対象とした国内長期投与試験 (007 試験) では、リン吸着薬を使用しており、血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者を対象とし、本薬投与開始後は、血清リン濃度を管理しながら、可能な限りリン吸着薬を本薬に切り替えることを検討した。血清リン濃度の推移は図 3 のとおりであり、本薬の投与開始 1~2 週後に血清リン濃度がベースラインから低下したものの、その後は徐々にベースライン付近まで戻り、以降はベースライン付近で推移した。また、血清リン濃度の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下) を達成していた被験者の割合は、ベースラインで 77.9% (159/204 例)、26 週後で 73.3% (126/172 例)、52 週後で 77.6% (118/152 例)、各被験者の最終評価時点で 72.1% (147/204 例) であった。52 週までの各評価時点で管理目標値を達成した被験者の割合は 62.6%~80.4%の範囲であった。本薬投与開始後は、可能な限りリン吸着薬を本薬に切り替えることとしたため、リン吸着薬の処方錠数はベースライン時から減少した (表 58)。



評価時点	ベースライン	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週
例数	204	204	198	198	196	190	189	187	186	185	185	184
評価時点	12週	14週	16週	18週	20週	22週	24週	26週	28週	30週	32週	34週
例数	183	180	175	174	171	172	172	172	172	167	167	163
評価時点	36週	38週	40週	42週	44週	46週	48週	50週	52週	最終評価		
例数	162	165	163	158	158	157	154	152	152	204		

図3 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移 (007 試験、mITT 集団、平均値±標準偏差)

表 58 リン吸着薬及び本薬の合計 1 日処方錠数の要約 (mITT)

ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数 (平均値±標準偏差)	11.4±7.6 錠 (204 例)
投与 50 週 (最終処方時点) におけるリン吸着薬及び本薬の合計 1 日処方錠数 (平均値±標準偏差)	5.1±5.5 錠 (154 例)
最終評価時点の直近 3 週間のリン吸着薬及び本薬の合計 1 日処方錠数の平均がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少した被験者の割合% (例数)	77.5% (158/204 例)
最終評価時点の直近 3 週間のリン吸着薬及び本薬の合計 1 日処方錠数の平均がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 50%以上減少した被験者の割合% (例数)	56.4% (115/204 例)
リン吸着薬から本薬への完全切替え (最終評価時点の直近 3 週間のリン吸着薬の合計 1 日処方錠数の平均がベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 100%減少) した被験者の割合% (例数)	45.6% (93/204 例)

顆粒剤、細粒剤等、錠剤以外のリン吸着薬を服用している場合は、錠数に換算して 1 日処方錠数を算出した。

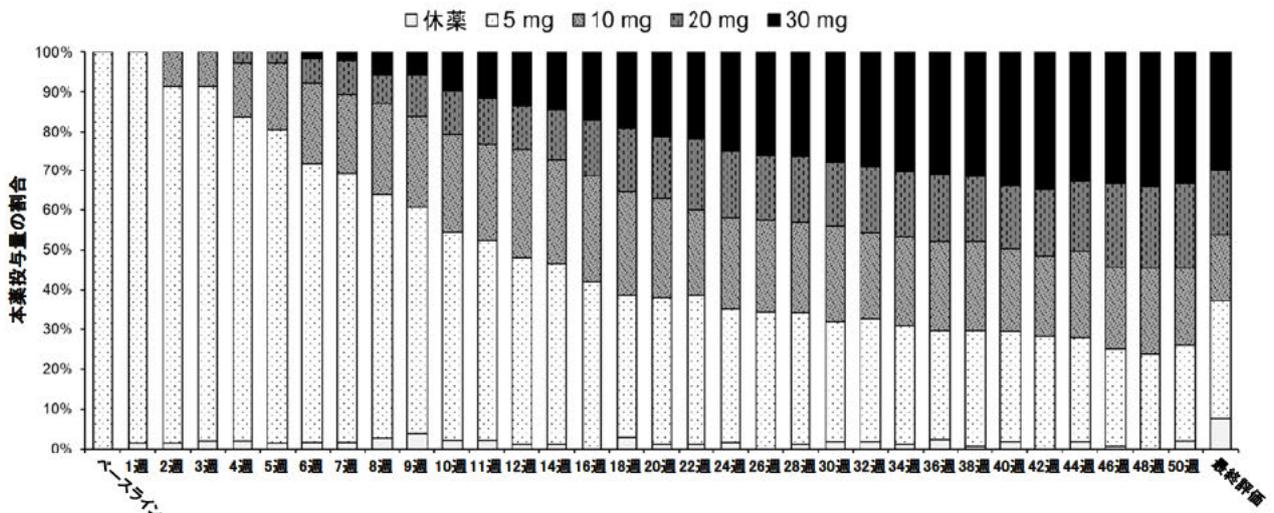


図4 52 週までの本薬投与量の推移 (007 試験、mITT 集団)

機構は、007 試験において、可能な限りリン吸着薬から本薬への切替えても、長期にわたり血清リン濃度の管理が持続していたことから、長期投与時においても本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.1.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、004 試験及び 005 試験における被験者背景別の有効性について、以下のように説明している。

004 試験及び 005 試験における主な被験者背景別の主要評価項目の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量は表 59 及び表 60 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることから評価に限界があるものの、いずれの部分集団の結果も、mITT 全体を対象とした結果と一貫していると考えた。

表 59 主な被験者背景別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL) (004 試験、mITT 集団)

		プラセボ群 (76 例)		本薬群 (81 例)		変化量の差
		ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	
性	女性	25	0.13 [-0.40, 0.67] (21)	28	-1.76 [-2.29, -1.24] (22)	-1.90 [-2.65, -1.14]
	男性	51	-0.05 [-0.42, 0.32] (37)	53	-1.92 [-2.28, -1.56] (43)	-1.87 [-2.38, -1.35]
年齢 (歳)	65 未満	31	-0.02 [-0.50, 0.47] (22)	36	-2.07 [-2.51, -1.64] (30)	-2.05 [-2.71, -1.40]
	65 以上	45	0.08 [-0.32, 0.48] (36)	45	-1.75 [-2.16, -1.34] (35)	-1.83 [-2.40, -1.26]
体重 (kg)	60 未満	38	0.19 [-0.26, 0.64] (31)	35	-1.61 [-2.09, -1.12] (28)	-1.79 [-2.46, -1.13]
	60 以上	38	-0.07 [-0.49, 0.35] (27)	46	-2.11 [-2.48, -1.74] (37)	-2.04 [-2.60, -1.48]
ベースライン血清リン濃度 (mg/dL)	7.0 以下	33	0.73 [0.23, 1.23] (29)	24	-1.05 [-1.64, -0.46] (21)	-1.78 [-2.55, -1.01]
	7.1 以上					
	8.0 以下	15	-0.44 [-0.99, 0.12] (12)	24	-2.04 [-2.46, -1.61] (21)	-1.60 [-2.30, -0.90]
	8.1 以上	28	-0.50 [-1.01, 0.01] (17)	33	-2.69 [-3.15, -2.24] (23)	-2.20 [-2.28, -1.51]

MMRM に基づく最小二乗平均値 [95%信頼区間] (8 週時の例数)

表 60 主な被験者背景別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL) (005 試験、mITT 集団)

