

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社		
商品名：キックリン		
有効成分名：ビキサロマー		

総括報告書 概要

試験の標題：ASP1585 第 III 相試験 高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者を対象としたプラセボを対照とする第 III 相比較試験

治験責任医師：██████ 他

治験実施施設：██████ 他 計 48 施設

公表文献：未公表

試験期間：1.5 年

試験開始日（最初の同意日）：2012 年 10 月

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 5 月

開発のフェーズ：第 III 相

目的：

高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病（保存期 CKD）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試験により、ASP1585 の有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。また、安全性についても検討する。

試験方法：

高リン血症を合併する保存期 CKD 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試験として実施した。患者本人から文書同意を得た後、仮登録を行い、4 週間の前観察期に移行した。治験開始前にリン吸着薬等の投与を受けていた場合は、前観察期間中にリン吸着薬等の wash out を行った。前観察期開始 2 週後の血清リン濃度が 4.6 mg/dL 以上、かつ 9.0 mg/dL 未満であった患者について、適格性を確認した後、本登録を行い、12 週間の治療期へ移行した。本登録時、患者を ASP1585 群又はプラセボ群にランダムに割り付けた後、治験薬を 12 週間投与した。治験薬投与終了後 4 週の時点で、後観察検査を実施した。なお、実施医療機関、前観察期開始日の推算糸球体濾過量 [eGFR (mL/min/1.73 m²)] カテゴリを割り付け因子とした動的割り付けを行った。

目標被験者数：160 例（ASP1585 群 80 例，プラセボ群 80 例）

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合、本試験の対象とした。

仮登録時

- 1 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- 2 同意取得日の前 8 週（56 日）以内の eGFR^a が 60 mL/min/1.73 m² 未満であり、維持透析を受けていない保存期 CKD 患者
a : eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × Cr^{-1.094} × Age^{-0.287} (女性は × 0.739)
- 3 リン吸着薬等の投与を受けている場合、前観察期開始予定日の 28 日以上前からリン吸着薬、リン吸着作用を有する薬剤、食品及びニセリトロール等のリン低下作用を有する薬剤の用法・用量の変更（新規投与を含む）を行っていない患者
- 4 リン吸着薬等の投与を受けていない場合、前観察期開始予定日の前 12 週（84 日）以内に血清リン濃度が 4.6 mg/dL 以上を呈したことがある患者
- 5 活性型ビタミン 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、少なくとも前観察期開始予定日の 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
- 6 前観察期開始予定日の 12 週（84 日）以上前から適切な食事療法（タンパク質制限 0.6～0.8 g/kg/日を目安とする）の処方を受けている患者
- 7 治験薬投与開始後 6 カ月は透析導入の必要がないと考えられる患者
- 8 患者本人から文書による同意が得られている患者

本登録時

- 9 前観察期開始日の血清クレアチニン（Cr）値及び年齢から算出した eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満であり、仮登録日以降も維持透析を受けていない保存期 CKD 患者
- 10 前観察期開始 2 週後の血清リン濃度が 4.6 mg/dL 以上、かつ 9.0 mg/dL 未満の患者
- 11 前観察期間中にリン吸着薬、リン吸着作用を有する薬剤、食品及びニセリトロール等のリン低下作用を有する薬剤の投与を受けていない患者
- 12 前観察期間中、活性型ビタミン 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、前観察期開始日の 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
- 13 仮登録日以降も維持透析未施行の患者であり、治験薬投与開始後 6 カ月以内に透析導入の必要がないと考えられる患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合、本試験の対象から除外した。

仮登録時

- 1 胃又は腸切除術（ポリープ切除及び虫垂切除術は除く）の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞及び出血性消化管病変を合併している患者
- 2 高度の便秘又は下痢が持続する患者
- 3 前観察期開始予定日の前 6 カ月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
- 4 絶食又は極度の食事制限を行っている患者
- 5 コントロール困難な高血圧を有する患者（仮登録前 16 週以内で確認可能な血圧測定のうち 1/3 を超える測定で拡張期血圧が 100 mmHg を超える患者）
- 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、又は前観察期開始予定日の前 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
- 7 肝機能障害 (AST 又は ALT が基準値の 2 倍以上、T-Bil が基準値の 1.5 倍以上) あるいは重篤な肝疾患 (肝硬変等) を合併している患者
- 8 アナフィラキシーショック等の重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
- 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み入れ可能とした）
- 10 腎移植を受けたことがある患者
- 11 妊婦、授乳婦、妊娠の疑いのある患者、試験期間中に妊娠を希望している患者又は試験期間中に適切な避妊方法を施行できない患者
- 12 ASP1585（ビキサロマー）の投与を受けたことがある患者
- 13 同意取得の前 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
- 14 その他、治験責任医師等が不相当と判断した患者

本登録時

- 15 前観察期間中に低カルシウム血症（血清補正カルシウム濃度 <7.0 mg/dL）を呈した患者
- 16 前観察期間中に胃又は腸切除術（ポリープ切除及び虫垂切除術は除く）を施行した、又は嚥下障害、腸閉塞及び出血性消化管病変を発症した患者
- 17 前観察期間中に持続する高度の便秘又は下痢を有する患者
- 18 前観察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
- 19 前観察期間中に絶食又は極度の食事制限を行った患者
- 20 コントロール困難な高血圧を有する患者（前観察期開始日及び前観察期開始 2 週後の拡張期血圧がいずれも 100 mmHg を超える患者）

- 21 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。又は前観察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
- 22 肝機能障害 (前観察期間中に実施した検査にて AST 又は ALT が基準値の 2 倍以上, T-Bil が基準値の 1.5 倍以上) 又は重篤な肝疾患 (肝硬変等) を合併している患者
- 23 前観察期間中にアナフィラキシーショック等の重篤な薬物アレルギーの既往を起こした患者
- 24 悪性腫瘍の合併のある患者
- 25 前観察期間中に妊娠が判明した患者
- 26 前観察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
- 27 その他, 治験責任医師等が不適当と判断した患者

被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号:

コード名: ASP1585

一般名: ビキサロマー

化学名: *N,N,N',N'*-テトラキス (3-アミノプロピル) ブタン-1,4-ジアミンと 2- (クロロメチル) オキシランが 1:2.1-2.4 の比で反応して得られた架橋重合体

含有量及び剤形: 1 カプセルに ASP1585 を 250 mg 含有する淡黄色のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 1 号カプセル

ロット番号: 0-4 週用 [REDACTED], 4-12 週用 [REDACTED]

投与方法: 1500 mg/日 (1 回 2 カプセル 1 日 3 回, 毎食直前) で投与開始し, 12 週間経口投与した。投与開始後, 初回用量を 2 週間維持した後, 2 週ごとに血清リン濃度に応じて最大 7500 mg/日の範囲で適宜用量の調節を行った。

試験期間:

前観察期: 4 週間

治療期: 12 週間

後観察期: 4 週間

対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号:

コード名: ASP1585

含有量及び剤形: ASP1585 を含有しない, ASP1585 カプセル 250 mg と外観上識別不能なカプセル剤 (ASP1585 カプセルプラセボ)

ロット番号: 0-4 週用 [REDACTED], 4-12 週用 [REDACTED]

投与方法: 1 回 2 カプセル 1 日 3 回, 毎食直前で投与開始し, 12 週間経口投与した。投与開始後, 初回用量を 2 週間維持した後, 2 週ごとに血清リン濃度に応じて最大 1 回 10 カプセル 1 日 3 回の範囲で適宜用量の調節を行った。

評価基準：

有効性

主要評価項目：

- 投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）の血清リン濃度の治療期開始日（0 週）からの変化量

副次評価項目：

- 血清リン濃度の目標値達成率及び達成時期（血清リン濃度の目標値：2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満）
- 血清リン濃度の経時的推移
- 血清補正カルシウム濃度の経時的推移（血清 Ca 濃度は Payne の式^aによる補正 Ca 値を用いることとし、数値の補正は治験実施医療機関にて行った。）

a: 血清補正 Ca (mg/dL) = 実測 Ca (mg/dL) + [4 - 血清アルブミン (Alb) 値]。ただし、Alb 値 <4.0 g/dL の患者でのみ補正する。

- 血清 intact PTH 濃度の経時的推移

その他の（探索的）評価項目：

- 血清 FGF23 濃度
- インドキシル硫酸（尿毒素検査）
- 尿中リン排泄量 [尿検査（24 時間蓄尿）]

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査値
- バイタルサイン及び体重
- 12 誘導心電図
- 排便状況

その他の解析

- タンパク質摂取量
- eGFR (mL/min/1.73 m²)

統計手法：

有効性

主要評価項目

投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）の血清リン濃度の治療期開始日（0 週）からの変化量

主要な解析

投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）の血清リン濃度の治療期開始日（0 週）からの変化量について、投与群を因子、0 週の血清リン濃度の値及び eGFR (mL/min/1.73 m²) カテゴリ^aを

説明変数とした下記モデルに基づく共分散分析を行った。最終的な解析モデルについては、盲検下レビューにて決定した。なお、有意水準は両側 0.05 とした。

[投与終了時の血清リン濃度の治療期開始日 (0 週) からの変化量] = (投与群) + (0 週の血清リン濃度) + [eGFR (mL/min/1.73 m²) カテゴリ^a]

a : 15 未満, 15 以上 60 未満

上記の共分散分析のモデルから得られた各群の調整済み平均値について、主解析として t 検定を用いて比較した。加えて、ASP1585 群とプラセボ群ごとに調整済み平均値及びその両側 95%信頼区間、(ASP1585 群-プラセボ群)の調整済み平均値の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。

副次的な解析

人口統計学的及びその他のベースラインで、投与群間に不均衡が認められた項目について、主要な解析で示したモデルに含めて、共分散分析を行い、(ASP1585 群-プラセボ群)の調整済み平均値の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目

- 血清リン濃度の目標値達成率及び達成時期
血清リン濃度の目標値 (2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満) 達成率及び達成時期について、度数集計を行った。更に、治療期開始日の血清リン濃度 (6.0 mg/dL 未満, 6.0 mg/dL 以上) を層別因子として以下の検定を行った。
 - ・投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時) の血清リン濃度の目標値達成の有無に対する投与群間での Cochran-Mantel-Haenszel 検定
 - ・治療期開始日を基点、最初の目標値達成をイベントとした投与群間の層別ログランク検定
- 血清リン濃度の経時的推移
実測値及び変化量について、要約統計量を算出し、平均値と標準偏差のプロット及びケースプロット (投与終了時と試験終了時は除く) を作成した。更に、投与群を因子、治療期開始日の血清リン濃度を共変量とした共分散分析を行った。
- 血清補正カルシウム濃度の経時的推移
実測値及び変化量について、要約統計量を算出し、平均値と標準偏差のプロット及びケースプロット (投与終了時と試験終了時は除く) を作成した。
追加解析として投与群を因子、治療期開始日の血清補正カルシウム濃度を説明変数とした共分散分析を行った。
- 血清 intact PTH 濃度の経時的推移
実測値及び変化量について、要約統計量を算出し、平均値と標準偏差のプロット及びケースプロット (投与終了時と試験終了時は除く) を作成した。
追加解析として投与群を因子、治療期開始日の血清 intact PTH 濃度を説明変数とした共分散分析を行った。

その他の（探索的）評価項目

- 血清 FGF23 濃度

実測値及び変化量について、要約統計量を算出し、平均値と標準偏差のプロット及びケースプロット（投与終了時と試験終了時は除く）を作成した。更に、投与群を因子、治療期開始日の血清 FGF23 濃度を共変量とした共分散分析を行った。

追加解析として投与群を因子、治療期開始日の血清 FGF23 濃度を説明変数とした共分散分析を行い、血清 FGF23 濃度の調整済み幾何平均と調整済み幾何平均の比を算出した。

- インドキシル硫酸（尿毒素検査）

実測値及び変化量について、要約統計量を算出し、平均値と標準偏差のプロット及びケースプロット（投与終了時は除く）を作成した。

追加解析として投与群を因子、治療期開始日のインドキシル硫酸を説明変数とした共分散分析を行った。

- 尿中リン排泄量 [尿検査（24 時間蓄尿）]

実測値及び変化量について、要約統計量を算出し、平均値と標準偏差のプロット及びケースプロット（投与終了時は除く）を作成した。更に、投与群を因子、治療期開始日の尿中リン排泄量を共変量とした共分散分析を行った。

