

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社		
商品名：未定		
有効成分名：ASP7991		

総括報告書 概要

試験の標題：ASP7991 第 II 相試験 -血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検，シナカルセト塩酸塩対照，個体内用量漸増試験-

治験責任医師： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

治験実施施設：15 施設，日本

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2014 年 03 月 14 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 11 月 10 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象として，多施設共同，二重盲検，ランダム化，シナカルセト塩酸塩対照，個体内用量漸増試験により，ASP7991 を 12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験方法：

被験者本人から文書同意を得た後，予備登録を行った上で，週初めの透析開始前に観察期開始日検査を行い，適格性を確認した（前観察期）。なお，シナカルセト塩酸塩が投与されている場合，観察期開始日検査以降，シナカルセト塩酸塩を休薬した。

適格と判断された被験者について本登録を行い，ASP7991 群又はシナカルセト群のいずれかにランダムに割り付けた後，適格と判断した検査日の 1 週（7 日）後の週初めの透析日に治療期を開始した。

治療期開始日の週初めの透析終了後の検査後より治験薬を 12 週間（84 日），二重盲検下で投与した。ASP7991 群に割り付けられた被験者には ASP7991 実薬を 1 日 2 回朝・夕食後に，シナカル

セト塩酸塩プラセボを1日1回朝食後に投与した。シナカルセト群に割り付けられた被験者にはシナカルセト塩酸塩実薬を1日1回朝食後に、ASP7991 プラセボを1日2回朝・夕食後に投与した。

ASP7991 群の用量は、0.5 mg/日を初期用量として、1.0 mg/日、2.0 mg/日、4.0 mg/日の順に増量又は維持した。シナカルセト群の用量は、25 mg/日を初期用量として、50 mg/日、75 mg/日、100 mg/日の順に増量又は維持した。

治療期終了1週（7日）後の週初めの透析開始前に事後検査を実施した（後観察期）。

被験者数（目標、登録及び解析対象）：

- 目標被験者数

ASP7991 群, シナカルセト群：各群 30 例 計 60 例

- 解析対象集団

Analysis Set	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=32)
ランダム化された症例	30(100.0%)	32(100.0%)
治験薬投与例	30(100.0%)	32(100.0%)
Full Analysis Set	30(100.0%)	31(96.9%)
Per Protocol Set	28(93.3%)	29(90.6%)
Safety Analysis Set	30(100.0%)	32(100.0%)
Pharmacokinetics Analysis Set	30(100.0%)	31(96.9%)

例数（割合）

Source: Table 12.1.1.2

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準

1. 被験者本人から文書による同意が得られている患者
2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 80 歳未満
3. 観察期開始日の 12 週（84 日）以上前から週 3 回の血液透析を施行しており、治験期間中も週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者
4. 以下のいずれかに該当する二次性副甲状腺機能亢進症患者
 - (1) シナカルセト塩酸塩が投与されていない場合
観察期開始日の時点で 4 週（28 日）以上シナカルセト塩酸塩が投与されていない患者
 - (2) シナカルセト塩酸塩が投与されている場合
観察期開始日の時点で 4 週（28 日）以上用量を変更しておらず、1 日当たりの投与量が 50 mg 以下である患者
5. 以下のいずれかの検査日において、血清 iPTH 濃度が 240 pg/mL を超え、かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上である患者
 - (1) シナカルセト塩酸塩の投与を受けていない場合
観察期開始日、観察期 1 週、観察期 2 週又は観察期 3 週

(2) シナカルセト塩酸塩の投与を受けている場合

観察期 1 週, 観察期 2 週又は観察期 3 週

6. 以下の項目を観察期開始日の 4 週 (28 日) 以上前から変更していない患者

- 活性型ビタミン D 製剤, カルシトニン製剤, リン吸着薬及びリン吸着作用を有する薬剤 (食品を含む) の新規投与を含む用法・用量
- 透析処方条件 (透析液 Ca 濃度, ダイアライザーの膜面積, 週当たりの透析時間)

除外基準

1. 観察期開始日の 24 週 (168 日) 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
2. 原発性副甲状腺機能亢進症を合併する患者
3. 観察期開始日の 4 週 (28 日) 以内にビスホスホネート製剤, エストロゲン製剤, PTH 製剤を投与された患者
4. コントロール困難な高血圧を合併する患者 (観察期開始日を含む観察期開始日前直近 3 ポイント及び本登録までの確認可能な血圧測定のうち, 2/3 を超える透析開始前血圧が収縮期 180 mmHg 以上かつ拡張期 120 mmHg 以上)
5. 高度な心疾患 [うっ血性心不全 (NYHA 分類 Class III 以上), 広範な陳旧性心筋梗塞等] を有する患者, 又は観察期開始日の 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のある患者
6. 肝機能異常を有する患者 (観察期開始日検査の AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍, 又は T-bil が基準値上限の 1.5 倍を超える患者)
7. 悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者 (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)
8. アナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
9. シナカルセト塩酸塩に対して薬物アレルギーの既往を有する患者
10. 妊娠している可能性がある患者, 授乳婦, 指示された避妊方法を受け入れない患者
11. 文書同意取得前 12 週 (84 日) 以内に, 他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した被験者, 又は現在参加している患者
12. 過去に ASP7991 を服用した患者
13. 治験依頼者, 本治験に関する CRO, SMO 又は実施医療機関に雇用されている者
14. 治験責任医師等が不適当と判断した患者

被験薬, 対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号:

被験薬, ロット番号

1. コード名: ASP7991
2. 一般名: 未定

3. 治験薬及び含有量：

ASP7991 錠 0.25 mg : ASP7991 として 0.25 mg を含有する錠剤

ASP7991 錠 1 mg : ASP7991 として 1 mg を含有する錠剤

ASP7991 錠プラセボ : ASP7991 を含有しない ASP7991 錠 0.25 mg 及び 1 mg と外観上識別不能な錠剤

4. ロット番号： [REDACTED]