		プラセボ群 (83 例)		本薬群 (81 例)		変化量の差
		ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	
性	女性	28	-0.51 [-1.01, 0.00] (25)	30	-2.10 [-2.58, -1.63] (29)	-1.60 [-2.29, -0.90]
	男性	55	-0.10 [-0.43, 0.24] (49)	51	-1.94 [-2.29, -1.59] (44)	-1.84 [-2.33, -1.36]
年齢 (歳)	65 未満	50	-0.24 [-0.61, 0.13] (46)	46	-1.94 [-2.32, -1.55] (43)	-1.69 [-2.23, -1.16]
	65 以上	33	-0.24 [-0.65, 0.18] (28)	35	-2.11 [-2.51, -1.71] (30)	-1.87 [-2.45, -1.29]
体重 (kg)	60 未満	30	-0.51 [-0.95, -0.06] (26)	30	-2.14 [-2.57, -1.70] (29)	-1.63 [-2.25, -1.01]
	60 以上	53	-0.08 [-0.44, 0.27] (48)	51	-1.93 [-2.29, -1.56] (44)	-1.84 [-2.36, -1.33]
ベースライン血清リン濃度 (mg/dL)	7.0 以下	50	0.12 [-0.18, 0.41] (46)	55	-1.58 [-1.86, -1.31] (52)	-1.70 [-2.10, -1.29]
	7.1 以上					
	8.0 以下	20	-0.89 [-1.63, -0.14] (19)	15	-2.39 [-3.25, -1.52] (13)	-1.50 [-2.64, -0.36]
	8.1 以上	13	-0.90 [-1.70, -0.10] (9)	11	-3.77 [-4.63, -2.91] (8)	-2.87 [-4.05, -1.69]
リン吸着薬併用数	1 剤	38	-0.12 [-0.51, 0.26] (32)	32	-2.05 [-2.46, -1.65] (29)	-1.93 [-2.49, -1.37]
	2 剤以上	45	-0.37 [-0.76, 0.03] (42)	49	-1.94 [-2.33, -1.56] (44)	-1.58 [-2.13, -1.02]

MMRM に基づく最小二乗平均値 [95%信頼区間] (8 週時の例数)

また、本薬群では下痢の発現割合が高く、下痢に伴う減量や中止例が多かったことから、投与開始 2 週間までの下痢の発現の有無別での検討を行った。その結果、004 試験及び 005 試験のいずれも、投与開始 2 週間までの下痢の発現の有無にかかわらず、8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量は mITT 全体と同程度であった (表 61 及び表 62)。

表 61 投与開始 2 週間までの下痢の発現の有無別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL)
(004 試験、mITT 集団)

		プラセボ群 (76 例)		本薬群 (81 例)		変化量の差
		ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	
投与開始 2 週間までの下痢	あり	12	-0.25 [-1.13, 0.62] (9)	45	-1.67 [-2.14, -1.20] (32)	-1.42 [-2.41, -0.42]
	なし	64	0.13 [-0.19, 0.46] (49)	36	-2.08 [-2.49, -1.67] (33)	-2.22 [-2.74, -1.70]

MMRM に基づく最小二乗平均値 [95% 信頼区間] (8 週時の例数)

表 62 投与開始 2 週間までの下痢の発現の有無別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL)
(005 試験、mITT 集団)

		プラセボ群 (83 例)		本薬群 (81 例)		変化量の差
		ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	ベースライン時の例数	8 週後のベースラインからの変化量	
投与開始 2 週間までの下痢	あり	7	-0.72 [-1.94, 0.49] (5)	32	-2.21 [-2.74, -1.68] (29)	-1.49 [-2.81, -0.16]
	なし	76	-0.18 [-0.45, 0.10] (69)	49	-1.89 [-2.23, -1.55] (44)	-1.71 [-2.15, -1.27]

MMRM に基づく最小二乗平均値 [95% 信頼区間] (8 週時の例数)

機構は、被験者背景別、投与開始初期の下痢の有無別の本薬の有効性について、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められており、それら被験者背景や投与開始初期の下痢の有無は、本薬の有効性に大きな影響を及ぼさないと考える。

7.R.1.1.4 併用するリン吸着薬別の有効性について

申請者は、併用するリン吸着薬別の有効性について、以下のように説明している。

005 試験において、併用するリン吸着薬別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量は表 63 のとおりであった。2 種類以上のリン吸着薬を使用していた被験者は、それぞれのリン吸着薬ごとに重複して集計した。いずれのリン吸着薬を併用した場合においても、本薬群の血清リン濃度のベースラインからの低下はプラセボ群より大きく、mITT 全体集団を対象とした解析結果と一致していた。

表 63 併用するリン吸着薬別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL)
(005 試験、mITT 集団)

	プラセボ群 (83 例)		本薬群 (81 例)		変化量の差
	治験薬投与 1 日目の例数	8 週後のベースラインからの変化量	治験薬投与 1 日目の例数	8 週後のベースラインからの変化量	
沈降炭酸カルシウム	37	-0.28 [-0.69, 0.12] (35)	40	-1.86 [-2.26, -1.45] (34)	-1.57 [-2.15, -0.99]
セベラマー塩酸塩	11	-0.65 [-1.33, 0.03] (11)	10	-1.94 [-2.65, -1.23] (10)	-1.29 [-2.27, -0.31]
炭酸ランタン水和物	41	-0.52 [-0.93, -0.11] (37)	46	-2.15 [-2.54, -1.76] (41)	-1.63 [-2.19, -1.07]
ピキサロマー	14	-0.20 [-0.85, 0.45] (14)	9	-2.22 [-3.07, -1.38] (8)	-2.02 [-3.08, -0.95]
スクロオキシ水酸化鉄	12	0.56 [-0.19, 1.31] (11)	13	-2.06 [-2.80, -1.33] (12)	-2.63 [-3.68, -1.58]
クエン酸第二鉄水和物	23	-0.67 [-1.32, -0.02] (18)	22	-1.69 [-2.33, -1.04] (19)	-1.01 [-1.93, -0.10]

MMRM による最小二乗平均値 [95% 信頼区間] (8 週時の例数)

機構は、部分集団解析の結果から、既存のいずれのリン吸着薬を併用した場合においても、本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.2 PD 患者について

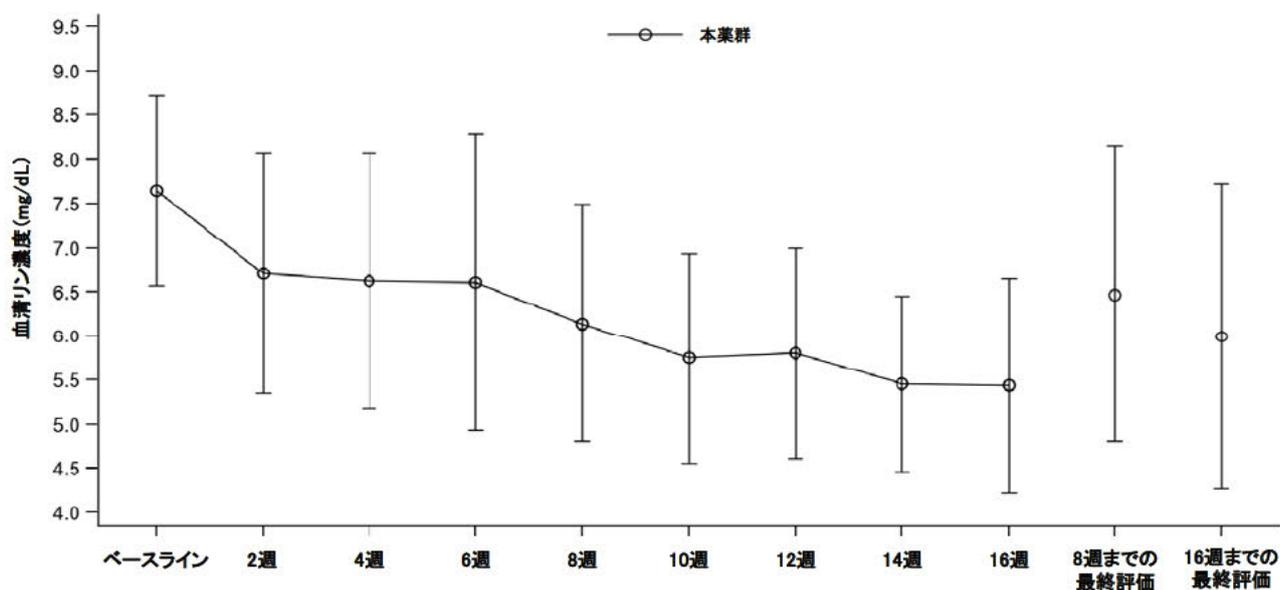
7.R.1.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、高リン血症を伴う PD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