追加解析として、蓄尿方法（全量蓄尿、ユリンメートによる部分蓄尿）を因子としたサブグループ解析を実施し、各サブグループについて投与群を因子、治療期開始日の尿中リン排泄量を説明変数とした共分散分析を行った。更に、尿中リン排泄量を尿中クレアチニン値で補正を行い、補正尿中リン排泄量の要約統計量を算出した。また、投与群を因子、治療期開始日の補正尿中リン排泄量を説明変数とした共分散分析を行った。

安全性

- 有害事象

有害事象について以下の解析を行った。

- ・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度数集計
- ・器官分類（SOC）別及び症状（PT）別の、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度数集計
- ・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程度別度数集計
- ・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発現時期別度数集計

- 臨床検査

計量値については、評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出し、実測値のケースプロットを作成した。更に、治療期開始日を起点として、シフトテーブルを作成した。

追加解析として、投与群を因子、治療期開始日の各臨床検査項目を説明変数とした共分散分析を行った。

- バイタルサイン及び体重
評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出し、実測値のケースプロットを作成した。
- 12 誘導心電図
治療期開始日（0 週）と投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）のクロス表を作成した。
- 排便状況の調査
週ごとの排便があった日数（1 日あたりに換算）について、要約統計量を算出した。

その他の解析

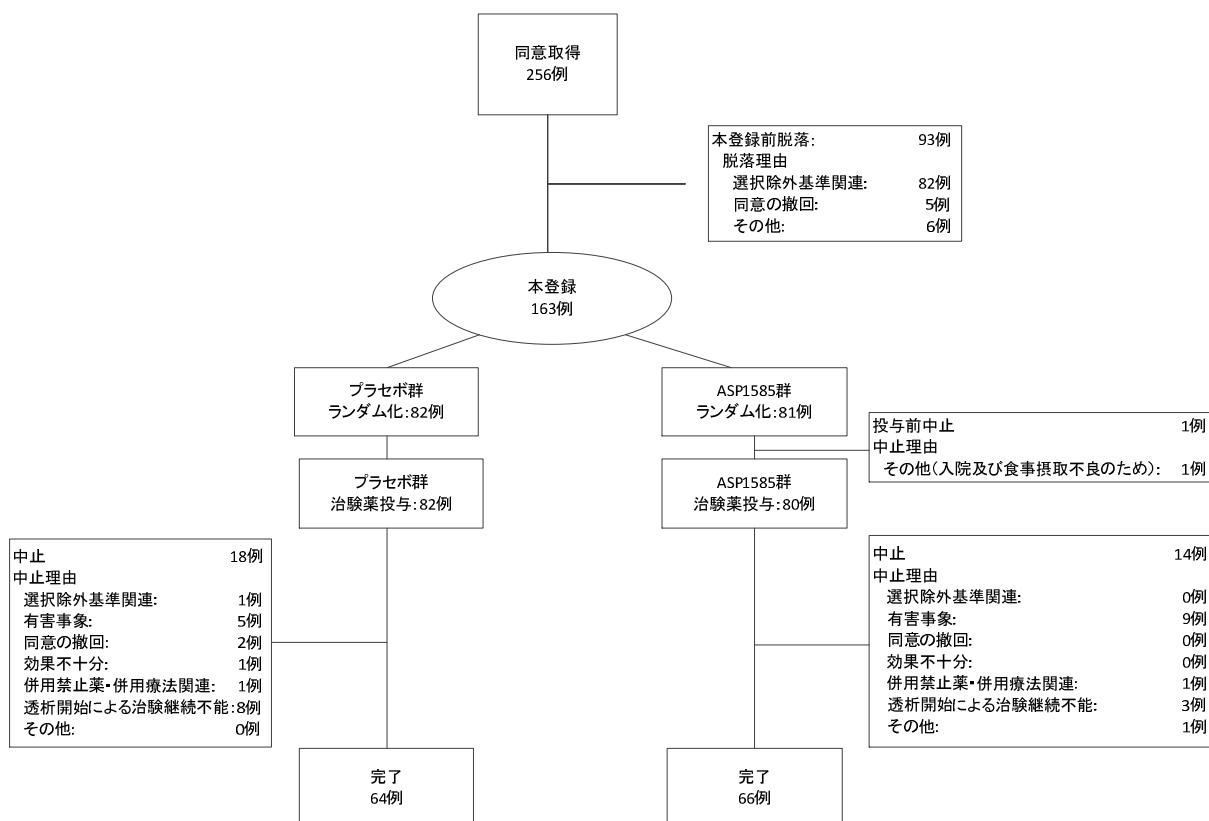
- タンパク質摂取量
治療期開始日と治療期 12 週（又は投与中止時）で、1 日尿中尿素窒素排出量と体重を用い、Maroni の式^aに基づき、要約統計量を算出しケースプロット（投与終了時は除く）を作成した。
a : タンパク質摂取量 (g/日) = [1 日尿中尿素窒素排出量 (g) + 0.031 × 体重 (kg)] × 6.25
- eGFR (mL/min/1.73 m²)
評価時点ごとに実測値の要約統計量を算出し、実測値のケースプロットを作成した。

試験対象

被験者の内訳

本試験では、256例から文書同意が得られた。そのうち93例が本登録前に脱落し、プラセボ群に82例、ASP1585群に81例が割り付けられた。また、ASP1585群の1例で、治療期開始日当日に入院が必要となり、かつ数日間食事が摂れていなかったため、治験薬投与前に試験中止となり、ASP1585群での治験薬投与例は80例となった。治験薬投与完了例は、プラセボ群64例、ASP1585群66例であった。治験薬投与後中止の主な理由は有害事象14例（プラセボ群5例、ASP1585群9例；以下同順）、透析開始による治験継続不能11例（8例、3例）及び同意の撤回2例（2例、0例）であった（[図 1](#)）。ASP1585群の「その他」の中止理由は、浮腫のコントロールがつかず入院加療が長期になったためであった。

図 1 患者の内訳



Source : 表 12.1.1.1, 表 12.1.1.2, 表 12.1.1.3, 表 12.1.1.4

解析対象集団

プラセボ群の1例で治験薬投与開始後に有効性に関するデータが得られず、FASから除外された。ASP1585群の1例で治験薬の投与が行われなかったためFAS及びSAFから除外された(表1)。

PPS解析除外例は15例(プラセボ群7例, ASP1585群8例)であり、PPS除外理由は、プラセボ群では「治験薬が治療期開始日より4週間以上投与されていない」が最も多く、ASP1585群では「治療中に併用禁止薬を使用した」が最も多かった(表2)。

表1 解析対象集団の内訳

解析対象集団		プラセボ群	ASP1585群
FAS	採用	81	80
	除外	1	1
PPS	採用	75	73
	除外	7	8
SAF	採用	82	80
	除外	0	1

Source : 表 12.1.1.2, 表 12.1.1.5, 表 12.1.1.6, 表 12.1.1.7

表2 PPSから除外した理由

除外理由	プラセボ群	ASP1585群
治験薬の投与が行われていない	0	1
治験薬投与開始後に有効性に関するデータが存在しない	1	0
本登録時の選択基準を満たさない	2	0
治験薬が治療期開始日より4週間以上投与されていない	3	3
服薬率が70%未満	1	0
治療中に併用禁止薬を使用した	1	4
前観察期開始日の28日前以降に併用制限薬の用法・用量を変更した	1	1
前観察期開始日から後観察期終了日までに食事療法の変更を行った	0	1

一人で複数の除外理由に該当する患者を含む。

Source : 表 12.1.1.6

人口統計学的特性

患者の性別構成は、プラセボ群で男性39例(48.1%)及び女性42例(51.9%)、ASP1585群で男性38例(47.5%)及び女性42例(52.5%)であった。年齢の平均値は、プラセボ群で65.5歳及びASP1585群で62.9歳であった。CKDの原疾患は両群で、糖尿病性腎症が最も多く、次に慢性糸球体腎炎が多かった。CKDの罹患期間の平均値は、プラセボ群で106.2カ月及びASP1585群で121.8カ月であった。eGFRの平均値は、プラセボ群で10.0 mL/min/1.73 m²及びASP1585群で10.1 mL/min/1.73 m²であった。前観察期開始日の血清リン濃度の平均値は、プラセボ群で5.14 mg/dL及びASP1585群で5.10 mg/dLであった。前観察期2週目の血清リン濃度の平均値は、プラセボ群で5.47 mg/dL及びASP1585群で5.36 mg/dLであった。各被験者背景の項目に対して、 χ^2 検定又は一元配置分散分析を用いて投与群間の偏りを検討した結果、偏りが認められた項目はなかった(表3)。

表 3 人口統計学的特性 : FAS

項目	投与群	プラセボ群 (n=81)	ASP1585 群 (n=80)	P 値 ^a
性別	男性	39 (48.1%)	38 (47.5%)	0.934
	女性	42 (51.9%)	42 (52.5%)	
年齢 (歳)	平均	65.5	62.9	0.090
	標準偏差	8.2	10.9	
	最小値	47	39	
	中央値	66.0	65.0	
	最大値	82	91	
年齢グループ 1 (歳)	40 未満	0	1 (1.3%)	-
	40 以上 50 未満	3 (3.7%)	11 (13.8%)	
	50 以上 60 未満	14 (17.3%)	18 (22.5%)	
	60 以上 70 未満	39 (48.1%)	26 (32.5%)	
	70 以上 80 未満	24 (29.6%)	20 (25.0%)	
	80 以上	1 (1.2%)	4 (5.0%)	
年齢グループ 2 (歳)	65 未満	33 (40.7%)	39 (48.8%)	-
	65 以上	48 (59.3%)	41 (51.3%)	
CKD の原疾患	慢性糸球体腎炎	26 (32.1%)	23 (28.8%)	0.321
	糖尿病性腎症	30 (37.0%)	36 (45.0%)	
	慢性腎盂腎炎	0	2 (2.5%)	
	のう胞腎	9 (11.1%)	3 (3.8%)	
	腎硬化症	7 (8.6%)	8 (10.0%)	
	その他	9 (11.1%)	8 (10.0%)	
CKD の罹患期間 (月)	例数	60	68	0.385
	平均	106.2	121.8	
	標準偏差	101.8	100.9	
	最小値	6	7	
	中央値	77.5	87.5	
	最大値	516	444	
CKD の罹患期間グループ (月)	不明	21 (25.9%)	12 (15.0%)	-
	60 未満	23 (28.4%)	21 (26.3%)	
	60 以上 120 未満	16 (19.8%)	19 (23.8%)	
	120 以上 180 未満	10 (12.3%)	11 (13.8%)	
	180 以上	11 (13.6%)	17 (21.3%)	
身長 (cm)	平均	158.6	158.8	0.879
	標準偏差	8.4	8.5	
	最小値	134	141	
	中央値	158.8	158.8	
	最大値	176	176	
体重 (kg) [前観察期開始日]	平均	59.72	59.55	0.933
	標準偏差	12.71	12.85	
	最小値	38.3	33.4	
	中央値	57.00	58.10	
	最大値	97.2	100.8	
合併症	あり	81 (100.0%)	80 (100.0%)	-
eGFR (mL/min/1.73m ²) [前観察期開始日]	平均	10.0	10.1	0.877
	標準偏差	5.4	3.5	
	最小値	5	5	
	中央値	9.0	9.0	
	最大値	39	19	

項目	投与群	プラセボ群 (n=81)	ASP1585 群 (n=80)	P 値 ^a
eGFR グループ 1 (mL/min/1.73m ²) [前観察期開始日]	15 未満	71 (87.7%)	70 (87.5%)	-
	15 以上 30 未満	8 (9.9%)	10 (12.5%)	
	30 以上 45 未満	2 (2.5%)	0	
eGFR グループ 2 (mL/min/1.73m ²) [前観察期開始日]	15 未満	71 (87.7%)	70 (87.5%)	0.976
	15 以上 60 未満	10 (12.3%)	10 (12.5%)	
血清リン濃度 (mg/dL) [前観察期開始日]	平均	5.14	5.10	0.768
	標準偏差	0.97	0.76	
	最小値	3.1	3.7	
	中央値	4.90	5.00	
	最大値	10.2	6.9	
血清リン濃度グループ (mg/dL) [前観察期開始日]	4.6 未満	18 (22.2%)	23 (28.8%)	-
	4.6 以上 6.0 未満	53 (65.4%)	48 (60.0%)	
	6.0 以上	10 (12.3%)	9 (11.3%)	
血清リン濃度 (mg/dL) [前観察期 2 週]	例数	67	65	0.408
	平均	5.47	5.36	
	標準偏差	0.76	0.65	
	最小値	4.6	4.6	
	中央値	5.40	5.30	
	最大値	8.4	7.7	
血清リン濃度グループ (mg/dL) [前観察期 2 週]	4.6 以上 6.0 未満	52 (77.6%)	53 (81.5%)	-
	6.0 以上	15 (22.4%)	12 (18.5%)	
	欠測	14	15	