対照薬, ロット番号

1. コード名：シナカルセト塩酸塩

2. 一般名：シナカルセト塩酸塩

3. 治験薬及び含有量：

シナカルセト塩酸塩錠 25 mg : シナカルセト塩酸塩として 25 mg を含有する錠剤

シナカルセト塩酸塩錠 25 mg プラセボ : シナカルセト塩酸塩を含有しないシナカルセト塩酸塩錠 25 mg と外観上識別不能な錠剤

4. ロット番号： [REDACTED]

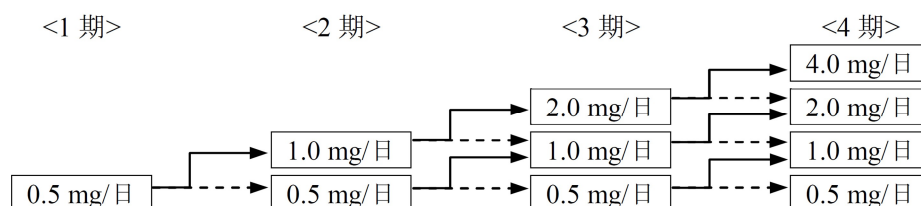
用量及び投与方法

ASP7991 又はシナカルセト塩酸塩を二重盲検下で治療期開始日（週初めの透析日）の透析終了後の検査後より 12 週間投与した。ASP7991 群に割り付けられた被験者には ASP7991 実薬及びシナカルセト塩酸塩プラセボを、シナカルセト群に割り付けられた被験者にはシナカルセト塩酸塩実薬及び ASP7991 プラセボを投与した。治療期開始日～治療期 3 週検査までを 1 期，治療期 3 週検査後～治療期 6 週検査までを 2 期，治療期 6 週検査後～治療期 9 週検査までを 3 期，治療期 9 週検査後～治療期 12 週検査後を 4 期とした。なお，治験実施計画書に規定された検査を行う週初めの透析日には治験薬を服薬せずに来院した。

● ASP7991 群

被験者は ASP7991 錠を 1 回 0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg 又は 2.0 mg を 1 日 2 回朝・夕食後に各々 3 週間，合計 12 週間服用した。ASP7991 の初期用量は 0.5 mg/日（1 回 0.25 mg）とし，期ごとに治験薬の増量又は維持を行った。ASP7991 の用量は 1.0 mg/日, 2.0 mg/日, 4.0 mg/日の順に増量した。更にシナカルセト塩酸塩錠プラセボを 1 日 1 回朝食後に 12 週間服用した。

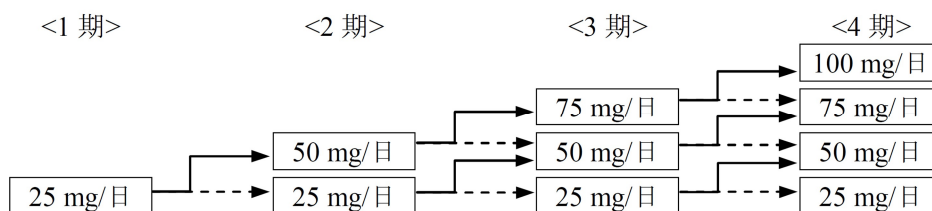
図 1 ASP7991 の各期における 1 日投与量



● シナカルセト群

被験者はシナカルセト塩酸塩錠を1回25 mg, 50 mg, 75 mg 又は100 mg, 1日1回朝食後に各々3週間, 合計12週間服用した。シナカルセト塩酸塩の初期用量は25 mg/日とし, 期ごとに治験薬の増量又は維持を行った。シナカルセト塩酸塩の用量は50 mg/日, 75 mg/日, 100 mg/日の順に増量した。更にASP7991錠プラセボを1日2回朝・夕食後に12週間服用した。

図2 シナカルセト塩酸塩の各期における1日投与量



治療期間（適切な場合は試験期間）：

前観察期：1～3週間

治療期：12週間

後観察期：1週間

評価基準：

有効性

主要評価項目：血清 iPTH 濃度

副次評価項目：血清補正 Ca 濃度†, 血清 P 濃度, Ca×P 積, 血漿 wPTH 濃度, ビタミン D [25-OH 及び 1,25-(OH)2], 骨代謝マーカー (BAP, TRACP5b), 血清 FGF23 濃度

†：血清 Alb 濃度が 4.0 g/dL 未満の場合には, Payne の式 [血清補正 Ca (mg/dL) = 血清実測 Ca (mg/dL) + (4 - 血清 Alb 値)] による血清補正 Ca 濃度を用いることとした。

安全性

バイタルサイン, 12 誘導心電図 (QT 評価含む), 有害事象, 臨床検査値 (血清補正 Ca 濃度以外の有効性評価項目を除く)

その他の評価項目 (薬物動態)

血漿中薬物濃度

統計手法：

有効性評価項目

有効性評価項目について、投与群別（ASP7991 群、シナカルセット群）及び投与群別用量パターン別に実測値、ベースラインからの変化量及び変化率等の要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

安全性評価項目

有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象について、投与群別及び最終到達用量別に度数集計を行う。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図については、投与群別及び最終到達用量別に要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