006 試験の主要評価項目である「投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」（平均値 [95%信頼区間]）は、 $-1.18 [-1.54, -0.81]$ mg/dL であった。

PD 患者では HD 患者に比べて血清リン濃度のベースラインからの変化量が小さかったが、PD は HD と比べてリンの除去能力が低いこと（透析会誌 2012; 45: 301-56）等から、PD 患者では高リン血症治療薬によって除去すべきリンの負荷が大きくなっており、本薬同様、他のリン吸着薬においても、HD 患者と PD 患者における血清リン濃度の低下効果には差異が認められている（Perit Dial International 2008; 28: 673-5、Nephron Clin Pract 2014; 128: 135-40）。また、本薬においては、腸管内へのリン吸収が抑制されることで、残腎へのリン負荷量が減り、これが尿中へのリン排出量に影響を与えた可能性も考えられる。

006 試験では、リン吸着薬を Washout 後、本薬を 16 週間投与することとした。ただし、8 週後の検査終了後は、治験担当医師が、忍容性のある本薬の用量では血清リン濃度低下作用が不十分と判断した場合に、リン吸着薬の使用を可とした。006 試験での血清リン濃度の推移は図 5 のとおりであり、血清リン濃度は、2 週後でベースラインから低下し、その後も 16 週後まで徐々に低下した。16 週後（各被験者の最終測定時点）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は、 $-1.65 [-2.08, -1.22]$ mg/dL であり、8 週以降のリン吸着薬使用ありの被験者では $-2.65 [-3.48, -1.81]$ mg/dL（13 例）、リン吸着薬使用なしの被験者では $-1.32 [-1.79, -0.85]$ mg/dL（39 例）であった。また、各被験者の 8 週後までの最終評価時点で血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を達成した被験者は 40.4%（21/52 例）、16 週後までの最終評価時点では 59.6%（31/52 例）であった。16 週までの各評価時点で管理目標値を達成した被験者の割合は 39.6%~76.5%の範囲であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するのに要した期間は 38.5 ± 33.2 日であった。



評価時点	ベースライン	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	8週までの最終評価	16週までの最終評価
例数	52	52	49	48	41	38	38	35	34	52	52

図 5 血清リン濃度のベースラインからの変化量の推移（006 試験、mITT 集団、平均値±標準偏差）

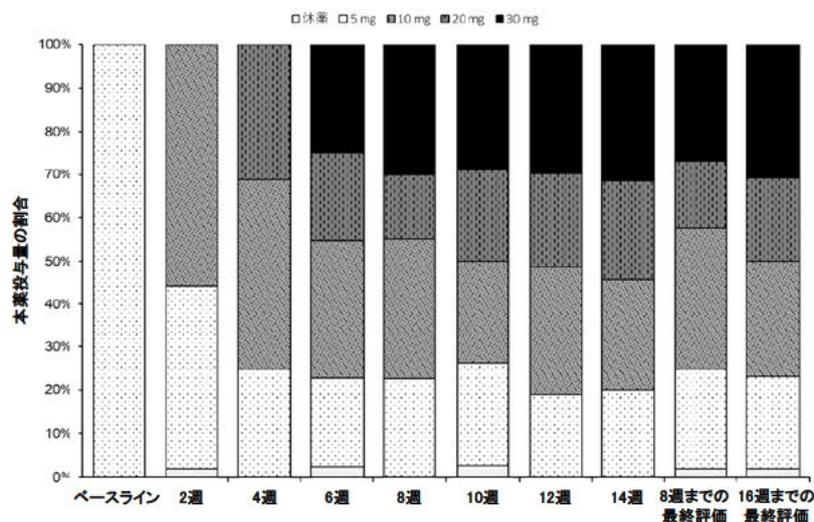


図 6 16 週までの本薬投与量の推移 (006 試験、mITT 集団)

機構は、高リン血症を伴う PD 患者を対象とした 006 試験において血清リン濃度の低下が認められており、血清リン濃度の管理目標値を達成した被験者も一定程度認められ、血清リン濃度に応じた用量調節を行うことで、血清リン濃度の管理が可能であったことから、高リン血症を伴う PD 患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

7.R.1.2.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、006 試験における被験者背景別の有効性について、以下のように説明している。

主な被験者背景別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量は表 64 のとおりであり、いずれの部分集団においても血清リン濃度の低下傾向が認められた。また、投与開始 2 週間までの下痢の発現の有無別での検討を行ったところ、8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量は、下痢の発現ありで -1.24 $[-1.72, -0.75]$ mg/dL (25 例)、発現なしで -1.12 $[-1.69, -0.55]$ mg/dL (27 例) であり、投与開始 2 週間までの下痢の発現の有無にかかわらず、血清リン濃度の低下傾向が認められた。

表 64 主な被験者背景別の 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mg/dL) (006 試験、mITT 集団)

		本薬群 (52 例)	
性	女性	-1.21	$[-2.20, -0.22]$ (16)
	男性	-1.16	$[-1.50, -0.82]$ (36)
年齢 (歳)	65 未満	-1.26	$[-1.68, -0.83]$ (21)
	65 以上	-1.12	$[-1.68, -0.56]$ (31)
体重 (kg)	60 未満	-1.01	$[-1.73, -0.28]$ (21)
	60 以上	-1.29	$[-1.69, -0.89]$ (31)
ベースライン血清リン濃度 (mg/dL)	7.0 以下	-1.16	$[-1.53, -0.80]$ (18)
	7.1 以上 8.0 以下	-1.12	$[-2.11, -0.13]$ (15)
	8.1 以上	-1.23	$[-1.89, -0.57]$ (19)

平均値 [95%信頼区間] (例数)

機構は、被験者背景別、投与開始初期の下痢の有無別の本薬の有効性について、いずれの部分集団においても血清リン濃度が低下する傾向が認められており、それら被験者背景や投与開始初期の下痢の有無は、本薬の有効性に大きな影響を及ぼさないと考える。

7.R.2 血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度への影響について

国内診療ガイドラインでは、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、血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度についても定期的な測定を行い、管理を行うことが重要とされている（透析会誌 2012; 45: 301-56）。

機構は、以下の 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討を行った結果、血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度のいずれも本薬投与に伴う意義のある変動は認められていないと判断した。本薬の投与にあたっては、現在、臨床現場で参考とされているガイドライン等に準じ、血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度を定期的に確認する必要があると考える。

7.R.2.1 血清カルシウム濃度について

申請者は、血清カルシウム濃度への影響について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験における補正カルシウム濃度について、004 試験、005 試験及び 006 試験の本薬群ではベースライン値からわずかに上昇がみられたが、いずれの試験の最終評価時点においても平均値は管理目標値（8.4～10.0 mg/dL）の範囲内であり、臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった（表 65）。

表 65 国内第 III 相試験における補正血清カルシウム濃度 (mg/dL)