例数 (割合)

a: 離散変数に対して χ^2 検定, 連続変数に対して一元配置分散分析を用いて両側有意水準 0.05 で P 値を算出した。

Source : 表 12.1.2.1.1, 表 12.1.2.2.1

有効性評価項目のベースライン

治療期開始日の血清リン濃度の平均値は、プラセボ群で 5.29 mg/dL 及び ASP1585 群で 5.26 mg/dL であった。治療期開始日の血清補正カルシウム濃度の平均値は、プラセボ群で 8.82 mg/dL 及び ASP1585 群で 8.92 mg/dL であった。治療期開始日の血清 intact PTH 濃度の平均値は、プラセボ群で 296.6 pg/mL 及び ASP1585 群で 295.8 pg/mL であった。また、各有効性評価項目のベースラインに対して、一元配置分散分析を行った結果、投与群間で偏りが認められた項目はなかった (表 4)。

表 4 有効性評価項目のベースライン : FAS

項目	投与群	プラセボ群 (n=81)	ASP1585 群 (n=80)	P 値 ^a
血清リン濃度 (mg/dL) [治療期開始日]	平均	5.29	5.26	0.832
	標準偏差	1.07	0.87	
	最小値	3.3	3.9	
	中央値	5.30	5.20	
	最大値	9.4	7.5	
血清リン濃度グループ (mg/dL) [治療期開始日]	6.0 未満	66 (81.5%)	62 (77.5%)	-
	6.0 以上	15 (18.5%)	18 (22.5%)	

項目	投与群	プラセボ群 (n=81)	ASP1585 群 (n=80)	P 値 ^a
血清補正カルシウム濃度 (mg/dL) [治療期開始日]	平均	8.82	8.92	0.386
	標準偏差	0.76	0.65	
	最小値	6.9	6.7	
	中央値	8.90	8.90	
	最大値	11.8	10.9	
血清補正カルシウム濃度グループ (mg/dL) [治療期開始日]	8.4 未満	17 (21.0%)	14 (17.5%)	-
	8.4 以上 10.0 以下	62 (76.5%)	63 (78.8%)	
	10.0 を超える	2 (2.5%)	3 (3.8%)	
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) [治療期開始日]	平均	296.6	295.8	0.986
	標準偏差	257.7	286.5	
	最小値	12	5	
	中央値	226.0	206.0	
	最大値	1580	1710	
血清 intact PTH 濃度グループ (pg/mL) [治療期開始日]	60 未満	5 (6.2%)	5 (6.3%)	-
	60 以上 240 以下	41 (50.6%)	39 (48.8%)	
	240 を超える	35 (43.2%)	36 (45.0%)	
血清 FGF23 (pg/mL) [治療期開始日]	平均	1516.9	1436.2	0.912
	標準偏差	5315.1	3799.5	
	最小値	49	55	
	中央値	436.0	367.5	
	最大値	46600	30700	
インドキシル硫酸 (µg/mL) [治療期開始日]	平均	10.923	11.218	0.799
	標準偏差	7.185	7.495	
	最小値	1.53	0.19	
	中央値	8.740	9.175	
	最大値	35.08	34.33	
尿中リン排泄量 (g/日) [治療期開始日] ^b	平均	0.478	0.502	0.546
	標準偏差	0.266	0.214	
	最小値	0.03	0.07	
	中央値	0.450	0.485	
	最大値	2.13	1.05	
尿中リン排泄量グループ (g/日) [治療期開始日]	0.5 未満	51 (63.0%)	40 (51.3%)	-
	0.5 以上 1.0 以下	28 (34.6%)	36 (46.2%)	
	1.0 を超える	2 (2.5%)	2 (2.6%)	
	欠測	0	2	

a : 一元配置分散分析を用いて両側有意水準 0.05 で P 値を算出した。

b : ASP1585 群は 78 例

Source : 表 12.1.2.3.1

有効性

主要評価項目

主要な解析

主たる解析対象集団である FAS で、投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）の血清リン濃度の治療期開始日（0 週）からの変化量について、投与群を因子、治療期開始日の血清リン濃度及び eGFR カテゴリを説明変数とした共分散分析を行った。その結果、変化量の調整済み平均値は、プラセボ群 0.20 mg/dL、ASP1585 群 -0.78 mg/dL、調整済み平均値の差 [95%信頼区間] は -0.98 [-1.27, -0.69] であった。ASP1585 群はプラセボ群と比較して血清リン濃度が低下し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差がみられた (P<0.001) (表 5)。

PPS で同様の解析を行った結果、PPS でも同様に投与群間に統計学的な有意差が認められ、結果の頑健性が確認された (表 12.3.1.1.2)。

表 5 投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）の血清リン濃度の変化量：FAS

投与群	調整済み平均値 (mg/dL)	調整済み平均値の差 [95%信頼区間] (mg/dL)	P 値
プラセボ群	0.20	-	-
ASP1585 群	-0.78	-0.98 [-1.27, -0.69]	<0.001

Source : 表 12.3.1.1.1

副次的な解析

被験者背景及びその他のベースラインで不均衡が認められた項目の検討

被験者背景項目、治療期開始日の有効性評価項目及びリン吸着薬と活性型ビタミン D 製剤の使用状況について、投与群間の不均衡の有無を検討した。その結果、すべての解析対象集団で、投与群間に不均衡が認められた項目はなく、不均衡を調整した解析は行わなかった。

副次評価項目

血清リン濃度の目標値（2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満）達成率及び達成時期

ASP1585 群では、治療期開始日は 23.8% (19/80 例)、治療期 2 週 29.7% (22/74 例)、治療期 4 週 49.3% (36/73 例)、治療期 6 週 48.5% (33/68 例) と目標値達成率は上昇傾向を示した。治療期 8 週には目標値達成率が 56.1% (37/66 例) と 50%以上となり、治療期 10 週では 55.7% (34/61 例)、治療期 12 週 60.3% (38/63 例) と継続して 50%以上を維持し、投与終了時の目標値達成率は 57.5% (46/80 例) であった。治験薬投与終了 4 週後の後観察終了時では、19.7% (13/66 例) と目標値達成率が減少した。一方、プラセボ群では、目標値達成率は、試験期間を通して 9.7%から 25.4%の間を推移し、一定の傾向はなかった (表 6)。

表 6 血清リン濃度の目標値（2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満）達成率：FAS

評価時期	血清リン濃度 (mg/dL)	プラセボ群	ASP1585 群
治療期開始日	2.5 以上 4.6 未満	20/81 (24.7%)	19/80 (23.8%)
	4.6 以上	61/81 (75.3%)	61/80 (76.3%)
治療期 2 週	2.5 以上 4.6 未満	18/71 (25.4%)	22/74 (29.7%)
	4.6 以上	53/71 (74.6%)	52/74 (70.3%)
治療期 4 週	2.5 以上 4.6 未満	12/73 (16.4%)	36/73 (49.3%)
	4.6 以上	61/73 (83.6%)	37/73 (50.7%)
治療期 6 週	2.5 以上 4.6 未満	14/65 (21.5%)	33/68 (48.5%)
	4.6 以上	51/65 (78.5%)	35/68 (51.5%)
治療期 8 週	2.5 以上 4.6 未満	6/62 (9.7%)	37/66 (56.1%)
	4.6 以上	56/62 (90.3%)	29/66 (43.9%)
治療期 10 週	2.5 以上 4.6 未満	11/58 (19.0%)	34/61 (55.7%)
	4.6 以上	47/58 (81.0%)	27/61 (44.3%)
治療期 12 週	2.5 以上 4.6 未満	15/60 (25.0%)	38/63 (60.3%)
	4.6 以上	45/60 (75.0%)	25/63 (39.7%)
後観察終了時	2.5 以上 4.6 未満	13/64 (20.3%)	13/66 (19.7%)
	4.6 以上	51/64 (79.7%)	53/66 (80.3%)
投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	2.5 以上 4.6 未満	19/81 (23.5%)	46/80 (57.5%)
	4.6 以上	62/81 (76.5%)	34/80 (42.5%)
試験終了時	2.5 以上 4.6 未満	17/81 (21.0%)	20/80 (25.0%)
	4.6 以上	64/81 (79.0%)	60/80 (75.0%)

Source : 表 12.3.2.1.1.1

投与終了時の血清リン濃度の目標値達成率について、治療期開始日の血清リン濃度の影響を調整するため、治療期開始日の血清リン濃度（6.0 mg/dL 未満，6.0 mg/dL 以上）を層別因子とし、投与群間で Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。その結果、投与終了時の目標値達成率に投与群間で、統計学的に有意な差がみられた（ $P<0.001$ ）（表 12.3.2.1.2.1）。

治療期開始日を基点として、最初の目標値達成をイベントとした治療期 87 日時点の累積目標値達成率の Kaplan-Meier 推定値 [95%信頼区間] は、プラセボ群 44.8% [33.2%, 56.4%] 及び ASP1585 群 82.9% [73.5%, 92.3%] であり ASP1585 群の方が高かった（表 12.3.2.1.3.1）。

また、治療期開始日の血清リン濃度（6.0 mg/dL 未満，6.0 mg/dL 以上）を層別因子として、最初の目標値達成をイベントとした累積目標値達成率に対する層別ログランク検定を行った。その結果、投与群間の累積目標値達成率に統計学的に有意な差がみられた（ $P<0.001$ ）（表 12.3.2.1.4.1）。

血清リン濃度の経時的推移

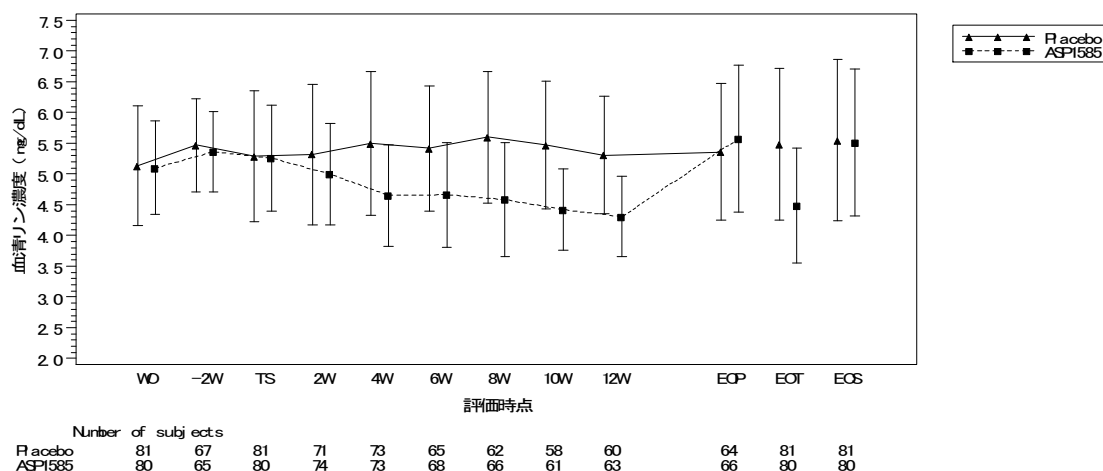
プラセボ群では、治療期開始日以降血清リン濃度に明らかな変動はなかった。ASP1585 群では治療期開始日以降、血清リン濃度の平均値は低下した。また、治療期 8 週に目標範囲内 (2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満) まで低下し、投与終了時まで維持された (表 7 及び図 2)。

