

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 (48 週時)

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
長期投与試験–

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：2.1 年

試験開始日（最初の同意日）：2013 年 3 月

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 4 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）患者を対象に ASP1585 を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。

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、非盲検、非対照試験として実施した。本試験では ASP1585 第 III 相比較試験 [1585-CL-0101 試験]（以下、CL-0101 試験）を完了した患者（以下、継続症例）及び高リン血症を合併する保存期 CKD 患者で CL-0101 試験に本登録されていない患者（以下、新規症例）を対象とした。

継続症例では、CL-0101 試験の治療期 12 週までの検査を実施した患者本人から文書同意を取得し、CL-0101 試験の後観察期終了時の検査を実施した後に本登録を行い、治験薬の投与を開始した。新規症例では、患者本人から文書同意を得た後、仮登録を行い、2~4 週間の前観察期を設けた。なお、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 washout を行った。前観察期開始 2 週間又は 4 週後に適格性を確認した後、本登録を行い、治験薬の投与を開始した。新規症例、継続症例ともに治験薬を 48 週間投与した。

目標被験者数：100 例（予定組み入れ例数として）

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。

【継続症例の選択基準】

<本登録時>

- 1 CL-0101 試験における後観察終了までの検査を実施した保存期 CKD 患者
- 2 本剤の継続投与を本人の意思により希望する患者、かつ治験責任医師又は治験分担医師により ASP1585 による継続治療が適切と判断された患者（試験期間中の透析導入の必要性は問わない）
- 3 本人から文書による同意が得られている患者

【新規症例の選択基準】

<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*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
$$*eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \text{ (女性は} \times 0.739\text{)}$$
- 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 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（蛋白質制限 0.6～0.8 g/kg/day を目安とする）の処方を受けている患者
- 6 本人から文書による同意が得られている患者

<本登録時>

- 7 前観察期開始日の 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
$$*eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \text{ (女性は} \times 0.739\text{)}$$
- 8 前観察期開始 2 週後又は 4 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
- 9 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

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。

【継続症例の除外基準】

<本登録時>

- 1 CL-0101 試験における後観察期終了時の血清リン濃度が 9.0 mg/dL 以上を呈した患者
- 2 胃又は腸切除術（ポリープ切除，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
- 3 高度の便秘又は下痢が持続する患者
- 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（本登録日前 16 週以内で確認可能な血圧測定のうち 1/3 を超える測定において拡張期血圧が 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 ClassIII 以上），広範な陳旧性心筋梗塞の既往等] を有する患者，又は本登録日の前 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（CL-0101 試験治療期 12 週以降，本登録日までに実施した検査の 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する）
- 10 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若しくは試験期間中に適切な避妊方法を施行できない患者
- 11 CL-0101 試験で治験薬による副作用が発現し，本剤の継続投与による危険性が有用性を上回ると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
- 12 その他，治験責任医師等が不相当と判断した患者

【新規症例の除外基準】

<仮登録時>

- 1 胃又は腸切除術（ポリープ切除，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
- 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 を超える測定において拡張期血圧が 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 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する）
- 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，若しく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 2 週間後又は 4 週間後の血清リン濃度が 9.0 mg/dL 以上を呈した患者
- 16 前観察期間中に胃又は腸切除術（ポリープ切除，虫垂切除術は除く）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
- 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 週間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 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の 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
- 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相当と判断した患者

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: XXXXXXXXXX

投与方法: ASP1585 を 1500 mg/日 (1 回 2 カプセル 1 日 3 回, 毎食直前) で投与開始し, 2 週間維持した後, 血清リン濃度に応じて最大 7500 mg/日 (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。投与期間は 48 週間とした。

試験期間:

前観察期: 2~4 週間 (新規症例のみ)

治療期: 48 週間

対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号:

該当せず。

評価基準:

有効性評価項目

- ・血清リン濃度の経時的推移
- ・血清リン濃度の目標値達成率及び達成時期 (目標値は 2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満とする)
- ・血清補正カルシウム濃度*の経時的推移
- ・血清 intact PTH 濃度の経時的推移
- ・血清 FGF23 濃度

*: Payne の式 (血清 Alb 値 < 4.0 g/dL の患者でのみ補正する)

[補正カルシウム (mg/dL) = 実測 Ca + (4 - Alb)] を用いる。

安全性評価項目

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

その他の解析

- ・eGFR

統計手法:

有効性

- 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 (投与終了時は除く) を作成した。

- 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。また、0 週（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 Kaplan-Meier 法による累積達成率を算出し、目標達成率の Kaplan-Meier 推定値及びその信頼区間を算出した。
- 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（投与終了時は除く）を作成した。
- 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（投与終了時は除く）を作成した。
- 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、中央値と四分位数範囲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。

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
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、投与終了時のシフトテーブルを作成した。
- 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）と各評価時点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

- 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。また、透析移行の判断の有無のサブグループ別に要約統計量を算出した。

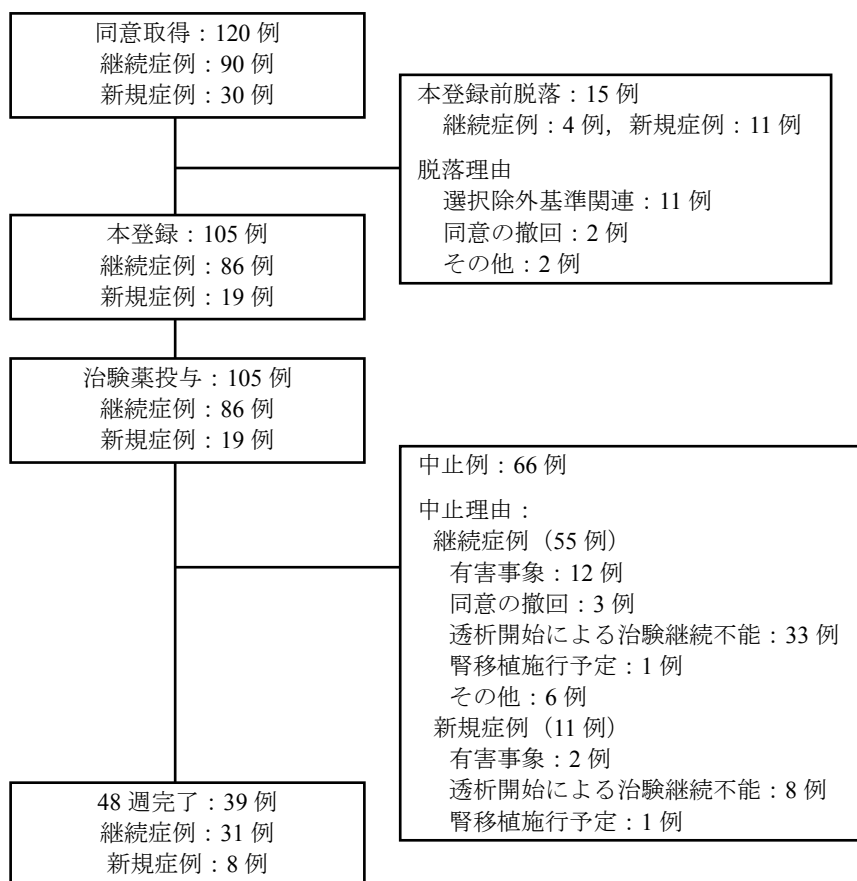
結果の要約／結論：

試験対象：

被験者の内訳

120例（継続症例90例，新規症例30例）から治験参加の同意が得られ，このうち15例が本登録前に脱落した。主な脱落理由は選択除外基準関連（11例）であった。本登録されたのは105例（継続症例86例，新規症例19例）で，この全例に治験薬が投与された。66例（継続症例55例，新規症例11例）で本試験が中止され，48週の評価を完了したのは39例（継続症例31例，新規症例8例）であった。中止理由は，透析開始による治験継続不能41例（継続症例33例，新規症例8例）が最も多く，次いで有害事象14例（継続症例12例，新規症例2例）であった（図1）。

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，付録13.2.1.1

解析対象集団

治験薬投与例105例（継続症例86例，新規症例19例）の全例がSAFとされた。また，継続症例の1例が治験薬投与開始後の有効性データが得られなかったためFASから除外され（表12.1.1.5），104例（継続症例85例，新規症例19例）がFASとされた（表1）。

表 1 解析対象集団の内訳

解析対象集団	継続症例 (N=86)	新規症例 (N=19)	合計 (N=105)
本登録例	86 (100.0%)	19 (100.0%)	105 (100.0%)
治験薬投与例	86 (100.0%)	19 (100.0%)	105 (100.0%)
FAS	85 (98.8%)	19 (100.0%)	104 (99.0%)
SAF	86 (100.0%)	19 (100.0%)	105 (100.0%)

Source : 表 12.1.1.2

人口統計学的特性

FAS 全例では、男性 50 例 (48.1%) 及び女性 54 例 (51.9%) であり、年齢の平均値は 63.2 歳であった。継続症例では女性が多く (57.6%)、新規症例では男性が多かった (73.7%)。年齢の平均値は継続症例 (64.2 歳) に比べ新規症例 (58.9 歳) が若干低かった。

CKD の原疾患は、FAS 全例で糖尿病性腎症が最も多く、次いで慢性糸球体腎炎が多かった。継続症例と新規症例で大きな違いはなかった。CKD の罹患期間の平均値は FAS 全例で 125.9 カ月であり、継続症例 (131.3 カ月) は新規症例 (99.1 カ月) よりも長かった。治療期開始日の eGFR の平均値は FAS 全例で 10.0 mL/min/1.73 m² であり、継続症例 (9.4 mL/min/1.73 m²) は新規症例 (12.4 mL/min/1.73 m²) よりも低かった [表 2](#)。

表 2 人口統計学的特性 : FAS

項目		継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
性別	男性	36 (42.4%)	14 (73.7%)	50 (48.1%)
	女性	49 (57.6%)	5 (26.3%)	54 (51.9%)
年齢 (歳)	平均	64.2	58.9	63.2
	標準偏差	8.7	14.2	10.0
	最小値	44	31	31
	中央値	66.0	61.0	65.0
	最大値	92	80	92
年齢 (歳) / グループ 1	40 未満	0	2 (10.5%)	2 (1.9%)
	40 以上 50 未満	5 (5.9%)	2 (10.5%)	7 (6.7%)
	50 以上 60 未満	22 (25.9%)	4 (21.1%)	26 (25.0%)
	60 以上 70 未満	34 (40.0%)	7 (36.8%)	41 (39.4%)
	70 以上 80 未満	23 (27.1%)	3 (15.8%)	26 (25.0%)
	80 以上	1 (1.2%)	1 (5.3%)	2 (1.9%)
年齢 (歳) / グループ 2	65 未満	37 (43.5%)	12 (63.2%)	49 (47.1%)
	65 以上	48 (56.5%)	7 (36.8%)	55 (52.9%)
CKD の原疾患	慢性糸球体腎炎	26 (30.6%)	6 (31.6%)	32 (30.8%)
	糖尿病性腎症	34 (40.0%)	9 (47.4%)	43 (41.3%)
	慢性腎盂腎炎	2 (2.4%)	0	2 (1.9%)
	のう胞腎	6 (7.1%)	1 (5.3%)	7 (6.7%)
	腎硬化症	7 (8.2%)	3 (15.8%)	10 (9.6%)
	その他	10 (11.8%)	0	10 (9.6%)
CKD の罹患期間 (月)	例数	69	14	83
	平均	131.3	99.1	125.9
	標準偏差	105.9	78.5	102.1
	最小値	11	6	6
	中央値	100.0	79.0	91.0
	最大値	424	274	424

