

概要

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
治験課題名：ASP1585 第Ⅱ相試験 高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験		
総括報告書の責任者：アステラス製薬株式会社 [REDACTED] [REDACTED]		
治験責任医師名：[REDACTED] [REDACTED] 他		
治験実施医療機関： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 他 計 18 施設		
公表文献：未公表		
治験期間：8 カ月 治験開始日：2007 年 10 月 01 日 治験終了日：2008 年 05 月 27 日	開発のフェーズ：第Ⅱ相試験	
<p>目的：</p> <p>高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象として、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検、塩酸セベラマー対照非盲検、並行群間比較試験により、ASP1585 のプラセボに対する優越性及び用量反応性を検討した。また、安全性についても検討した。塩酸セベラマーと有効性、安全性についても比較検討した。</p>		
<p>治験デザイン・治験方法：</p> <p>【治験デザイン】 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検、塩酸セベラマー対照非盲検、並行群間比較試験</p> <p>【治験方法】 被験者本人から文書同意を得た後、仮登録を行った。その後、2-3 週の washout を行い、本登録基準に合致していることを確認した後、本登録を行い、被験者は ASP1585 1.5 g/日群、3.0 g/日群、4.5 g/日群、プラセボ群又は塩酸セベラマー群のいずれかの群にランダムに割り付けられた後、治験薬の投与を開始した。被験者には治験薬が 4 週間投与された。</p>		
<p>目標被験者数：</p> <p>プラセボ群、ASP1585 1.5 g/日群、ASP1585 3.0 g/日群、ASP1585 4.5 g/日群、塩酸セベラマー群 各群 35 例、合計 175 例</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
<p><b>【設定根拠】</b></p> <p>ILYPSA 社が実施した、米国第Ⅱ相試験 (ILY-1201 試験) の Modified Intent-to-treat-Population (ランダム化された被験者のうち治験薬を1度でも投与され、ベースラインの血清リン濃度が6.0 mg/dL 以上であった被験者の集団) では、1.5 g/日 tid 群と4.5 g/日 tid 群の血清リン濃度変化量の平均はそれぞれ-1.26 mg/dL, -1.30 mg/dL であり、標準偏差はそれぞれ1.983, 1.595 であった。これらの結果をもとに症例数を設定する。</p> <p>以下の仮定のもとで、主要評価項目に対する主要な解析における閉手順の第1ステップの検定で、有意水準を両側0.05、検出力を80%とした場合の必要症例数は1群31例となるため、脱落等も考慮し、1群あたりの症例数を35例とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ASP1585 4.5 g/日群の血清リン濃度変化量の平均を米国第Ⅱ相試験と同様に-1.30 mg/dL とする。</li> <li>プラセボ群の血清リン濃度はほぼ一定として変化量の平均を0.00 mg/dL とする。</li> <li>ASP1585 4.5 g/日群、プラセボ群の標準偏差を米国第Ⅱ相試験の1.5 g/日 tid 群及び4.5 g/日 tid 群の標準偏差のほぼ平均である1.8とする。</li> <li>分散既知の正規分布のもとでの、2標本の比較における例数設計とする。</li> </ul>		
<p><b>診断及び選択・除外基準：</b></p> <p>以下の選択基準のすべてを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない高リン血症患者を対象とした。</p> <p><b>1. 選択基準 (仮登録)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>年齢：満20歳以上75歳未満の患者 (同意取得時)</li> <li>同意取得日の12週 (84日) 以上前から週3回の血液透析を受けている安定期慢性腎不全患者</li> <li>同意取得前10日以内に透析条件 (透析液Ca濃度, ダイアライザー, ドライウエイト) の変更を行っていない患者</li> <li>同意取得日の28日以上前からリン吸着薬及びリン吸着作用を有する薬剤, 食品の用法用量の変更 (新規投与を含む) を行っていない患者</li> <li>ビタミンD製剤又はカルシトニン製剤の投与を受けている場合は、少なくとも同意取得日の28日以上前から用法用量の変更 (新規投与を含む) を行っていない患者</li> <li>同意取得日の28日以上前からシナカルセト塩酸塩を使用していない患者</li> <li>治験期間中, 患者日誌を確実に記入可能と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</li> </ol>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
<p>(8) 文書による同意が得られている患者</p> <p><b>2. 除外基準 (仮登録)</b></p> <p>(1) 胃又は腸切除術 (虫垂切除術は除く) の既往, あるいは嚥下障害, 腸閉塞, 出血性消化管病変を合併している患者</p> <p>(2) 高度の便秘又は下痢が持続する患者</p> <p>(3) 同意取得日の1年以内に副甲状腺インターベンション [副甲状腺摘出術 (PTx), 経皮的エタノール注入療法 (PEIT) 等] を施行した患者</p> <p>(4) 絶食又は極度の食事制限を行っている患者</p> <p>(5) コントロール困難な高血圧 (washout 期開始日の直近3ポイントの血液透析前の血圧測定 (坐位) のすべての値が収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 120 mmHg 以上) の患者</p> <p>(6) 高度な心疾患 [うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類 Class III 以上), 広範な陳旧性心筋梗塞の既往等] を有する患者。又は同意取得前12週 (84日) 以内に脳血管疾患又は心疾患の治療のための入院歴がある患者</p> <p>(7) 重篤な肝疾患 (急性及び活動性の慢性肝炎, 肝硬変等) を合併している患者</p> <p>(8) アナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者</p> <p>(9) 塩酸セベラマーに対して過敏症の既往がある患者</p> <p>(10) 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者 (但し5年以上再発を認めない場合は組入れ可能とする)</p> <p>(11) 妊婦, 授乳婦, 妊娠の疑いのある患者, 若しくは治験期間中に妊娠を希望している患者</p> <p>(12) ASP1585 の投与を受けたことがある患者</p> <p>(13) 同意取得前12週 (84日) 以内に, 他の治験又は製造販売後臨床試験 (医療機器を含む) に参加した患者</p> <p>(14) その他, 治験責任医師等が不相当と判断した患者</p> <p><b>3. 選択基準 (本登録)</b></p> <p>(1) washout 期開始後1週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満又は, washout 期開始後2週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の患者</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
<p>(2) washout 期間中も週 3 回の血液透析を受けている患者</p> <p>(3) washout 期間中に透析条件 (透析液 Ca 濃度, ダイアライザー) の変更を行っていない患者</p> <p>(4) washout 期間中にリン吸着薬及びリン吸着作用を有する薬剤, 食品の投与を受けていない患者</p> <p>(5) washout 期間中, ビタミン D 製剤又はカルシトニン製剤の投与を受けている場合は, 同意取得日の 28 日以上前から用法用量の変更 (新規投与を含む) を行っていない患者</p> <p>(6) washout 期間中にシナカルセト塩酸塩を使用していない患者</p> <p>(7) washout 期間中の患者日誌の記入状況から, 治験薬投与期間中も患者日誌を確実に記入できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者</p> <p><b>4. 除外基準 (本登録)</b></p> <p>(1) washout 期開始後 1 週又は 2 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 10mg/dL 以上になった患者</p> <p>(2) washout 期間中に胃又は腸切除術を施行した, 又は嚥下障害, 腸閉塞, 出血性消化管病変を発症した患者</p> <p>(3) washout 期間中に持続する高度の便秘又は下痢を有する患者</p> <p>(4) washout 期間中に副甲状腺インターベンション [副甲状腺摘出術 (PTx), 経皮的エタノール注入療法 (PEIT) 等] を施行した患者</p> <p>(5) washout 期間中に絶食又は極度の食事制限を行った患者</p> <p>(6) コントロール困難な高血圧 [washout 期間中の血液透析前の血圧測定 (坐位) のうち, 2/3 を超える検査において収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 120 mmHg 以上] の患者</p> <p>(7) 高度な心疾患 [うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類 Class III 以上) 等] を有する患者。又は washout 期間中に脳血管疾患又は心疾患の治療のために入院した患者</p> <p>(8) 肝機能障害 (事前検査の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上) あるいは重篤な肝疾患 (急性及び活動性の慢性肝炎, 肝硬変等) を合併している患者</p> <p>(9) washout 期間中にアナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーを起こした患者</p> <p>(10) 悪性腫瘍の合併のある患者</p> <p>(11) washout 期間中に妊娠が判明した患者</p> <p>(12) washout 期間中に, 他の治験又は製造販売後臨床試験 (医療機器を含む) に参加した患者</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585（一般名：未定）	ページ：未定	
(13) その他，治験責任医師等が不相当と判断した患者		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)												
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定													
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定													
治験薬, 投与量及び投与方法：														
1. 治験薬及びロット番号														
被験薬														
治験薬		ロット番号												
ASP1585 カプセル 250 mg	1 カプセルに ASP1585 を 250 mg 含有する黄色の HPMC 1 号カプセル	■												
対照薬														
治験薬		ロット番号												
ASP1585 プラセボカプセル	ASP1585 を含有しない, ASP1585 カプセル 250mg と外観上識別不能な黄色の HPMC 1 号カプセル	■												
塩酸セベラマー錠 250 mg	1 錠中に塩酸セベラマーを 250 mg 含有する白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	■												
2. 投与量及び投与方法														
【二重盲検群】														
投与方法：1 回 6 カプセル, 1 日 3 回, 毎食直前に経口投与した。														
投与量：														
<ul style="list-style-type: none"> <li>ASP1585 1.5 g/日群：ASP1585 として 1.5 g/日 (1 回 0.5 g 1 日 3 回)</li> <li>ASP1585 3.0 g/日群：ASP1585 として 3.0 g/日 (1 回 1.0 g 1 日 3 回)</li> <li>ASP1585 4.5 g/日群：ASP1585 として 4.5 g/日 (1 回 1.5 g 1 日 3 回)</li> <li>プラセボ群：ASP1585 プラセボ</li> </ul>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>組み合わせ (1 回あたり)</th> <th>回数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASP1585 1.5 g/日群</td> <td>●●○○○○</td> <td rowspan="4">×1 日 3 回</td> </tr> <tr> <td>ASP1585 3.0 g/日群</td> <td>●●●●○○</td> </tr> <tr> <td>ASP1585 4.5 g/日群</td> <td>●●●●●●</td> </tr> <tr> <td>ASP1585 プラセボ群</td> <td>○○○○○○</td> </tr> </tbody> </table>			投与群	組み合わせ (1 回あたり)	回数	ASP1585 1.5 g/日群	●●○○○○	×1 日 3 回	ASP1585 3.0 g/日群	●●●●○○	ASP1585 4.5 g/日群	●●●●●●	ASP1585 プラセボ群	○○○○○○
投与群	組み合わせ (1 回あたり)	回数												
ASP1585 1.5 g/日群	●●○○○○	×1 日 3 回												
ASP1585 3.0 g/日群	●●●●○○													
ASP1585 4.5 g/日群	●●●●●●													
ASP1585 プラセボ群	○○○○○○													
●：ASP1585 カプセル 250 mg, ○：ASP1585 プラセボカプセル														
【塩酸セベラマー群】														
投与方法：以下の用法・用量に従い, 1 日 3 回, 毎食直前に経口投与した。														
(開始時用量)														
<ul style="list-style-type: none"> <li>本登録基準を満たした時点の血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満の場合:塩酸セベラマーとして 3.0 g/日 (1 回 1.0 g 1 日 3 回)。</li> </ul>														