試験	対象	投与期間	群	ベースライン	最終評価	変化量
004 試験	HD 患者	8 週間	本薬群	8.73±0.62 (81)	8.93±0.71 (81)	0.20±0.43
			プラセボ群	8.86±0.62 (76)	8.93±0.64 (76)	0.07±0.36
005 試験	HD 患者	8 週間	本薬群	9.03±0.67 (81)	9.19±0.67 (81)	0.16±0.44
			プラセボ群	9.22±0.70 (83)	9.24±0.64 (83)	0.02±0.39
007 試験	HD 患者	52 週間	本薬群 26 週間	9.02±0.51 (204)	9.01±0.53 (172)	0.00±0.51
			本薬群最終評価		8.93±0.60 (204)	-0.09±0.61
006 試験	PD 患者	16 週間	本薬群 8 週間	8.87±0.70 (52)	8.90±0.61 (41)	0.08±0.53
			本薬群最終評価		9.00±0.56 (52)	0.12±0.59

平均値±標準偏差 (例数)

7.R.2.2 血清 iPTH 濃度について

申請者は、血清 iPTH 濃度への影響について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験における血清 iPTH 濃度について、004 試験及び 005 試験のプラセボ群では本薬投与開始後もベースラインと同程度であったが、本薬群ではベースライン値からの低下が認められた。006 試験の本薬群においてもベースライン値からの低下が認められた。007 試験では本薬の投与開始後にベースライン値からの上昇が認められた。いずれの試験の最終評価時点においても平均値は管理目標値（60～240 pg/dL）の範囲内であり、臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった（表 66）。

表 66 国内第 III 相試験における血清 iPTH 濃度 (mg/dL)

試験	対象	投与期間	群：例数 ^{a)}	ベースライン	最終評価	変化量
004 試験	HD 患者	8 週間	本薬群	228.9±125.0 (81)	186.1±119.3 (77)	-46.3±70.8
			プラセボ群	226.1±141.0 (76)	222.7±134.4 (73)	2.1±73.1
005 試験	HD 患者	8 週間	本薬群	184.0±109.9 (81)	157.5±102.2 (79)	-27.5±52.5
			プラセボ群	191.0±120.6 (83)	195.5±140.6 (81)	2.1±64.7
007 試験	HD 患者	52 週間	本薬群	147.4±87.4 (204)	166.9±118.1 (198)	19.1±107.4
006 試験	PD 患者	16 週間	本薬群 8 週間	245.0±147.5 (52)	222.6±152.9 (41)	-36.7±69.7
			本薬群最終評価		205.4±131.8 (49)	-44.9±76.2

平均値±標準偏差 (例数)

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の検討から、提出された資料から、本薬の投与中は下痢を中心とした胃腸障害に注意する必要があるものの、減量や休薬等の適切な対応を行うことで、透析患者における本薬の安全性は管理可能と考える。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要について

国内第 II 相及び第 III 相試験における有害事象の発現状況の概要は表 67 及び表 68 のとおりであった。

HD 患者を対象とした比較試験（本薬単独：001 試験及び 004 試験、リン吸着薬併用：002 試験及び 005 試験）のいずれにおいても、本薬群ではプラセボ群と比較して有害事象及び副作用の発現割合が高く、最も高頻度に認められた事象は「下痢」であった（7.R.3.3.1 参照）。その他の有害事象の発現傾向に問題となる差異は認められず、重篤な副作用はいずれの投与群でも発現しなかった。

PD 患者を対象とした 006 試験における有害事象の発現状況（表 54）について、PD の手技に関連すると考えられる「カテーテル留置部感染」や「腹膜炎」等が認められたものの、その他の有害事象では HD 患者を対象とした試験における発現状況と比較して、临床上問題となるような差異は認められなかった。

表 67 国内第 II 相試験における有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団）

	001 試験					002 試験		003 試験
	プラセボ群 (41 例)	5 mg 群 (42 例)	10 mg 群 (41 例)	30 mg 群 (42 例)	30 mg 漸減群 (41 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (23 例)	本薬群 (67 例)
全有害事象	51.2 (21)	78.6 (33)	78.0 (32)	85.7 (36)	80.5 (33)	37.5 (9)	78.3 (18)	92.5 (62)
全副作用	17.1 (7)	52.4 (22)	68.3 (28)	76.2 (32)	68.3 (28)	8.3 (2)	69.6 (16)	76.1 (51)
重篤な有害事象 ^{a)}	0	2.4 (1)	4.9 (2)	2.4 (1)	4.9 (2)	0	4.3 (1)	7.5 (5)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	0	2.4 (1)	4.9 (2)	7.1 (3)	2.4 (1)	0	13.0 (3)	7.5 (5)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

発現割合%（例数）

a) 死亡に至った有害事象を除く

b) 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を除く

表 68 国内第 III 相試験における有害事象及び副作用の概要（安全性解析対象集団）

	004 試験		005 試験		006 試験	007 試験
	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (82 例)	プラセボ群 (85 例)	本薬群 (84 例)	本薬群 (54 例)	本薬群 (212 例)
全有害事象	65.9 (54)	92.7 (76)	62.4 (53)	85.7 (72)	88.9 (48)	96.2 (204)
全副作用	15.9 (13)	75.6 (62)	14.1 (12)	64.3 (54)	74.1 (40)	63.2 (134)
重篤な有害事象 ^{a)}	3.7 (3)	4.9 (4)	3.5 (3)	2.4 (2)	13.0 (7)	20.3 (43)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	0	3.7 (3)	0	1.2 (1)	5.6 (3)	6.1 (13)
死亡	2.4 (2)	0	0	0	0	0.5 (1)

発現割合%（例数）

a) 死亡に至った有害事象を除く

b) 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を除く

機構は、HD 患者及び PD 患者において最も多く認められた有害事象及び副作用は下痢であり、その他に本薬で臨床的に問題となるような特定の事象は認められていないと判断した。下痢については、「7.R.3.3.1 下痢について」の項で別途検討する。

7.R.3.2 投与期間別の安全性について

申請者は、投与期間別の安全性について、以下のように説明している。

HD 患者を対象とした国内長期投与試験（007 試験）における 52 週までの有害事象の期間別発現割合は表 69 のとおりであった。期間別の有害事象の発現状況について、投与期間が長くなるに伴い、全有害

事象の発現が増加する、又は特定の有害事象の発現割合が上昇するといった、臨床上問題となる傾向は認められなかった。

表 69 本薬投与開始からの投与期間別の有害事象の発現状況 (007 試験、安全性解析集団)

