

概要

|  |                       |           |
|--|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>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相用量範囲検討試験   |                       |           |
| 総括報告書の責任者：アステラス製薬株式会社 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■  |                       |           |
| 治験責任医師名：■■■ ■■■ 他  |                       |           |
| 治験実施医療機関：■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他 計11施設   |                       |           |
| 公表文献：未公表   |                       |           |
| 治験期間：5カ月 (治験開始日から治験終了日までの期間)<br>治験開始日：2008年01月22日<br>治験終了日：2008年06月17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、非盲検、非対照、並行群間比較試験により、有効性、安全性及び服薬可能性に基づきASP1585の臨床用量範囲を検討した。</p>   |                       |           |
| <p>治験デザイン・治験方法：</p> <p>【治験デザイン】<br/>多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照、並行群間比較試験</p> <p>【治験方法】<br/>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、本登録を行った。被験者はASP1585 4.5g/日群、6.0g/日群、7.5g/日群のいずれかの群にランダムに割り付けられた。治験薬の投与は4.5g/日で開始し、2週間維持した後、割り付けられた投与量に強制増量を行い、4週間投与を行った。</p> |                       |           |
| <p>目標被験者数：</p> <p>強制増量例としてASP1585 4.5g/日群、ASP1585 6.0g/日群、ASP1585 7.5g/日群それぞれ20例、合計60例</p> <p>【設定根拠】<br/>本領域において実施可能であり、かつ臨床用量範囲を探索的に検討することが可能と考えられる被験者数とした。</p>   |                       |           |

|  |                       |           |
|--|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)   | ページ：未定                |           |
| <b>診断及び選択・除外基準：</b><br>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。   |                       |           |
| <b>1. 選択基準 (仮登録)</b>   |                       |           |
| (1) 年齢：満 20 歳以上 75 歳未満の患者 (同意取得時)<br>(2) 仮登録日の 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<br>(3) 仮登録日前の 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<br>(4) 仮登録日の 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<br>(5) 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, 少なくとも仮登録日の 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<br>(6) 仮登録日の 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<br>(7) 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<br>(8) 文書による同意が得られている患者 |                       |           |
| <b>2. 除外基準 (仮登録)</b>   |                       |           |
| (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<br>(2) 高度の便秘又は下痢が持続する患者<br>(3) 仮登録日の 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<br>(4) 絶食又は極度の食事制限を行っている患者<br>(5) コントロール困難な高血圧の患者 (仮登録日の前, 直近 3 ポイントの血液透析前の血圧測定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 以上を目安とする)<br>(6) 高度な心疾患 [うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類 ClassIII 以上), 広範な陳旧性心筋梗塞の既往等] を有する患者。又は仮登録日前 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                      |                       |           |

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)  | ページ：未定                |           |
| <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) 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者（ただし5年以上再発を認めない場合は組入れ可能とする）</p> <p>(10) 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>(11) ASP1585 の投与を受けたことがある患者</p> <p>(12) 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>(13) その他，治験責任医師等が不適当と判断した患者</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> <p>(2) 仮登録日以降も週3回の血液透析を受けている患者</p> <p>(3) 仮登録日以降透析条件（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) 仮登録日以降もビタミン 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，仮登録日の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) 仮登録日以降も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 10 mg/dL 以上になった患者</p> <p>(2) 仮登録日以降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) 仮登録日以降に持続する高度の便秘又は下痢を有する患者</p> |                       |           |

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)  | ページ：未定                |           |
| <p>(4) 仮登録日以降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) 仮登録日以降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の患者 (仮登録日以降の血液透析前の血圧測定のうち, 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)</p> <p>(7) 高度な心疾患 [うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類 ClassIII以上) 等] を有する患者。又は仮登録日以降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) 仮登録日以降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) 仮登録日以降に妊娠が判明した患者</p> <p>(12) 同意取得日以降に, 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>(13) その他, 治験責任医師等が不相当と判断した患者</p> |                       |           |

|                            |                       |           |
|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>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 250mg | 1 カプセルに ASP1585 を 250 mg 含有する黄色の HPMC 1 号カプセル | ■     |

## 2. 投与量及び投与方法

全被験者に対して 4.5 g/日 で投与を開始し、2 週間投与を行った (4.5 g/日 投与期)。その後、本登録時に割り付けられた投与群 (4.5 g/日 群, 6.0 g/日 群, 7.5 g/日 群) の投与量まで強制増量を行い、増量した投与量で 4 週間投与を行った (強制増量期)。

## 【4.5 g/日 投与期】

投与方法：1 日 3 回、毎食直前に経口投与した。

投与量：4.5 g/日 [1 回 1.5 g (6 カプセル), 1 日 3 回]

## 【強制増量期】

投与方法：1 日 3 回、毎食直前に経口投与した。

投与量：4.5 g/日 [1 回 1.5 g (6 カプセル), 1 日 3 回]

6.0 g/日 [1 回 2.0 g (8 カプセル), 1 日 3 回]

7.5 g/日 [1 回 2.5g (10 カプセル), 1 日 3 回]

## 投与群毎の服薬カプセル数

| 投与群               | 組み合わせ (1 回あたり) |         | 回数       |
|-------------------|----------------|---------|----------|
|                   | 開始時            | 強制増量後   |          |
| ASP1585 4.5 g/日 群 | 6 カプセル         | 6 カプセル  | ×1 日 3 回 |
| ASP1585 6.0 g/日 群 | 6 カプセル         | 8 カプセル  |          |
| ASP1585 7.5 g/日 群 | 6 カプセル         | 10 カプセル |          |

## 【設定根拠】

## (1) 用量設定根拠

米国第 II 相試験 (ILY-1201 試験) の 1 日 3 回投与群における平均服薬率を基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、本薬は用量依存的な血清リン濃度低下作用を示すと考え

|                            |                       |           |
|----------------------------|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定) | ページ：未定                |           |

られ、ASP1585の6g/日を投与した時の血清リン濃度低下量は2.0mg/dL前後と予想された。血液透析患者のwashout後の平均血清リン濃度は8mg/dL程度であり、2mg/dL程度の血清リン濃度の低下が得られた場合、多くの患者において本邦のガイドラインの管理目標値上限の6mg/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、2mg/dL程度の血清リン濃度の低下は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、本薬の第II相用量設定試験(1585-CL-0002)では4.5g/日を上限として実施し、用量反応関係とプラセボに対する優越性の検証を行うこととした。

一方、本薬による血清リン濃度コントロールのためには、血清リン濃度に応じた適宜増減が必要と考えられることより、増量した場合を考慮し、本薬の投与量の上限を設定することが必要となる。したがって、第II相用量設定試験(1585-CL-0002)の最大投与量である4.5g/日より増量した場合に更なる血清リン濃度の低下作用が認められること、高用量における安全性及び高用量の服薬可能性を確認する必要があると判断し、本治験を計画した。

投与量については、用量設定試験(1585-CL-0002)における最大投与量の4.5g/日より増量した場合の有効性、安全性を評価するため、4.5g/日を対照群(最低用量)として設けることとした。また、上限投与量は以下の理由により7.5g/日とした。すなわち、有効性の観点からは、類薬である塩酸セベラマーの臨床試験において、9.0g/日まで投与された被験者は僅かであったこと、本薬は塩酸セベラマーと同等以上の血清リン濃度低下効果を有する可能性があることから、塩酸セベラマーの承認最大用量である9.0g/日より低い用量である7.5g/日を上限として検討することで、本薬を使用するほとんどの患者の血清リン濃度のコントロールが可能であると考えられた。また、服薬コンプライアンスの観点から、7.5g/日を服用する場合には本薬10カプセルを1日3回服用する必要があるが、患者の許容可能な服薬数を超えている可能性もあると考えられるが、血清リン濃度のコントロールが不良な患者においては、7.5g/日の服用が必要となる患者も存在すると考えられる。そのため、臨床試験の中で7.5g/日までの服薬コンプライアンスを評価することにより、実際の服薬可能性も含めた本薬の最大臨床用量の評価を行うことが必要と考え、7.5g/日を最大用量として設定した。なお、6.0g/日は増量幅を1回当たり0.5g(2カプセル)、1日当たり1.5g(6カプセル)とし、4.5g/日と7.5g/日の中間用量として設けることとした。