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
<p>・ 本登録基準を満たした時点の血清リン濃度が 8.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満の場合：塩酸セベラマーとして 6.0 g/日 (1回 2.0 g 1日 3回)                  (用量増減手順)                  開始時用量は 2 週間維持し、投与開始 2 週後及び 3 週後に用量の調整を行った。                  用量の調整は投与開始 1 週後及び 2 週後の血清リン濃度及び有害事象の発現等を勘案し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により投与量の増減あるいは維持を決定することとした。増減量は塩酸セベラマーとして 1 回 1 錠 (250 mg) 又は 2 錠 (500 mg) (750 mg/日又は 1.5 g/日) とした。なお、血清リン濃度の目標値は 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 未満とした。</p> <p><b>【用量設定根拠】</b></p> <p>米国第Ⅱ相試験 (ILY-1201 試験) 成績において、最低用量である 1.5g/日 tid 群の投与終了時のベースラインからの血清リン濃度変化量は、-1.28 mg/dL であった。この結果を類薬である塩酸セベラマーの国内第Ⅱ相試験成績と比較した結果、ASP1585 1.5 g/日 tid 群と塩酸セベラマーの 3.0 g/日群がほぼ同程度の血清リン濃度低下効果を示していると考えられた。よって、1.5 g/日が日本人における初期用量として選択される可能性があるかと判断し、最低用量に設定した。</p> <p>また、米国第Ⅱ相試験 (ILY-1201 試験) の 1 日 3 回投与群においては、用量の増加に伴い服薬コンプライアンスが不良な症例の割合が増加していた (平均服薬コンプライアンスは 1.5 g/日 tid 群 85%、4.5 g/日 tid 群 80%、9.0 g/日 tid 群 71%)。しかしながら、平均服薬コンプライアンスを元に算出した推定服薬量と血清リン濃度低下量の関係から、本剤は用量依存的な血清リン濃度低下効果を示すと考えられ、ASP1585 の 6 g/日を投与した時の血清リン濃度低下量は 2.0 mg/dL 前後と予想された。2 mg/dL 程度の血清リン濃度の低下が得られた場合、ベースラインの血清リン濃度が 8 mg/dL の患者で、本邦のガイドラインの管理目標値上限の 6 mg/dL まで血清リン値を低下させることができると考えられることから臨床的に意義のある変化量であると考えられた。一方、塩酸セベラマーの国内及び海外成績比較においては、日本人の方が外国人よりも強い血清リン濃度低下効果を示す可能性が示唆されている。したがって、本薬においては 4.5 g/日を上限として試験を実施し、用量反応関係とプラセボに対する優越性を検証することにより、第Ⅲ相試験の開始時用量を選択できると考えられた。一方、安全性においては、米国で実施された臨床試験において、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験では最高用量 15g/日、透析患者を対象とした第Ⅱ相試験では最高用量 9 g/日までの検討が行われている。これらの試験においては安全性上の大きな問題は認められておらず、副作用の種類、発現率についても用量間に大きな差は認めなかった。</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585（一般名：未定）	ページ：未定	
<p>以上のことから、本試験においては4.5 g/日を高用量群として設定することとした。</p> <p>3.0 g/日群については、1.5 g/日と4.5 g/日の中間用量であり、同投与量で投与を開始する塩酸セベラマー群と比較できる投与群として設定することとした。</p> <p><b>【用法設定根拠】</b></p> <p>投与方法については、本薬は食事に含まれるリン酸を消化管内で吸着し、体内へのリン酸吸収を阻害することによって血清リン濃度を低下させる薬剤であることから、毎食直前に服用することにより最大薬効が発揮されることが考えられる。したがって、1日3回、毎食直前に経口投与を行うこととした。</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
評価期間： 評価期間前観察期間：2-3 週間 治験薬投与期間：4 週間		
併用治療（薬剤及び療法）： 1. 併用禁止薬，併用禁止療法 有効性評価に影響を及ぼすと考えられる下記薬剤及び療法は washout 期開始から治療期間終了まで禁止した。治験のために中止する場合は同意取得後に行った。 (1) Ca 製剤，Al 製剤，Mg 製剤等，リン結合作用を有する薬剤 (2) 塩酸セベラマー（本治験薬を除く） (3) ニセリトロールなどの血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤（ニセリトロール，コレスチミド，コレスチラミン，ニコチン酸アミド） (4) カルシウム受容体作動薬（シナカルセト塩酸塩） (5) その他，リン結合作用を有する薬剤，食品（酢酸カルシウム，卵殻カルシウム，通電処理蠣殻粉末等） (6) 副甲状腺インターベンション [副甲状腺摘出術 (PTx)，経皮的エタノール注入療法 (PEIT) 等] (7) 他の治験薬，製造販売後臨床試験薬（医療機器を含む） 2. 併用制限薬，併用制限療法 (1) 活性型ビタミン D 製剤，カルシトニン製剤 同意取得日の 28 日以上前から用法用量の変更（新規投与を含む）を行っていない場合は併用可能としたが，治験期間中は用法・用量の変更（新規投与を含む）は行わないこととした。 (2) 食事療法 washout 期開始から治療期間終了まで変更しないこととした。 3. 併用注意薬剤 以下の薬剤はなるべく併用を避けることとした。やむを得ず併用する場合は十分注意して使用することとした。 【二重盲検群】 (1) 併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性のある薬剤		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ジゴキシン：ジギタリス中毒の症状（嘔気，嘔吐，不整脈等）があらわれることがあるので，消化器・神経系自覚症状，心電図，血中濃度測定等必要に応じ観察するとともに血清電解質（カリウム，マグネシウム，カルシウム），甲状腺機能等の誘因に注意することとした。</li> <li>・ ワルファリン：併用する場合には凝血能の変動に十分注意しながら投与することとした。</li> </ul> <p>(2) 併用薬剤の血中濃度を低下させる可能性のある薬剤 シプロフロキサシン，アトルバスタチン，エナラプリル，ベラパミル</p> <p><b>【塩酸セベラマー群】</b></p> <p>(1) 併用薬剤の血中濃度を低下させる可能性のある薬剤 シプロフロキサシン</p> <p>(2) 抗てんかん剤，不整脈用剤等安全性及び有効性に臨床上重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤（併用する場合は，可能な限り間隔をあけて投与し，併用薬の副作用の変化についても慎重に観察することとした）。</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表  申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	(審査当局使用欄)
商品名：未定	ページ：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)		

## 評価項目、評価スケジュール及び評価基準：

	同意取得	washout 期			治療期					中止時
		1	2	3 <sup>5)</sup>	4	5	6	7	8	
来院回数 (治療期開始日からの週数)		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	
(治療期開始日からの日数)		-21	-14	-7	0	7	14	21	28	
同意取得	○									
被験者背景	○									
選択・除外基準の確認	○				○					
仮登録		○								
本登録・割り付け					○					
治験薬処方					○	○	○	○		
患者日誌 服薬状況確認						○	○	○	○	○
患者日誌 排便の有無確認			○	○	○	○	○	○	○	○
血圧 <sup>1)</sup>		○			○	○	○	○	○	○
体重 <sup>2)</sup>		○			○	○	○	○	○	○
12誘導心電図					○				○	○
透析時間		○			○				○	○
透析条件の確認		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 <sup>1)</sup>		○			○		○		○	○
血液ガス検査 (体外循環血) <sup>1),4)</sup>					○				○	○
血液生化学検査(1) <sup>1)</sup>		◎	◎ <sup>5)</sup>	◎ <sup>5)</sup>	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血液生化学検査(2) <sup>1),3)</sup>		◎			◎		◎		◎	◎
血液生化学検査(3) <sup>1)</sup>					◎				◎	◎
血液凝固能検査 <sup>1)</sup>					◎				◎	◎
ビタミン関連検査 <sup>1)</sup>					◎				◎	◎
血液妊娠検査 (女性被験者のみ) <sup>1)</sup>		◎							◎	◎
有害事象						○	○	○	○	○

◎：中央測定項目

- 血液学的検査 (院内測定)：白血球数，赤血球数，Hb，Ht，血小板数
- 血液ガス検査 (体外循環血) (院内測定)：pH，HCO<sub>3</sub>，pO<sub>2</sub>，pCO<sub>2</sub>
- 血液生化学検査(1)：P，補正 Ca，Alb
- 血液生化学検査(2)：総タンパク，AST，ALT，LDH，ALP，総コレステロール，HDL-コレステロール，LDL-コレステロール，中性脂肪，総ビリルビン，BUN，血清クレアチニン，尿酸，電解質 (Na，K，Cl，Mg)，intact PTH 濃度，whole PTH 濃度
- 血液生化学検査(3)：Fe，UIBC，Cu，Zn，総胆汁酸，葉酸，ALP 分画，骨型 ALP，オステオカルシン，TRACP-5b
- 血液凝固能検査：PT (秒)，PT (%)，APTT
- ビタミン関連検査：ビタミン A，1,25(OH)<sub>2</sub>D，25(OH)D，ビタミン E
- 妊娠検査 (血液検査)：hCG (女性被験者のみ)