その他の評価項目（薬物動態）

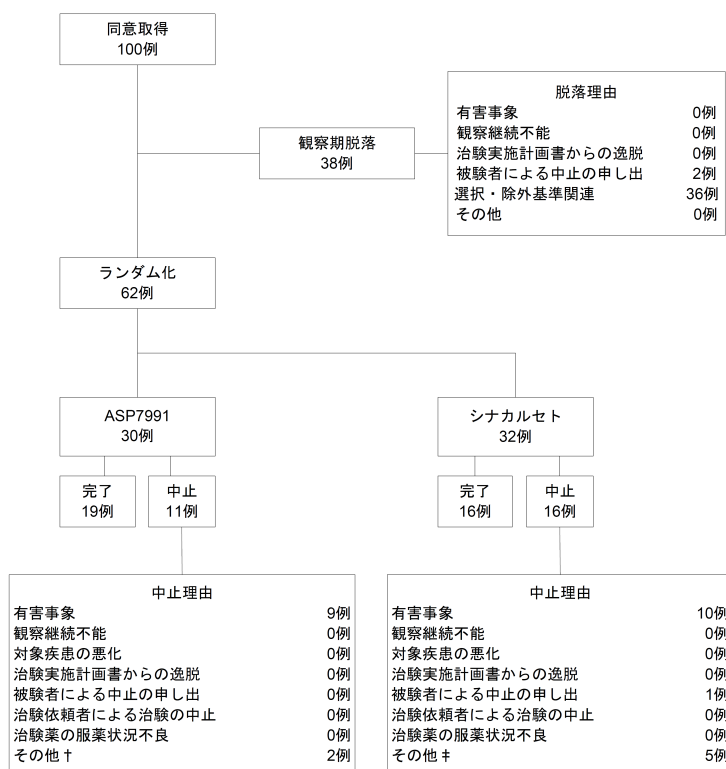
血漿中濃度について、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値、最大値及び幾何平均を算出した。

結果の要約／結論：

試験対象：

本試験では、試験参加の同意が得られた 100 例のうち、観察期に脱落した 38 例を除く、62 例が ASP7991 又はシナカルセット塩酸塩のいずれかにランダム化され、ASP7991 には 30 例（ASP7991 群）、シナカルセット塩酸塩には 32 例（シナカルセット群）が割り付けられた。このうち、治験薬投与完了例は ASP7991 群では 19 例、シナカルセット群では 16 例であった。治験薬投与後の中止例は、ASP7991 群で 11 例、シナカルセット群で 16 例であり、有害事象による中止が最も多かった（ASP7991 群 9 例、シナカルセット群 10 例）。

図 3 被験者の内訳



†血清 iPTH 濃度の中止基準抵触 1 例及び血清補正 Ca 濃度の中止基準抵触 1 例

‡血清補正 Ca 濃度の中止基準抵触 5 例

Source: Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3.1, Table 12.1.1.3.2, Table 12.1.1.4

人口統計学的及び他の基準値の特性

シナカルセト群で、男性の割合及び 65 歳未満の被験者の割合が高かった。また、慢性腎臓病の原疾患では、慢性糸球体腎炎がシナカルセト群で 90.3%であったが、ASP7991 群では 53.3%であった。また、シナカルセト群では糖尿病性腎症及び腎硬化症の被験者はみられなかった。その他の項目では、群間で大きな差はみられなかった。

有効性評価項目の基準値では、群間で大きな差がみられた項目はなかった。

表 1 人口統計学的特性 (FAS)

Parameter	Category/ Statistic	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=31)
性別	男性	16(53.3%)	21(67.7%)
	女性	14(46.7%)	10(32.3%)
年齢 (years) [同意取得時]	n	30	31
	平均値	64.2	59.8
	標準偏差	8.1	11.4
年齢 グループ 1 (years) [同意取得時]	65 未満	13(43.3%)	19(61.3%)
	65 以上	17(56.7%)	12(38.7%)
年齢 グループ 2 (years) [同意取得時]	20 以上 40 未満	1(3.3%)	2(6.5%)
	40 以上 60 未満	4(13.3%)	11(35.5%)
	60 以上 80 未満	25(83.3%)	18(58.1%)
慢性腎臓病の原疾患	糖尿病性腎症	5(16.7%)	0
	慢性糸球体腎炎	16(53.3%)	28(90.3%)
	腎硬化症	1(3.3%)	0
	多発性嚢胞腎	4(13.3%)	3(9.7%)
	その他	2(6.7%)	0
	不明	2(6.7%)	0
血液透析の期間 (years) [観察期開始日]	n	30	31
	平均値	11.52	14.59
	標準偏差	7.48	9.33
血液透析の期間 グループ (years) [観察期開始日]	10 年未満	13(43.3%)	13(41.9%)
	10 年以上	17(56.7%)	18(58.1%)
透析開始時刻 [観察期開始日]	10 時より前 (10 時を含む)	15(50.0%)	17(54.8%)
	10 時より後	15(50.0%)	14(45.2%)
観察期開始日前 1 週間の 合計透析時間 (minute/week)	n	30	31
	平均値	753.0	752.9
	標準偏差	93.0	90.1
透析液 Ca 濃度 (mEq/L) [観察期開始日]	n	30	31
	平均値	2.900	2.882
	標準偏差	0.182	0.180
透析液 Ca 濃度 グループ (mEq/L) [観察期開始日]	2.50	3(10.0%)	4(12.9%)
	2.75	6(20.0%)	6(19.4%)
	3.00	18(60.0%)	20(64.5%)
	その他	3(10.0%)	1(3.2%)
ダイアライザーの膜面積(m ²) [観察期開始日]	n	30	31
	平均値	1.783	1.816
	標準偏差	0.373	0.293
血清 iPTH 濃度(pg/mL) [適格と判断した時点]	n	30	31
	平均値	424.7	433.4
	標準偏差	199.0	201.7
血清 iPTH 濃度 グループ (pg/mL) [適格と判断した時点]	500 以下	25(83.3%)	24(77.4%)
	500 を超える	5(16.7%)	7(22.6%)
身長 (cm) [治療期開始日(透析前)]	n	30	31
	平均値	161.11	161.79
	標準偏差	8.97	8.31
体重 (kg) [治療期開始日(透析前)]	n	30	31
	平均値	62.14	60.02
	標準偏差	14.34	9.31
体重 (kg) [治療期開始日(透析後)]	n	30	31
	平均値	59.31	57.28
	標準偏差	13.67	9.45