項目		継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
CKD の罹患期間 (月) / グループ	不明	16 (18.8%)	5 (26.3%)	21 (20.2%)
	60 未満	20 (23.5%)	4 (21.1%)	24 (23.1%)
	60 以上 120 未満	19 (22.4%)	6 (31.6%)	25 (24.0%)
	120 以上 180 未満	10 (11.8%)	0	10 (9.6%)
	180 以上	20 (23.5%)	4 (21.1%)	24 (23.1%)
身長 (cm)	平均	158.0	162.2	158.7
	標準偏差	7.5	7.9	7.7
	最小値	144	146	144
	中央値	157.5	162.8	158.0
	最大値	176	176	176
体重 (kg) [治療期開始日]	平均	58.58	61.75	59.15
	標準偏差	12.06	11.50	11.97
	最小値	35.0	46.5	35.0
	中央値	56.70	61.70	57.45
	最大値	89.0	93.0	93.0
合併症	あり	85 (100.0%)	19 (100.0%)	104 (100.0%)
eGFR (mL/min/1.73 m ²) [前観察期開始日]	例数	—	19	19
	平均	—	12.7	12.7
	標準偏差	—	5.7	5.7
	最小値	—	6	6
	中央値	—	11.0	11.0
	最大値	—	29	29
eGFR (mL/min/1.73 m ²) / グループ 1 [前観察期開始日]	15 未満	—	13 (68.4%)	13 (68.4%)
	15 以上 30 未満	—	6 (31.6%)	6 (31.6%)
eGFR (mL/min/1.73 m ²) / グループ 2 [前観察期開始日]	15 未満	—	13 (68.4%)	13 (68.4%)
	15 以上 60 未満	—	6 (31.6%)	6 (31.6%)
eGFR (mL/min/1.73 m ²) [治療期開始日]	平均	9.4	12.4	10.0
	標準偏差	4.3	6.6	4.9
	最小値	4	6	4
	中央値	8.0	10.0	9.0
	最大値	33	29	33
eGFR (mL/min/1.73 m ²) / グループ 1 [治療期開始日]	15 未満	76 (89.4%)	15 (78.9%)	91 (87.5%)
	15 以上 30 未満	8 (9.4%)	4 (21.1%)	12 (11.5%)
	30 以上 45 未満	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
eGFR (mL/min/1.73 m ²) / グループ 2 [治療期開始日]	15 未満	76 (89.4%)	15 (78.9%)	91 (87.5%)
	15 以上 60 未満	9 (10.6%)	4 (21.1%)	13 (12.5%)
血清リン濃度 (mg/dL) [前観察期開始日]	例数	—	19	19
	平均	—	4.84	4.84
	標準偏差	—	0.60	0.60
	最小値	—	3.8	3.8
	中央値	—	4.80	4.80
	最大値	—	5.8	5.8
血清リン濃度 (mg/dL) / グループ [前観察期開始日]	4.6 未満	—	7 (36.8%)	7 (36.8%)
	4.6 以上 6.0 未満	—	12 (63.2%)	12 (63.2%)
血清リン濃度 (mg/dL) [前観察期 2 週]	例数	—	3	3
	平均	—	4.00	4.00
	標準偏差	—	0.62	0.62
	最小値	—	3.3	3.3
	中央値	—	4.20	4.20
	最大値	—	4.5	4.5

項目		継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
血清リン濃度 (mg/dL)/グループ [前観察期 2 週]	4.6 未満	—	3 (100.0%)	3 (100.0%)
	欠測	—	16	16

例数 (割合)

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、FAS 全例で 5.15 mg/dL であった。継続症例では 5.14 mg/dL、新規症例では 5.22 mg/dL であり、両者に大きな違いはなかった。また、FAS 全例の治療期開始日の血清補正カルシウム濃度の平均値は 8.94 mg/dL、血清 intact PTH 濃度の平均値は 262.0 pg/mL であった。血清 FGF23 の中央値は 356.5 pg/mL であった。これらの評価項目でも継続症例と新規症例で大きな違いはなかった (表 3)。

表 3 有効性評価項目のベースライン : FAS

項目		継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
血清リン濃度 (mg/dL) [治療期開始日]	平均	5.14	5.22	5.15
	標準偏差	0.88	0.54	0.83
	最小値	3.2	4.6	3.2
	中央値	5.00	5.20	5.05
	最大値	7.7	6.3	7.7
血清リン濃度 (mg/dL)/グループ [治療期開始日]	6.0 未満	71 (83.5%)	16 (84.2%)	87 (83.7%)
	6.0 以上	14 (16.5%)	3 (15.8%)	17 (16.3%)
血清補正カルシウム濃度 (mg/dL) [治療期開始日]	平均	8.99	8.73	8.94
	標準偏差	0.68	0.77	0.70
	最小値	7.3	6.7	6.7
	中央値	9.00	8.70	8.90
	最大値	11.7	9.8	11.7
血清補正カルシウム濃度 (mg/dL)/グループ [治療期開始日]	8.4 未満	13 (15.3%)	4 (21.1%)	17 (16.3%)
	8.4 以上 10.0 以下	69 (81.2%)	15 (78.9%)	84 (80.8%)
	10.0 を超える	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) [治療期開始日]	平均	260.1	270.4	262.0
	標準偏差	199.4	170.2	193.7
	最小値	5	79	5
	中央値	207.0	255.0	215.0
	最大値	955	727	955
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL)/グループ [治療期開始日]	60 未満	8 (9.4%)	0	8 (7.7%)
	60 以上 240 以下	41 (48.2%)	9 (47.4%)	50 (48.1%)
	240 を超える	36 (42.4%)	10 (52.6%)	46 (44.2%)
血清 FGF23 (pg/mL) [治療期開始日]	平均	2781.9	1064.5	2468.2
	標準偏差	11645.5	2860.5	10605.4
	最小値	62	98	62
	中央値	383.0	310.0	356.5
	最大値	89000	12800	89000

例数 (割合)

Source : 表 12.1.2.3.1

有効性の結果：

血清リン濃度の経時的推移

FAS 全例の血清リン濃度の平均値は、治療期開始日の 5.15 mg/dL から 2 週には 4.85 mg/dL に低下した。その後も緩やかに低下し、48 週には 4.58 mg/dL となった (表 4、図 2)。また、継続症例と新規症例のいずれも同様に低下した。

なお、投与終了時(治療期 48 週又は中止時)の血清リン濃度の平均値は 4.96 mg/dL と高値であったが、これは腎機能が悪化し透析導入への移行が必要と判断された中止例において、中止時の血清リン濃度が高値を示したことが影響していると考えられた (詳細はサブグループ解析の項を参照)。

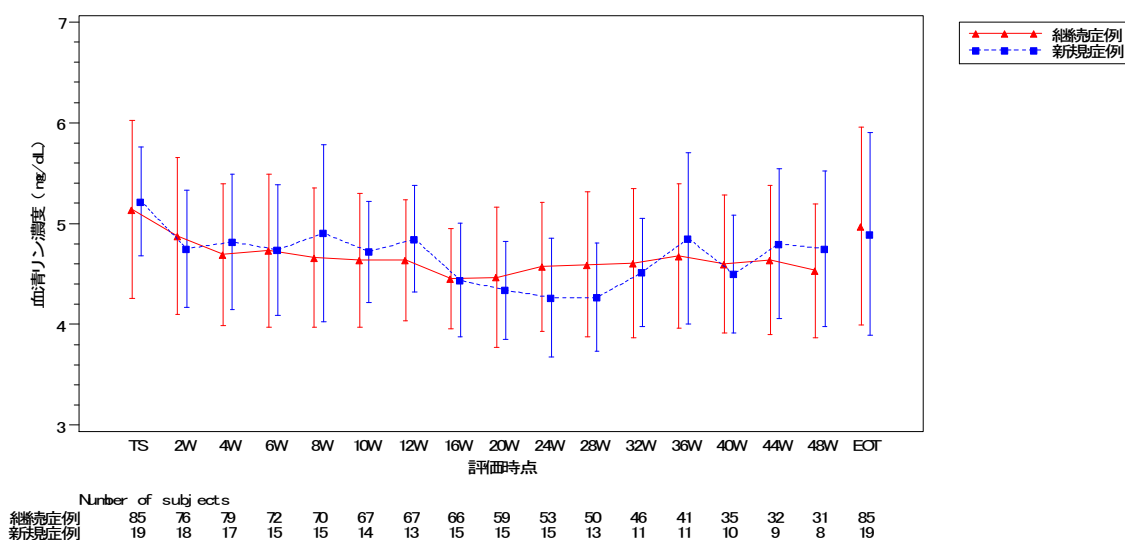
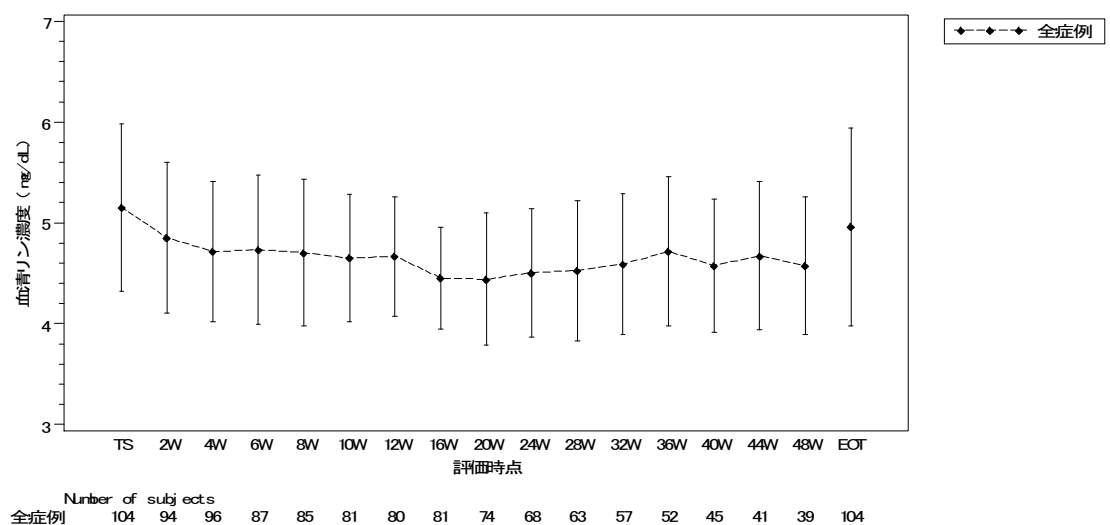
表 4 血清リン濃度 (mg/dL) の経時的推移 : FAS

