



高リン血症治療*と 向き合う人々とともに

※透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

総合製品情報概要



高リン血症治療剤

処方箋医薬品：注意 — 医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

テナパノル塩酸塩錠

フォゼベル[®]錠 5mg 20mg
10mg 30mg
PHOZEVEL[®] Tablets

新発売

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 2歳未満の患者[8.1、9.7.1、11.1.1 参照]
 - 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.3 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者[8.1、11.1.1 参照]

● 開発の経緯	2
● フォゼベル® の特性	3
● 製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
● 臨床成績	7
1. 第Ⅱ相用量設定試験(HD)	7
2. 第Ⅲ相単剤投与試験(HD)	13
3. 第Ⅲ相リン吸着薬との併用試験(HD)	23
4. 第Ⅲ相単剤投与試験(PD)	33
5. 第Ⅲ相リン吸着薬からの切替え長期投与試験(HD)	43
● 薬物動態	57
1. 血中濃度	57
2. 吸収	59
3. 分布	59
4. 代謝	60
5. 排泄	61
6. 薬物相互作用	62
● 薬効薬理	63
1. 作用機序	63
2. 非臨床試験	65
3. 臨床薬理試験	67
● 安全性薬理試験及び毒性試験	69
1. 安全性薬理試験	69
2. 毒性試験	70
● 有効成分に関する理化学的知見	75
● 製剤学的事項	75
● 取扱い上の注意	79
● 包装	79
● 関連情報	79
● 主要文献	80
● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	81

フォゼベル®(一般名：テナパノル塩酸塩)は、協和キリン株式会社が米国 Ardelyx 社から導入した、 Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (Na^+/H^+ 交換輸送体3、以下、NHE3)阻害薬です。テナパノル塩酸塩は、海外では Ardelyx 社により便秘型過敏性腸症候群(IFS-C)の治療薬^{*1}及び透析中の慢性腎臓病患者に対する高リン血症の治療薬^{*2}として開発されました。IFS-Cの治療薬^{*1}としては、2019年に米国で、2020年にカナダで承認され、2021年にカナダ、2022年に米国にて発売されました。さらに、リン吸着剤に対して効果不十分又は不耐性の透析中の慢性腎臓病患者に対する高リン血症治療薬^{*2}として、米国FDAにより2023年10月に承認され、同年11月に発売されました。

*1 本邦において効能又は効果外
*2 本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる

NHE3は、主に腸管上皮細胞の頂端膜に発現する Na^+/H^+ 交換輸送体であり、 Na^+ と体液量のバランスの維持において中心的な役割を担っています¹⁾。一方、食事から摂取したリンは、小腸で傍細胞経路(paracellular pathway)と経細胞経路(transcellular pathway)を介して吸収されますが、ヒトの生理的な腸管内腔リン濃度において、消化管におけるリン吸収は主に傍細胞経路により行われます²⁻⁴⁾。

フォゼベル®は、NHE3を阻害することで消化管からの Na^+ の吸収を低下させ、腸管上皮細胞内の H^+ 濃度を上昇させます。細胞内のpHが低下すると、傍細胞経路からのリンの透過性が低下し、腸管からのリン吸収が低下します。

フォゼベル®は、既存薬とは異なる作用機序を介して腸管からのリン吸収を阻害することによる高リン血症治療の実現、及び患者さんの服薬負担を考慮した治療薬の開発を目指し、2018年より国内において臨床開発に着手しました。

1日2回食直前の投与による血液透析(HD)施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相単剤投与試験、リン吸着薬との併用試験、リン吸着薬からの切替え長期投与試験、及び腹膜透析(PD)施行中の高リン血症患者を対象とした単剤投与試験等を実施し、2023年9月に「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

Na^+ : ナトリウムイオン
 H^+ : プロトン

フォゼベル®の特性

1. 腸管からのリン吸収を阻害する、高リン血症治療剤です^{注)}。

- 腸管内で局所的に作用し、腸管上皮細胞のNHE3を阻害することにより細胞間隙のリン透過性を低下させます。 (P.63 ~ 64 参照)

NHE3 : Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (Na⁺/H⁺ 交換輸送体3)

注) フォゼベル®の効能又は効果

4. 効能又は効果
透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

2. 1回5mgを開始用量とし、1日2回食直前に経口投与します(最高用量は1回30mg)^{注)}。

- 5mg錠、10mg錠、20mg錠、30mg錠の4規格があります。 (P.4 ~ 5 参照)

注) フォゼベル®の用法及び用量

6. 用法及び用量
通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)
7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。

3. 「単剤投与試験」及び「リン吸着薬との併用試験」において有効性が示されました。

- 血液透析(HD)施行中の高リン血症患者
フォゼベル®は単剤投与により、投与開始8週後の血清リン濃度をプラセボと比較して有意に低下させました*。
第Ⅲ相単剤投与試験(HD) (P.18 参照)

リン吸着薬服用中で血清リン濃度管理が不十分な高リン血症患者に対し、フォゼベル®はリン吸着薬との併用投与により、投与開始8週後の血清リン濃度をプラセボと比較して有意に低下させました*。
第Ⅲ相リン吸着薬との併用試験(HD) (P.28 参照)

* 検証的解析結果：ベースラインからの変化量の差、いずれもp<0.0001(ベースライン値を共変量としたMMRM)

- 腹膜透析(PD)施行中の高リン血症患者
フォゼベル®単剤投与により、投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量[平均値(95%信頼区間)]は、-1.18mg/dL(-1.54、-0.81mg/dL)でした。
第Ⅲ相単剤投与試験(PD) (P.38 参照)

4. 重大な副作用は、重度の下痢(0.5%)でした。

主な副作用は、下痢(61.3%)、軟便(1~5%未満)、悪心、排便回数増加、腹部膨満、嘔吐、腹痛、低リン血症(いずれも1%未満)でした。(承認時)

副作用の詳細については、電子添文及び臨床成績の安全性をご参照ください。

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2024年2月改訂(第2版)の電子添文に基づき作成

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)





- 2.1 2歳未満の患者 [8.1、9.7.1、11.1.1 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者 [8.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フォゼベル錠5mg	フォゼベル錠10mg	フォゼベル錠20mg	フォゼベル錠30mg
有効成分	1錠中テナパノル塩酸塩 5.32mg(テナパノルとして5mg)	1錠中テナパノル塩酸塩 10.64mg(テナパノルとして10mg)	1錠中テナパノル塩酸塩 21.28mg(テナパノルとして20mg)	1錠中テナパノル塩酸塩 31.92mg(テナパノルとして30mg)
添加剤	黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル	黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル	黒酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル	黒酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル

3.2 製剤の性状

販売名	フォゼベル錠5mg	フォゼベル錠10mg	フォゼベル錠20mg	フォゼベル錠30mg
長さ(mm)	5.1(直径)	8.3(長径) 4.8(短径)	10.4(長径) 6.0(短径)	11.9(長径) 6.9(短径)
厚さ(mm)	2.6	3.4	4.3	4.9
重量(mg)	51.5	103	206	309
外形				
色調	ごく薄い黄色	黄色	黄赤色	暗黄赤色
剤皮	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
識別コード	KH701 (PTPシートに表示)	KH702 (PTPシートに表示)	KH703 (PTPシートに表示)	KH704 (PTPシートに表示)

4. 効能又は効果

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

6. 用法及び用量

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与開始時又は用量変更時には、1～2週間後に血清リン濃度を確認することが望ましい。
- 7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。
- 7.4 血液透析中に排便を催すことが懸念される患者には、透析直前での投与を控え、朝夕以外の食直前に投与してもよい。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]
- 8.2 定期的に血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度を測定しながら投与すること。血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度の管理目標値及び測定頻度は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の患者
病態を悪化させる可能性がある。
- 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の動物実験(ウサギ)において、母動物の体重減少又は排泄物関連の変化に起因すると考えられる二次的な胎児体重の低値が認められている。また、本剤の代謝物の動物実験(ラット)において臨床最大用量での代謝物の曝露量の3000倍以上の曝露条件下で胎児の形態異常及び変異が認められている。

- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明であり、動物実験(マウス)において出生児の体重低値等が認められている。

- 9.7 小児等
 - 9.7.1 2歳未満の小児には投与しないこと。下痢及び重度の脱水があらわれるおそれがある。動物実験(幼若ラット(離乳前))において下痢に関連する死亡が認められている。[2.1、8.1、11.1.1 参照]
 - 9.7.2 2歳以上の小児には投与しないことが望ましい。動物実験(幼若ラット(離乳後))では、成熟ラットに比べて、本剤による下痢に対する忍容性が低い可能性が報告されている。なお、20歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

- 9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、下痢による脱水症状を起こしやすいとされている。[8.1、11.1.1 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エナラプリル [16.7.1 参照]	健康成人において、エナラプリル及びその活性代謝物の血中濃度の低下が報告されている。	健康成人において本剤とエナラプリル併用時に、エナラプリル及びその活性代謝物のC _{max} 及びAUCが減少した。本剤がOATP2B1を阻害することにより、エナラプリルの吸収を低下させ、血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(0.5%)

重度の下痢が発現し、脱水に至るおそれがある。[2.1、2.3、8.1、9.7.1、9.8、13.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢(61.3%)	軟便	悪心、排便回数増加、腹部膨満、嘔吐、腹痛
代謝			低リン血症

13. 過量投与

13.1 症状

下痢などの消化器症状があらわれるおそれがある。重度の下痢が発現した場合又は下痢が遷延した場合、脱水に至る可能性がある。[8.1、11.1.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

臨床成績

一部承認を受けた用法及び用量とは異なりますが、用量設定試験であり承認時評価資料のため掲載しています。

1 第Ⅱ相用量設定試験 (HD)

1 第Ⅱ相用量設定試験 (HD)¹⁾

1) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験(7791-001試験)

試験概要

目的 血液透析(HD)施行中の高リン血症患者を対象に、フォゼベル®を6週間反復経口投与したときの血清リン濃度の変化量をプラセボと比較することによってフォゼベル®の有効性及び安全性を検討し、臨床推奨用量を検討する。

試験デザイン 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較、用量設定試験

対象 HD施行中の高リン血症患者 207例 (mITT/安全性解析対象集団)

主な選択基準

- ・20歳以上80歳未満
- ・一定の透析条件で週3回12週間以上のHDを受けている高リン血症患者
- ・リン吸着薬を1日3回服用しており、事前検査実施前4週間の用法及び用量が一定
- ・リン吸着薬washout開始1週間又は2週間後の血清リン濃度が6.1mg/dL以上10.0mg/dL未満かつ事前検査時より1.0mg/dL以上増加

主な除外基準

- ・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴のある患者
- ・本登録前1週間以内に、ブリストル便性状スケール(BSFS)が6以上の下痢又は軟便を3回以上記録した日が2日間以上認められた患者

方法 本試験ではプラセボ群、フォゼベル®5mg群、10mg群、30mg群、30mg漸減群の5群を設定し、それぞれの用量で1日2回食直前*に、6週間経口投与した。30mg漸減群では、治験薬との因果関係のある消化器症状が発現した場合は、治験責任医師等の判断により1段階ずつ減量した(減量幅：30→20→10→5mg)。

* 原則として朝食及び夕食の食直前とし、朝食又は夕食をとれない場合には他の食事の食直前、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。

評価項目

- 有効性**
主要評価項目：投与開始6週間における血清リン濃度のベースラインからの変化量
副次評価項目：
 ・各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量
 ・投与開始6週間における血清リン濃度の管理目標値(6.0又は5.5mg/dL以下)を達成した患者の割合 等

●**安全性**
有害事象、臨床検査値 等

解析計画

- 有効性**
主要評価項目：投与開始6週間における血清リン濃度のベースラインからの変化量について、投与群別に基本統計量を算出した。Williams多重比較検定を実施し、プラセボ群との差が認められる最も低用量の投与群を確認した。すなわち、第1種過誤を維持するために閉検定手順を使用し、統計的有意性が検出されなくなるまで、フォゼベル®30mg群、10mg群、5mg群の順にプラセボ群と検定を行った。有意水準は片側p値で2.5%とした(検証的解析)。また、フォゼベル®30mg漸減群とプラセボ群及び30mg群との比較は、t検定による2群間比較を行った。なお、投与開始6週間後の血清リン濃度が欠測の場合はLOCFにより最終測定時点の血清リン濃度で補完した。

副次評価項目：
 ・血清リン濃度のベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点の基本統計量を算出した。
 ・血清リン濃度の管理目標値(血清リン濃度：6.0又は5.5mg/dL以下)を達成した患者の割合について、投与群別に各評価時点で算出した。血清リン濃度が欠測の場合はLOCFにより最終測定時点の血清リン濃度で補完した。

●**安全性**
 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 22.1の基本語(PT)及び器官別大分類(SOC)別の発現頻度を投与群別に集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用と定義した。

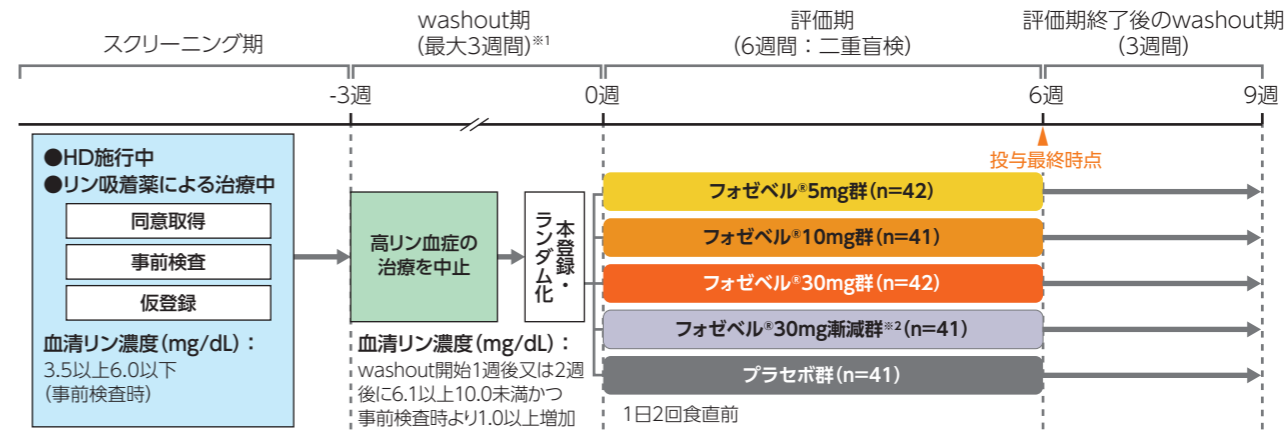
HD：Hemodialysis、mITT：modified Intention To Treat、BSFS：Bristol Stool Form Scale、MMRM：Mixed effect Models for Repeated Measures、LOCF：Last observation carried forward、MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities、PT：Preferred Terms、SOC：System Organ Class

ベースライン値：治験薬投与開始前値。投与開始1日目の検査値で、治験薬初回投与開始前に得られた最新の非欠損値

本試験の結果を参考に、第Ⅲ相臨床試験におけるフォゼベル®の開始用量を5mgとし、5~30mgの範囲で用量を調整することとした。

6. 用法及び用量
 通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)
 7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
 7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。

試験デザイン



n：安全性解析対象集団
 ※1 washout開始1週間後又は2週間後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。
 ※2 30mg漸減群では、治験薬との因果関係のある消化器症状が発現した場合は、治験責任医師等の判断により1段階ずつ減量した(減量幅：30→20→10→5mg)。

用量調整基準

30mg漸減群では、消化器症状の発現状況を確認し、用量調整(減量)の可否を判断することとした(増量は不可)。

30mg漸減群(1回投与量30mgを開始用量として、用量調整基準に従い1段階ずつ減量)

- ・治験薬との因果関係のある消化器症状が発現した場合、治験責任医師等の判断により30→20→10→5mgの順に1段階ずつ減量
- ・最大3回まで減量の判断ができることとし、更に減量が必要と判断された場合は治験を中止

主な併用薬、併用療法及び透析条件

併用薬・併用療法	規定
リン吸着薬	併用禁止：washout開始時から評価期終了後のwashout終了時(又は中止時)の検査終了まで
以下による高リン血症治療 ・アルミニウム製剤、ニセリトロール、ニコチン酸アミド、コレステミド、コレステラミン ・その他、リン吸着を目的としたサプリメント(酢酸カルシウム、卵殻カルシウム等)	併用禁止：washout開始時から評価期終了後のwashout終了時(又は中止時)の検査終了まで
カルシウム受容体作動薬	事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可(用法及び用量の変更：原則不可 ^{*1})
活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	・事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 ・治験薬投与開始後、用法及び用量の変更並びに新規投与：原則不可(条件により、減量又は中止 ^{*2} 、新規投与又は増量 ^{*3} 可)
ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	規定なし
抗RANKL抗体製剤	
抗スクレロスチン抗体製剤	
カルシウム(Ca)製剤(Ca補給目的)	就寝時の投与は可
血液透析の条件 ^{*4}	ドライウェイト以外は変更不可：事前検査2週間前から評価期終了後のwashout終了時(又は中止時)の検査終了まで
食事療法	変更不可

RANKL：Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

※1 治験責任医師等が患者の安全を考慮して必要と判断した場合、電子添文に従った用法及び用量の変更可
 ※2 減量又は中止の条件：血清補正Ca濃度が11.0mg/dLを超えた場合
 ※3 新規投与又は増量の条件：血清補正Ca濃度が7.5mg/dL以下の場合又は低Ca血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した場合
 ※4 透析条件：透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量

mITT(modified Intention To Treat)：ランダム化された患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団
 ・治験薬の投与を一度も受けていない患者
 ・治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない患者
安全性解析対象集団：ランダム化された患者のうち、治験薬の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

患者背景 (mITT、安全性解析対象集団)

		プラセボ群 n=41	フォゼベル® 5mg群 n=42	フォゼベル® 10mg群 n=41	フォゼベル® 30mg群 n=42	フォゼベル® 30mg漸減群 n=41
性別、n(%)	女性	13(31.7)	16(38.1)	13(31.7)	12(28.6)	14(34.1)
	男性	28(68.3)	26(61.9)	28(68.3)	30(71.4)	27(65.9)
年齢、平均値±SD(歳)		63.9±10.5	63.6±10.4	65.4±8.8	63.1±9.2	61.7±10.0
投与開始1日目の体重(透析前)、平均値±SD(kg)		61.68±10.73	63.11±12.88	60.98±10.55	65.31±13.27	65.35±11.96*2
投与開始1日目の体重(透析後)、平均値±SD(kg)		58.98±10.32	60.28±12.70	58.26±10.29	62.52±12.63	62.63±11.47*2
BMI*1、平均値±SD(kg/m ²)		23.65±3.17	23.90±3.62	23.10±2.76	24.70±4.41	24.47±3.57*2
原疾患、n(%)	糖尿病性腎症	16(39.0)	12(28.6)	17(41.5)	10(23.8)	20(48.8)
	慢性糸球体腎炎	17(41.5)	14(33.3)	15(36.6)	17(40.5)	11(26.8)
	腎硬化症	2(4.9)	5(11.9)	5(12.2)	10(23.8)	3(7.3)
	多発性嚢胞腎	1(2.4)	4(9.5)	2(4.9)	3(7.1)	1(2.4)
	慢性腎盂腎炎	0	1(2.4)	0	0	0
	その他	5(12.2)	6(14.3)	2(4.9)	2(4.8)	6(14.6)
washout前のリン吸着薬の使用歴、n(%)	沈降炭酸カルシウム	21(51.2)	25(59.5)	28(68.3)	22(52.4)	29(70.7)
	セベラマー塩酸塩	9(22.0)	7(16.7)	11(26.8)	5(11.9)	5(12.2)
	炭酸ランタン水和物	25(61.0)	26(61.9)	25(61.0)	27(64.3)	22(53.7)
	ピキサロマー	5(12.2)	1(2.4)	6(14.6)	6(14.3)	0
	スクロオキシ水酸化鉄	2(4.9)	4(9.5)	4(9.8)	5(11.9)	4(9.8)
	クエン酸第二鉄水和物	7(17.1)	11(26.2)	12(29.3)	13(31.0)	10(24.4)
登録時の血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)		7.46±0.95	7.26±0.75	7.50±0.81	7.32±0.95	7.35±0.83
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)		7.55±1.32	7.46±1.09	8.06±1.13	7.65±1.40	7.39±1.13

SD: Standard Deviation, BMI: Body Mass Index

*1 投与開始1日目の体重(透析前)より算出

*2 n=40

有効性

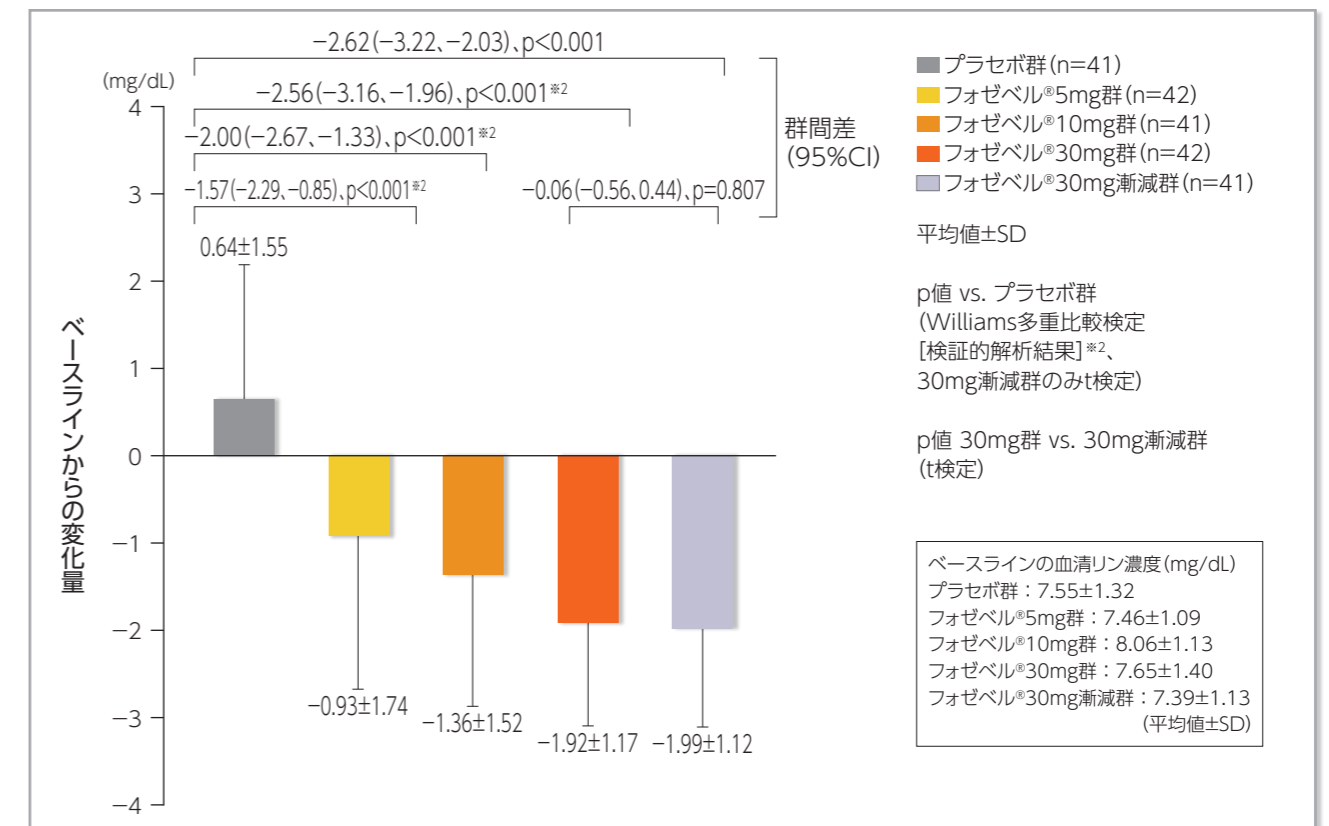
■ 投与開始6週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(主要評価項目*1)

*1 検証的解析結果(フォゼベル®30mg漸減群に関する評価を除く)

投与開始6週後(LOCF)における血清リン濃度のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、プラセボ群で0.64±1.55mg/dL、フォゼベル®5mg群で-0.93±1.74mg/dL、10mg群で-1.36±1.52mg/dL、30mg群で-1.92±1.17mg/dL、30mg漸減群で-1.99±1.12mg/dLでした。

各フォゼベル®群とプラセボ群との血清リン濃度のベースラインからの変化量の差[各フォゼベル®群-プラセボ群(95%CI)]は、フォゼベル®5mg群で-1.57mg/dL(-2.29, -0.85mg/dL)、10mg群で-2.00mg/dL(-2.67, -1.33mg/dL)、30mg群で-2.56mg/dL(-3.16, -1.96mg/dL)、30mg漸減群で-2.62mg/dL(-3.22, -2.03mg/dL)であり、プラセボ群と比較していずれの群も有意に大きいことが示されました[いずれの群もp<0.001: Williams多重比較検定(30mg漸減群のみt検定)]。

投与開始6週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(LOCF) (mITT)



*2 第1種過誤を維持するために閉検定手順を使用し、統計的有意性が検出されなくなるまで、フォゼベル®30mg群、10mg群、5mg群の順にプラセボ群と検定を行った。Williams多重比較検定は片側p値で2.5%を有意水準として用いた。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

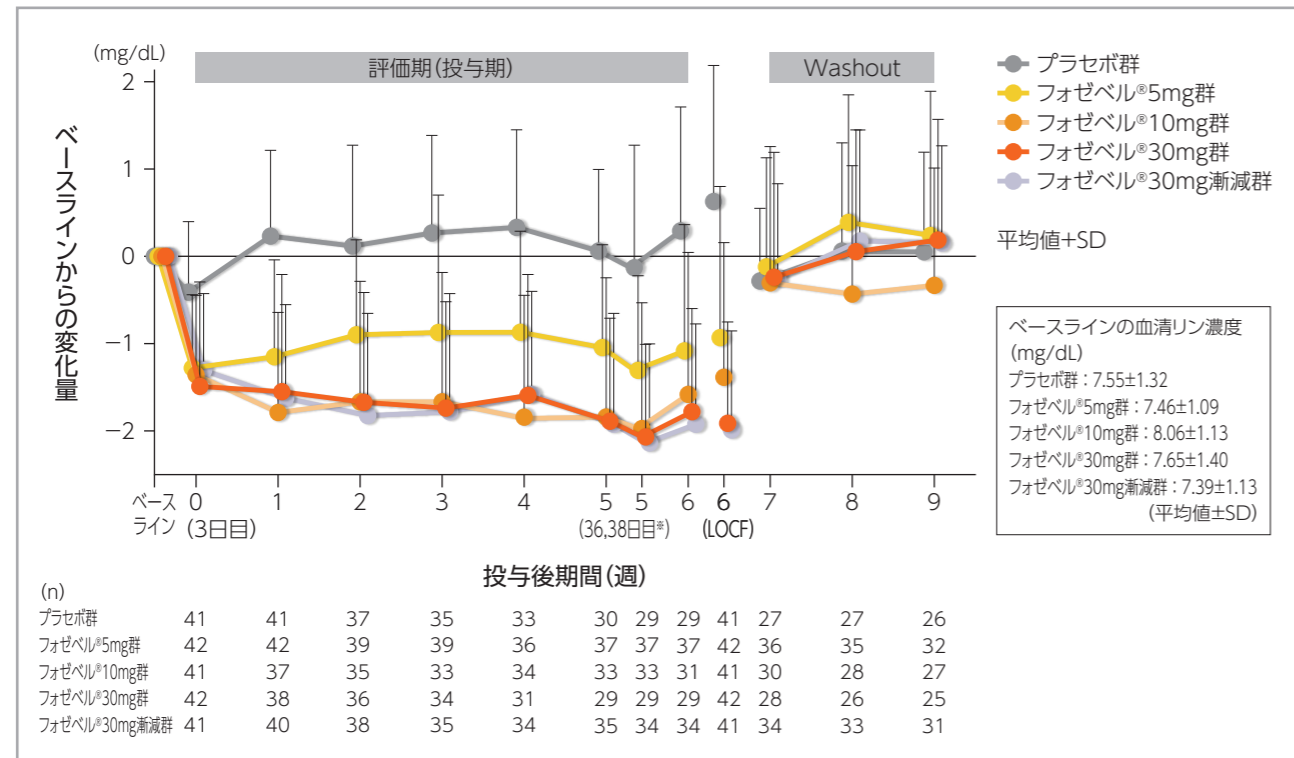
7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。

7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。

■ 各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量 (副次評価項目)

血清リン濃度のベースラインからの変化量 (平均値 ± SD) は、下図の通りでした。

各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量 (mITT)



* 投与開始5週目の2時点(36、38日目)に血清リン濃度測定のため採血を実施した。

■ 投与開始6週後における血清リン濃度の管理目標値の達成割合 (副次評価項目)

管理目標値: 6.0又は5.5mg/dL以下

投与開始6週後における血清リン濃度の管理目標値を達成した患者の割合 (LOCF) (mITT)

血清リン濃度の管理目標値	プラセボ群 n=41	フォゼベル® 5mg群 n=42	フォゼベル® 10mg群 n=41	フォゼベル® 30mg群 n=42	フォゼベル® 30mg漸減群 n=41
6.0mg/dL以下	5 (12.2)	17 (40.5)	18 (43.9)	28 (66.7)	29 (70.7)
5.5mg/dL以下	3 (7.3)	9 (21.4)	12 (29.3)	20 (47.6)	24 (58.5)

n(%)

安全性

副作用 (治験薬との因果関係ありと判定された有害事象) は、プラセボ群で41例中7例 (17.1%)、フォゼベル®5mg群で42例中22例 (52.4%)、10mg群で41例中28例 (68.3%)、30mg群で42例中32例 (76.2%)、30mg漸減群で41例中28例 (68.3%)に発現しました。

発現した副作用は、プラセボ群では下痢4例 (9.8%)、腹部膨満、血小板数減少、白血球数減少、浮動性めまいが各1例 (2.4%)、フォゼベル®5mg群では下痢21例 (50.0%)、軟便、口内炎、味覚障害が各1例 (2.4%)、10mg群では下痢27例 (65.9%)、軟便、憩室炎、高カリウム血症が各1例 (2.4%)、30mg群では下痢32例 (76.2%)、30mg漸減群では下痢27例 (65.9%)、軟便、悪心、そう痒症が各1例 (2.4%)でした。

本試験において、死亡に至った副作用は発現しませんでした。

重篤な副作用は、フォゼベル®10mg群で1例 (憩室炎)に認められました。

投与中止に至った副作用は、フォゼベル®5mg群で1例 (下痢)、10mg群で3例 (憩室炎*、下痢、高カリウム血症が各1例)、30mg群で3例 (下痢3例)、30mg漸減群で1例 (下痢)に認められました。

* 重篤な副作用を発現した症例と同一症例

副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC)	副作用名 (PT)	プラセボ群 n=41	フォゼベル® 5mg群 n=42	フォゼベル® 10mg群 n=41	フォゼベル® 30mg群 n=42	フォゼベル® 30mg漸減群 n=41
全副作用		7 (17.1)	22 (52.4)	28 (68.3)	32 (76.2)	28 (68.3)
胃腸障害	下痢	4 (9.8)	21 (50.0)	27 (65.9)	32 (76.2)	27 (65.9)
	軟便	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.4)
	腹部膨満	1 (2.4)	0	0	0	0
	悪心	0	0	0	0	1 (2.4)
	口内炎	0	1 (2.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	憩室炎	0	0	1 (2.4)	0	0
臨床検査	血小板数減少	1 (2.4)	0	0	0	0
	白血球数減少	1 (2.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	高カリウム血症	0	0	1 (2.4)	0	0
神経系障害	浮動性めまい	1 (2.4)	0	0	0	0
	味覚障害	0	1 (2.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	0	0	0	0	1 (2.4)

n(%)

MedDRA version 22.1

6. 用法及び用量

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。

7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。

2 第Ⅲ相単剤投与試験 (HD) 2)

2) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験 (7791-004 試験)

試験概要

目的 血液透析 (HD) 施行中の高リン血症患者を対象に、フォゼベル® を 8 週間反復経口投与したときの血清リン濃度の変化量等をプラセボと比較することによってフォゼベル® の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験

対象 HD 施行中の高リン血症患者 157 例 (mITT)、164 例 (安全性解析対象集団)

主な選択基準

- ・ 20 歳以上
- ・ 一定の透析条件で週 3 回 12 週間以上の HD を受けている高リン血症患者
- ・ リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前 4 週間の用法及び用量が一定
- ・ 事前検査時の血清リン濃度が 3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下
- ・ リン吸着薬 washout 開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が 6.1mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満かつ事前検査時より 1.0mg/dL 以上増加

主な除外基準

- ・ 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴のある患者
- ・ 本登録前 1 週間以内に、ブリストル便性状スケール (BSFS) が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者

方法 プラセボ又はフォゼベル® 1 回 5mg を開始用量とし、1 日 2 回食直前* に経口投与した。以後、血清リン濃度及び治験薬との因果関係のある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準に従って、1 回 5、10、20、30mg の範囲で 1 段階ずつ増減しながら、8 週間投与した。

※ 原則として朝食及び夕食の食直前とし、朝食又は夕食をとれない場合には他の食事の食直前、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。

評価項目

● **有効性**
主要評価項目 (検証的評価項目)： 投与開始 8 週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量
副次評価項目：

- ・ 各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量
- ・ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下) を達成した患者の割合
- ・ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下) を達成した患者の割合
- ・ 各評価時点における血清補正カルシウム (Ca) 濃度及び Ca × P 積のベースラインからの変化量 等

● **安全性**
 有害事象、臨床検査値、排便状況の評価 (平均 BSFS、排便回数) 等

解析計画

● **有効性**
主要評価項目： 投与開始 8 週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて投与群間の差 (フォゼベル® 群 - プラセボ群) 及び 95% 信頼区間 (CI) を算出した。また、群間に差がないと仮定した帰無仮説の下での p 値も算出した。なお、MMRM は血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。