(2) 用法設定根拠

投与方法は、塩酸セベラマーにおいては、便秘等の副作用軽減のために、低用量で投与を開始

|  |                       |           |
|--|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)   | ページ：未定                |           |
| <p>した後、徐々に投与量を増量するという投与方法が取られており、投与開始時から固定用量で高用量を投与する投与方法では、ASP1585 で想定される用法の安全性を評価することにはならないと考えられた。また、個体内での増量効果を確認することも考慮して、4.5 g/日で2週間投与を行った後、4.5 g/日、6.0 g/日又は7.5 g/日に強制増量を行い、4週間投与を行うという投与方法とした。</p> <p>また、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と考えられる。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：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)  | ページ：未定                |           |
| 評価期間：<br>評価期間前観察期間：2-3 週間<br>治験薬投与期間：6 週間 (4.5 g/日投与期 2 週間，強制増量期 4 週間)  |                       |           |
| 併用治療 (薬剤及び療法)：  |                       |           |
| <b>1. 併用禁止薬，併用禁止療法</b><br>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 期開始時から治療期終了まで禁止した。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 (下剤を除く) 等，リン結合作用を有する薬剤<br>(2) 塩酸セベラマー<br>(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)<br>(4) カルシウム受容体作動薬 (シナカルセト塩酸塩)<br>(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)<br>(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]<br>(7) 他の治験薬，製造販売後臨床試験薬 (医療機器を含む) |                       |           |
| <b>2. 併用制限薬，併用制限療法</b><br>(1) 活性型ビタミン D 製剤，カルシトニン製剤<br>仮登録日の 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，治療期終了まで用法・用量の変更 (新規投与を含む) は行わないこととした。<br>(2) 食事療法<br>Washout 期開始から治療期終了まで変更しないこととした。   |                       |           |
| <b>3. 併用注意薬剤</b><br>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。  |                       |           |
| (1) 併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性のある薬剤 <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</li> </ul>  |                       |           |

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)  | ページ：未定                |           |
| <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <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<br/>                 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> |                       |           |

|                            |                                      |           |
|----------------------------|--------------------------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>アステラス製薬株式会社     | 各治験の要約表<br><br>申請資料中の該当箇所<br>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：<br>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>4)</sup> | 4.5g/日<br>投与期 |   | 強制増量期 |    |    |    |     |   |
| 来院回数                       |      | 1         | 2               | 3 <sup>4)</sup> | 4             | 5 | 6     | 7  | 8  | 9  | 10  |   |
| (治療期開始日からの週数)              |      | -3        | -2              | -1              | 0             | 1 | 2     | 3  | 4  | 5  | 6   |   |
| (治療期開始日からの日数)              |      | -21       | -14             | -7              | 0             | 7 | 14    | 21 | 28 | 35 | 42  |   |
| 同意取得                       | ○    |           |                 |                 |               |   |       |    |    |    |     |   |
| 被験者背景                      | ○    |           |                 |                 |               |   |       |    |    |    |     |   |
| 選択・除外基準確認                  | ○    |           |                 | ○               |               |   |       |    |    |    |     |   |
| 仮登録                        | ○    |           |                 |                 |               |   |       |    |    |    |     |   |
| 本登録・割り付け                   |      |           |                 | ○ <sup>4)</sup> |               |   |       |    |    |    |     |   |
| 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               |      |           | ○               | ○               | ○             | ○ | ○     | ○  | ○  | ○  | ○   | ○ |
| 強制増量                       |      |           |                 |                 |               |   | ●     |    |    |    |     |   |
| 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>       |      | ○         |                 |                 | ○             | ○ | ○     | ○  | ○  | ○  | ○   | ○ |
| 血液生化学検査(1) <sup>1)</sup>   |      | ◎         | ◎ <sup>4)</sup> | ◎ <sup>4)</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)           |      | ◎         |                 |                 |               |   |       |    |    | ◎  | ◎   |   |
| 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) 血圧測定及び採血は透析前に実施した。
- 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 42 日 (又は中止時) は透析前と透析終了後に測定した。その他のポイントは透析前のみ測定した。
- 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 42 日 (又は中止時) は透析終了後も測定した。
- 4) 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った。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った。本登録は血清リン濃度の結果確認後，次の週初め (最大透析間隔後) の透析前までに行った。

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)  | ページ：未定                |           |
| <p>1. 有効性：</p> <p>主要評価項目<br/>投与終了時（投与 6 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>有害事象，臨床検査，バイタルサイン・体重，排便状況の調査，心電図 (ECG)</p> |                       |           |

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)  | ページ：未定                |           |
| <p>1. 解析対象集団：</p> <p>(1) Full analysis set (FAS)<br/>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被験者による集団を FAS とした。</p> <p>(2) Per protocol set (PPS)<br/>FAS に含まれる被験者のうち、PPS は以下の基準を満たす被験者とした。</p> <p>1) 選択基準に違反していない。</p> <p>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)<br/>治験薬を1回以上服用した被験者の集団を SAF とした。</p> <p>2. 被験者背景及びその他の基準値：</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> </ul> <p>3. 有効性：</p> <p>FAS を主たる解析対象として、以下の解析を行った。</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与終了時 (投与6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</li> </ul> <p>投与群ごとに投与終了時 (投与6週後又は投与中止時) の血清リン濃度の投与開始時 (0週) からの変化量について、要約統計量を算出した。</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>1) 血清リン濃度の経時的推移</p> <p>投与群ごとに以下を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Washout 期以降の各時期における、要約統計量を算出する。</li> <li>1週以降の各時期における、0週との差の要約統計量を算出する。</li> </ul> <p>2) 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</p> <p>0週においてリン濃度が 6.0 mg/dL を超える被験者について、投与群ごとに以下を行った。</p> |                       |           |

|   |                       |           |
|---|-----------------------|-----------|
| 治験依頼者名：<br>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<br>分冊番号：未定 |           |
| 有効成分名：<br>ASP1585 (一般名：未定)  | ページ：未定                |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1週以降の各時期における目標達成の有無の集計を行う。</li> <li>・ 0週を基点, 最初の目標値達成をイベントとしたもとの, Kaplan-Meier プロットを作成する。</li> <li>3) 血清補正カルシウム濃度の経時的推移<br/>                     投与群ごとに以下を行った。                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Washout 期以降の各時期における, 要約統計量を算出する。</li> <li>・ 1週以降の各時期における, 0週との差の要約統計量を算出する。</li> </ul> </li> <li>4) Ca×P 積の経時的推移<br/>                     血清補正カルシウム濃度と血清リン濃度の積について, 投与群ごとに以下を行った。                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Washout 期以降の各時期における, 要約統計量を算出する。</li> <li>・ 1週以降の各時期における, 0週との差の要約統計量を算出する。</li> </ul> </li> <li>5) intact PTH の経時的推移<br/>                     投与群ごとに以下を行った。                     <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Washout 期以降の各時期における, 要約統計量を算出する。</li> <li>・ 1週以降の各時期における, 0週との差の要約統計量を算出する。</li> </ul> </li> </ul> <p>4. 安全性：</p> <p>SAF に対して以下の解析を行った。特に断りがない限り, 以下の解析は投与群ごとに行った。</p> <p>(1) 有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の有無について, 度数集計を行う。</li> <li>・ 器官分類 (SOC) 別及び症状 (PT) 別に, 有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について度数集計を行う。</li> </ul> <p>(2) 臨床検査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 計量値項目について, 各時期における実測値の要約統計量を算出する。</li> <li>・ 計量値項目について, 実測値のケースプロットを作成する。</li> </ul> <p>(3) バイタルサイン・体重</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 計量値項目について, 各時期における実測値の要約統計量を算出する。</li> <li>・ 計量値項目について, 実測値のケースプロットを作成する。</li> </ul> <p>(4) 排便状況の調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 週ごとの排便日数 (1日あたりに換算) について, 要約統計量を算出する。</li> </ul> |                       |           |
| 報告書の日付：2009年5月26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 88 例のうち 15 例が本登録前に脱落し、73 例が ASP1585 のいずれかの群に割り付けられた。このうち、治験薬投与完了例は、4.5 g/日群 22 例、6.0 g/日群 18 例、7.5 g/日群 20 例の合計 60 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撤回 5 例、有害事象 3 例であった（図 1）。