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
継続症例	治療期開始日	85	5.14	0.88	3.2	4.50	5.00	5.60	7.7
	治療期 2 週	76	4.88	0.78	2.8	4.45	4.80	5.20	7.2
	治療期 4 週	79	4.69	0.70	2.9	4.30	4.60	5.10	6.6
	治療期 6 週	72	4.73	0.76	3.6	4.25	4.60	5.00	7.1
	治療期 8 週	70	4.66	0.69	3.2	4.30	4.60	5.00	6.6
	治療期 10 週	67	4.64	0.66	3.3	4.10	4.60	5.10	6.3
	治療期 12 週	67	4.64	0.60	3.5	4.30	4.60	5.00	6.0
	治療期 16 週	66	4.46	0.50	3.1	4.20	4.50	4.80	5.6
	治療期 20 週	59	4.47	0.69	3.2	4.00	4.40	4.70	7.2
	治療期 24 週	53	4.57	0.64	3.2	4.20	4.50	4.90	6.5
	治療期 28 週	50	4.59	0.72	3.4	4.10	4.40	5.20	6.6
	治療期 32 週	46	4.61	0.74	3.2	4.20	4.45	5.00	6.5
	治療期 36 週	41	4.68	0.72	3.2	4.20	4.60	5.00	6.4
	治療期 40 週	35	4.60	0.69	3.5	4.20	4.40	5.00	6.4
	治療期 44 週	32	4.64	0.74	3.1	3.95	4.85	5.20	5.9
治療期 48 週	31	4.53	0.67	3.2	4.10	4.40	5.00	6.2	
投与終了時	85	4.98	0.98	3.2	4.30	4.80	5.60	7.7	
新規症例	前観察期開始日	19	4.84	0.60	3.8	4.20	4.80	5.30	5.8
	前観察期開始 2 週	3	4.00	0.62	3.3	3.30	4.20	4.50	4.5
	治療期開始日	19	5.22	0.54	4.6	4.70	5.20	5.70	6.3
	治療期 2 週	18	4.75	0.58	3.7	4.30	4.90	5.20	5.7
	治療期 4 週	17	4.82	0.67	3.6	4.50	4.70	5.20	6.4
	治療期 6 週	15	4.74	0.65	3.6	4.00	4.80	5.30	5.7
	治療期 8 週	15	4.91	0.88	3.9	4.30	4.70	5.30	7.3
	治療期 10 週	14	4.72	0.50	3.9	4.50	4.65	5.10	5.7
	治療期 12 週	13	4.85	0.53	4.1	4.40	4.90	5.20	5.8
	治療期 16 週	15	4.44	0.56	3.4	4.20	4.30	4.60	5.7
	治療期 20 週	15	4.34	0.49	3.5	4.00	4.30	4.70	5.3
	治療期 24 週	15	4.27	0.59	3.4	3.80	4.40	4.60	5.7
	治療期 28 週	13	4.27	0.54	3.5	4.00	4.20	4.40	5.5
	治療期 32 週	11	4.52	0.54	3.7	4.10	4.50	5.00	5.2
	治療期 36 週	11	4.85	0.85	3.9	4.10	4.60	5.30	6.9
	治療期 40 週	10	4.50	0.58	3.4	4.10	4.60	4.90	5.2
	治療期 44 週	9	4.80	0.74	3.9	4.20	4.50	5.40	6.1
	治療期 48 週	8	4.75	0.77	3.8	4.00	4.85	5.25	6.0
投与終了時	19	4.89	1.01	3.7	4.10	4.80	5.30	8.2	
全症例	前観察期開始日	19	4.84	0.60	3.8	4.20	4.80	5.30	5.8
	前観察期開始 2 週	3	4.00	0.62	3.3	3.30	4.20	4.50	4.5
	治療期開始日	104	5.15	0.83	3.2	4.60	5.05	5.60	7.7
	治療期 2 週	94	4.85	0.74	2.8	4.40	4.80	5.20	7.2
	治療期 4 週	96	4.71	0.70	2.9	4.30	4.70	5.10	6.6
	治療期 6 週	87	4.73	0.74	3.6	4.20	4.60	5.10	7.1
	治療期 8 週	85	4.70	0.73	3.2	4.30	4.60	5.10	7.3
	治療期 10 週	81	4.65	0.63	3.3	4.10	4.60	5.10	6.3
	治療期 12 週	80	4.67	0.59	3.5	4.30	4.60	5.05	6.0
	治療期 16 週	81	4.45	0.51	3.1	4.20	4.40	4.80	5.7
	治療期 20 週	74	4.44	0.66	3.2	4.00	4.35	4.70	7.2
	治療期 24 週	68	4.51	0.64	3.2	4.10	4.50	4.90	6.5
	治療期 28 週	63	4.53	0.69	3.4	4.10	4.30	5.10	6.6
治療期 32 週	57	4.59	0.70	3.2	4.20	4.50	5.00	6.5	

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
	治療期 36 週	52	4.72	0.74	3.2	4.20	4.60	5.10	6.9
	治療期 40 週	45	4.58	0.66	3.4	4.20	4.40	4.90	6.4
	治療期 44 週	41	4.67	0.73	3.1	4.10	4.80	5.20	6.1
	治療期 48 週	39	4.58	0.68	3.2	4.10	4.50	5.20	6.2
	投与終了時	104	4.96	0.98	3.2	4.30	4.80	5.50	8.2

Source : 表 12.3.1.1.1

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, EOT : 投与終了時

Source : 図 12.3.1.4.1, 図 12.3.1.4.2

血清リン濃度の目標値達成率及び達成時期

血清リン濃度が目標値（2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満）に達した症例の割合（目標値達成率）は、FAS 全例で治療期開始日の 21.2%（22/104 例）から 2 週 29.8%（28/94 例）、4 週 42.7%（41/96 例）と増加し、20 週の 66.2%（49/74 例）が最大となった。その後は 44.2%～61.9%の範囲で推移した。48 週は 51.3%（20/39 例）であった **表 5**。また、継続症例では目標値達成率が 4 週に大きく増加し（2 週 27.6%→4 週 44.3%）、新規症例では 2 週に大きく増加した（開始日 0%→2 週 38.9%）。

表 5 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

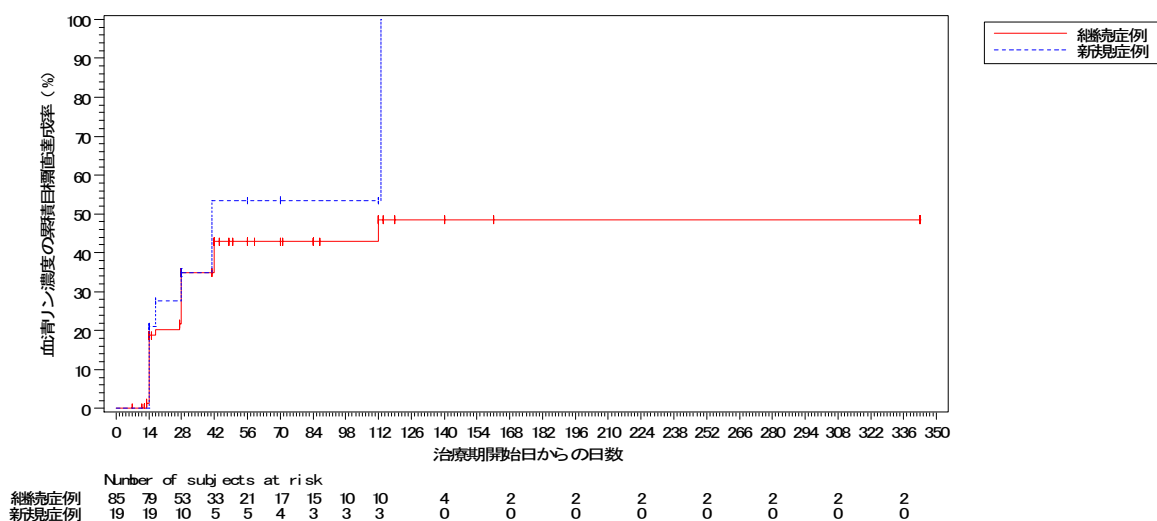
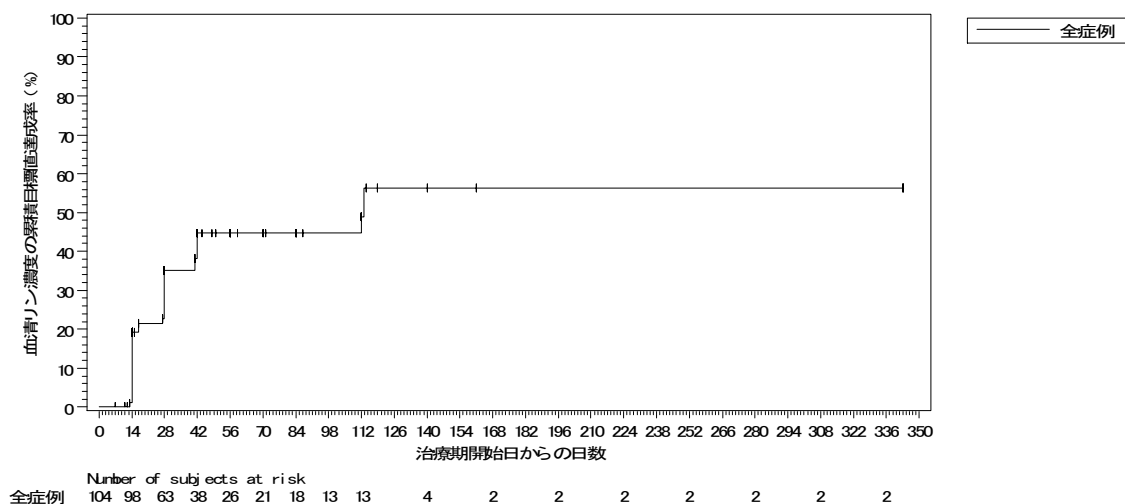
評価時期	継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
治療期開始日	22/85 (25.9%)	0	22/104 (21.2%)
治療期 2 週	21/76 (27.6%)	7/18 (38.9%)	28/94 (29.8%)
治療期 4 週	35/79 (44.3%)	6/17 (35.3%)	41/96 (42.7%)
治療期 6 週	33/72 (45.8%)	6/15 (40.0%)	39/87 (44.8%)
治療期 8 週	31/70 (44.3%)	7/15 (46.7%)	38/85 (44.7%)
治療期 10 週	32/67 (47.8%)	4/14 (28.6%)	36/81 (44.4%)
治療期 12 週	33/67 (49.3%)	5/13 (38.5%)	38/80 (47.5%)
治療期 16 週	42/66 (63.6%)	10/15 (66.7%)	52/81 (64.2%)
治療期 20 週	38/59 (64.4%)	11/15 (73.3%)	49/74 (66.2%)
治療期 24 週	27/53 (50.9%)	11/15 (73.3%)	38/68 (55.9%)
治療期 28 週	29/50 (58.0%)	10/13 (76.9%)	39/63 (61.9%)
治療期 32 週	25/46 (54.3%)	6/11 (54.5%)	31/57 (54.4%)
治療期 36 週	19/41 (46.3%)	4/11 (36.4%)	23/52 (44.2%)
治療期 40 週	20/35 (57.1%)	5/10 (50.0%)	25/45 (55.6%)
治療期 44 週	14/32 (43.8%)	5/9 (55.6%)	19/41 (46.3%)
治療期 48 週	17/31 (54.8%)	3/8 (37.5%)	20/39 (51.3%)
投与終了時	32/85 (37.6%)	6/19 (31.6%)	38/104 (36.5%)

Source : 表 12.3.1.1.2

治療期開始日（0 週）を基点、最初の目標値達成をイベントとした Kaplan-Meier 法による累積達成率を算出した。FAS 全例で 6 週（42 日）までに 40%以上の症例が目標値（2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満）に達し、その後は緩やかに増加し、18 週（126 日）以降は 50%以上の症例が目標値に達した **図 3**。16 週（112 日）までは継続症例と新規症例のいずれも累積達成率は同様の推移を示した。

治療期 48 週（336 日）における累積目標値達成率の Kaplan-Meier 推定値 [95%信頼区間] は、FAS 全例で 56.2% [39.0%, 73.5%] であった。同様に、継続症例では 48.5% [33.4%, 63.7%]、新規症例では 100% [100%, 100%] であった **表 6**。

図3 血清リン濃度の累積目標値達成率：FAS



Source : 図 12.3.1.1.1, 図 12.3.1.1.2

表6 血清リン濃度の目標値達成率のKaplan-Meier推定値：FAS

変数	解析対象期間	投与群	Kaplan-Meier 推定値 (SE) (95%信頼区間)
血清リン濃度の目標値達成の有無	治験期開始日～治療期 336 日	継続症例	0.485 (0.078) (0.334, 0.637)
		新規症例	1.000 (0.000) (1.000, 1.000)
		全症例	0.562 (0.088) (0.390, 0.735)

Source : 表 12.3.1.1.3

血清補正カルシウム濃度の経時的推移

FAS 全例の血清補正カルシウム濃度の平均値は、治療期開始日の 8.94 mg/dL から大きな変動はなく、48 週時は 8.99 mg/dL であった [表 7](#)。また、継続症例と新規症例のいずれも大きな変動はなかった。