副次評価項目：

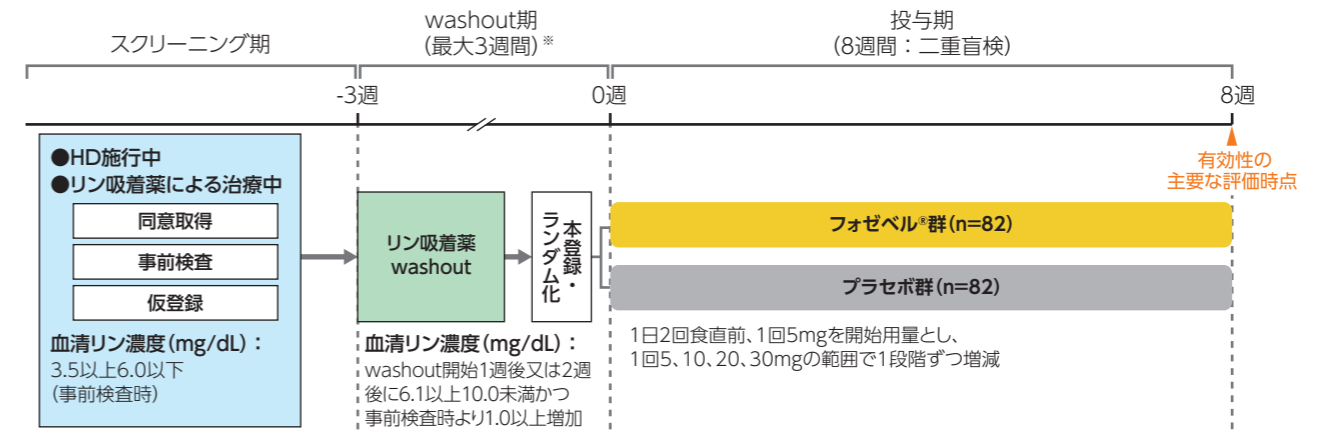
- ・ 血清リン濃度のベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。また、各評価時点での投与群間の差 (フォゼベル® 群 - プラセボ群) 及び 95% CI を算出した。
- ・ 血清リン濃度の管理目標値 (血清リン濃度：3.5mg/dL 以上 6.0 又は 5.5mg/dL 以下) を達成した患者の割合について、投与群別に各評価時点で算出した。また、投与群間の達成割合の差 (フォゼベル® 群 - プラセボ群) 及び 95% CI を各評価時点で算出した。
- ・ 血清補正 Ca 濃度及び Ca × P 積、並びにベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。

● **安全性**
 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 24.1 の基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) 別の発現頻度を投与群別に集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用と定義した。週あたりの平均 BSFS、排便回数については、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。

HD：Hemodialysis、mITT：modified Intention To Treat、BSFS：Bristol Stool Form Scale、MMRM：Mixed effect Models for Repeated Measures、CI：Confidence Intervals、MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities、PT：Preferred Terms、SOC：System Organ Class

ベースライン値：投与開始 1 日目の検査値で、治験薬初回投与開始前に得られた最新の非欠損値
 血清補正 Ca 濃度：アルブミン (Alb) 値が 4.0g/dL 未満の場合は、 $< \text{実測 Ca 濃度 (mg/dL)} + 4 - \text{Alb (g/dL)} >$ の式に従って補正。Alb 値が 4.0g/dL 以上の場合は、実測 Ca 濃度を血清補正 Ca 濃度とした。

試験デザイン



n：安全性解析対象集団
 ※ washout 開始 1 週後又は 2 週後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

mITT (modified Intention To Treat)： ランダム化された患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

- ・ 治験薬の投与を一度も受けていない患者
- ・ 治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない患者

安全性解析対象集団： ランダム化された患者のうち、治験薬の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

臨床成績

用量設定試験 (HD)

単剤投与試験 (HD)

併用試験 (HD)

単剤投与試験 (PD)

リン吸着薬からの切替え長期投与試験 (HD)

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

■ 用量調整基準

増量基準	次の基準をすべて満たした場合、1段階ずつ増量 ①血清リン濃度 ^{*1} ≥ 6.1mg/dL、又は ≤ 6.0mg/dL でも治験責任医師等が4.5mg/dLを目安に増量可能と判断した場合 ②治験責任医師等が患者の安全に懸念がなく増量可能と判断した場合 ただし、減量基準②により減量した場合は、増量基準①に該当していない場合でも、治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断したときは、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に減量前の用量へ増量可能
減量基準	次のいずれかの基準に該当した場合、1段階ずつ減量(1回投与量が10mg以上の患者) ①血清リン濃度 ^{*1} < 3.5mg/dLの場合 ②治験薬との因果関係のある消化器症状が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合
休薬基準	次のいずれかの基準に該当した場合、速やかに休薬(再開はそれぞれの基準に応じた規定に従う) ①1回投与量が5mgで、血清リン濃度が連続して ^{*2} < 3.5mg/dLの場合 ②治験薬との因果関係のある消化器症状が発現し、治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
投与再開基準	次のいずれかの基準に該当した場合、最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与再開 <休薬基準①により休薬した患者> 血清リン濃度 ^{*3} ≥ 3.5mg/dLであることが確認された場合、次の最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与再開可能 <休薬基準②により休薬した患者> 治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断した場合に限り、休薬開始後に初めて迎える最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開 <再開時の投与量> 休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から1段階減量した用量。ただし、1回投与量として5mg投与時に休薬した患者は、1回投与量を5mgとして再開
休薬可能期間	<休薬基準①により休薬した患者> 休薬開始後2週間以内の最大透析間隔後の規定来院日の検査の結果、投与を再開できない場合は中止 <休薬基準②により休薬した患者> 休薬期間は休薬開始後初めて迎える最大透析間隔後の規定来院日までとし、投与を再開できない場合は中止

*1 現在の用量で1週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点
*2 1週間以上継続投与後に測定した、直前2回の最大透析間隔後の規定来院時点
*3 休薬開始後の最大透析間隔後の検査時点

■ 主な併用薬、併用療法及び透析条件

併用薬・併用療法	規定
リン吸着薬	併用禁止：washout開始時から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
以下による高リン血症治療 ・アルミニウム製剤、ニセリトロール、ニコチン酸アミド、コレステチミド、コレステラミン ・その他、リン吸着を目的としたサプリメント(酢酸カルシウム、卵殻カルシウム等)	併用禁止：washout開始時から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
カルシウム受容体作動薬	事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可(用法及び用量の変更：不可)
活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	・事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 ・治験薬投与開始後、用法及び用量の変更並びに新規投与：原則不可(条件により、減量又は中止 ^{*1} 、新規投与又は増量 ^{*2} 可)
ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可(用法及び用量の変更：不可)
抗RANKL抗体製剤	併用禁止：事前検査6週間前から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
抗スクレロステチン抗体製剤	併用禁止：事前検査12週間前から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
Ca製剤(Ca補給目的)	就寝時の投与は可
血液透析の条件 ^{*3}	ドライウェイト以外は変更不可：事前検査2週間前から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
食事療法	変更不可

RANKL：Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

*1 減量又は中止の条件：血清補正Ca濃度が11.0mg/dLを超えた場合
*2 新規投与又は増量の条件：血清補正Ca濃度が7.5mg/dL以下の場合又は低Ca血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した場合
*3 透析条件：透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量

患者背景(安全性解析対象集団、一部mITT)

<安全性解析対象集団>	プラセボ群 n=82	フォゼベル [®] 群 n=82	
性別、n(%)	女性 27(32.9)	29(35.4)	
	男性 55(67.1)	53(64.6)	
年齢、平均値±SD(歳)	64.8±10.37	64.1±10.95	
投与開始1日目の体重(透析前)、平均値±SD(kg)	61.26±14.89	61.26±12.03	
BMI [*] 、平均値±SD(kg/m ²)	23.45±4.29	23.22±3.70	
原疾患、n(%)	糖尿病性腎症	32(39.0)	26(31.7)
	慢性糸球体腎炎	22(26.8)	29(35.4)
	腎硬化症	12(14.6)	10(12.2)
	多発性嚢胞腎	5(6.1)	6(7.3)
	慢性腎盂腎炎	2(2.4)	1(1.2)
	その他	9(11.0)	10(12.2)
リン吸着薬の使用歴、n(%)	沈降炭酸カルシウム	46(56.1)	43(52.4)
	セベラマー塩酸塩	10(12.2)	10(12.2)
	炭酸ランタン水和物	49(59.8)	50(61.0)
	ビキサロマー	2(2.4)	6(7.3)
	スクロオキシ水酸化鉄	14(17.1)	8(9.8)
クエン酸第二鉄水和物	19(23.2)	17(20.7)	
本登録時の血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)	7.45±0.96	7.46±0.97	
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)	7.84±1.56	7.82±1.42	
透析液Ca濃度、n(%)	2.5mEq/L	12(14.6)	7(8.5)
	2.75mEq/L	37(45.1)	39(47.6)
	3.0mEq/L	30(36.6)	30(36.6)
	その他	3(3.7)	6(7.3)
	HD	34(41.5)	36(43.9)
透析療法、n(%)	血液濾過透析(HDF)	48(58.5)	46(56.1)
併用薬/併用療法、n(%)	Ca製剤	0	0
	活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	72(87.8)	63(76.8)
	カルシウム受容体作動薬、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	49(59.8)	48(58.5)
	止瀉薬	5(6.1)	4(4.9)
便秘薬	35(42.7)	28(34.1)	
ベースラインの平均BSFS、平均値±SD(/週)	4.02±0.77	4.16±0.89	
ベースラインの排便回数、平均値±SD(回/週)	8.5±3.98	7.9±3.43	
<mITT>	プラセボ群 n=76	フォゼベル [®] 群 n=81	
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)	7.64±1.27	7.83±1.42	
ベースラインの血清補正Ca濃度、平均値±SD(mg/dL)	8.86±0.62	8.73±0.62	
ベースラインのCa×P積、平均値±SD((mg/dL) ²)	67.73±12.46	68.40±13.40	

SD：Standard Deviation、BMI：Body Mass Index、HDF：Hemodiafiltration

* 投与開始1日目の体重(透析前)より算出

臨床成績

用量設定試験(HD)

単剤投与試験(HD)

併用試験(HD)

単剤投与試験(PD)

リン吸着薬からの切替え長期投与試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

[補足] フォゼベル® の投与量

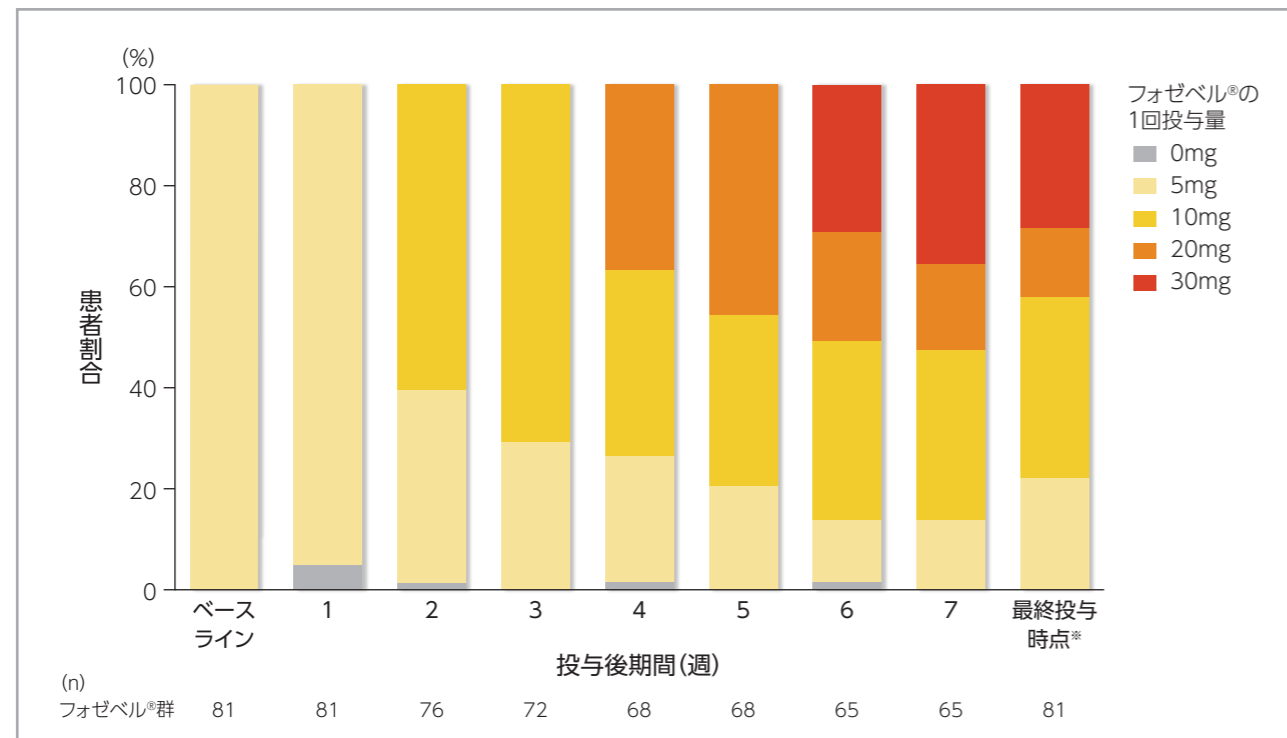
投与開始7週後に投与を受けていた患者におけるフォゼベル®の1回投与量(平均値±SD)は18.1±9.91mgで、患者65例の処方量の内訳は、5mgが9例(13.8%)、10mgが22例(33.8%)、20mgが11例(16.9%)、30mgが23例(35.4%)でした。また、各患者の最終投与時点の1回投与量(平均値±SD)は15.9±9.94mgでした。

フォゼベル®の1回投与量(mITT)

	フォゼベル®の1回投与量(mg)
投与開始7週後 (n=65)	18.1±9.91
各患者の最終投与時点 (n=81)	15.9±9.94

平均値±SD

投与量別の患者割合の推移(mITT)

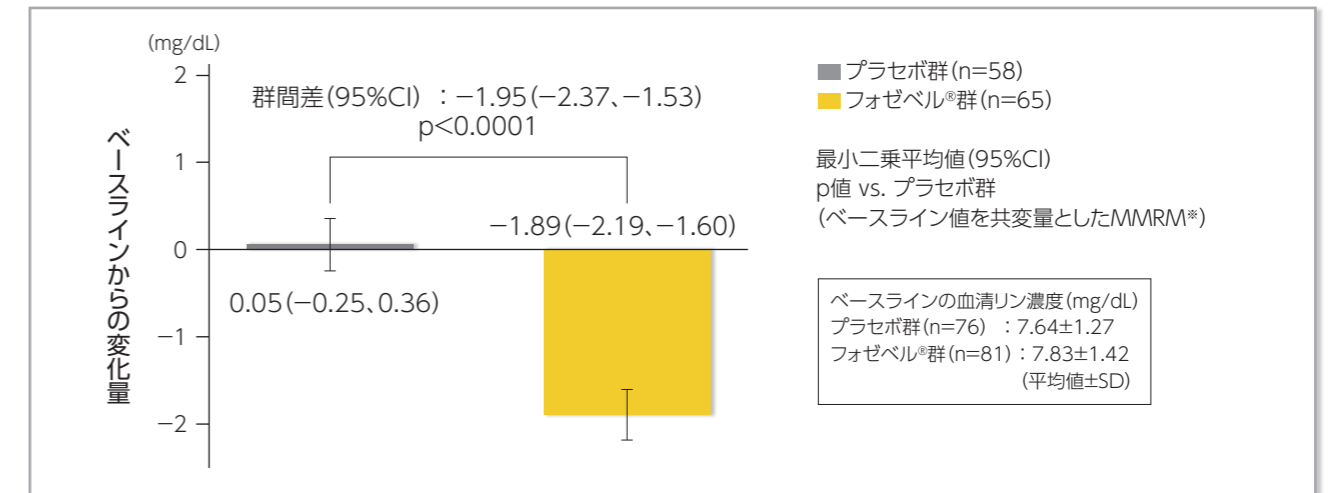


* 各患者の最終投与時点

有効性

■ 投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(主要評価項目): 検証的解析結果
 投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、プラセボ群で0.05mg/dL (-0.25, 0.36mg/dL)、フォゼベル®群で-1.89mg/dL (-2.19, -1.60mg/dL)でした。プラセボ群とフォゼベル®群との変化量の差[フォゼベル®群-プラセボ群(95%CI)]は、-1.95mg/dL (-2.37, -1.53mg/dL)であり、フォゼベル®群ではプラセボ群と比較して血清リン濃度が有意に低下しました(p<0.0001: ベースライン値を共変量としたMMRM)。

投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(mITT)

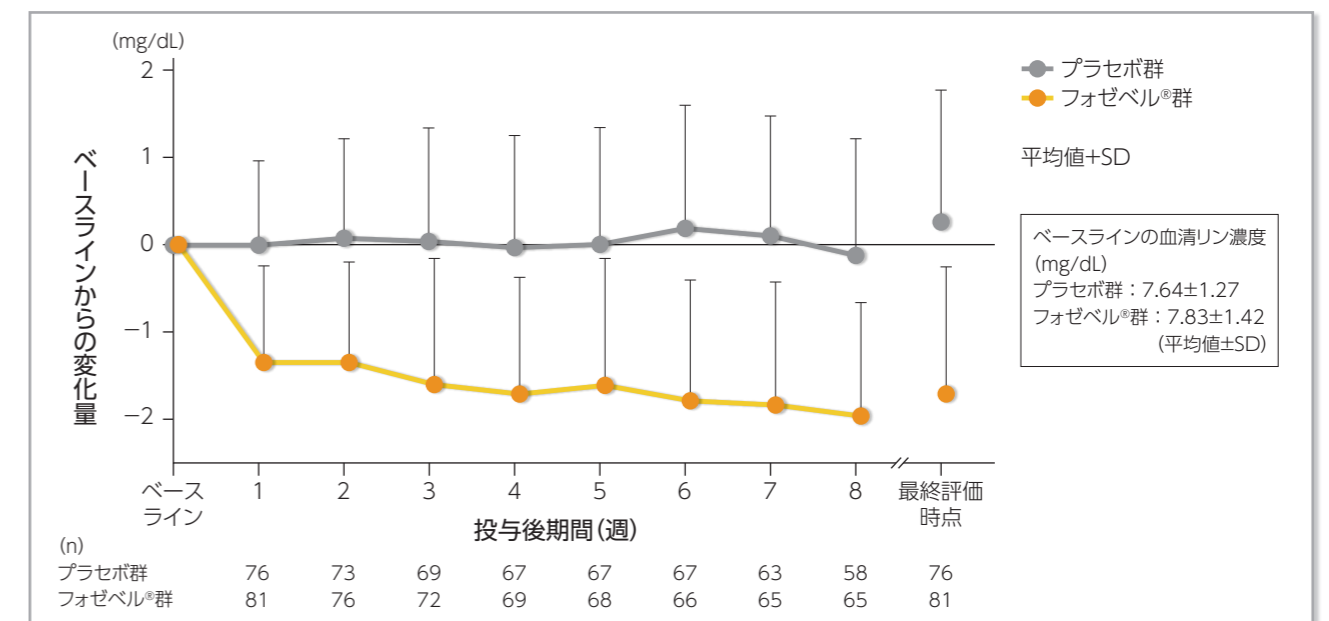


* MMRMは血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。

■ 各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(副次評価項目)

血清リン濃度のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、プラセボ群では投与開始1週後で0.04±0.93mg/dL、4週後で-0.03±1.29mg/dL、8週後で-0.11±1.32mg/dLであり、フォゼベル®群では投与開始1週後で-1.33±1.11mg/dL、4週後で-1.67±1.31mg/dL、8週後で-1.99±1.31mg/dLでした。また、プラセボ群とフォゼベル®群との変化量の差[フォゼベル®群-プラセボ群(95%CI)]は、投与開始1週後で-1.37mg/dL (-1.69, -1.05mg/dL)、4週後で-1.64mg/dL (-2.08, -1.20mg/dL)、8週後で-1.88mg/dL (-2.35, -1.41mg/dL)でした。

各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(mITT)



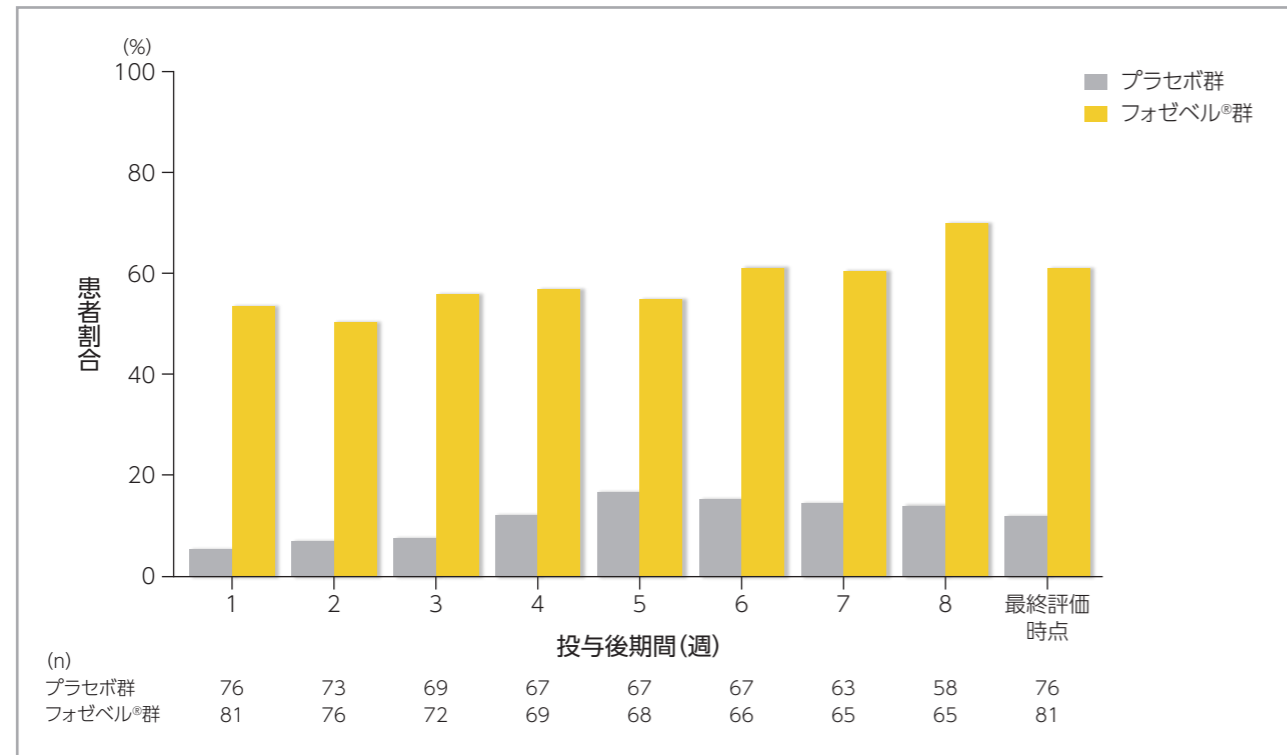
■ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値の達成割合 (副次評価項目)

① 管理目標値：3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下

投与開始1～8週後の間に血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合は、プラセボ群で5.3～16.4%、フォゼベル®群で50.0～69.2%でした。

達成患者の割合は、投与開始8週後ではプラセボ群で13.8%(58例中8例)、フォゼベル®群で69.2%(65例中45例)であり、その差(95%CI)は55.44%(41.13、69.74%)でした。各患者の最終評価時点では、プラセボ群で11.8%(76例中9例)、フォゼベル®群で60.5%(81例中49例)でした。

各評価時点における血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合 (mITT)



② 管理目標値：3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下

投与開始1～8週後の間に血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下)を達成した患者の割合は、プラセボ群で2.7～9.0%、フォゼベル®群で31.6～49.2%でした。

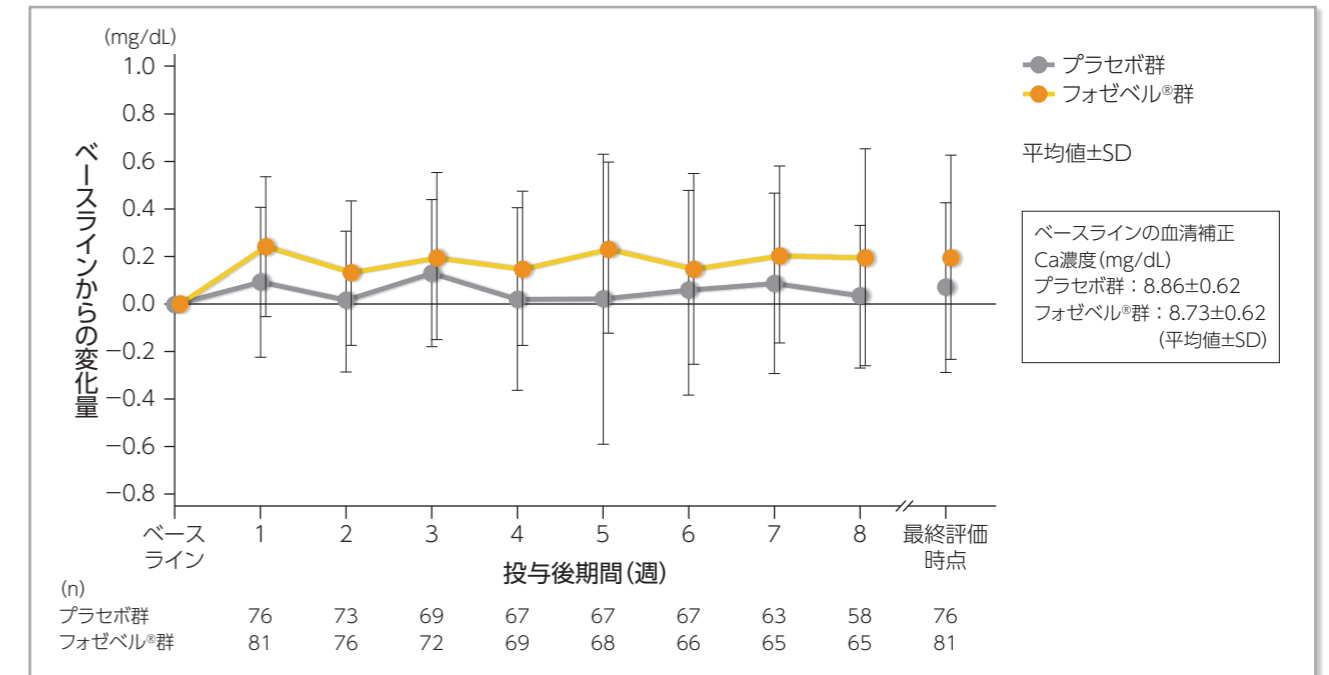
達成患者の割合は、投与開始8週後ではプラセボ群で5.2%(58例中3例)、フォゼベル®群で49.2%(65例中32例)であり、その差(95%CI)は44.06%(30.63、57.48%)でした。各患者の最終評価時点では、プラセボ群で5.3%(76例中4例)、フォゼベル®群で40.7%(81例中33例)でした。

■ 【参考情報】血清補正Ca濃度及びCa×P積への影響 (副次評価項目)

① 血清補正Ca濃度

投与開始1～8週後の間に血清補正Ca濃度のベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群で0.01～0.13mg/dLの範囲、フォゼベル®群で0.13～0.24mg/dLの範囲で推移しました。

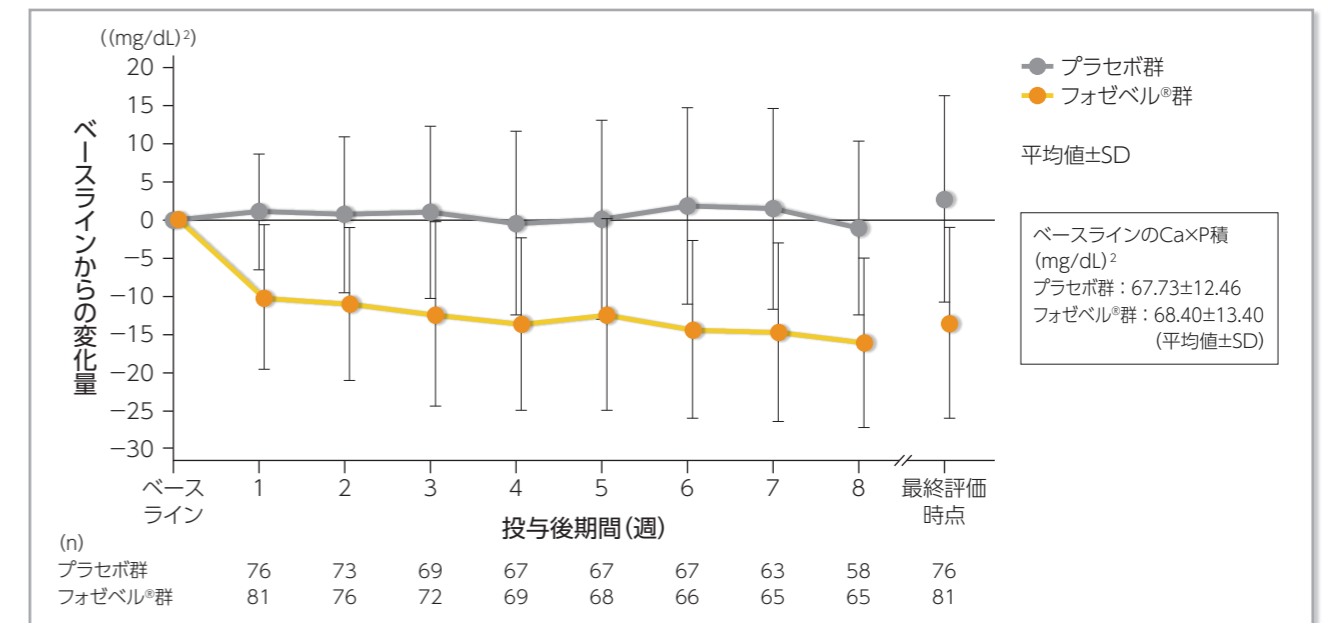
各評価時点における血清補正Ca濃度のベースラインからの変化量 (mITT)



② Ca×P積

Ca×P積のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、プラセボ群では投与開始1週後で1.03±7.60(mg/dL)²、8週後で-0.97±11.38(mg/dL)²、各患者の最終評価時点で2.73±13.49(mg/dL)²であり、フォゼベル®群では投与開始1週後で-10.07±9.54(mg/dL)²、8週後で-16.06±11.08(mg/dL)²、各患者の最終評価時点で-13.44±12.51(mg/dL)²でした。

各評価時点におけるCa×P積のベースラインからの変化量 (mITT)



安全性

副作用(治験薬との因果関係ありと判定された有害事象)は、プラセボ群で82例中13例(15.9%)、フォゼベル®群で82例中62例(75.6%)に発現しました。

主な副作用は、プラセボ群では下痢8例(9.8%)、軟便4例(4.9%)であり、フォゼベル®群では下痢58例(70.7%)、軟便4例(4.9%)でした。

本試験において、死亡に至った副作用及び重篤な副作用は発現しませんでした。

投与中止に至った副作用は、フォゼベル®群で2例(下痢2例)に認められました。

副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC)	副作用名 (PT)	プラセボ群 n=82	フォゼベル®群 n=82
全副作用		13(15.9)	62(75.6)
胃腸障害	下痢	8(9.8)	58(70.7)
	軟便	4(4.9)	4(4.9)
	腹部膨満	0	1(1.2)
	排便回数増加	0	1(1.2)
	嘔吐	0	1(1.2)
	上腹部痛	1(1.2)	0
	悪心	1(1.2)	0

n(%)

MedDRA version 24.1

■ 排便状況の評価(平均BSFS、排便回数)

週あたりの平均BSFSは、プラセボ群では投与開始1週後で4.24 ± 0.81(平均値 ± SD)、2～8週後で4.15～4.29(平均値)であり、フォゼベル®群では投与開始1週後で5.11 ± 1.07(平均値 ± SD)、2～8週後で5.03～5.23(平均値)でした。








また、週あたりの排便回数は、プラセボ群では投与開始1週後で9.1 ± 4.43回(平均値 ± SD)、2～8週後で8.2～9.2回(平均値)であり、フォゼベル®群では投与開始1週後で11.8 ± 8.02回(平均値 ± SD)、2～8週後で10.1～11.0回(平均値)でした。

週あたりの平均BSFS(安全性解析対象集団)

		投与後期間(週)									
		ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8	
週あたりの平均BSFS	プラセボ群	4.02 ± 0.77	4.24 ± 0.81	4.17 ± 0.91	4.16 ± 0.84	4.21 ± 0.88	4.29 ± 0.82	4.18 ± 0.88	4.24 ± 0.93	4.15 ± 1.04	
	フォゼベル®群	4.16 ± 0.89	5.11 ± 1.07	5.08 ± 0.97	5.23 ± 0.97	5.16 ± 1.00	5.03 ± 1.12	5.14 ± 0.92	5.10 ± 0.99	5.18 ± 0.96	
n	プラセボ群	82	82	75	73	69	67	67	67	63	
	フォゼベル®群	82	82	81	76	72	68	68	65	65	

平均値 ± SD

ブリストル便性状スケール(BSFS)³⁾

タイプ1		硬くてコロコロの兔糞状の便
タイプ2		ソーセージ状であるが、ゴツゴツした感じの便
タイプ3		表面にひび割れのあるソーセージ状の便
タイプ4		表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなトグロを巻く便
タイプ5		はっきりとしたしわや切れ目がある、柔らかい半分固形の便
タイプ6		境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
タイプ7		水様で、固形物を含まない

患者は毎回、自身でBSFSの7段階スケールを用いて便性状を評価し、解析には週あたりの平均値を用いた。

3) O'Donnell LJ, et al.: BMJ 300: 439-440, 1990 をもとに作成

週あたりの排便回数(安全性解析対象集団)

		投与後期間(週)									
		ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8	
週あたりの排便回数	プラセボ群	8.5 ± 3.98	9.1 ± 4.43	8.9 ± 4.17	8.5 ± 3.91	8.9 ± 4.15	9.2 ± 4.09	9.2 ± 4.05	9.0 ± 5.25	8.2 ± 4.24	
	フォゼベル®群	7.9 ± 3.43	11.8 ± 8.02	10.4 ± 5.41	11.0 ± 6.19	10.7 ± 5.36	10.1 ± 4.85	10.4 ± 5.20	10.7 ± 5.37	10.8 ± 5.44	
n	プラセボ群	82	82	75	73	69	67	67	67	63	
	フォゼベル®群	82	82	81	76	72	68	68	65	65	