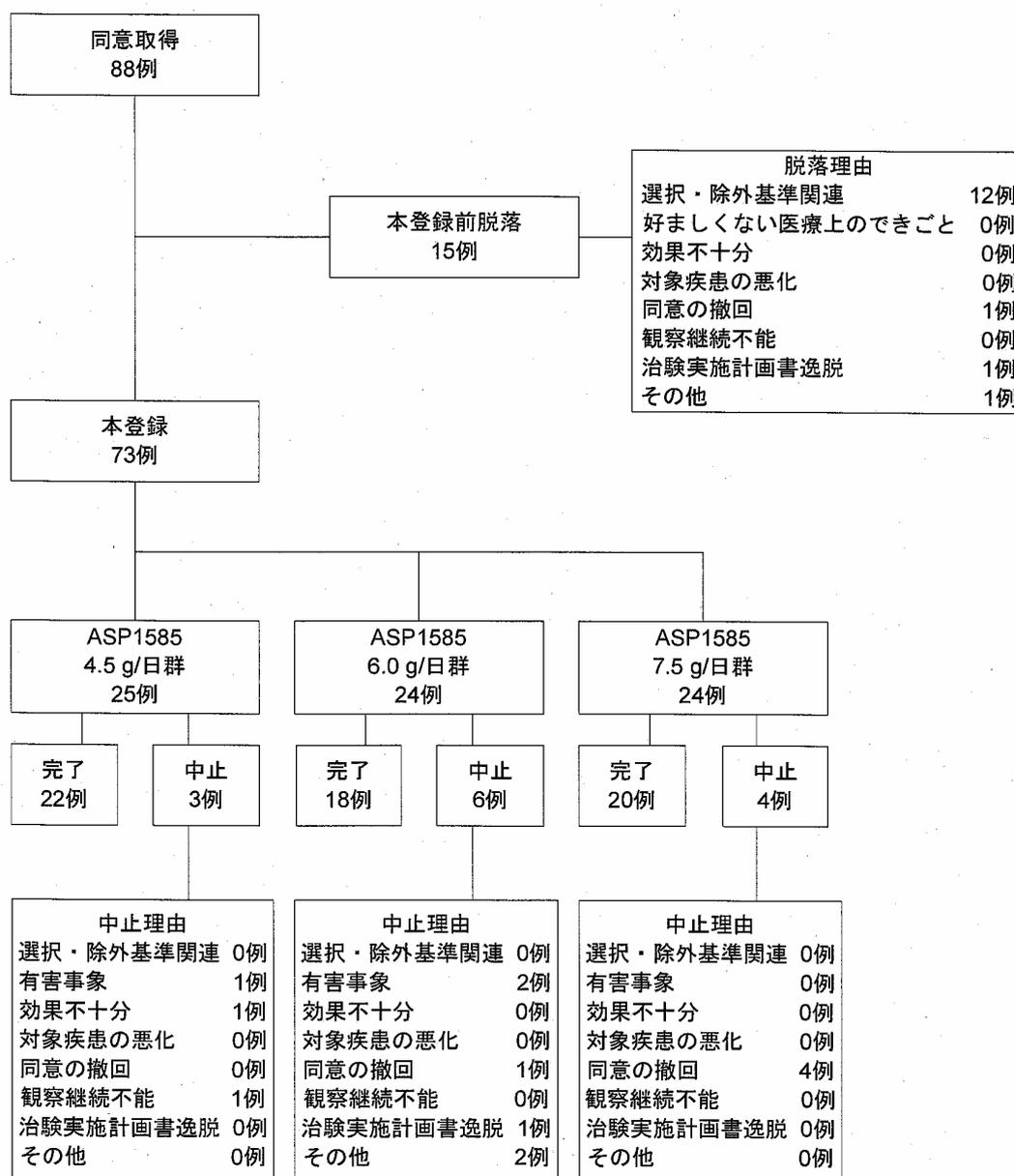


図 1 被験者の内訳

## (2) 解析対象集団

本治験の FAS 及び PPS は 4.5 g/日群 24 例, 6.0 g/日群 24 例, 7.5 g/日群 22 例であった。FAS 及び PPS 解析除外例は 4.5 g/日群 1 例, 7.5 g/日群 2 例であり, 解析除外理由は治験薬未投与 (4.5 g/日群 1 例, 7.5 g/日群 1 例) 及び有効性データなし (7.5 g/日群 1 例) であった。また, 安全性解析対象例は 4.5 g/日群 24 例, 6.0 g/日群 24 例, 7.5 g/日群 23 例であった。安全性解析除外例は 4.5 g/日群 1 例, 7.5 g/日群 1 例であり, 解析除外理由はともに治験薬未投与であった (表 1)。

表 1 解析対象集団の内訳

| 項目  | 投与群 | ASP1585           | ASP1585           | ASP1585           |
|-----|-----|-------------------|-------------------|-------------------|
|     |     | 4.5g/日群<br>(N=25) | 6.0g/日群<br>(N=24) | 7.5g/日群<br>(N=24) |
| FAS | 除外  | 1(4.0%)           | 0(0.0%)           | 2(8.3%)           |
|     | 採用  | 24(96.0%)         | 24(100.0%)        | 22(91.7%)         |
| PPS | 除外  | 1(4.0%)           | 0(0.0%)           | 2(8.3%)           |
|     | 採用  | 24(96.0%)         | 24(100.0%)        | 22(91.7%)         |
| 安全性 | 除外  | 1(4.0%)           | 0(0.0%)           | 1(4.2%)           |
|     | 採用  | 24(96.0%)         | 24(100.0%)        | 23(95.8%)         |

## 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 に示した。

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。原疾患は 4.5 g/日群では慢性糸球体腎炎及び糖尿病性腎症が最も多く、6.0 g/日群及び 7.5 g/日群では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：FAS

| 項目                               | 投与群           | ASP1585<br>4.5g/日群 | ASP1585<br>6.0g/日群 | ASP1585<br>7.5g/日群 | 合計        |
|----------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| 性別                               | 男性            | 16(66.7%)          | 17(70.8%)          | 14(63.6%)          | 47(67.1%) |
|                                  | 女性            | 8(33.3%)           | 7(29.2%)           | 8(36.4%)           | 23(32.9%) |
|                                  | 合計            | 24                 | 24                 | 22                 | 70        |
| 年齢 (歳)                           | 40 未満         | 2(8.3%)            | 0(0.0%)            | 0(0.0%)            | 2(2.9%)   |
|                                  | 40 以上 50 未満   | 5(20.8%)           | 5(20.8%)           | 4(18.2%)           | 14(20.0%) |
|                                  | 50 以上 60 未満   | 11(45.8%)          | 12(50.0%)          | 9(40.9%)           | 32(45.7%) |
|                                  | 60 以上 70 未満   | 5(20.8%)           | 6(25.0%)           | 7(31.8%)           | 18(25.7%) |
|                                  | 70 以上 75 未満   | 1(4.2%)            | 1(4.2%)            | 2(9.1%)            | 4(5.7%)   |
|                                  | 合計            | 24                 | 24                 | 22                 | 70        |
|                                  | 65 未満         | 20(83.3%)          | 19(79.2%)          | 16(72.7%)          | 55(78.6%) |
|                                  | 65 以上         | 4(16.7%)           | 5(20.8%)           | 6(27.3%)           | 15(21.4%) |
| 原疾患                              | 慢性糸球体腎炎       | 8(33.3%)           | 12(50.0%)          | 11(50.0%)          | 31(44.3%) |
|                                  | 糖尿病性腎症        | 8(33.3%)           | 2(8.3%)            | 5(22.7%)           | 15(21.4%) |
|                                  | 慢性腎盂腎炎        | 0(0.0%)            | 1(4.2%)            | 0(0.0%)            | 1(1.4%)   |
|                                  | のう胞腎          | 3(12.5%)           | 1(4.2%)            | 1(4.5%)            | 5(7.1%)   |
|                                  | 腎硬化症          | 1(4.2%)            | 3(12.5%)           | 3(13.6%)           | 7(10.0%)  |
|                                  | その他           | 4(16.7%)           | 5(20.8%)           | 2(9.1%)            | 11(15.7%) |
|                                  | 合計            | 24                 | 24                 | 22                 | 70        |
| ドライウエイト (kg)                     | 40 未満         | 0(0.0%)            | 2(8.3%)            | 0(0.0%)            | 2(2.9%)   |
|                                  | 40 以上 50 未満   | 5(20.8%)           | 4(16.7%)           | 4(18.2%)           | 13(18.6%) |
|                                  | 50 以上 60 未満   | 9(37.5%)           | 7(29.2%)           | 6(27.3%)           | 22(31.4%) |
|                                  | 60 以上 70 未満   | 7(29.2%)           | 9(37.5%)           | 8(36.4%)           | 24(34.3%) |
|                                  | 70 以上 80 未満   | 1(4.2%)            | 1(4.2%)            | 1(4.5%)            | 3(4.3%)   |
|                                  | 80 以上         | 2(8.3%)            | 1(4.2%)            | 3(13.6%)           | 6(8.6%)   |
|                                  | 合計            | 24                 | 24                 | 22                 | 70        |
| 透析液 Ca 濃度 (mEq/L)<br>[Washout 前] | 3.0 未満        | 9(37.5%)           | 8(33.3%)           | 7(31.8%)           | 24(34.3%) |
|                                  | 3.0 以上        | 15(62.5%)          | 16(66.7%)          | 15(68.2%)          | 46(65.7%) |
|                                  | 合計            | 24                 | 24                 | 22                 | 70        |
| 透析歴 (ヶ月)                         | 12 未満         | 2(8.3%)            | 1(4.2%)            | 1(4.5%)            | 4(5.7%)   |
|                                  | 12 以上 36 未満   | 3(12.5%)           | 3(12.5%)           | 2(9.1%)            | 8(11.4%)  |
|                                  | 36 以上 60 未満   | 3(12.5%)           | 3(12.5%)           | 5(22.7%)           | 11(15.7%) |
|                                  | 60 以上 120 未満  | 9(37.5%)           | 3(12.5%)           | 9(40.9%)           | 21(30.0%) |
|                                  | 120 以上 240 未満 | 5(20.8%)           | 8(33.3%)           | 4(18.2%)           | 17(24.3%) |
|                                  | 240 以上        | 2(8.3%)            | 6(25.0%)           | 1(4.5%)            | 9(12.9%)  |
|                                  | 合計            | 24                 | 24                 | 22                 | 70        |