## 【注釈】

- 1) 血圧測定 (坐位) 及び採血は透析前に実施する。
- 2) 体重測定は，washout 期開始日，治療期開始日及び治験薬投与開始後 28 日 (又は中止時) は透析前と透析終了後に測定する。治験薬投与開始後 7 日，14 日，21 日は透析前のみ測定する。
- 3) BUN については washout 期開始日，治療期開始日及び治験薬投与開始後 28 日 (又は中止時) は透析終了後も測定する。
- 4) 血液ガス検査 (体外循環血) は実施可能な施設のみ，院内で実施する。
- 5) washout 期開始後 1 週の血清リン濃度が 8.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった被験者について，来院回数 3 回目をスキップして本登録を行う。washout 期開始後 1 週の血清リン濃度が 8.0 mg/dL 未満であった被験者については，washout 期開始後 2 週の血清リン濃度を確認し，血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満である被験者について本登録を行う。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
<p>1. 有効性：</p> <p>主要評価項目 投与終了時（投与4週後又は投与中止時）の血清リン濃度の投与開始時（0週）からの変化量</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血清リン濃度の経時的推移</li> <li>・ 血清リン濃度の目標値（3.5–6.0 mg/dL）達成率及び達成時期</li> <li>・ 血清補正 Ca 濃度* の経時的推移</li> <li>・ Ca×P 積の経時的推移</li> <li>・ intact PTH の経時的推移</li> </ul> <p>* Payne の式〔補正カルシウム（mg/dL）=実測 Ca + (4–Alb)〕を用いた。</p> <p>2. 安全性：</p> <p>バイタルサイン，有害事象，臨床検査値</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
<p><b>1. 解析対象集団：</b></p> <p>(1) Full analysis set (FAS)              治験薬を1回以上服用し、有効性に関する評価項目が1項目でも測定されている症例による集団をFASとした。</p> <p>(2) Per protocol set (PPS)              FASに含まれる症例のうち、PPSは以下の基準を満たす症例とした。</p> <p>1) 選択基準に違反していない。              2) 有効性の評価に影響を与える可能性のある除外基準に抵触していない。</p> <p>(3) 安全性解析対象集団 Safety analysis set (SAF)              治験薬を1回以上服用した症例の集団をSAFとした。</p> <p><b>2. 被験者背景及びその他の基準値：</b></p> <p>FAS, PPS及び安全性解析対象について以下の解析を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各群について、被験者背景項目及び0週における有効性評価項目について要約統計量等を示した。</li> <li>データの性質に応じた適切な検定方法 [<math>\chi^2</math>検定 (分類データ), 分散分析 (連続データ)] を用い、二重盲検群 [プラセボ群, 各ASP1585群 (1.5, 3.0, 4.5 g/日群)] 間の不均衡の有無を検討した。その際、有意水準は両側0.05を目安とした。</li> </ul> <p><b>3. 有効性 (主要評価項目)：</b></p> <p>投与群を因子、投与開始時の血清リン濃度の値を共変量とした共分散分析において、回帰モデルのもとでのt検定により、以下の順番で閉手順検定を行った。</p> <p>(1) ASP1585 4.5 g/日群とプラセボ群との比較              (2) ASP1585 3.0 g/日群とプラセボ群との比較              (3) ASP1585 1.5 g/日群とプラセボ群との比較</p> <p>検定の有意水準は両側0.05とした。</p> <p><b>4. 安全性：</b></p> <p>有害事象、副作用の発現の有無について、度数集計を行った。また、器官分類別及び症状別に度数集計を行った。臨床検査値等の推移を集計した。</p>		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未定	
有効成分名： ASP1585 (一般名：未定)	ページ：未定	
報告書の日付：2011年2月18日		

結果

1. 被験者の内訳及び解析対象集団：

(1) 被験者の内訳

本治験では、治験参加の同意が得られた 211 例のうち 55 例が本登録前に脱落し、156 例が二重盲検群又は塩酸セベラマー群のいずれかに割り付けられた。このうち、治験薬投与完了例は、プラセボ群 23 例、1.5 g/日群 29 例、3.0 g/日群 27 例、4.5 g/日群 28 例、塩酸セベラマー群 29 例の計 136 例であった。割り付け後の治験中止の主な理由及び被験者数は、同意の撤回 9 例（プラセボ群 3 例、ASP1585 群 5 例、塩酸セベラマー群 1 例）、効果不十分 5 例（プラセボ群 5 例）及び有害事象 4 例（プラセボ群 1 例、ASP1585 群 3 例）であった（図 1）。

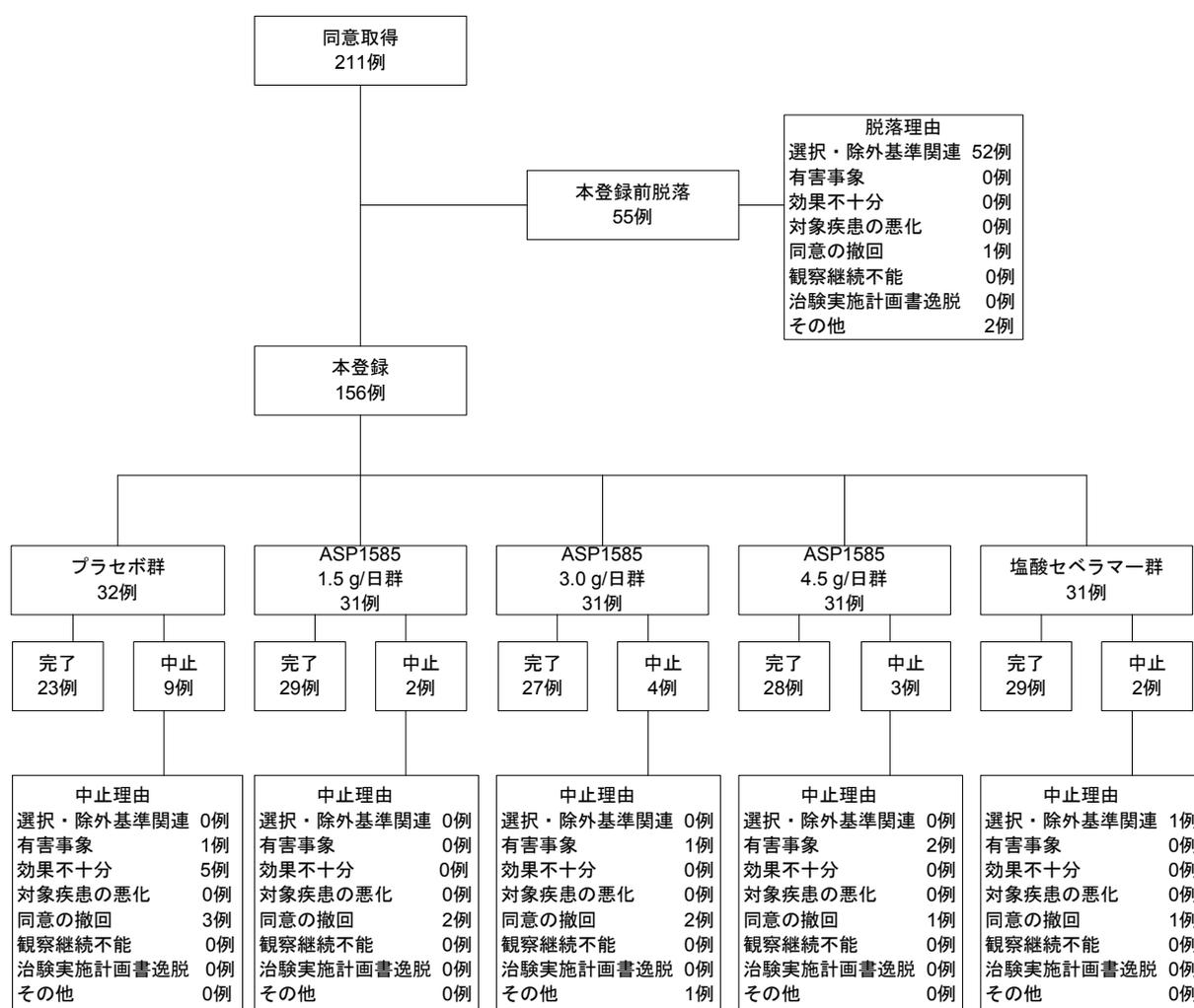


図 1 被験者の内訳

## (2) 解析対象集団の内訳

本治験の FAS 及び安全性解析対象例はプラセボ群 32 例, 1.5 g/日群 31 例, 3.0 g/日群 31 例, 4.5 g/日群 31 例, 塩酸セベラマー群 30 例であった。FAS 及び安全性解析除外例は塩酸セベラマー群の 1 例のみであり, 治験薬が投与されていないため除外とした。また, PPS 除外例は, プラセボ群 2 例, 1.5 g/日群 1 例及び塩酸セベラマー群 1 例であり, 主な PPS 除外理由は服薬コンプライアンス不十分であった (表 1)。

表 1 解析対象集団の内訳

項目	投与群	プラセボ群 (N=32)	ASP1585 1.5g/日群 (N=31)	ASP1585 3.0g/日群 (N=31)	ASP1585 4.5g/日群 (N=31)	塩酸セベ ラマー群 (N=31)
FAS	除外	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)
	採用	32(100.0%)	31(100.0%)	31(100.0%)	31(100.0%)	30(96.8%)
PPS	除外	2(6.3%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)
	採用	30(93.8%)	30(96.8%)	31(100.0%)	31(100.0%)	30(96.8%)
安全性	除外	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)
	採用	32(100.0%)	31(100.0%)	31(100.0%)	31(100.0%)	30(96.8%)