平均値 ± SD

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]

3 第Ⅲ相リン吸着薬との併用試験 (HD)⁴⁾

4) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験 (7791-005 試験)

試験概要

目的 血液透析 (HD) 施行中の高リン血症患者を対象に、フォゼベル[®] 及びリン吸着薬を8週間反復併用経口投与したときの血清リン濃度の変化量等をプラセボと比較することによって、リン吸着薬併用投与時におけるフォゼベル[®] の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、リン吸着薬併用、並行群間比較試験

対象 HD 施行中の高リン血症患者 164 例 (mITT)、169 例 (安全性解析対象集団)

主な選択基準

- ・ 20 歳以上
- ・ 一定の透析条件で週 3 回 12 週間以上の HD を受けている高リン血症患者
- ・ リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前 2 週間の用法及び用量が一定
- ・ 事前検査時及び観察期開始 1 週間又は 2 週後の血清リン濃度が 6.1mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満

主な除外基準

- ・ 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴のある患者
- ・ 本登録前 1 週間以内に、ブリストル便性状スケール (BSFS) が 6 以上の下痢又は軟便を 3 回以上記録した日が 2 日間以上認められた患者

方法 プラセボ又はフォゼベル[®] 1 回 5mg を開始用量とし、1 日 2 回食直前^{*} に経口投与した。以後、血清リン濃度及び治験薬との因果関係のある消化器症状の発現状況に基づく用量調整基準に従って、1 回 5、10、20、30mg の範囲で 1 段階ずつ増減しながら、8 週間投与した。なお、リン吸着薬は治験開始前から一定の用法及び用量で使用し、原則として変更せずに継続投与した。

※ 原則として朝食及び夕食の食直前とし、朝食又は夕食をとれない場合には他の食事の食直前、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。

評価項目

● **有効性**
主要評価項目 (検証的評価項目)： 投与開始 8 週間における血清リン濃度のベースラインからの変化量
副次評価項目：

- ・ 各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量
- ・ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下) を達成した患者の割合
- ・ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下) を達成した患者の割合
- ・ 各評価時点における血清補正カルシウム (Ca) 濃度及び Ca × P 積のベースラインからの変化量 等

● **安全性**
 有害事象、臨床検査値、排便状況の評価 (平均 BSFS、排便回数) 等

解析計画

● **有効性**
主要評価項目： 投与開始 8 週間における血清リン濃度のベースラインからの変化量について、MMRM を用いて投与群間の差 (フォゼベル[®] 群 - プラセボ群) 及び 95% 信頼区間 (CI) を算出した。また、群間に差がないと仮定した帰無仮説の下での p 値も算出した。なお、MMRM は血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。

副次評価項目：

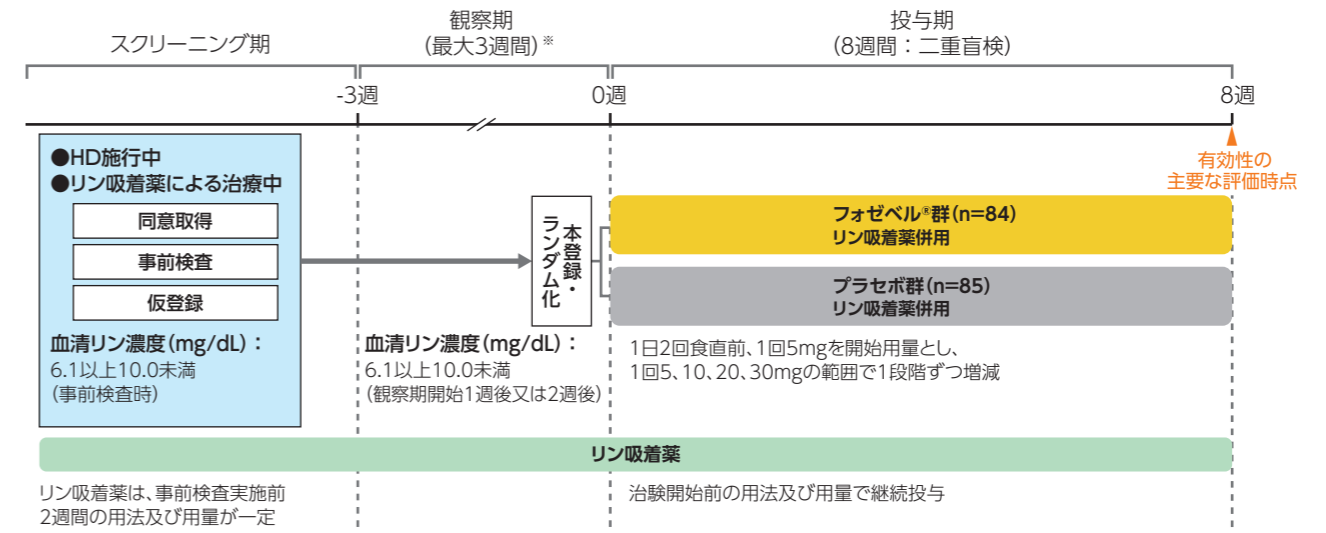
- ・ 血清リン濃度のベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。また、各評価時点での投与群間の差 (フォゼベル[®] 群 - プラセボ群) 及び 95% CI を算出した。
- ・ 血清リン濃度の管理目標値 (血清リン濃度：3.5mg/dL 以上 6.0 又は 5.5mg/dL 以下) を達成した患者の割合について、投与群別に各評価時点で算出した。また、投与群間の達成割合の差 (フォゼベル[®] 群 - プラセボ群) 及び 95% CI を各評価時点で算出した。
- ・ 血清補正 Ca 濃度及び Ca × P 積、並びにベースラインからの変化量について、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。

● **安全性**
 治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 24.1 の基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) 別の発現頻度を投与群別に集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用と定義した。週あたりの平均 BSFS、排便回数については、投与群別に各評価時点の基本統計量で要約した。

HD：Hemodialysis、mITT：modified Intention To Treat、BSFS：Bristol Stool Form Scale、MMRM：Mixed effect Models for Repeated Measures、CI：Confidence Intervals、MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities、PT：Preferred Terms、SOC：System Organ Class

ベースライン値：投与開始 1 日目の検査値
 血清補正 Ca 濃度：アルブミン (Alb) 値が 4.0g/dL 未満の場合は、 $\text{< 実測 Ca 濃度 (mg/dL) + 4 - Alb (g/dL) >}$ の式に従って補正。Alb 値が 4.0g/dL 以上の場合は、実測 Ca 濃度を血清補正 Ca 濃度とした。

試験デザイン



n：安全性解析対象集団
 ※ 観察期開始 1 週間又は 2 週後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

mITT (modified Intention To Treat)： ランダム化された患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

- ・ 治験薬の投与を一度も受けていない患者
- ・ 治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない患者

安全性解析対象集団： ランダム化された患者のうち、治験薬の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

■ 用量調整基準

増量基準	次の基準をすべて満たした場合、1段階ずつ増量 ①血清リン濃度 ^{*1} ≥ 6.1mg/dL、又は ≤ 6.0mg/dL でも治験責任医師等が4.5mg/dLを目安に増量可能と判断した場合 ②治験責任医師等が患者の安全に懸念がなく増量可能と判断した場合 ただし、減量基準②により減量した場合は、増量基準①に該当していない場合でも、治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断したときは、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に減量前の用量へ増量可能
減量基準	次のいずれかの基準に該当した場合、1段階ずつ減量(1回投与量が10mg以上の患者) ①血清リン濃度 ^{*1} < 3.5mg/dLの場合 ②治験薬との因果関係のある消化器症状が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合
休薬基準	次のいずれかの基準に該当した場合、速やかに休薬(再開はそれぞれの基準に応じた規定に従う) ①1回投与量が5mgで、血清リン濃度が連続して ^{*2} < 3.5mg/dLの場合 ②治験薬との因果関係のある消化器症状が発現し、治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
投与再開基準	次のいずれかの基準に該当した場合、最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与再開 <休薬基準①により休薬した患者> 血清リン濃度 ^{*3} ≥ 3.5mg/dLであることが確認された場合、次の最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与再開可能 <休薬基準②により休薬した患者> 治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断した場合に限り、休薬開始後に初めて迎える最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与を再開 <再開時の投与量> 休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から1段階減量した用量。ただし、1回投与量として5mg投与時に休薬した患者は、1回投与量を5mgとして再開
休薬可能期間	<休薬基準①により休薬した患者> 休薬開始後2週間以内の最大透析間隔後の規定来院日の検査の結果、投与を再開できない場合は中止 <休薬基準②により休薬した患者> 休薬期間は休薬開始後初めて迎える最大透析間隔後の規定来院日までとし、投与を再開できない場合は中止

*1 現在の用量で1週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点
*2 1週間以上継続投与後に測定した、直前2回の最大透析間隔後の規定来院時点
*3 休薬開始後の最大透析間隔後の検査時点

■ 主な併用薬、併用療法及び透析条件

併用薬・併用療法	規定
リン吸着薬	治験開始後、用法及び用量の変更：原則不可 (種類、剤形、規格の変更及び新規投与：不可) リン吸着薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合は減量又は休薬可とし、回復、軽快又はその傾向が認められた場合は増量又は投与再開可(事前検査時の用量を上限)
以下による高リン血症治療 ・アルミニウム製剤、ニセリトロール、ニコチン酸アミド、コレステミド、コレステラミン ・その他、リン吸着を目的としたサプリメント(酢酸カルシウム、卵殻カルシウム等)	併用禁止：本登録から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
カルシウム受容体作動薬	事前検査2週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 (用法及び用量の変更：不可)
活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	・事前検査2週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 ・治験薬投与開始後、用法及び用量の変更並びに新規投与：原則不可 (条件により、減量又は中止 ^{*1} 、新規投与又は増量 ^{*2} 可)
ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	事前検査2週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 (用法及び用量の変更：不可)
抗RANKL抗体製剤	併用禁止：事前検査6週間前から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
抗スクレロスチン抗体製剤	併用禁止：事前検査12週間前から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
Ca製剤(Ca補給目的)	就寝時の投与は可
血液透析の条件 ^{*3}	ドライウェイト以外は変更不可：事前検査2週間前から投与開始8週(又は中止時)の検査終了まで
食事療法	変更不可

RANKL：Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

*1 減量又は中止の条件：血清補正Ca濃度が11.0mg/dLを超えた場合
*2 新規投与又は増量の条件：血清補正Ca濃度が7.5mg/dL以下の場合又は低Ca血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した場合
*3 透析条件：透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量

患者背景(安全性解析対象集団、一部mITT)

<安全性解析対象集団>	プラセボ群 n=85	フォゼベル [®] 群 n=84	
性別、n(%)	女性 30(35.3)	30(35.7)	
	男性 55(64.7)	54(64.3)	
年齢、平均値±SD(歳)	60.5±11.22	61.7±11.15	
投与開始1日目の体重(透析前)、平均値±SD(kg)	67.39±14.43	67.30±13.28	
BMI [*] 、平均値±SD(kg/m ²)	25.29±4.53	25.52±4.67	
原疾患、n(%)	糖尿病性腎症	25(29.4)	31(36.9)
	慢性糸球体腎炎	28(32.9)	31(36.9)
	腎硬化症	13(15.3)	4(4.8)
	多発性嚢胞腎	8(9.4)	8(9.5)
	慢性腎盂腎炎	0	0
	その他	11(12.9)	10(11.9)
リン吸着薬の使用 (投与開始1日目)、n(%)	沈降炭酸カルシウム	38(44.7)	40(47.6)
	セベラマー塩酸塩	11(12.9)	11(13.1)
	炭酸ランタン水和物	42(49.4)	49(58.3)
	ビキサロマー	14(16.5)	10(11.9)
	スクロオキシ水酸化鉄	12(14.1)	13(15.5)
	クエン酸第二鉄水和物	24(28.2)	22(26.2)
リン吸着薬の使用数 (投与開始1日目)、n(%)	1種類	39(45.9)	33(39.3)
	2種類以上	46(54.1)	51(60.7)
本登録時の血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)	7.20±0.92	7.15±0.85	
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)	6.96±1.09	6.74±1.06	
透析液Ca濃度、n(%)	2.5mEq/L	27(31.8)	24(28.6)
	2.75mEq/L	34(40.0)	33(39.3)
	3.0mEq/L	24(28.2)	27(32.1)
透析療法、n(%)	HD	28(32.9)	19(22.6)
	血液濾過透析(HDF)	57(67.1)	65(77.4)
併用薬/併用療法、n(%)	Ca製剤	0	0
	活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	76(89.4)	74(88.1)
	カルシウム受容体作動薬、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	48(56.5)	47(56.0)
	止瀉薬	6(7.1)	2(2.4)
	便秘薬	33(38.8)	33(39.3)
ベースラインの平均BSFS、平均値±SD(/週)	4.03±0.94	3.95±0.91	
ベースラインの排便回数、平均値±SD(回/週)	9.0±3.76	8.6±4.01	
<mITT>	プラセボ群 n=83	フォゼベル [®] 群 n=81	
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)	6.92±1.07	6.76±1.08	
ベースラインの血清補正Ca濃度、平均値±SD(mg/dL)	9.22±0.70	9.03±0.67	
ベースラインのCa×P積、平均値±SD((mg/dL) ²)	63.80±10.78	61.09±11.20	

SD：Standard Deviation、BMI：Body Mass Index、HDF：Hemodiafiltration

* 投与開始1日目の体重(透析前)より算出

[補足] フォゼベル® の投与量

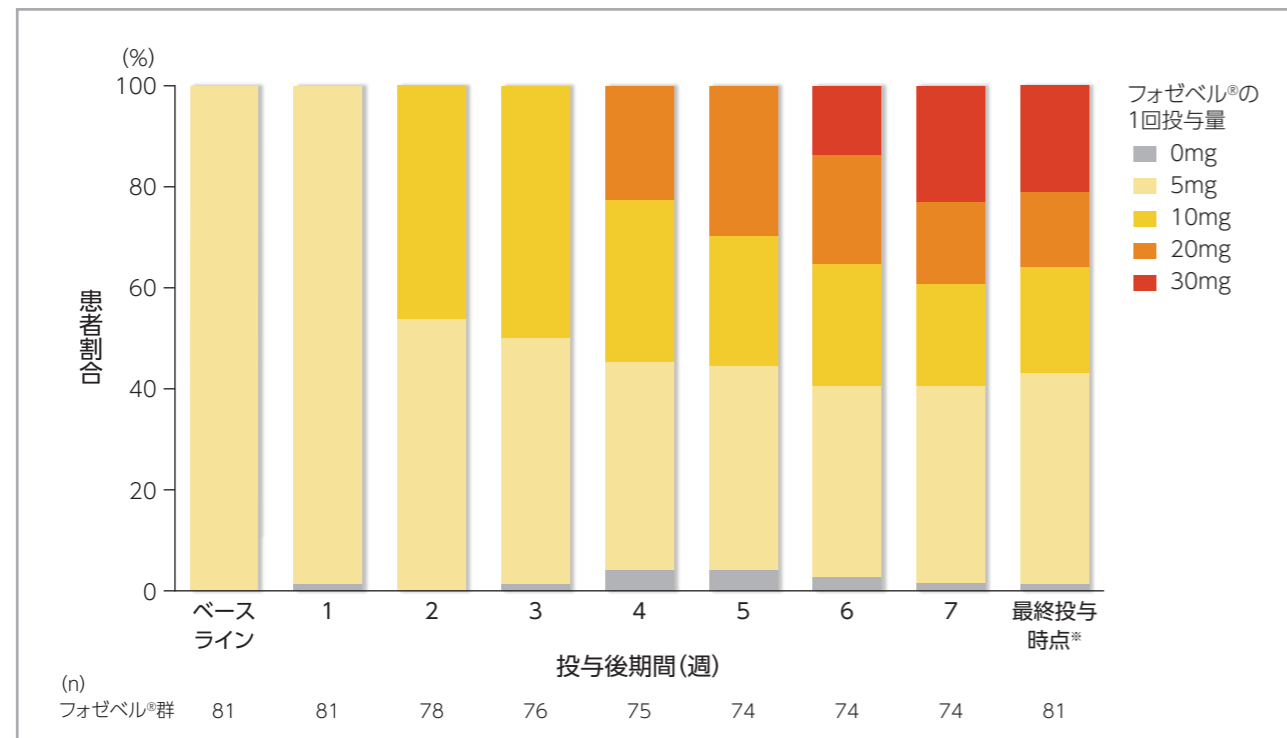
投与開始7週後に投与を受けていた患者におけるフォゼベル®の1回投与量(平均値±SD)は14.1±10.18mgで、患者74例の処方量の内訳は、0mgが1例(1.4%)、5mgが29例(39.2%)、10mgが15例(20.3%)、20mgが12例(16.2%)、30mgが17例(23.0%)でした。また、各患者の最終投与時点の1回投与量(平均値±SD)は13.5±9.99mgでした。

フォゼベル®の1回投与量(mITT)

	フォゼベル®の1回投与量(mg)
投与開始7週後 (n=74)	14.1±10.18
各患者の最終投与時点 (n=81)	13.5±9.99

平均値±SD

投与量別の患者割合の推移 (mITT)

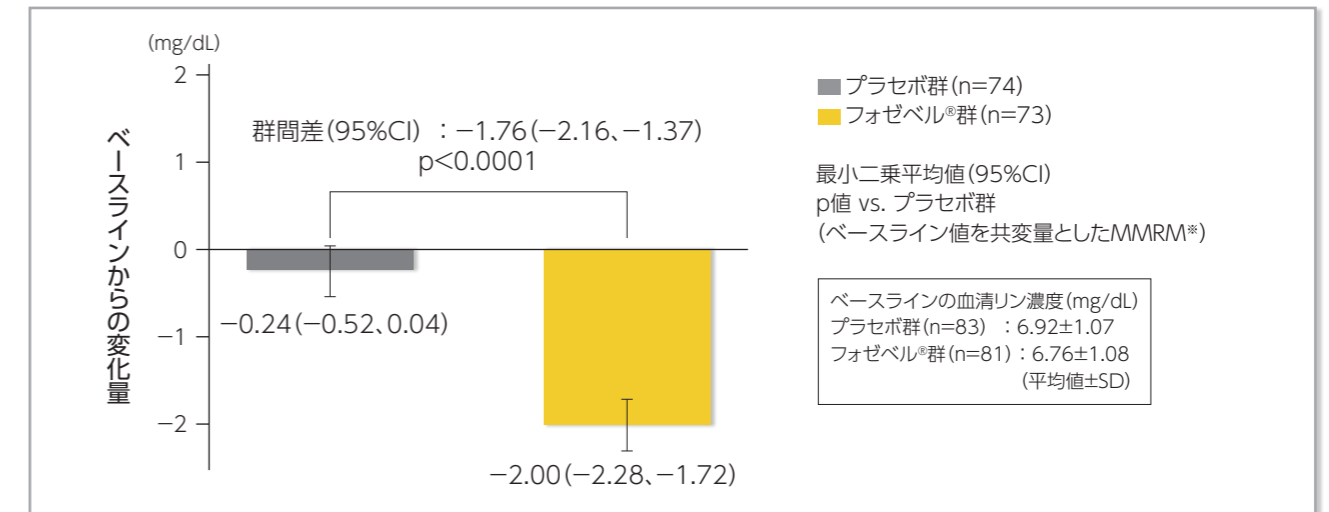


* 各患者の最終投与時点

有効性

■ 投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(主要評価項目)：検証的解析結果
 投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、プラセボ群で-0.24mg/dL(-0.52, 0.04mg/dL)、フォゼベル®群で-2.00mg/dL(-2.28, -1.72mg/dL)でした。プラセボ群とフォゼベル®群との変化量の差[フォゼベル®群-プラセボ群(95%CI)]は、-1.76mg/dL(-2.16, -1.37mg/dL)であり、フォゼベル®群ではプラセボ群と比較して血清リン濃度が有意に低下しました(p<0.0001：ベースライン値を共変量としたMMRM)。

投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(mITT)

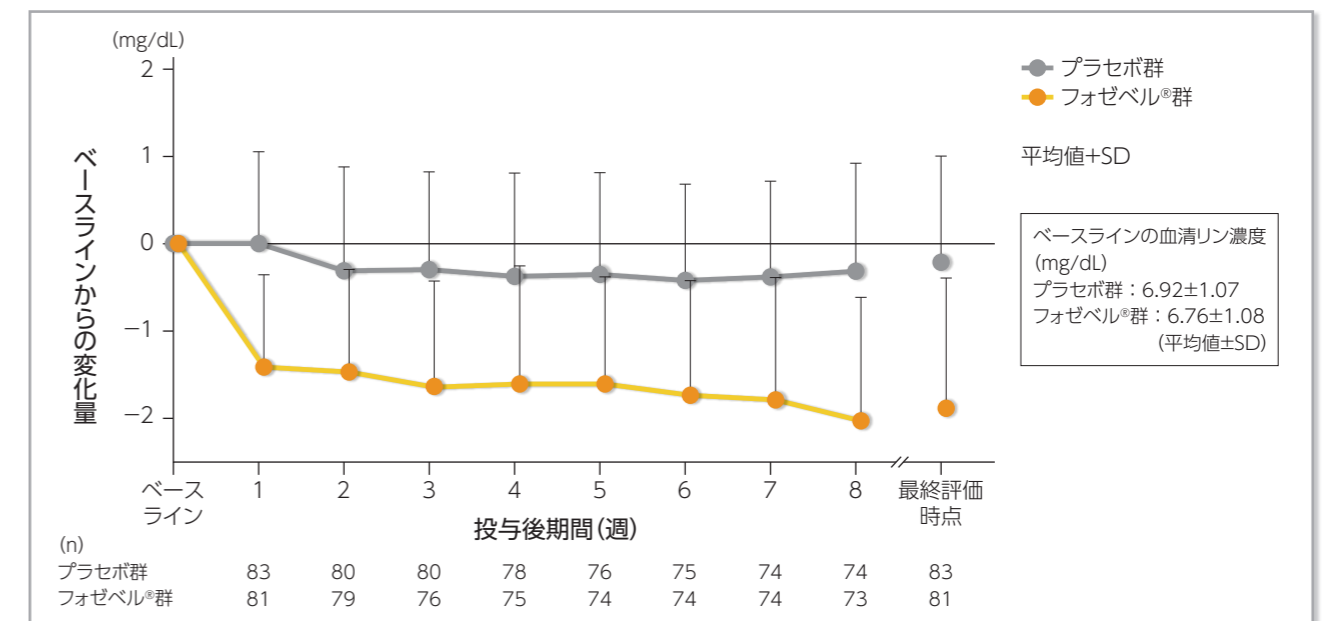


* MMRMは血清リン濃度の変化量を応答変数、投与群、有効性の評価時点、投与群と有効性の評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの血清リン濃度を共変量とした。

■ 各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(副次評価項目)

血清リン濃度のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、プラセボ群では投与開始1週後で0.04±1.02mg/dL、4週後で-0.37±1.20mg/dL、8週後で-0.31±1.23mg/dLであり、フォゼベル®群では投与開始1週後で-1.40±1.05mg/dL、4週後で-1.60±1.35mg/dL、8週後で-2.03±1.42mg/dLでした。また、プラセボ群とフォゼベル®群との変化量の差[フォゼベル®群-プラセボ群(95%CI)]は、投与開始1週後で-1.44mg/dL(-1.76, -1.12mg/dL)、4週後で-1.22mg/dL(-1.63, -0.81mg/dL)、8週後で-1.72mg/dL(-2.15, -1.28mg/dL)でした。

各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(mITT)



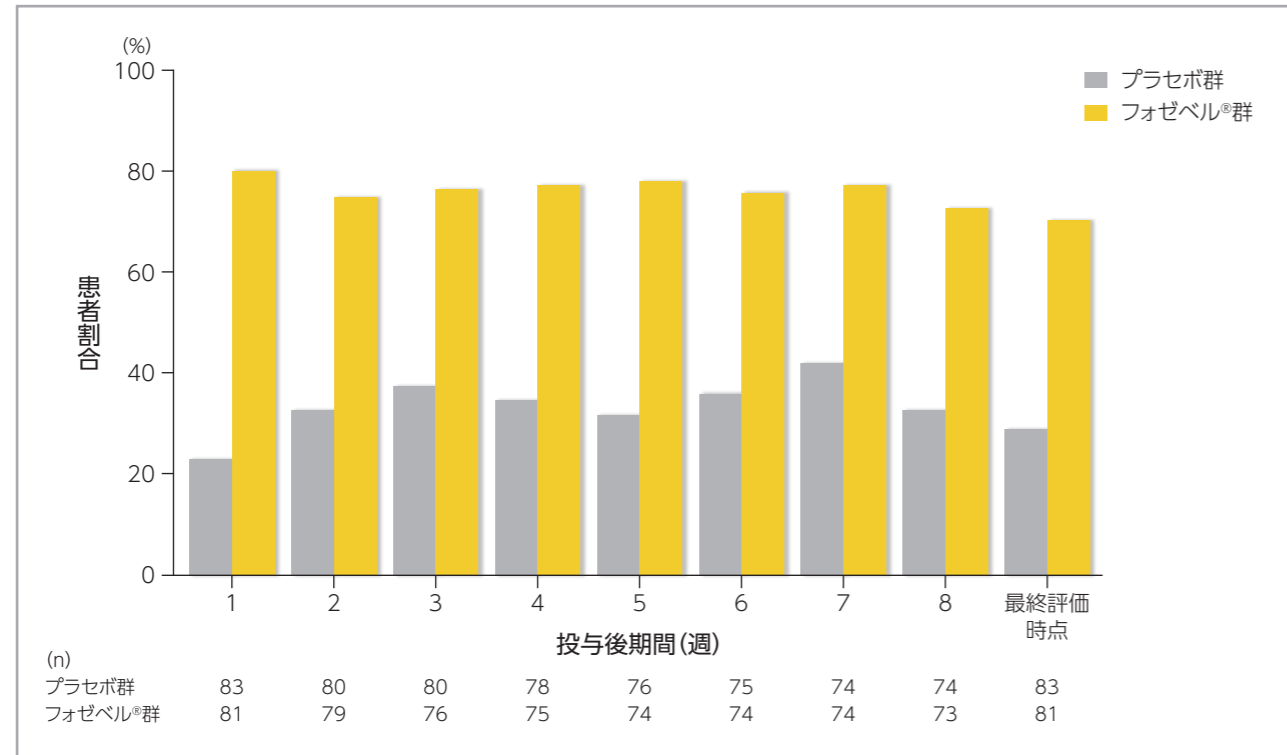
■ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値の達成割合 (副次評価項目)

①管理目標値：3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下

投与開始1～8週後の間に血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合は、プラセボ群で22.9～41.9%、フォゼベル®群で72.6～80.2%でした。

達成患者の割合は、投与開始8週後ではプラセボ群で32.4%(74例中24例)、フォゼベル®群で72.6%(73例中53例)であり、その差(95%CI)は40.17%(25.39、54.95%)でした。各患者の最終評価時点では、プラセボ群で28.9%(83例中24例)、フォゼベル®群で70.4%(81例中57例)でした。

各評価時点における血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合(mITT)



②管理目標値：3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下

投与開始1～8週後の間に血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下)を達成した患者の割合は、プラセボ群で13.3～24.0%、フォゼベル®群で54.7～67.6%でした。

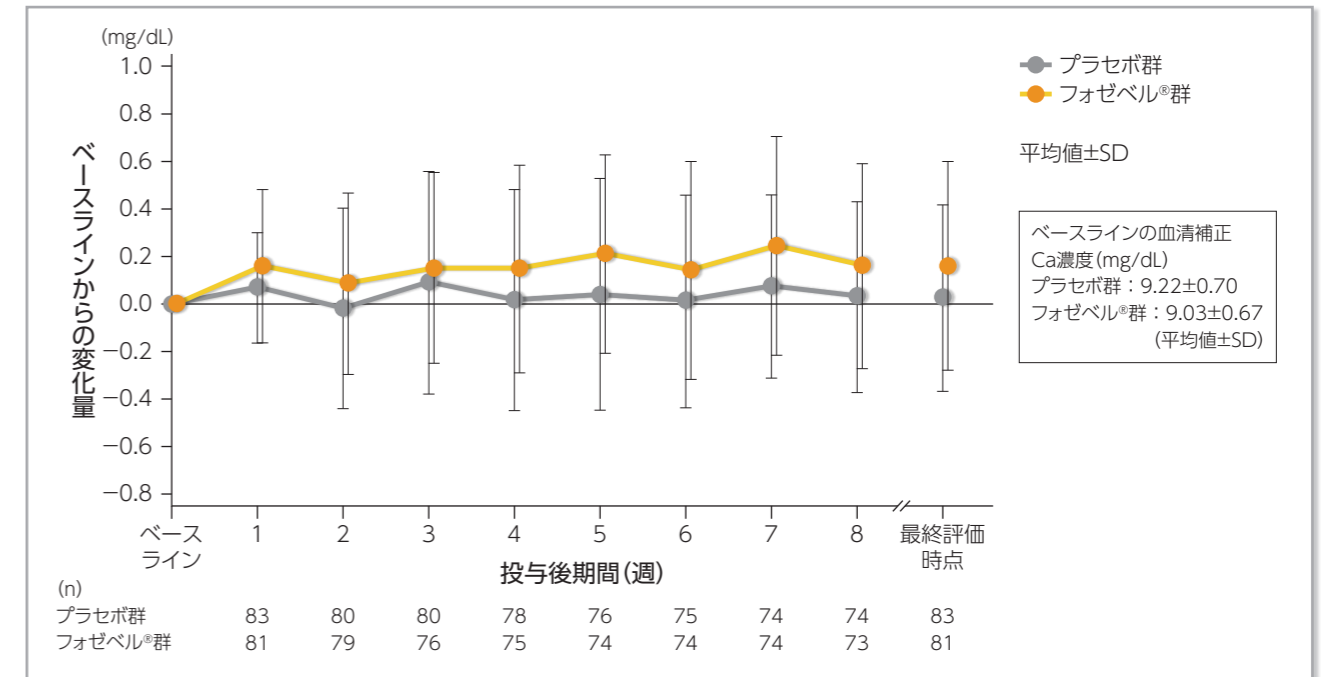
達成患者の割合は、投与開始8週後ではプラセボ群で17.6%(74例中13例)、フォゼベル®群で67.1%(73例中49例)であり、その差(95%CI)は49.56%(35.72、63.39%)でした。各患者の最終評価時点では、プラセボ群で15.7%(83例中13例)、フォゼベル®群で64.2%(81例中52例)でした。

■ 【参考情報】血清補正Ca濃度及びCa×P積への影響 (副次評価項目)

①血清補正Ca濃度

投与開始1～8週後の間に血清補正Ca濃度のベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群で-0.02～0.09mg/dLの範囲、フォゼベル®群で0.09～0.25mg/dLの範囲で推移しました。

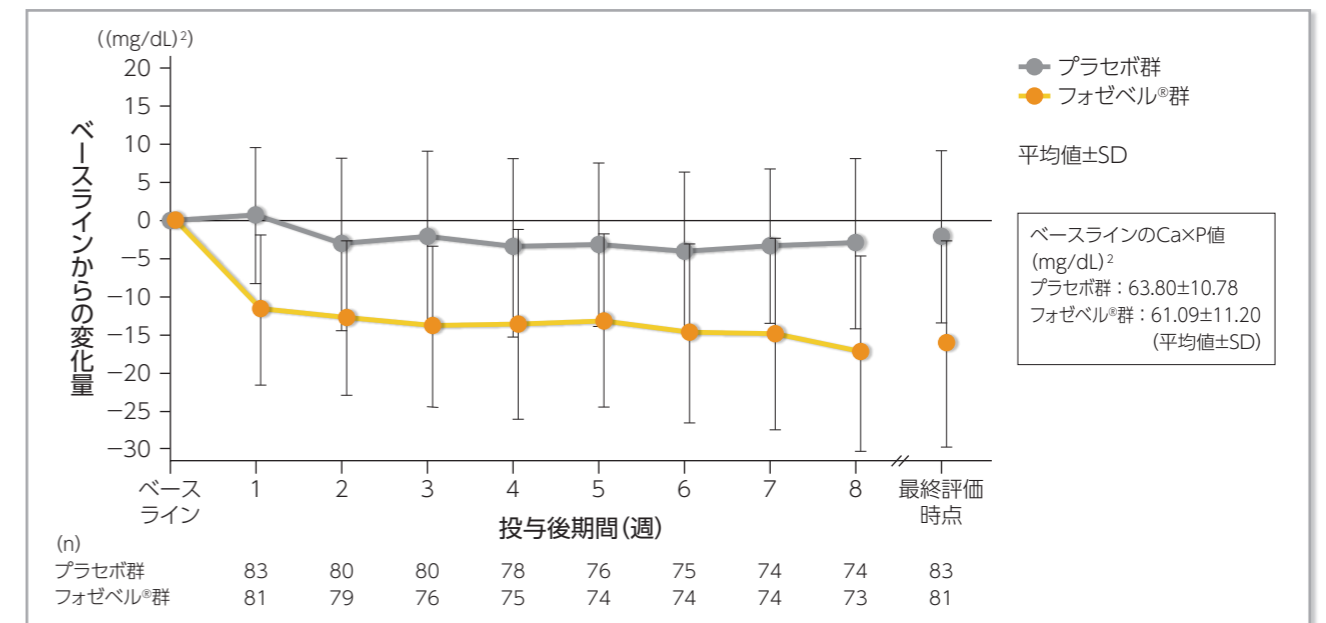
各評価時点における血清補正Ca濃度のベースラインからの変化量(mITT)



②Ca×P積

Ca×P積のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、プラセボ群では投与開始1週後で0.72±8.97(mg/dL)²、8週後で-2.93±11.25(mg/dL)²、各患者の最終評価時点で-2.12±11.32(mg/dL)²であり、フォゼベル®群では投与開始1週後で-11.70±9.74(mg/dL)²、8週後で-17.52±12.71(mg/dL)²、各患者の最終評価時点で-16.23±13.45(mg/dL)²でした。