表 7 血清リン濃度 (mg/dL) の経時的推移 : FAS

投与群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	第 1 四分位点	中央値	第 3 四分位点	最大値
プラセボ群	前観察期開始日	81	5.14	0.97	3.1	4.60	4.90	5.50	10.2
	前観察期 2 週	67	5.47	0.76	4.6	4.80	5.40	5.80	8.4
	治療期開始日	81	5.29	1.07	3.3	4.60	5.30	5.70	9.4
	治療期 2 週	71	5.32	1.14	3.5	4.50	5.00	5.80	9.8
	治療期 4 週	73	5.50	1.17	3.4	4.80	5.20	5.90	9.8
	治療期 6 週	65	5.42	1.02	3.7	4.80	5.20	6.00	8.2
	治療期 8 週	62	5.60	1.07	3.1	4.80	5.50	6.10	8.6
	治療期 10 週	58	5.47	1.04	3.5	4.70	5.30	6.00	9.3
	治療期 12 週	60	5.31	0.96	3.7	4.55	5.20	6.05	7.3
	後観察終了時	64	5.36	1.11	3.2	4.60	5.10	5.85	7.9
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	81	5.49	1.23	3.7	4.60	5.20	6.20	9.8
試験終了時	81	5.55	1.32	3.2	4.60	5.30	6.40	9.8	
ASP1585 群	前観察期開始日	80	5.10	0.76	3.7	4.50	5.00	5.60	6.9
	前観察期 2 週	65	5.36	0.65	4.6	4.80	5.30	5.70	7.7
	治療期開始日	80	5.26	0.87	3.9	4.60	5.20	5.80	7.5
	治療期 2 週	74	5.00	0.83	3.4	4.50	4.95	5.50	7.2
	治療期 4 週	73	4.65	0.82	3.0	4.20	4.60	5.10	7.0
	治療期 6 週	68	4.66	0.85	3.3	4.10	4.60	5.25	7.3
	治療期 8 週	66	4.58	0.93	2.9	4.00	4.50	5.00	7.7
	治療期 10 週	61	4.42	0.66	3.0	3.90	4.40	4.90	6.5
	治療期 12 週	63	4.31	0.66	3.1	3.80	4.40	4.80	6.1
	後観察終了時	66	5.58	1.19	3.8	4.70	5.40	6.30	9.1
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	80	4.49	0.93	3.1	3.80	4.40	4.95	8.1
試験終了時	80	5.51	1.20	3.8	4.55	5.35	6.30	9.1	

Source : 表 12.3.2.2.1.1

図 2 血清リン濃度の経時的推移（平均値 ± SD）：FAS



TS：治療期開始日，EOP：後観察終了時，EOT：投与終了時，EOS：試験終了時

Source：追加解析 図 2.1

投与群を因子，治療期開始日の血清リン濃度の実測値を説明変数として，共分散分析を行い，投与群ごとに変化量（各評価時期 - 治療期開始日）の調整済み平均値とその群間差を算出した。その結果，治療期の評価時期のすべてで，ASP1585 群はプラセボ群と比較して血清リン濃度が低下し，統計学的に有意な差がみられた（表 8）。

表 8 血清リン濃度の変化量の調整済み平均値及び群間差：FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]	P 値
血清リン濃度 (mg/dL)	治療期 2 週	プラセボ群	0.02 [-0.13, 0.18]	-	0.005
		ASP1585 群	-0.29 [-0.44, -0.14]	-0.31 [-0.53, -0.09]	
	治療期 4 週	プラセボ群	0.21 [0.05, 0.37]	-	<0.001
		ASP1585 群	-0.61 [-0.78, -0.45]	-0.83 [-1.06, -0.60]	
	治療期 6 週	プラセボ群	0.14 [-0.05, 0.33]	-	<0.001
		ASP1585 群	-0.59 [-0.78, -0.41]	-0.74 [-1.00, -0.47]	
	治療期 8 週	プラセボ群	0.36 [0.15, 0.56]	-	<0.001
		ASP1585 群	-0.71 [-0.90, -0.51]	-1.07 [-1.35, -0.78]	
	治療期 10 週	プラセボ群	0.20 [0.01, 0.40]	-	<0.001
		ASP1585 群	-0.82 [-1.01, -0.63]	-1.03 [-1.30, -0.75]	
	治療期 12 週	プラセボ群	0.04 [-0.16, 0.24]	-	<0.001
		ASP1585 群	-0.94 [-1.13, -0.74]	-0.98 [-1.25, -0.70]	
	後観察終了時	プラセボ群	0.15 [-0.10, 0.41]	-	0.241
		ASP1585 群	0.37 [0.11, 0.62]	0.21 [-0.15, 0.57]	
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	プラセボ群	0.20 [-0.00, 0.41]	-	<0.001
		ASP1585 群	-0.78 [-0.98, -0.57]	-0.98 [-1.27, -0.69]	
	試験終了時	プラセボ群	0.27 [0.03, 0.50]	-	0.918
		ASP1585 群	0.25 [0.01, 0.49]	-0.02 [-0.35, 0.32]	

Source：表 12.3.2.2.3.1，追加解析 表 3.1

血清補正カルシウム濃度の経時的推移

治療期開始日の血清補正カルシウム濃度の平均値は、プラセボ群 8.82 mg/dL 及び ASP1585 群 8.92 mg/dL であり、投与終了時の平均値は、プラセボ群 8.73 mg/dL 及び ASP1585 群 8.94 mg/dL であった。両群とも、治療期開始日から投与終了時まで血清補正カルシウム濃度に明らかな変動はなかった (表 9)。

表 9 血清補正カルシウム濃度の経時的推移 (mg/dL) : FAS

投与群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
プラセボ群	前観察期開始日	81	8.86	0.71	7.1	8.50	9.00	9.30	10.9
	前観察期 2 週	67	8.82	0.79	7.0	8.40	8.90	9.20	11.5
	治療期開始日	81	8.82	0.76	6.9	8.60	8.90	9.10	11.8
	治療期 2 週	71	8.72	0.84	6.7	8.30	8.80	9.10	11.6
	治療期 4 週	73	8.76	0.82	6.6	8.30	8.80	9.20	11.8
	治療期 6 週	65	8.86	0.77	6.4	8.40	8.80	9.30	11.8
	治療期 8 週	62	8.76	0.71	6.6	8.40	8.85	9.10	11.0
	治療期 10 週	58	8.74	0.69	6.9	8.30	8.80	9.20	10.7
	治療期 12 週	60	8.77	0.74	6.4	8.35	8.85	9.25	11.8
	後観察終了時	64	8.85	0.70	7.0	8.55	8.90	9.20	11.7
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	81	8.73	0.82	6.4	8.30	8.80	9.20	11.8
試験終了時	81	8.76	0.80	6.6	8.30	8.90	9.20	11.7	
ASP1585 群	前観察期開始日	80	9.01	0.59	7.9	8.55	9.00	9.30	11.8
	前観察期 2 週	65	8.94	0.67	7.2	8.50	8.90	9.30	11.1
	治療期開始日	80	8.92	0.65	6.7	8.60	8.90	9.35	10.9
	治療期 2 週	74	8.94	0.55	7.2	8.60	8.95	9.30	10.8
	治療期 4 週	73	8.95	0.59	7.6	8.60	9.00	9.30	10.4
	治療期 6 週	68	8.94	0.52	7.5	8.55	9.00	9.20	10.3
	治療期 8 週	66	9.01	0.66	7.6	8.70	9.00	9.30	11.2
	治療期 10 週	61	8.99	0.63	7.8	8.50	9.00	9.30	11.0
	治療期 12 週	63	8.92	0.63	7.4	8.50	9.00	9.30	10.5
	後観察終了時	66	8.79	0.77	7.1	8.40	8.90	9.40	10.6
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	80	8.94	0.64	7.4	8.55	9.00	9.35	10.5
試験終了時	80	8.84	0.76	7.1	8.45	8.90	9.40	10.6	

Source : 表 12.3.2.3.1.1

追加解析として、投与群を因子、治療期開始日の血清補正カルシウム濃度の実測値を説明変数として共分散分析を行い、投与群ごとに変化量 (投与終了時 - 治療期開始日) の調整済み平均値とその群間差を算出した。その結果、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差はみられなかった (表 10)。

表 10 血清補正カルシウム濃度の変化量の調整済み平均値及び群間差：FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]	P 値
血清補正カルシウム濃度 (mg/dL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	プラセボ群	-0.10 [-0.20, -0.01]	-	0.062
		ASP1585 群	0.03 [-0.07, 0.13]	0.13 [-0.01, 0.28]	

Source : 追加解析 表 3.1

血清 intact PTH 濃度

治療期開始日の血清 intact PTH 濃度の平均値は、プラセボ群 296.6 pg/mL 及び ASP1585 群 295.8 pg/mL であり、投与終了時の平均値は、プラセボ群 317.4 pg/mL 及び ASP1585 群 276.6 pg/mL であった (表 12.3.2.4.1.1)。

追加解析として、投与群を因子、治療期開始日の血清 intact PTH 濃度の実測値を説明変数として共分散分析を行い、投与群ごとに変化量 (投与終了時 - 治療期開始日) の調整済み平均値及びその群間差を算出した。その結果、ASP1585 群はプラセボ群と比較して血清 intact PTH 濃度が低下し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差がみられた (表 11)。

表 11 血清 intact PTH 濃度の変化量の調整済み平均値及び群間差：FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]	P 値
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	プラセボ群	20.8 [-3.7, 45.3]	-	0.018
		ASP1585 群	-21.6 [-46.4, 3.2]	-42.4 [-77.2, -7.5]	

Source : 追加解析 表 3.1

その他の評価項目

血清 FGF23 濃度

治療期開始日の血清 FGF23 濃度の平均値は、プラセボ群 1516.9 pg/mL 及び ASP1585 群 1436.2 pg/mL であり、投与終了時の平均値は、プラセボ群 1842.5 pg/mL 及び ASP1585 群 1088.9 pg/mL であった (表 12.3.3.1.1.1)。

投与群を因子、治療期開始日の血清 FGF23 濃度の実測値を説明変数として、共分散分析を行い、投与群ごとに変化量 (投与終了時 - 治療期開始日) の調整済み平均値及びその群間差を算出した。その結果、ASP1585 群はプラセボ群と比較して血清 FGF23 濃度が低下し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差がみられた (表 12)。

表 12 血清 FGF23 濃度の変化量の調整済み平均値及び群間差 : FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群 間差 [95%信頼区間]	P 値
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治 療期開始日)	投与終了時(治 療期 12 週又は 投与中止時)	プラセボ 群	324.4 [-31.8, 680.5]	-	0.010
		ASP1585 群	-348.3 [-708.9, 12.3]	-672.7 [-1179.6, -165.8]	

Source : 表 12.3.3.1.2.1, 追加解析 表 3.1

血清 FGF23 濃度は、個々のデータのばらつきが大きかったため中央値でも評価を行った。
治療期開始日の血清 FGF23 濃度の中央値は、プラセボ群 436.0 pg/mL 及び ASP1585 群
367.5 pg/mL であり、投与終了時の中央値は、プラセボ群 584.0 pg/mL 及び ASP1585 群 236.0 pg/mL
であった (表 12.3.3.1.1.1)。

追加解析として、投与群を因子、治療期開始日の血清 FGF23 濃度の対数変換値を説明変数とし
て、共分散分析を行い、投与群ごとに変化量 (投与終了時 - 治療期開始日) の調整済み幾何平均
及びその群間比 (ASP1585 群/プラセボ群) を算出した。その結果、投与終了時の ASP1585 群と
プラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差がみられた (P<0.001) (表 13)。

表 13 血清 FGF23 濃度の変化量の調整済み幾何平均及び群間比 : FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み幾何平均 [95%信頼区間]	調整済み幾何平均の 群間比[95%信頼区間]	P 値
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治 療期開始日)	投与終了時(治 療期 12 週又は 投与中止時)	プラセボ 群	595.0 [538.1, 658.1]	-	<0.001
		ASP1585 群	331.3 [299.2, 366.9]	0.557 [0.482, 0.643]	

Source : 追加解析 表 4.1

インドキシル硫酸 (尿毒素検査)

治療期開始日のインドキシル硫酸の平均値は、プラセボ群 10.923 µg/mL 及び ASP1585 群
11.218 µg/mL であり、投与終了時の平均値は、プラセボ群 12.750 µg/mL 及び ASP1585 群
10.465 µg/mL であった (表 12.3.3.2.1.1)。

追加解析として、投与群を因子、治療期開始日のインドキシル硫酸の実測値を説明変数として、
共分散分析を行い、投与群ごとに変化量 (投与終了時 - 治療期開始日) の調整済み平均値とその
群間差を算出した。その結果、ASP1585 群はプラセボ群と比較してインドキシル硫酸が低下し、
投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差がみられた (表 14)。

表 14 インドキシル硫酸の変化量の調整済み平均値及び群間差：FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]	P 値
インドキシル硫酸 (µg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	プラセボ群	1.624 [0.406, 2.843]	-	0.007
		ASP1585 群	-0.780 [-2.032, 0.472]	-2.405 [-4.152, -0.657]	