表 7 血清補正カルシウム濃度 (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
継続症例	治療期開始日	85	8.99	0.68	7.3	8.60	9.00	9.40	11.7
	治療期 2 週	76	8.96	0.66	7.7	8.60	8.90	9.30	11.1
	治療期 4 週	79	8.97	0.62	7.6	8.60	9.00	9.30	11.5
	治療期 6 週	72	8.99	0.66	7.6	8.70	9.00	9.30	11.2
	治療期 8 週	70	8.98	0.69	7.5	8.70	8.90	9.30	11.5
	治療期 10 週	67	8.99	0.71	7.2	8.60	9.00	9.30	11.7
	治療期 12 週	67	9.01	0.81	7.1	8.70	9.00	9.30	12.6
	治療期 16 週	66	9.07	0.65	7.6	8.80	9.00	9.30	11.6
	治療期 20 週	59	9.02	0.59	7.7	8.60	9.00	9.40	10.8
	治療期 24 週	53	9.07	0.81	7.5	8.70	9.10	9.30	12.1
	治療期 28 週	50	9.06	0.82	7.3	8.60	9.10	9.50	11.7
	治療期 32 週	46	8.95	0.81	7.3	8.50	8.90	9.40	11.8
	治療期 36 週	41	8.92	0.85	7.3	8.40	9.00	9.30	11.2
	治療期 40 週	35	8.95	0.90	6.9	8.60	9.00	9.40	11.9
	治療期 44 週	32	9.03	0.91	6.9	8.60	9.05	9.50	11.3
	治療期 48 週	31	9.04	0.95	6.6	8.80	9.00	9.60	11.1
投与終了時	85	8.87	0.85	6.6	8.30	8.90	9.50	11.1	
新規症例	前観察期開始日	19	8.64	0.82	7.0	7.90	8.80	9.30	9.7
	前観察期開始 2 週	3	9.37	0.59	8.7	8.70	9.60	9.80	9.8
	治療期開始日	19	8.73	0.77	6.7	8.60	8.70	9.30	9.8
	治療期 2 週	18	8.84	0.72	7.3	8.50	8.80	9.40	9.9
	治療期 4 週	16	8.82	1.02	6.3	8.40	8.95	9.65	9.9
	治療期 6 週	15	8.81	0.69	7.7	8.10	9.00	9.50	9.8
	治療期 8 週	15	8.91	0.66	7.6	8.30	9.00	9.40	9.8
	治療期 10 週	14	8.89	0.63	7.6	8.50	8.95	9.40	9.7
	治療期 12 週	13	8.91	0.70	7.5	8.30	9.10	9.40	9.7
	治療期 16 週	15	8.98	0.63	7.9	8.40	9.00	9.50	9.8
	治療期 20 週	15	8.92	0.58	7.9	8.30	9.00	9.40	9.7
	治療期 24 週	15	8.82	0.67	7.8	8.10	8.80	9.40	9.9
	治療期 28 週	13	8.85	0.74	7.6	8.60	8.80	9.20	10.1
	治療期 32 週	11	8.96	0.83	7.3	8.20	9.20	9.60	10.2
	治療期 36 週	11	8.92	0.86	7.3	8.40	8.90	9.60	10.1
	治療期 40 週	10	8.82	0.86	7.0	8.60	9.00	9.20	10.1
治療期 44 週	9	8.76	1.06	7.0	8.00	9.00	9.40	10.0	
治療期 48 週	8	8.83	1.12	7.2	7.85	9.00	9.80	10.1	
投与終了時	19	8.68	0.85	7.2	8.10	8.80	9.40	10.1	
全症例	前観察期開始日	19	8.64	0.82	7.0	7.90	8.80	9.30	9.7
	前観察期開始 2 週	3	9.37	0.59	8.7	8.70	9.60	9.80	9.8
	治療期開始日	104	8.94	0.70	6.7	8.60	8.90	9.40	11.7
	治療期 2 週	94	8.94	0.67	7.3	8.60	8.85	9.30	11.1
	治療期 4 週	95	8.94	0.70	6.3	8.60	9.00	9.30	11.5
	治療期 6 週	87	8.96	0.66	7.6	8.50	9.00	9.30	11.2
	治療期 8 週	85	8.97	0.68	7.5	8.60	8.90	9.30	11.5
	治療期 10 週	81	8.97	0.70	7.2	8.60	9.00	9.40	11.7
	治療期 12 週	80	9.00	0.79	7.1	8.65	9.00	9.30	12.6
	治療期 16 週	81	9.06	0.64	7.6	8.80	9.00	9.30	11.6
	治療期 20 週	74	9.00	0.58	7.7	8.60	9.00	9.40	10.8
	治療期 24 週	68	9.02	0.78	7.5	8.55	9.00	9.35	12.1
	治療期 28 週	63	9.01	0.80	7.3	8.60	9.00	9.50	11.7
治療期 32 週	57	8.95	0.81	7.3	8.50	9.10	9.40	11.8	

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
	治療期 36 週	52	8.92	0.84	7.3	8.40	9.00	9.40	11.2
	治療期 40 週	45	8.92	0.89	6.9	8.60	9.00	9.40	11.9
	治療期 44 週	41	8.97	0.94	6.9	8.60	9.00	9.50	11.3
	治療期 48 週	39	8.99	0.97	6.6	8.50	9.00	9.60	11.1
	投与終了時	104	8.83	0.85	6.6	8.30	8.90	9.40	11.1

Source : 表 12.3.1.2.1

血清 intact PTH 濃度の経時的推移

FAS 全例の血清 intact PTH 濃度の平均値は、治療期開始日の 262.0 pg/mL から 48 週には 265.3 pg/mL となった **表 8**。また、継続症例では治療期開始日の 260.1 pg/mL から 48 週には 265.5 pg/mL となり、新規症例では治療期開始日の 270.4 pg/mL から 48 週には 264.6 pg/mL となった。

表 8 血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) 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
継続症例	治療期開始日	85	260.1	199.4	5	119.0	207.0	323.0	955
	治療期 4 週	79	268.5	203.6	6	134.0	217.0	328.0	1010
	治療期 8 週	70	274.1	198.9	6	140.0	208.0	370.0	969
	治療期 12 週	67	296.7	235.9	5	136.0	216.0	394.0	1020
	治療期 24 週	53	277.4	245.6	6	113.0	194.0	325.0	1210
	治療期 36 週	41	270.0	244.3	8	119.0	205.0	318.0	1130
	治療期 48 週	31	265.5	246.7	9	85.0	166.0	379.0	891
	投与終了時	85	307.8	260.5	9	128.0	214.0	408.0	1210
新規症例	前観察期開始日	19	238.8	149.1	65	113.0	253.0	312.0	603
	治療期開始日	19	270.4	170.2	79	125.0	255.0	398.0	727
	治療期 4 週	17	265.1	181.9	58	146.0	217.0	334.0	710
	治療期 8 週	15	277.7	181.3	74	104.0	261.0	408.0	663
	治療期 12 週	13	281.0	201.3	68	103.0	286.0	324.0	638
	治療期 24 週	15	274.0	180.6	97	140.0	201.0	431.0	709
	治療期 36 週	11	253.8	165.1	105	126.0	229.0	306.0	666
	治療期 48 週	8	264.6	181.7	103	139.0	209.5	329.0	659
	投与終了時	19	273.1	152.7	99	165.0	213.0	358.0	659
全症例	前観察期開始日	19	238.8	149.1	65	113.0	253.0	312.0	603
	治療期開始日	104	262.0	193.7	5	121.0	215.0	327.5	955
	治療期 4 週	96	267.9	199.1	6	134.0	217.0	331.0	1010
	治療期 8 週	85	274.7	194.9	6	140.0	213.0	371.0	969
	治療期 12 週	80	294.1	229.5	5	126.0	218.0	377.5	1020
	治療期 24 週	68	276.7	231.6	6	117.0	200.0	355.5	1210
	治療期 36 週	52	266.5	228.5	8	122.5	216.5	315.0	1130
	治療期 48 週	39	265.3	232.7	9	103.0	173.0	370.0	891
	投与終了時	104	301.4	244.2	9	133.5	214.0	386.0	1210

Source : 表 12.3.1.3.1

血清 FGF23 濃度の経時的推移

FAS 全例の血清 FGF23 濃度の中央値は、治療期開始日の 356.5 pg/mL から低下し、48 週には 263.0 pg/mL となった [表 9](#)。また、継続症例と新規症例のいずれも同様に低下した。

表 9 血清 FGF23 濃度 (pg/mL) 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
継続症例	治療期開始日	85	2781.9	11645.5	62	216.0	383.0	732.0	89000
	治療期 12 週	67	2580.2	10650.2	20	164.0	284.0	675.0	72500
	治療期 24 週	53	1631.2	5384.8	39	174.0	274.0	594.0	37800
	治療期 48 週	31	1842.5	6138.9	23	150.0	265.0	681.0	34000
	投与終了時	85	2198.6	7753.5	23	176.0	318.0	681.0	59100
新規症例	治療期開始日	19	1064.5	2860.5	98	171.0	310.0	612.0	12800
	治療期 12 週	13	1177.4	3140.8	84	141.0	259.0	421.0	11600
	治療期 24 週	15	770.7	1773.7	89	137.0	193.0	355.0	7000
	治療期 48 週	8	1045.0	2407.8	104	113.0	203.0	312.0	7000
	投与終了時	19	1032.5	2078.7	104	157.0	309.0	495.0	7000
全症例	治療期開始日	104	2468.2	10605.4	62	206.5	356.5	714.0	89000
	治療期 12 週	80	2352.3	9825.0	20	160.5	277.0	608.0	72500
	治療期 24 週	68	1441.4	4826.0	39	168.5	249.0	541.0	37800
	治療期 48 週	39	1678.9	5561.2	23	148.0	263.0	620.0	34000
	投与終了時	104	1985.6	7070.2	23	176.0	312.0	678.0	59100

Source : 表 12.3.1.4.1

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、透析移行の判断の有無を因子としたサブグループ解析を実施した。

性別

血清リン濃度の変化量（投与終了時－治療期開始日）の平均値は、男性で-0.21 mg/dL、女性で-0.17 mg/dL であった [表 10](#)。投与終了時の血清リン濃度の目標値達成率は、男性で 36.0% (18/50 例)、女性で 37.0% (20/54 例) であった [表 11](#)。

血清補正カルシウム濃度の変化量（投与終了時－治療期開始日）の平均値は、男性で-0.02 mg/dL、女性で-0.19 mg/dL であった [表 10](#)。

血清 intact PTH 濃度の変化量（投与終了時－治療期開始日）の平均値は、男性で 14.7 pg/mL、女性で 62.4 pg/mL であった [表 10](#)。

血清 FGF23 濃度の変化量（投与終了時－治療期開始日）の平均値は、男性で-818.7 pg/mL、女性で-171.4 pg/mL であった [表 10](#)。

表 10 有効性評価項目のサブグループ解析（性別）：FAS

項目	投与群	性別	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)	継続症例	男性	36	-0.23	0.99	-2.7	-0.90	-0.35	0.70	1.6
		女性	49	-0.11	0.98	-1.9	-0.80	-0.20	0.50	2.8
	新規症例	男性	14	-0.19	1.35	-1.6	-1.10	-0.35	0.20	3.5
		女性	5	-0.72	0.80	-2.0	-0.90	-0.40	-0.40	0.1
	全症例	男性	50	-0.21	1.09	-2.7	-1.00	-0.35	0.70	3.5
		女性	54	-0.17	0.97	-2.0	-0.80	-0.30	0.50	2.8
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)	継続症例	男性	36	-0.04	0.47	-1.6	-0.30	0.05	0.20	0.7
		女性	49	-0.18	0.68	-3.0	-0.50	-0.10	0.20	0.9
	新規症例	男性	14	0.01	0.71	-1.4	-0.40	0.30	0.60	0.9
		女性	5	-0.24	0.26	-0.6	-0.40	-0.20	0.00	0.0
	全症例	男性	50	-0.02	0.54	-1.6	-0.30	0.10	0.30	0.9
		女性	54	-0.19	0.65	-3.0	-0.50	-0.10	0.20	0.9
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時-治療期開始日)	継続症例	男性	36	21.3	87.6	-144	-32.5	15.5	52.0	304
		女性	49	67.0	178.3	-444	-24.0	48.0	143.0	574
	新規症例	男性	14	-2.2	72.9	-112	-68.0	0.5	35.0	147
		女性	5	16.4	43.2	-59	25.0	28.0	40.0	48
	全症例	男性	50	14.7	83.7	-144	-39.0	7.0	50.0	304
		女性	54	62.4	170.7	-444	-24.0	41.5	118.0	574
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時-治療期開始日)	継続症例	男性	36	-1137.0	9579.5	-55000	-186.0	-50.5	67.5	14200
		女性	49	-176.5	1197.8	-6410	-139.0	-48.0	0.0	3920
	新規症例	男性	14	-0.1	2300.7	-5800	-87.0	25.5	56.0	5880
		女性	5	-121.2	187.4	-408	-210.0	-33.0	-2.0	47
	全症例	男性	50	-818.7	8198.6	-55000	-162.0	-29.0	64.0	14200
		女性	54	-171.4	1141.2	-6410	-139.0	-45.0	0.0	3920