各評価時点におけるCa×P積のベースラインからの変化量(mITT)



安全性

副作用(治験薬との因果関係ありと判定された有害事象)は、プラセボ群で85例中12例(14.1%)、フォゼベル®群で84例中54例(64.3%)に発現しました。

主な副作用は、プラセボ群では下痢8例(9.4%)、腹部不快感2例(2.4%)であり、フォゼベル®群では下痢49例(58.3%)、軟便4例(4.8%)でした。

本試験において、死亡に至った副作用は発現しませんでした。

重篤な有害事象は、プラセボ群で3例(シャント狭窄2例、四肢損傷、末梢動脈閉塞性疾患が各1例)、フォゼベル®群で2例(大腸ポリープ、脳血栓症が各1例)に認められましたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定されました。

投与中止に至った有害事象は、フォゼベル®群で2例(脳血栓症*、高カリウム血症)に認められましたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定されました。

* 重篤な有害事象を発現した症例と同一症例

副作用の発現状況(安全性解析対象集団)

器官別大分類(SOC)	副作用名(PT)	プラセボ群 n=85	フォゼベル®群 n=84
全副作用		12(14.1)	54(64.3)
胃腸障害	下痢	8(9.4)	49(58.3)
	軟便	0	4(4.8)
	悪心	0	2(2.4)
	便秘	1(1.2)	1(1.2)
	排便回数増加	0	1(1.2)
	胃腸音異常	0	1(1.2)
	腹部不快感	2(2.4)	0
	消化不良	1(1.2)	0
代謝および栄養障害	低カルシウム血症	0	1(1.2)
	食欲減退	1(1.2)	0
神経系障害	頭痛	1(1.2)	0
精神障害	不眠症	0	1(1.2)

n(%)

MedDRA version 24.1

■ 排便状況の評価(平均BSFS、排便回数)

週あたりの平均BSFSは、プラセボ群では投与開始1週後で4.12±1.04(平均値±SD)、2～8週後で4.12～4.30(平均値)であり、フォゼベル®群では投与開始1週後で4.85±1.01(平均値±SD)、2～8週後で4.72～4.92(平均値)でした。

また、週あたりの排便回数は、プラセボ群では投与開始1週後で9.7±4.91回(平均値±SD)、2～8週後で9.5～9.8回(平均値)であり、フォゼベル®群では投与開始1週後で11.6±6.03回(平均値±SD)、2～8週後で10.1～11.4回(平均値)でした。

週あたりの平均BSFS*(安全性解析対象集団)

		投与後期間(週)								
		ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8
週あたりの平均BSFS	プラセボ群	4.03 ±0.94	4.12 ±1.04	4.12 ±1.07	4.14 ±1.10	4.14 ±1.12	4.12 ±1.08	4.21 ±1.13	4.14 ±1.14	4.30 ±1.15
	フォゼベル®群	3.95 ±0.91	4.85 ±1.01	4.72 ±1.07	4.75 ±1.08	4.83 ±1.09	4.75 ±1.15	4.86 ±1.05	4.84 ±1.07	4.92 ±1.07
n	プラセボ群	85	85	83	82	81	78	76	75	75
	フォゼベル®群	84	84	81	78	76	75	74	74	74

平均値±SD

* 患者は毎回、自身でBSFSの7段階スケールを用いて便性状を評価し、解析には週あたりの平均値を用いた。

BSFS(ブリストル便性状スケール)についてはP.22をご参照ください。

週あたりの排便回数(安全性解析対象集団)

		投与後期間(週)								
		ベースライン	1	2	3	4	5	6	7	8
週あたりの排便回数	プラセボ群	9.0 ±3.76	9.7 ±4.91	9.6 ±4.77	9.5 ±4.54	9.7 ±4.62	9.5 ±4.23	9.8 ±5.05	9.7 ±4.71	9.6 ±4.47
	フォゼベル®群	8.6 ±4.01	11.6 ±6.03	10.1 ±5.69	10.9 ±6.72	10.7 ±5.87	11.0 ±6.02	11.4 ±6.42	10.1 ±4.17	10.5 ±5.11
n	プラセボ群	85	85	83	82	81	78	76	75	75
	フォゼベル®群	84	84	81	78	76	75	74	74	74

平均値±SD

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]

4 第Ⅲ相単剤投与試験 (PD)⁵⁾

5) 承認時評価資料：腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検単群一般臨床試験 (7791-006 試験)

試験概要

目的 腹膜透析 (PD) 施行中の高リン血症患者を対象に、フォゼベル® 投与開始8週後及び16週後の血清リン濃度の変化量等を指標にフォゼベル®の有効性を検討し、16週間反復経口投与したときの安全性を検討する。

試験デザイン 多施設共同、非盲検、単群試験

対象 PD施行中の高リン血症患者52例 (mITT)、54例 (安全性解析対象集団)

主な選択基準

- ・20歳以上
- ・一定の透析条件で12週間以上のPDを受けている高リン血症患者
- ・リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前4週間の用法及び用量が一定
- ・事前検査時の血清リン濃度が3.5mg/dL以上7.0mg/dL以下
- ・リン吸着薬 washout 開始2～4週後の血清リン濃度が6.1mg/dL以上10.0mg/dL未満かつ事前検査時より増加

主な除外基準

- ・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴のある患者
- ・本登録前1週間以内に、ブリストル便性状スケール (BSFS) が6以上の下痢又は軟便を3回以上記録した日が2日間以上認められた患者

方法 フォゼベル®1回5mgを開始用量とし、1日2回食直前*に経口投与した。以後、血清リン濃度及びフォゼベル®との因果関係のある有害事象の発現状況に基づく用量調整基準に従って、1回5、10、20、30mgの範囲で1段階ずつ増減しながら、16週間投与した。なお、投与開始8週以降でフォゼベル®単剤による血清リン濃度の低下作用が不十分な場合、併用薬・併用療法の規定に従い、レスキュー治療として、事前検査時点で使用していたリン吸着薬の中から1種類に限り、電子添文で定められた用法及び用量で使用する可とした。

* 原則として朝食及び夕食の食直前とし、朝食又は夕食をとれない場合には他の食事の食直前、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。

評価項目

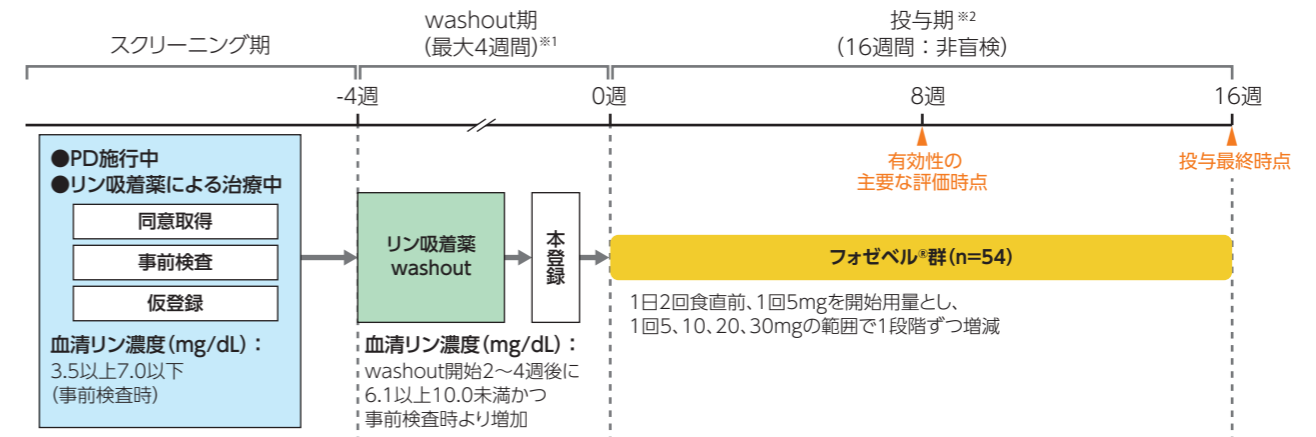
●**有効性**
主要評価項目：投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量
副次評価項目：
 ・各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量
 ・各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下) を達成した患者の割合
 ・各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下) を達成した患者の割合
 ・各評価時点における血清補正カルシウム (Ca) 濃度及びCa × P積のベースラインからの変化量 等
 ●**安全性**
 有害事象、臨床検査値、排便状況の評価 (平均BSFS、排便回数) 等

解析計画

●**有効性**
主要評価項目：投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量について平均値及び95%信頼区間 (CI) (t分布) を算出した。血清リン濃度が欠測の場合はLOCFにより最終測定時点の血清リン濃度で補完した。
副次評価項目：
 ・投与開始16週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量について平均値を算出し、血清リン濃度が欠測の場合はLOCFにより最終測定時点の血清リン濃度で補完した。また、血清リン濃度のベースラインからの変化量について、各評価時点の基本統計量を算出した。
 ・血清リン濃度の管理目標値 (血清リン濃度：3.5mg/dL以上6.0又は5.5mg/dL以下) を達成した患者の割合について、各評価時点で算出した。
 ・血清補正Ca濃度及びCa × P積、並びにベースラインからの変化量について、各評価時点の基本統計量で要約した。
 ●**安全性**
 フォゼベル®投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象を対象として、MedDRA version 24.1の基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) 別の発現頻度を集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用と定義した。週あたりの平均BSFS、排便回数については、各評価時点の基本統計量で要約した。

PD：Peritoneal Dialysis、mITT：modified Intention To Treat、BSFS：Bristol Stool Form Scale、CI：Confidence Intervals、LOCF：Last observation carried forward、MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities、PT：Preferred Terms、SOC：System Organ Class
 ベースライン値：投与開始直前の検査値
 血清補正Ca濃度：アルブミン (Alb) 値が4.0g/dL未満の場合は、 $\text{< 実測Ca濃度 (mg/dL) + 4 - Alb (g/dL) >}$ の式に従って補正。Alb値が4.0g/dL以上の場合は、実測Ca濃度を血清補正Ca濃度とした。

試験デザイン



n：安全性解析対象集団
 ※1 washout開始2週後の血清リン濃度が本登録基準を満たさなかった場合、最大4週間までwashoutを可とした。
 ※2 投与開始8週以降で、フォゼベル®単剤による血清リン濃度の低下作用が不十分な場合、併用薬・併用療法の規定に従い、レスキュー治療として、事前検査時点で使用していたリン吸着薬の中から1種類に限り、電子添文で定められた用法及び用量で使用する可とした。

mITT (modified Intention To Treat)：本登録された患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団
 ・治験薬の投与を一度も受けていない患者
 ・治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない患者
安全性解析対象集団：本登録された患者のうち、治験薬の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

臨床成績

用量設定試験 (HD)

単剤投与試験 (HD)

リン吸着薬との併用試験 (HD)

単剤投与試験 (PD)

リン吸着薬からの切替え長期投与試験 (HD)

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

■ 用量調整基準

増量基準	次の基準をすべて満たした場合、1段階ずつ増量(増量判断をした規定来院日後の初回投与から増量) ①血清リン濃度 [*] ≥ 6.1mg/dL、又は ≤ 6.0mg/dL でも治験責任医師等が4.5mg/dLを目安に増量可能と判断した場合 ②治験責任医師等が患者の安全に懸念がなく増量可能と判断した場合 ただし、減量基準②により減量した場合は、増量基準①に該当していない場合でも、治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断したときは、減量後初回の来院日に減量前の用量へ増加可能 <投与開始8週後の検査終了以降にレスキュー治療でリン吸着薬を使用する場合> リン吸着薬の増量前にフォゼベル [®] の増量を検討
減量基準	次のいずれかの基準に該当した場合、1段階ずつ減量(1回投与量が10mg以上の患者)(減量判断をした来院又は電話問診後の最初の投与から減量) ①血清リン濃度 [*] < 3.5mg/dLの場合 ②フォゼベル [®] との因果関係のある有害事象が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合 <投与開始8週後にレスキュー治療でリン吸着薬を使用する場合> フォゼベル [®] の減量前にリン吸着薬の減量を検討
休薬基準	次のいずれかの基準に該当した場合、速やかに休薬(電話問診による休薬も可能) ①1回投与量が5mgで、血清リン濃度が2回連続して< 3.5mg/dLの場合(規定来院時点) ②フォゼベル [®] との因果関係のある有害事象が発現し、治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
投与再開基準	次のいずれかの基準に該当した場合、来院後の最初の食直前から投与再開(規定来院時以外の来院も含む) <休薬基準①により休薬した患者> 血清リン濃度 ≥ 3.5mg/dLであることが確認された場合(来院時点) <休薬基準②により休薬した患者> 治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断した場合 <再開時の投与量> 休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から1段階減量した用量。ただし、1回投与量として5mg投与時に休薬した患者は、1回投与量を5mgとして再開
休薬可能期間	最長2週間とし、投与を再開できない場合は中止

* 現在の用量で1週間以上継続投与後に測定した規定来院時点

■ 主な併用薬、併用療法及び透析条件

併用薬・併用療法	規定
リン吸着薬	原則併用禁止 ただし、投与開始8週の検査終了後はフォゼベル [®] 単剤による血清リン濃度の低下作用が不十分と判断され、血清リン濃度が6.1mg/dL以上等の条件を満たした場合のみレスキュー薬として併用可
以下による高リン血症治療 ・アルミニウム製剤、ニセリトロール、ニコチン酸アミド、コレステミド、コレステラミン ・その他、リン吸着を目的としたサプリメント(酢酸カルシウム、卵殻カルシウム等)	併用禁止：washout開始時から投与開始16週(又は中止時)の検査終了まで
カルシウム受容体作動薬	事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 <用法及び用量の変更及び新規投与> ・投与開始8週(又はそれ以前の中止時)の検査終了まで：不可 ・投与開始8週の検査終了後：原則不可 ^{*1}
活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	・事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 <用法及び用量の変更及び新規投与> ・投与開始8週(又はそれ以前の中止時)の検査終了まで：原則不可 (条件により、減量又は中止 ^{*2} 、新規投与又は増量 ^{*3} 可) ・投与開始8週の検査終了後：原則不可 ^{*1}
ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 (投与開始16週(又は中止時)の検査終了まで、用法及び用量の変更不可)
抗RANKL抗体製剤	併用禁止：事前検査6週間前から投与開始16週(又は中止時)の検査終了まで
抗スクロステチン抗体製剤	併用禁止：事前検査12週間前から投与開始16週(又は中止時)の検査終了まで
Ca製剤(Ca補給目的)	就寝時の投与は可
腹膜透析の条件 ^{*4}	ブドウ糖濃度及びイコデキストリン使用の有無の変更を除き、変更不可 ：事前検査2週間前から投与開始16週(又は中止時)の検査終了まで
食事療法	変更不可

RANKL：Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

*1 治験責任医師等が必要と判断した場合に限り可

*2 減量又は中止の条件：フォゼベル[®]投与開始後、血清補正Ca濃度が11.0mg/dLを超えた場合

*3 新規投与又は増量の条件：血清補正Ca濃度が7.5mg/dL以下の場合又は低Ca血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した場合

*4 透析条件：1日の透析液貯留量又は透析液Ca濃度。腹膜透析方法：連続携帯式腹膜透析又は自動腹膜透析

患者背景(安全性解析対象集団、一部mITT)

<安全性解析対象集団>		フォゼベル [®] 群 n=54
性別、n(%)	女性	16(29.6)
	男性	38(70.4)
年齢、平均値±SD(歳)		65.2±10.32
ベースラインの体重、平均値±SD(kg)		64.64±12.74
BMI [*] 、平均値±SD(kg/m ²)		24.09±3.34
原疾患、n(%)	糖尿病性腎症	14(25.9)
	慢性糸球体腎炎	16(29.6)
	腎硬化症	17(31.5)
	多発性嚢胞腎	3(5.6)
	慢性腎盂腎炎	0
	その他	4(7.4)
リン吸着薬の使用歴、n(%)	沈降炭酸カルシウム	21(38.9)
	セベラマー塩酸塩	2(3.7)
	炭酸ランタン水和物	33(61.1)
	ピキサロマー	7(13.0)
	スクロオキシ水酸化鉄	11(20.4)
	クエン酸第二鉄水和物	14(25.9)
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)		7.65±1.06
透析液Ca濃度、n(%)	2.3mEq/L	3(5.6)
	2.5mEq/L	20(37.0)
	3.5mEq/L	9(16.7)
	4.0mEq/L	3(5.6)
	その他	19(35.2)
	透析療法、n(%)	連続携帯式腹膜透析(CAPD)
	携帯式腹膜透析(APD)	31(57.4)
1日の透析液貯留量、平均値±SD(mL)		6422.2±1999.59
アイコデキストリン透析液の使用	あり	27(50.0)
	なし	27(50.0)
併用薬/併用療法、n(%)	Ca製剤	0
	活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	43(79.6)
	カルシウム受容体作動薬、ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	34(63.0)
	止瀉薬	1(1.9)
	便秘薬	19(35.2)
	ベースラインの平均BSFS、平均値±SD(/週)	
ベースラインの排便回数、平均値±SD(回/週)		8.37±3.21
<mITT>		フォゼベル [®] 群 n=52
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD(mg/dL)		7.65±1.07
ベースラインの血清補正Ca濃度、平均値±SD(mg/dL)		8.87±0.70
ベースラインのCa×P積、平均値±SD((mg/dL) ²)		67.72±9.71

SD：Standard Deviation、BMI：Body Mass Index、CAPD：Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis、APD：Automated Peritoneal Dialysis

* ベースラインの体重より算出

【補足】フォゼベル®の投与量

投与開始6週後に投与を受けていた患者におけるフォゼベル®の1回投与量(平均値±SD)は15.8±9.82mgで、患者44例の処方量の内訳は、0mgが1例(2.3%)、5mgが9例(20.5%)、10mgが14例(31.8%)、20mgが9例(20.5%)、30mgが11例(25.0%)でした。また、各患者の投与開始8週後までの最終投与時点の1回投与量(平均値±SD)は15.6±10.08mgでした。

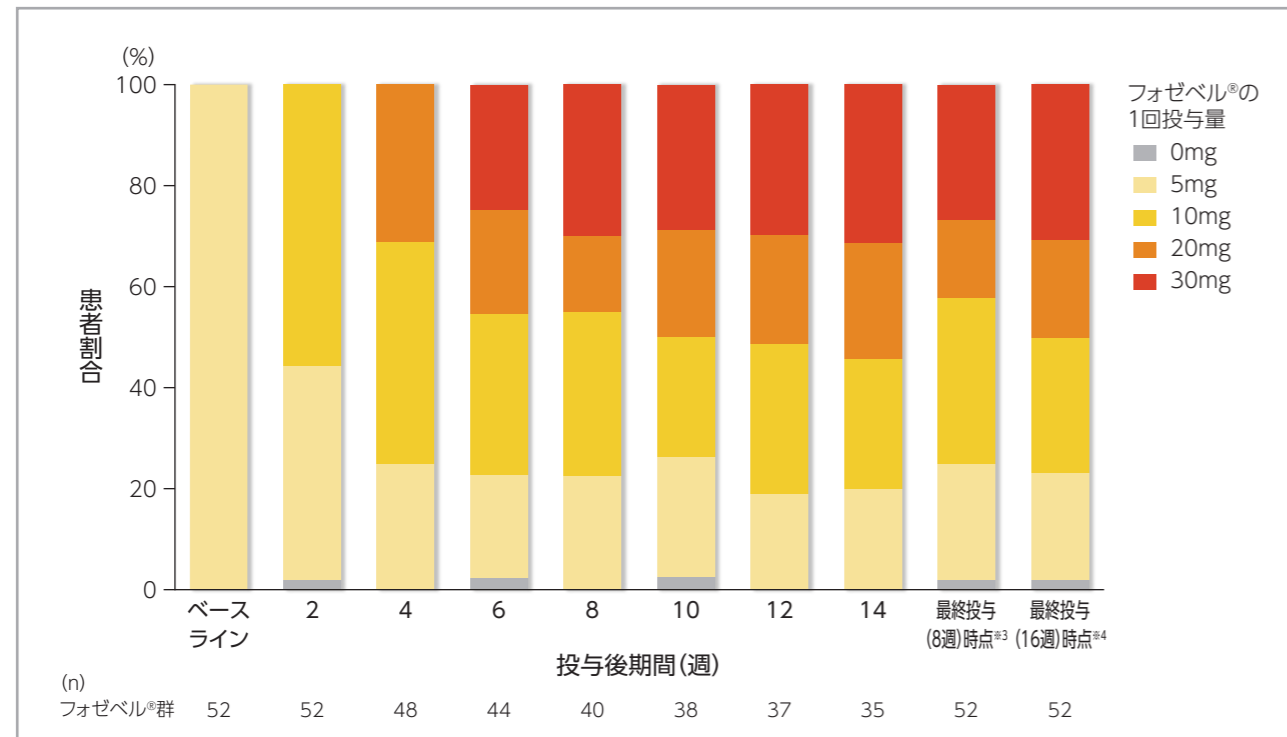
投与開始14週後に投与を受けていた患者におけるフォゼベル®の1回投与量(平均値±SD)は17.6±9.95mgで、患者35例の処方量の内訳は、5mgが7例(20.0%)、10mgが9例(25.7%)、20mgが8例(22.9%)、30mgが11例(31.4%)でした。また、各患者の投与期間全体における最終投与時点の1回投与量(平均値±SD)は16.8±10.24mgでした。

フォゼベル®の1回投与量(mITT)

	フォゼベル®の1回投与量(mg)
投与開始6週後*1 (n=44)	15.8±9.82
各患者の投与開始8週後までの最終投与時点 (n=52)	15.6±10.08
投与開始14週後*2 (n=35)	17.6±9.95
各患者の投与開始16週後まで(投与期間全体)の最終投与時点(n=52)	16.8±10.24

平均値±SD
 ※1 投与開始8週後までの最終投与時点
 ※2 最終投与時点

投与量別の患者割合の推移(mITT)



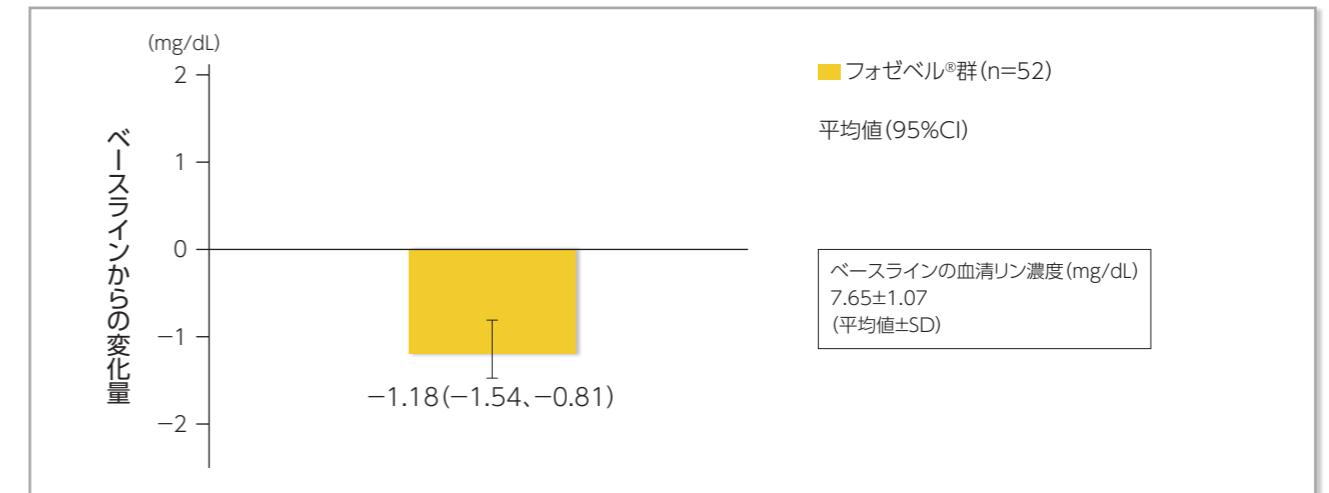
※3 各患者の投与開始8週後までの最終投与時点
 ※4 各患者の投与開始16週後まで(投与期間全体)の最終投与時点

有効性

■ 投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(主要評価項目)

投与開始8週後(LOCF)における血清リン濃度のベースラインからの変化量[平均値(95%CI)]は、-1.18mg/dL(-1.54, -0.81mg/dL)でした。

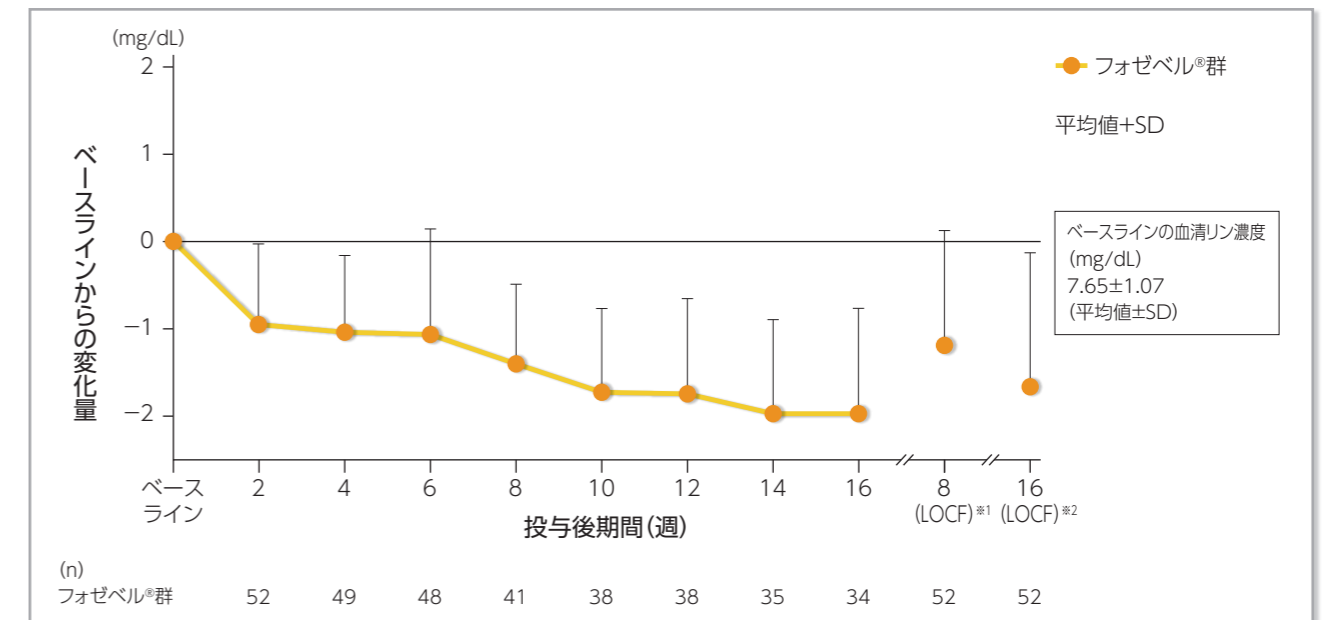
投与開始8週後における血清リン濃度のベースラインからの変化量(LOCF) (mITT)



■ 各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(副次評価項目)

血清リン濃度のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、投与開始2週後で-0.94±0.93mg/dL、8週後で-1.41±0.94mg/dL、16週後で-1.98±1.22mg/dL、投与期間全体の最終評価時点(LOCF) [平均値(95%CI)]で-1.65mg/dL(-2.08, -1.22mg/dL)でした。

各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(mITT)



※1 投与開始8週後までの最終評価時点(LOCF)
 ※2 投与開始16週後までの最終評価時点(LOCF)

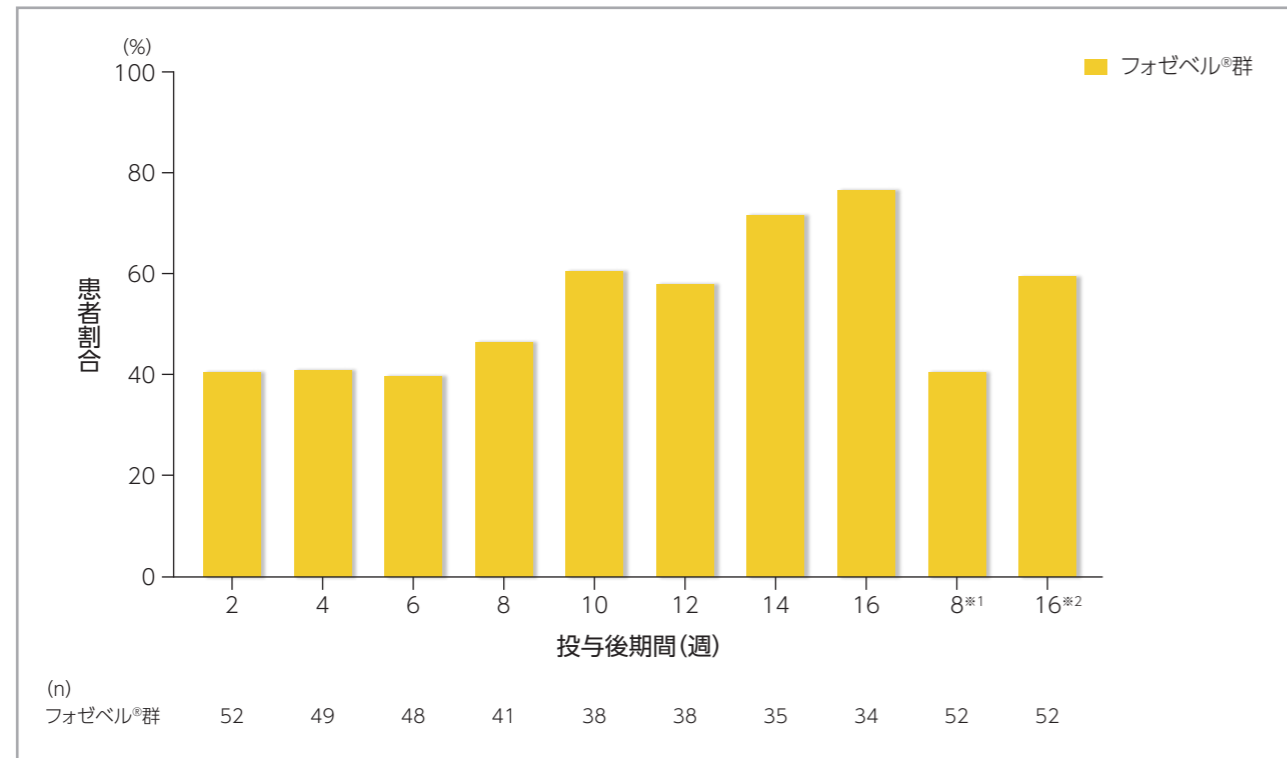
■ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値の達成割合 (副次評価項目)

①管理目標値：3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下

投与開始2～16週後の間に血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合は、39.6～76.5%でした。

達成患者の割合は、投与開始8週後で46.3%(41例中19例)、16週後で76.5%(34例中26例)でした。各患者の投与開始8週後までの最終評価時点で40.4%(52例中21例)、投与期間全体の最終評価時点で59.6%(52例中31例)でした。

各評価時点における血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合(mITT)



※1 投与開始8週後までの最終評価時点
 ※2 投与開始16週後までの最終評価時点

②管理目標値：3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下

投与開始2～16週後の間に血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下)を達成した患者の割合は、23.1～58.8%でした。

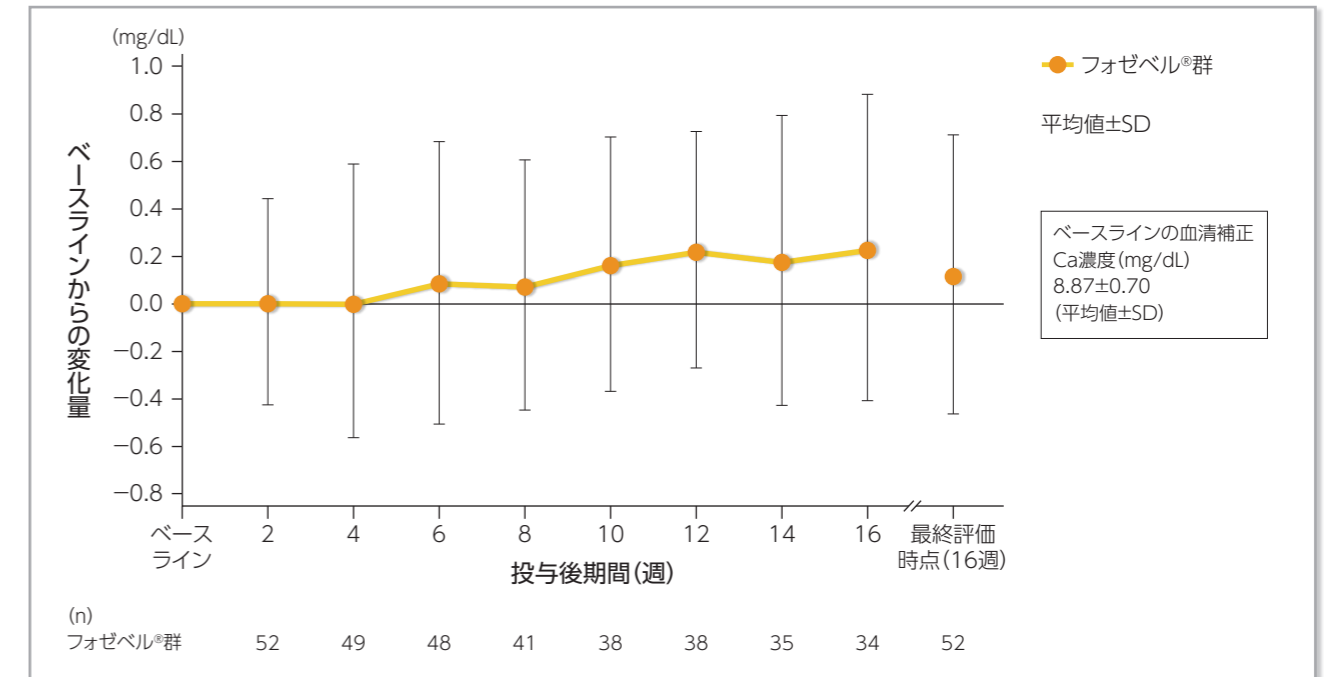
達成患者の割合は、投与開始8週後で41.5%(41例中17例)、16週後で58.8%(34例中20例)でした。各患者の投与開始8週後までの最終評価時点で34.6%(52例中18例)、投与期間全体の最終評価時点で44.2%(52例中23例)でした。