## 2. 人口統計学的及び他の基準値の特性：

本治験の被験者背景の要約統計量を表 2 及び表 3 に示した。

二重盲検群のいずれの群も男性被験者の割合が 60%以上であり、65 歳未満の被験者の割合が 70%以上であった。また、塩酸セベラマー群では男性被験者の割合は 73.3%であり、65 歳未満の被験者の割合は 66.7%であった。原疾患では二重盲検群、塩酸セベラマー群のいずれも慢性糸球体腎炎が最も多かった。

表 2 人口統計学的データ（二重盲検群）：FAS 及び安全性解析対象例

項目	投与群	プラセボ群	ASP1585 1.5g/ 日群	ASP1585 3.0g/ 日群	ASP1585 4.5g/ 日群	合計	検定
性別	男性	21(65.6%)	23(74.2%)	19(61.3%)	19(61.3%)	82(65.6%)	$\chi^2=1.525$ , df=3, P=0.677 [1]
	女性	11(34.4%)	8(25.8%)	12(38.7%)	12(38.7%)	43(34.4%)	
	合計	32	31	31	31	125	
年齢 (歳)	20 以上 30 未満	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
	30 以上 40 未満	3(9.4%)	2(6.5%)	1(3.2%)	1(3.2%)	7(5.6%)	
	40 以上 50 未満	7(21.9%)	5(16.1%)	6(19.4%)	3(9.7%)	21(16.8%)	
	50 以上 60 未満	6(18.8%)	14(45.2%)	8(25.8%)	14(45.2%)	42(33.6%)	
	60 以上 70 未満	15(46.9%)	9(29.0%)	10(32.3%)	10(32.3%)	44(35.2%)	
	70 以上 75 未満	1(3.1%)	1(3.2%)	6(19.4%)	3(9.7%)	11(8.8%)	
	合計	32	31	31	31	125	
	65 未満	27(84.4%)	24(77.4%)	22(71.0%)	24(77.4%)	97(77.6%)	
65 以上	5(15.6%)	7(22.6%)	9(29.0%)	7(22.6%)	28(22.4%)		
合計	32	31	31	31	125		
原疾患	慢性糸球体腎炎	16(50.0%)	12(38.7%)	14(45.2%)	15(48.4%)	57(45.6%)	$\chi^2=5.965$ , df=12, P=0.918 [1]
	糖尿病性腎症	7(21.9%)	10(32.3%)	8(25.8%)	6(19.4%)	31(24.8%)	
	慢性腎盂腎炎	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
	のう胞腎	3(9.4%)	0(0.0%)	3(9.7%)	2(6.5%)	8(6.4%)	
	腎硬化症	3(9.4%)	4(12.9%)	3(9.7%)	3(9.7%)	13(10.4%)	
	その他	3(9.4%)	5(16.1%)	3(9.7%)	5(16.1%)	16(12.8%)	
合計	32	31	31	31	125		
ドライウエイト (kg)	40 未満	0(0.0%)	4(12.9%)	0(0.0%)	1(3.2%)	5(4.0%)	
	40 以上 50 未満	9(28.1%)	3(9.7%)	7(22.6%)	5(16.1%)	24(19.2%)	
	50 以上 60 未満	12(37.5%)	8(25.8%)	12(38.7%)	15(48.4%)	47(37.6%)	
	60 以上 70 未満	5(15.6%)	5(16.1%)	11(35.5%)	9(29.0%)	30(24.0%)	
	70 以上 80 未満	4(12.5%)	7(22.6%)	1(3.2%)	1(3.2%)	13(10.4%)	
	80 以上	2(6.3%)	4(12.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(4.8%)	
合計	32	31	31	31	125		
透析歴 (ヶ月)	6 未満	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
	6 以上 12 未満	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
	12 以上 36 未満	6(18.8%)	6(19.4%)	5(16.1%)	8(25.8%)	25(20.0%)	
	36 以上 60 未満	3(9.4%)	7(22.6%)	8(25.8%)	5(16.1%)	23(18.4%)	
	60 以上 120 未満	9(28.1%)	5(16.1%)	10(32.3%)	8(25.8%)	32(25.6%)	
	120 以上 240 未満	11(34.4%)	11(35.5%)	5(16.1%)	6(19.4%)	33(26.4%)	
	240 以上	3(9.4%)	2(6.5%)	3(9.7%)	4(12.9%)	12(9.6%)	
合計	32	31	31	31	125		

表 3 人口統計学的データ（二重盲検群合計及び塩酸セベラマー群）：FAS 及び安全性解析対象例

項目	投与群	二重盲検群	非盲検群 (塩酸セベラマー)	合計
性別	男性	82(65.6%)	22(73.3%)	104(67.1%)
	女性	43(34.4%)	8(26.7%)	51(32.9%)
	合計	125	30	155
年齢 (歳)	20 以上 30 未満	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	30 以上 40 未満	7(5.6%)	3(10.0%)	10(6.5%)
	40 以上 50 未満	21(16.8%)	6(20.0%)	27(17.4%)
	50 以上 60 未満	42(33.6%)	9(30.0%)	51(32.9%)
	60 以上 70 未満	44(35.2%)	9(30.0%)	53(34.2%)
	70 以上 75 未満	11(8.8%)	3(10.0%)	14(9.0%)
	合計	125	30	155
	合計	125	30	155
原疾患	慢性糸球体腎炎	57(45.6%)	15(50.0%)	72(46.5%)
	糖尿病性腎症	31(24.8%)	5(16.7%)	36(23.2%)
	慢性腎盂腎炎	0(0.0%)	1(3.3%)	1(0.6%)
	のう胞腎	8(6.4%)	3(10.0%)	11(7.1%)
	腎硬化症	13(10.4%)	3(10.0%)	16(10.3%)
	その他	16(12.8%)	3(10.0%)	19(12.3%)
	合計	125	30	155
ドライウエイト (kg)	40 未満	5(4.0%)	1(3.3%)	6(3.9%)
	40 以上 50 未満	24(19.2%)	0(0.0%)	24(15.5%)
	50 以上 60 未満	47(37.6%)	14(46.7%)	61(39.4%)
	60 以上 70 未満	30(24.0%)	12(40.0%)	42(27.1%)
	70 以上 80 未満	13(10.4%)	3(10.0%)	16(10.3%)
	80 以上	6(4.8%)	0(0.0%)	6(3.9%)
	合計	125	30	155
透析歴 (ヶ月)	6 未満	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	6 以上 12 未満	0(0.0%)	1(3.3%)	1(0.6%)
	12 以上 36 未満	25(20.0%)	7(23.3%)	32(20.6%)
	36 以上 60 未満	23(18.4%)	5(16.7%)	28(18.1%)
	60 以上 120 未満	32(25.6%)	9(30.0%)	41(26.5%)
	120 以上 240 未満	33(26.4%)	7(23.3%)	40(25.8%)
	240 以上	12(9.6%)	1(3.3%)	13(8.4%)
	合計	125	30	155

### 3. 治験薬の曝露：

本治験の投与群別の投与期間及び服薬率を表 4 及び表 5 に示した。

本治験の投与期間の平均値は 24.4–28.0 日であり、プラセボ群で短い傾向がみられたものの、ASP1585 投与群及び塩酸セベラマー投与群では同程度であった。また、服薬率の平均値は 95%–99% であり、ASP1585 投与群及び塩酸セベラマー投与群では、いずれも 97% 以上であった。なお、塩酸セベラマーの初期投与量は 3 g/日が 12/30 例 (40%)、6 g/日が 18/30 例 (60%) であり、治験期間中に用量変更した被験者は初期投与量 3 g/日の被験者では増量 1 例、減量 1 例であり、初期投与量 6 g/日の被験者では増量 1 例であった。また、塩酸セベラマーの治療期の平均投与量は約 4.8 g/日であった。

表 4 治験薬の服薬状況：投与期間（日）：FAS

投与群	例数	平均値	標準偏差
プラセボ群	32	24.4	7.88
ASP1585 1.5g/日群	31	27.7	3.85
ASP1585 3.0g/日群	31	26.5	6.15
ASP1585 4.5g/日群	31	27.2	5.35
塩酸セベラマー群	30	28.0	3.81

表 5 治験薬の服薬状況：服薬率（%）：FAS

投与群	例数	平均値	標準偏差
プラセボ群	32	95.45	10.666
ASP1585 1.5g/日群	30	98.93	2.266
ASP1585 3.0g/日群	31	98.26	4.297
ASP1585 4.5g/日群	31	97.11	6.237
塩酸セベラマー群	30	97.39	4.716

### 4. 有効性：

#### (1) 主要評価項目

● 血清リン濃度の投与開始時（0 週）から投与終了時（投与 4 週後又は投与中止時）の変化量  
FAS で投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量に関して調整済み平均値を表 6、要約統計量を表 7、平均値と標準偏差のプロットを図 2 及び図 3 に示した。

投与終了時の血清リン濃度の変化量の調整済み平均値は、プラセボ群で 0.24 mg/dL、1.5 g/日群で -0.75 mg/dL、3.0 g/日群で -1.32 mg/dL、4.5 g/日群で -1.80 mg/dL であり、ASP1585 はいずれの用量でもプラセボと比較して有意な血清リン濃度の低下を示すとともに、用量依存的に血清リン濃度を低下させた。なお、投与終了時の血清リン濃度の変化量の平均値は、プラセボ群で 0.23 mg/dL、1.5g/日群で -0.76 mg/dL、3.0 g/日群で -1.34 mg/dL、4.5 g/日群で -1.75 mg/dL、塩酸セベラマー群で -2.32 mg/dL であった。

表 6 投与終了時の血清リン濃度 (mg/dL) の投与開始時 (0 週) からの変化量 (調整済み平均値) : FAS

投与群	調整済み平均 <sup>1)</sup>	調整済み平均の標準誤差	調整済み平均の信頼下限	調整済み平均の信頼上限	調整済み平均の差	調整済み平均の差の信頼下限	調整済み平均の差の信頼上限	プラセボ群との比較の P 値 (t 検定 <sup>2)</sup> )
プラセボ群	0.24	0.206	-0.16	0.65				
ASP1585 1.5g/日群	-0.75	0.209	-1.16	-0.33	-0.99	-1.57	-0.41	<0.001
ASP1585 3.0g/日群	-1.32	0.209	-1.74	-0.91	-1.56	-2.15	-0.98	<0.001
ASP1585 4.5g/日群	-1.80	0.210	-2.21	-1.38	-2.04	-2.62	-1.46	<0.001