Source：追加解析 表 3.1

尿中リン排泄量 [尿検査 (24 時間蓄尿)]

治療期開始日の尿中リン排泄量の平均値は、プラセボ群 0.478 g/日及び ASP1585 群 0.502 g/日であり、投与終了時の平均値は、プラセボ群 0.383 g/日及び ASP1585 群 0.340 g/日であった (表 12.3.3.3.1.1)。

投与群を因子、治療期開始日の尿中リン排泄量の実測値を説明変数として共分散分析を行い、投与群ごとに変化量 (投与終了時 - 治療期開始日) の調整済み平均値及びその群間差を算出した。その結果、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差はみられなかった (表 15)。

表 15 尿中リン排泄量の変化量の調整済み平均値及び群間差：FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]	P 値
尿中リン排泄量 (g/日) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	プラセボ群	-0.120 [-0.153, -0.086]	-	0.068
		ASP1585 群	-0.164 [-0.197, -0.130]	-0.044 [-0.091, 0.003]	

Source：表 12.3.3.3.2.1, 追加解析 表 3.1

補正尿中リン排泄量

尿中リン排泄量の採尿量による影響を確認するため、追加解析として、尿中クレアチニン値で補正を行い、補正尿中リン排泄量を算出した。治療期開始日の補正尿中リン排泄量の平均値は、プラセボ群で 0.560 g/g creatinine 及び ASP1585 群で 0.589 g/g creatinine で、投与終了時の補正尿中リン排泄量の平均値は、プラセボ群で 0.520 g/g creatinine 及び ASP1585 群で 0.413 g/g creatinine であった (追加解析 表 1.1)。

投与群を因子、治療期開始日の補正尿中リン排泄量の実測値を説明変数として、共分散分析を行い、投与群ごとに変化量 (投与終了時 - 治療期開始日) の調整済み平均値及びその群間差を算出した。その結果、ASP1585 群はプラセボ群と比較して補正尿中リン排泄量が低下し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差がみられた (表 16)。

表 16 補正尿中リン排泄量の変化量の調整済み平均値及び群間差：FAS

項目	評価時期	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群 間差 [95%信頼区間]	P 値
補正尿中リン排泄量 (g/g creatinine) の変 化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	投与終了時 (治 療期 12 週又は 投与中止時)	プラセボ 群	-0.052 [-0.077, -0.027]	-	<0.001
		ASP1585 群	-0.172 [-0.197, -0.148]	-0.120 [-0.155, -0.085]	

補正尿中リン排泄量 (g/g creatinine) = 尿中リン排泄量 (g/日) / 尿中クレアチニン値 (g/日)

Source : 追加解析 表 1.2

サブグループ解析

各有効性評価項目について、性別、年齢、eGFR 及びリン吸着薬の使用状況を因子としたサブグループ解析を実施した。また追加解析として、蓄尿方法（全量蓄尿，ユリンメートによる部分蓄尿）を因子とした尿中リン排泄量のサブグループ解析を行った。

性別

性別（男性，女性）を因子としたサブグループ解析の結果，投与群間及びサブグループ間で明らかな差があった有効性評価項目はなかった。

サブグループと投与群全体で，有効性評価項目の比較を行った。その結果，いずれの有効性評価項目でも，各サブグループと投与群全体で異なる傾向を示した項目はなかった（表 12.3.4.2.1.1）。

年齢（65 歳未満，65 歳以上）

血清リン濃度の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値について，プラセボ群では，サブグループ間に明らかな差はなかった。ASP1585 群では，65 歳未満の患者で -0.63 mg/dL，65 歳以上の患者で -0.90 mg/dL であった。

血清 intact PTH 濃度の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値について，プラセボ群では，サブグループ間に明らかな差はなかった。ASP1585 群では，65 歳未満の患者で 2.3 pg/mL，65 歳以上の患者で -45.0 pg/mL であった。

血清 FGF23 濃度の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値について，プラセボ群では，65 歳未満の患者で 253.5 pg/mL，65 歳以上の患者で 375.1 pg/mL であった。ASP1585 群では，65 歳未満の患者で -152.0 pg/mL で，65 歳以上の患者で -542.2 pg/mL であった。

インドキシル硫酸の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値について，プラセボ群では，65 歳未満の患者で 2.455 µg/mL で，65 歳以上の患者で 1.026 µg/mL であった。ASP1585 群では，65 歳未満の患者で -0.036 µg/mL で，65 歳以上の患者で -1.534 µg/mL であった。

血清補正カルシウム濃度及び尿中リン排泄量の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値では，両群ともサブグループ間で明らかな差はなかった（表 17）。

サブグループと投与群全体で，有効性評価項目の比較を行った。その結果，血清 intact PTH 濃度の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値が，ASP1585 群の 65 歳未満の患者で 2.3 pg/mL，

ASP1585 群全体で-21.6 pg/mL と異なる傾向を示した。その他の有効性評価項目で、各サブグループと投与群全体で異なる傾向を示した項目はなかった（表 12.3.4.2.2.1）。

表 17 有効性評価項目のサブグループ解析（年齢）：FAS

項目	投与群	年齢	例数	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清リン濃度 (mg/dL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	65歳未満	33	0.16	1.23	-4.4	-0.40	0.20	0.50	2.9
		65歳以上	48	0.21	0.90	-2.7	-0.30	0.25	0.85	1.6
	ASP1585群	65歳未満	39	-0.63	0.90	-2.4	-1.30	-0.60	-0.20	1.7
		65歳以上	41	-0.90	1.07	-3.5	-1.60	-0.70	-0.30	1.0
血清補正カルシウム濃度 (mg/dL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	65歳未満	33	-0.14	0.36	-1.1	-0.40	-0.10	0.10	0.6
		65歳以上	48	-0.06	0.43	-0.9	-0.30	-0.10	0.20	0.9
	ASP1585群	65歳未満	39	-0.02	0.53	-1.4	-0.40	0.00	0.30	1.3
		65歳以上	41	0.06	0.53	-0.7	-0.20	0.00	0.20	1.5
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	65歳未満	33	34.1	82.2	-106	-9.0	23.0	48.0	241
		65歳以上	48	11.8	102.7	-525	-13.5	18.0	57.5	234
	ASP1585群	65歳未満	39	2.3	141.9	-629	-19.0	17.0	52.0	280
		65歳以上	40	-45.0	109.7	-447	-50.0	-15.5	11.0	95
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	65歳未満	33	253.5	845.4	-870	-10.0	25.0	170.0	3670
		65歳以上	48	375.1	1921.7	-4360	-49.0	59.0	286.5	11000
	ASP1585群	65歳未満	39	-152.0	1044.8	-3780	-244.0	-49.0	-10.0	3080
		65歳以上	40	-542.2	2122.1	-13300	-315.5	-94.0	-26.0	1030
インドキシル硫酸 (µg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	65歳未満	33	2.455	9.526	-31.56	-0.300	1.560	4.880	36.95
		65歳以上	44	1.026	3.662	-6.40	-1.230	0.380	2.350	12.36
	ASP1585群	65歳未満	36	-0.036	3.783	-7.68	-2.510	-0.120	2.475	8.29
		65歳以上	37	-1.534	3.939	-13.28	-2.520	-0.700	0.410	5.72
尿中リン排泄量 (g/日) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	65歳未満	28	-0.091	0.123	-0.29	-0.185	-0.095	0.005	0.15
		65歳以上	37	-0.142	0.318	-1.74	-0.240	-0.090	-0.010	0.24
	ASP1585群	65歳未満	33	-0.132	0.114	-0.44	-0.220	-0.120	-0.050	0.05
		65歳以上	33	-0.193	0.211	-0.83	-0.270	-0.150	-0.090	0.32

Source : 表 12.3.4.2.2.1

eGFR（15 未満, 15 以上 60 未満）

eGFR を因子としたサブグループ解析は、15 未満の患者数（プラセボ群 71 例, ASP1585 群 70 例）に比べて、15 以上 60 未満の患者数（プラセボ群 10 例, ASP1585 群 10 例）が少なかったため、サブグループ間の正確な比較は困難であった。

血清リン濃度の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値について、プラセボ群では、15 未満の患者で 0.25 mg/dL, 15 以上 60 未満の患者で -0.19 mg/dL であった。ASP1585 群では、15 未満の患者で -0.84 mg/dL, 15 以上 60 未満の患者で -0.27 mg/dL であった。

血清 intact PTH 濃度の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値について、プラセボ群では、15 未満の患者で 22.1 pg/mL, 15 以上 60 未満の患者で 12.2 pg/mL であった。ASP1585 群では、15 未満の患者で -27.0 pg/mL, 15 以上 60 未満の患者で 15.7 pg/mL であった。

血清 FGF23 濃度の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値について、プラセボ群では、15 未満の患者で 378.0 pg/mL, 15 以上 60 未満の患者で -46.7 pg/mL であった。ASP1585 群では、15 未満の患者で -393.4 pg/mL, 15 以上 60 未満の患者で -47.3 pg/mL であった。

インドキシル硫酸の変化量(投与終了時 - 治療期開始日)の平均値について、プラセボ群では、15 未満の患者で 1.813 µg/mL, 15 以上 60 未満の患者で 0.322 µg/mL であった。ASP1585 群では、15 未満の患者で -0.803 µg/mL, 15 以上 60 未満の患者で -0.740 µg/mL であった。

血清補正カルシウム濃度及び尿中リン排泄量の変化量(投与終了時 - 治療期開始日)の平均値では、両群ともサブグループ間で明らかな差はなかった(表 18)。

サブグループと投与群全体で、有効性評価項目の比較を行った。その結果、いずれの有効性評価項目でも、各サブグループと投与群全体で異なる傾向を示した項目はなかった(表 12.3.4.2.3.1)。

表 18 有効性評価項目のサブグループ解析 (eGFR) : FAS

項目	投与群	eGFR	例数	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
血清リン濃度 (mg/dL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	15 未満	71	0.25	1.09	-4.4	-0.30	0.30	0.90	2.9
		15 以上 60 未満	10	-0.19	0.41	-0.8	-0.40	-0.15	0.10	0.5
	ASP1585 群	15 未満	70	-0.84	1.02	-3.5	-1.50	-0.80	-0.20	1.7
		15 以上 60 未満	10	-0.27	0.53	-1.2	-0.70	-0.25	0.10	0.5
血清補正カルシウム濃度 (mg/dL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	15 未満	71	-0.10	0.42	-1.1	-0.40	-0.10	0.20	0.9
		15 以上 60 未満	10	-0.10	0.29	-0.6	-0.30	0.00	0.10	0.3
	ASP1585 群	15 未満	70	0.04	0.55	-1.4	-0.30	0.00	0.30	1.5
		15 以上 60 未満	10	-0.10	0.32	-0.7	-0.20	-0.15	0.10	0.5
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	15 未満	71	22.1	100.4	-525	-12.0	18.0	64.0	241
		15 以上 60 未満	10	12.2	41.0	-48	-5.0	10.5	41.0	89
	ASP1585 群	15 未満	69	-27.0	135.4	-629	-47.0	-5.0	23.0	280
		15 以上 60 未満	10	15.7	41.6	-44	-17.0	19.5	26.0	95
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	15 未満	71	378.0	1667.8	-4360	-22.0	66.0	360.0	11000
		15 以上 60 未満	10	-46.7	224.0	-670	-19.0	6.5	24.0	136
	ASP1585 群	15 未満	69	-393.4	1794.4	-13300	-354.0	-88.0	-15.0	3080
		15 以上 60 未満	10	-47.3	115.3	-274	-42.0	-19.5	11.0	122
インドキシル硫酸 (µg/mL) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	15 未満	68	1.813	7.205	-31.56	-0.800	0.595	4.225	36.95
		15 以上 60 未満	9	0.322	1.701	-1.97	-1.080	0.420	1.560	2.65
	ASP1585 群	15 未満	64	-0.803	3.994	-13.28	-2.465	-0.510	1.750	8.29
		15 以上 60 未満	9	-0.740	3.456	-7.00	-3.210	-0.120	2.250	2.93
尿中リン排泄量 (g/日) の変化量 (投与終了時 - 治療期開始日)	プラセボ群	15 未満	57	-0.096	0.152	-0.58	-0.190	-0.070	0.000	0.24
		15 以上 60 未満	8	-0.295	0.599	-1.74	-0.225	-0.165	0.030	0.10
	ASP1585 群	15 未満	58	-0.162	0.178	-0.83	-0.240	-0.120	-0.050	0.32
		15 以上 60 未満	8	-0.171	0.120	-0.34	-0.230	-0.215	-0.090	0.04