Source : 表 12.3.2.2.1

表 11 血清リン濃度の目標値達成率のサブグループ解析（性別）：FAS

性別	評価時期	継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
男性	治療期開始日	10/36 (27.8%)	0/14	10/50 (20.0%)
	投与終了時	15/36 (41.7%)	3/14 (21.4%)	18/50 (36.0%)
女性	治療期開始日	12/49 (24.5%)	0/5	12/54 (22.2%)
	投与終了時	17/49 (34.7%)	3/5 (60.0%)	20/54 (37.0%)

血清リン濃度の目標値：2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満

Source : 表 12.3.2.1.1

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）の平均値は，65 歳未満の患者で-0.18 mg/dL，65 歳以上の患者で-0.20 mg/dL であった（表 12）。投与終了時の血清リン濃度の目標値達成率は，65 歳未満の患者で 28.6%（14/49 例），65 歳以上の患者で 43.6%（24/55 例）であった（表 13）。

血清補正カルシウム濃度の変化量（投与終了時-治療期開始日）の平均値は，65 歳未満の患者で-0.12 mg/dL，65 歳以上の患者で-0.10 mg/dL であった（表 12）。

血清 intact PTH 濃度の変化量（投与終了時-治療期開始日）の平均値は，65 歳未満の患者で 41.0 pg/mL，65 歳以上の患者で 38.0 pg/mL であった（表 12）。

血清 FGF23 濃度の変化量（投与終了時－治療期開始日）の平均値は、65 歳未満の患者で 14.6 pg/mL、65 歳以上の患者で -925.5 pg/mL であった（表 12）。

表 12 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)	継続症例	65 歳未満	37	-0.15	0.97	-1.5	-0.80	-0.40	0.60	2.8
		65 歳以上	48	-0.17	1.00	-2.7	-0.85	-0.10	0.50	1.8
	新規症例	65 歳未満	12	-0.28	1.53	-2.0	-1.35	-0.70	0.25	3.5
		65 歳以上	7	-0.41	0.48	-1.1	-1.00	-0.40	0.00	0.2
	全症例	65 歳未満	49	-0.18	1.12	-2.0	-0.90	-0.40	0.40	3.5
		65 歳以上	55	-0.20	0.95	-2.7	-1.00	-0.20	0.50	1.8
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)	継続症例	65 歳未満	37	-0.15	0.55	-1.7	-0.40	-0.10	0.20	0.9
		65 歳以上	48	-0.10	0.64	-3.0	-0.40	0.05	0.30	0.7
	新規症例	65 歳未満	12	-0.02	0.66	-1.4	-0.45	0.10	0.50	0.9
		65 歳以上	7	-0.11	0.62	-1.3	-0.20	-0.20	0.50	0.6
	全症例	65 歳未満	49	-0.12	0.57	-1.7	-0.40	-0.10	0.20	0.9
		65 歳以上	55	-0.10	0.63	-3.0	-0.40	0.00	0.30	0.7
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時－治療期開始日)	継続症例	65 歳未満	37	47.6	143.3	-444	-14.0	43.0	86.0	574
		65 歳以上	48	47.7	152.9	-368	-41.0	23.0	89.0	481
	新規症例	65 歳未満	12	20.8	65.8	-105	-11.0	26.5	58.0	147
		65 歳以上	7	-28.3	56.9	-112	-69.0	-39.0	33.0	40
	全症例	65 歳未満	49	41.0	128.6	-444	-14.0	33.0	74.0	574
		65 歳以上	55	38.0	146.1	-368	-51.0	8.0	77.0	481
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時－治療期開始日)	継続症例	65 歳未満	37	29.9	1532.3	-6410	-110.0	-42.0	14.0	4860
		65 歳以上	48	-1056.0	8239.3	-55000	-247.0	-58.0	37.5	14200
	新規症例	65 歳未満	12	-32.6	2495.1	-5800	-178.0	1.5	51.5	5880
		65 歳以上	7	-31.0	295.4	-525	-210.0	6.0	47.0	453
	全症例	65 歳未満	49	14.6	1785.6	-6410	-110.0	-39.0	47.0	5880
		65 歳以上	55	-925.5	7695.1	-55000	-210.0	-50.0	47.0	14200

Source : 表 12.3.2.2.2

表 13 血清リン濃度の目標値達成率のサブグループ解析（年齢）：FAS

年齢	評価時期	継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
65 歳未満	治療期開始日	9/37 (24.3%)	0/12	9/49 (18.4%)
	投与終了時	11/37 (29.7%)	3/12 (25.0%)	14/49 (28.6%)
65 歳以上	治療期開始日	13/48 (27.1%)	0/7	13/55 (23.6%)
	投与終了時	21/48 (43.8%)	3/7 (42.9%)	24/55 (43.6%)

血清リン濃度の目標値：2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満

Source : 表 12.3.2.1.2

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（91 例）に比べて、15 以上 60 未満の患者数（13 例）が少なく、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）の平均値は、15 未満の患者で -0.17 mg/dL、15 以上 60 未満の患者で -0.32 mg/dL であった（表 14）。投与終了時の血清リン濃度の目標値達成

率は、15 未満の患者で 31.9% (29/91 例)、15 以上 60 未満の患者で 69.2% (9/13 例) であったが、15 以上 60 未満の患者では治療期開始日の時点で 61.5% (8/13 例) が目標値に達していた (表 15)。

血清補正カルシウム濃度の変化量 (投与終了時-治療期開始日) の平均値は、15 未満の患者で -0.11 mg/dL、15 以上 60 未満の患者で -0.08 mg/dL であった (表 14)。

血清 intact PTH 濃度の変化量 (投与終了時-治療期開始日) の平均値は、15 未満の患者で 42.4 pg/mL、15 以上 60 未満の患者で 18.8 pg/mL であった (表 14)。

血清 FGF23 濃度の変化量 (投与終了時-治療期開始日) の平均値は、15 未満の患者で -552.4 pg/mL、15 以上 60 未満の患者で 6.1 pg/mL であった (表 14)。

表 14 有効性評価項目のサブグループ解析 (eGFR) : FAS

項目	投与群	eGFR (mL/min/1.73m ²)	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)	継続症例	15 未満	76	-0.16	1.01	-2.7	-0.95	-0.20	0.65	2.8
		15 以上 60 未満	9	-0.20	0.72	-0.8	-0.60	-0.50	-0.10	1.5
	新規症例	15 未満	15	-0.26	1.37	-2.0	-1.10	-0.40	0.20	3.5
		15 以上 60 未満	4	-0.58	0.50	-1.0	-0.95	-0.70	-0.20	0.1
	全症例	15 未満	91	-0.17	1.07	-2.7	-1.00	-0.20	0.50	3.5
		15 以上 60 未満	13	-0.32	0.66	-1.0	-0.70	-0.50	-0.10	1.5
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)	継続症例	15 未満	76	-0.12	0.62	-3.0	-0.40	0.00	0.20	0.9
		15 以上 60 未満	9	-0.12	0.36	-0.7	-0.30	-0.10	-0.10	0.5
	新規症例	15 未満	15	-0.07	0.69	-1.4	-0.50	0.00	0.50	0.9
		15 以上 60 未満	4	0.00	0.43	-0.4	-0.30	-0.10	0.30	0.6
	全症例	15 未満	91	-0.11	0.63	-3.0	-0.40	0.00	0.30	0.9
		15 以上 60 未満	13	-0.08	0.37	-0.7	-0.30	-0.10	0.00	0.6
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時-治療期開始日)	継続症例	15 未満	76	52.1	154.9	-444	-29.5	29.0	114.5	574
		15 以上 60 未満	9	10.1	55.9	-77	-40.0	31.0	50.0	74
	新規症例	15 未満	15	-6.9	70.1	-112	-68.0	-7.0	35.0	147
		15 以上 60 未満	4	38.5	28.2	8	16.5	36.5	60.5	73
	全症例	15 未満	91	42.4	145.7	-444	-35.0	25.0	86.0	574
		15 以上 60 未満	13	18.8	49.7	-77	7.0	31.0	50.0	74
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時-治療期開始日)	継続症例	15 未満	76	-652.1	6629.6	-55000	-160.5	-65.0	37.5	14200
		15 以上 60 未満	9	-1.9	54.6	-74	-39.0	-17.0	21.0	100
	新規症例	15 未満	15	-46.9	2219.8	-5800	-269.0	-15.0	56.0	5880
		15 以上 60 未満	4	24.0	25.6	-2	2.0	25.5	46.0	47
	全症例	15 未満	91	-552.4	6119.2	-55000	-210.0	-50.0	48.0	14200
		15 以上 60 未満	13	6.1	48.0	-74	-24.0	6.0	45.0	100

Source : 表 12.3.2.2.3

表 15 血清リン濃度の目標値達成率のサブグループ解析 (eGFR) : FAS

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	評価時期	継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
15 未満	治療期開始日	14/76 (18.4%)	0/15	14/91 (15.4%)
	投与終了時	25/76 (32.9%)	4/15 (26.7%)	29/91 (31.9%)
15 以上 60 未満	治療期開始日	8/9 (88.9%)	0/4	8/13 (61.5%)
	投与終了時	7/9 (77.8%)	2/4 (50.0%)	9/13 (69.2%)

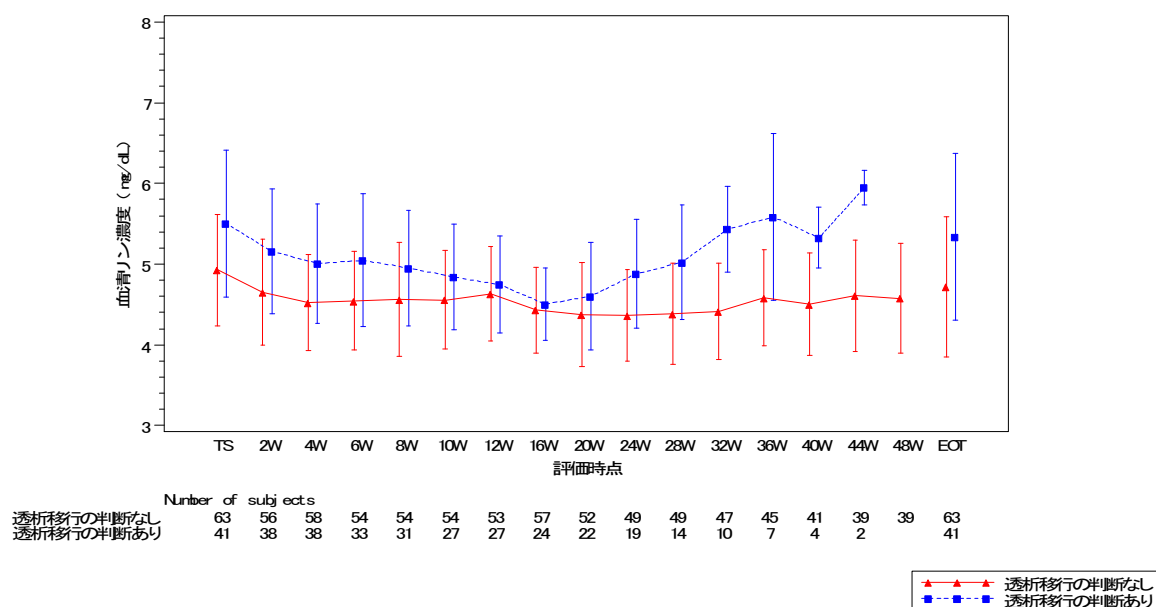
血清リン濃度の目標値 : 2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満

Source : 表 12.3.2.1.3

透析移行の判断の有無

投与終了時（治療期 48 週又は中止時）の血清リン濃度の平均値が他の評価時点よりも高値（4.96 mg/dL）であったことから、その原因を腎機能悪化の観点から検討した。透析移行のため本治験の中止に至ったか否かを腎機能悪化の指標とするサブグループ解析を行った。すなわち、主たる中止理由が「被験者が透析を開始することとなり、治験継続が不相当と判断された場合」である中止例を「透析移行の判断あり」と分類し、その他の中止理由による中止例及び投与完了例を「透析移行の判断なし」と分類した。図 4 に示したとおり、「透析移行の判断なし」の症例では治療期開始日から 48 週まで血清リン濃度の平均値が上昇する傾向はなかったが、「透析移行の判断あり」の症例では 20 週から 44 週まで上昇する傾向がみられた。これら透析導入への移行が必要と判断された中止例において、中止時の血清リン濃度が高値を示したことが原因となり、投与終了時の血清リン濃度の平均値が高値となったと考えられた。