Parameter	Category/ Statistic	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=31)
合併症	無	0	0
	有	30(100.0%)	31(100.0%)
Kt/V urea (標準化透析量) [治療期開始日]	n	30	31
	平均値	1.492	1.542
	標準偏差	0.250	0.279

例数 (割合)

Source: Table 12.1.2.1.1

表 2 有効性評価項目の基準値 (FAS)

Parameter	Category/ Statistic	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=31)
血清 iPTH 濃度 (pg/mL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	417.8	451.0
	標準偏差	179.9	225.2
血清補正 Ca 濃度 (mg/dL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	9.68	9.65
	標準偏差	0.65	0.69
血清 P 濃度 (mg/dL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	5.98	5.84
	標準偏差	1.24	1.45
Ca×P 積 (mg ² /dL ²) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	57.87	56.44
	標準偏差	12.93	14.47
血漿 wPTH 濃度 (pg/mL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	184.22	212.46
	標準偏差	76.29	107.97
ビタミン D[25-OH] (ng/mL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	18.5	18.4
	標準偏差	10.4	7.5
ビタミン D[1,25-(OH) ₂] (pg/mL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	11.92	11.42
	標準偏差	6.01	6.28
骨代謝マーカー (BAP) (ug/L) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	16.83	19.41
	標準偏差	8.10	8.97
骨代謝マーカー (TRACP5b) (mU/dL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	738.8	853.3
	標準偏差	282.9	366.6
血清 FGF23 濃度 (pg/mL) [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	22420.67	28549.48
	標準偏差	46485.12	53899.67
対数変換した血清 FGF23 濃度 [治療期開始日・週初め透析前]	n	30	31
	平均値	9.35	9.23
	標準偏差	1.01	1.66

Source: Table 12.1.2.2.1

有効性／薬物動態 (その他の評価項目) の結果 :

有効性

主要評価項目 : 血清 iPTH 濃度

- ベースラインからの変化率

最終時の週初め透析前における血清 iPTH 濃度の平均変化率は、ASP7991 群で-29.28%、シナカルセト群で-55.52%であった。ASP7991 群の最終時の週初め透析前の血清 iPTH 濃度の平均変化率は、シナカルセト群と比較して低かった。

表 3 血清 iPTH 濃度 (pg/mL) のベースラインからの変化率 (%) (FAS)

時期 (治療期)	ASP7991		シナカルセト	
	n	平均値(標準偏差)	n	平均値(標準偏差)
1 期 1 週, 週初め透析前	30	-4.12(25.89)	31	-23.23(18.93)
1 期 2 週, 週初め透析前	29	-2.20(35.79)	31	-26.96(17.64)
1 期 2 週, 週初め透析後	12	-54.80(23.51)	15	-55.31(50.33)
1 期 3 週, 週初め透析前	29	-4.49(25.48)	30	-21.17(22.48)
2 期 4 週, 週初め透析前	28	-13.46(35.53)	30	-40.81(17.93)
2 期 5 週, 週初め透析前	28	-11.68(32.05)	27	-42.05(18.59)
2 期 5 週, 週初め透析後	12	-69.97(18.94)	15	-68.04(20.96)
2 期 6 週, 週初め透析前	28	-13.43(30.25)	26	-40.80(18.80)
3 期 7 週, 週初め透析前	26	-20.14(39.54)	24	-48.50(21.98)
3 期 8 週, 週初め透析前	26	-21.45(29.92)	19	-53.67(17.17)
3 期 8 週, 週初め透析後	12	-73.45(17.38)	10	-70.47(25.08)
3 期 9 週, 週初め透析前	23	-19.73(38.44)	18	-54.43(17.34)
4 期 10 週, 週初め透析前	21	-25.35(36.77)	17	-61.30(16.49)
4 期 11 週, 週初め透析前	20	-42.33(26.06)	17	-62.45(21.19)
4 期 11 週, 週初め透析後	9	-75.19(17.64)	10	-81.37(13.84)
4 期 12 週, 週初め透析前	19	-36.11(36.51)	16	-60.47(19.05)
後観察, 週初め透析前	29	-18.25(29.73)	30	-19.14(26.68)
最終時, 週初め透析前	30	-29.28(37.31)	31	-55.52(18.78)

Source: Table 12.3.1.1.2.1.1

- ベースラインからの変化率が 30%以上低下した被験者

最終時の週初め透析前における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率が 30%以上低下した被験者の割合は、ASP7991 群で 60.0%、シナカルセト群で 90.3%であった。ASP7991 群の最終時の週初め透析前のベースラインからの変化率が 30%以上低下した被験者の割合は、シナカルセト群と比較して低かった。

表 4 血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率が 30%以上低下した被験者の割合 (FAS)

時期 (治療期)	ASP7991	シナカルセト
1 期 1 週, 週初め透析前	5/30(16.7%)	11/31(35.5%)
1 期 2 週, 週初め透析前	8/29(27.6%)	13/31(41.9%)
1 期 3 週, 週初め透析前	7/29(24.1%)	10/30(33.3%)
2 期 4 週, 週初め透析前	9/28(32.1%)	19/30(63.3%)
2 期 5 週, 週初め透析前	9/28(32.1%)	23/27(85.2%)
2 期 6 週, 週初め透析前	9/28(32.1%)	19/26(73.1%)
3 期 7 週, 週初め透析前	14/26(53.8%)	18/24(75.0%)
3 期 8 週, 週初め透析前	11/26(42.3%)	17/19(89.5%)
3 期 9 週, 週初め透析前	10/23(43.5%)	16/18(88.9%)
4 期 10 週, 週初め透析前	9/21(42.9%)	17/17(100.0%)
4 期 11 週, 週初め透析前	12/20(60.0%)	16/17(94.1%)
4 期 12 週, 週初め透析前	12/19(63.2%)	15/16(93.8%)
後観察, 週初め透析前	9/29(31.0%)	9/30(30.0%)
最終時, 週初め透析前	18/30(60.0%)	28/31(90.3%)