1) 投与開始時 (0 週) の血清リン濃度の値による調整

2) 検定は有意水準 0.05 のもとで閉手順 (閉手順の順序は ASP1585 4.5g/日群, ASP1585 3.0g/日群, ASP1585 1.5g/日群)

表 7 投与終了時の血清リン濃度 (mg/dL) の投与開始時 (0 週) からの変化量 (要約統計量) : FAS

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
プラセボ群	32	0.23	1.326	-3.5	3.8	0.45	-0.55	1.00
ASP1585 1.5g/日群	31	-0.76	1.055	-3.2	1.2	-0.70	-1.20	-0.30
ASP1585 3.0g/日群	31	-1.34	1.141	-3.3	0.7	-1.60	-2.30	-0.40
ASP1585 4.5g/日群	31	-1.75	1.211	-4.9	1.0	-1.80	-2.30	-1.00
塩酸セベラマー群	30	-2.32	1.310	-4.7	-0.1	-2.25	-3.20	-1.20

血清リン濃度の投与開始時 (0週) からの変化量 (FAS解析対象例)

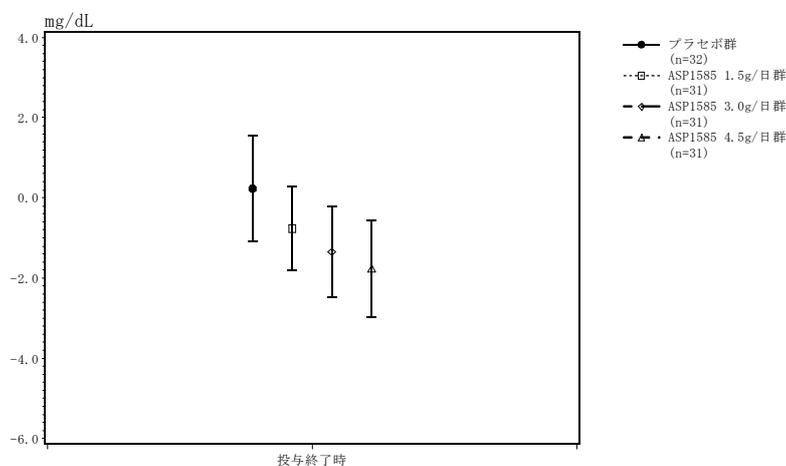


図 2 血清リン濃度の投与開始時から投与終了時の変化量 (二重盲検群の平均値及び標準偏差) : FAS

血清リン濃度の投与開始時（0週）からの変化量（FAS解析対象例）

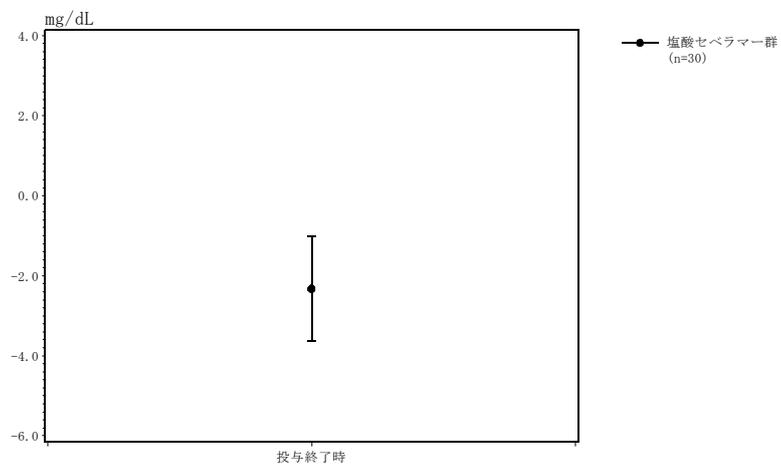


図 3 血清リン濃度の投与開始時から投与終了時の変化量（塩酸セベラマー群の平均値及び標準偏差）：FAS

(2) 副次評価項目

● 血清リン濃度の経時的推移

血清リン濃度の推移を図 4, 図 5 及び表 8 に示した。

二重盲検群では washout 期開始前の各群の血清リン濃度の平均値は 5.59–5.99 mg/dL であった。washout により血清リン濃度は上昇し、0 週時の各群の平均値は 7.95–8.25 mg/dL であった。治験薬投与開始後、プラセボ群では血清リン濃度はやや上昇し、投与終了時の平均値は 8.43 mg/dL であった。ASP1585 群では、いずれも投与 1 週間後には血清リン濃度の低下が認められ、1.5 g/日群では投与 1 週間後以降、ほぼ一定に推移し投与終了時の血清リン濃度の平均値は 7.45 mg/dL であった。3.0 g/日群及び 4.5 g/日群では投与 2 週間後以降、ほぼ一定に推移し投与終了時の血清リン濃度の平均値は、3.0 g/日群で 6.90 mg/dL、4.5 g/日群で 6.19 mg/dL であった。なお、塩酸セベラマー群では、washout 期開始前の血清リン濃度の平均値は 5.83 mg/dL であり、washout により 0 週では 8.26 mg/dL に上昇した。血清リン濃度は投与 1 週間後に低下が認められ、それ以降一定に推移し、投与終了時の血清リン濃度の平均値は 5.94 mg/dL であった。

血清リン濃度 (FAS解析対象例)

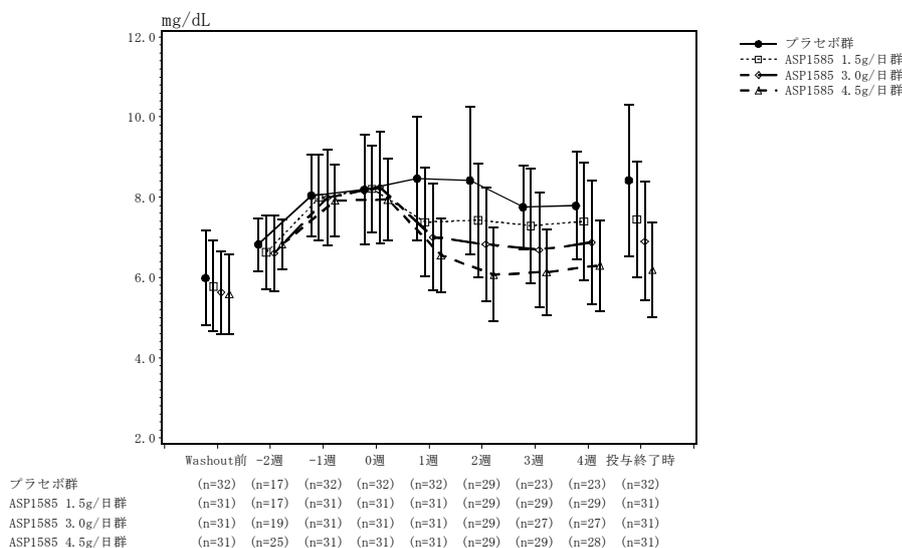


図 4 血清リン濃度の推移 (二重盲検群) : FAS

血清リン濃度 (FAS解析対象例)