	0~12週 (212例)	12~24週 (183例)	24~36週 (172例)	36~52週 (165例)	全期間 (212例)
全有害事象	82.1 (174)	64.5 (118)	65.7 (113)	83.6 (138)	96.2 (204)
全副作用	52.8 (112)	12.6 (23)	10.5 (18)	10.9 (18)	63.2 (134)
重篤な有害事象	21.2 (45)	12.0 (22)	10.5 (18)	15.8 (26)	42.0 (89)
重篤な副作用	13.2 (28)	1.6 (3)	2.3 (4)	1.8 (3)	17.9 (38)
投与中止に至った有害事象	5.2 (11)	0 (0)	1.7 (3)	1.8 (3)	8.0 (17)
投与中止に至った副作用	4.2 (9)	0 (0)	1.7 (3)	0 (0)	5.7 (12)
全集団で全期間に5%以上に認められた有害事象					
下痢	50.9 (108)	11.5 (21)	13.4 (23)	13.9 (23)	63.7 (135)
ワクチン接種合併症	12.3 (26)	4.4 (8)	1.2 (2)	11.5 (19)	19.8 (42)
発熱	8.5 (18)	6.0 (11)	2.9 (5)	7.9 (13)	17.5 (37)
挫傷	2.4 (5)	4.9 (9)	2.9 (5)	9.1 (15)	13.2 (28)
上咽頭炎	3.3 (7)	2.2 (4)	5.8 (10)	3.6 (6)	9.4 (20)
背部痛	2.4 (5)	1.6 (3)	2.9 (5)	5.5 (9)	9.4 (20)
シャント狭窄	2.8 (6)	5.5 (10)	2.3 (4)	5.5 (9)	8.5 (18)
高カリウム血症	2.4 (5)	1.1 (2)	1.7 (3)	3.0 (5)	7.1 (15)
関節痛	0.5 (1)	1.1 (2)	2.3 (4)	4.2 (7)	6.1 (13)
四肢痛	2.8 (6)	1.1 (2)	1.2 (1)	2.4 (4)	5.7 (12)
COVID-19	0 (0)	0 (0)	1.2 (2)	6.1 (10)	5.7 (12)
シャント閉塞	2.4 (5)	2.2 (4)	0.6 (1)	3.0 (5)	5.2 (11)
悪心	3.3 (7)	1.1 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)	5.2 (11)
筋痙縮	0.5 (1)	2.2 (4)	1.2 (2)	2.4 (4)	5.2 (11)
靱帯捻挫	1.4 (3)	1.6 (3)	0.6 (1)	3.0 (5)	5.2 (11)
頭痛	1.9 (4)	0.5 (1)	2.9 (5)	1.8 (3)	5.2 (11)
全集団で全期間に2例以上に認められた副作用					
下痢	47.2 (100)	7.7 (14)	8.7 (15)	9.1 (15)	56.6 (120)
軟便	3.3 (7)	0.5 (1)	0 (0)	0.6 (1)	4.2 (9)
低カルシウム血症	1.4 (3)	0.5 (1)	0 (0)	0.6 (1)	1.9 (4)
腹痛	0.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)
代謝性アシドーシス	0.5 (1)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)	0.9 (2)
低リン血症	1.4 (3)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	1.4 (3)
体重減少	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0.9 (2)
排便回数増加	0 (0)	1.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)
腹部膨満	0.5 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.24.1

機構は、007 試験の結果、投与期間が長くなるに伴って有害事象の発現が増加する傾向等はなく、長期投与に関連する特段の臨床的問題は認められていないと判断した。なお、PD 患者を対象とした 006 試験の投与期間は 16 週間であり、治験を完了した症例は 34 例と限られていたことから、製造販売後調査等において、PD 患者における長期投与時の安全性を情報収集することが適切と考える。

7.R.3.3 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の注目すべき有害事象について、以下のように説明している。

非臨床試験及び臨床試験の安全性情報より、本薬の注目すべきリスクは、「非感染性の下痢関連事象⁴⁶⁾」、「脱水症状関連事象⁴⁷⁾」及び「低ナトリウム血症関連事象⁴⁸⁾」と考えた。

⁴⁶⁾ 非感染性の下痢関連事象として以下の PT を集計した：「便秘切迫」、「下痢」、「血性下痢」、「排便回数増加」、「消化管運動過剰」、「異常便」、「肛門失禁」、「止瀉薬による補助療法」、「便通不規則」、「便習慣変化」、「便量増加」、「消化管運動障害」、「消化管刺激症状」、「腸通過時間異常」、「腸通過時間短縮」、「溢流性下痢」又は「軟便」

⁴⁷⁾ 脱水症状に関連する事象として以下の PT を集計した：「脱水」、「血液量減少症」、「血液量減少性ショック」

⁴⁸⁾ MedDRA SMQ の「低ナトリウム血症/SIADH (Hyponatraemia/SIADH)」に該当する事象。

7.R.3.3.1 非感染性の下痢関連事象について

申請者は、非感染性の下痢関連事象について、以下のように説明している。

非感染性の下痢関連事象について、国内第 II 相及び第 III 相試験における発現状況は表 70 及び表 71 のとおりであり、下痢は本薬群において高頻度に発現した。国内第 III 相試験 4 試験（004 試験、005 試験、006 試験及び 007 試験）において、重篤な事象は認められなかった。下痢の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の下痢を発現した被験者は 2 例で、いずれも本薬の投与を中止後に回復した。また、本薬群で下痢により治験薬の投与を中止、休薬又は減量した被験者は、004 試験で 11 例、005 試験で 11 例、006 試験で 10 例、007 試験で 35 例認められたが、いずれも転帰は回復であった。

国内第 III 相試験 4 試験（004 試験、005 試験、006 試験及び 007 試験）における下痢の発現状況について、初回発現時期別に集計したところ、いずれの試験においても、投与開始 1 週間までの 5 mg 投与時に下痢の初回発現が最も多かった（004 試験：47.6%〈39/82 例〉、005 試験：35.7%〈30/84 例〉、006 試験：38.9%〈21/54 例〉、007 試験：31.6%〈67/212 例〉）。一方で、投与開始 1 週以降に下痢が初めて発現した被験者も一定程度認められたことから、本薬投与期間中は観察を十分に行い、必要に応じて減量、休薬、中止等の適切な処置を検討する必要がある。

表 70 国内第 II 相試験における非感染性の下痢関連事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	001 試験					002 試験		003 試験
	プラセボ群 (41 例)	5 mg 群 (42 例)	10 mg 群 (41 例)	30 mg 群 (42 例)	30 mg 漸減群 (41 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (23 例)	本薬群 (67 例)
下痢	22.0 (9)	57.1 (24)	65.9 (27)	76.2 (32)	70.7 (29)	16.7 (4)	65.2 (15)	76.1 (51)
軟便	0	2.4 (1)	4.9 (2)	0	2.4 (1)	0	4.3 (1)	3.0 (2)
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	0

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

表 71 国内第 III 相試験における非感染性の下痢関連事象の発現状況の要約（安全性解析対象集団）

	004 試験		005 試験		006 試験	007 試験
	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (82 例)	プラセボ群 (85 例)	本薬群 (84 例)	本薬群 (54 例)	本薬群 (212 例)
下痢	19.5 (16)	74.4 (61)	14.1 (12)	63.1 (53)	74.1 (40)	63.7 (135)
軟便	4.9 (4)	6.1 (5)	0	4.8 (4)	5.6 (3)	4.2 (9)
排便回数増加	0	1.2 (1)	0	1.2 (1)	0	0.9 (2)

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.24.1

参考資料として提出された、高リン血症を伴う透析患者を対象とした海外臨床試験を含む全ての臨床試験において、本薬投与による重篤な下痢を発現した被験者の詳細は表 72 のとおりであった。高リン血症を伴う透析患者を対象として、本邦での申請用法・用量とは異なる投与方法で実施した海外臨床試験及び国内第 II 相試験において、重篤な下痢が 4 例に発現した。2 例は治験薬の中止、1 例は治験薬の減量が行われた。いずれの被験者も転帰は回復であった。治験薬の減量又は中止により下痢の回復が認められたことから、下痢は可逆的な有害事象であり、必要に応じて減量、休薬、中止等の適切な処置を行うことで対応可能と考える。

表 72 本薬投与による重篤な下痢を発現した被験者の一覧

試験名	年齢	性	外国人/ 日本人	治験薬投与量	重症度	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
TEN-02-201	54	女	外国人	3 mg 1 日 2 回	高度	36	4	中止	回復
TEN-02-301	58	女	外国人	30 mg 1 日 2 回	高度	10	49	該当 なし	回復
	68	男	外国人	30 mg 1 日 2 回	高度	6	22	中止	回復
7791-003	65	女	日本人	30 mg 1 日 2 回	中等度	6	89	減量	回復