■ 【参考情報】血清補正Ca濃度及びCa×P積への影響 (副次評価項目)

①血清補正Ca濃度

投与開始2～16週後の間に血清補正Ca濃度のベースラインからの変化量(平均値)は、0.01～0.24mg/dLの範囲で推移しました。

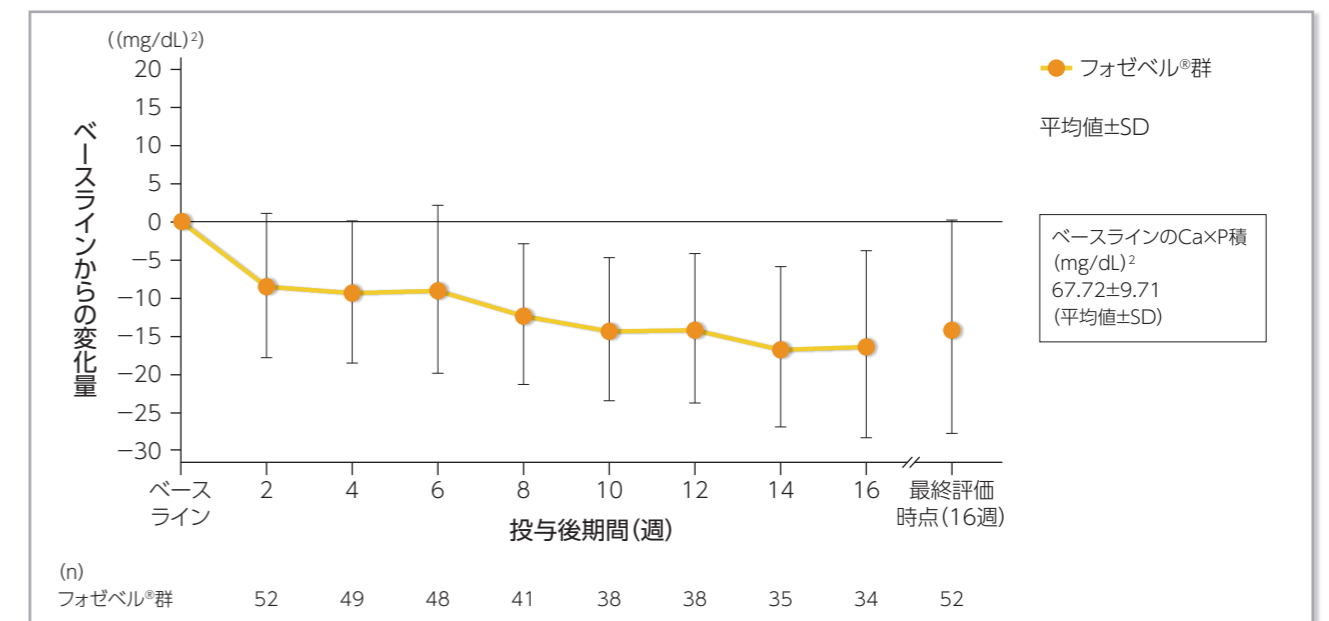
各評価時点における血清補正Ca濃度のベースラインからの変化量(mITT)



②Ca×P積

Ca×P積のベースラインからの変化量(平均値±SD)は、投与開始2週後で-8.35±9.44(mg/dL)²、8週後で-12.06±9.25(mg/dL)²、16週後で-16.11±12.41(mg/dL)²でした。

各評価時点におけるCa×P積のベースラインからの変化量(mITT)



安全性

副作用 (治験薬との因果関係ありと判定された有害事象) は、54 例中 40 例 (74.1%) に発現しました。

主な副作用は、下痢 38 例 (70.4%)、軟便 3 例 (5.6%) でした。

本試験において、死亡に至った副作用は発現しませんでした。

重篤な有害事象は、7 例 (腹膜炎 3 例、冠動脈硬化症、鎖骨骨折、脳梗塞、後天性陰嚢水腫が各 1 例) に認められましたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定されました。

投与中止に至った副作用は、3 例 (下痢 3 例、食欲減退 1 例) に認められました。

副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC)	副作用名 (PT)	フォゼベル® 群 n=54
全副作用		40 (74.1)
心臓障害	心房細動	1 (1.9)
胃腸障害	下痢	38 (70.4)
	軟便	3 (5.6)
	悪心	1 (1.9)
	嘔吐	1 (1.9)
臨床検査	好酸球数増加	1 (1.9)
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	1 (1.9)
	食欲減退	1 (1.9)

n(%)

MedDRA version 24.1

■ 排便状況の評価 (平均 BSFS、排便回数)

週あたりの平均 BSFS は、投与開始 2 週後で 5.00 ± 0.87 (平均値 ± SD)、4 ~ 16 週後で 4.90 ~ 5.22 (平均値) でした。また、週あたりの排便回数は、投与開始 2 週後で 12.62 ± 6.22 回 (平均値 ± SD)、4 ~ 16 週後で 10.91 ~ 12.14 回 (平均値) でした。

週あたりの平均 BSFS* (安全性解析対象集団)

		投与後期間 (週)								
		ベースライン	2	4	6	8	10	12	14	16
週あたりの平均 BSFS	フォゼベル® 群	3.94 ± 0.84	5.00 ± 0.87	5.16 ± 0.75	5.22 ± 0.93	5.11 ± 0.88	5.18 ± 0.90	5.04 ± 0.90	4.99 ± 0.92	4.90 ± 0.92
	n	54	54	52	48	44	40	38	37	35

平均値 ± SD

* 患者は毎回、自身で BSFS の 7 段階スケールを用いて便性状を評価し、解析には週あたりの平均値を用いた。

BSFS (ブリストル便性状スケール) については P.22 をご参照ください。

週あたりの排便回数 (安全性解析対象集団)

		投与後期間 (週)								
		ベースライン	2	4	6	8	10	12	14	16
週あたりの排便回数	フォゼベル® 群	8.37 ± 3.21	12.62 ± 6.22	12.14 ± 5.51	12.11 ± 6.10	11.73 ± 5.65	12.13 ± 6.11	11.12 ± 5.19	10.91 ± 5.86	11.23 ± 6.42
	n	54	54	52	48	44	40	38	37	35

平均値 ± SD

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]

5 第Ⅲ相リン吸着薬からの切替え長期投与試験 (HD)⁶⁾

6) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相リン吸着薬切替え長期投与試験 (7791-007 試験)

試験概要

目的 血液透析 (HD) 施行中の高リン血症患者を対象に、リン吸着薬からフォゼベル[®]へ切り替えながらフォゼベル[®]を52週間反復経口投与したときの安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン 多施設共同、非盲検、単群、リン吸着薬切替え、長期投与試験

対象 HD施行中の高リン血症患者 204例 (mITT)、212例 (安全性解析対象集団)

主な選択基準

- ・20歳以上
- ・一定の透析条件で週3回12週間以上のHDを受けている高リン血症患者
- ・リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前4週間の用法及び用量が一定
- ・事前検査時の血清リン濃度が3.5mg/dL以上7.0mg/dL以下

主な除外基準

- ・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴のある患者
- ・事前検査から登録までの間に、ブリストル便性状スケール (BSFS) が6以上の下痢又は軟便を3回以上記録した日が2日間以上認められた患者

方法 投与期開始時は、治験開始前から一定の用法及び用量で継続投与しているリン吸着薬に上乗せしてフォゼベル[®]の投与を開始した。フォゼベル[®]1回5mgを開始用量とし、1日2回食直前^{*1}に経口投与した。以後、血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に、用量調整基準に従って1回5、10、20、30mgの範囲で1段階ずつ増減しながら52週間投与した。リン吸着薬は、投与中は血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に用量調整基準に従って用量を調整し、可能な限りリン吸着薬をフォゼベル[®]に切り替えることを検討した。なお、試験期間中、リン吸着薬の種類、剤形、規格の変更及び新規投与は不可とした。

*1 原則として朝食及び夕食の食直前とし、朝食又は夕食をとれない場合には他の食事の食直前、又は通常食事をとっている時刻に投与することとした。

評価項目

●**安全性**
主要評価項目：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、標準12誘導心電図
その他の評価項目：排便状況の評価 (平均BSFS、排便回数)

●**有効性**
重要な副次評価項目：
 ・最終評価時点の直近3週間において、フォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方錠数がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合
 ・最終評価時点の直近3週間において、リン吸着薬の1日処方錠数がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から100%減少^{*2}を達成した患者の割合 (重要な副次評価項目に関する事後解析^{*3})

その他の副次評価項目：
 ・各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量
 ・各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下) を達成した患者の割合
 ・各評価時点における血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下) を達成した患者の割合
 ・各評価時点^{*4}において、フォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方錠数がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合
 ・各評価時点^{*4}において、リン吸着薬の1日処方錠数がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合
 ・各評価時点^{*4}におけるフォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方錠数及び合計1日処方薬体積等

*2 リン吸着薬からフォゼベル[®]への完全切替え *3 データ固定前に解析計画された評価項目
 *4 各最大透析間隔後の透析日の評価時点

解析計画

特に断りのない限り、カテゴリカルデータは頻度と割合で、連続データは基本統計量で要約した。基本統計量は患者数、平均値、標準偏差 (SD)、最小値、中央値、最大値を算出した。

●**安全性**
主要評価項目：フォゼベル[®]投与開始後に発現又は悪化したすべての有害事象及び副作用を対象として、MedDRA version 24.1の基本語 (PT) 及び器別大分類 (SOC) 別の発現頻度を集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用と定義した。

注目すべき有害事象として、非感染性の下痢関連事象、脱水症状関連事象、低ナトリウム血症関連事象を事前に規定し、以下の定義 (PT) により集計した。

- ・非感染性の下痢関連事象：便秘切迫/下痢/血性下痢/排便回数増加/消化管運動過剰/異常便/肛門失禁/止瀉薬による補助療法/便通不規則/便習慣変化/便量増加/消化管運動障害/消化管刺激症状/腸通過時間異常/腸通過時間短縮/溢流性下痢/軟便
- ・脱水症状関連事象：脱水/血液量減少症/血液量減少性ショック
- ・低ナトリウム血症関連事象：SMQ (低ナトリウム血症/SIADH)

有害事象については、重症度を以下の定義に従い分類した。
 ・軽度 (Mild)：徴候又は症状は認められるが、日常的活動が妨げられないもの
 ・中等度 (Moderate)：不快感のため日常的活動が妨げられる、又は臨床状態に影響が認められるもの
 ・高度 (Severe)：日常的活動が不能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの
 臨床検査項目、バイタルサインの計量値検査項目については、各評価時点の基本統計量で要約した。

解析計画

その他の評価項目：週あたりの平均BSFS、排便回数については、各評価時点の基本統計量で要約した。

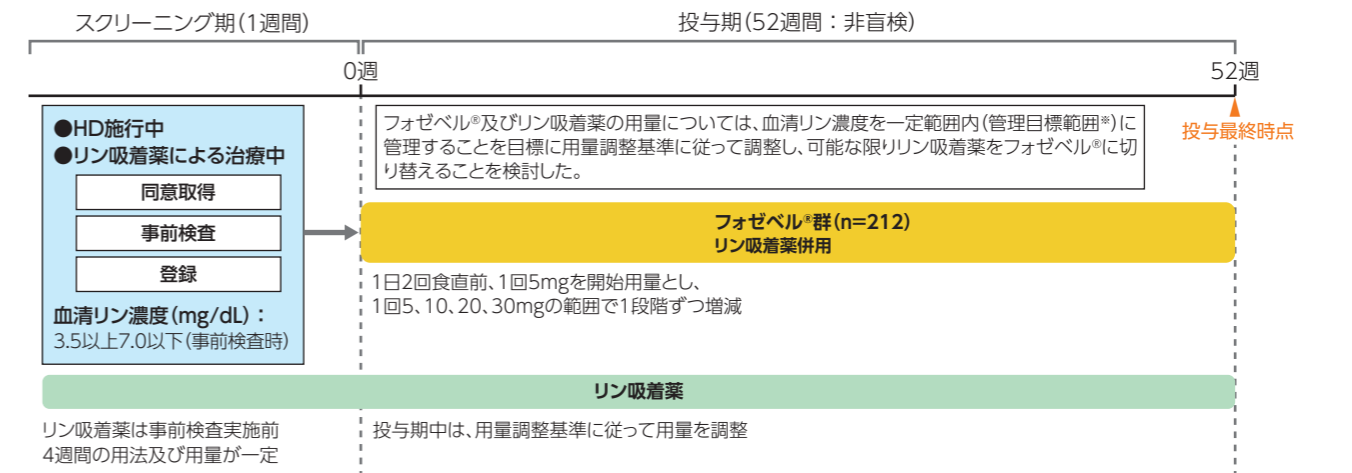
●**有効性**
重要な副次評価項目：
 ・最終評価時点の直近3週間におけるフォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方錠数の平均が、ベースラインにおけるリン吸着薬処方錠数と比較して30%以上減少を達成した患者の割合及びその95%信頼区間 (CI) を算出し、二項検定を用いて閾値割合 (20%) に対する検定を行った。
 ・重要な副次評価項目に関連して、以下の項目について事後解析 (データ固定前に解析計画された) を行った。
 -最終評価時点の直近3週間におけるリン吸着薬の1日処方錠数の平均が、ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数と比較して100%減少 (リン吸着薬からフォゼベル[®]への完全切替え) を達成した患者の割合及びClopper-Pearsonの正確な95%CIを算出した。

その他の副次評価項目：
 ・血清リン濃度のベースラインからの変化量について、各評価時点の基本統計量で要約した。
 ・血清リン濃度の管理目標値 (血清リン濃度：3.5mg/dL以上6.0又は5.5mg/dL以下) を達成した患者の割合について、各評価時点で算出した。
 ・各最大透析間隔後の透析日の評価時点でのフォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方薬体積、ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数と比較して30%以上減少を達成した患者の割合について、基本統計量を算出した。処方薬体積は、各薬剤の1錠あたりの体積の値をもとに、1日処方薬体積を算出した。なお、各薬剤の1錠あたりの体積については、三次元X線顕微鏡法により測定された値を用いた。
 ・各最大透析間隔後の透析日の評価時点でのリン吸着薬の1日処方錠数の平均が、ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数と比較して30%以上/50%以上/100%減少を達成した患者の割合を算出した。

HD：Hemodialysis、mITT：modified Intention To Treat、BSFS：Bristol Stool Form Scale、SD：standard deviation、MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities、PT：Preferred Terms、SOC：System Organ Class、SMQ：Standard MedDRA Queries (MedDRA標準検索系)、SIADH：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、CI：Confidence Intervals
 ベースライン値：投与開始1日目の検査値で、治験薬初回投与開始前に得られた最新の非欠損値

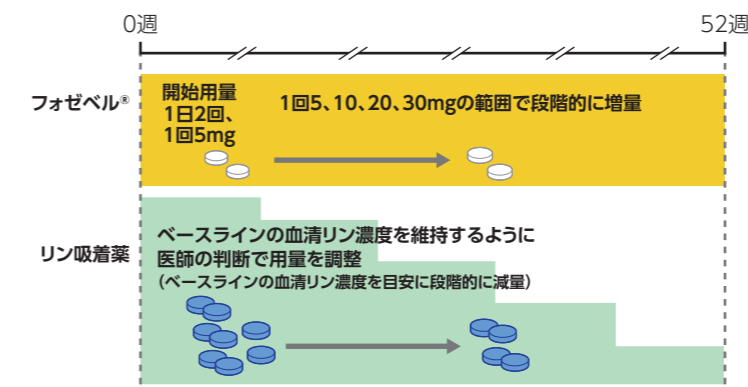
mITT (modified Intention To Treat)：登録適格患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団
 ・治験薬の投与を一度も受けていない患者 ・治験薬投与開始後の血清リン濃度が一度も測定されていない患者
安全性解析対象集団：登録適格患者のうち、治験薬の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

試験デザイン



n：安全性解析対象集団 ※ 本試験における血清リン濃度 (mg/dL) の管理目標範囲：
 血清リン濃度のベースライン値が6.0以下の場合 → ベースライン値±0.5以内 (ただし6.0以下)
 血清リン濃度のベースライン値が6.1以上の場合 → 5.5以上6.0以下

リン吸着薬からフォゼベル[®]への切替えイメージ (錠数の変化)



■ 用量調整基準

・フォゼベル®投与開始後は、血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に、かつ可能な限り、リン吸着薬をフォゼベル®に切り替えるよう、フォゼベル®又はリン吸着薬の用量をそれぞれの用量調整基準に従って調整

<本試験における血清リン濃度 (mg/dL) の管理目標範囲> 血清リン濃度のベースライン値が6.0以下の場合 → ベースライン値±0.5以内 (ただし6.0以下) 血清リン濃度のベースライン値が6.1以上の場合 → 5.5以上6.0以下

・フォゼベル®及びリン吸着薬の用量調整は、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に行う (休業はこの限りではない)
 ・フォゼベル®及びリン吸着薬の用量調整は、同時には行わない
 ・フォゼベル®及びリン吸着薬の両剤との因果関係が否定できない有害事象が発現し、かつそれらの薬剤の減量が必要と判断された場合は、より関連性が疑われる薬剤から減量

	フォゼベル®	リン吸着薬
増量基準	次の基準をすべて満たした場合、1段階ずつ増量 ①血清リン濃度*1が次のいずれかの場合 i) ≥ 6.1 mg/dLの場合 ii) ≤ 6.0 mg/dLであるが、ベースライン値以上の場合 iii) ≤ 6.0 mg/dLかつベースライン値より低いが、 ≥ 3.5 mg/dLで治験責任医師等が増量が適切と判断した場合 ②治験責任医師等が患者の安全等に懸念がなく増量可能と判断した場合 ただし、減量基準②により減量した場合は、増量基準①に該当していない場合でも、治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断したときは、最大透析間隔後の透析終了後の食直前投与時に減量前の用量へ増量可	次の基準をすべて満たした場合、増量 ①フォゼベル®が増量できない場合 ②血清リン濃度*1が次のいずれかの場合 i) ≥ 6.1 mg/dLの場合 ii) ≤ 6.0 mg/dLかつベースライン値+0.5mg/dLより高い場合で、血清リン濃度の目標値への管理のため、治験責任医師等がリン吸着薬の増量を必要と判断した場合 ③治験責任医師等が、リン吸着薬の増量により患者の安全に問題がないと判断した場合
減量基準	<1回投与量が10mg以上の患者> 次のいずれかの基準に該当した場合、1段階ずつ減量 ①リン吸着薬が併用されておらず、血清リン濃度*2 < 3.5mg/dLの場合 ②有害事象が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合	次の基準のいずれかを満たす場合、減量 ①血清リン濃度*1の目標値への管理のため、治験責任医師等が、リン吸着薬の減量が可能と判断した場合 ②有害事象が発現し、治験責任医師等が減量すべきと判断した場合
休業基準	次のいずれかの基準に該当した場合、速やかに休業 ①リン吸着薬が併用されておらず、1回投与量が5mgで、血清リン濃度が連続して*3 < 3.5mg/dLの場合 ②有害事象が発現し、治験責任医師等が休業すべきと判断した場合	リン吸着薬の減量基準に従い、0mgまで減量した場合は、休業とする
投与再開基準	<再開時の投与量> 休業前の投与量と同用量又は休業前の投与量から1段階減量した用量。ただし、1回投与量として5mg投与時に休業した患者は、1回投与量を5mgとして再開 次のいずれかの基準に該当した場合、次(又はその次以降*4)の最大透析間隔後の透析終了後の食直前から投与再開 <休業基準①により休業した患者> 血清リン濃度*5 ≥ 3.5 mg/dLであることが確認された場合 <休業基準②により休業した患者> 治験責任医師等が患者の安全に問題がないと判断した場合	リン吸着薬の増量基準に従う
休業可能期間	<休業基準①により休業した患者> 休業開始後4週間以内の最大透析間隔後の規定来院日のうち、最も遅い規定来院日の検査の結果、投与を再開できない場合は中止 <休業基準②により休業した患者> 休業開始後4週間以内の最大透析間隔後の来院日のうち、最も遅い来院日に投与再開できない場合は中止	

※1 フォゼベル®及びリン吸着薬を現在の用量で1週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の規定来院時点
 ※2 現在の用量で1週間以上継続投与後に測定した、直前の最大透析間隔後の検査時点
 ※3 1週間以上継続投与後に測定した、直前2回の最大透析間隔後の規定来院時点
 ※4 休業基準①により休業した患者で、投与再開による低リン血症を治験責任医師が懸念する場合
 ※5 休業開始後の最大透析間隔後の検査時点

■ 主な併用薬、併用療法及び透析条件

併用薬・併用療法	規定
リン吸着薬	事前検査時の用法及び用量で投与開始。用量調整基準に従い適宜増減 (種類、剤形、規格の変更及び新規投与：不可)
以下による高リン血症治療 ・アルミニウム製剤、ニセリトロール、ニコチン酸アミド、コレステミド、コレステラミン ・その他、リン吸着を目的としたサプリメント (酢酸カルシウム、卵殻カルシウム等)	併用禁止：投与開始から52週(又は中止時)の検査終了まで
カルシウム受容体作動薬	・事前検査4週間以上前から一定の用法及び用量で使用している場合は併用可 ・用法及び用量の変更、投与中止並びに新規投与：原則不可*1 ：投与開始から52週(又は中止時)の検査終了まで
活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	
ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	
抗RANKL抗体製剤	併用禁止：事前検査6週間前から投与開始52週(又は中止時)の検査終了まで
抗スクレロスチン抗体製剤	併用禁止：事前検査12週間前から投与開始52週(又は中止時)の検査終了まで
Ca製剤 (Ca補給目的)	就寝時の投与は可
血液透析の条件*2	ドライウエイト以外の変更：原則不可*3 ：事前検査2週間前から投与開始52週(又は中止時)の検査終了まで
食事療法	制限なし

RANKL：Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

※1 治験責任医師等が必要と判断した場合に限り可

※2 透析条件：透析液、血液浄化器、週あたりの処方透析回数、処方透析時間、処方血流量、処方透析液・補充液流量

※3 投与開始1日目の翌日以降は、治験責任医師等が患者の安全を考慮し、必要と判断した場合、ドライウエイト以外の透析条件の変更可

患者背景 (安全性解析対象集団、一部 mITT)

<安全性解析対象集団>		フォゼベル®群 (n=212)
性別、n (%)	女性	84 (39.6)
	男性	128 (60.4)
年齢、平均値±SD (歳)		63.5±10.49
投与開始1日目の体重 (透析前)、平均値±SD (kg)		62.54±13.82
BMI [*] 、平均値±SD (kg/m ²)		23.90±4.33
原疾患、n (%)	糖尿病性腎症	62 (29.2)
	慢性糸球体腎炎	77 (36.3)
	腎硬化症	21 (9.9)
	多発性嚢胞腎	15 (7.1)
	慢性腎盂腎炎	3 (1.4)
	その他	34 (16.0)
投与開始1日目のリン吸着薬の使用歴、n (%)	沈降炭酸カルシウム	101 (47.6)
	セベラマー塩酸塩	65 (30.7)
	炭酸ランタン水和物	104 (49.1)
	ビキサロマー	40 (18.9)
	スクロオキシ水酸化鉄	26 (12.3)
	クエン酸第二鉄水和物	87 (41.0)
	その他	26 (12.3)
投与開始1日目のリン吸着薬の使用数、n (%)	1種類	53 (25.0)
	2種類以上	159 (75.0)
登録時の血清リン濃度、平均値±SD (mg/dL)		5.24±0.86
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD (mg/dL)		5.26±1.00
透析液Ca濃度、n (%)	2.5mEq/L	36 (17.0)
	2.75mEq/L	85 (40.1)
	3.0mEq/L	63 (29.7)
	その他	28 (13.2)
	その他	28 (13.2)
透析療法、n (%)	血液透析 (HD)	67 (31.6)
	血液濾過透析 (HDF)	143 (67.5)
	その他	2 (0.9)
併用薬/併用療法、n (%)	Ca製剤 (Ca補給目的)	1 (0.5)
	活性型ビタミンD製剤又はその誘導体	185 (87.3)
	カルシウム受容体作動薬	126 (59.4)
	ビスホスホネート製剤、カルシトニン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、テリパラチド製剤	18 (8.5)
	止瀉薬	4 (1.9)
	便秘薬	75 (35.4)
	脂質異常症の治療	94 (44.3)
	ESA	176 (83.0)
	HIF-PH阻害薬	5 (2.4)
	鉄剤	50 (23.6)
ベースラインの平均BSFS、平均値±SD (/週)		3.83±1.09
ベースラインの排便回数、平均値±SD (回/週)		7.56±3.99
< mITT >		フォゼベル®群 (n=204)
ベースラインの血清リン濃度、平均値±SD (mg/dL)		5.24±0.96
ベースラインの血清補正Ca濃度、平均値±SD (mg/dL)		9.02±0.51
ベースラインのCa×P積、平均値±SD ((mg/dL) ²)		47.22±9.01

BMI : Body Mass Index、ESA : erythropoiesis stimulating agent (赤血球造血刺激因子製剤)、HD : hemodialysis、HDF : hemodiafiltration、HIF-PH : Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase (低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素)

* 投与開始1日目の体重 (透析前)より算出

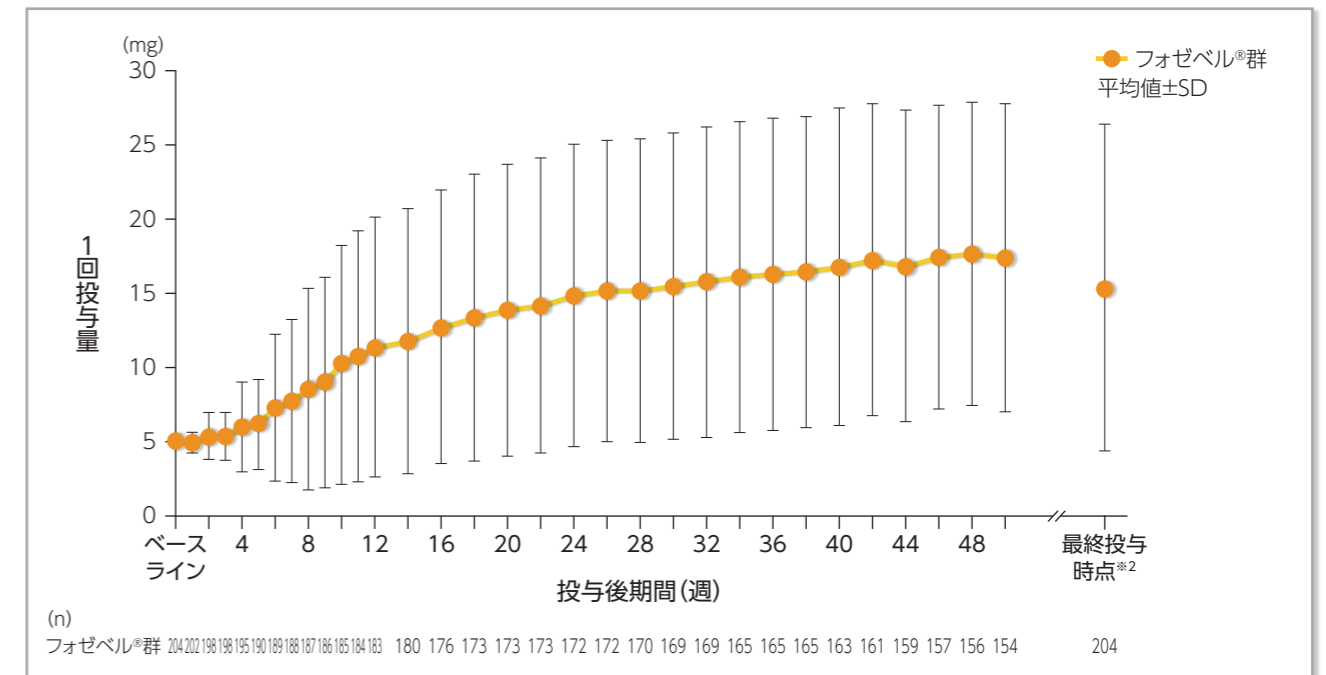
[補足] フォゼベル®の投与量

フォゼベル®の開始用量を1回5mgとし、以後、投与期中のフォゼベル®及びリン吸着薬の用法及び用量については、血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に用量調整基準に従って用量を調整しました^{*1}。

フォゼベル®の1回投与量 (平均値±SD) は、開始用量である5mgから経時的に増加し、投与開始24週後では14.9±10.19mg (172例)、最終処方時点である50週後では17.4±10.40mg (154例) でした。投与開始50週時点で治験を継続していた患者154例の投与量は、0mgが3例 (1.9%)、5mgが37例 (24.0%)、10mgが30例 (19.5%)、20mgが33例 (21.4%)、30mgが51例 (33.1%) でした。また、各患者の投与開始50週後までの最終投与時点の1回投与量 (平均値±SD) は、15.4±11.06mg (204例) でした。

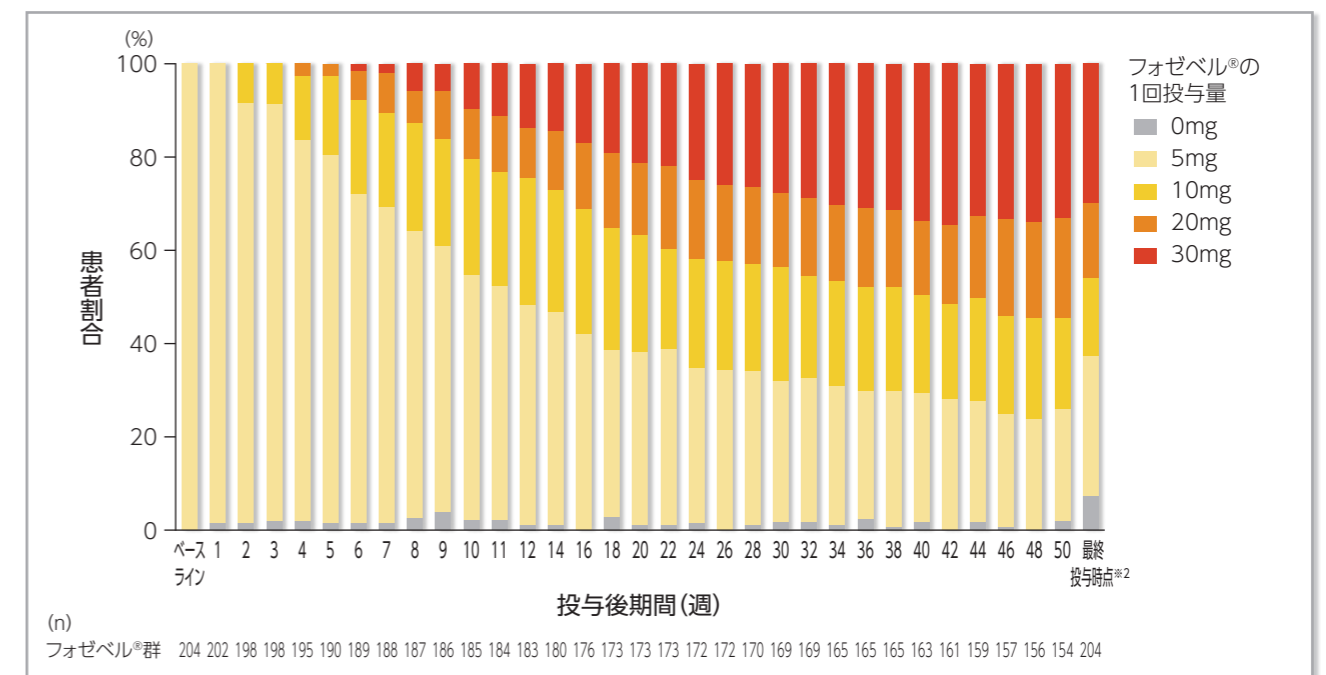
*1 投与方法及び用量調整基準についてはP.43~45をご参照ください。

フォゼベル®の1回投与量の推移 (mITT)



*2 各患者の最終投与時点

投与量別の患者割合の推移 (mITT)



*2 各患者の最終投与時点

安全性

■ 有害事象 (主要評価項目)

- 有害事象は、安全性解析対象集団の212例中204例(96.2%)に発現しました。
主な有害事象は、下痢135例(63.7%)、ワクチン接種合併症42例(19.8%)、発熱37例(17.5%)、挫傷28例(13.2%)、上咽頭炎、背部痛が各20例(9.4%)、シャント狭窄18例(8.5%)、高カリウム血症15例(7.1%)、関節痛13例(6.1%)、COVID-19、四肢痛が各12例(5.7%)でした。
- 重篤な有害事象は、212例中43例(20.3%)に発現しました。
事象別では、COVID-19、シャント閉塞が各7例(3.3%)、狭心症が5例(2.4%)、蜂巣炎、末梢動脈閉塞性疾患が各3例(1.4%)、結腸癌、脳梗塞が各2例(0.9%)、その他の事象は各1例(0.5%)に発現しました。
- 重篤な有害事象のうち、投与中止に至った有害事象は3例(出血性胃潰瘍、脊椎圧迫骨折、プリンツメタル狭心症)が各1例、0.5%)に認められました。
- 本試験において、死亡に至った有害事象が1例(COVID-19)に認められましたが、治験薬との因果関係はないと判定されました。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、非感染性の下痢関連事象、脱水症状関連事象、低ナトリウム血症関連事象について解析を行いました。

- 非感染性の下痢関連有害事象は、212例中142例(67.0%)に発現しました(表)。
事象別では、下痢が135例(63.7%)、軟便が9例(4.2%)、排便回数増加が2例(0.9%)に発現しました。
- 非感染性の下痢関連副作用は、212例中127例(59.9%)に発現しました(表)。
事象別では、下痢が120例(56.6%)、軟便が9例(4.2%)、排便回数増加が2例(0.9%)に発現しました。高度の下痢を発現した症例は2例で、いずれも本剤の投与中止後に回復しました。
- 脱水症状関連の有害事象として、脱水が1例(0.5%)に認められましたが、治験薬との因果関係はないと判定されました。本試験において、低ナトリウム血症関連の有害事象は発現しませんでした。