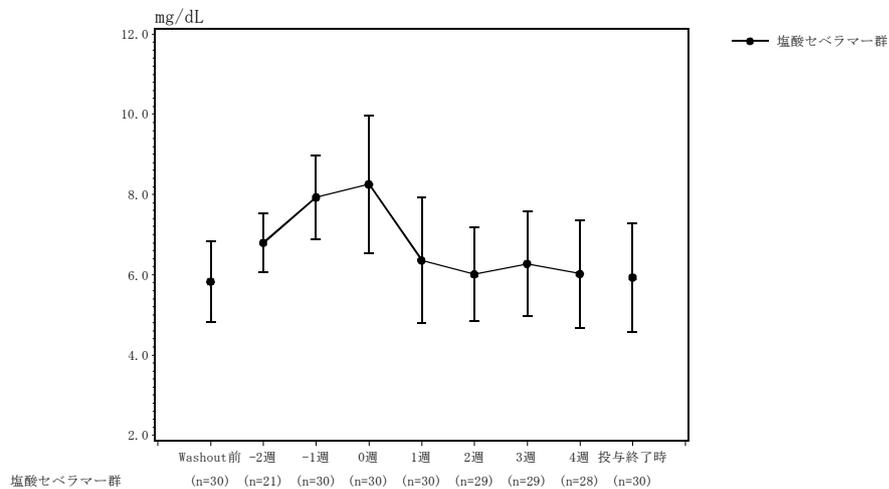


図 5 血清リン濃度の推移 (塩酸セベラマー群) : FAS

表 8 血清リン濃度 (mg/dL) の推移 : FAS

投与群	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第1四分位点	第3四分位点
プラセボ群	Washout 前	32	5.99	1.181	4.4	9.2	5.85	5.20	6.65
	-2 週	17	6.83	0.656	5.5	7.6	6.90	6.60	7.20
	-1 週	32	8.04	1.025	6.0	9.8	8.10	7.25	8.85
	0 週	32	8.19	1.370	5.8	11.1	8.10	7.00	9.15
	1 週	32	8.47	1.542	5.5	11.5	8.40	7.35	9.60
	2 週	29	8.42	1.839	5.9	14.9	8.00	7.20	9.10
	3 週	23	7.76	1.045	6.2	9.8	7.50	6.80	8.60
	4 週	23	7.79	1.347	5.5	11.0	7.50	6.80	8.70
	投与終了時	32	8.43	1.884	5.5	14.9	8.00	7.05	9.65
ASP1585 1.5g/日群	Washout 前	31	5.78	1.124	2.3	8.1	5.90	5.20	6.40
	-2 週	17	6.64	0.923	4.4	7.9	6.80	6.40	7.20
	-1 週	31	7.99	1.055	6.2	9.5	8.40	7.00	8.80
	0 週	31	8.21	1.092	5.6	9.9	8.20	7.60	9.10
	1 週	31	7.39	1.352	4.0	9.2	7.80	6.10	8.50
	2 週	29	7.43	1.411	4.7	9.8	7.70	6.30	8.60
	3 週	29	7.29	1.421	4.0	9.9	7.10	6.40	8.00
	4 週	29	7.40	1.467	5.0	9.7	7.70	6.50	8.80
	投与終了時	31	7.45	1.430	5.0	9.7	7.70	6.50	8.80
ASP1585 3.0g/日群	Washout 前	31	5.63	1.026	3.2	7.4	5.60	4.90	6.50
	-2 週	19	6.61	0.950	5.1	7.8	6.80	5.80	7.50
	-1 週	31	7.99	1.199	6.0	9.5	8.30	6.70	9.20
	0 週	31	8.25	1.404	6.2	11.8	8.20	7.00	9.30
	1 週	31	7.01	1.327	5.3	10.6	7.00	5.80	7.50
	2 週	29	6.83	1.418	3.7	9.9	6.70	5.80	7.80
	3 週	27	6.70	1.430	3.5	9.5	6.80	5.60	7.60
	4 週	27	6.87	1.541	3.6	9.5	6.90	5.90	8.10
	投与終了時	31	6.90	1.484	3.6	9.5	6.90	6.00	8.10
ASP1585 4.5g/日群	Washout 前	31	5.59	0.993	4.2	7.8	5.30	4.90	6.10
	-2 週	25	6.83	0.625	5.6	7.8	6.90	6.40	7.40
	-1 週	31	7.92	0.904	6.1	9.4	8.10	7.30	8.60
	0 週	31	7.95	1.017	5.9	10.1	7.90	7.10	8.40
	1 週	31	6.56	0.927	4.7	8.1	6.60	5.90	7.20
	2 週	29	6.07	1.170	3.4	8.8	6.00	5.40	6.60
	3 週	29	6.14	1.076	3.8	8.4	6.20	5.60	6.90
	4 週	28	6.31	1.131	4.2	9.3	6.20	5.55	6.95
	投与終了時	31	6.19	1.170	3.8	9.3	6.20	5.50	6.90
塩酸セベラマー群	Washout 前	30	5.83	1.013	3.9	8.2	5.75	5.20	6.40
	-2 週	21	6.80	0.734	5.1	8.1	6.80	6.60	7.10
	-1 週	30	7.93	1.037	6.2	9.5	8.20	6.80	8.60
	0 週	30	8.26	1.724	5.6	12.3	7.70	7.00	9.20
	1 週	30	6.36	1.554	3.8	10.3	6.25	5.30	7.20
	2 週	29	6.01	1.183	3.8	8.1	6.00	5.00	7.00
	3 週	29	6.28	1.304	3.4	10.7	6.20	5.60	6.80
	4 週	28	6.03	1.346	3.5	9.4	5.95	4.95	6.65
	投与終了時	30	5.94	1.363	3.5	9.4	5.85	4.90	6.60

● 血清リン濃度の目標値（3.5–6.0 mg/dL）達成率及び達成時期

治験薬投与開始時から投与終了時までの血清リン濃度目標値達成率を表 9 に示した。

ASP1585 群及び塩酸セベラマー群では、投与 1 週後には血清リン濃度の目標値達成率の増加が認められた。また、投与終了時の血清リン濃度目標値達成率は、プラセボ群で 3.1%，1.5 g/日群で 22.6%，3.0 g/日群で 32.3%，4.5 g/日群で 41.9%であり、用量依存的に血清リン濃度目標値達成率が増加した。なお、塩酸セベラマー群における投与終了時の血清リン濃度目標値達成率は 60.0%であった。

表 9 血清リン濃度目標値（3.5–6.0 mg/dL）達成率：FAS

投与群	時点	3.5 未満	3.5 以上 6.0 以下	6.0 を超える	合計
プラセボ群	0 週	0(0.0%)	1(3.1%)	31(96.9%)	32
	1 週	0(0.0%)	1(3.1%)	31(96.9%)	32
	2 週	0(0.0%)	1(3.4%)	28(96.6%)	29
	3 週	0(0.0%)	0(0.0%)	23(100.0%)	23
	4 週	0(0.0%)	1(4.3%)	22(95.7%)	23
	投与終了時	0(0.0%)	1(3.1%)	31(96.9%)	32
ASP1585 1.5g/日群	0 週	0(0.0%)	2(6.5%)	29(93.5%)	31
	1 週	0(0.0%)	7(22.6%)	24(77.4%)	31
	2 週	0(0.0%)	5(17.2%)	24(82.8%)	29
	3 週	0(0.0%)	5(17.2%)	24(82.8%)	29
	4 週	0(0.0%)	7(24.1%)	22(75.9%)	29
	投与終了時	0(0.0%)	7(22.6%)	24(77.4%)	31
ASP1585 3.0g/日群	0 週	0(0.0%)	0(0.0%)	31(100.0%)	31
	1 週	0(0.0%)	8(25.8%)	23(74.2%)	31
	2 週	0(0.0%)	10(34.5%)	19(65.5%)	29
	3 週	0(0.0%)	9(33.3%)	18(66.7%)	27
	4 週	0(0.0%)	10(37.0%)	17(63.0%)	27
	投与終了時	0(0.0%)	10(32.3%)	21(67.7%)	31
ASP1585 4.5g/日群	0 週	0(0.0%)	1(3.2%)	30(96.8%)	31
	1 週	0(0.0%)	9(29.0%)	22(71.0%)	31
	2 週	1(3.4%)	14(48.3%)	14(48.3%)	29
	3 週	0(0.0%)	13(44.8%)	16(55.2%)	29
	4 週	0(0.0%)	10(35.7%)	18(64.3%)	28
	投与終了時	0(0.0%)	13(41.9%)	18(58.1%)	31
塩酸セベラマー群	0 週	0(0.0%)	3(10.0%)	27(90.0%)	30
	1 週	0(0.0%)	12(40.0%)	18(60.0%)	30
	2 週	0(0.0%)	15(51.7%)	14(48.3%)	29
	3 週	1(3.4%)	12(41.4%)	16(55.2%)	29
	4 週	0(0.0%)	16(57.1%)	12(42.9%)	28
	投与終了時	0(0.0%)	18(60.0%)	12(40.0%)	30

- **血清補正カルシウム濃度の経時的推移**

血清補正カルシウム濃度の推移を表 10 に示した。

二重盲検群の washout 期開始前の血清補正カルシウム濃度は 9.69–9.81 mg/dL であった。血清補正カルシウム濃度は washout により低下し、投与開始時 (0 週) には 9.13–9.53 mg/dL となり、治験薬投与終了時ではプラセボ群 9.34 mg/dL, 1.5 g/日群 9.18 mg/dL, 3.0 g/日群 9.44 mg/dL, 4.5 g/日群 9.35 mg/dL であった。なお、塩酸セベラマー群の washout 期開始前の血清補正カルシウム濃度の平均値は 9.64 mg/dL であり、washout 後の投与開始時 (0 週) では 9.34 mg/dL であった。投与終了時の血清補正カルシウム濃度は 9.34 mg/dL であり、投与開始時から変化がなかった。

表 10 血清補正カルシウム濃度 (mg/dL) の推移 : FAS

投与群	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第1四分位点	第3四分位点
プラセボ群	Washout 前	32	9.79	0.582	8.6	10.9	9.80	9.55	10.15
	-2 週	17	9.22	0.901	7.0	10.5	9.30	8.90	9.90
	-1 週	32	9.30	0.814	6.7	10.6	9.30	8.90	9.95
	0 週	32	9.53	0.923	6.8	11.3	9.65	9.20	10.15
	1 週	32	9.42	0.977	6.2	10.8	9.60	9.05	10.20
	2 週	29	9.41	1.081	6.1	10.7	9.70	9.00	10.30
	3 週	23	9.52	0.813	7.4	10.8	9.70	9.00	10.20
	4 週	23	9.50	0.789	7.5	10.5	9.70	8.80	10.20
	投与終了時	32	9.34	0.988	6.1	10.5	9.65	8.95	9.95
ASP1585 1.5g/日群	Washout 前	31	9.75	0.630	8.3	10.9	9.80	9.20	10.30
	-2 週	17	9.11	0.756	7.4	10.2	9.10	8.80	9.60
	-1 週	31	8.97	0.901	7.2	10.8	8.80	8.40	9.70
	0 週	31	9.13	0.779	7.2	10.5	9.10	8.80	9.60
	1 週	31	9.14	0.837	7.5	10.9	9.00	8.50	9.70
	2 週	29	9.27	0.732	7.7	10.6	9.40	8.80	9.70
	3 週	29	9.21	0.845	7.7	10.8	9.10	8.60	9.70
	4 週	29	9.23	0.743	7.9	10.9	9.20	8.80	9.60
	投与終了時	31	9.18	0.739	7.9	10.9	9.20	8.70	9.60
ASP1585 3.0g/日群	Washout 前	31	9.81	0.637	8.8	11.2	9.70	9.30	10.20
	-2 週	19	9.10	0.745	8.1	11.3	9.00	8.60	9.50
	-1 週	31	9.29	0.702	8.1	10.5	9.20	8.80	9.70
	0 週	31	9.39	0.758	8.0	11.0	9.40	8.80	9.90
	1 週	31	9.44	0.742	8.2	10.9	9.30	8.80	10.00
	2 週	29	9.39	0.647	8.1	10.7	9.20	9.00	9.80
	3 週	27	9.29	0.579	8.0	10.4	9.20	8.90	9.80
	4 週	27	9.38	0.579	8.3	10.7	9.50	8.90	9.70
	投与終了時	31	9.44	0.654	8.3	10.9	9.50	8.90	9.80
ASP1585 4.5g/日群	Washout 前	31	9.69	0.746	8.8	11.3	9.50	9.10	10.30
	-2 週	25	9.10	1.033	7.0	11.3	8.90	8.60	9.70
	-1 週	31	9.21	0.939	7.0	10.7	9.30	8.60	10.00
	0 週	31	9.45	0.845	7.4	10.8	9.50	8.90	10.10
	1 週	31	9.44	0.886	7.6	11.5	9.50	8.90	9.80
	2 週	29	9.51	0.794	7.8	11.2	9.50	9.00	10.10
	3 週	29	9.44	0.934	7.5	11.3	9.20	8.90	10.10
	4 週	28	9.35	0.832	7.9	10.9	9.20	8.80	9.95
	投与終了時	31	9.35	0.799	7.9	10.9	9.20	8.80	9.80
塩酸セベラマー群	Washout 前	30	9.64	0.641	7.9	10.7	9.70	9.30	10.10
	-2 週	21	9.19	0.662	7.9	10.4	9.10	8.80	9.60
	-1 週	30	9.16	0.677	7.7	10.4	9.10	8.60	9.60
	0 週	30	9.34	0.625	8.0	10.7	9.45	8.80	9.80
	1 週	30	9.39	0.599	8.3	11.0	9.40	9.00	9.80
	2 週	29	9.40	0.559	8.4	11.0	9.40	9.10	9.80
	3 週	29	9.26	0.580	8.0	10.3	9.20	8.90	9.60
	4 週	28	9.33	0.656	8.0	10.6	9.20	8.90	9.85
	投与終了時	30	9.34	0.639	8.0	10.6	9.25	8.90	9.80