7.R.3.3.2 脱水症状関連事象及び低ナトリウム血症関連事象について

申請者は、脱水症状関連事象及び低ナトリウム血症関連事象について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験では、脱水症状関連事象及び低ナトリウム血症関連事象を注目すべき有害事象として収集した。007 試験において、脱水症状関連の有害事象として「脱水」が 1 例 (0.5%) に認められたが、当該事象は治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

高リン血症を伴う透析患者を対象とした海外臨床試験 (TEN-02-301) 試験 (本薬の用法・用量は、30 mg 1 日 2 回投与から開始し適宜調節) では、26 週間の投与期に 1.0% (4/419 例)、最長 12 週間のプラセボ対照ランダム化休薬期後の 14 週間の安全性延長投与期に 0.5% (1/220 例) に「脱水」が認められた。投与期の「脱水」3 例は副作用とされ、そのうち 1 例は重症度が高度の事象であり、1 例は重篤な事象であった。また、投与期に「血液量減少症」が 0.2% (1/419 例) に認められた。脱水関連事象は下痢に引き続く二次的な事象であることから、下痢に対する適切な処置を行うことで、リスクは最小化できると考える。

低ナトリウム血症関連事象について、本薬の作用機序を踏まえて注目すべき有害事象としたが、高リン血症を伴う透析患者を対象とした国内外のいずれの臨床試験においても発現は認められなかったことから、臨床使用時に低ナトリウム血症関連事象が発現する懸念は低いと考える。

機構は、7.R.3.3.1 及び 7.R.3.3.2 における申請者の説明を踏まえ、本薬の注目すべき副作用に関連する安全性について、以下のように考える。

国内第 III 相試験において重症度が高度の下痢が認められており、透析患者を対象とした国内外の臨床試験において、本邦における用量の範囲内で、重篤な下痢も認められている。また、重度の下痢を発現した場合には、脱水を伴うことも想定される。下痢は投与開始早期に特に多く発現する傾向を認め、その後も一定の割合で発現を認めることから、本薬投与期間中は十分な観察を行い、必要に応じて対症療法や減量、休薬、中止等の適切な処置を施す必要がある。なお、国内臨床試験では認められなかったものの、海外臨床試験では下痢に関連した重篤な脱水も認められていることから、添付文書においては、重大な副作用として「重度の下痢」を設定し、適切な注意喚起を行うことが適切である。

7.R.3.4 被験者背景別の安全性について

申請者は、被験者背景別の安全性について、以下のように説明している。

本薬の安全性に及ぼす性別、年齢、体重の影響を、国内第 III 相試験 4 試験 (004 試験、005 試験、006 試験及び 007 試験) における有害事象及び副作用の発現状況から検討した (表 73、表 74 及び表 75)

表 73 国内第 III 相試験における性別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	004 試験				005 試験				006 試験		007 試験	
	プラセボ群 (82 例)		本薬群 (82 例)		プラセボ群 (85 例)		本薬群 (84 例)		本薬群 (54 例)		本薬群 (212 例)	
	女性 (27)	男性 (55)	女性 (29)	男性 (53)	女性 (30)	男性 (55)	女性 (30)	男性 (54)	女性 (16)	男性 (38)	女性 (84)	男性 (128)
全有害事象	81.5 (22)	58.2 (32)	100.0 (29)	88.7 (47)	63.3 (19)	61.8 (34)	86.7 (26)	85.2 (46)	93.8 (15)	86.8 (33)	95.2 (80)	96.9 (124)
全副作用	18.5 (5)	14.5 (8)	86.2 (25)	69.8 (37)	13.3 (4)	14.5 (8)	63.3 (19)	64.8 (35)	62.5 (10)	78.9 (30)	60.7 (51)	64.8 (83)
注目すべき有害事象												
下痢	22.2 (6)	18.2 (10)	82.8 (24)	69.8 (37)	10.0 (3)	16.4 (9)	66.7 (20)	61.1 (33)	68.8 (11)	76.3 (29)	61.9 (52)	64.8 (83)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver.24.1

表 74 国内第 III 相試験における年齢別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	004 試験				005 試験				006 試験		007 試験	
	プラセボ群 (82 例)		本薬群 (82 例)		プラセボ群 (85 例)		本薬群 (84 例)		本薬群 (54 例)		本薬群 (212 例)	
	65 歳未満 (36)	65 歳以上 (46)	65 歳未満 (36)	65 歳以上 (46)	65 歳未満 (51)	65 歳以上 (34)	65 歳未満 (48)	65 歳以上 (36)	65 歳未満 (22)	65 歳以上 (32)	65 歳未満 (100)	65 歳以上 (112)
全有害事象	55.6 (20)	73.9 (34)	91.7 (33)	93.5 (43)	62.7 (32)	61.8 (21)	85.4 (41)	86.1 (31)	90.9 (20)	87.5 (28)	97.0 (97)	95.5 (107)
全副作用	16.7 (6)	15.2 (7)	72.2 (26)	78.3 (36)	13.7 (7)	14.7 (5)	60.4 (29)	69.4 (25)	72.7 (16)	75.0 (24)	58.0 (58)	67.9 (76)
注目すべき有害事象												
下痢	13.9 (5)	23.9 (11)	69.4 (25)	78.3 (36)	11.8 (6)	17.6 (6)	60.4 (29)	66.7 (24)	68.2 (15)	78.1 (25)	61.0 (61)	66.1 (74)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.24.1

表 75 国内第 III 相試験における体重別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	004 試験				005 試験				006 試験		007 試験	
	プラセボ群 (82 例)		本薬群 (82 例)		プラセボ群 (85 例)		本薬群 (84 例)		本薬群 (54 例)		本薬群 (212 例)	
	60kg 未満 (41)	60kg 以上 (41)	60kg 未満 (36)	60kg 以上 (46)	60kg 未満 (31)	60kg 以上 (54)	60kg 未満 (30)	60kg 以上 (54)	60kg 未満 (21)	60kg 以上 (33)	60kg 未満 (107)	60kg 以上 (105)
全有害事象	73.2 (30)	58.5 (24)	97.2 (35)	89.1 (41)	64.5 (20)	61.1 (33)	86.7 (26)	85.2 (46)	90.5 (19)	87.9 (29)	95.3 (102)	97.1 (102)
全副作用	19.5 (8)	12.2 (5)	77.8 (28)	73.9 (34)	16.1 (5)	13.0 (7)	66.7 (20)	63.0 (34)	71.4 (15)	75.8 (25)	64.5 (69)	61.9 (65)
注目すべき有害事象												
下痢	19.5 (8)	19.5 (8)	83.3 (30)	67.4 (31)	12.9 (4)	14.8 (8)	70.0 (21)	59.3 (32)	76.2 (16)	72.7 (24)	63.6 (68)	63.8 (67)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.24.1

機構は、性別、年齢及び体重の違いにより、有害事象及び副作用の発現状況に大きな違いは認められず、それらは本薬の安全性プロファイルに影響を及ぼすような被験者背景ではないと考える。

7.R.3.5 併用するリン吸着薬別の安全性について

申請者は、併用するリン吸着薬別の安全性について、以下のように説明している。

投与開始時のリン吸着薬の種類 (沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン水和物、ビキサロマー、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物) ごとの有害事象の発現状況は表 76 のとおりであった。なお、2 種類以上のリン吸着薬を使用していた被験者は、それぞれのリン吸着薬ごとに重複して集計した。