該当例数/n(割合)

Source: Table 12.3.1.1.3.1.1

- 管理目標 (60 以上 240 pg/mL 以下) を達成した被験者

最終時の週初め透析前における血清 iPTH 濃度の管理目標を達成した被験者の割合は、ASP7991 群で 36.7%、シナカルセト群で 71.0%であった。ASP7991 群の血清 iPTH 濃度の管理目標を達成した被験者の割合は、シナカルセト群と比較して低かった。

表 5 血清 iPTH 濃度の管理目標 (60 以上 240 pg/mL 以下) を達成した被験者の割合 (FAS)

時期 (治療期)	ASP7991	シナカルセト
開始日, 週初め透析前	3/30(10.0%)	2/31(6.5%)
1 期 1 週, 週初め透析前	4/30(13.3%)	11/31(35.5%)
1 期 2 週, 週初め透析前	7/29(24.1%)	12/31(38.7%)
1 期 3 週, 週初め透析前	7/29(24.1%)	10/30(33.3%)
2 期 4 週, 週初め透析前	8/28(28.6%)	15/30(50.0%)
2 期 5 週, 週初め透析前	10/28(35.7%)	15/27(55.6%)
2 期 6 週, 週初め透析前	7/28(25.0%)	14/26(53.8%)
3 期 7 週, 週初め透析前	8/26(30.8%)	15/24(62.5%)
3 期 8 週, 週初め透析前	9/26(34.6%)	13/19(68.4%)
3 期 9 週, 週初め透析前	11/23(47.8%)	14/18(77.8%)
4 期 10 週, 週初め透析前	8/21(38.1%)	13/17(76.5%)
4 期 11 週, 週初め透析前	10/20(50.0%)	13/17(76.5%)
4 期 12 週, 週初め透析前	10/19(52.6%)	12/16(75.0%)
後観察, 週初め透析前	6/29(20.7%)	8/30(26.7%)
最終時, 週初め透析前	11/30(36.7%)	22/31(71.0%)

該当例数/n(割合)

Source: Table 12.3.1.1.5.1.1

副次評価項目 :

血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)

- 実測値

血清補正 Ca 濃度は、治療期開始日の週初め透析前では ASP7991 群 9.68 mg/dL、シナカルセト群 9.65 mg/dL であった。投与開始直後の 1 期 1 週の週初め透析前では、ASP7991 群 8.99 mg/dL、シナカルセト群 9.08 mg/dL で、血清補正 Ca 濃度は両群とも低下した。最終時の週初め透析前では、ASP7991 群 8.91 mg/dL、シナカルセト群 8.44 mg/dL であり、1 期 1 週の週初め透析前と比較して、ASP7991 群の血清補正 Ca 濃度には変動がみられなかったが、シナカルセト群では低下がみられた。

表 6 血清補正 Ca 濃度の実測値 (mg/dL) (FAS)

時期 (治療期)	ASP7991		シナカルセト	
	n	平均値(標準偏差)	n	平均値(標準偏差)
開始日, 週初め透析前	30	9.68(0.65)	31	9.65(0.69)
1 期 1 週, 週初め透析前	30	8.99(0.76)	31	9.08(0.82)
1 期 2 週, 週初め透析前	29	8.98(0.71)	31	9.05(0.76)
1 期 3 週, 週初め透析前	29	9.03(0.66)	30	8.97(0.83)
2 期 4 週, 週初め透析前	28	9.03(0.55)	30	8.64(0.62)
2 期 5 週, 週初め透析前	28	9.09(0.70)	27	8.55(0.71)
2 期 6 週, 週初め透析前	28	9.09(0.55)	26	8.68(0.67)
3 期 7 週, 週初め透析前	26	9.00(0.56)	24	8.43(0.77)
3 期 8 週, 週初め透析前	26	9.05(0.60)	19	8.48(0.78)
3 期 9 週, 週初め透析前	23	9.09(0.77)	18	8.61(0.68)
4 期 10 週, 週初め透析前	21	8.92(0.59)	17	8.45(0.73)
4 期 11 週, 週初め透析前	20	8.99(0.74)	17	8.52(0.76)
4 期 12 週, 週初め透析前	19	8.92(0.94)	16	8.55(0.78)
後観察, 週初め透析前	29	9.86(0.61)	30	9.43(0.68)
最終時, 週初め透析前	30	8.91(0.86)	31	8.44(0.77)

Source: Table 12.3.1.2.1.1.1

- 8.4 mg/dL 未満になった被験者

最終時の週初め透析前の血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満になった被験者の割合は、ASP7991 群で 33.3%、シナカルセト群で 48.4%であった。ASP7991 群の 8.4 mg/dL 未満になった被験者の割合は、シナカルセト群と比較して低かった。

- 7.5 mg/dL 以下になった被験者

ASP7991 群では、1 期 1 週の週初め透析前に 1 例が、7.5 mg/dL 以下になったのみであった。シナカルセト群では、投与期間中で 2 期 5 週、3 期 7 週、3 期 8 週、4 期 11 週及び 4 期 12 週の週初め透析前に 1~2 例が 7.5 mg/dL 以下となった。