図 4 血清リン濃度の経時的推移（透析移行の判断の有無別）（平均値±SD）：FAS



TS：治療期開始日，EOT：投与終了時
 Source：図 12.3.3.1.4.1

なお、透析移行の判断の有無別に eGFR をみると、「透析移行の判断なし」の症例では投与終了時の平均値は 9.1 mL/min/1.73 m² であったのに対し、「透析移行の判断あり」の症例では 5.3 mL/min/1.73 m² と低値を示していた（表 16）。

表 16 eGFR (mL/min/1.73 m²) のサブグループ解析 (平均値±SD) : FAS

透析移行の判断	評価時期	継続症例 (例数)	新規症例 (例数)	合計 (例数)
なし	治療期開始日	11.0 ± 4.7 (52)	14.6 ± 7.9 (11)	11.6 ± 5.5 (63)
	治療期 12 週	10.8 ± 4.5 (48)	13.8 ± 7.3 (10)	11.3 ± 5.1 (58)
	治療期 24 週	9.8 ± 4.0 (39)	12.3 ± 6.0 (10)	10.3 ± 4.5 (49)
	治療期 36 週	9.0 ± 3.2 (36)	11.4 ± 3.8 (9)	9.5 ± 3.5 (45)
	治療期 48 週	8.8 ± 3.6 (31)	11.4 ± 4.9 (8)	9.3 ± 4.0 (39)
	投与終了時	8.9 ± 4.5 (52)	9.9 ± 5.0 (11)	9.1 ± 4.5 (63)
あり	治療期開始日	6.9 ± 1.9 (33)	9.4 ± 2.1 (8)	7.4 ± 2.1 (41)
	治療期 12 週	6.5 ± 1.8 (22)	7.2 ± 0.8 (5)	6.6 ± 1.7 (27)
	治療期 24 週	6.1 ± 2.0 (14)	6.6 ± 1.5 (5)	6.3 ± 1.8 (19)
	治療期 36 週	4.6 ± 1.5 (5)	6.0 ± 1.4 (2)	5.0 ± 1.5 (7)
	治療期 48 週	- (0)	- (0)	- (0)
	投与終了時	5.1 ± 1.3 (33)	6.1 ± 1.7 (8)	5.3 ± 1.4 (41)

Source : 表 12.7.2.1

血清リン濃度の変化量 (投与終了時－治療期開始日) の平均値は、透析移行判断なしの患者で -0.21 mg/dL, ありの患者で -0.16 mg/dL であった (表 17)。投与終了時の血清リン濃度の目標値達成率は、透析移行判断なしの患者で 44.4% (28/63 例), ありの患者で 24.4% (10/41 例) であった (表 18)。

血清補正カルシウム濃度の変化量 (投与終了時－治療期開始日) の平均値は、透析移行判断なしの患者で -0.14 mg/dL, ありの患者で -0.06 mg/dL であった (表 17)。

血清 intact PTH 濃度の変化量 (投与終了時－治療期開始日) の平均値は、透析移行判断なしの患者で 40.4 pg/mL, ありの患者で 38.0 pg/mL であった (表 17)。

血清 FGF23 濃度の変化量 (投与終了時－治療期開始日) の平均値は、透析移行判断なしの患者で -1186.5 pg/mL, ありの患者で 599.0 pg/mL であった (表 17)。

表 17 有効性評価項目のサブグループ解析（透析移行の判断の有無）：FAS

項目	投与群	透析移行の判断	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)	継続症例	なし	52	-0.12	0.95	-2.0	-0.70	-0.25	0.50	2.8
		あり	33	-0.22	1.04	-2.7	-1.10	-0.30	0.70	1.6
	新規症例	なし	11	-0.63	0.85	-1.6	-1.10	-0.90	-0.40	1.4
		あり	8	0.09	1.59	-2.0	-0.65	-0.05	0.30	3.5
	全症例	なし	63	-0.21	0.95	-2.0	-0.80	-0.40	0.50	2.8
		あり	41	-0.16	1.15	-2.7	-1.10	-0.20	0.50	3.5
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)	継続症例	なし	52	-0.18	0.64	-3.0	-0.40	-0.10	0.20	0.9
		あり	33	-0.02	0.53	-1.3	-0.30	0.10	0.30	0.7
	新規症例	なし	11	0.05	0.63	-1.4	-0.20	0.00	0.60	0.9
		あり	8	-0.19	0.65	-1.3	-0.55	-0.30	0.45	0.6
	全症例	なし	63	-0.14	0.64	-3.0	-0.40	-0.10	0.20	0.9
		あり	41	-0.06	0.55	-1.3	-0.40	0.10	0.30	0.7
血清 intact PTH 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時-治療期開始日)	継続症例	なし	52	47.2	162.2	-444	-26.5	34.0	83.0	574
		あり	33	48.3	124.4	-144	-35.0	5.0	98.0	408
	新規症例	なし	11	7.9	70.9	-105	-59.0	8.0	48.0	147
		あり	8	-4.5	61.9	-112	-54.0	24.0	34.0	68
	全症例	なし	63	40.4	150.6	-444	-29.0	31.0	74.0	574
		あり	41	38.0	116.2	-144	-39.0	6.0	77.0	408
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) の変化量 (投与終了時-治療期開始日)	継続症例	なし	52	-1316.1	7657.9	-55000	-137.0	-50.5	7.0	1243
		あり	33	571.4	2722.0	-1900	-147.0	-37.0	81.0	14200
	新規症例	なし	11	-573.9	1736.3	-5800	-210.0	-15.0	6.0	47
		あり	8	713.1	2110.7	-525	-181.5	51.5	305.0	5880
	全症例	なし	63	-1186.5	6986.1	-55000	-139.0	-48.0	6.0	1243
		あり	41	599.0	2590.4	-1900	-147.0	-21.0	102.0	14200

Source : 表 12.3.2.2.4

表 18 血清リン濃度の目標値達成率のサブグループ解析（透析移行の判断の有無）：FAS

透析移行の判断	評価時期	継続症例 (n=85)	新規症例 (n=19)	合計 (n=104)
なし	治療期開始日	17/52 (32.7%)	0/11	17/63 (27.0%)
	投与終了時	24/52 (46.2%)	4/11 (36.4%)	28/63 (44.4%)
あり	治療期開始日	5/33 (15.2%)	0/8	5/41 (12.2%)
	投与終了時	8/33 (24.2%)	2/8 (25.0%)	10/41 (24.4%)

血清リン濃度の目標値：2.5 mg/dL 以上 4.6 mg/dL 未満

Source : 表 12.3.2.1.4

安全性の結果：

有害事象

最終投与時までの有害事象の発現率は 85.7% (90/105 例) であり、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は 31.4% (33/105 例) であった。死亡例はなく、重篤な有害事象の発現率は 18.1% (19/105 例) であった。治験薬の増量に至った有害事象はなく、減量に至った有害事象の発現率は 4.8% (5/105 例) であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は 15.2% (16/105 例) であった。なお、継続症例と新規症例については、有害事象の発現率が新規症例 (78.9%) に比べ継続症例 (87.2%) で若干高く、治験薬投与中止に至った有害事象の発現率も新規症例 (10.5%) に比べ継続症例 (16.3%) で若干高かったが、それ以外の項目では両者に大きな違いはなかった (表 19)。

表 19 有害事象の要約：SAF

項目	継続症例 (n=86)	新規症例 (n=19)	合計 (n=105)
有害事象	75 (87.2%)	15 (78.9%)	90 (85.7%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象 ^a	27 (31.4%)	6 (31.6%)	33 (31.4%)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	15 (17.4%)	4 (21.1%)	19 (18.1%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象 ^a	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
増量に至った有害事象	0	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	0
減量に至った有害事象	4 (4.7%)	1 (5.3%)	5 (4.8%)
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	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
治験薬投与中止に至った有害事象	14 (16.3%)	2 (10.5%)	16 (15.2%)
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	4 (4.7%)	1 (5.3%)	5 (4.8%)

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

最終投与時までに発現した有害事象の発現率は、SAF 全例で 85.7% (90/105 例) であった。最も多く発現したのは鼻咽頭炎 31 例 (29.5%) であり、次いで便秘 20 例 (19.0%)、上気道の炎症 13 例 (12.4%)、背部痛 9 例 (8.6%)、低血糖症 8 例 (7.6%)、下痢、挫傷、高カリウム血症、慢性腎不全の各 6 例 (5.7%) であった (表 20)。器官別大分類 (SOC) では、「感染症および寄生虫症」の発現率が 40.0% (42/105 例) と最も高く、次いで「胃腸障害」が 38.1% (40/105 例) と高かった。

表 20 比較的良好にみられた有害事象（全例で発現率 2%以上）：SAF

MedDRA/J Version15.0 器官別大分類 基本語	継続症例 (n=86)	新規症例 (n=19)	合計 (n=105)
すべての事象	75 (87.2%)	15 (78.9%)	90 (85.7%)
耳および迷路障害	7 (8.1%)	0	7 (6.7%)
回転性めまい	4 (4.7%)	0	4 (3.8%)
眼障害	15 (17.4%)	4 (21.1%)	19 (18.1%)
結膜出血	5 (5.8%)	0	5 (4.8%)
胃腸障害	33 (38.4%)	7 (36.8%)	40 (38.1%)
上腹部痛	2 (2.3%)	2 (10.5%)	4 (3.8%)
結腸ポリープ	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
便秘	15 (17.4%)	5 (26.3%)	20 (19.0%)
下痢	4 (4.7%)	2 (10.5%)	6 (5.7%)
悪心	5 (5.8%)	0	5 (4.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.3%)	1 (5.3%)	9 (8.6%)
発熱	4 (4.7%)	0	4 (3.8%)
免疫系障害	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
季節性アレルギー	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
感染症および寄生虫症	34 (39.5%)	8 (42.1%)	42 (40.0%)
胃腸炎	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
鼻咽頭炎	25 (29.1%)	6 (31.6%)	31 (29.5%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (14.0%)	2 (10.5%)	14 (13.3%)
挫傷	6 (7.0%)	0	6 (5.7%)
創合併症	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
代謝および栄養障害	15 (17.4%)	3 (15.8%)	18 (17.1%)
高カリウム血症	4 (4.7%)	2 (10.5%)	6 (5.7%)
低血糖症	7 (8.1%)	1 (5.3%)	8 (7.6%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (22.1%)	1 (5.3%)	20 (19.0%)
関節痛	4 (4.7%)	0	4 (3.8%)
背部痛	9 (10.5%)	0	9 (8.6%)
筋肉痛	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
四肢痛	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
神経系障害	11 (12.8%)	2 (10.5%)	13 (12.4%)
浮動性めまい	2 (2.3%)	1 (5.3%)	3 (2.9%)
頭痛	2 (2.3%)	1 (5.3%)	3 (2.9%)
精神障害	5 (5.8%)	1 (5.3%)	6 (5.7%)
不眠症	4 (4.7%)	1 (5.3%)	5 (4.8%)
腎および尿路障害	8 (9.3%)	3 (15.8%)	11 (10.5%)
慢性腎不全	5 (5.8%)	1 (5.3%)	6 (5.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (17.4%)	4 (21.1%)	19 (18.1%)
上気道の炎症	11 (12.8%)	2 (10.5%)	13 (12.4%)
皮膚および皮下組織障害	13 (15.1%)	1 (5.3%)	14 (13.3%)
そう痒症	3 (3.5%)	1 (5.3%)	4 (3.8%)
血管障害	4 (4.7%)	0	4 (3.8%)
高血圧	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)

発現例数（発現率）

Source：表 12.6.1.2

最終投与時までには発現し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、SAF 全例で 31.4% (33/105 例) であった。最も多く発現したのは便秘 19 例 (18.1%) であり、次いで腹部膨満、悪心の各 2 例 (1.9%) であった (表 21)。