### 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 3 及び表 4 に示した。

本治験薬の投与期間の平均値は 38.3-42.2 日であり，投与群間で大きな差はなかった。また，服薬率の平均値はいずれの投与群も 98%以上であった。

表 3 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 |
|-----------------|----|------|------|
| ASP1585 4.5g/日群 | 24 | 42.2 | 1.69 |
| ASP1585 6.0g/日群 | 24 | 38.3 | 9.30 |
| ASP1585 7.5g/日群 | 22 | 40.0 | 9.29 |

表 4 治験薬の服薬状況 [服薬率 (%)] : FAS

| 投与群             | 例数 | 平均値   | 標準偏差  |
|-----------------|----|-------|-------|
| ASP1585 4.5g/日群 | 24 | 98.97 | 1.695 |
| ASP1585 6.0g/日群 | 24 | 98.20 | 3.268 |
| ASP1585 7.5g/日群 | 22 | 98.91 | 2.840 |

#### 4. 有効性：

FAS の結果を以下に記した。

##### (1) 主要評価項目

- 投与終了時（投与 6 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

投与終了時の血清リン濃度の投与開始時（0 週）からの変化量を表 5 に示した。

投与終了時の血清リン濃度の変化量の平均値は 4.5 g/日群-1.71 mg/dL, 6.0 g/日群-2.17 mg/dL, 7.5 g/日群-1.95 mg/dL であり, 6.0 g/日群と 7.5 g/日群の変化量は 4.5 g/日群を上回った。

表 5 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 : 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 |
|-----------------|----|-------|-------|------|-----|-------|----------|----------|
| ASP1585 4.5g/日群 | 24 | -1.71 | 1.343 | -4.7 | 1.4 | -1.85 | -2.25    | -0.70    |
| ASP1585 6.0g/日群 | 24 | -2.17 | 1.271 | -5.1 | 0.1 | -2.00 | -3.00    | -1.45    |
| ASP1585 7.5g/日群 | 22 | -1.95 | 1.014 | -3.6 | 0.5 | -2.00 | -2.70    | -1.70    |

##### (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 2 及び表 6 に示した。また, 投与開始時からの変化量の推移を表 7 に示した。

Washout 期開始前の各群の血清リン濃度の平均値は 5.62-6.25 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 8.20-8.42 mg/dL であった。治験薬投与開始後, 速やかに血清リン濃度は低下し, 投与 2 週後 (強制増量前) の各群の平均値は 6.56-6.82 mg/dL であり, 投与終了時の平均値は 4.5 g/日群 6.49 mg/dL, 6.0 g/日群 6.25 mg/dL, 7.5 g/日群 6.26 mg/dL であった。

血清リン濃度 (FAS)