副作用 (治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象)

- 副作用は、212例中134例(63.2%)に発現しました。
主な副作用は、下痢120例(56.6%)、軟便9例(4.2%)でした。
- 重篤な副作用は、大腸炎、出血性胃潰瘍、憩室穿孔の各1例(0.5%)でした。
- 投与中止に至った副作用は、下痢が9例(4.2%)、出血性胃潰瘍、血便排泄、アシドーシスが各1例(0.5%)でした。
- 本試験において、死亡に至った副作用は認められませんでした。

副作用[※]一覧 (安全性解析対象集団)

※ 治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象

器官別大分類 (SOC)	副作用名 (PT)	フォゼベル [®] 群 (n=212)	
全副作用		134 (63.2)	
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	
胃腸障害	下痢	120 (56.6)	
	軟便	9 (4.2)	
	腹部膨満	2 (0.9)	
	腹痛	2 (0.9)	
	排便回数増加	2 (0.9)	
	腹部不快感	1 (0.5)	
	大腸炎	1 (0.5)	
	出血性胃潰瘍	1 (0.5)	
	血便排泄	1 (0.5)	
	悪心	1 (0.5)	
臨床検査	直腸しぶり	1 (0.5)	
	憩室穿孔	1 (0.5)	
	臨床検査	体重減少	2 (0.9)
	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	4 (1.9)
		低リン血症	3 (1.4)
代謝性アシドーシス		2 (0.9)	
アシドーシス		1 (0.5)	
高カリウム血症		1 (0.5)	
皮膚および皮下組織障害	低アルブミン血症	1 (0.5)	
	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1 (0.5)
血管障害	高血圧	1 (0.5)	

n(%)

MedDRA version 24.1

非感染性の下痢関連有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名 (PT)	非感染性の下痢関連有害事象	非感染性の下痢関連副作用
	フォゼベル [®] 群 (n=212)	フォゼベル [®] 群 (n=212)
非感染性の下痢関連事象	全体	142 (67.0)
	下痢	120 (56.6)
	軟便	9 (4.2)
	排便回数増加	2 (0.9)

n(%)

MedDRA version 24.1

■ 臨床検査値、バイタルサイン、標準12誘導心電図 (主要評価項目)

- 臨床検査項目では、体重減少の2例において治験薬との因果関係ありと判定されました。
- バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)に関連して、高血圧1例が治験薬との因果関係ありと判定されました。
- 12誘導心電図について、投与開始52週の検査で、新たに臨床的に問題のある異常所見が2例の患者で認められました。いずれも治験薬との因果関係はないと判定されました。

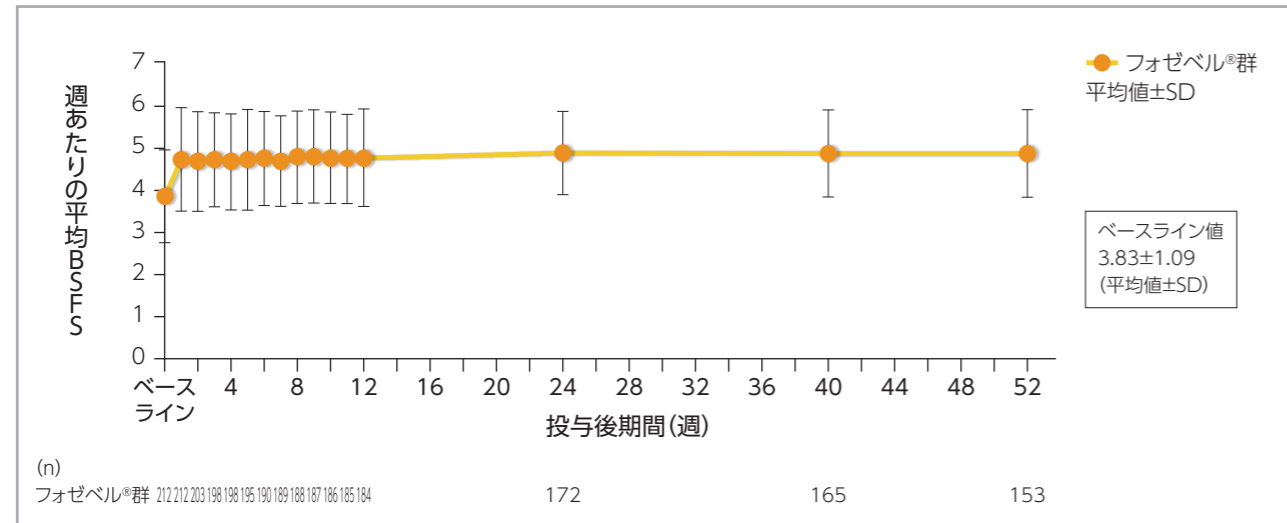
8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休業又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]

■ 排便状況の評価(平均BSFS、排便回数)(その他の評価項目)

週あたりの平均BSFSは、投与開始1週後で4.70 ± 1.22(平均値 ± SD)、1 ~ 52週後で4.64 ~ 4.85(平均値)でした。また、週あたりの排便回数は、投与開始1週後で11.21 ± 8.06回(平均値 ± SD)、1 ~ 52週後で9.33 ~ 11.21回(平均値)でした。

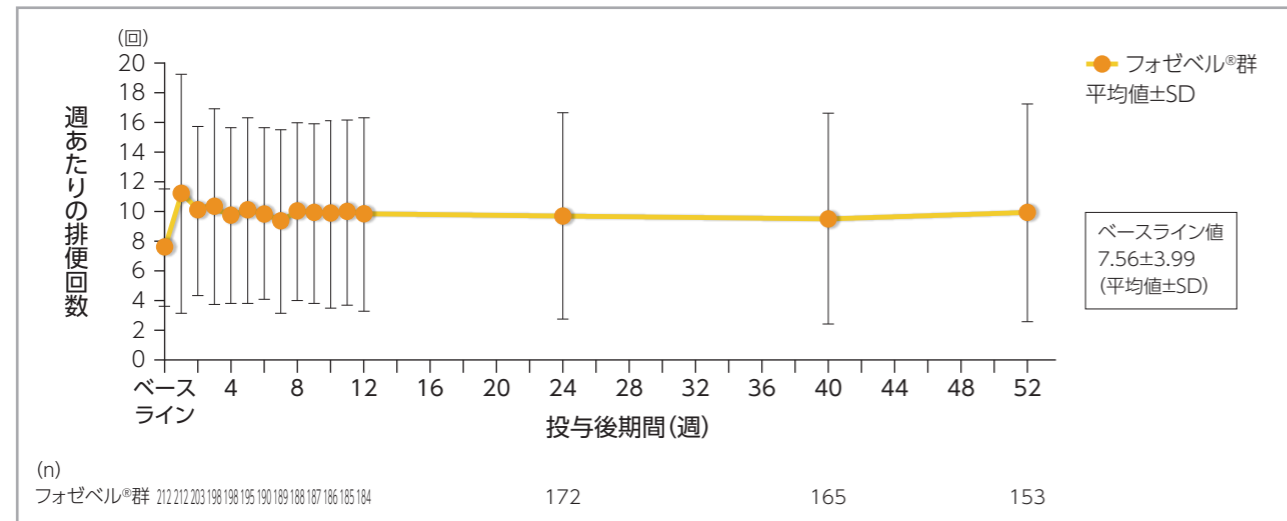
週あたりの平均BSFS* (安全性解析対象集団)



* 患者は毎回、自身でBSFSの7段階スケールを用いて便性状を評価し、解析には週あたりの平均値を用いた。

BSFS(プリストル便性状スケール)についてはP.22をご参照ください。

週あたりの排便回数(安全性解析対象集団)

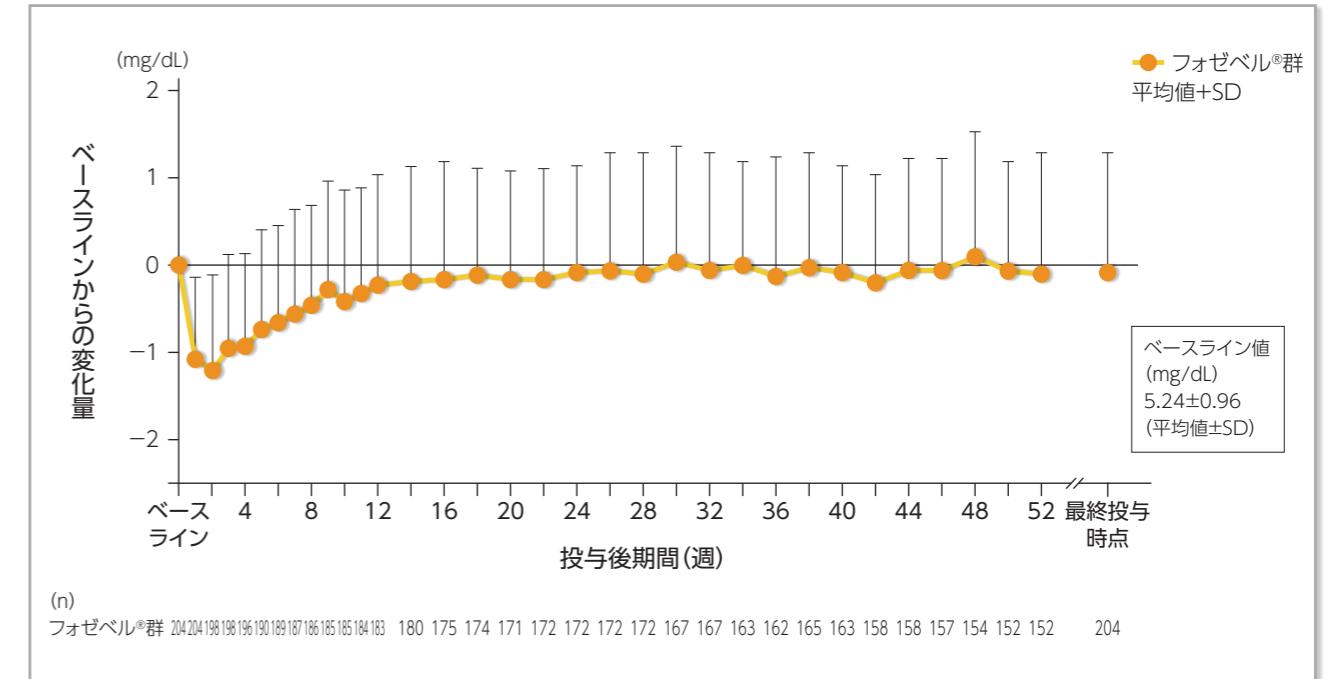


有効性

■ 各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(その他の副次評価項目)

投与中のフォゼベル®及びリン吸着薬の用法及び用量について、血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に用量調整基準に従って用量を調整したところ、血清リン濃度のベースラインからの変化量(平均値 ± SD)は、投与開始2週後で-1.23 ± 1.12mg/dL、26週後で-0.06 ± 1.34mg/dL、52週後で-0.08 ± 1.37mg/dL、各患者の最終評価時点で-0.08 ± 1.37mg/dLでした。

各評価時点における血清リン濃度のベースラインからの変化量(mITT)



フォゼベル®及びリン吸着薬の用量については、血清リン濃度を一定範囲内(管理目標範囲)に管理することを目標に用量調整基準に従って調整し、可能な限りリン吸着薬をフォゼベル®に切り替えることを検討した。

本試験における血清リン濃度(mg/dL)の管理目標範囲

血清リン濃度のベースライン値が6.0以下の場合 ➡ ベースライン値 ± 0.5以内(ただし6.0以下)
 血清リン濃度のベースライン値が6.1以上の場合 ➡ 5.5以上6.0以下

投与方法及び用量調整基準についてはP.43~45をご参照ください。

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

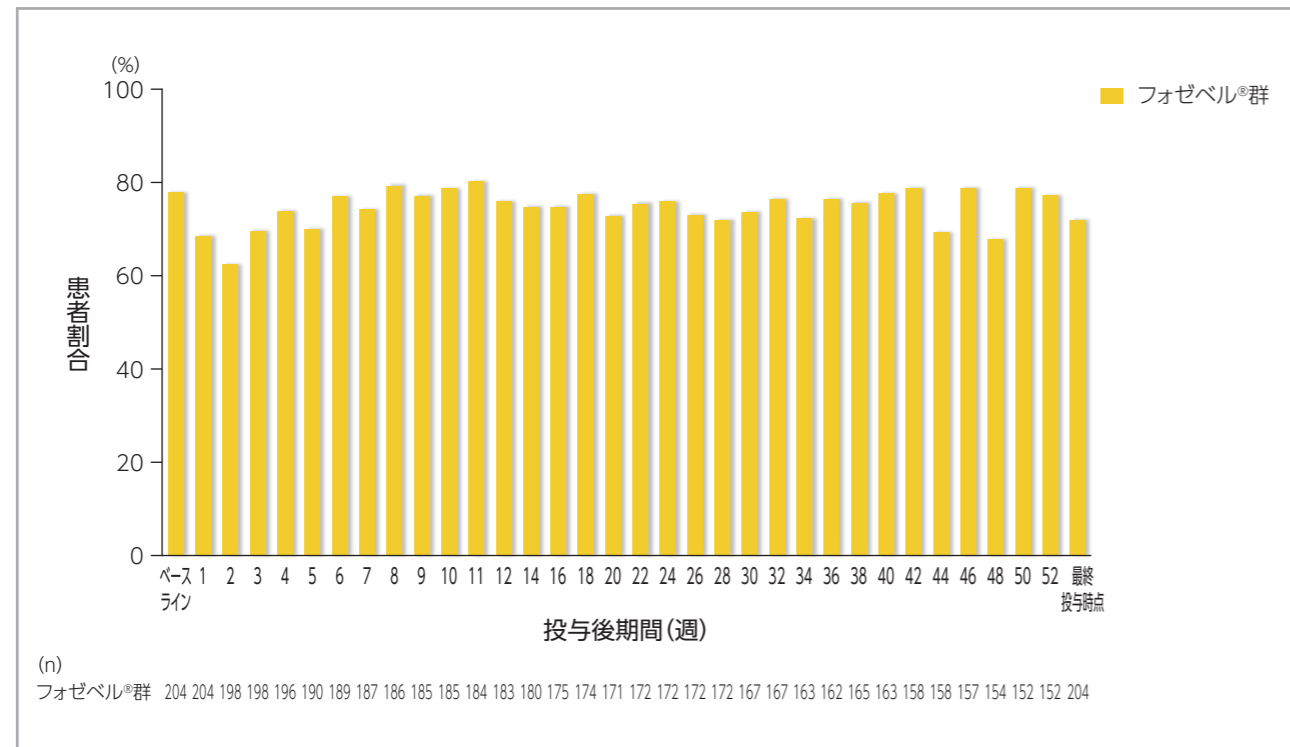
8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渴や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休業又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]

■ 各評価時点における血清リン濃度の管理目標値の達成割合(その他の副次評価項目)

①管理目標値：3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下

血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合は、ベースラインで77.9%(204例中159例)、投与開始26週後で73.3%(172例中126例)、52週後で77.6%(152例中118例)、各患者の最終評価時点で72.1%(204例中147例)であり、投与開始1～52週後の期間では62.6～80.4%でした。

各評価時点における血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下)を達成した患者の割合(mITT)



②管理目標値：3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下

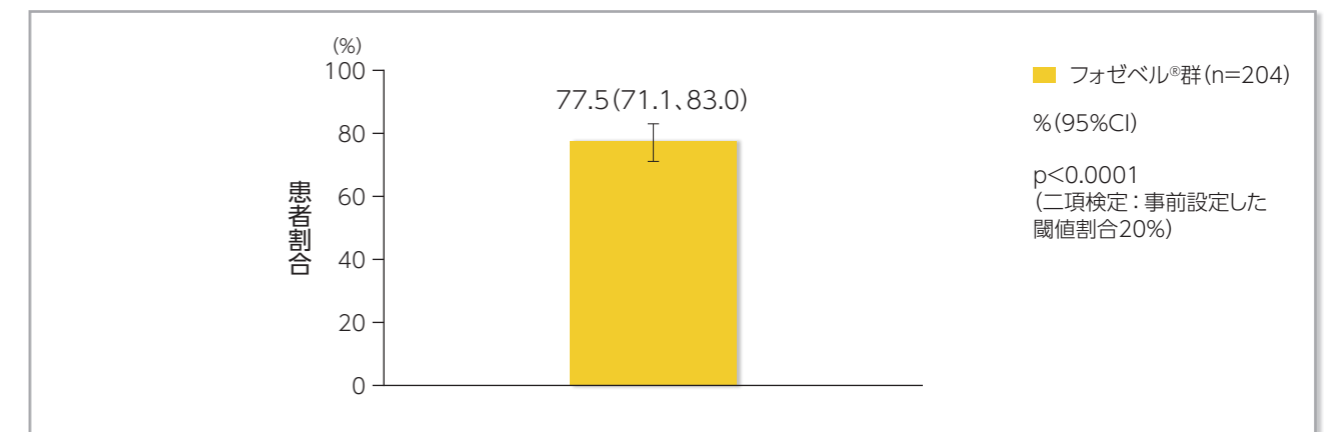
血清リン濃度の管理目標値(3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下)を達成した患者の割合は、ベースラインで59.8%(204例中122例)、投与開始26週後で65.7%(172例中113例)、52週後で63.2%(152例中96例)、各患者の最終評価時点で59.3%(204例中121例)であり、投与開始1～52週後の期間では55.2～73.9%でした。

■ 【参考情報】フォゼベル®とリン吸着薬の合計1日処方錠数がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合

①最終評価時点の直近3週間における達成割合(重要な副次評価項目)

リン吸着薬から切り替えながらフォゼベル®を52週間投与したときの服薬負荷に関する評価を実施しました。投与開始52週後までの最終評価時点の直近3週間におけるフォゼベル®とリン吸着薬の合計1日処方錠数(平均値)が、ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合は、77.5%でした(204例中158例、95%CI: 71.1、83.0%、 $p < 0.0001$: 二項検定、事前設定した閾値割合20%)。

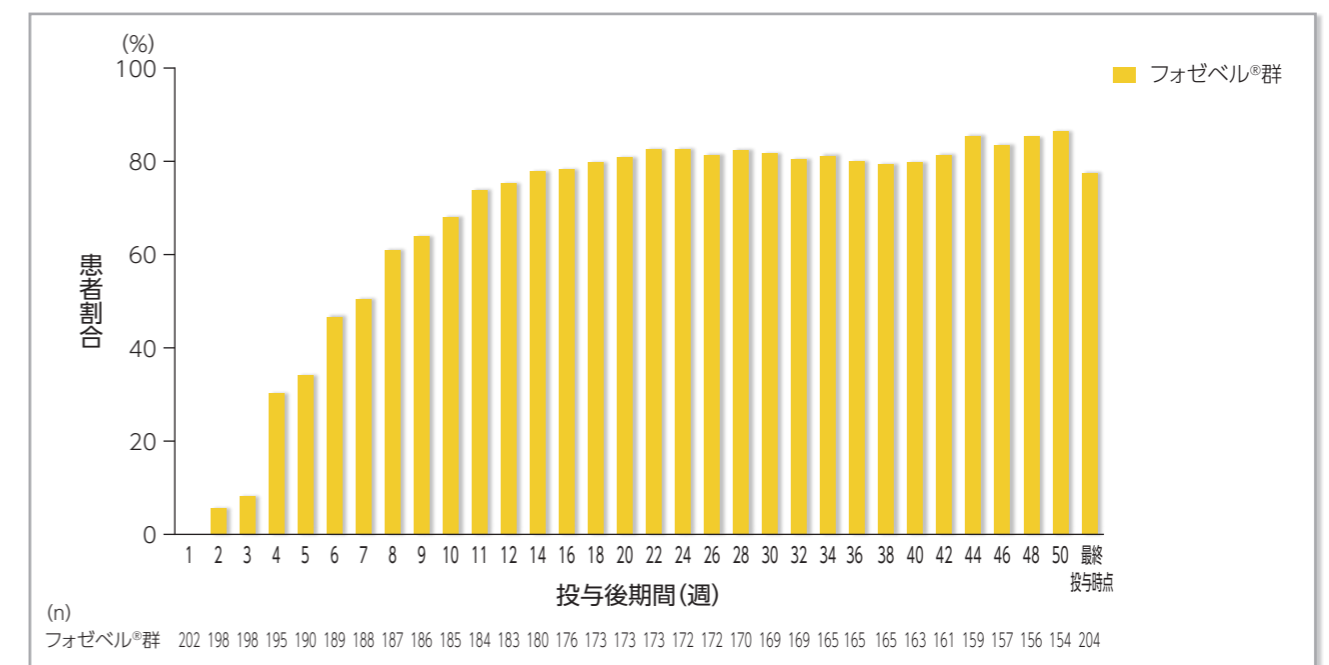
最終評価時点の直近3週間におけるフォゼベル®とリン吸着薬の合計1日処方錠数(平均値)がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合(mITT)



②各評価時点*における達成割合(その他の副次評価項目)

投与開始52週後までの各評価時点におけるフォゼベル®とリン吸着薬の合計1日処方錠数(平均値)が、ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合は、投与開始26週後では81.4%(172例中140例)、50週後では86.4%(154例中133例)、各患者の最終評価時点では77.5%(204例中158例)でした。

各評価時点*におけるフォゼベル®とリン吸着薬の合計1日処方錠数(平均値)がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から30%以上減少を達成した患者の割合(mITT)



* 各最大透析間隔後の透析日の評価時点

■【参考情報】リン吸着薬の1日処方錠数がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から100%減少^{※1}を達成した患者の割合

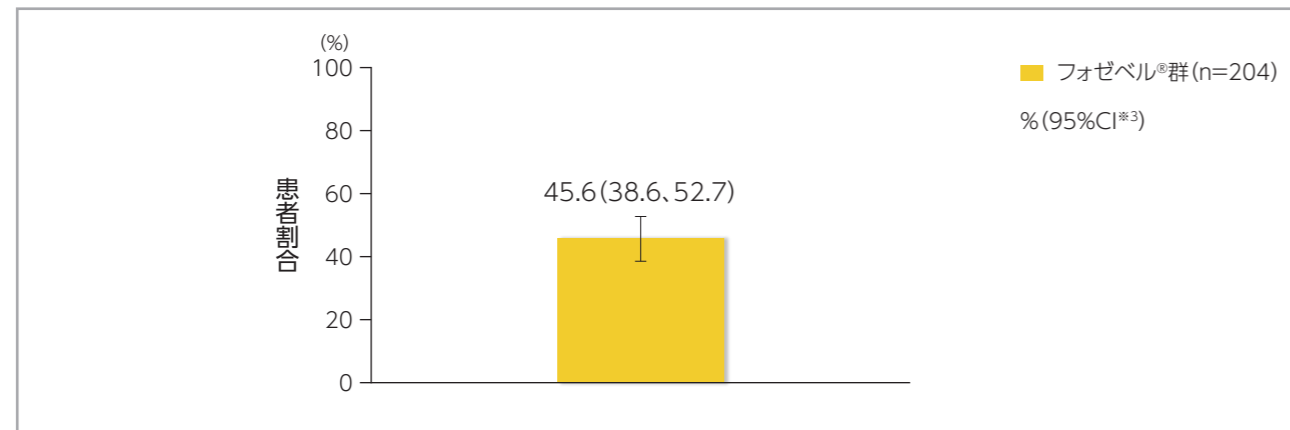
※1 リン吸着薬からフォゼベル[®]への完全切替え

①最終評価時点の直近3週間における達成割合(重要な副次評価項目に関する事後解析^{※2})

投与開始52週後までの最終評価時点の直近3週間におけるリン吸着薬の1日処方錠数(平均値)が、ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から100%減少(リン吸着薬からフォゼベル[®]への完全切替え)を達成した患者の割合は、45.6%(204例中93例、95%CI: 38.6、52.7%)でした。

※2 データ固定前に解析計画された評価項目

最終評価時点の直近3週間におけるリン吸着薬の1日処方錠数(平均値)がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から100%減少を達成した患者の割合(mITT)

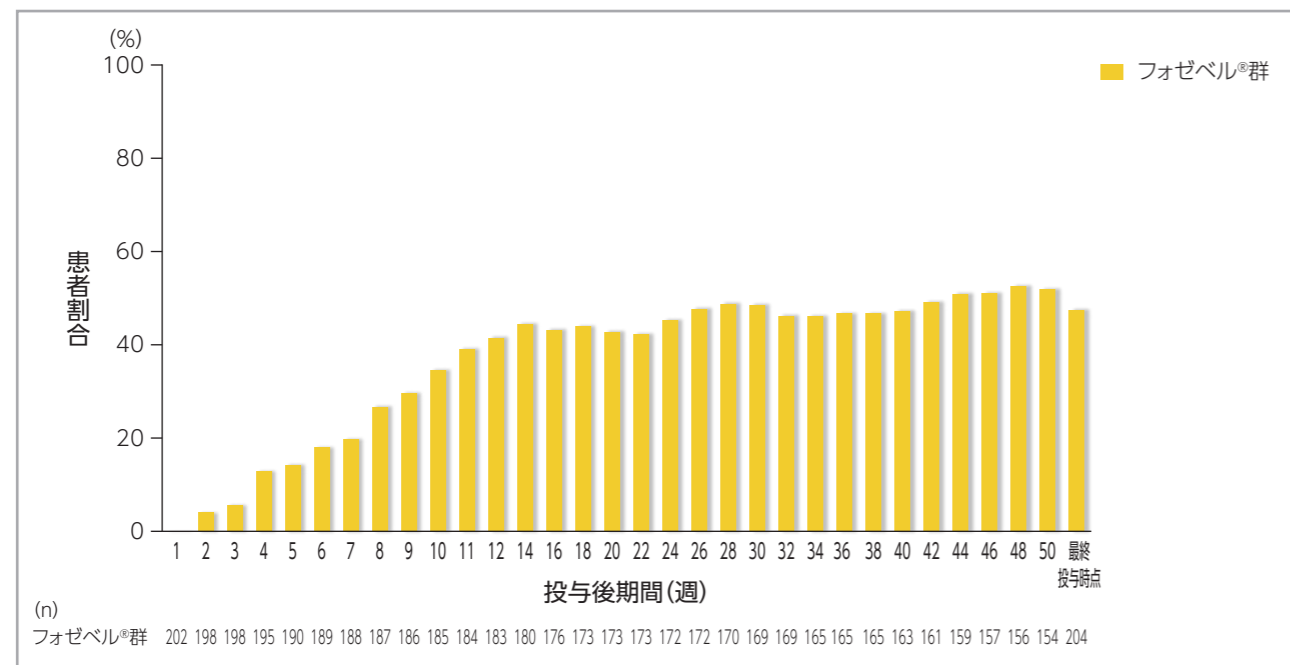


※3 Clopper-Pearsonの正確な95%CI

②各評価時点^{※4}における達成割合(その他の副次評価項目)

投与開始52週後までの各評価時点におけるリン吸着薬の1日処方錠数(平均値)が、ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から100%減少(リン吸着薬からフォゼベル[®]への完全切替え)を達成した患者の割合は、投与開始26週後では47.7%(172例中82例)、50週後では51.9%(154例中80例)、各患者の最終評価時点では47.5%(204例中97例)でした。

各評価時点^{※4}におけるリン吸着薬の1日処方錠数(平均値)がベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数から100%減少を達成した患者の割合(mITT)



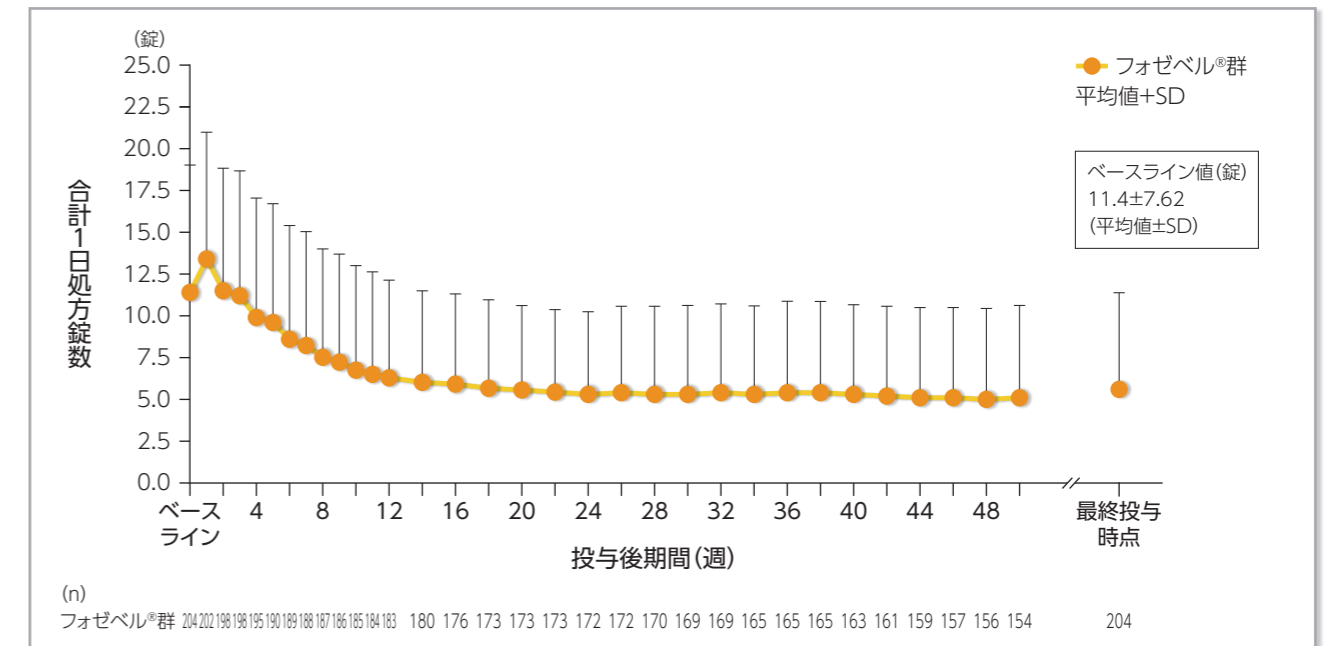
※4 各最大透析間隔後の透析日の評価時点

■【参考情報】フォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方錠数及び合計1日処方薬体積(その他の副次評価項目)

①合計1日処方錠数

ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方錠数(平均値±SD)は11.4±7.62錠で、各評価時点で治験を継続していた患者におけるフォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方錠数は、投与開始26週後で5.4±5.17錠(172例)、50週後(最終処方時点)で5.1±5.50錠(154例)でした。

各評価時点[※]におけるフォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方錠数(mITT)

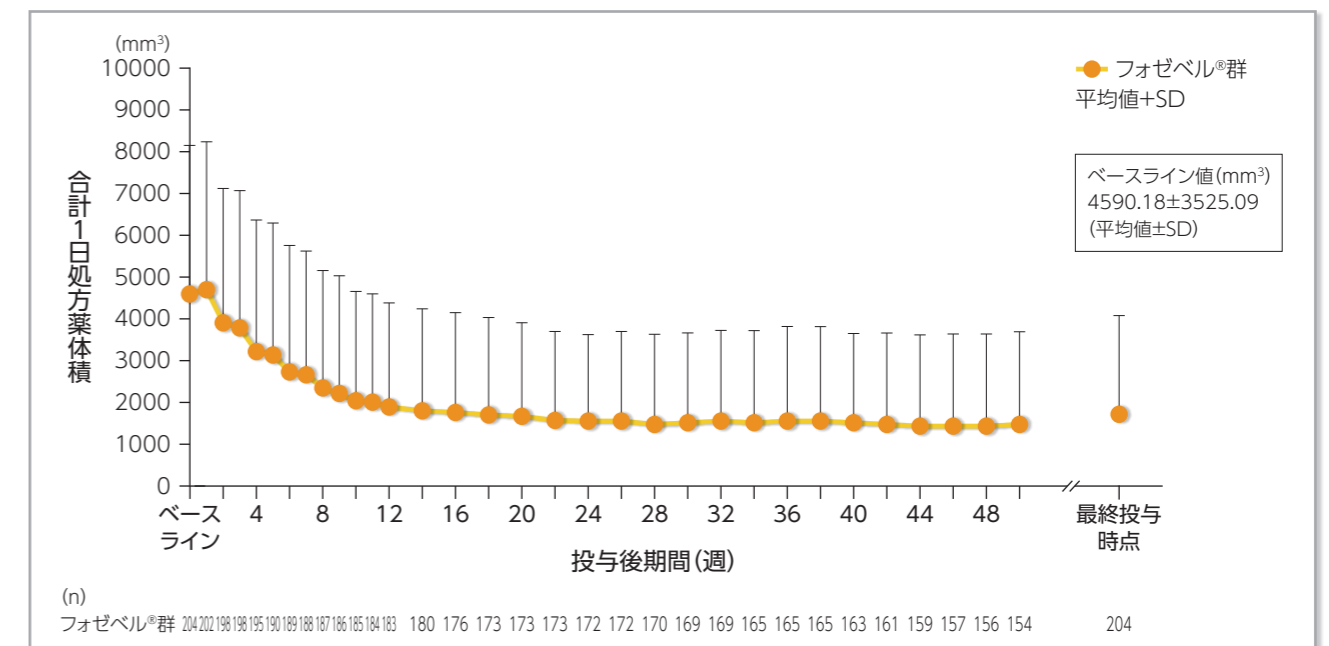


※ 各最大透析間隔後の透析日の評価時点

②合計1日処方薬体積

ベースラインにおけるリン吸着薬の1日処方薬体積(平均値±SD)は4590.18±3525.09mm³で、各評価時点で治験を継続していた患者におけるフォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方薬体積は、投与開始26週後で1567.91±2133.99mm³(172例)、50週後で1486.79±2208.02mm³(154例)でした。

各評価時点[※]におけるフォゼベル[®]とリン吸着薬の合計1日処方薬体積(mITT)