Source : 表 12.3.4.2.3.1

リン吸着薬の使用状況

リン吸着薬の使用状況(有, 無)を因子としたサブグループ解析は、無の患者数(プラセボ群 73 例, ASP1585 群 73 例)に比べて、有の患者数(プラセボ群 8 例, ASP1585 群 7 例)が少なかつたため、比較は困難であった(表 12.3.4.2.4.1)。

蓄尿方法（尿中リン排泄量）

本試験では、蓄尿方法として、全量蓄尿又は、1日分の尿量の1/50を採取するユリンメートによる部分蓄尿を選択した。そこで、蓄尿方法の尿中リン排泄量への影響を確認するため、追加解析として蓄尿方法を因子としたサブグループ解析を行った。

尿中リン排泄量の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の平均値は、プラセボ群の全量蓄尿を行った患者で-0.060 g/日、部分蓄尿を行った患者で-0.142 g/日であり、ASP1585群の全量蓄尿を行った患者で-0.189 g/日、部分蓄尿を行った患者で-0.149 g/日であった（表 19）。

表 19 尿中リン排泄量のサブグループ解析（蓄尿方法）：FAS

項目	投与群	蓄尿方法	例数	平均値	標準偏差	最小値	第1四分位点	中央値	第3四分位点	最大値
尿中リン排泄量（g/日）の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）	プラセボ群	全量蓄尿	17	-0.060	0.104	-0.26	-0.140	-0.050	-0.020	0.15
		部分蓄尿	48	-0.142	0.285	-1.74	-0.240	-0.125	0.010	0.24
	ASP1585群	全量蓄尿	23	-0.189	0.165	-0.83	-0.220	-0.170	-0.110	0.05
		部分蓄尿	43	-0.149	0.175	-0.73	-0.260	-0.110	-0.040	0.32

Source：追加解析 表 2.1.1

各投与群の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）の調整済み平均値及びその群間差を算出した。更に、投与群を因子、治療期開始日の尿中リン排泄量の値を説明変数として共分散分析を行った。その結果、全量蓄尿のサブグループで、ASP1585群はプラセボ群と比較して尿中リン排泄量が低下し、投与終了時のASP1585群とプラセボ群の変化量に、統計学的に有意な差がみられた（表 20）。

表 20 尿中リン排泄量の変化量の調整済み平均値及び群間差のサブグループ解析（蓄尿方法）：FAS

項目	蓄尿方法	投与群	調整済み平均値 [95%信頼区間]	調整済み平均値の群間差 [95%信頼区間]	P 値
尿中リン排泄量（g/日）の変化量（投与終了時 - 治療期開始日）	全量蓄尿	プラセボ群	-0.089 [-0.145, -0.032]	-	0.042
		ASP1585群	-0.167 [-0.216, -0.119]	-0.079 [-0.154, -0.003]	
	部分蓄尿	プラセボ群	-0.127 [-0.169, -0.085]	-	0.213
		ASP1585群	-0.166 [-0.210, -0.121]	-0.039 [-0.100, 0.023]	

Source：追加解析 表 2.1.2

安全性

有害事象

有害事象の発現率は、プラセボ群 76.8% (63/82 例) 及び ASP1585 群 71.3% (57/80 例) であり、投与群間で明らかな差はなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群 34.1% (28/82 例) 及び ASP1585 群 31.3% (25/80 例) であり、投与群間で明らかな差はなかった。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 8.5% (7/82 例) 及び ASP1585 群 16.3% (13/80 例) であり、プラセボ群と比較して ASP1585 群で高かった。本試験では、ASP1585 群で死亡例が 1 例みられた。増量に至った有害事象は両群でみられなかった。減量に至った有害事象は、プラセボ群でのみ発現し、発現率は 7.3% (6/82 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 6.1% (5/82 例) 及び ASP1585 群 10.0% (8/80 例) であり、プラセボ群と比較して ASP1585 群でやや高かった (表 21)。

表 21 有害事象の要約 : SAF

項目	プラセボ群 (n=82)	ASP1585 群 (n=80)
有害事象	63 (76.8%)	57 (71.3%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象 ^a	28 (34.1%)	25 (31.3%)
死亡	0	1 (1.3%)
重篤な有害事象	7 (8.5%)	13 (16.3%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象 ^a	2 (2.4%)	2 (2.5%)
増量に至った有害事象	0	0
治験薬との関連性が否定できない増量に至った有害事象 ^a	0	0
減量に至った有害事象	6 (7.3%)	0
治験薬との関連性が否定できない減量に至った有害事象 ^a	6 (7.3%)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	5 (6.1%)	8 (10.0%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬投与中止に至った有害事象 ^a	3 (3.7%)	6 (7.5%)

発現例数 (発現率)

a : 治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「多分 (おそらく) 関連あり」と判定された事象を「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義した。

Source : 表 12.6.1.1

ASP1585 群で発現率が 5%以上であった有害事象は、便秘 (16.3%)、鼻咽頭炎 (12.5%)、頭痛 (6.3%) 及び下痢 (5.0%) であった。プラセボ群で発現率が 5%以上であった有害事象は、便秘 (9.8%)、鼻咽頭炎 (14.6%)、発熱 (6.1%) 及びそう痒症 (6.1%) であった。投与群間で発現率を比較すると、発熱及びそう痒症はプラセボ群で高く、便秘及び頭痛は ASP1585 群で高かった (表 22)。

表 22 治験薬投与期間中に比較的好くみられた有害事象（発現率 2%以上）：SAF

MedDRA/J Version15.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=82)	ASP1585 群 (n=80)
すべての事象	63 (76.8%)	57 (71.3%)
血液およびリンパ系障害	2 (2.4%)	2 (2.5%)
腎性貧血	2 (2.4%)	1 (1.3%)
胃腸障害	29 (35.4%)	31 (38.8%)
腹部不快感	2 (2.4%)	3 (3.8%)
腹部膨満	4 (4.9%)	2 (2.5%)
腹痛	0	3 (3.8%)
便秘	8 (9.8%)	13 (16.3%)
齲歯	3 (3.7%)	1 (1.3%)
下痢	3 (3.7%)	4 (5.0%)
変色便	2 (2.4%)	0
悪心	4 (4.9%)	3 (3.8%)
歯周炎	1 (1.2%)	3 (3.8%)
口内炎	0	2 (2.5%)
嘔吐	2 (2.4%)	3 (3.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (12.2%)	4 (5.0%)
発熱	5 (6.1%)	0
感染症および寄生虫症	17 (20.7%)	18 (22.5%)
鼻咽頭炎	12 (14.6%)	10 (12.5%)
臨床検査	7 (8.5%)	4 (5.0%)
便潜血陽性	2 (2.4%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	6 (7.3%)	4 (5.0%)
低ナトリウム血症	0	2 (2.5%)
食欲減退	3 (3.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (12.2%)	6 (7.5%)
関節炎	2 (2.4%)	0
背部痛	2 (2.4%)	0
筋痙縮	2 (2.4%)	1 (1.3%)
筋骨格硬直	0	2 (2.5%)
神経系障害	6 (7.3%)	8 (10.0%)
頭痛	0	5 (6.3%)
感覚鈍麻	2 (2.4%)	0
腎および尿路障害	3 (3.7%)	7 (8.8%)
急性腎不全	1 (1.2%)	2 (2.5%)
慢性腎不全	0	3 (3.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.1%)	5 (6.3%)
上気道の炎症	2 (2.4%)	2 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	12 (14.6%)	2 (2.5%)
湿疹	2 (2.4%)	1 (1.3%)
皮脂欠乏性湿疹	2 (2.4%)	1 (1.3%)
そう痒症	5 (6.1%)	1 (1.3%)
血管障害	3 (3.7%)	1 (1.3%)
高血圧	3 (3.7%)	1 (1.3%)

発現例数（発現率）

Source：表 12.6.1.2

ASP1585 群で発現率が 2%以上であった治験薬との関連性が否定できない有害事象は、便秘 (16.3%)、腹部不快感、腹部膨満、腹痛及び悪心 (各 2.5%) であった。プラセボ群で発現率が 2%以上であった治験薬との関連性が否定できない有害事象は、便秘 (9.8%)、腹部膨満 (4.9%)、下痢 (3.7%)、食欲減退 (3.7%) 及び悪心 (2.4%) であった。投与群間で発現率を比較すると、食欲減退がプラセボ群で高く、便秘が ASP1585 群で高かった (表 23)。

表 23 治験薬との関連性が否定できない有害事象：SAF

MedDRA/J Version15.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=82)	ASP1585 群 (n=80)
すべての事象	28 (34.1%)	25 (31.3%)
心臓障害	1 (1.2%)	1 (1.3%)
心房細動	1 (1.2%)	1 (1.3%)
耳および迷路障害	1 (1.2%)	1 (1.3%)
耳鳴	0	1 (1.3%)
耳そう痒症	1 (1.2%)	0
胃腸障害	20 (24.4%)	22 (27.5%)
腹部不快感	1 (1.2%)	2 (2.5%)
腹部膨満	4 (4.9%)	2 (2.5%)
腹痛	0	2 (2.5%)
便秘	8 (9.8%)	13 (16.3%)
下痢	3 (3.7%)	1 (1.3%)
消化不良	1 (1.2%)	0
変色便	1 (1.2%)	0
硬便	0	1 (1.3%)
鼓腸	1 (1.2%)	0
胃食道炎	0	1 (1.3%)
悪心	2 (2.4%)	2 (2.5%)
上部消化管出血	0	1 (1.3%)
嘔吐	1 (1.2%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.5%)
胸部不快感	0	1 (1.3%)
悪寒	0	1 (1.3%)
臨床検査	3 (3.7%)	3 (3.8%)
血中鉄減少	1 (1.2%)	0
血小板数減少	1 (1.2%)	1 (1.3%)
白血球数減少	1 (1.2%)	0
尿量減少	0	1 (1.3%)
便潜血陽性	1 (1.2%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	3 (3.7%)	2 (2.5%)
低ナトリウム血症	0	1 (1.3%)
脂質異常症	0	1 (1.3%)
食欲減退	3 (3.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2%)	2 (2.5%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (1.3%)
四肢痛	1 (1.2%)	0
筋骨格硬直	0	1 (1.3%)

MedDRA/J Version15.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=82)	ASP1585 群 (n=80)
腎および尿路障害	1 (1.2%)	0
急性腎不全	1 (1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	0
鼻部不快感	1 (1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4%)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.2%)	0
そう痒症	1 (1.2%)	0

発現例数（発現率）

Source : 表 12.6.1.3

有害事象の程度

有害事象の程度別の発現率は、プラセボ群で軽度 62.2% (51/82 例)、中等度 14.6% (12/82 例) 及び重度 0%、ASP1585 群で軽度 48.8% (39/80 例)、中等度 18.8% (15/80 例) 及び重度 3.8% (3/80 例) であった。ASP1585 群で発現した重度の有害事象は、心不全、急性腎不全、慢性腎不全、視床出血及び誤嚥性肺炎（各 1 件）であった（ただし慢性腎不全、視床出血及び誤嚥性肺炎は同一患者で発現）（表 12.6.1.5）。ASP1585 群で発現した重度の有害事象は、いずれも重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との関連性は否定された（Appendix13.2.7.1）。

死亡

ASP1585 群で、死亡（心不全）が 1 例に認められた。死亡した患者は 67 歳の男性で、Day 47 に心不全を発現し死亡した。また、本事象と治験薬の関連性は否定された。

その他の重篤な有害事象

ASP1585 群で発現率が 2%以上であった重篤な有害事象は、慢性腎不全 3 例（3.8%）及び急性腎不全 2 例（2.5%）であった（表 24）。上記 2 事象 5 例について、いずれも治験薬との関連性は否定された（表 12.6.1.4）。