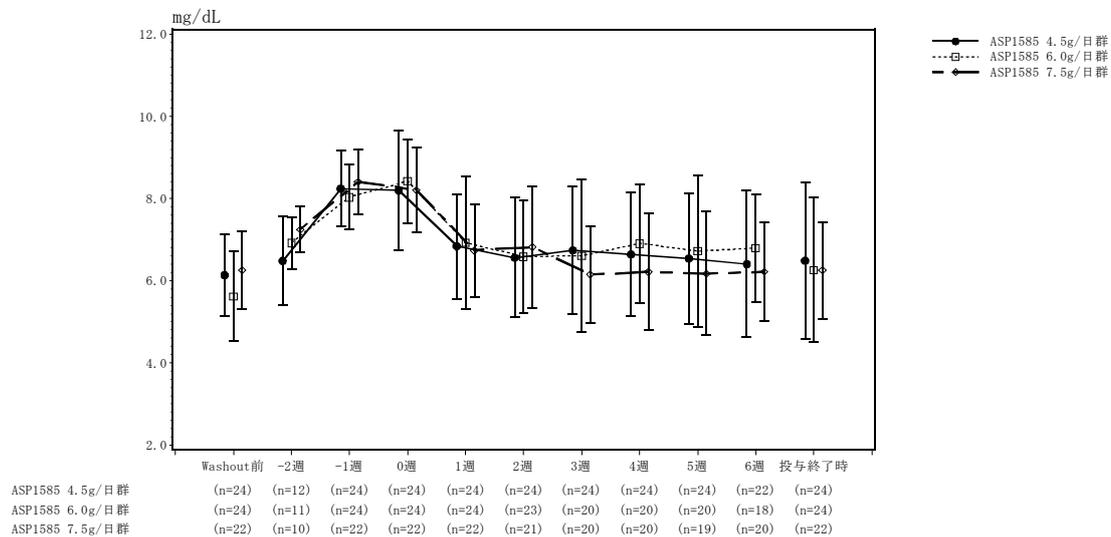


図 2 血清リン濃度の推移 : FAS

表 6 血清リン濃度の推移 : 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 |
|--------------------|-----------|------|-------|-------|------|------|------|--------|--------|
| ASP1585<br>4.5g/日群 | Washout 前 | 24   | 6.14  | 0.992 | 4.5  | 8.1  | 6.05 | 5.50   | 6.80   |
|                    | -2 週      | 12   | 6.48  | 1.087 | 4.7  | 7.6  | 6.95 | 5.60   | 7.35   |
|                    | -1 週      | 24   | 8.24  | 0.915 | 6.1  | 9.8  | 8.35 | 7.75   | 8.90   |
|                    | 0 週       | 24   | 8.20  | 1.462 | 5.4  | 10.9 | 8.50 | 7.15   | 8.85   |
|                    | 1 週       | 24   | 6.84  | 1.270 | 3.9  | 8.7  | 7.00 | 6.30   | 7.80   |
|                    | 2 週       | 24   | 6.56  | 1.449 | 3.5  | 9.9  | 6.55 | 6.10   | 7.55   |
|                    | 3 週       | 24   | 6.74  | 1.544 | 4.4  | 9.8  | 6.55 | 5.55   | 7.95   |
|                    | 4 週       | 24   | 6.64  | 1.502 | 4.4  | 10.4 | 6.75 | 5.55   | 7.45   |
|                    | 5 週       | 24   | 6.54  | 1.581 | 4.3  | 10.3 | 6.35 | 5.30   | 7.25   |
|                    | 6 週       | 22   | 6.40  | 1.774 | 3.5  | 10.3 | 6.50 | 4.80   | 7.10   |
| 投与終了時              | 24        | 6.49 | 1.919 | 3.5   | 10.3 | 6.50 | 4.75 | 7.70   |        |
| ASP1585<br>6.0g/日群 | Washout 前 | 24   | 5.62  | 1.080 | 3.9  | 7.6  | 5.20 | 4.90   | 6.40   |
|                    | -2 週      | 11   | 6.92  | 0.631 | 6.2  | 7.9  | 6.80 | 6.40   | 7.40   |
|                    | -1 週      | 24   | 8.03  | 0.787 | 6.1  | 9.2  | 8.20 | 7.65   | 8.50   |
|                    | 0 週       | 24   | 8.42  | 1.030 | 6.2  | 9.8  | 8.50 | 7.65   | 9.40   |
|                    | 1 週       | 24   | 6.93  | 1.616 | 4.1  | 10.0 | 6.95 | 5.90   | 7.95   |
|                    | 2 週       | 23   | 6.58  | 1.365 | 3.1  | 8.6  | 6.70 | 5.80   | 7.50   |
|                    | 3 週       | 20   | 6.61  | 1.866 | 2.5  | 9.1  | 6.55 | 5.65   | 7.95   |
|                    | 4 週       | 20   | 6.90  | 1.436 | 4.2  | 9.0  | 7.15 | 6.00   | 8.00   |
|                    | 5 週       | 20   | 6.73  | 1.849 | 2.0  | 9.3  | 6.85 | 5.65   | 8.25   |
|                    | 6 週       | 18   | 6.79  | 1.311 | 4.2  | 8.9  | 6.65 | 5.80   | 8.00   |
| 投与終了時              | 24        | 6.25 | 1.756 | 2.0   | 8.9  | 6.40 | 5.55 | 7.50   |        |
| ASP1585<br>7.5g/日群 | Washout 前 | 22   | 6.25  | 0.944 | 5.0  | 7.9  | 5.90 | 5.50   | 7.40   |
|                    | -2 週      | 10   | 7.25  | 0.560 | 6.5  | 7.9  | 7.35 | 6.70   | 7.80   |
|                    | -1 週      | 22   | 8.41  | 0.793 | 7.1  | 9.9  | 8.35 | 8.00   | 8.90   |
|                    | 0 週       | 22   | 8.21  | 1.029 | 6.2  | 10.2 | 8.15 | 7.50   | 8.80   |
|                    | 1 週       | 22   | 6.74  | 1.134 | 4.8  | 9.6  | 6.60 | 6.00   | 7.10   |
|                    | 2 週       | 21   | 6.82  | 1.472 | 5.3  | 10.6 | 6.10 | 5.90   | 7.10   |
|                    | 3 週       | 20   | 6.15  | 1.179 | 4.3  | 8.5  | 6.35 | 5.00   | 7.00   |
|                    | 4 週       | 20   | 6.21  | 1.418 | 4.5  | 9.2  | 5.90 | 4.90   | 7.35   |
|                    | 5 週       | 19   | 6.17  | 1.502 | 3.9  | 9.7  | 6.60 | 4.80   | 6.90   |
|                    | 6 週       | 20   | 6.22  | 1.206 | 4.5  | 10.3 | 5.95 | 5.60   | 6.55   |
| 投与終了時              | 22        | 6.26 | 1.177 | 4.5   | 10.3 | 5.95 | 5.70 | 6.60   |        |

表 7 血清リン濃度 (mg/dL) の投与開始時 (0 週) からの変化量の推移 (要約統計量) : 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 |
|--------------------|-------|----|-------|-------|------|------|-------|--------|--------|
| ASP1585<br>4.5g/日群 | 1 週   | 24 | -1.36 | 1.234 | -4.1 | 0.8  | -1.40 | -1.90  | -0.55  |
|                    | 2 週   | 24 | -1.63 | 1.248 | -4.2 | 0.3  | -1.65 | -2.25  | -0.85  |
|                    | 3 週   | 24 | -1.45 | 1.274 | -3.6 | 1.5  | -1.45 | -2.55  | -0.60  |
|                    | 4 週   | 24 | -1.55 | 1.313 | -3.6 | 1.5  | -1.65 | -2.60  | -0.60  |
|                    | 5 週   | 24 | -1.65 | 1.258 | -3.7 | 1.4  | -2.00 | -2.35  | -0.80  |
|                    | 6 週   | 22 | -1.84 | 1.223 | -4.7 | -0.1 | -1.85 | -2.30  | -0.80  |
|                    | 投与終了時 | 24 | -1.71 | 1.343 | -4.7 | 1.4  | -1.85 | -2.25  | -0.70  |
| ASP1585<br>6.0g/日群 | 1 週   | 24 | -1.50 | 1.043 | -3.6 | 0.5  | -1.30 | -2.20  | -0.80  |
|                    | 2 週   | 23 | -1.87 | 0.808 | -3.1 | -0.7 | -1.90 | -2.60  | -1.10  |
|                    | 3 週   | 20 | -1.89 | 1.344 | -4.6 | 0.3  | -1.75 | -2.55  | -0.95  |
|                    | 4 週   | 20 | -1.70 | 0.875 | -3.5 | -0.4 | -1.60 | -2.35  | -0.95  |
|                    | 5 週   | 20 | -1.87 | 1.349 | -5.1 | 0.3  | -1.95 | -2.65  | -0.70  |
|                    | 6 週   | 18 | -2.01 | 1.143 | -4.0 | 0.1  | -1.95 | -3.00  | -1.30  |
|                    | 投与終了時 | 24 | -2.17 | 1.271 | -5.1 | 0.1  | -2.00 | -3.00  | -1.45  |
| ASP1585<br>7.5g/日群 | 1 週   | 22 | -1.47 | 1.008 | -3.2 | 0.5  | -1.55 | -2.20  | -1.00  |
|                    | 2 週   | 21 | -1.35 | 1.154 | -2.7 | 1.8  | -1.70 | -2.20  | -0.80  |
|                    | 3 週   | 20 | -2.01 | 0.976 | -3.7 | 0.4  | -2.10 | -2.75  | -1.30  |
|                    | 4 週   | 20 | -1.95 | 1.189 | -3.2 | 1.0  | -2.00 | -3.00  | -1.00  |
|                    | 5 週   | 19 | -1.99 | 1.132 | -3.7 | 0.3  | -2.00 | -3.00  | -1.50  |
|                    | 6 週   | 20 | -1.94 | 1.056 | -3.6 | 0.5  | -2.00 | -2.70  | -1.60  |
|                    | 投与終了時 | 22 | -1.95 | 1.014 | -3.6 | 0.5  | -2.00 | -2.70  | -1.70  |

- 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

血清リン濃度の目標値達成率を表 8 に示した。すべての群で、投与 1 週間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の目標値達成率は 4.5 g/日群で 45.8%、6.0 g/日群で 37.5%、7.5 g/日群で 54.5%であり、7.5 g/日群で最も高かった。

表 8 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 |
|-----------------|-------|-----------|---------------|-------------|----|
| ASP1585 4.5g/日群 | 0 週   | 0 (0.0%)  | 2 (8.3%)      | 22 (91.7%)  | 24 |
|                 | 1 週   | 0 (0.0%)  | 5 (20.8%)     | 19 (79.2%)  | 24 |
|                 | 2 週   | 0 (0.0%)  | 5 (20.8%)     | 19 (79.2%)  | 24 |
|                 | 3 週   | 0 (0.0%)  | 8 (33.3%)     | 16 (66.7%)  | 24 |
|                 | 4 週   | 0 (0.0%)  | 10 (41.7%)    | 14 (58.3%)  | 24 |
|                 | 5 週   | 0 (0.0%)  | 10 (41.7%)    | 14 (58.3%)  | 24 |
|                 | 6 週   | 0 (0.0%)  | 10 (45.5%)    | 12 (54.5%)  | 22 |
|                 | 投与終了時 | 0 (0.0%)  | 11 (45.8%)    | 13 (54.2%)  | 24 |
| ASP1585 6.0g/日群 | 0 週   | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%)      | 24 (100.0%) | 24 |
|                 | 1 週   | 0 (0.0%)  | 6 (25.0%)     | 18 (75.0%)  | 24 |
|                 | 2 週   | 1 (4.3%)  | 5 (21.7%)     | 17 (73.9%)  | 23 |
|                 | 3 週   | 2 (10.0%) | 4 (20.0%)     | 14 (70.0%)  | 20 |
|                 | 4 週   | 0 (0.0%)  | 5 (25.0%)     | 15 (75.0%)  | 20 |
|                 | 5 週   | 1 (5.0%)  | 6 (30.0%)     | 13 (65.0%)  | 20 |
|                 | 6 週   | 0 (0.0%)  | 6 (33.3%)     | 12 (66.7%)  | 18 |
|                 | 投与終了時 | 2 (8.3%)  | 9 (37.5%)     | 13 (54.2%)  | 24 |
| ASP1585 7.5g/日群 | 0 週   | 0 (0.0%)  | 0 (0.0%)      | 22 (100.0%) | 22 |
|                 | 1 週   | 0 (0.0%)  | 6 (27.3%)     | 16 (72.7%)  | 22 |
|                 | 2 週   | 0 (0.0%)  | 9 (42.9%)     | 12 (57.1%)  | 21 |
|                 | 3 週   | 0 (0.0%)  | 8 (40.0%)     | 12 (60.0%)  | 20 |
|                 | 4 週   | 0 (0.0%)  | 11 (55.0%)    | 9 (45.0%)   | 20 |
|                 | 5 週   | 0 (0.0%)  | 9 (47.4%)     | 10 (52.6%)  | 19 |
|                 | 6 週   | 0 (0.0%)  | 11 (55.0%)    | 9 (45.0%)   | 20 |
|                 | 投与終了時 | 0 (0.0%)  | 12 (54.5%)    | 10 (45.5%)  | 22 |