- **Ca×P 積の経時的推移**

Ca×P 積の推移を表 11 に示した。

二重盲検群では washout 期開始前の各群の Ca×P 積の平均値は 54.28–58.71 (mg/dL)<sup>2</sup>であった。Ca×P 積の平均値は washout により投与開始時 (0 週) には 74.82–77.73 (mg/dL)<sup>2</sup>に上昇し、治験薬投与終了時の平均値は、プラセボ群で 78.25 (mg/dL)<sup>2</sup>, 1.5 g/日群で 68.49 (mg/dL)<sup>2</sup>, 3.0 g/日群で 65.36 (mg/dL)<sup>2</sup>, 4.5 g/日群で 57.83 (mg/dL)<sup>2</sup>であった。なお、塩酸セベラマー群では washout 期開始前の Ca×P 積の平均値は 56.18 (mg/dL)<sup>2</sup>であり、washout 後の 0 週では 76.95 (mg/dL)<sup>2</sup>に上昇し、治験薬投与終了時では 55.27 (mg/dL)<sup>2</sup>であった。

表 11 Ca×P 積 [(mg/dL) <sup>2</sup>] の推移 : FAS

投与群	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第1四分位点	第3四分位点
プラセボ群	Washout 前	32	58.71	12.492	38.3	95.7	57.10	51.48	66.65
	-2 週	17	63.00	9.056	44.7	76.5	63.19	58.50	69.00
	-1 週	32	74.67	10.409	54.8	92.7	75.85	68.25	81.64
	0 週	32	77.73	12.825	55.1	95.1	79.61	67.35	89.26
	1 週	32	79.36	14.564	50.8	110.4	77.65	68.91	87.82
	2 週	29	78.42	14.605	52.9	107.3	76.50	70.31	89.18
	3 週	23	73.88	11.874	45.9	96.1	73.50	67.94	79.12
	4 週	23	74.27	15.208	41.3	105.6	71.40	68.04	82.65
	投与終了時	32	78.25	16.587	41.3	107.3	73.92	68.84	92.12
ASP1585 1.5g/日群	Washout 前	31	56.36	11.650	23.0	84.2	56.12	49.29	62.30
	-2 週	17	60.58	10.677	37.8	74.3	61.60	51.87	69.36
	-1 週	31	71.74	12.099	46.5	102.6	72.21	63.18	78.96
	0 週	31	74.82	11.078	53.8	94.6	74.00	66.30	85.28
	1 週	31	67.45	13.922	37.6	97.5	71.20	56.88	74.88
	2 週	29	68.83	14.054	43.2	95.1	66.60	59.52	82.80
	3 週	29	66.83	13.012	41.6	95.0	67.45	61.11	71.10
	4 週	29	68.41	14.911	41.3	96.8	71.61	58.50	77.00
	投与終了時	31	68.49	14.409	41.3	96.8	69.72	58.50	77.00
ASP1585 3.0g/日群	Washout 前	31	55.49	11.834	30.4	75.5	55.08	44.62	63.84
	-2 週	19	60.41	11.592	42.1	87.0	61.50	52.20	68.00
	-1 週	31	74.40	13.477	52.7	99.8	74.52	63.84	84.60
	0 週	31	77.48	14.655	55.8	107.4	76.44	64.48	87.12
	1 週	31	66.26	13.914	46.4	96.5	64.08	53.46	77.76
	2 週	29	64.38	15.402	34.0	97.7	59.80	52.51	76.00
	3 週	27	62.50	14.919	31.5	84.2	60.45	50.76	74.10
	4 週	27	64.75	16.107	33.8	95.0	64.32	52.51	77.90
	投与終了時	31	65.36	15.555	33.8	95.0	68.62	52.51	77.90
ASP1585 4.5g/日群	Washout 前	31	54.28	11.032	40.3	77.3	50.44	44.10	61.00
	-2 週	25	62.11	8.616	44.8	77.7	63.70	56.88	67.86
	-1 週	31	72.86	10.930	49.0	90.2	73.80	66.00	82.00
	0 週	31	75.19	12.418	49.4	101.8	76.56	65.65	83.83
	1 週	31	62.02	11.325	44.2	81.0	60.20	52.51	72.45
	2 週	29	57.91	13.176	32.3	93.3	57.24	47.60	65.86
	3 週	29	58.04	12.219	35.0	84.8	57.33	49.20	65.25
	4 週	28	58.94	11.593	39.5	90.2	57.28	49.20	66.89
	投与終了時	31	57.83	11.865	35.0	90.2	55.80	48.98	66.15
塩酸セベラマー群	Washout 前	30	56.18	9.877	33.5	77.8	55.36	51.70	62.70
	-2 週	21	62.56	8.671	46.4	80.1	63.99	56.07	67.20
	-1 週	30	72.61	10.505	52.7	91.5	72.70	63.05	79.98
	0 週	30	76.95	16.077	54.2	120.5	72.68	66.64	89.24
	1 週	30	59.58	14.167	33.8	97.9	58.59	51.48	70.68
	2 週	29	56.49	11.519	34.6	73.7	55.10	47.84	66.00
	3 週	29	58.00	11.906	31.3	98.4	58.20	52.20	62.37
	4 週	28	56.05	12.284	31.9	83.3	54.18	47.22	63.85
	投与終了時	30	55.27	12.361	31.9	83.3	53.38	46.44	63.70

- 血清 intact PTH の経時的推移

血清 intact PTH の推移を表 12 に示した。

二重盲検群では washout 期開始前の血清 intact PTH の平均値は 212.2–255.1 pg/mL であった。血清 intact PTH の平均値は washout により投与開始時 (0 週) には 332.1–392.7 pg/mL に上昇し、治験薬投与終了ではプラセボ群 369.9 pg/mL, 1.5 g/日群 334.9 pg/mL, 3.0 g/日群 367.0 pg/mL, 4.5 g/日群 315.0 pg/mL であった。なお、塩酸セベラマー群では washout 期開始前の血清 intact PTH の平均値は 292.9 pg/mL であり、washout 後の 0 週では 421.1 pg/mL に上昇し、治験薬投与終了時では 361.7 pg/mL であった。

表 12 血清 intact-PTH (pg/mL) の推移 : FAS

投与群	時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	第 1 四分位点	第 3 四分位点
プラセボ群	Washout 前	32	229.7	202.10	20	753	155.0	93.0	262.0
	0 週	32	333.6	255.54	25	998	259.0	161.5	402.5
	2 週	29	338.7	294.25	31	1150	279.0	114.0	399.0
	4 週	23	374.5	300.09	40	1210	278.0	167.0	530.0
	投与終了時	31	369.9	298.78	36	1210	278.0	126.0	530.0
ASP1585 1.5g/日群	Washout 前	31	212.2	155.93	9	614	189.0	98.0	272.0
	0 週	31	337.2	198.70	26	933	304.0	214.0	430.0
	2 週	29	315.3	190.55	33	792	297.0	162.0	371.0
	4 週	29	322.5	198.90	34	890	309.0	209.0	401.0
	投与終了時	30	334.9	206.93	34	890	317.0	209.0	403.0
ASP1585 3.0g/日群	Washout 前	31	255.1	322.39	17	1760	153.0	102.0	278.0
	0 週	31	392.7	325.80	22	1680	364.0	182.0	434.0
	2 週	29	380.2	357.31	58	1890	284.0	191.0	411.0
	4 週	27	389.0	359.56	52	1810	287.0	176.0	446.0
	投与終了時	30	367.0	348.77	21	1810	279.0	176.0	429.0
ASP1585 4.5g/日群	Washout 前	31	223.1	196.42	20	913	186.0	101.0	216.0
	0 週	31	332.1	217.00	31	1060	287.0	206.0	387.0
	2 週	29	305.8	248.04	24	1190	229.0	149.0	376.0
	4 週	27	324.2	274.23	34	1430	287.0	135.0	385.0
	投与終了時	30	315.0	262.80	34	1430	280.0	143.0	377.0
塩酸セベラマー群	Washout 前	30	292.9	198.16	15	798	239.5	181.0	372.0
	0 週	30	421.1	242.52	61	932	364.5	261.0	455.0
	2 週	29	339.3	205.79	50	951	286.0	235.0	424.0
	4 週	28	363.1	218.24	27	994	309.5	225.5	434.5
	投与終了時	29	361.7	214.46	27	994	313.0	232.0	434.0