※ 各最大透析間隔後の透析日の評価時点

1 血中濃度

(1) 単回投与(健康成人)^{1,2)}

健康成人に、フォゼベル®168mg^{*}(カプセルによる投与)を食直前に単回経口投与したところ、30サンプル中28サンプルで血漿中テナパノール濃度(テナパノール塩酸塩換算)が定量下限(0.5ng/mL)未満でした。定量可能であった2サンプルの血漿中濃度は投与後4時間時点でそれぞれ0.581及び0.698ng/mLでした。

【対象と方法】健康成人男女6例に、フォゼベル®168mg^{*}(テナパノール塩酸塩として180mg、カプセルによる投与)を朝食の直前(朝食の5～10分前)に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

※ 用法及び用量外

(2) 反復投与(健康成人)^{1,2)}

健康成人に、フォゼベル®14^{*}、28^{*}、56^{*}及び84^{*}mg(カプセルによる投与)を1日2回食直前に7日間反復経口投与したところ、240サンプルのうち239サンプルで血漿中テナパノール濃度(テナパノール塩酸塩換算)が定量下限(0.5ng/mL)未満でした。定量可能であった1サンプルの血漿中濃度は、56mg^{*}投与の1日目の投与後4時間時点で0.510ng/mLでした。

【対象と方法】健康成人男女48例(各群12例)に、フォゼベル®14^{*}、28^{*}、56^{*}及び84^{*}mg(テナパノール塩酸塩として15、30、60及び90mg、カプセルによる投与)を1日2回食直前(朝食及び夕食の5～10分前)に7日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。

※ 用法及び用量外

(3) 反復投与(血液透析施行中の末期腎不全患者)(外国人データ)^{3,4)}

血液透析施行中の末期腎不全患者に、フォゼベル®(1回42mg^{*}を開始用量として1回投与量を28^{*}、14^{*}、4.7^{*}mgで1段階ずつ漸減可能)を1日2回反復経口投与したところ、390サンプル中387サンプルで血漿中テナパノール濃度(テナパノール塩酸塩換算)が定量下限(0.5ng/mL)未満でした。定量可能であった3サンプルの血漿中濃度は0.54～0.96ng/mLの範囲でした。

【対象と方法】血液透析施行中の末期腎不全患者(成人男女)45例にフォゼベル®[1回42mg^{*}(テナパノール塩酸塩として45mg)を開始用量として1回投与量を28^{*}、14^{*}、4.7^{*}mg(同30、15、5mg)で1段階ずつ漸減可能]を1日2回反復経口投与したときの薬物動態を検討した。

※ 用法及び用量外

(4) 肝機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ)⁵⁾

肝機能正常成人及び中等度肝機能障害患者に、フォゼベル®100mg^{*}を絶食下で単回経口投与したところ、血漿中テナパノールは、肝機能正常成人及び中等度肝機能障害患者において、それぞれ3/10例(0.523～1.09ng/mL)及び6/10例(0.509～3.41ng/mL)で検出されました。

正常な肝機能及び中等度肝機能障害を有する成人男女における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
正常(n=10)	0.830 ^b (24.1)	0.50 ^b (0.50、1.00)	NC	NC	NC
中等度障害(n=10)	1.27 ^c (69.0)	1.25 ^c (0.50、4.00)	NC	3.70 ^b (149)	NC

幾何平均値(幾何CV%)

a: 中央値(最小値、最大値)、b: n=3、c: n=6

NC: 算出不能

【対象と方法】肝機能正常成人10例及び中等度肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者(成人男女)10例に、フォゼベル®100mg^{*}を絶食下(1晩、少なくとも10時間)で単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

※ 用法及び用量外

国内における承認剤形は錠剤である。

4. 効能又は効果 透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

6. 用法及び用量

通常、成人にはテナパノールとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。

2 吸収

(1)細胞膜透過性 (*in vitro*)⁶⁾

イヌ腎臓尿管上皮 (MDCK) 細胞単層膜を用いてテナパノルの細胞膜透過性を評価したところ、テナパノルの見かけの膜透過係数 (P_{app} 、平均値) は、頂端膜側 pH7.4 のとき、頂端膜側から基底膜側方向及び基底膜側から頂端膜側方向のいずれも $0.01 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ 未満であり、頂端膜側 pH6.5 のとき、頂端膜側から基底膜側方向は $0.01 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ 未満、基底膜側から頂端膜側方向は $0.02 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ でした。

(2)消化管での吸収率 (外国人データ)⁷⁾

健康成人男性 8 例に、¹⁴C-テナパノル塩酸塩 15.2mg^{*} (11.1MBq) を絶食下 (1 晩) で単回経口投与し、経口投与された放射能に対する尿中排泄率から推定したところ、消化管での吸収率は約 9% でした。

※ 用法及び用量外

3 分布

(1)血漿蛋白結合率 (*in vitro*)⁸⁾

In vitro におけるテナパノルのヒト血漿蛋白非結合型率は $100 \mu \text{mol/L}$ の濃度において 0.003% でした。

(2)組織分布 (ラット)⁹⁾

雄性有色ラット及び雄性アルビノラット (各 1 例/時点) に、¹⁴C-テナパノル塩酸塩を 1mg/kg (90.7 ~ 94.2 $\mu \text{Ci/kg}$) の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価したところ、両系統ともに消化管の内容物で高い放射能が検出され、それぞれ投与後 168 及び 48 時間までにすべての組織で放射能は定量下限 (10.2ng eq.¹⁴C-テナパノル/g) 未満となりました。

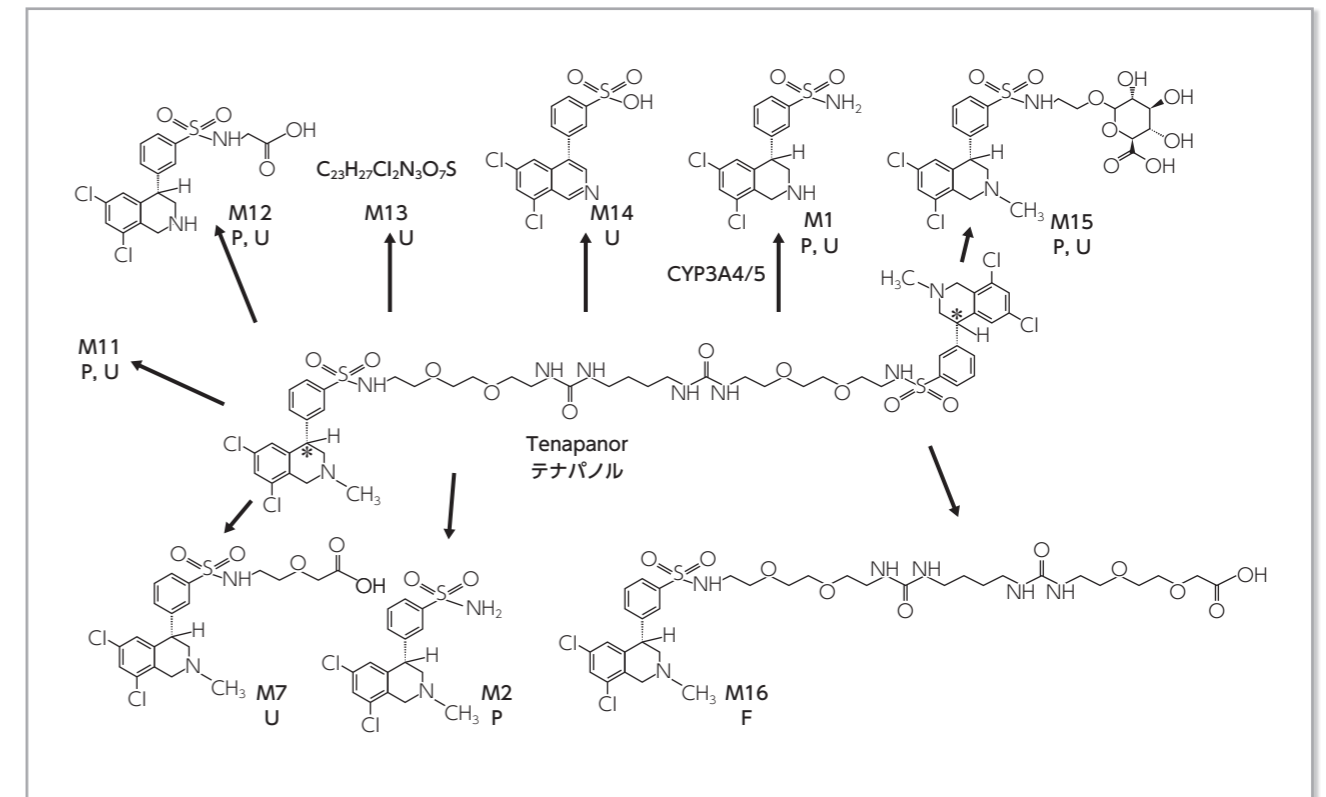
4 代謝

(1)テナパノルの推定代謝経路 (外国人データ)⁷⁾

健康成人男性 8 例に、¹⁴C-テナパノル塩酸塩 15.2mg^{*} (11.1MBq) を絶食下 (1 晩) で単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物を分析したところ、9 種類の代謝物が検出されました。血漿には 5 種類の代謝物 (M1、M2、M11、M12 及び M15) が検出され、M1 が血漿中総放射能の 16% を占め、その他の代謝物はいずれも 10% 未満でした。生成した代謝物はいずれも酸化的 *N*-又は *O*-脱アルキル化体と考えられました。

※ 用法及び用量外

ヒトにおけるテナパノルの推定代謝経路



* : ¹⁴C 標識位置
P : 血漿中代謝物、U : 尿中代謝物、F : 糞中代謝物

(2)代謝酵素 (*in vitro*)¹⁰⁾

テナパノル ($2 \mu \text{mol/L}$) を各 CYP 分子種のリコンビナント蛋白質 (100pmol/mL) と反応させ、代謝酵素を同定し、寄与率を算出したところ、CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与率 (平均値) はそれぞれ 56.8% 及び 39.8% であり、テナパノルの主代謝酵素は CYP3A であると考えられました。

6. 用法及び用量

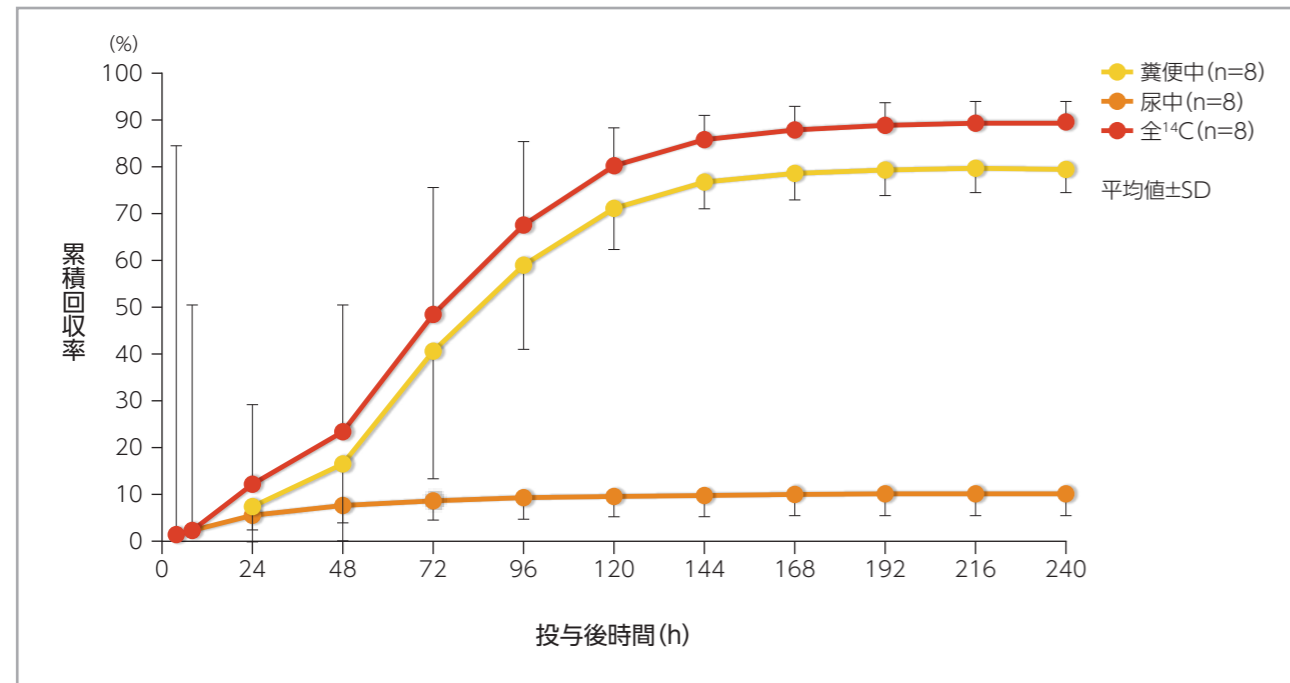
通常、成人にはテナパノルとして 1 回 5mg を開始用量とし、1 日 2 回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 回 30mg とする。

5 排泄(外国人データ)⁷⁾

健康成人男性8例に、¹⁴C-テナパノル塩酸塩 15.2mg^{*}(11.1MBq)を絶食下(1晩)で単回経口投与したところ、投与後240時間までの放射能の尿及び糞便中排泄率は、それぞれ投与量の8.99%及び79.3%でした。投与後144時間までの尿中には未変化体は検出されず、投与後144時間までの未変化体の糞便中排泄率は投与量の65.3%でした。

※ 用法及び用量外

総放射能の累積回収率



6 薬物相互作用

(1) エナラプリルマレイン酸塩 (OATP2B1 基質薬) (外国人データ)¹¹⁾

フォゼベル[®]とOATP2B1基質薬であるエナラプリルマレイン酸塩との併用は、エナラプリルマレイン酸塩の血中濃度が低下する可能性があるため「併用注意」として設定しました。

健康成人男女25例に、フォゼベル[®]30mgを1日2回(朝食/夕食前30分以内)11日間反復経口投与し、併用投与としてエナラプリルマレイン酸塩20mgを絶食下で単回経口投与したところ、エナラプリルマレイン酸塩単独投与時に対するフォゼベル[®]併用投与時のエナラプリルマレイン酸塩のAUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ36.15、38.92及び30.95%でした。エナラプリラト(エナラプリルマレイン酸塩の活性代謝物)のAUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ47.90、49.65及び32.11%でした。

(2) その他の薬剤

① オメプラゾール(胃内pHを上昇させる薬剤) (外国人データ)¹²⁾

健康成人男女18例に、オメプラゾール20mgを1日2回反復経口(フォゼベル[®]投与1時間前)投与し、併用投与としてフォゼベル[®]156mg^{**2}を1日2回(朝食/夕食開始5~10分前)4日間反復経口投与したところ、オメプラゾール併用時ではオメプラゾール非併用時と比較して、薬力学的指標である糞便中ナトリウム排泄量は低下し、薬力学的作用(消化管でのナトリウム吸収阻害作用)が減弱することが示唆されました。

※1 テナパノル遊離塩基(有効成分: テナパノル塩酸塩) ※2 用法及び用量外

② イトラコナゾール(CYP3A阻害薬) (外国人データ)¹³⁾

健康成人男女14例に、イトラコナゾール200mgを1日1又は2回を計5日間反復経口投与し、併用投与としてフォゼベル[®]50mg^{*}を絶食下で単回経口投与したところ、フォゼベル[®]単回単独投与時と同様に、テナパノルの全身曝露はほとんど認められませんでした。

※ 用法及び用量外

③ ミダゾラム(CYP3A基質薬)及びセファドロキシル^{*}1 (PEPT1基質薬) (外国人データ)¹⁴⁾

健康成人男女28例に、フォゼベル[®]50mg^{**2}を1日2回(朝食/夕食開始5~10分前)14日間反復経口投与し、併用投与としてミダゾラム7.5mg又はセファドロキシル500mgを絶食下(朝食開始5~10分前)で単回経口投与したところ、ミダゾラム及びセファドロキシルのC_{max}及びAUC_{0-∞}は併用有無で同程度でした。

※1 国内未承認 ※2 用法及び用量外

④ ジゴキシシン(P-gp基質薬)及びワルファリンカリウム(CYP2C9基質薬) (外国人データ)¹¹⁾

健康成人男女25又は14例に、フォゼベル[®]30mgを1日2回(朝食/夕食前30分以内)11日間反復経口投与し、併用投与としてジゴキシシン0.25mg又はワルファリンカリウム10mgを絶食下で単回経口投与したところ、ジゴキシシン及びワルファリンカリウムのC_{max}及びAUCは併用有無で同程度でした。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。

1 作用機序

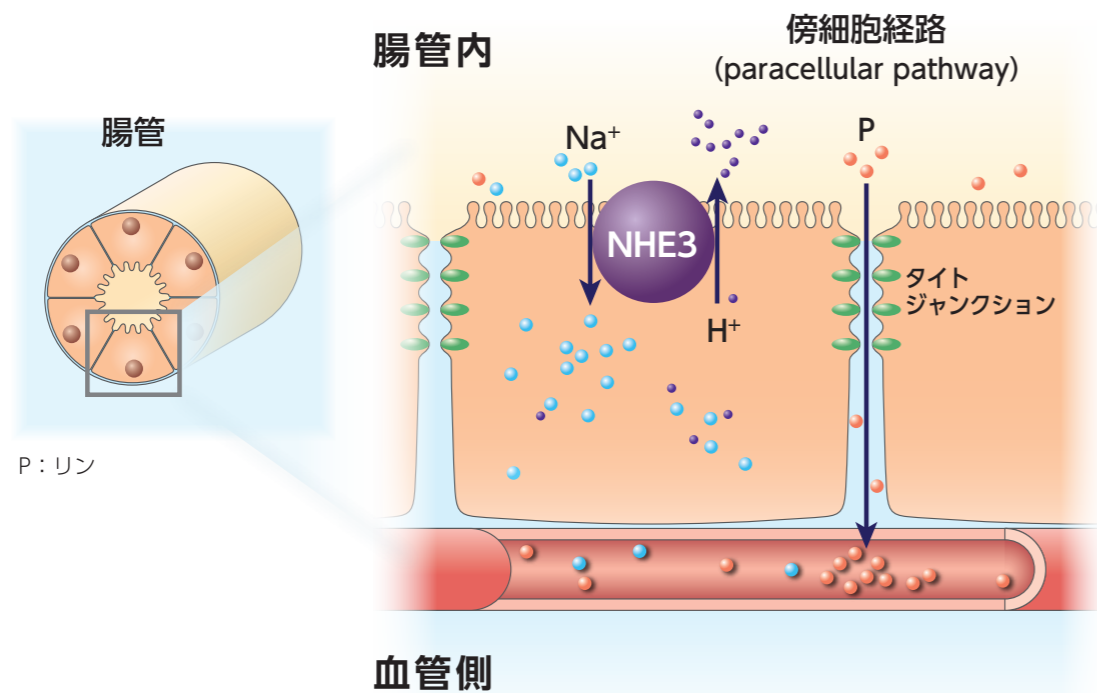
テナパノル塩酸塩は、腸管上皮細胞の頂端膜に発現するNHE3を阻害し、細胞膜におけるナトリウムイオン(Na^+)とプロトン(H^+)の交換輸送を阻害します^{1,2)}。この結果、細胞内のpHが低下し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性が低下することで、腸管からのリン吸収が低下します^{3~5)}。これにより、テナパノル塩酸塩は、高リン血症患者の血中リン濃度を低下させます。

NHE3 : Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (Na^+/H^+ 交換輸送体 3)

NHE3の役割(通常の状態)

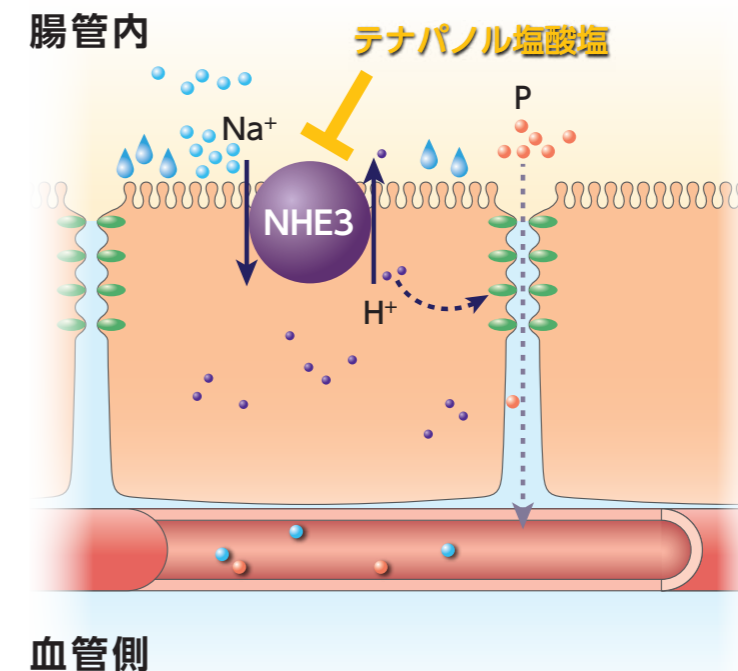
NHE3は、主に腸管上皮細胞の頂端膜に発現する Na^+/H^+ 交換輸送体であり、 Na^+ と体液量のバランスの維持において中心的な役割を担っています⁶⁾。 Na^+/H^+ 交換は、 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換と密接に共役しており、腸内のpH恒常性を維持しながら、電気的中性の NaCl 及び水分の吸収を促します⁷⁾。

食事により摂取されたリンは、小腸で傍細胞経路(paracellular pathway)と経細胞経路(transcellular pathway)*を介して吸収されますが、ヒトの生理的な腸管内腔リン濃度においては、主に傍細胞経路によって吸収されます^{3,8,9)}。傍細胞経路による受動的なリン吸収は小腸上皮細胞のタイトジャンクションを介して行われ¹⁰⁾、リンが電気化学的勾配に依存して細胞間隙を通過します。



テナパノル塩酸塩の作用機序

テナパノル塩酸塩は腸管上皮細胞の頂端膜に発現するNHE3を選択的に阻害することで消化管からの Na^+ の吸収を低下させ、腸管上皮細胞内の H^+ 濃度を上昇させます^{1,2)}。その結果、細胞内pHの低下により傍細胞透過性の指標である経上皮電気抵抗が増加し、細胞間隙のリン透過性が低下すると考えられます^{3~5)}。また、消化管からの Na^+ の吸収低下に伴い水分の吸収が抑制され、腸内の水分量が増加する可能性が示唆されています¹²⁾。



* 経細胞経路によるリン吸収は、主にナトリウム依存性リン酸共輸送体2b(Sodium-dependent phosphate co-transporter type 2b, NaPi2b)を介して行われますが^{10,11)}、腸管内腔のリン濃度が正常である場合、NaPi2bの輸送能は飽和しているため、消化管におけるリン吸収は主に傍細胞経路により行われます^{3,8,9)}。

3) King AJ, et al.: Sci Transl Med 10: eaam6474, 2018 をもとに作成

4. 効能又は効果
透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

2 非臨床試験

(1) ヒト NHE3 活性に対する作用 (*in vitro*)¹⁾

ヒト NHE3 を安定発現させた PS120 細胞を用いたプレインキュベーション試験及び持続試験において、テナパノル塩酸塩は NHE3 活性を阻害し、 pIC_{50} 値はそれぞれ 8.9 及び 7.9 でした。一方、M1 (テナパノル塩酸塩の代謝物) は NHE3 活性を阻害しませんでした (pIC_{50} 値 < 5.0)。

PS120 細胞：ハムスター肺由来線維芽細胞株
 pIC_{50} 値：50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) の負の対数値

【方法】ヒト NHE3 を安定発現させた PS120 細胞にテナパノル塩酸塩 0 ~ 1 μ mol/L 又は M1 0 ~ 10 μ mol/L を添加し、一定時間処置した後、NHE3 活性を測定した (プレインキュベーション試験)。また、処置後それらを除去し、NHE3 活性を測定した (持続試験)。NHE3 活性は、一過性に酸性化させた細胞の細胞内 pH 回復速度を指標として評価した。

(2) ラット NHE3 活性に対する作用 (*in vitro*)²⁾

ラット NHE3 を一過性に発現させた OK 細胞を用いたプレインキュベーション試験及び持続試験において、テナパノル塩酸塩は NHE3 活性を阻害し、 pIC_{50} 値はそれぞれ 8.9 及び 7.7 でした。一方、M1 (テナパノル塩酸塩の代謝物) は NHE3 活性を阻害しませんでした (pIC_{50} 値 < 5.0)。

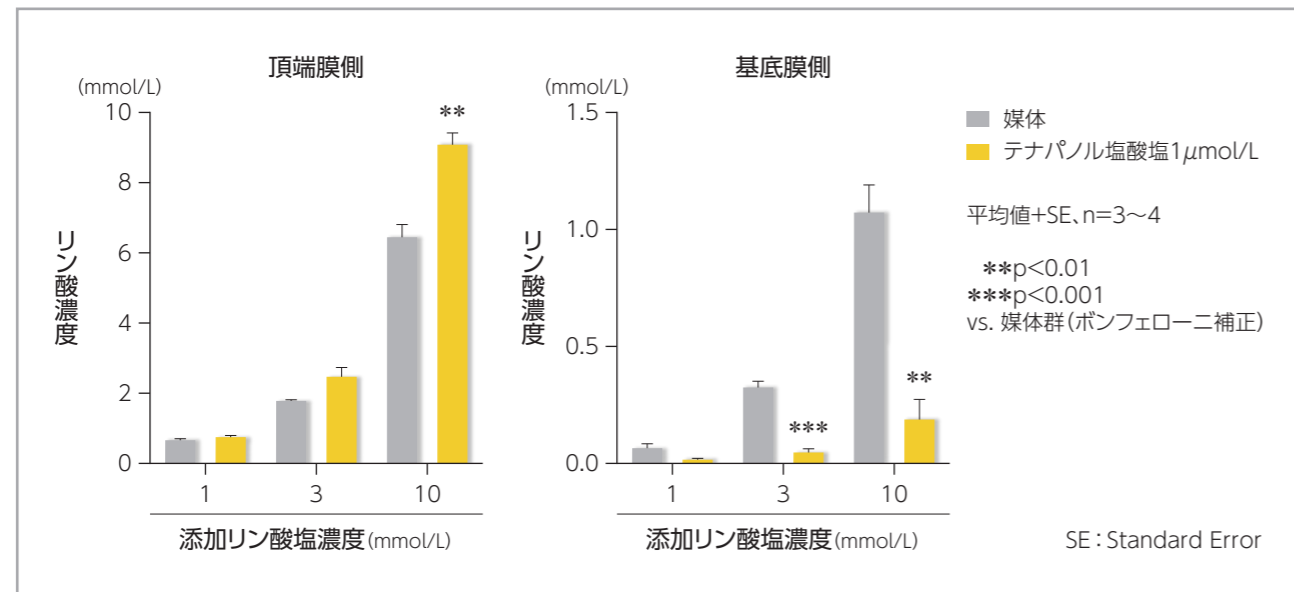
OK 細胞：オボッサム腎臓由来細胞株
 pIC_{50} 値：50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) の負の対数値

【方法】ラット NHE3 を一過性に発現させた OK 細胞にテナパノル塩酸塩 0 ~ 1 μ mol/L 又は M1 0 ~ 10 μ mol/L を添加し、一定時間処置した後、NHE3 活性を測定した (プレインキュベーション試験)。また、処置後それらを除去し、NHE3 活性を測定した (持続試験)。NHE3 活性は、一過性に酸性化させた細胞の細胞内 pH 回復速度を指標として評価した。

(3) リン吸収抑制作用の機序解析 (*in vitro*)⁴⁾

単層培養したヒト小腸上皮細胞の頂端膜側にリン酸塩 1、3、10 mmol/L 存在下でテナパノル塩酸塩 1 μ mol/L を添加し、頂端膜側から基底膜側へのリン透過性を検討しました。その結果、テナパノル塩酸塩の添加によりリン酸塩 3 mmol/L 及び 10 mmol/L で基底膜側のリン酸濃度が有意に低下しました (vs. 媒体群、ボンフェローニ補正)。以上より、テナパノル塩酸塩がリンの傍細胞経路による輸送を阻害することが示されました。

ヒト小腸上皮細胞におけるリン吸収に対する作用

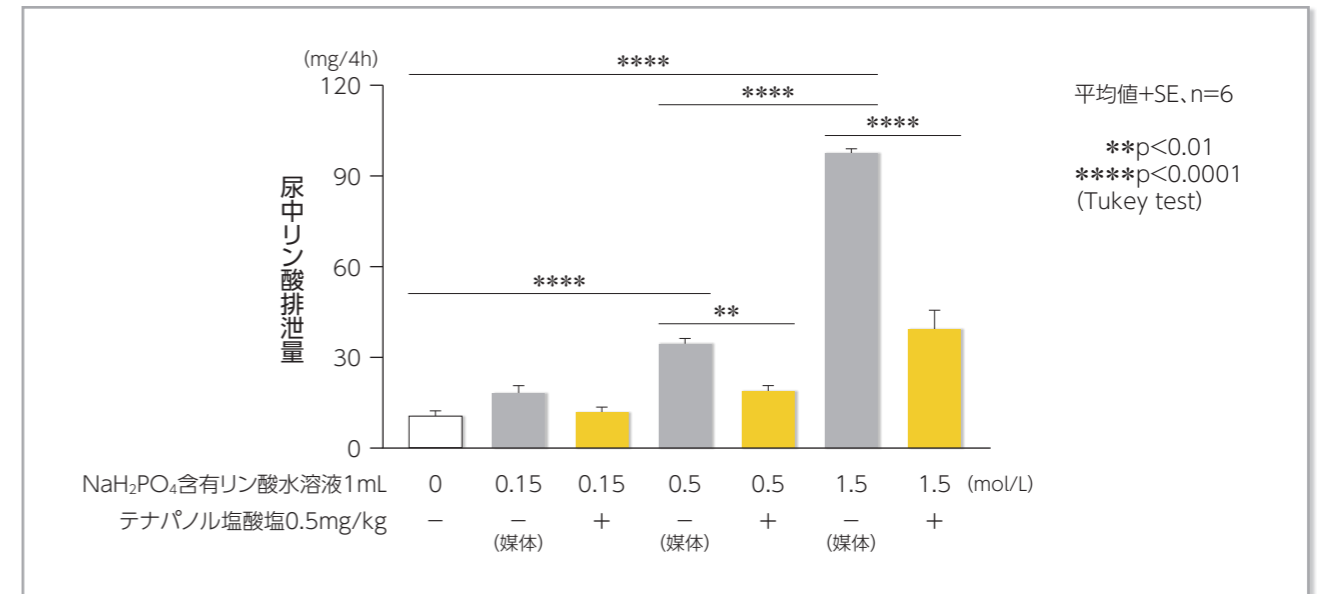


【方法】単層培養したヒト十二指腸上皮細胞の頂端膜側にリン酸塩 1、3、10 mmol/L (ヒトの生理的な腸管内腔リン濃度に相当) 及びテナパノル塩酸塩 1 μ mol/L 又は媒体 (0.01% DMSO) を添加して 6 時間培養し、頂端膜側及び基底膜側の培地中リン酸濃度を測定した。

(4) リン吸収低下作用の機序解析 (ラット)⁵⁾

ラットにテナパノル塩酸塩 0.5 mg/kg を単回経口投与した直後に、 NaH_2PO_4 (0、0.15、0.5、1.5 mol/L) 含有リン酸水溶液 1 mL を経口投与しました。その結果、テナパノル塩酸塩群では媒体群と比較して、 NaH_2PO_4 0.5 mol/L 及び 1.5 mol/L で尿中リン酸排泄量が有意に減少しました (vs. 媒体群、Tukey test)。以上より、テナパノル塩酸塩が傍細胞経路によるリン吸収を低下させることが示唆されました。

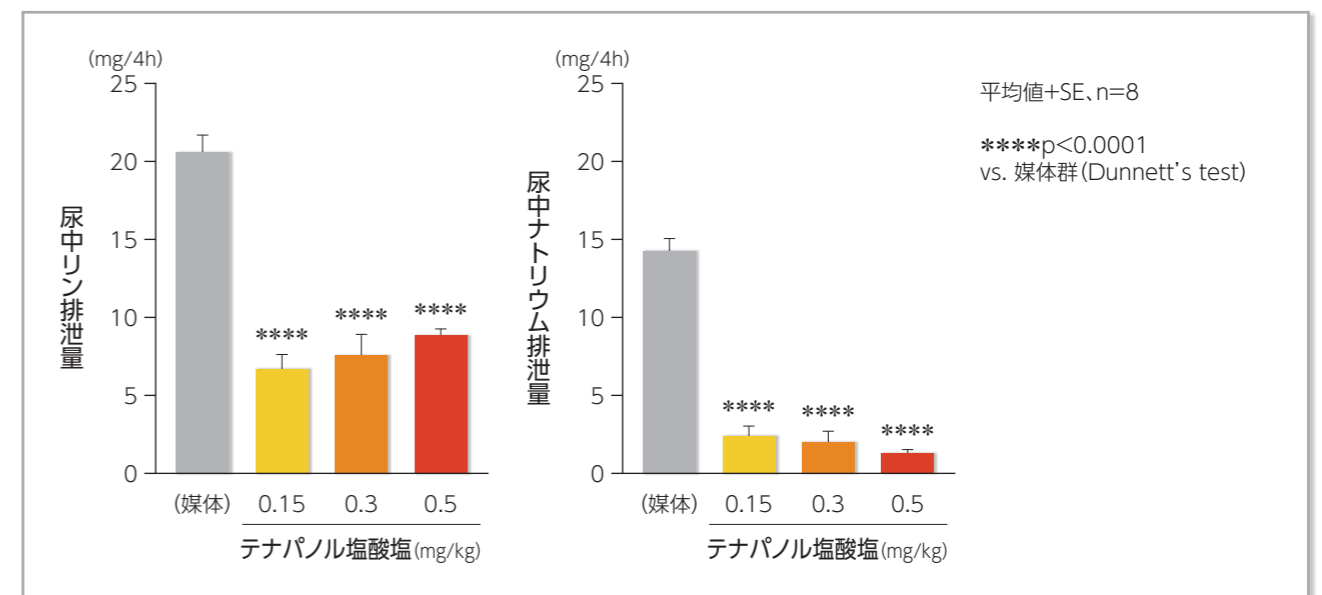
リン酸水溶液を経口投与後の尿中リン酸排泄量に対する作用 (投与後 4 時間)