- 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 9 に示した。

Washout 期開始前の各群の血清補正カルシウム濃度の平均値は 9.58–9.90 mg/dL であり, washout 後の投与開始時 (0 週) では 9.03–9.31 mg/dL であった。投与 2 週後 (強制増量前) の血清補正カルシウム濃度の平均値は 9.23–9.38 mg/dL であり, 投与終了時の平均値は 4.5 g/日群で 9.16 mg/dL, 6.0 g/日群で 9.28 mg/dL, 7.5 g/日群で 9.46 mg/dL であった。投与期間中, 血清補正カルシウム濃度に大きな変化はなかった。なお, 0 週から投与終了時の血清補正カルシウム濃度の変化量 (平均値) は 4.5 g/日群で 0.13 mg/dL, 6.0 g/日群で 0.19 mg/dL, 7.5 g/日群で 0.15 mg/dL であった。

表 9 血清補正カルシウム濃度の推移 (mg/dL) : 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 |
|--------------------|-----------|------|-------|-------|------|------|------|----------|----------|
| ASP1585<br>4.5g/日群 | Washout 前 | 24   | 9.62  | 0.843 | 8.4  | 11.4 | 9.60 | 8.90     | 10.30    |
|                    | -2 週      | 12   | 9.23  | 0.720 | 8.1  | 10.7 | 9.15 | 8.95     | 9.60     |
|                    | -1 週      | 24   | 8.99  | 0.684 | 7.7  | 10.2 | 9.05 | 8.60     | 9.45     |
|                    | 0 週       | 24   | 9.03  | 0.634 | 7.9  | 10.4 | 9.05 | 8.65     | 9.40     |
|                    | 1 週       | 24   | 9.07  | 0.692 | 7.6  | 10.6 | 8.90 | 8.80     | 9.45     |
|                    | 2 週       | 24   | 9.23  | 0.648 | 7.6  | 10.2 | 9.20 | 8.70     | 9.70     |
|                    | 3 週       | 24   | 9.05  | 0.736 | 7.6  | 10.2 | 9.10 | 8.55     | 9.55     |
|                    | 4 週       | 24   | 9.20  | 0.745 | 7.7  | 10.9 | 9.05 | 8.80     | 9.45     |
|                    | 5 週       | 24   | 9.09  | 0.784 | 7.6  | 10.8 | 9.00 | 8.55     | 9.60     |
|                    | 6 週       | 22   | 9.15  | 0.801 | 7.6  | 10.7 | 9.15 | 8.70     | 9.50     |
| 投与終了時              | 24        | 9.16 | 0.773 | 7.6   | 10.7 | 9.15 | 8.75 | 9.55     |          |
| ASP1585<br>6.0g/日群 | Washout 前 | 24   | 9.58  | 0.759 | 8.4  | 11.2 | 9.70 | 9.10     | 10.00    |
|                    | -2 週      | 11   | 9.05  | 1.024 | 6.8  | 10.6 | 9.00 | 8.50     | 9.50     |
|                    | -1 週      | 24   | 9.04  | 0.912 | 7.0  | 10.8 | 9.10 | 8.50     | 9.60     |
|                    | 0 週       | 24   | 9.09  | 0.986 | 6.7  | 11.3 | 9.10 | 8.40     | 9.65     |
|                    | 1 週       | 24   | 9.18  | 0.969 | 7.2  | 11.9 | 9.10 | 8.50     | 9.60     |
|                    | 2 週       | 23   | 9.30  | 0.963 | 7.0  | 11.7 | 9.20 | 8.60     | 9.80     |
|                    | 3 週       | 20   | 9.20  | 0.955 | 7.2  | 11.8 | 9.05 | 8.60     | 9.70     |
|                    | 4 週       | 20   | 9.27  | 0.880 | 7.3  | 11.2 | 9.10 | 8.65     | 9.80     |
|                    | 5 週       | 20   | 9.03  | 0.709 | 7.6  | 10.6 | 8.85 | 8.60     | 9.55     |
|                    | 6 週       | 18   | 9.22  | 0.791 | 7.5  | 10.8 | 9.10 | 8.60     | 9.80     |
| 投与終了時              | 24        | 9.28 | 0.791 | 7.5   | 10.8 | 9.10 | 8.70 | 9.95     |          |
| ASP1585<br>7.5g/日群 | Washout 前 | 22   | 9.90  | 0.573 | 8.8  | 10.9 | 9.85 | 9.50     | 10.20    |
|                    | -2 週      | 10   | 8.94  | 0.788 | 7.5  | 10.0 | 8.95 | 8.50     | 9.70     |
|                    | -1 週      | 22   | 9.11  | 0.770 | 7.4  | 10.3 | 9.15 | 8.70     | 9.70     |
|                    | 0 週       | 22   | 9.31  | 0.743 | 7.7  | 10.7 | 9.40 | 8.90     | 9.90     |
|                    | 1 週       | 22   | 9.33  | 0.682 | 7.9  | 10.4 | 9.40 | 8.90     | 9.80     |
|                    | 2 週       | 21   | 9.38  | 0.704 | 7.3  | 10.7 | 9.50 | 9.00     | 9.70     |
|                    | 3 週       | 20   | 9.36  | 0.608 | 7.8  | 10.4 | 9.40 | 9.05     | 9.70     |
|                    | 4 週       | 20   | 9.48  | 0.614 | 8.0  | 10.6 | 9.60 | 9.05     | 9.80     |
|                    | 5 週       | 19   | 9.43  | 0.594 | 7.9  | 10.4 | 9.40 | 9.20     | 9.90     |
|                    | 6 週       | 20   | 9.53  | 0.639 | 7.9  | 10.8 | 9.60 | 9.10     | 9.95     |
| 投与終了時              | 22        | 9.46 | 0.701 | 7.9   | 10.8 | 9.60 | 9.00 | 9.90     |          |

- **Ca×P 積の経時的推移**

Ca×P 積の推移を表 10 に示した。

Washout 期開始前の各群の Ca×P 積の平均値は 53.66–61.77 (mg/dL)<sup>2</sup> であり、washout 後の投与開始時 (0 週) では 73.92–76.64 (mg/dL)<sup>2</sup> に上昇した。治験薬投与開始後、速やかに Ca×P 積は低下した。投与 2 週後 (強制増量前) の各群の Ca×P 積の平均値は 60.45–63.42 (mg/dL)<sup>2</sup> であり、投与終了時の平均値は 4.5 g/日群で 59.17 (mg/dL)<sup>2</sup>, 6.0 g/日群で 57.71 (mg/dL)<sup>2</sup>, 7.5 g/日群で 58.89 (mg/dL)<sup>2</sup> であった。また、0 週から投与終了時の Ca×P 積の変化量 (平均値) は 4.5 g/日群で -14.75 (mg/dL)<sup>2</sup>, 6.0 g/日群で -18.93 (mg/dL)<sup>2</sup>, 7.5 g/日群で -17.52 (mg/dL)<sup>2</sup> であり、いずれの投与群でも、Ca×P 積の低下が認められた。