## 5. 安全性：

### (1) 有害事象

本治験で認められた有害事象の要約を表 13 に、発現例数及び発現率を表 14 に示した。

本治験では、プラセボ群で 19 例(59.4%)、1.5 g/日群で 15 例(48.4%)、3.0 g/日群で 15 例(48.4%)、4.5 g/日群で 19 例 (61.3%)、塩酸セベラマー群で 21 例 (70.0%) に有害事象が認められた。このうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象はプラセボ群で 4 例 (12.5%)、ASP1585 1.5 g/日群で 6 例 (19.4%)、3.0 g/日群で 7 例 (22.6%)、4.5 g/日群で 8 例 (25.8%)、塩酸セベラマー群で 9 例 (30.0%) に認められた。なお、治験期間中に認められた重篤な有害事象は塩酸セベラマー群の 1 例のみであり、治験薬との関連性は否定された。

また、ASP1585 投与群のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象は便秘、硬便、嘔吐、鼻咽頭炎、シャント閉塞、挫傷及び関節痛であった。このうち、胃腸障害に関する有害事象では、便秘が 1.5 g/日群で 1 例、3.0 g/日群で 1 例、4.5 g/日群で 3 例に認められ、硬便が 3.0 g/日群で 1 例、4.5 g/日群で 5 例に認められ、嘔吐が 1.5 g/日群で 1 例、3.0 g/日群で 2 例に認められた。また、便秘及び硬便の発現例数は 4.5 g/日群で最も多かった。なお、ASP1585 投与群で発現した便秘及び硬便はいずれも治験薬との関連性が否定されなかった。

一方、塩酸セベラマー投与群で 2 例以上に認められた有害事象は腹部膨満、便秘及び鼻咽頭炎であった。このうち、胃腸障害に関する有害事象では、腹部膨満が 2 例、便秘が 3 例に認められ、いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。

表 13 有害事象の要約

投与群	プラセボ群 (N=32)	ASP1585 1.5g/日群 (N=31)	ASP1585 3.0g/日群 (N=31)	ASP1585 4.5g/日群 (N=31)	塩酸セベラ マー群 (N=30)
有害事象	19(59.4)	15(48.4)	15(48.4)	19(61.3)	21(70.0)
副作用*	4(12.5)	6(19.4)	7(22.6)	8(25.8)	9(30.0)
投与中止に至った有害事象	4(12.5)	1(3.2)	1(3.2)	3(9.7)	0(0.0)
投与中止に至った副作用	1(3.1)	0(0.0)	1(3.2)	3(9.7)	0(0.0)
休薬に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
休薬に至った副作用	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
減量に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
減量に至った副作用	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
重篤な副作用	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

※治験薬との関連性が否定できない有害事象

例数 (%)

表 14 有害事象の発現例数及び発現率

MedDRA SOC/ Preferred Term	プラセボ群	ASP1585 1.5g/ 日群	ASP1585 3.0g/ 日群	ASP1585 4.5g/ 日群	塩酸セベラ マー群
<b>心臓障害</b>	2(6.3%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
不安定狭心症	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
心房細動	1(3.1%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>耳および迷路障害</b>	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
耳鳴	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
回転性めまい	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>眼障害</b>	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
網膜動脈閉塞	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
網膜出血	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>胃腸障害</b>	6(18.8%)	6(19.4%)	7(22.6%)	9(29.0%)	10(33.3%)
腹部不快感	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腹部膨満	1(3.1%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.7%)
上腹部痛	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
便秘	1(3.1%)	1(3.2%)	1(3.2%)	3(9.7%)	3(10.0%)
齲歯	1(3.1%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
下痢	1(3.1%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
消化不良	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
硬便	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	5(16.1%)	1(3.3%)
胃出血	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
びらん性胃炎	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯肉痛	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯肉炎	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	1(3.3%)
悪心	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
歯周炎	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
胃不快感	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯痛	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
嘔吐	1(3.1%)	1(3.2%)	2(6.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)
痔出血	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	3(9.7%)	0(0.0%)
倦怠感	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
口渇	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
穿刺部位反応	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	9(28.1%)	6(19.4%)	1(3.2%)	7(22.6%)	15(50.0%)
せつ	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
胃腸炎	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
麦粒腫	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
鼻咽頭炎	7(21.9%)	5(16.1%)	1(3.2%)	7(22.6%)	14(46.7%)
咽頭炎	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
鼻炎	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	3(9.4%)	4(12.9%)	2(6.5%)	4(12.9%)	2(6.7%)
背部損傷	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
損傷	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.2%)	1(3.3%)
眼窩周囲血腫	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
肋骨骨折	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
シャント閉塞	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.5%)	0(0.0%)
挫傷	0(0.0%)	2(6.5%)	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.3%)
シャント狭窄	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
処置による低血圧	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
処置による疼痛	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

MedDRA SOC/ Preferred Term	プラセボ群	ASP1585 1.5g/ 日群	ASP1585 3.0g/ 日群	ASP1585 4.5g/ 日群	塩酸セベラ マー群
<b>臨床検査</b>	4(12.5%)	1(3.2%)	1(3.2%)	0(0.0%)	2(6.7%)
血中クロール減少	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血中カリウム増加	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血圧低下	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
プロトンビン量減少	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
オステオカルシン増加	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(3.1%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>代謝および栄養障害</b>	2(6.3%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	1(3.3%)
高カリウム血症	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
高マグネシウム血症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
高尿酸血症	1(3.1%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
低カルシウム血症	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0(0.0%)	1(3.2%)	4(12.9%)	2(6.5%)	1(3.3%)
関節痛	0(0.0%)	0(0.0%)	3(9.7%)	0(0.0%)	1(3.3%)
背部痛	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
筋痙縮	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
頸部痛	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
四肢痛	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.2%)	0(0.0%)
弾発指	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
<b>神経系障害</b>	2(6.3%)	1(3.2%)	3(9.7%)	1(3.2%)	1(3.3%)
浮動性めまい	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
構語障害	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)
平衡障害	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.2%)	1(3.2%)	0(0.0%)
下肢静止不能症候群	2(6.3%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>精神障害</b>	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
不快気分	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1(3.1%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
喘息	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
鼻閉	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
そう痒症	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
全身性そう痒症	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)
<b>血管障害</b>	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	2(6.7%)
高血圧	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	1(3.3%)
低血圧	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.3%)

MedDRA/J Version 10.0

例数（発現率）

**(2) 死亡、その他の重篤な有害事象**

本治験期間中に認められた重篤な有害事象は塩酸セベラマー群の構語障害（1例）のみであり、治験薬との関連性は否定された。

**(3) 治験薬投与中止に至った有害事象**

本治験で投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率を表 15 に示した。

プラセボ群で投与中止に至った有害事象は不安定狭心症、回転性めまい、上腹部痛及び低カルシウム血症（各1例）であり、上腹部痛を除き、治験薬との関連性が否定された。ASP1585 群で投与中止に至った有害事象はそう痒症（1.5 g/日群：1例）、下肢静止不能症候群（3.0 g/日群：1例）

及び便秘 (4.5 g/日群 : 3 例) であり, 治験薬との関連性が否定されたのはそう痒症のみであった。  
なお, 塩酸セベラマー群では投与中止に至った有害事象はなかった。

表 15 治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び発現率

MedDRA SOC/ Preferred Term	プラセボ群	ASP1585 1.5g/ 日群	ASP1585 3.0g/ 日群	ASP1585 4.5g/ 日群	塩酸セベラ マー群
<b>心臓障害</b>	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
不安定狭心症	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>耳および迷路障害</b>	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
回転性めまい	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>胃腸障害</b>	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(9.7%)	0(0.0%)
上腹部痛	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
便秘	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(9.7%)	0(0.0%)
<b>代謝および栄養障害</b>	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
低カルシウム血症	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>神経系障害</b>	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
下肢静止不能症候群	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
そう痒症	0(0.0%)	1(3.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

MedDRA/J Version 10.0

例数 (発現率)

#### (4) 臨床検査値

本治験では, 治験薬投与終了時の臨床検査値 (平均値) はいずれの検査項目も投与開始時と比べて大きな変動は認められなかった。しかしながら, ASP1585 投与群では血液ガス (HCO<sub>3</sub>) が投与開始時と比較して増加し, 4.5 g/日群では治験薬投与終了時の平均値は 19.93 mEq/L であった。一方, 塩酸セベラマー群の投与終了時の HCO<sub>3</sub> は投与開始時と比較して低下していた。よって, ASP1585 は塩酸セベラマーで見られるようなアシドーシスを悪化させるリスクはないと考えられた。

#### (5) バイタルサイン (血圧)

本治験では, 治験薬投与終了時の収縮期及び拡張期血圧 (平均値) はいずれも投与開始時と比べて, 大きな変動は認められなかった。

#### (6) 心電図所見

12 誘導心電図の記録により, 臨床的に意味のある変動が有害事象としてプラセボ群 1 例及び 1.5 g/日群 1 例に認められた。いずれも心房細動であり, 1.5 g/日群の 1 例では治験薬との関連性が否定されなかった。

#### 結論 :

ASP1585 はいずれの用量でも投与 1 週後からプラセボに対して有意な血清リン濃度低下を示した。また, ASP1585 投与終了時の血清リン濃度の変化量の調整済み平均値は 1.5 g/日群 -0.75 mg/dL,

3.0 g/日群-1.32 mg/dL, 4.5 g/日群-1.80 mg/dL であり, 用量依存的な血清リン濃度低下が確認された。

ASP1585 投与群のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象は便秘, 硬便, 嘔吐, 鼻咽頭炎, シヤント閉塞, 挫傷及び関節痛であった。このうち, 胃腸障害に関する有害事象では, 便秘が 1.5 g/日群で 1 例, 3.0 g/日群で 1 例, 4.5 g/日群で 3 例に認められ, 硬便が 3.0 g/日群で 1 例, 4.5 g/日群で 5 例に認められ, 嘔吐が 1.5 g/日群で 1 例, 3.0 g/日群で 2 例に認められた。しかしながら, 胃腸障害に関する有害事象で, 重篤あるいは重度の事象はなかった。なお, 本治験で認められた重篤な有害事象は塩酸セベラマー群の構語障害 (1 例) のみであった。

以上の結果より, ASP1585 の 4.5 g/日までの固定用量における有効性と安全性が確認された。