血清 P 濃度 (mg/dL)

ASP7991 群及びシナカルセト群ともに、治験薬投与開始直後の 1 期 1 週の週初め透析前に血清 P 濃度の低下がみられ、投与期間中維持された。また、血清 P 濃度には投与期間中、2 群間で大きな差はみられなかった。

Ca×P 積 (mg²/dL²)

ASP7991 群及びシナカルセト群ともに、治験薬投与開始直後の 1 期 1 週の週初め透析前に Ca×P 積の低下がみられた。投与期間中、Ca×P 積は ASP7991 群では、シナカルセト群と比較してやや高値で推移したが、両群とも、ほぼ 1 期 1 週時の値が維持された。

血漿 wPTH 濃度 (pg/mL)

治験薬投与開始後、ASP7991 群及びシナカルセト群のいずれも血漿 wPTH 濃度の低下がみられた。ASP7991 群では血漿 wPTH 濃度低下作用はシナカルセト群と比較して弱かった。

ビタミン D [25-OH (ng/mL) 及び 1,25-(OH)₂ (pg/mL)]

ASP7991 群及びシナカルセト群の両群で、治験薬投与開始後、ビタミン D [25-OH 及び 1,25-(OH)₂] のいずれにも大きな変動はみられなかった。

骨代謝マーカー [BAP (µg/L), TRACP5b (mU/dL)]

BAP には、ASP7991 群で治験薬投与開始後、やや増加する傾向がみられ、シナカルセト群で 2 期 6 週まで増加する傾向がみられたのちに、4 期 12 週では低下する傾向がみられた。TRACP5b には、ASP7991 群及びシナカルセト群のいずれも治験薬投与開始後、低下する傾向がみられた。

血清 FGF23 濃度 (pg/mL)

ASP7991 群及びシナカルセト群のいずれも治験薬投与開始後、血清 FGF23 濃度には低下する傾向がみられた。ASP7991 群では血清 FGF23 濃度低下作用はシナカルセト群と比較して弱かった。

薬物動態 (その他の評価項目)

透析後の血漿中濃度のほとんどが ASP7991 投与後 3~5 時間で測定され、透析前の血漿中濃度のほとんどが ASP7991 投与後 12 時間以降に測定された。

透析後の血漿中濃度の平均値は、ASP7991 の増量に伴い上昇する傾向がみられたが、透析前の血漿中濃度の平均値は、4 期 4.0 mg 投与時を除くすべての期及び投与量で 1.0 ng/mL 未満であった。透析前の血漿中濃度には、ほとんどの評価時点で十分な血清 iPTH 濃度低下作用を示す ASP7991 濃度が維持されていなかったと考えられた。

安全性の結果：

有害事象の発現状況

有害事象は、ASP7991 群で 73.3% (22/30 例)、シナカルセト群で 78.1% (25/32 例) にみられた。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、ASP7991 群で 50.0% (15/30 例)、シナカルセト群で 53.1% (17/32 例) にみられた。重篤な有害事象は、ASP7991 群で 6.7% (2/30 例)、シナカルセト群で 6.3% (2/32 例) にみられた。治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は、シナカルセト群で 3.1% (1/32 例) にみられた。治験薬の増量ができなかった有害事象は、ASP7991 群で

6.7% (2/30 例), シナカルセト群で 6.3% (2/32 例) にみられた。治験薬との関連性が否定できない治験薬の増量ができなかった有害事象は, ASP7991 群で 6.7% (2/30 例), シナカルセト群で 6.3% (2/32 例) にみられた。治験薬投与中止に至った有害事象は, ASP7991 群で 30.0% (9/30 例), シナカルセト群で 31.3% (10/32 例) にみられた。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は, ASP7991 群で 26.7% (8/30 例), シナカルセト群で 31.3% (10/32 例) にみられた。2 群間で有害事象の発現状況に大きな差はみられなかった。なお, 本試験では, 死亡例はみられなかった。

表 7 有害事象の発現状況 (SAF)

	ASP7991 (N=30)		シナカルセト (N=32)	
	n	(%)	n	(%)
有害事象	22	(73.3%)	25	(78.1%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象†	15	(50.0%)	17	(53.1%)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	2	(6.7%)	2	(6.3%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象†	0	0	1	(3.1%)
治験薬が増量できなかった有害事象	2	(6.7%)	2	(6.3%)
治験薬との関連性が否定できない治験薬が増量できなかった有害事象†	2	(6.7%)	2	(6.3%)
治験薬投与中止に至った有害事象	9	(30.0%)	10	(31.3%)
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†	8	(26.7%)	10	(31.3%)

† 「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを、「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: Table 12.6.1.1.1.1

器官分類別症状別有害事象

5%以上にみられた有害事象は, ASP7991 群で鼻咽頭炎 (26.7%), 腹部不快感 (23.3%), 悪心 (20.0%), 嘔吐 (16.7%), 低カルシウム血症 (6.7%) であり, シナカルセト群で悪心 (25.0%), 嘔吐 (15.6%), 腹部不快感 (9.4%), 鼻咽頭炎 (6.3%), 低カルシウム血症 (6.3%) であった。5%以上にみられた有害事象のうち鼻咽頭炎は ASP7991 群及びシナカルセト群のいずれの被験者についても関連性を否定された。

表 8 器官分類別症状別有害事象 (SAF)