表 10 Ca×P 積の推移 [(mg/dL) <sup>2</sup>] : 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 |
|--------------------|-----------|----|-------|--------|------|------|-------|--------|--------|
| ASP1585<br>4.5g/日群 | Washout 前 | 24 | 59.27 | 12.309 | 39.6 | 87.8 | 55.71 | 50.90  | 68.78  |
|                    | -2 週      | 12 | 60.01 | 12.153 | 42.3 | 81.3 | 59.36 | 51.35  | 68.18  |
|                    | -1 週      | 24 | 73.88 | 8.265  | 52.5 | 89.2 | 76.47 | 69.89  | 79.12  |
|                    | 0 週       | 24 | 73.92 | 13.646 | 47.5 | 98.4 | 71.82 | 65.78  | 80.45  |
|                    | 1 週       | 24 | 61.87 | 11.616 | 32.8 | 78.3 | 63.92 | 56.83  | 69.91  |
|                    | 2 週       | 24 | 60.45 | 13.428 | 33.6 | 86.1 | 61.21 | 55.36  | 69.76  |
|                    | 3 週       | 24 | 60.70 | 13.031 | 35.6 | 80.4 | 59.87 | 52.44  | 72.20  |
|                    | 4 週       | 24 | 61.06 | 14.030 | 38.6 | 90.5 | 62.54 | 49.31  | 72.05  |
|                    | 5 週       | 24 | 59.22 | 13.794 | 37.4 | 91.7 | 57.91 | 50.52  | 66.69  |
|                    | 6 週       | 22 | 58.42 | 15.560 | 30.8 | 85.5 | 61.37 | 48.06  | 68.00  |
|                    | 投与終了時     | 24 | 59.17 | 16.692 | 30.8 | 91.7 | 61.37 | 45.63  | 69.18  |
| ASP1585<br>6.0g/日群 | Washout 前 | 24 | 53.66 | 10.095 | 35.5 | 73.7 | 52.43 | 46.94  | 61.04  |
|                    | -2 週      | 11 | 62.54 | 8.888  | 50.3 | 74.3 | 58.50 | 55.25  | 72.08  |
|                    | -1 週      | 24 | 72.74 | 10.664 | 49.7 | 87.5 | 73.78 | 68.60  | 80.01  |
|                    | 0 週       | 24 | 76.64 | 12.638 | 49.6 | 94.0 | 78.44 | 68.47  | 85.74  |
|                    | 1 週       | 24 | 63.61 | 16.350 | 36.1 | 92.1 | 62.70 | 53.01  | 75.00  |
|                    | 2 週       | 23 | 61.16 | 13.764 | 30.1 | 79.1 | 62.98 | 52.44  | 73.10  |
|                    | 3 週       | 20 | 60.62 | 17.477 | 22.4 | 88.0 | 64.59 | 51.20  | 71.03  |
|                    | 4 週       | 20 | 64.28 | 15.609 | 35.7 | 93.6 | 67.40 | 54.43  | 74.37  |
|                    | 5 週       | 20 | 60.74 | 16.897 | 18.0 | 82.3 | 62.20 | 53.49  | 75.42  |
|                    | 6 週       | 18 | 62.35 | 11.411 | 40.5 | 81.0 | 60.18 | 54.56  | 71.40  |
|                    | 投与終了時     | 24 | 57.71 | 15.775 | 18.0 | 81.0 | 59.22 | 49.59  | 70.64  |
| ASP1585<br>7.5g/日群 | Washout 前 | 22 | 61.77 | 9.088  | 49.5 | 85.3 | 61.66 | 55.12  | 65.12  |
|                    | -2 週      | 10 | 64.81 | 7.594  | 55.8 | 77.2 | 66.88 | 56.10  | 69.84  |
|                    | -1 週      | 22 | 76.65 | 10.239 | 60.7 | 98.0 | 77.10 | 68.82  | 81.90  |
|                    | 0 週       | 22 | 76.40 | 11.121 | 54.6 | 96.0 | 76.85 | 69.35  | 83.60  |
|                    | 1 週       | 22 | 62.83 | 11.396 | 42.7 | 96.0 | 62.02 | 55.44  | 68.60  |
|                    | 2 週       | 21 | 63.42 | 10.999 | 47.7 | 89.6 | 61.20 | 57.23  | 69.00  |
|                    | 3 週       | 20 | 57.49 | 10.987 | 37.8 | 73.7 | 61.28 | 47.64  | 66.30  |
|                    | 4 週       | 20 | 58.67 | 12.721 | 40.0 | 78.7 | 57.22 | 48.23  | 70.25  |
|                    | 5 週       | 19 | 58.22 | 14.740 | 34.3 | 95.1 | 60.32 | 46.00  | 65.66  |
|                    | 6 週       | 20 | 58.99 | 9.727  | 41.4 | 81.4 | 57.85 | 54.52  | 63.98  |
|                    | 投与終了時     | 22 | 58.89 | 9.261  | 41.4 | 81.4 | 57.85 | 55.68  | 63.63  |

● 血清 intact PTH の経時的推移

血清 intact PTH の推移を表 11 に示した。

Washout 期開始前の各群の血清 intact PTH の平均値は 169.9–249.5 pg/mL であり, washout 後の投与開始時 (0 週) では 285.2–372.8 pg/mL に上昇した。投与 2 週後 (強制増量前) では各群の血清 intact PTH の平均値は 240.4–352.1 pg/mL に低下し, 投与終了時では 4.5 g/日群で 269.7 pg/mL, 6.0 g/日群で 319.3 pg/mL, 7.5 g/日群で 355.8 pg/mL であった。また, 0 週から投与終了時の血清 intact PTH の変化量 (平均値) は 4.5 g/日群で -15.5 pg/mL, 6.0 g/日群で -38.5 pg/mL, 7.5 g/日群で -32.9 pg/mL であり, いずれの投与群でも血清 intact PTH の低下が認められ, 6.0 g/日群と 7.5 g/日群の変化量は 4.5 g/日群を上回った。

表 11 血清 intact-PTH の推移 (pg/mL) : 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 |
|--------------------|-----------|----|-------|--------|-----|-----|-------|----------|----------|
| ASP1585<br>4.5g/日群 | Washout 前 | 24 | 169.9 | 113.87 | 18  | 412 | 169.5 | 74.5     | 251.0    |
|                    | 0 週       | 24 | 285.2 | 174.80 | 29  | 693 | 311.5 | 149.5    | 387.0    |
|                    | 2 週       | 24 | 240.4 | 148.11 | 27  | 525 | 247.5 | 115.5    | 359.5    |
|                    | 4 週       | 24 | 252.8 | 162.70 | 30  | 536 | 294.0 | 132.5    | 346.5    |
|                    | 6 週       | 22 | 245.6 | 164.80 | 30  | 530 | 255.5 | 113.0    | 378.0    |
|                    | 投与終了時     | 24 | 269.7 | 177.28 | 30  | 536 | 297.5 | 117.0    | 411.5    |
| ASP1585<br>6.0g/日群 | Washout 前 | 24 | 225.5 | 121.72 | 40  | 481 | 226.0 | 138.0    | 299.0    |
|                    | 0 週       | 24 | 356.3 | 196.15 | 70  | 764 | 323.5 | 207.0    | 480.0    |
|                    | 2 週       | 23 | 295.2 | 158.50 | 70  | 554 | 278.0 | 140.0    | 416.0    |
|                    | 4 週       | 20 | 316.5 | 179.22 | 70  | 656 | 336.0 | 167.5    | 451.5    |
|                    | 6 週       | 18 | 342.1 | 160.35 | 64  | 629 | 367.5 | 222.0    | 441.0    |
|                    | 投与終了時     | 23 | 319.3 | 166.06 | 64  | 629 | 338.0 | 163.0    | 441.0    |
| ASP1585<br>7.5g/日群 | Washout 前 | 22 | 249.5 | 211.59 | 27  | 842 | 186.0 | 120.0    | 279.0    |
|                    | 0 週       | 22 | 372.8 | 191.96 | 41  | 823 | 384.5 | 231.0    | 448.0    |
|                    | 2 週       | 21 | 352.1 | 166.92 | 104 | 829 | 336.0 | 241.0    | 411.0    |
|                    | 4 週       | 20 | 344.5 | 167.16 | 108 | 729 | 304.5 | 212.5    | 442.5    |
|                    | 6 週       | 20 | 355.1 | 163.50 | 138 | 737 | 313.0 | 233.5    | 446.5    |
|                    | 投与終了時     | 21 | 355.8 | 159.39 | 138 | 737 | 317.0 | 241.0    | 437.0    |