表 76 併用するリン吸着薬別の有害事象の発現状況 (005 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (85 例)						本薬群 (84 例)					
	沈降炭酸カルシウム (38 例)	セベラマー塩酸塩 (11 例)	炭酸ランタン水和物 (42 例)	ビキサロマー (14 例)	スクロオキシ水酸化鉄 (12 例)	クエン酸第二鉄水和物 (24 例)	沈降炭酸カルシウム (40 例)	セベラマー塩酸塩 (11 例)	炭酸ランタン水和物 (49 例)	ビキサロマー (10 例)	スクロオキシ水酸化鉄 (13 例)	クエン酸第二鉄水和物 (22 例)
全有害事象	57.9 (22)	72.7 (8)	71.4 (30)	71.4 (10)	58.3 (7)	50.0 (12)	85.0 (34)	81.8 (9)	85.7 (42)	90.0 (9)	76.9 (10)	86.4 (19)
全副作用	10.5 (4)	18.2 (2)	21.4 (9)	0	8.3 (1)	16.7 (4)	67.5 (27)	54.5 (6)	67.3 (33)	70.0 (7)	46.2 (6)	72.7 (16)
注目すべき有害事象												
下痢	7.9 (3)	0	23.8 (10)	7.1 (1)	16.7 (2)	12.5 (3)	67.5 (27)	45.5 (5)	63.3 (31)	70.0 (7)	46.2 (6)	77.3 (17)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.24.1

機構は、検討された症例数は限られているため検討には限界があるものの、併用するリン吸着薬の種

類により、有害事象及び副作用の発現状況に大きな違いは認められていないことから、本薬はいずれのリン吸着薬とも併用可能と考える。

7.R.4 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。

国内診療ガイドラインでは、生命予後改善の観点から高リン血症治療の重要性が述べられており、透析患者における血清リン濃度の管理目標値は3.5～6.0 mg/dLとされている(透析会誌 2012; 45: 301-56)。

現在、本邦では透析患者における高リン血症の薬物治療には、リン吸着薬が使用されている。既存のリン吸着薬は、いずれも物理的に腸管内でリンと結合することで、糞便へのリンの排泄を促し、腸管から吸収されるリンの量を制限するという同様の作用機序を有する。リン吸着薬には各薬剤特性に起因した副作用や懸念がそれぞれ認められ、血清リン濃度管理上の問題となっている。カルシウム含有リン吸着薬である沈降炭酸カルシウムでは、カルシウム負荷や高カルシウム血症の惹起による血管石灰化の促進が懸念される。また、胃酸分泌阻害薬との併用により効果の減弱が認められている。カルシウム非含有のポリマー型リン吸着薬であるセベラマー塩酸塩及びビキサロマーには、主な副作用として便秘等の胃腸障害や腸閉塞等の重篤な症状がある。カルシウム非含有の金属系リン吸着薬である炭酸ランタン水和物は、リン吸着能に優れるものの、嘔気・嘔吐等の消化器症状が問題となっており、長期投与による生体内非必須金属元素であるランタンの骨組織等への沈着の影響が懸念される。その他の金属系リン吸着薬であるクエン酸第二鉄水和物とスクロオキシ水酸化鉄では、下痢等の消化器症状に加え、鉄過剰及び肝臓への鉄蓄積による肝炎の悪化等が懸念される。

また、リン吸着薬の処方数が多い患者では、少ない患者よりリン吸着薬の服薬アドヒアランスが低いという報告がある(Hemodial Int 2016; 20: 38-49、透析会誌 2016; 49: 475-82等)。既存のリン吸着薬では、1日3回毎食前又は食後に服用する必要があり、投与量に規定される服薬錠数や服薬カプセル数が多く、特にポリマー型のリン吸着薬では効果を得るために多くの薬剤の投与が必要となる。さらに、透析療法を受けている患者は、高リン血症以外の合併症を罹患している場合が多く、治療薬の服薬回数及び服薬数が多いことが問題となっている(透析会誌 2011; 44: 337-425)。

本薬の用法は1日2回投与であり、007試験では、既存のリン吸着薬から本薬に切り替えることにより服薬錠数が減少したこと(表58)から、少ない服薬負荷で血清リン濃度の管理が可能となることが期待される。また、本薬は既存のリン吸着薬と異なる安全性プロファイルを有しているため、高リン血症患者に対する新たな治療手段となり得ることが期待される。

機構は、以下のように考える。

本薬は既存のリン吸着薬とは異なる作用機序を有する。004試験及び005試験において、単独投与、リン吸着薬への上乗せ投与のいずれにおいても本薬の有効性が示され、007試験において、既存のリン吸着薬から本薬に切り替えた後も血清リン濃度の管理が持続できていたこと(7.R.1参照)から、本薬は、血清リン濃度を管理することが可能である。安全性について、既存のリン吸着薬で認められているリスク(高カルシウム血症、腸閉塞、ランタンの骨組織等への沈着の影響、鉄過剰等)は本薬では認められていないものの、下痢や脱水の発現には注意を要する(7.R.3参照)。

透析患者に用いる高リン血症治療薬は個々の患者の状況に応じて選択されており、本薬は、既存のリン吸着薬と同様に、高リン血症を呈するHD患者及びPD患者に対して、患者の背景と薬剤の安全性上の特徴それぞれを考慮して用いる新たな治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

国内第 III 相試験（004 試験及び 005 試験）の結果から、高リン血症を伴う HD 患者における本薬の有効性は示され、国内第 III 相試験（006 試験）の結果から、高リン血症を伴う PD 患者においても本薬の有効性が期待できる（7.R.1 参照）。また、これらの試験において示された有効性を踏まえれば、本薬の安全性（7.R.3 参照）は臨床的に許容可能と判断した。以上より、本薬の効能・効果を、承認申請どおり「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」とすることは妥当と考える。なお、本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないため、既承認のリン吸着薬と同様に、添付文書の効能・効果に関連する注意において、食事療法等によるリン摂取制限を考慮する旨を規定することが適切と考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 国内第 III 相試験での開始用量について

申請者は、本薬の開始用量について、以下のように説明している。

HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（001 試験）の結果、主要評価項目である「投与開始 6 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量」は、いずれの本薬群（5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群）においてもプラセボ群との間に統計学的有意差が認められ、用量に応じた血清リン濃度の低下傾向も認められた（表 38）。一方、副作用の「下痢」は、用量に応じて発現割合が増加した（表 39）。以上の結果から、プラセボ群に対して有意な血清リン濃度低下作用を示し、かつ、最も安全性の懸念が少ないと考えた 5 mg を国内第 III 相試験の開始用量として設定した。

7.R.6.2 国内第 III 相試験での用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

001 試験において、5～30 mg の範囲で用量の増加に応じた血清リン濃度低下作用が認められたこと、下痢は用量に応じて発現割合が増加したものの、下痢により投与中止に至った被験者は 30 mg 群で 7.1%（3/42 例）であったことから、30 mg も忍容可能と考えた。以上より、国内第 III 相試験では、001 試験で忍容性が確認された 30 mg を超えない範囲で投与量を適宜調節することと設定した。国内第 III 相試験における用量調節は、投与開始後、1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減することとし、増量効果を確認するために用量調節の間隔は 1 週間以上と設定した。また、国内第 III 相試験で休薬後に本薬の投与を再開する場合には、休薬前の投与量と同量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量で再開することと設定した。

7.R.6.3 国内第 III 相試験での服薬回数及び服薬タイミングについて

申請者は、本薬の服薬回数及び服薬タイミングについて、以下のように説明している。

本薬の服薬回数について、健康成人を対象とした第 I 相試験の結果、本薬の 1 日 2 回投与と 1 日 3 回投与で薬力学的作用の違いは小さく、1 日 2 回投与においても、本薬は薬力学的作用を十分に発揮できることが期待された（6.2.2 参照）。