表 21 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	継続症例 (n=86)	新規症例 (n=19)	合計 (n=105)
すべての事象	27 (31.4%)	6 (31.6%)	33 (31.4%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
鉄欠乏性貧血	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
回転性めまい	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
眼障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
網膜出血	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
胃腸障害	20 (23.3%)	6 (31.6%)	26 (24.8%)
腹部膨満	1 (1.2%)	1 (5.3%)	2 (1.9%)
上腹部痛	0	1 (5.3%)	1 (1.0%)
便秘	14 (16.3%)	5 (26.3%)	19 (18.1%)
下痢	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
胃ポリープ	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
胃潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
悪心	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
嘔吐	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
鼻咽頭炎	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
臨床検査	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
便潜血陽性	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
痛風	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
低血糖症	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
背部痛	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
変形性関節症	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
結腸癌	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
神経系障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
頭痛	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
慢性腎不全	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
腎機能障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
紅斑	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
そう痒症	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
発疹	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
血管障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
高血圧	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)

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、軽度 60.0% (63/105 例)、中等度 21.0% (22/105 例)、重度 4.8% (5/105 例) であり、ほとんどが軽度又は中等度であった [表 22]。継続症例と新規症例で発現率に大きな違いはなかった。重度の有害事象は継続症例で発現した 5 例 (5.8%) で、慢性腎不全が 2 例、急性腎不全、大動脈弁狭窄、糖尿病性高浸透圧性昏睡が各 1 例であった。これらはいずれも重篤な有害事象であり、治験薬との関連性は否定された (Appendix 13.2.7.4)。

表 22 程度別の有害事象 : SAF

有害事象の程度	継続症例 (n=86)	新規症例 (n=19)	合計 (n=105)
軽度	52 (60.5%)	11 (57.9%)	63 (60.0%)
中等度	18 (20.9%)	4 (21.1%)	22 (21.0%)
重度	5 (5.8%)	0	5 (4.8%)
合計	75 (87.2%)	15 (78.9%)	90 (85.7%)

発現例数 (発現率)、最も重い程度を 1 例としてカウントした。

Source : 表 12.6.1.5

死亡

死亡例はいなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 19 例 (18.1%) に発現し、継続症例と新規症例で発現率に大きな違いはなかった [表 23]。慢性腎不全が 5 例 (4.8%) と最も多く、次いで心不全、うっ血性心不全、鼻咽頭炎が各 2 例 (1.9%) で、その他の事象は各 1 例であった。胃潰瘍及び結腸癌を除き、治験薬との関連性は否定された (表 12.6.1.10)。胃潰瘍及び結腸癌は同一被験者 (■歳■性) に発現した。胃潰瘍は 36 週時点で発現し、薬物治療により胃潰瘍に伴う貧血の病状が安定し、未回復ではあるが発現後 16 週の時点で追跡調査は終了した。結腸癌は 38 週時点で発見され、同日に内視鏡的ポリープ切除が施行された。転移性病変はなく回復と判断された。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬との関連性は低いと考えているものの、関連性を完全には否定できないことから「関連あるかもしれない」と判定した。

なお、上記の重篤な有害事象には含まれないが、治験終了後に発現した重篤な有害事象として、ミトコンドリア細胞症 (■ ■ ■) 及び冠動脈狭窄 (■ ■ ■) の 2 件が認められた。ミトコンドリア細胞症については、先天性の疾患であること、また、冠動脈狭窄については、原疾患及び合併症等によるものと判断されたことから、いずれも治験薬との関連性は否定された。

表 23 重篤な有害事象：SAF

MedDRA/J Version15.0 器官別大分類 基本語	継続症例 (n=86)	新規症例 (n=19)	合計 (n=105)
すべての事象	15 (17.4%)	4 (21.1%)	19 (18.1%)
心臓障害	5 (5.8%)	0	5 (4.8%)
狭心症	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
大動脈弁狭窄	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
心不全	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
うっ血性心不全	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
心筋虚血	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
胃腸障害	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
結腸ポリープ	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
胃潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
腎疾患による浮腫	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	2 (10.5%)	3 (2.9%)
鼻咽頭炎	1 (1.2%)	1 (5.3%)	2 (1.9%)
肺炎	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
尿路感染	0	1 (5.3%)	1 (1.0%)
臨床検査	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
心電図 ST 部分下降	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
低ナトリウム血症	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
食欲減退	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
結腸癌	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
神経系障害	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
糖尿病性高浸透圧性昏睡	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
頭蓋内動脈瘤	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	5 (5.8%)	1 (5.3%)	6 (5.7%)
急性腎不全	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
慢性腎不全	4 (4.7%)	1 (5.3%)	5 (4.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (10.5%)	2 (1.9%)
胸水	0	1 (5.3%)	1 (1.0%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.3%)	1 (1.0%)

発現例数（発現率）

Source：表 12.6.1.9

投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は 16 例（15.2%）に発現し、新規症例（10.5%）に比べ継続症例（16.3%）で若干高かった（表 24）。このうち 11 例は重篤な有害事象であった（Appendix 13.2.7.7）。慢性腎不全が 4 例（3.8%）と最も多く、次いで便秘 3 例（2.9%）、心不全 2 例（1.9%）で、その他の事象は各 1 例であった。治験薬との関連性が否定されなかった事象は便秘の 3 例、結腸癌及び腎機能障害の各 1 例であった（表 12.6.1.12）。

表 24 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	継続症例 (n=86)	新規症例 (n=19)	合計 (n=105)
すべての事象	14 (16.3%)	2 (10.5%)	16 (15.2%)
心臓障害	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
大動脈弁狭窄	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
心不全	2 (2.3%)	0	2 (1.9%)
うっ血性心不全	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
胃腸障害	2 (2.3%)	1 (5.3%)	3 (2.9%)
便秘	2 (2.3%)	1 (5.3%)	3 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
腎疾患による浮腫	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
肺炎	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
結腸癌	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
神経系障害	3 (3.5%)	0	3 (2.9%)
糖尿病性高浸透圧性昏睡	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
頭蓋内動脈瘤	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
認知障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害	5 (5.8%)	1 (5.3%)	6 (5.7%)
急性腎不全	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)
慢性腎不全	3 (3.5%)	1 (5.3%)	4 (3.8%)
腎機能障害	1 (1.2%)	0	1 (1.0%)

発現例数（発現率）

Source：表 12.6.1.11

減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は5例に発現した（Appendix 13.2.7.6）。便秘が2例，低ナトリウム血症，発疹及び頭痛が各1例であり，頭痛の1例は新規症例で，他の4例は継続症例であった。便秘の2例は治験薬との関連性が否定されなかった。低ナトリウム血症は軽快し，他の4例は回復した。

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。

器官別大分類（SOC）で「胃腸障害」に分類された有害事象の発現率は38.1%（40/105例）で，他のSOCに比べて高かった（表20）。また，継続症例と新規症例で発現率に大きな違いはなかった。なお，SOC「感染症および寄生虫症」の発現率も40.0%（42/105例）と高かったが，治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率では「胃腸障害」が24.8%（26/105例）と最も高く，「感染症および寄生虫症」は1.0%（1/105例）であった（表21）。

SOC「胃腸障害」に分類された有害事象のうち，便秘の発現率が19.0%（20/105例）と最も高く，次いで下痢5.7%（6/105例），悪心4.8%（5/105例），上腹部痛3.8%（4/105例），結腸ポリ-

プ 2.9% (3/105 例) であった **表 20**。他に、腹部不快感、腹部膨満、齲歯、嘔吐が各 2 例 (1.9%) に、腹痛、消化不良、腸炎、胃ポリープ、胃潰瘍、びらん性胃炎、胃食道逆流性疾患、歯周炎が各 1 例 (1.0%) に発現した (表 12.6.1.2)。このうち、程度が中等度と判定されたのは胃潰瘍及び便秘の各 1 例で、その他はいずれも軽度と判定された (表 12.6.1.5)。便秘、びらん性胃炎、胃潰瘍、胃ポリープ、結腸ポリープの各 1 例 (未回復) を除き、すべて軽快又は回復した (Appendix 13.2.7.1)。また、治験薬との関連性が否定されなかったのは、便秘 19 例、悪心、腹部膨満の各 2 例、下痢、上腹部痛、胃ポリープ、胃潰瘍、嘔吐の各 1 例であった (表 12.6.1.3)。

有害事象の発現時期

SAF 全例の時期別 (4 週ごと) の有害事象発現率は、0~4 週が 33.3% (35/105 例) と最も高く、次いで 4~8 週が 21.0% (21/100 例) であった **表 25**。その後は 48 週まで 10%未満で推移し、長期投与により発現率が増加する傾向はなかった。なお、新規症例では 4~8 週の発現率が最も高く、8~12 週が 13.3% (2/15 例)、48 週以降が 16.7% (1/6 例) と他の時期に比べ高めであったが、継続症例と同様、長期投与により発現率が増加する傾向はなかった。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象でも長期投与により発現率が増加する傾向はなかった (表 12.6.1.8)。

注目すべき有害事象として、器官別大分類 (SOC) で「胃腸障害」に分類された有害事象では、0~4 週の発現率が 11.4% (12/105 例) と最も高く、その後は減少する傾向がみられた (表 12.6.1.7)。また、発現率が 10%以上である鼻咽頭炎及び便秘についても、長期投与により発現率が増加する傾向はなかった。

表 25 有害事象の時期別発現率 : SAF

	全期間	0~ 4 週	4~ 8 週	8~ 12 週	12~ 16 週	16~ 20 週	20~ 24 週	24~ 28 週	28~ 32 週	32~ 36 週	36~ 40 週	40~ 44 週	44~ 48 週	48 週 ~
継続 症例	75/86 (87.2%)	31/86 (36.0%)	17/83 (20.5%)	6/77 (7.8%)	4/70 (5.7%)	3/66 (4.5%)	4/59 (6.8%)	3/53 (5.7%)	3/50 (6.0%)	2/44 (4.5%)	1/41 (2.4%)	1/35 (2.9%)	0/32	0/26
新規 症例	15/19 (78.9%)	4/19 (21.1%)	4/17 (23.5%)	2/15 (13.3%)	1/15 (6.7%)	0/15	1/15 (6.7%)	0/14	0/13	1/11 (9.1%)	1/11 (9.1%)	0/10	0/9	1/6 (16.7%)
全症例	90/105 (85.7%)	35/105 (33.3%)	21/100 (21.0%)	8/92 (8.7%)	5/85 (5.9%)	3/81 (3.7%)	5/74 (6.8%)	3/67 (4.5%)	3/63 (4.8%)	3/55 (5.5%)	2/52 (3.8%)	1/45 (2.2%)	0/41	1/32 (3.1%)

発現例数/評価例数 (発現率)

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、治療期開始日から 48 週まで低下する傾向がみられた。また、HDL-コレステロールでは治療期開始日から 48 週まで上昇する傾向がみられた。なお、これらの検査項目の平均値は、治療期開始日から 48 週まで基準範囲内で推移した **表 26**。

表 26 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	継続症例 (n=86)		新規症例 (n=19)		合計 (n=105)	
		例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値
総コレステロール (mg/dL)	前観察期開始日	—	—	19	183.0	19	183.0
	治療期開始日	86	177.6	19	182.0	105	178.4
	治療期 4 週	84	173.0	17	190.1	101	175.8
	治療期 8 週	78	170.0	15	182.9	93	172.1
	治療期 12 週	70	171.2	15	176.4	85	172.1
	治療期 24 週	53	171.3	15	177.4	68	172.6
	治療期 36 週	41	163.5	11	172.7	52	165.4
	治療期 48 週	31	160.5	8	164.1	39	161.3
	投与終了時	85	168.0	19	171.6	104	168.7
HDL- コレステロール (mg/dL)	前観察期開始日	—	—	19	49.5	19	49.5
	治療期開始日	86	47.9	19	48.1	105	48.0
	治療期 4 週	84	51.4	17	49.6	101	51.1
	治療期 8 週	78	51.3	15	49.4	93	51.0
	治療期 12 週	70	52.9	15	48.5	85	52.1
	治療期 24 週	53	54.3	15	51.5	68	53.7
	治療期 36 週	41	53.0	11	49.5	52	52.3
	治療期 48 週	31	54.8	8	52.0	39	54.3
	投与終了時	85	52.3	19	50.3	104	52.0
LDL- コレステロール (mg/dL)	前観察期開始日	—	—	19	108.7	19	108.7
	治療期開始日	86	101.7	19	107.4	105	102.7
	治療期 4 週	84	94.3	17	108.2	101	96.6
	治療期 8 週	78	91.9	15	103.0	93	93.7
	治療期 12 週	70	93.9	15	99.9	85	94.9
	治療期 24 週	53	92.8	15	99.1	68	94.2
	治療期 36 週	41	87.6	11	97.2	52	89.6
	治療期 48 週	31	85.8	8	86.3	39	85.9
	投与終了時	85	91.1	19	95.9	104	91.9