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 12 に発現例数及び発現率を表 13 に示した。

本治験では、4.5 g/日群で 16 例 (66.7%)、6.0 g/日群で 18 例 (75.0%)、7.5 g/日群で 14 例 (60.9%) に有害事象が認められた。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象は 4.5 g/日群で 4 例 (16.7%)、6.0 g/日群で 6 例 (25.0%)、7.5 g/日群で 6 例 (26.1%) に認められた。治験期間中に認められた重篤な有害事象は 4.5 g/日群で 1 例、6.0 g/日群で 2 例であり、いずれも治験薬と関連性が否定された。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は便秘、鼻咽頭炎、医療機器内血栓、関節痛、筋痛、四肢痛及び上気道の炎症であった。このうち胃腸障害に関する有害事象では便秘が 4.5 g/日群で 3 例、6.0 g/日群で 2 例、7.5 g/日群で 4 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。また、本治験で認められた便秘はすべて強制増量前の 4.5 g/日投与期に発現しており、増量後に新たな便秘の発現はなかった。

表 12 有害事象の要約

| 投与群          | ASP1585<br>4.5g/日群<br>(N=24) | ASP1585<br>6.0g/日群<br>(N=24) | ASP1585<br>7.5g/日群<br>(N=23) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 有害事象         | 16(66.7)                     | 18(75.0)                     | 14(60.9)                     |
| 副作用*         | 4(16.7)                      | 6(25.0)                      | 6(26.1)                      |
| 投与中止に至った有害事象 | 1(4.2)                       | 2(8.3)                       | 2(8.7)                       |
| 投与中止に至った副作用  | 0(0.0)                       | 1(4.2)                       | 2(8.7)                       |
| 減量に至った有害事象   | 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)                       |
| 重篤な有害事象      | 1(4.2)                       | 2(8.3)                       | 0(0.0)                       |
| 重篤な副作用       | 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 13 有害事象の発現例数及び発現率

| MedDRA SOC/<br>Preferred Term | ASP1585 4.5g/日群 | ASP1585 6.0g/日群 | ASP1585 7.5g/日群 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>眼障害</b>                    | 0(0.0%)         | 2(8.3%)         | 3(13.0%)        |
| 眼精疲労                          | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| 結膜炎                           | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| 黄斑変性                          | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 眼充血                           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 硝子体出血                         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| <b>胃腸障害</b>                   | 5(20.8%)        | 5(20.8%)        | 5(21.7%)        |
| 腹部膨満                          | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 腹痛                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 便秘                            | 3(12.5%)        | 2(8.3%)         | 4(17.4%)        |
| 下痢                            | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 胃炎                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 歯肉炎                           | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 胃不快感                          | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| 嘔吐                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 1(4.3%)         |
| 舌乾燥                           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| <b>感染症および寄生虫症</b>             | 4(16.7%)        | 5(20.8%)        | 2(8.7%)         |
| 菌血症                           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 気管支炎                          | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| 带状疱疹                          | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 鼻咽頭炎                          | 1(4.2%)         | 3(12.5%)        | 1(4.3%)         |
| 肛門周囲膿瘍                        | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 急性腎盂腎炎                        | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 細菌性鼻炎                         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| <b>傷害、中毒および処置合併症</b>          | 3(12.5%)        | 4(16.7%)        | 2(8.7%)         |
| 足骨折                           | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| シャント閉塞                        | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 口腔内損傷                         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 挫傷                            | 1(4.2%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| シャント狭窄                        | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| シャント機能不全                      | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 処置による低血圧                      | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 医療機器内血栓                       | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 2(8.7%)         |
| <b>臨床検査</b>                   | 2(8.3%)         | 1(4.2%)         | 1(4.3%)         |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長            | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加         | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 血中上皮小体ホルモン増加                  | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| ヘモグロビン減少                      | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 静脈圧上昇                         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| オステオカルシン増加                    | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| <b>代謝および栄養障害</b>              | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| 糖尿病                           | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>          | 6(25.0%)        | 6(25.0%)        | 1(4.3%)         |
| 関節痛                           | 2(8.3%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 関節炎                           | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 背部痛                           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 側腹部痛                          | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 筋痙攣                           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 筋骨格痛                          | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 1(4.3%)         |
| 筋痛                            | 2(8.3%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 四肢痛                           | 2(8.3%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| <b>神経系障害</b>                  | 0(0.0%)         | 2(8.3%)         | 0(0.0%)         |
| 浮動性めまい                        | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 頭痛                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |

| MedDRA SOC/<br>Preferred Term | ASP1585 4.5g/日群 | ASP1585 6.0g/日群 | ASP1585 7.5g/日群 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>          | 3(12.5%)        | 4(16.7%)        | 2(8.7%)         |
| 鼻出血                           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| しゃっくり                         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| アレルギー性鼻炎                      | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| 鼻漏                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 上気道の炎症                        | 2(8.3%)         | 2(8.3%)         | 1(4.3%)         |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>            | 2(8.3%)         | 1(4.2%)         | 1(4.3%)         |
| 皮膚乾燥                          | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 紅斑                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 皮下出血                          | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 脂漏性皮膚炎                        | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 1(4.3%)         |
| <b>血管障害</b>                   | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |
| 高血圧                           | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |

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 4.5 g/日群の急性腎盂腎炎 (1 例), 6.0 g/日群のシャント機能不全及び菌血症 (各 1 例) であり, いずれも治験薬との関連性が否定された。なお, 本治験では死亡例はなかった。

**(3) 治験中止に至った有害事象**

本治験で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を表 14 に示した。

治験薬投与中止に至った有害事象は, 4.5 g/日群では急性腎盂腎炎 (1 例), 6.0 g/日群では腹痛, 嘔吐及び菌血症 (各 1 例), 7.5 g/日群では便秘 (2 例) であった。このうち, 4.5 g/日群の急性腎盂腎炎及び 6.0 g/日群の菌血症を除き, 治験薬との関連性が否定されなかった。

表 14 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/<br>Preferred Term | ASP1585 4.5g/日群 | ASP1585 6.0g/日群 | ASP1585 7.5g/日群 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>胃腸障害</b>                   | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 2(8.7%)         |
| 腹痛                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 便秘                            | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         | 2(8.7%)         |
| 嘔吐                            | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| <b>感染症および寄生虫症</b>             | 1(4.2%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 菌血症                           | 0(0.0%)         | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         |
| 急性腎盂腎炎                        | 1(4.2%)         | 0(0.0%)         | 0(0.0%)         |

MedDRA/J Version 10.0

例数 (発現率)

**(4) 臨床検査値**

ASP1585 に吸着し, 検査値が変動する可能性があると考えられたコレステロール, 微量金属, ビタミン類関連の項目では, 総コレステロール, LDL コレステロール, Cu, 総胆汁酸及び葉酸に, いずれの群でも低下が認められた。コレステロール, 微量金属, ビタミン類関連の項目でみられた変動はすべて基準値内の変動であった。

#### (5) バイタルサイン・体重

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。また、治験薬投与終了時の透析前後の体重（平均値）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

本治験では、12誘導心電図の記録により、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

#### 結論：

ASP1585のすべての投与群で血清リン濃度の低下が認められた。投与終了時の投与開始時（0週）からの変化量の平均値は4.5 g/日群-1.71 mg/dL, 6.0 g/日群-2.17 mg/dL, 7.5 g/日群-1.95 mg/dLであり、6.0 g/日群と7.5 g/日群の血清リン濃度の変化量は4.5 g/日群を上回った。また、投与終了時の血清リン濃度の目標値達成率では、7.5 g/日群が54.5%で3群の中で最も高かった。

本治験では胃腸障害に関連する有害事象が最も多く認められ、その中で便秘が最も多かった。しかしながら、本治験で認められた便秘はすべて増量前の4.5 g/日投与期に発現しており、増量後に新たな便秘の発現はなかった。また、重篤あるいは重度に該当する胃腸障害関連の有害事象はなかった。

以上の結果より、ASP1585を7.5 g/日まで投与した際の有効性と安全性が確認された。