MedDRA/J v14.1 System Organ Class Preferred Term	関連性を問わない		関連性が否定できない	
	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=32)	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=32)
Overall	22(73.3%)	25(78.1%)	15(50.0%)	17(53.1%)
心臓障害	2(6.7%)	2(6.3%)	1(3.3%)	1(3.1%)
狭心症	1(3.3%)	0	0	0
心房細動	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
左脚ブロック	0	1(3.1%)	0	0
心筋虚血	0	1(3.1%)	0	0
動悸	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
耳および迷路障害	1(3.3%)	0	0	0
回転性めまい	1(3.3%)	0	0	0
眼障害	3(10.0%)	1(3.1%)	1(3.3%)	1(3.1%)
眼精疲労	1(3.3%)	0	0	0
白内障	1(3.3%)	0	0	0
結膜出血	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
結膜炎	1(3.3%)	0	0	0
角膜炎	1(3.3%)	0	0	0
眼瞼そう痒症	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
胃腸障害	15(50.0%)	12(37.5%)	13(43.3%)	12(37.5%)
腹部不快感	7(23.3%)	3(9.4%)	7(23.3%)	3(9.4%)
腹部膨満	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
上腹部痛	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
便秘	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
下痢	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
舌痛	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
腸閉塞	1(3.3%)	0	0	0
悪心	6(20.0%)	8(25.0%)	6(20.0%)	8(25.0%)
歯周炎	1(3.3%)	0	0	0
嘔吐	5(16.7%)	5(15.6%)	5(16.7%)	5(15.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(3.3%)	2(6.3%)	0	1(3.1%)
適用部位皮膚炎	0	1(3.1%)	0	0
倦怠感	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
血管穿刺部位血腫	1(3.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
肝機能異常	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
免疫系障害	1(3.3%)	0	0	0
造影剤アレルギー	1(3.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9(30.0%)	4(12.5%)	0	0
気管支炎	1(3.3%)	1(3.1%)	0	0
鼻咽頭炎	8(26.7%)	2(6.3%)	0	0
腎嚢胞感染	0	1(3.1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2(6.7%)	4(12.5%)	0	1(3.1%)
節足動物刺傷	1(3.3%)	0	0	0
転倒	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
脊椎圧迫骨折	0	1(3.1%)	0	0
挫傷	1(3.3%)	1(3.1%)	0	0
シヤント狭窄	0	1(3.1%)	0	0
臨床検査	1(3.3%)	2(6.3%)	1(3.3%)	1(3.1%)
血圧低下	0	1(3.1%)	0	0
心電図 QT 延長	1(3.3%)	1(3.1%)	1(3.3%)	1(3.1%)
代謝および栄養障害	2(6.7%)	4(12.5%)	2(6.7%)	3(9.4%)

MedDRA/J v14.1 System Organ Class Preferred Term	関連性を問わない		関連性が否定できない	
	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=32)	ASP7991 (N=30)	シナカルセト (N=32)
高リン酸塩血症	0	1(3.1%)	0	0
低カルシウム血症	2(6.7%)	2(6.3%)	2(6.7%)	2(6.3%)
食欲減退	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1(3.3%)	2(6.3%)	0	1(3.1%)
関節痛	1(3.3%)	0	0	0
筋痙縮	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
四肢痛	0	1(3.1%)	0	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）	0	1(3.1%)	0	0
前立腺癌	0	1(3.1%)	0	0
神経系障害	1(3.3%)	3(9.4%)	0	1(3.1%)
手根管症候群	0	1(3.1%)	0	0
頸腕症候群	0	1(3.1%)	0	0
味覚異常	0	1(3.1%)	0	1(3.1%)
肘部管症候群	1(3.3%)	0	0	0
精神障害	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
不眠症	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(6.7%)	1(3.1%)	1(3.3%)	0
呼吸困難	1(3.3%)	0	1(3.3%)	0
アレルギー性鼻炎	1(3.3%)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1(3.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2(6.7%)	2(6.3%)	0	0
皮膚炎	0	1(3.1%)	0	0
接触性皮膚炎	1(3.3%)	0	0	0
湿疹	0	1(3.1%)	0	0
そう痒症	1(3.3%)	0	0	0
血管障害	0	1(3.1%)	0	0
ショック	0	1(3.1%)	0	0

例数（割合）

Source: Table 12.6.1.1.2.1.1, Table 12.6.1.1.2.2.1

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ASP7991 群では腸閉塞（1例）、狭心症（1例）であり、シナカルセト群では転倒（1例）、ショック（1例）、前立腺癌（1例）であった。シナカルセト群の転倒（1例）のほかは、すべて治験薬との関連性が否定された。

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、ASP7991 群では腹部不快感（4例）、嘔吐（4例）、悪心（2例）、腹部膨満（1例）、腸閉塞（1例）、呼吸困難（1例）であり、シナカルセト群では腹部不快感（3例）、悪心（2例）、嘔吐（2例）、便秘（1例）、倦怠感（1例）、転倒（1例）、食欲減退（1例）、味覚異常（1例）であった。これら治験薬投与中止に至った有害事象では腸閉塞を除き、いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。

特に注目すべき有害事象

上部消化管障害に関連する有害事象

本試験では、腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、悪心、嘔吐（いずれも胃腸障害）、倦怠感（一般・全身障害および投与部位の状態）、食欲減退（代謝および栄養障害）を上部消化管障害に関連する有害事象として検討した。

上部消化管障害に関連する有害事象は、ASP7991 群で 43.3% (13/30 例)、シナカルセト群で 37.5% (12/32 例) にみられた。このうち、治験薬の増量ができなかった有害事象は ASP7991 群及びシナカルセト群でそれぞれ 1 例、治験薬投与中止に至った有害事象は ASP7991 群で 8 例、シナカルセト群で 7 例であった。なお、上部消化管障害に関連する有害事象では、いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。症状別で比較的好くみられた有害事象は、腹部不快感（ASP7991 群 7 例、シナカルセト群 3 例）、悪心（ASP7991 群 6 例、シナカルセト群 8 例）、嘔吐（ASP7991 群 5 例、シナカルセト群 5 例）であった。