本薬の服薬タイミングについて、健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（6.1.1 参照）の結果、尿中ナトリウム及びリン排泄量は、空腹時投与と比較して食直前及び食後投与で低い傾向が認められたが、糞便中ナトリウム及びリン排泄量は食直前投与で最も高かったことから、本薬の用法は、食直前投

与が適切であると考えた。

以上より、国内第 III 相試験における用法は 1 日 2 回食直前投与と設定した。

7.R.6.4 国内第 III 相試験での既存のリン吸着薬との併用について

申請者は、既存のリン吸着薬との併用について、以下のように説明している。

リン吸着薬との併用投与での本薬の投与量の設定について、高リン血症を伴う HD 患者を対象として、本薬を単独投与した 001 試験とリン吸着薬と併用投与した 002 試験における本薬 30 mg 漸減群の結果を比較したところ、001 試験及び 002 試験の 30 mg 漸減群での本薬の有効性及び安全性は同様であり、リン吸着薬併用の有無による差は認められなかった。したがって、国内第 III 相試験での本薬の投与量は、リン吸着薬との併用の有無にかかわらず同様とすることが妥当と判断した。

以上の 7.R.6.1～7.R.6.4 のように用法・用量を設定した国内第 III 相試験において、本薬の有効性及び安全性が確認され、007 試験（投与期間 52 週間）及び 006 試験（投与期間 16 週間）における本薬の投与量は 5～30 mg の範囲で広く分布していた（図 4 及び図 6）ことから、申請用法・用量は、国内第 III 相試験に準じて「通常、成人にはテナパノルとして 1 回 5 mg を開始用量とし、1 日 2 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 回 30 mg を 1 日 2 回とする。」と設定し、添付文書の用法・用量に関連する注意において、増量を行う場合には、1 段階ずつ 1 週間以上の間隔をあけて行う旨や、休薬後に再開する場合の投与量等を情報提供することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

本薬は血清リン濃度を管理目標値に維持するための薬剤であり、血清リン濃度や忍容性等に応じて用量調節が必要となることも踏まえると、国内第 III 相試験において、国内第 II 相試験（001 試験）で有効性が確認された最小用量である 5 mg を開始用量とし、国内第 II 相試験（001 試験）で忍容性が確認されている 30 mg を超えない範囲で適宜調節としたことは妥当である。

HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（004 試験及び 005 試験）の結果、本薬単独投与、リン吸着薬への上乗せ投与のいずれにおいても本薬の臨床的意義のある有効性が示されたこと、PD 患者を対象とした国内第 III 相試験（006 試験）の結果、本薬の有効性が示唆されたこと、いずれの試験においても安全性に本薬の臨床使用上特段の問題になるような懸念点は認められなかったこと等から、本薬の用法・用量を、国内第 III 相試験に準じて設定し、添付文書の用法・用量に関連する注意において、国内第 III 相試験に準じた用量調節方法を規定することは妥当である。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

高リン血症を伴う HD 患者及び PD 患者を対象とした本薬の国内臨床試験において、下痢が高頻度で認められている。国内臨床試験では副作用とされた脱水は認められなかったものの、実臨床において重度の下痢が発現した場合には、それに伴う脱水も懸念される（7.R.2.3 参照）ことから、本薬の製造販売後には、HD 患者及び PD 患者を対象とした特定使用成績調査（表 77 及び表 78）を実施し、下痢及び下痢に伴う脱水の発現状況を検討する。HD 患者及び PD 患者の多くは、高リン血症治療薬を長期にわたり

使用しており、本薬も長期間の投与が想定されることから、使用実態下における本薬長期投与時の安全性及び有効性を評価するため、観察期間は52週間とした。

表 77 特定使用成績調査（HD 患者の長期使用に関する調査）（案）

目的	本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	HD 施行中の高リン血症患者
予定症例数	1,000 例
観察期間	本薬投与開始から 52 週間
主な調査項目	・下痢、下痢による脱水

表 78 特定使用成績調査（PD 患者の長期使用に関する調査）（案）

目的	本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	PD 施行中の高リン血症患者
予定症例数	100 例
観察期間	本薬投与開始から 52 週間
主な調査項目	・下痢、下痢による脱水

機構は、製造販売後調査において、下痢及び下痢による脱水について検討する方針は妥当であるものの、観察期間を含めた調査計画の詳細については今後検討が必要と考える。

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

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。

8.2 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 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-4）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。

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、本品目の透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する有効性は示され、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。本品目は透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症に新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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5年8月8日

申請品目

[販売名] フォゼベル錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
[一般名] テナパノル塩酸塩
[申請者] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年10月28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 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の効能・効果を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【効能・効果】

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

【効能・効果に関連する注意】

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。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕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回30mgとする。

【用法・用量に関連する注意】

- 本剤投与開始時又は用量変更時には、1～2週間後に血清リン濃度を確認することが望ましい。
- 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。
- 血液透析中に排便を催すことが懸念される患者には、透析直前での投与を控え、朝夕以外の食直前に投与してもよい。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表79に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表80、表81及び表82に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表79 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
・重度の下痢	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表80 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追加の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"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（HD患者の長期使用に関する調査） ・特定使用成績調査（PD患者の長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表81 特定使用成績調査（HD患者の長期使用に関する調査）（案）

目的	本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	HD施行中の高リン血症患者
予定症例数	1,000例
観察期間	本薬投与開始から52週間
主な調査項目	患者背景（透析導入の原疾患、透析状況、既往歴、合併症、前治療等）、本薬の投与状況、併用薬、臨床検査値、有害事象の発現状況、重度の下痢の発現状況

表82 特定使用成績調査（PD患者の長期使用に関する調査）（案）

目的	本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	PD施行中の高リン血症患者
予定症例数	100例
観察期間	本薬投与開始から52週間
主な調査項目	患者背景（透析導入の原疾患、透析状況、既往歴、合併症、前治療等）、本薬の投与状況、併用薬、臨床検査値、有害事象の発現状況、重度の下痢の発現状況

2. 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・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

[用法・用量]

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕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回30mgとする。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSFS	Bristol stool form scale	ブリストル便性状スケール
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸癌由来細胞株
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	50% Effective concentration	50%効果濃度
efflux ratio	—	吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
E _{max}	Maximum effect	最大効果
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HD	Hemodialysis	血液透析
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
IC ₅₀	50% Inhibit concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Kt/Vurea	—	標準化透析量
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	多剤毒素排出
MDCK 細胞	Madin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿管上皮由来細胞
MDR	Multidrug resistance	多剤耐性
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

mITT	Modified Intention-to-Treat	—
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸
NaPi2b	Sodium-dependent phosphate co-transporter type 2b	ナトリウム依存性リン酸共輸送体 2b
NHE	Na ⁺ /H ⁺ exchanger	ナトリウムイオン/プロトン交換輸送体
NK1	Neurokinin 1	ニューロキニン 1
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app} A→B	—	頂側膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの透過係数
P _{app} B→A	—	基底膜 (Basolateral) 側から頂側膜 (Apical) 側への見かけの透過係数
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
PEPT1	Peptide transporter 1	ペプチドトランスポーター1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTP	Press through packaging	—
QOL	Quality of life	—
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
R _b	Blood to plasma partition ratio	血液-血漿分配比
SD	Sprague Dawley	—
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	「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」(透析会誌 2012; 45: 301-56)
7791-001 試験	—	001 試験
7791-002 試験	—	002 試験
7791-003 試験	—	003 試験
7791-004 試験	—	004 試験
7791-005 試験	—	005 試験
7791-006 試験	—	006 試験
7791-007 試験	—	007 試験
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	フォゼベル錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
本薬	—	テナパノル塩酸塩

薬物相互作用 ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号）
------------------	---	--