ASP1585 群で治験薬との関連性が否定されなかった重篤な有害事象は、胃食道炎及び上部消化管出血（各 1 例）であった（表 12.6.1.10）。

表 24 重篤な有害事象：SAF

MedDRA/J Version15.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=82)	ASP1585 群 (n=80)
すべての事象	7 (8.5%)	13 (16.3%)
心臓障害	0	4 (5.0%)
心不全	0	1 (1.3%)
急性心不全	0	1 (1.3%)
うっ血性心不全	0	1 (1.3%)
心筋虚血	0	1 (1.3%)
胃腸障害	1 (1.2%)	3 (3.8%)
胃食道炎	0	1 (1.3%)
胃腸出血	1 (1.2%)	0
上部消化管出血	0	1 (1.3%)
痔出血	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2%)	0
胸痛	1 (1.2%)	0
臨床検査	1 (1.2%)	0
血中尿素増加	1 (1.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (1.2%)	0
食欲減退	1 (1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2%)	0
背部痛	1 (1.2%)	0
神経系障害	2 (2.4%)	2 (2.5%)
意識変容状態	1 (1.2%)	0
筋萎縮性側索硬化症	0	1 (1.3%)
脳梗塞	1 (1.2%)	0
視床出血	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	1 (1.2%)	6 (7.5%)
急性腎不全	1 (1.2%)	2 (2.5%)
慢性腎不全	0	3 (3.8%)
腎機能障害	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	2 (2.5%)
誤嚥性肺炎	0	1 (1.3%)
肺水腫	1 (1.2%)	1 (1.3%)

死亡例（心不全）を含む。

発現例数（発現率）

Source：表 12.6.1.9

治験薬投与中止に至った有害事象

プラセボ群又は ASP1585 群で、発現率が 2%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（表 25）。

治験薬との関連性が否定されなかった治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で便秘、悪心及び急性腎不全（各 1 例）、ASP1585 群で便秘、胃食道炎、上部消化管出血、嘔吐、胸部不快感及び低ナトリウム血症（各 1 例）であった（表 12.6.1.12）。

表 25 治験薬投与中止に至った有害事象：SAF

MedDRA/J Version15.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=82)	ASP1585 群 (n=80)
すべての事象	5 (6.1%)	8 (10.0%)
心臓障害	0	1 (1.3%)
急性心不全	0	1 (1.3%)
胃腸障害	3 (3.7%)	4 (5.0%)
便秘	1 (1.2%)	1 (1.3%)
胃食道炎	0	1 (1.3%)
胃腸出血	1 (1.2%)	0
悪心	1 (1.2%)	0
上部消化管出血	0	1 (1.3%)
嘔吐	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.3%)
胸部不快感	0	1 (1.3%)
臨床検査	1 (1.2%)	0
血中尿素増加	1 (1.2%)	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.3%)
低ナトリウム血症	0	1 (1.3%)
神経系障害	1 (1.2%)	0
脳梗塞	1 (1.2%)	0
腎および尿路障害	1 (1.2%)	1 (1.3%)
急性腎不全	1 (1.2%)	0
慢性腎不全	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.3%)
肺水腫	0	1 (1.3%)

発現例数（発現率）

Source：表 12.6.1.11

減量に至った有害事象

プラセボ群で治験薬の減量に至った有害事象は下痢，便秘，食欲減退，腹部膨満，悪心及び腹部不快感（各 1 例）であった。ASP1585 群で，治験薬の減量に至った有害事象の発現はなかった（Appendix13.2.7.6）。

特に注目すべき有害事象

ASP1585 は非吸収性ポリマーであり，他のポリマー系薬剤と同様，悪心，嘔吐，便秘，下痢，腹部膨満感，消化不良，鼓腸及び腹痛等の胃腸障害が発現する可能性があると考えられる。

MedDRA/J version15.0 の SOC で「胃腸障害」に分類された有害事象（胃腸障害関連の有害事象）の発現率は，プラセボ群で 35.4%（29/82 例），ASP1585 群で 38.8%（31/80 例）と投与群間で明らかな差はなかった。

治験薬との関連性が否定されなかった胃腸障害関連の有害事象の発現率は，プラセボ群で 24.4%（20/82 例），ASP1585 群で 27.5%（22/80 例）と投与群間で明らかな差はなかった。

ASP1585 群で発現率が 2%以上であった胃腸障害関連の有害事象は，腹部不快感，腹部膨満，腹痛，便秘，下痢，悪心，歯周炎，口内炎及び嘔吐であった [表 22](#)。

ASP1585 群で発現した胃腸障害は、ほとんどが軽度で、中等度の事象は、便秘（3例）、下痢、胃食道炎、上部消化管出血及び嘔吐（各1例）であった。重度の胃腸障害は認められなかった（表12.6.1.5）。また、中等度の便秘3例（軽快）を除き、すべて回復した（Appendix13.2.7.1）。

有害事象の発現時期

有害事象の時期別発現率は、両群とも治療期開始日～治療期4週での発現率が最も高かった。時期別発現率を投与群間で比較すると、治療期開始日～治療期4週での発現率がプラセボ群で高く、それ以降の期間では明らかな差はなかった。また、両群で投与期間の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった（表26）。

発現率が5%以上であった有害事象又はASP1585群で発現率が2%以上の胃腸障害関連の有害事象（腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、下痢、悪心、歯周炎、口内炎、発熱、嘔吐、鼻咽頭炎、頭痛及びそう痒症）で、ASP1585群で投与期間の増加に伴って発現率が上昇した有害事象はなかった（表12.6.1.7）。

表 26 有害事象の時期別発現率：SAF

投与群	治療期開始日～治療期4週	治療期4週～治療期8週	治療期8週～治療期12週	治療期12週以降
プラセボ群	34 (41.5%)	16 (20.3%)	9 (12.3%)	4 (6.1%)
ASP1585群	26 (32.5%)	17 (22.1%)	8 (11.0%)	6 (9.0%)

Source：表12.6.1.7

臨床検査値

吸着等により変動する可能性がある臨床検査値（コレステロール関連）

総コレステロール及びLDL-コレステロールの平均値は、プラセボ群では前観察期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなかったが、ASP1585群では治療期開始日から投与終了時まで低下がみられ、投与群間の比較でも、プラセボ群と比べてASP1585群では治療期12週及び投与終了時に明らかな低下がみられた。HDL-コレステロールの平均値は両群とも前観察期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなかった。なお、いずれのコレステロール関連の検査項目の平均値も、両群とも前観察期開始日から試験終了時まで、基準範囲内で推移した（表27）。

表 27 吸着等で変動する可能性のある臨床検査値の平均値（コレステロール関連）：SAF

項目	時期	プラセボ群	プラセボ群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	ASP1585群	ASP1585群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	P 値 ^a
総コレステロール (mg/dL) 基準範囲：150～219	前観察期開始日	176.2	－	178.4	－	－
	治療期開始日	177.4	－	179.5	－	－
	治療期 12 週	172.9	-4.7 [-10.4, 0.9]	163.9	-16.1 [-21.7, -10.5]	0.005
	後観察終了時	172.3	-5.5 [-11.5, 0.5]	174.7	-5.0 [-10.9, 0.9]	0.911
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	173.9	-3.9 [-8.9, 1.1]	162.0	-17.2 [-22.2, -12.2]	<0.001
	試験終了時	172.3	-5.5 [-10.7, -0.2]	170.8	-8.4 [-13.7, -3.1]	0.440
LDL-コレステロール (mg/dL) 基準範囲：70～139	前観察期開始日	98.5	－	98.0	－	－
	治療期開始日	100.6	－	97.9	－	－
	治療期 12 週	98.7	-1.6 [-5.4, 2.2]	83.3	-14.6 [-18.4, -10.8]	<0.001
	後観察終了時	99.6	-1.4 [-6.1, 3.4]	97.8	-0.1 [-4.8, 4.5]	0.719
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	99.6	-0.7 [-4.3, 2.9]	83.4	-14.9 [-18.5, -11.2]	<0.001
	試験終了時	99.2	-1.2 [-5.5, 3.1]	95.6	-2.7 [-7.0, 1.7]	0.635
HDL-コレステロール (mg/dL) 基準範囲：男性 40～86, 女性 40～96	前観察期開始日	49.8	－	50.8	－	－
	治療期開始日	49.0	－	51.3	－	－
	治療期 12 週	49.2	0.3 [-1.8, 2.4]	52.1	0.6 [-1.5, 2.7]	0.812
	後観察終了時	46.2	-2.8 [-4.9, -0.7]	49.0	-1.7 [-3.8, 0.4]	0.469
	投与終了時 (治療期 12 週又は投与中止時)	49.2	0.1 [-1.8, 2.0]	51.0	-0.1 [-2.0, 1.9]	0.919
	試験終了時	46.8	-2.6 [-4.6, -0.6]	48.1	-2.8 [-4.8, -0.9]	0.863

a：追加解析として、投与群を因子、0 週の値を説明変数とした共分散分析を行い、各臨床検査項目の変化量の調整済み平均値とその差を算出した。

Source：表 12.6.2.1.2, 追加解析 表 5.2

吸着等により変動する可能性がある臨床検査値（金属関連及び総胆汁酸）

銅の平均値は、プラセボ群では治療期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなかったが、ASP1585 群では治療期 12 週及び投与終了時に低下がみられ、プラセボ群と比較しても明らかな低下がみられた。亜鉛の平均値は、両群で治療期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなかった。総胆汁酸の平均値は、両群で治療期 12 週から試験終了時まで低下がみられ、プラセボ群と比較して ASP1585 群は、治療期 12 週及び投与終了時に明らかな低下がみられた。なお、銅及び総胆汁酸の平均値は両群とも治療期開始日から試験終了時まで基準範囲内で推移した。亜鉛の平均値は、プラセボ群では治療期開始日から試験終了時まで基準範囲の下限値未満で推移し、ASP1585 群では後観察終了時及び試験終了時を除いて、基準範囲内であった **表 28**。

表 28 吸着等で変動する可能性のある臨床検査値の平均値（金属関連及び総胆汁酸）：SAF

項目	時期	プラセボ群	プラセボ群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	ASP1585 群	ASP1585 群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	P 値 ^a
銅(µg/dL) 基準範囲：68～128	治療期開始日	104.5	—	105.6	—	—
	治療期 12 週	104.8	-0.3 [-3.2, 2.6]	95.5	-10.1 [-13.0, -7.3]	<0.001
	後観察終了時	105.5	0.1 [-3.3, 3.4]	104.8	-0.9 [-4.3, 2.4]	0.674
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	105.0	-0.5 [-3.1, 2.0]	95.8	-9.7 [-12.3, -7.1]	<0.001
	試験終了時	104.9	0.3 [-2.7, 3.2]	104.1	-1.3 [-4.3, 1.7]	0.451
亜鉛(µg/dL) 基準範囲：65～110	治療期開始日	61.3	—	65.6	—	—
	治療期 12 週	60.9	-1.7 [-3.8, 0.5]	65.2	0.5 [-1.6, 2.7]	0.155
	後観察終了時	61.1	-1.1 [-2.8, 0.6]	64.3	0.1 [-1.6, 1.7]	0.328
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	60.5	-1.7 [-3.7, 0.3]	65.2	0.3 [-1.7, 2.4]	0.163
	試験終了時	60.6	-1.7 [-3.4, -0.1]	64.2	-0.6 [-2.3, 1.1]	0.365
総胆汁酸(µmol/L) 基準範囲：～10	治療期開始日	8.85	—	7.18	—	—
	治療期 12 週	6.23	-1.33 [-2.18, -0.48]	4.30	-3.09 [-3.94, -2.25]	0.004
	後観察終了時	5.60	-1.96 [-2.89, -1.03]	5.44	-1.95 [-2.87, -1.03]	0.986
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	6.04	-1.71 [-2.49, -0.94]	4.40	-3.29 [-4.09, -2.49]	0.006
	試験終了時	6.18	-2.00 [-3.09, -0.92]	5.37	-2.56 [-3.67, -1.46]	0.478

a：追加解析として、投与群を因子、0 週の値を説明変数とした共分散分析を行い、各臨床検査項目の変化量の調整済み平均値とその差を算出した。

Source：表 12.6.2.1.2, 追加解析 表 5.2

吸着等により変動する可能性がある臨床検査値（ビタミン関連）

葉酸の平均値は、プラセボ群では治療期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなかったが、ASP1585 群では、治療期 12 週及び投与終了時に低下がみられ、プラセボ群と比較しても、治療期 12 週及び投与終了時で明らかな低下がみられた。

ビタミン E の平均値は、プラセボ群では治療期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなかったが、ASP1585 群では、治療期 12 週及び投与終了時に増加がみられ、プラセボ群と比較しても、治療期 12 週及び投与終了時で明らかな増加がみられた。