治験薬が増量できなかった有害事象

治験薬の増量ができなかった有害事象は、ASP7991 群で 6.7% (2/30 例)、シナカルセト群で 6.3% (2/32 例) にみられた。症状別の治験薬の増量ができなかった有害事象は、ASP7991 群では悪心（1 例）、嘔吐（1 例）、低カルシウム血症（1 例）であり、シナカルセト群では悪心（1 例）、嘔吐（1 例）、低カルシウム血症（1 例）であり、いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。

臨床検査値

器官分類別の臨床検査の有害事象に該当する臨床検査値の変動はみられなかった。なお、代謝および栄養障害に含まれる有害事象であるが、低カルシウム血症が ASP7991 群の 2 例及びシナカルセト群の 2 例にみられ、高リン酸塩血症がシナカルセト群の 1 例にみられた。

バイタルサイン

シナカルセト群の 1 例に血圧低下がみられたほかは、臨床上問題となるバイタルサインの変動はみられなかった。

12 誘導心電図

試験期間中、ASP7991 群の 1 例及びシナカルセト群の 2 例に臨床的に問題のある変動がみられた。また、有害事象として、心電図 QT 延長が ASP7991 群で 1 例、シナカルセト群で 1 例にみられた。

QT 評価用心電図

ASP7991 群及びシナカルセト群とも、治験薬投与期間中、QTcF の平均値の推移に差はみられず、最終時の週初め透析前の QTcF のベースラインからの平均変化量にも大きな差はみられなかった。

QTcF の最大値が 450 ms を超えた被験者は、ベースラインでは ASP7991 群 6 例、シナカルセト群 2 例であり、最終時の週初め透析前では ASP7991 群 8 例、シナカルセト群 7 例であった。また、

QTcF の最大値のベースラインから最終時の週初め透析前の変化量が 30 ms を超えた被験者は ASP7991 群 4 例、シナカルセト群 6 例であった。

妊娠

本試験では、妊娠した被験者及びパートナーを妊娠させた被験者は報告されなかった。

結論：

有効性の主要な評価項目である血清 iPTH 濃度では、最終時の週初め透析前におけるベースラインからの変化率、ベースラインからの変化率が 30%以上低下した被験者の割合及び管理目標を達成した被験者の割合のいずれも ASP7991 群では、シナカルセト群と比較して低かった。ASP7991 群の透析後の血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率はいずれの時点でも、シナカルセト群と同程度であったが、透析前では最終時点を含むいずれも、シナカルセト群と比較して低かった。シナカルセト群の被験者の多くでは、透析前の測定でも血清 iPTH 濃度低下作用が持続していたと考えられるが、ASP7991 群では、透析前の測定時には血清 iPTH 濃度低下作用が持続できた被験者が少なかったため、それぞれの薬剤の薬物動態の違いが、血清 iPTH 濃度低下作用に影響したと考えられた。

血清補正 Ca 濃度には、ASP7991 群及びシナカルセト群とも治験薬投与開始直後の 1 期 1 週の週初め透析前で低下がみられた。最終時の週初め透析前では、1 期 1 週の週初め透析前と比較して、血清補正 Ca 濃度には ASP7991 群では変動がみられなかったが、シナカルセト群では低下がみられた。

血清 P 濃度には、ASP7991 群及びシナカルセト群ともに、治験薬投与開始直後の 1 期 1 週の週初め透析前に低下がみられ、投与期間中維持された。

Ca×P 積には、ASP7991 群及びシナカルセト群ともに、治験薬投与開始直後の 1 期 1 週の週初め透析前に低下がみられた。投与期間中、両群ともほぼ 1 期 1 週時の値が維持された。

血漿 wPTH 濃度には、治験薬投与開始後、ASP7991 群及びシナカルセト群のいずれも低下がみられた。ASP7991 群の血漿 wPTH 濃度低下作用はシナカルセト群と比較して弱かった。

血清 FGF23 濃度には、ASP7991 群及びシナカルセト群のいずれも治験薬投与開始後、低下する傾向がみられたが、ASP7991 群の低下作用はシナカルセト群と比較して弱かった。

ビタミン D [25-OH 及び 1,25-(OH)₂] 及び骨代謝マーカーの TRACP5b の推移には、ASP7991 群及びシナカルセト群で大きな差はみられなかった。骨代謝マーカーの BAP には、ASP7991 群で治験薬投与開始後、やや増加する傾向がみられ、シナカルセト群で 2 期 6 週まで増加する傾向がみられたのちに、4 期 12 週では低下する傾向がみられた。

本試験では、有害事象は ASP7991 群で 73.3% (22/30 例)、シナカルセト群で 78.1% (25/32 例) にみられ、治験薬との関連性が否定できない有害事象は、ASP7991 群で 50.0% (15/30 例)、シナカルセト群で 53.1% (17/32 例) にみられた。重度の有害事象は、シナカルセト群の転倒 (1 例) のみであり、その他は、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、ASP7991 群では

腸閉塞（1例）、狭心症（1例）であり、シナカルセト群では転倒（1例）、ショック（1例）、前立腺癌（1例）であった。シナカルセト群の転倒（1例）のほかは、すべて治験薬との関連性が否定された。なお、本試験では上部消化管障害に関連する有害事象を設定し、検討を行った。上部消化管障害に関連する有害事象は、ASP7991群で43.3%（13/30例）、シナカルセト群で37.5%（12/32例）にみられ、2群間で大きな差はなかった。症状別では、ASP7991群で腹部不快感が多かったが、その他は2群間で大きな差はみられなかった。以上の結果より、ASP7991を4.0 mg/日まで、及びシナカルセト塩酸塩を100 mg/日まで投与したときの安全性に大きな問題はないと考えられた。

報告書の日付：2015年03月26日