基準範囲：総コレステロール 150～219 mg/dL, HDL-コレステロール 40～86 mg/dL (男性), 40～96 mg/dL (女性), LDL-コレステロール 70～139 mg/dL

Source：表 12.6.2.1.2

吸着等により変動する可能性のある臨床検査値（金属関連及び総胆汁酸）

銅及び総胆汁酸の平均値は、治療期開始日に比べ低下する傾向がみられ、亜鉛の平均値には大きな変動はなかった。なお、銅及び総胆汁酸の平均値は基準範囲内で推移し、亜鉛の平均値は基準範囲の下限值未満で推移した（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（金属関連及び総胆汁酸）：SAF

項目	時期	継続症例 (n=86)		新規症例 (n=19)		合計 (n=105)	
		例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値
銅 (µg/dL)	治療期開始日	86	107.0	19	102.3	105	106.2
	治療期 12 週	70	98.5	15	95.9	85	98.1
	治療期 24 週	53	100.6	15	94.9	68	99.3
	治療期 36 週	41	99.6	11	97.8	52	99.2
	治療期 48 週	31	97.2	8	94.4	39	96.6
	投与終了時	85	98.5	19	94.9	104	97.9
亜鉛 (µg/dL)	治療期開始日	86	63.3	19	61.0	105	62.9
	治療期 12 週	70	61.3	15	62.6	85	61.6
	治療期 24 週	53	62.7	15	60.8	68	62.3
	治療期 36 週	41	61.6	11	64.7	52	62.3
	治療期 48 週	31	62.5	8	58.3	39	61.6
	投与終了時	85	61.8	19	59.6	104	61.4
総胆汁酸 (µmol/L)	治療期開始日	86	5.06	19	4.16	105	4.90
	治療期 12 週	70	4.29	15	3.67	85	4.18
	治療期 24 週	53	4.25	15	3.57	68	4.10
	治療期 36 週	41	4.19	11	4.39	52	4.23
	治療期 48 週	31	3.59	8	3.61	39	3.59
	投与終了時	85	4.28	19	4.73	104	4.36

基準範囲：銅 68～128 µg/dL，亜鉛 65～110 µg/dL，総胆汁酸 0～10 µmol/L
 Source：表 12.6.2.1.2

吸着等により変動する可能性のある臨床検査値（ビタミン関連）

葉酸の平均値は、治療期開始日に比べ低下する傾向がみられ、ビタミン A、ビタミン E、1,25(OH)₂D、25(OH)D の平均値の推移に一定の傾向はなかった。なお、ビタミン A、ビタミン E、25(OH)D、葉酸の平均値は基準範囲内で推移し、1,25(OH)₂D の平均値は基準範囲の下限値前後で推移した（表 28）。

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、血液凝固能検査として PT（秒）、PT（%）、APTT（秒）を測定した。いずれの項目も、平均値は治療期開始日から 48 週まで大きな変動はなく、基準範囲内で推移した（表 12.6.2.1.3）。

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（ビタミン関連）：SAF

項目	時期	継続症例 (n=86)		新規症例 (n=19)		合計 (n=105)	
		例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値
ビタミン A (IU/dL)	治療期開始日	86	256.9	19	289.9	105	262.9
	治療期 12 週	70	266.3	15	315.0	85	274.9
	治療期 24 週	53	267.6	15	287.9	68	272.1
	治療期 36 週	41	277.3	11	306.3	52	283.5
	治療期 48 週	31	281.3	8	292.3	39	283.5
	投与終了時	85	248.1	19	270.2	104	252.1
1,25(OH) ₂ D (pg/mL)	治療期開始日	86	19.79	19	18.62	105	19.58
	治療期 12 週	70	20.68	15	20.45	85	20.64
	治療期 24 週	53	21.35	15	19.19	68	20.88
	治療期 36 週	41	21.20	11	18.47	52	20.63
	治療期 48 週	31	20.74	8	17.03	39	19.98
	投与終了時	85	17.38	19	17.21	104	17.34
25(OH)D (ng/mL)	治療期開始日	86	19.0	19	15.4	105	18.3
	治療期 12 週	70	18.4	15	16.9	85	18.1
	治療期 24 週	53	16.5	15	21.1	68	17.5
	治療期 36 週	41	17.5	11	20.6	52	18.2
	治療期 48 週	31	18.7	8	17.6	39	18.5
	投与終了時	85	16.6	19	16.4	104	16.6
ビタミン E (mg/dL)	治療期開始日	86	1.107	19	1.150	105	1.115
	治療期 12 週	70	1.212	15	1.172	85	1.205
	治療期 24 週	53	1.243	15	1.177	68	1.228
	治療期 36 週	41	1.188	11	1.130	52	1.175
	治療期 48 週	31	1.185	8	1.051	39	1.157
	投与終了時	85	1.208	19	1.118	104	1.192
葉酸 (ng/mL)	治療期開始日	86	7.87	19	7.50	105	7.80
	治療期 12 週	70	7.21	15	5.71	85	6.95
	治療期 24 週	53	7.70	15	5.38	68	7.19
	治療期 36 週	41	7.19	11	5.43	52	6.82
	治療期 48 週	31	7.08	8	5.11	39	6.67
	投与終了時	85	7.09	19	6.15	104	6.92

基準範囲：ビタミン A 97～316 IU/dL，1,25(OH)₂D 20.0～60.0 pg/mL，25(OH)D 7～41 ng/mL，ビタミン E 0.75～1.41 mg/dL，葉酸 4.0～ng/mL

Source：表 12.6.2.1.4

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。血清重炭酸イオンの平均値は、治療期開始日から 48 週まで基準範囲の下限値未満で推移し、治療期開始日の 17.7 mEq/L から 48 週には 18.3 mEq/L に上昇した (表 29)。

表 29 血清重炭酸イオンの経時的推移：SAF

項目	時期	継続症例 (n=86)		新規症例 (n=19)		合計 (n=105)	
		例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値
血清重炭酸イオン (mEq/L)	前観察期開始日	—	—	19	18.5	19	18.5
	治療期開始日	86	17.7	19	17.9	105	17.7
	治療期 4 週	84	18.8	17	19.2	101	18.9
	治療期 8 週	78	18.8	15	19.1	93	18.8
	治療期 12 週	70	18.6	15	18.1	85	18.5
	治療期 24 週	53	18.6	15	18.9	68	18.7
	治療期 36 週	41	18.6	11	18.4	52	18.6
	治療期 48 週	31	18.5	8	17.1	39	18.3
	投与終了時	85	18.0	19	17.6	104	17.9

基準範囲：22～29 mEq/L

Source：表 12.6.2.1.2

その他の臨床検査値

血液学的検査（SAF 全例）では、赤血球数、ヘモグロビンの平均値が治療期開始日から 48 週まで基準範囲の下限値未満で推移し、ヘマトクリットが基準範囲の下限値前後で推移したが、いずれの項目も大きな変動はなかった。その他の検査項目は、治療期開始日から 48 週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（SAF 全例）では、アルブミンの平均値が治療期開始日から 48 週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治療期開始日から 48 週まで基準範囲の上限値を上回って推移した。しかし、いずれの項目でも大きな変動はなかった。その他の検査項目では、総タンパク及び中性脂肪で基準範囲外となる時点はあったが、それ以外は治療期開始日から 48 週まで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

器官別大分類（SOC）で「臨床検査」に分類された有害事象の発現率は 8.6%（9/105 例）であり、その内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、血中铁減少、血圧上昇、血中トリグリセリド増加、心電図 ST 部分下降、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、便潜血陽性の各 1 例であった（表 12.6.1.2）。このうち、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少の程度は中等度と判定され、それ以外は軽度とされた（表 12.6.1.5）。また、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（未回復）を除き、すべて軽快又は回復した（Appendix 13.2.7.1）。便潜血陽性の 1 例を除き、治験薬との関連性は否定された（表 12.6.1.3）。

バイタルサイン及び体重

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の平均値は、48 週までのいずれの評価時点でも治療期開始時（0 週）と比べて大きな変動はなかった。また、体重の平均値についても大きな変動はなかった（表 12.6.3.1）。

心電図

12誘導心電図で「臨床的に重要な異常」がみられた症例の割合は、治療期開始日 1.9% (2/105例)、12週 2.4% (2/85例)、24週 1.5% (1/68例)、36週及び48週 0%、投与終了時 2.9% (3/104例)であり、投与期間中に大きな変動はなかった(表 12.6.4.1)。

「臨床的に重要な異常」は5例にみられ、このうち3例(継続症例)の異常所見は治験薬投与開始後に新たに出現した。その内訳は、■■■■の「V4, V5 ST低下」、■■■■の「ST-T陰性化」、■■■■の「ST低下(中等度)」及び「T波異常(前壁心筋虚血の疑い)」であった(Appendix 13.2.8.3.1)。■■■■の「V4, V5 ST低下」は重篤な有害事象とされ、■■■■の「ST-T陰性化」、■■■■の「ST低下(中等度)」及び「T波異常(前壁心筋虚血の疑い)」は重篤な有害事象(それぞれうっ血性心不全、心不全)に伴うものであった(Appendix 13.2.7.1)。これらの重篤な有害事象と治験薬との関連性はいずれも否定された。

妊娠

妊娠の報告はなかった。

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。排便のあった日数は、SAF全例で治療期初期(開始日~13日)には14日あたり11.4日、48週後(308~335日)には28日あたり22.0日であった。長期投与により排便状況に大きな変化はなく、48週までほぼ一定であった。なお、継続症例及び新規症例のいずれも同様の結果であった。

その他の解析

eGFR

SAF全例のeGFRの平均値は、治療期開始日の10.0 mL/min/1.73 m²からやや低下し、48週には9.3 mL/min/1.73 m²となった。投与終了時では7.6 mL/min/1.73 m²であった。継続症例及び新規症例のいずれも低下がみられた。

結論：

高リン血症を合併する保存期CKD患者の105例を対象にASP1585を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。本報告書では、治療期48週間のすべての期間のデータを用いてまとめた。

有効性について、血清リン濃度の平均値は、FAS全例で治療期開始日の5.15 mg/dLから2週には4.85 mg/dLに低下した。その後も緩やかに低下し、48週には4.58 mg/dLとなった。血清リン濃度が目標値(2.5 mg/dL以上4.6 mg/dL未満)に達した症例の割合は、FAS全例で治療期開始日の

21.2% (22/104 例) から漸増し、20 週の 66.2% (49/74 例) が最大となり、その後は 44.2%~61.9% の範囲で推移した。また、長期投与においても、血清補正カルシウム濃度に大きな変動はなかった。以上から、ASP1585 の長期投与により、血清補正カルシウム濃度に影響を与えることなく血清リン濃度がコントロール可能であることが示された。

安全性について、最終投与時までの有害事象の発現率は 85.7% (90/105 例) であり、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率は 31.4% (33/105 例) であった。最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎 31 例 (29.5%) であり、次いで便秘 20 例 (19.0%) であった。有害事象の発現率は、治験薬投与初期 (0~4 週) が 33.3% (35/105 例) と最も高く、長期投与により発現率が増加する傾向はなかった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 19 例 (18.1%) に発現し、慢性腎不全が 5 例 (4.8%) と最も多かった。死亡例はいなかった。臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図などの評価項目でも特に問題となる結果は得られなかった。以上より、ASP1585 の長期投与により有害事象の発現率が増加する傾向はなく、他の評価項目でも安全性に大きな問題がないことが示された。

保存期 CKD 患者の高リン血症に対して、リン摂取制限とともに、長期にわたるリン吸着薬の投与が必要とされるが、本試験の結果より、ASP1585 を長期投与したときの安全性に問題なく、有効性も維持可能なことが示されたことから、長期にわたる継続的な治療を行いうる薬剤と考えられた。

報告書の日付：2015 年 7 月 17 日