ビタミン A、1,25(OH)₂D 及び 25(OH)D の平均値は両群で明らかな変動はなかった。なお、葉酸、ビタミン A、ビタミン E 及び 25(OH)D の平均値は、両群とも基準範囲内で推移した。1,25(OH)₂D の平均値は、両群とも基準範囲の下限值未満で推移した（表 29）。

また、ビタミン K 吸着による血液凝固系への影響を確認するために血液凝固能検査 [PT (秒), PT (%), APTT (秒)] を実施した。その結果、すべての項目の平均値で、両群とも治療期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなく、基準範囲内で推移した（表 12.6.2.1.3）。

表 29 吸着等で変動する可能性のある臨床検査値の平均値（ビタミン関連）：SAF

項目	時期	プラセボ群	プラセボ群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	ASP1585 群	ASP1585 群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	P 値 ^a
葉酸 (ng/mL) 基準範囲：4.0～	治療期開始日	8.42	—	8.98	—	—
	治療期 12 週	8.08	-0.62 [-1.15, -0.08]	7.07	-1.95 [-2.48, -1.42]	<0.001
	後観察終了時	7.72	-1.02 [-1.58, -0.46]	7.75	-1.10 [-1.65, -0.55]	0.837
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	8.04	-0.53 [-1.01, -0.05]	7.05	-1.94 [-2.43, -1.44]	<0.001
	試験終了時	7.66	-0.87 [-1.36, -0.39]	7.71	-1.16 [-1.65, -0.66]	0.420
ビタミン A (IU/dL) 基準範囲：97～316	治療期開始日	255.0	—	265.5	—	—
	治療期 12 週	242.2	-19.4 [-30.5, -8.3]	260.4	-13.8 [-24.8, -2.8]	0.479
	後観察終了時	249.7	-13.1 [-25.8, -0.3]	258.6	-16.6 [-29.2, -4.0]	0.696
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	240.1	-15.8 [-26.0, -5.7]	253.0	-13.1 [-23.6, -2.7]	0.714
	試験終了時	245.8	-10.8 [-22.1, 0.5]	249.4	-14.8 [-26.3, -3.2]	0.628
ビタミン E (mg/dL) 基準範囲：0.75～1.41	治療期開始日	1.087	—	1.144	—	—
	治療期 12 週	1.056	-0.050 [-0.099, -0.001]	1.190	0.039 [-0.009, 0.088]	0.012
	後観察終了時	1.068	-0.047 [-0.091, -0.003]	1.122	-0.025 [-0.069, 0.018]	0.489
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	1.049	-0.046 [-0.089, -0.003]	1.168	0.023 [-0.021, 0.067]	0.029
	試験終了時	1.049	-0.047 [-0.085, -0.009]	1.103	-0.031 [-0.070, 0.007]	0.567

項目	時期	プラセボ群	プラセボ群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	ASP1585群	ASP1585群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	P値 ^a
1,25(OH) ₂ D (pg/mL) 基準範囲： 20.0～60.0	治療期開始日	19.67	—	18.75	—	—
	治療期 12 週	19.73	-0.12 [-1.56, 1.32]	19.32	0.04 [-1.39, 1.47]	0.876
	後観察終了時	18.61	-1.37 [-2.99, 0.24]	18.72	-0.68 [-2.27, 0.91]	0.545
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	19.19	-0.25 [-1.53, 1.03]	18.88	-0.13 [-1.46, 1.19]	0.902
	試験終了時	18.27	-1.34 [-2.70, 0.02]	17.93	-0.89 [-2.28, 0.50]	0.649
25(OH)D (ng/mL) 基準範囲： 7～41	治療期開始日	19.3	—	18.0	—	—
	治療期 12 週	18.8	-0.1 [-1.4, 1.3]	18.5	-0.1 [-1.5, 1.2]	0.963
	後観察終了時	18.9	-0.3 [-1.7, 1.1]	18.0	-0.8 [-2.2, 0.6]	0.600
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	18.6	-0.2 [-1.4, 1.0]	18.3	-0.1 [-1.4, 1.1]	0.885
	試験終了時	18.6	-0.5 [-1.7, 0.7]	17.4	-0.8 [-2.0, 0.4]	0.725

a：追加解析として、投与群を因子、0 週の値を説明変数とした共分散分析を行い、各臨床検査項目の変化量の調整済み平均値とその差を算出した。

Source：表 12.6.2.1.4，追加解析 表 5.4

血清重炭酸イオン

代謝性アシドーシスへの影響を確認するために血清重炭酸イオンを測定した。プラセボ群では前観察期開始日から試験終了時まで明らかな変動はなかったが、ASP1585 群では治療期 12 週及び投与終了時にプラセボ群と比較して明らかな増加がみられた **表 30**。

表 30 血清重炭酸イオンの経時的推移：SAF

項目	時期	プラセボ群	プラセボ群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	ASP1585群	ASP1585群の変化量の調整済み平均値 [95%信頼区間]	P値 ^a
血清重炭酸イオン (mEq/L) 基準範囲： 22～29	前観察期開始日	17.9	—	18.0	—	—
	治療期開始日	17.5	—	17.5	—	—
	治療期 12 週	17.5	-0.2 [-0.8, 0.3]	18.4	0.9 [0.3, 1.4]	0.003
	後観察終了時	17.8	-0.0 [-0.6, 0.6]	16.8	-0.8 [-1.4, -0.2]	0.089
	投与終了時（治療期 12 週又は投与中止時）	17.2	-0.3 [-0.7, 0.2]	18.4	0.8 [0.3, 1.3]	0.003
	試験終了時	17.4	-0.1 [-0.6, 0.5]	17.1	-0.4 [-1.0, 0.1]	0.377

a：追加解析として、投与群を因子、0 週の値を説明変数とした共分散分析を行い、各臨床検査項目の変化量の調整済み平均値とその差を算出した。

Source：表 12.6.2.1.2，追加解析 表 5.2

その他の臨床検査値

血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの平均値が両群とも前観察期開始日から試験終了時まで基準範囲の下限値未満で推移したが、いずれの項目でも明らかな変動はなかった。その他の血液学的検査の平均値は、両群とも前観察期開始日から試験終了時まで基準範囲内で推移した（表 12.6.2.1.1）。

血液生化学検査では、アルブミンの平均値が両群で、前観察期開始日から試験終了時まで基準範囲の下限値未満で推移し、BUN及び血清クレアチニンの平均値が両群で、前観察期開始日から試験終了時まで基準範囲の上限値を上回って推移した。しかし、いずれの項目でも明らかな変動はなかった。その他の血液生化学検査の平均値は、両群とも前観察期開始日又は治療期開始日から試験終了時までおおむね基準範囲内で推移した（表 12.6.2.1.2）。

臨床検査値に関する有害事象

MedDRA/J version15.0 のSOCで「臨床検査」に分類された有害事象は、プラセボ群で便潜血陽性（2例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中鉄減少、血中尿素増加、血小板数減少及び白血球数減少（各1例）であり、ASP1585群では、血圧低下、血圧上昇、血小板数減少、尿量減少及び便潜血陽性（各1例）であった（表 12.6.1.2）。

本試験で発現した臨床検査値に関する有害事象で、中等度の事象はプラセボ群の血中尿素増加1例、ASP1585群の血小板数減少1例であった。その他の事象はすべて軽度であった（表 12.6.1.5）。

バイタルサイン及び体重

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数（平均値）は、いずれの評価時点でも両群とも前観察期開始日と比べて明らかな変動はなかった。また、体重（平均値）についても、いずれの評価時点でも前観察期開始日と比べて明らかな変動はなかった（表 12.6.3.1）。

心電図

治療期開始日の12誘導心電図検査で、プラセボ群の4.9%（4/82例）及びASP1585群の2.5%（2/80例）が、「臨床的に重要な異常」と判断され、投与終了時の12誘導心電図検査では、プラセボ群の5.0%（4/80例）及びASP1585群の2.6%（2/76例）が、「臨床的に重要な異常」と判断された。治験薬投与の前後及び投与群間で、心電図異常の発現に明らかな差はなかった。

臨床的に重要な異常と判断された心電図所見は、プラセボ群で、心房細動（2例）、完全右脚ブロック、1度房室ブロック、不完全右脚ブロック及びQT延長（各1例）、ASP1585群で、左心肥大及びnegative T wave in V1～V5（各1例）であった。有害事象として報告された心電図異常はプラセボ群の心房細動1例であった。重篤な有害事象と判断された心電図異常はなかった（Appendix13.2.7.1, Appendix13.2.8.3.1）。

妊娠

本試験中に妊娠はなかった。

安全性に関連する他の観察項目

排便状況

ASP1585 の消化管への影響を評価する目的で、患者の排便状況を患者日誌によって確認した。その結果、投与群間で排便状況に明らかな差はなかった。また、両群とも治療期を通して、排便状況に明らかな変動はなかった（表 12.6.5.1）。

その他の解析

タンパク質摂取量

治療期開始日のタンパク質摂取量の平均値は、プラセボ群 45.589 g/日及び ASP1585 群 46.180 g/日 で、投与終了時の平均値は、プラセボ群 40.061 g/日及び ASP1585 群 43.033 g/日であった。両群で治療期開始日から投与終了時にかけてやや低下したが、投与群間で明らかな差はなかった（表 12.7.1.3）。

eGFR

治療期開始日の eGFR の平均値はプラセボ群、ASP1585 群ともに 9.8 mL/min/1.73 m² で、投与終了時の平均値はプラセボ群 8.8 mL/min/1.73 m²、ASP1585 群 9.0 mL/min/1.73 m² であった。両群で治療期開始日から投与終了時にかけてやや低下したが、投与群間に明らかな差はなかった（表 12.7.2.3）。

結論：

主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度の治療期開始日からの変化量で ASP1585 のプラセボに対する優越性が統計学的に検証され、ASP1585 の有効性が確認された。

血清 intact PTH 濃度及び血清 FGF23 濃度は、プラセボ群と比較して ASP1585 群で低下し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に統計学的に有意な差がみられた。血清補正カルシウム濃度は、治療期開始日から投与終了時まで両群とも明らかな変動はなかった。

尿中リン排泄量は、両群で減少傾向であったが、尿中クレアチニン値で補正した補正尿中リン排泄量は、プラセボ群と比較して ASP1585 群で減少し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に統計学的に有意な差がみられた。蓄尿方法を因子としたサブグループ解析では、全量蓄尿のサブグループで、ASP1585 群はプラセボ群と比較して尿中リン排泄量が減少し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に統計学的に有意な差がみられた。

ASP1585 は尿毒素物質を吸着することが非臨床試験で示されており、尿毒素物質のインドキシル硫酸に対する影響を評価した。その結果、インドキシル硫酸は、ASP1585 群でプラセボ群と比較して低下し、投与終了時の ASP1585 群とプラセボ群の変化量に統計学的に有意な差がみられた。

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発現率は、プラセボ群と ASP1585 群で明らかな差はなかった。また、両群で発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。ASP1585 群で認められた重度の有害事象は、心不全、急性腎不全、慢性腎不全、視床出血及び誤嚥性肺炎（各 1 件）であり、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して ASP1585 群が高かったが、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率は両群で明らかな差はなかった。ASP1585 群で 1 例死亡（心不全）が認められたが、治験薬との関連性は否定された。

胃腸障害関連の有害事象及び関連性が否定できない胃腸障害関連の有害事象の発現率は、プラセボ群と ASP1585 群で明らかな差はなく、ASP1585 群で発現した胃腸障害関連の有害事象は、ほとんどが軽度であり、中等度の事象は、便秘（3 例）、下痢、胃食道炎、上部消化管出血及び嘔吐（各 1 件）であった。重度の胃腸障害の発現はなかった。

臨床検査で、総コレステロール及び LDL-コレステロールの平均値は、プラセボ群では前観察期開始日から試験終了時を通して明らかな変動はなかったが、ASP1585 群では治療期開始日から投与終了時にかけて低下がみられ、投与群間の比較でも、ASP1585 群はプラセボ群と比べて明らかな低下がみられた。血清重炭酸イオンは、プラセボ群では明らかな変動はなかったが、ASP1585 群では、プラセボ群と比較して治療期 12 週及び投与終了時に明らかな増加がみられた。

以上の結果から、ASP1585 は、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度を低下させた。また、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発現率及び程度もプラセボ群と明らかな差はなく、重大な安全性上の懸念もないと考えられた。したがって、ASP1585 は、保存期 CKD 患者でも臨床的有用性が期待でき、保存期 CKD 患者の高リン血症に対する新たな治療選択肢になると考えられた。

報告書の日付：2014 年 12 月 10 日