【方法】一晩絶食させた雄性 SD ラットにテナパノル塩酸塩 0.5 mg/kg 又は媒体 (酸性水、0.01% Tween 80) を単回経口投与した直後に、 NaH_2PO_4 (0、0.15、0.5、1.5 mol/L) 含有リン酸水溶液 1 mL を経口投与した。投与後 4 時間の尿を回収し、尿中のリン酸含量を測定した。

ラットにテナパノル塩酸塩 0.15、0.3、0.5 mg/kg を単回経口投与後に高リン含有食を与えたところ、媒体群と比較して、尿中リン排泄量及び尿中ナトリウム排泄量が有意に減少しました (vs. 媒体群、Dunnett's test)。

高リン含有食摂取後の尿中リン排泄量及び尿中ナトリウム排泄量に対する作用 (投与後 4 時間)



【方法】雄性 SD ラットに対して、食餌 (0.6 w/w% リン含有食) を 1 日 1 回 4 時間以内に摂取するように 6 日間訓練した。最終日に、ラットにテナパノル塩酸塩 0.15、0.3、0.5 mg/kg 又は媒体 (酸性水、0.01% Tween 80) を単回経口投与し、1.2 w/w% リン含有食 5 g を与えた。投与後 4 時間の尿を回収し、尿中のリン及びナトリウム含量を測定した。

3 臨床薬理試験

(1)用法の妥当性に関する薬力学的検討

①フォゼベル®の薬力学に及ぼす用法及び用量の影響を検討した試験(健康成人、海外データ)¹³⁾

健康成人に、フォゼベル®(カプセルによる投与)を食直前に1日1回(28mg*/日)、1日2回(56mg*/日)又は1日3回(84mg*/日)7日間反復経口投与したとき、8日目の糞便中ナトリウム排泄量[最小二乗平均値(95%信頼区間(CI))]はそれぞれ9.89mEq/日(-2.1、21.8mEq/日)、21.90mEq/日(9.9、33.9mEq/日)、34.41mEq/日(23.7、45.1mEq/日)でした。1日2回投与及び1日3回投与の用法間での薬力学的作用の程度から、フォゼベル®は投与頻度の低い1日2回でも薬力学的作用を発揮できると判断されました。

副作用(治験薬との因果関係ありと判定された有害事象)は、1日1回投与では12例中2例(16.7%) (上腹部痛1例、鼓腸1例)、1日2回投与では認められず、1日3回投与では12例中2例(16.7%) (腹痛2例)に発現しました(MedDRA version 14.0)。本試験において、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しませんでした。

【対象と方法】健康成人男女(各群12例)に、二重盲検法によりフォゼベル®(カプセルによる投与)を各食事の食直前に1日1回(28mg*/日、朝食前)、1日2回(56mg*/日、朝食及び夕食前)又は1日3回(84mg*/日、朝食、昼食及び夕食前)、複数の用法及び用量で7日間反復経口投与した。

※ 用法及び用量外

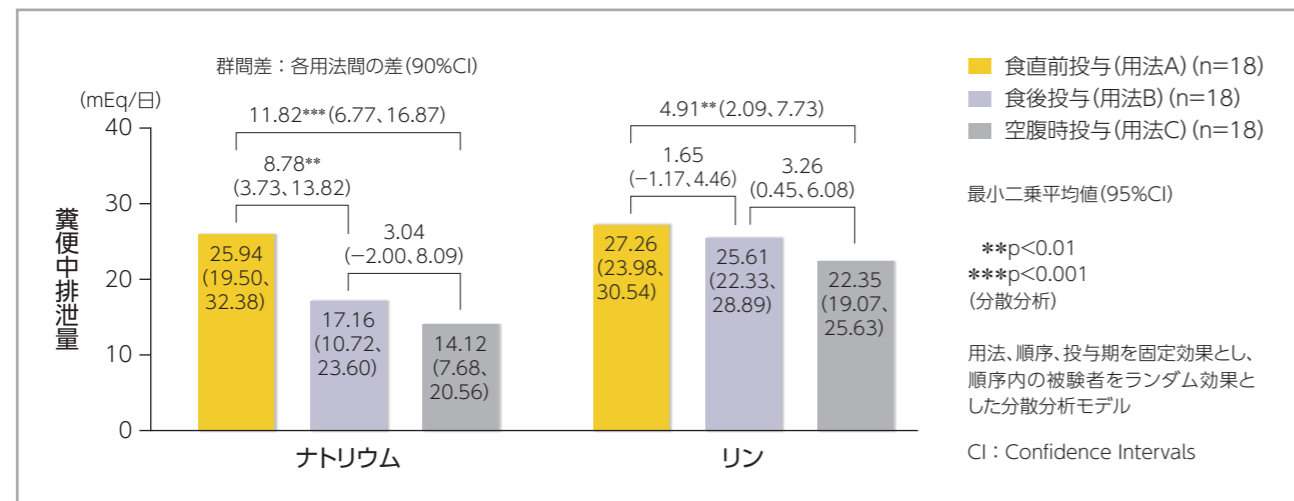
②食事の影響試験(健康成人、海外データ)¹⁴⁾

健康成人に、フォゼベル®14mg*を1日2回、食直前(用法A)、食後(用法B)又は空腹時(用法C)に4日間反復経口投与したとき、糞便中ナトリウム排泄量(最小二乗平均値)はそれぞれ25.94、17.16、14.12mEq/日であり、食直前投与では食後及び空腹時投与と比較して有意に高値を示しました(A vs B: p=0.0060、A vs C: p=0.0004、分散分析)。食後投与と空腹時投与では有意差は認められませんでした(B vs C: p=0.3147、分散分析)。糞便中リン排泄量(最小二乗平均値)は、3用法でそれぞれ27.26、25.61、22.35mEq/日であり、食直前投与では空腹時投与と比較して有意に高値を示しました(A vs C: p=0.0059、分散分析)。食直前投与と食後投与及び食後投与と空腹時投与の比較では、有意差は認められませんでした(A vs B: p=0.3298、B vs C: p=0.0585、分散分析)。以上より、フォゼベル®の食直前投与の妥当性が確認されました。

副作用(治験薬との因果関係ありと判定された有害事象)は、食直前投与(用法A)では18例中2例(11.1%) (腹痛、下痢、消化不良が各1例)、食後投与(用法B)では認められず、空腹時投与(用法C)では19例中3例(15.8%) (腹部不快感、下痢、排便回数増加が各1例)に発現しました(MedDRA version 16.0)。本試験において、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しませんでした。

※ 用法及び用量外

食事の影響試験 3用法間の糞便中ナトリウム及びリン排泄量の比較



【対象と方法】健康成人男女18例に、ランダム化非盲検3群3期クロスオーバー法によりフォゼベル®14mg*を3用法で4日間反復経口投与した。用法、順序、投与期を固定効果とし、順序内の被験者をランダム効果とした分散分析モデルを用いて解析した。

3用法: 食直前投与(用法A): 朝食及び夕食開始5~10分前
食後投与(用法B): 朝食及び夕食開始30分後
空腹時投与(用法C): 朝(朝食1時間前)及び夜[夕食開始3時間後/次の食事(夜食)摂取1時間前]

(2)QT/QTc間隔に対する作用(健康成人、海外データを含む)¹⁵⁾

日本人健康成人にフォゼベル®(カプセルによる投与)を食直前に168mg*単回経口投与又は14*、28*、56*、84*mg 1日2回7日間反復経口投与したとき、 $\Delta\Delta$ QTcFの最小二乗平均値及び90%CIの上限値は、全評価期間を通して、いずれもICH E14が示す基準値レベル(それぞれ5msec及び10msec)を下回りました。線形混合効果モデルを用いたC-QT解析(外国人データを含む)において、血漿中M1濃度と $\Delta\Delta$ QTcFは正の関係を示し、 $\Delta\Delta$ QTcF推定値の90%CIの上限値が10msecを示す血漿中M1濃度は57~69ng/mLと算出されました。この濃度域は、フォゼベル®を84mg*1日2回反復経口投与したときのC_{max}(日本人: 51.4ng/mL)を上回っていました。

【対象と方法】日本人健康成人男女に、フォゼベル®(カプセルによる投与)を食直前に168mg*単回経口投与(6例)又は14*、28*、56*、84*mg(各群12例)を食直前(朝食及び夕食の5~10分前)に1日2回、7日間反復経口投与した。また、外国人健康成人男女に、フォゼベル®(カプセルによる投与)84*mg(12例)を食直前(朝食及び夕食の5~10分前)に1日2回、7日間反復経口投与した。

※ 用法及び用量外

国内における承認剤形は錠剤である。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1回30mgとする。

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験¹⁾

試験項目	動物種/系統	投与量又は濃度 (投与方法)	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響			
一般症状及び行動 (Irwin変法)	ラット/SD (雄、10例/群)	0、100、300、1000mg/kg (単回経口投与)	1000mg/kgまで一般症状及び行動に異常は認められなかった。
心血管系に及ぼす影響			
hERG電流 (ホールセルパッチ クランプ法)	hERG導入HEK293細胞	1、3、10 μmol/L (<i>in vitro</i>)	10 μmol/LでのhERG電流の平均阻害率は17.9 ± 2.5%であった。
心筋イオンチャンネル (ホールセルパッチ クランプ法)	Ca _v 1.2/β ₂ /α _{2δ} 、 hHCN4、hK _v 1.5、 hK _v 4.3/hKChIP2.2、 hK _v 7.1/hKCNE1又は hNav1.5導入CHO細胞及び hCa _v 3.2導入HEK293細胞	最大処理濃度：100 μmol/L (<i>in vitro</i>)	hCa _v 1.2/β ₂ /α _{2δ} (IC ₅₀) に対して阻害作用が確認された (IC ₅₀ =4.67 μmol/L)。他のイオンチャンネルに対しては最大処理濃度においても明らかな阻害作用は認められなかった。
心拍数、血圧及び 心電図 (ラテン方格法)	イヌ/ビーグル (雄、4例)	0、100、300、1000mg/kg (各1回、計4回経口投与)	1000mg/kgまで心拍数、血圧(収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)及び心電図(P波持続時間、PR間隔、QRS幅、R波及びQT間隔)に影響は認められなかった。
心電図	イヌ/ビーグル (雌雄、4-6例/性/群)	0、50、300、1000mg/kg/day (1日1回、3ヵ月間反復経口投与)(カプセルによる投与)	1000mg/kg/dayまで心電図、心拍数及び波形間隔(PR、QRS、RR、QT及びQTcV)に影響は認められなかった。
心電図	イヌ/ビーグル (雌雄、4例/性/群)	0、50、300、1000mg/kg/day (1日1回、9ヵ月間反復経口投与)(カプセルによる投与)	1000mg/kg/dayまで心電図、心拍数及び波形間隔(PR、QRS、RR、QT及びQTcV)に影響は認められなかった。
呼吸器系に及ぼす影響			
呼吸機能 (全身プレチスモグラフィシステム)	ラット/SD (雄、4例/群)	0、30、1000mg/kg (単回経口投与)	1000mg/kgまで呼吸数、1回換気量及び分時換気量に対して影響は認められなかった。
消化器系に及ぼす影響			
胃腸管輸送能	ラット/SD (雄、10例/群)	0、30、1000mg/kg (単回経口投与)	1000mg/kgまで胃腸管輸送能に影響は認められなかった。
M1の評価			
心筋イオンチャンネル (ホールセルパッチ クランプ法)	hK _v 11.1 (IK _r 、hERG)、 hK _v 4.3/hKChIP2.2 (I _{to})、 hK _v 7.1/hKCNE1 (IK _s) 又は hNav1.5 (I _{Na}) 導入 CHO細胞	最大処理濃度：33 μmol/L (<i>in vitro</i>)	hK _v 11.1 (IK _r 、hERG)、 hK _v 4.3/hKChIP2.2 (I _{to}) 及び hK _v 7.1/hKCNE1 (IK _s) に対して 14.8 ~ 27.3 μmol/Lで50%以上の 阻害作用を示した。
心電図	イヌ/ビーグル (雌雄、4例/性/群)	0、50、300、1000mg/kg/day (1日1回、9ヵ月間反復経口投与)(カプセルによる投与)	1000mg/kg/dayまで心拍数及び心電図(PR、QRS、QT及びQTcV間隔)に異常は認められなかった。

2 毒性試験²⁾

(1) 単回投与毒性試験

雌雄のマウスを用いた7日間反復経口投与用量設定試験(最高用量：300mg/kg/day)、雌雄のラットを用いた7日間反復経口投与用量設定試験(最高用量：1000mg/kg/day)及び雌雄のイヌを用いた7日間、28日間、3ヵ月間及び9ヵ月間の反復経口投与毒性試験(最高用量：1000mg/kg/day)の初回投与後において致死性の変化は認められませんでした。

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	概略の致死量 (mg/kg) ^a
マウス/CD-1 (雌雄、5例/性/群)	7日間	経口、1日1回/ 0、30、100、300	> 300
ラット/SD (雌雄、5例/性/群)	7日間	経口、1日1回/ 0、100、300、1000	> 1000
(雌雄、1例/性/群)	7日間	経口、1日1回/ 0、100、300、1000 (カプセルによる投与)	> 1000
(雌雄、3例/性/毒性群、 2例/性/回復群)	28日間	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (回復群：0、1000) (カプセルによる投与)	
(雌雄、4例/性/毒性群、 2例/性/回復群)	3ヵ月	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (回復群0、1000) (カプセルによる投与)	
(雌雄、4例/性/群)	9ヵ月	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (カプセルによる投与)	

a：反復経口投与毒性試験の初回投与後の成績を基に評価

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
マウス/CD-1 (雌雄、 20例/性/毒性群、 10例/性/回復群)	28日間	経口、1日1回/ 0、10、50、200	無毒性量：50mg/kg/day 全投与群：軟便、体重の増加抑制及び摂餌量の減少 10mg/kg/day投与群の雄及び50mg/kg/day以上の投与群の雌： 直腸粘膜の炎症細胞浸潤 200mg/kg/day投与群の雌：腸管の陰窩細胞の壊死 200mg/kg/day投与群の雌：直腸の杯細胞の減少 回復性試験(14日間)：回復性が認められた。
ラット/SD (雌雄、 10例/性/毒性群、 <5例/性/回復群)	雄：18日間、 雌：15日間 (回復群は14 日間)	経口、1日1回/ 0、30、100、300、 1000	無毒性量：< 30mg/kg/day 全投与群：消化管毒性による途中死亡例 生存例では軟便、下痢、皮膚の弛緩及び削瘦、体重減少、摂餌量の減少及び飲水量の増加、赤血球系パラメータの増加、好中球・単球数の増加、MCVの減少(雌)、血清ナトリウムの低値、尿素窒素の高値、肝逸脱酵素の上昇、クレアチニンの高値(雌)、A/Gの高値、血清カリウムの低値(雄)、血清アルブミンの低値(雌)、コレステロールの低値(雌)、血清クロライドの低値(雌) 尿比重の低値 脾臓の重量増加 小腸又は大腸で炎症細胞浸潤、粘膜上皮のびらん、萎縮、腺上皮の壊死又は杯細胞の減少、リンパ節、脾臓、胸腺、骨髄のリンパ球又は細胞の減少、腎臓の硝子円柱及び尿細管の変性/再生 雄では、凝固腺及び精囊の分泌物の減少 回復性試験(14日間)：回復性が認められた。

臨床成績

用量設定試験(HD)

単剤投与試験(HD)

併用試験(HD)
リン吸着薬との

単剤投与試験(PD)

リン吸着薬からの
切替え長期投与試験

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

安全性薬理試験及び毒性試験

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
ラット/SD (雌雄、10例/性/毒性群、5例/性/回復群)	3ヵ月	経口、1日1回/0、0.1、1、5	無毒性量：5mg/kg/day 1mg/kg/day以上：軟便、体重の低値傾向、摂餌量の減少 回復性試験(30日間)：回復性が認められた。
ラット/SD (雌雄、15例/性/群)	6ヵ月	経口、1日1回/0、1、3、10	無毒性量：雄3mg/kg/day 雌10mg/kg/day 10mg/kg/day投与群(雄)：消化管毒性による途中死亡例 1mg/kg/day以上：軟便、下痢、血清リン高値、血清カリウム高値 3mg/kg/day以上：体重増加抑制(3mg/kg/dayは雄のみ)、 摂餌量減少、血中グルコース低値(3mg/kg/dayは雄のみ)
イヌ/ビーグル (雌雄、3例/性/毒性群、2例/性/回復群)	28日間	経口、1日1回/0、50、300、1000 (回復群：0、1000) (カプセルによる投与)	無毒性量：1000mg/kg/day 全投与群：排泄物異常(主に軟便) 回復性試験(14日間)：回復性が認められた。
イヌ/ビーグル (雌雄、4例/性/毒性群、2例/性/回復群)	3ヵ月	経口、1日1回/0、50、300、1000 (回復群0、1000) (カプセルによる投与)	無毒性量：1000mg/kg/day 全投与群：排泄物異常(下痢、粘液便、粘液様糞便、軟便) 回復性試験(28日間)：回復性が認められた。
イヌ/ビーグル (雌雄、4例/性/群)	9ヵ月	経口、1日1回/0、50、300、1000 (カプセルによる投与)	無毒性量：1000mg/kg/day 全投与群：排泄物異常(軟便、下痢、粘液様糞便)

(3) 遺伝毒性試験

テナパノルは、細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さず、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で構造及び数異常を誘発しませんでした。また、テナパノルは、マウス及びラットを用いた骨髄小核試験において染色体異常を誘発しませんでした。このことから、テナパノルは遺伝毒性を有さないと考えられました。

(4) がん原性試験

rasH2マウス(CByB6F1/Tg rasH2)にテナパノルを雄に最大50mg/kg、雌に最大400mg/kgの用量で1日2回26週間反復経口投与、また、M1を55又は165/110³mg/kg/dayの用量で1日1回26週間反復経口投与しましたが、いずれもがん原性を示しませんでした。

Sprague Dawleyラットに、最大10/5³mg/kg/dayの用量でテナパノルを、雄で86週間、雌で96週間反復経口投与しましたが、がん原性を示しませんでした。

注) 減量前/減量後を示す。

(5) 生殖発生毒性試験

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
受胎能及び初期胚発生に関する試験			
マウス/CD-1 (雌、24例/群)	交配の14日前から妊娠6日目まで	経口、1日1回/0、10、50	無毒性量：50mg/kg/day 母動物の一般毒性、生殖能、初期胚発生に影響は認められなかった。
授胎能に関する試験			
ラット/SD (雄、5例/群)	約10週間	経口、1日1回/0、1、3、10	無毒性量：10mg/kg/day 雄の生殖能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。
胚・胎児発生に関する試験			
ラット/SD (雌、25例/群)	妊娠6～17日目	経口、1日1回/0、1、10、30	無毒性量：母動物<1mg/kg/day 胚・胎児発生1mg/kg/day 母動物： 1mg/kg/day投与群： 投与期間中の軟便及び下痢、体重減少並びに摂餌量減少 10mg/kg/day投与群： 顕著な体重減少、摂餌量の減少及びこれらの変化に伴う一般状態の悪化 30mg/kg/day投与群： 死亡を含む顕著な体重減少、摂餌量の減少及びこれらの変化に伴う一般状態の悪化 胚・胎児発生： 1mg/kg/day投与群： 生存胎児数並びに胎児の体重、性比、外表、内臓及び骨格に影響は認められなかった。 10、30mg/kg/day投与群： 胚・胎児検査は実施しなかった。
ウサギ/ニュージーランド白色種 (雌、6例/群)	妊娠7～20日目 (用量設定)	経口、1日1回/0、3、10、30、100、300	母動物： 全投与群： 糞便量減少、糞便の小型化、軟便及び下痢等の排泄物関連の一般状態の変化 3mg/kg/day投与群： 1例で摂餌量減少、体重減少 100、300mg/kg/day投与群： 軽度の体重減少及び体重増加量の減少並びに摂餌量の減少 胚・胎児発生： 30、100及び300mg/kg/day投与群： 用量増加に伴った胎児体重の減少
ウサギ/ニュージーランド白色種 (雌、22例/群)	妊娠7～20日目	経口、1日1回/0、5、15、45	無毒性量：母動物5mg/kg/day 胚・胎児発生45mg/kg/day 母動物： 全投与群： 軟便及び下痢を主とする排泄物異常に関連した症状が認められたが、子宮重量、生存胎児数に影響は認められなかった。 45mg/kg/day投与群： 流産 15、45mg/kg/day投与群： 軽度の体重及び摂餌量の減少 胚・胎児発生： 全投与群： 体重、性比、外表、内臓及び骨格検査、正味体重及び正味体重変化量に影響は認められなかった。

臨床成績

用量設定試験 (H D)

単剤投与試験 (H D)

併用試験 (H D) リン吸着薬との

単剤投与試験 (P D)

リン吸着薬からの切替え長期投与試験 (H D)

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験及び毒性試験

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
マウス/CD-1 (雌 25例/群)	妊娠6日目から授乳20日目まで (F ₀ 母動物)	経口、1日1回/0、20、60、200	F ₀ 母動物の全身毒性に対する無毒性量：200mg/kg/day F ₁ 新生児の発生毒性に関する無毒性量：20mg/kg/day F ₁ 親動物に対する全身及び生殖毒性並びにF ₂ 新生児に関する無毒性量：200mg/kg/day F ₀ 母動物： 全投与群： 妊娠期間、分娩状態、着床数及び着床後死亡に影響は認められなかった。 次世代の発生 (F ₁ 児)： 全投与群： 出生児数、生存出生児数及び性比、授乳期間中の一般症状、出生後の生存率及び身体発達並びに離乳時点の剖検に影響は認められなかった。 60、200mg/kg/day投与群： 雌雄ともに授乳期間を通して体重及び体重増加量の低値 200mg/kg/day投与群： 雄で一過性の活動量の増加、学習及び記憶評価におけるエラー回数の増加及び所要時間の延長並びに自発運動量の増加 次々世代の発生 (F ₂ 児)： 全投与群： 平均出生数、生存同腹児数、性比、出生後生存率、一般状態、体重及び性比に影響を及ぼさなかった。
幼若毒性に関する試験			
ラット/SD (雌雄、20例/性/毒性群、20例/性/回復群)	生後5～61日目	反復経口、1日1回/0、0.03、0.1、0.3	無毒性量：0.1mg/kg/day 全投与群： 幼若ラットの発育分化、機能発達及び生殖能に対する影響は認められなかった。 0.3mg/kg/day投与群： 瀕死/死亡 生存例では肛門性器周辺における高頻度の褐色物質沈着、体重増加量及び摂餌量減少並びに脛骨長短縮 回復性試験(4週間)：回復性が認められた。
ラット/SD (雌雄、10例/性/毒性群、10例/性/回復群)	生後21～80日目	反復経口、1日1回/0、0.1、0.3、0.7(雄)、1.0(雌)	無毒性量：0.1mg/kg/day 全投与群：瀕死/死亡例は認められなかった。 0.3mg/kg/day以上： 軟便、水様便、体重減少及び体重増加抑制、平均膈開口日数の遅延(雌)、脛骨長短縮(雄)、尿pH低値(雄) 0.7(雄)及び1.0mg/kg/day(雌)：摂餌量減少 回復性試験(14日間)：回復性が認められた。

(6)局所刺激性試験

テナパノルを用いた局所刺激性試験は実施しませんでした。

(7)その他の特殊毒性

1)主要代謝物M1の毒性試験

主要代謝物M1のマウス単回経口投与毒性試験の結果、1000mg/kg投与群で自発運動低下、嗜眠、振戦、接触時冷感及び努力性呼吸が認められ4例中2例を切迫安楽死させました。ラット単回経口投与毒性試験では、1000mg/kgまで毒性所見は認められませんでした。

反復投与毒性試験の結果、C57BL/6マウスの4日間反復経口投与毒性試験では、100mg/kg/dayまで忍容性が認められました。CByB6F1/Jマウスの14日間反復経口投与毒性試験で1000mg/kg/dayを投与した雌雄各6例及び500mg/kg/dayを投与した雌雄各3例が、3～9日目に死亡発見又は切迫安楽死されました。死亡前には、嗜眠、呼吸困難、振戦、流涎、円背姿勢、体温低下、立毛及び瀕死が認められました。rasH2マウスの28日間反復経口投与毒性試験では、250mg/kg/dayまで毒性学的意義のある変化は認められませんでした。

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスL5178Y細胞を用いた*in vitro*小核試験で遺伝毒性を評価し、M1は遺伝毒性を示さないと考えられました。

rasH2マウスを用いたがん原性試験でがん原性を評価し、M1はがん原性を示しませんでした。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果、M1の400mg/kg投与群の1例で妊娠17日目に瀕死が認められました。400mg/kg投与群で母動物の体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められました。400mg/kg投与群で、生存胎児数の減少、胎児の平均体重の減少、形態異常(局所又は全身性の浮腫及び骨格異常)及び変異(脾臓の淡色化及び小型化、骨格変異、骨化不全)の増加が認められました。したがって、M1は催奇形性を有すると考えられました。

2)不純物の安全性確認試験

テナパノル関連物質の全39構造について、DerekNexus及びLeadscopeを用いた*in silico*解析により細菌に対する変異原性を予測しました。更に、規格値がICH Q3Aで設定される安全性確認の閾値を上回った合計10種類の不純物について、イヌを用いた毒性試験における無毒性量での曝露に基づいた安全性評価を実施しました。

変異原性予測では、全39構造のうち32構造がICH M7のクラス5に、3構造がクラス4に、2構造がクラス3に、1構造がクラス2に、残り1構造がクラス1に分類されました。

クラス3及び4に分類された5構造は、原薬の出発物質の生成段階又は単離工程、あるいは製造プロセスの段階で不活性化又は除去されると考えられました。クラス2の1構造の含有量は5ppm未満であることが確認されました。クラス1の構造は原薬の規格値として300ppm以下に設定されました。

ICH Q3Aで定められる安全性確認の必要な閾値を超えて存在する10種類の不純物については、イヌの無毒性量における各不純物の投与量は臨床最大投与量に対して十分量でした。さらに変異原性予測では10種類の不純物のいずれもクラス5に分類されました。

臨床成績

用量設定試験 (H D)

単剤投与試験 (H D)

リン吸着薬との併用試験 (H D)

単剤投与試験 (P D)

リン吸着薬からの切替え長期投与試験 (H D)

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

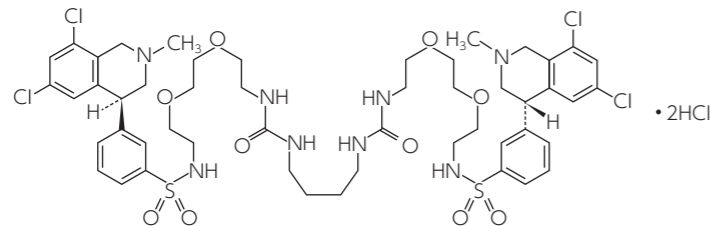
一般名：テナパノル塩酸塩(Tenapanor Hydrochloride)

化学名：N,N'-(10,17-Dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis[3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide]dihydrochloride

分子式：C₅₀H₆₆Cl₄N₈O₁₀S₂·2HCl

分子量：1217.97

化学構造式：



性状：白色の固体である。メタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：172℃ (分解)

分配係数：log Pow = 4.1

製剤学的事項

フォゼベル®錠の各種条件下における安定性¹⁾

フォゼベル®錠5mg

試験	温度/湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ / 60%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 ヶ月	24 ヶ月まで規格内(継続中)	
加速試験	40℃ / 75%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた	
苛酷試験	温度	40℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
		50℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
	湿度	25℃ / 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 ヶ月	・水分増加が認められ、1 ヶ月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、水分増加を認めた
	光	25℃ / 60%RH	白色蛍光ランプ 2000lx + 近紫外蛍光ランプ 5W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた
				PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a		規格内

試験項目：性状(外観)、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

-：制御せず(成り行き)

a：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)のアルミ袋包装品(乾燥剤入り)

b：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)

フォゼベル®錠10mg

試験	温度/湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ / 60%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 ヶ月	24 ヶ月まで規格内(継続中)	
加速試験	40℃ / 75%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた	
苛酷試験	温度	40℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
		50℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
	湿度	25℃ / 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 ヶ月	・水分増加が認められ、1 ヶ月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、水分増加を認めた
	光	25℃ / 60%RH	白色蛍光ランプ 2000lx + 近紫外蛍光ランプ 5W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた
				PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a		規格内

試験項目：性状(外観)、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

-：制御せず(成り行き)

a：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)のアルミ袋包装品(乾燥剤入り)

b：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)

製剤学的事項

フォゼベル®錠 20mg

試験	温度 / 湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ / 60%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 ヶ月	24 ヶ月まで規格内(継続中)	
加速試験	40℃ / 75%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた	
苛酷試験	温度	40℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
		50℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
	湿度	25℃ / 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 ヶ月	・外観不良が認められ、3 ヶ月で規格外となった ・水分増加が認められ、1 ヶ月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、水分増加を認めた
	光	25℃ / 60%RH	白色蛍光ランプ 2000lx + 近紫外蛍光ランプ 5W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた
				PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a		規格内

試験項目：性状(外観)、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

-：制御せず(成り行き)

a：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)のアルミ袋包装品(乾燥剤入り)

b：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)

フォゼベル®錠 30mg

試験	温度 / 湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ / 60%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 ヶ月	24 ヶ月まで規格内(継続中)	
中間的試験	30℃ / 75%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃ / 75%RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 ヶ月	・溶出低下が認められ、6 ヶ月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった	
苛酷試験	温度	40℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
		50℃ / -	暗所	PTP ^b	1 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
	湿度	25℃ / 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 ヶ月	・水分増加が認められ、1 ヶ月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 ヶ月	いずれの項目も規格内であったが、水分増加を認めた
	光	25℃ / 60%RH	白色蛍光ランプ 2000lx + 近紫外蛍光ランプ 5W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた
				PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a		規格内

試験項目：性状(外観)、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

-：制御せず(成り行き)

a：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)のアルミ袋包装品(乾燥剤入り)

b：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)

取扱い上の注意/包装/関連情報

取扱い上の注意

取扱い上の注意：開封後は、光と湿気を避けて保存すること。

規制区分：処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯法：室温保存

有効期間：30箇月

包装

フォゼベル[®]錠 5mg [PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)

フォゼベル[®]錠 10mg [PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)

フォゼベル[®]錠 20mg [PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)

フォゼベル[®]錠 30mg [PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)

関連情報

承認番号：フォゼベル[®]錠5mg 30500AMX00244

フォゼベル[®]錠10mg 30500AMX00245

フォゼベル[®]錠20mg 30500AMX00246

フォゼベル[®]錠30mg 30500AMX00247

承認年月：2023年9月

国際誕生年月：2019年9月

薬価基準収載年月：2023年11月

販売開始年月：2024年2月

再審査期間満了年月：2031年9月(8年)

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【保険給付上の注意】に関する情報：本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、令和6年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

主要文献

開発の経緯：

- 1) Zachos NC, et al.: Annu Rev Physiol 67: 411-443, 2005
- 2) King AJ, et al.: Sci Transl Med 10: eaam6474, 2018
- 3) Marks J.: Pflugers Arch 471: 165-173, 2019
- 4) Saurette M, et al.: Exp Bio Med 244: 646-654, 2019

臨床成績：

- 1) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験
- 2) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験
- 3) O'Donnell LJ, et al.: BMJ 300: 439-440, 1990
- 4) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験
- 5) 承認時評価資料：腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検単群一般臨床試験
- 6) 承認時評価資料：血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第Ⅲ相リン吸着薬切替え長期投与試験

薬物動態：

- 1) Johansson S, et al.: Clin Exp Nephrol 21: 407-416, 2017
- 2) 承認時評価資料：日本人及び白人の健康成人を対象とした第Ⅰ相単回/反復投与試験
- 3) Block GA, et al.: Clin J Am Soc Nephrol 11: 1597-1605, 2016
- 4) 承認時評価資料：血液透析施行中の末期腎不全患者を対象とした第Ⅱ相反復投与試験
- 5) 承認時評価資料：KHK7791のPKに及ぼす肝機能障害の影響
- 6) 承認時評価資料：*In vitro*細胞膜透過性
- 7) 承認時評価資料：KHK7791の吸収、分布、代謝及び排泄を評価する放射標識化合物を用いたマスバランス試験
- 8) 承認時評価資料：血漿中蛋白結合及びRb
- 9) 承認時評価資料：ラットにおける組織中濃度
- 10) 承認時評価資料：代謝酵素の同定
- 11) 承認時評価資料：エナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンとの薬物相互作用
- 12) 承認時評価資料：KHK7791のPDに及ぼす食事の影響及びテナパノルのPDに及ぼすオメプラゾールの影響
- 13) 承認時評価資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用
- 14) 承認時評価資料：ミダゾラム及びセファドロキシルとの薬物相互作用

薬効薬理：

- 1) 承認時評価資料：ヒトNHE3活性に対する作用
- 2) 承認時評価資料：ラットNHE3活性に対する作用
- 3) King AJ, et al.: Sci Transl Med 10: eaam6474, 2018
- 4) 承認時評価資料：リン吸収抑制作用の機序解析
- 5) 承認時評価資料：ラットにおけるリン吸収低下作用の機序解析
- 6) Zachos NC, et al.: Annu Rev Physiol 67: 411-443, 2005
- 7) Kato A, et al.: Annu Rev Physiol 73: 261-281, 2011
- 8) Marks J.: Pflugers Arch 471: 165-173, 2019
- 9) Saurette M, et al.: Exp Bio Med 244: 646-654, 2019
- 10) Sabbagh Y, et al.: Adv Chronic Kidney Dis 18: 85-90, 2011
- 11) Sabbagh Y, et al.: J Am Soc Nephrol 20: 2348-2358, 2009
- 12) Brashier DBS, et al.: Int J Basic Clin Pharmacol 9: 1180-1185, 2020
- 13) 承認時評価資料：KHK7791の第Ⅰ相二重盲検ランダム化プラセボ対照反復投与試験
- 14) 承認時評価資料：KHK7791のPDに及ぼす食事の影響及びテナパノルのPDに及ぼすオメプラゾールの影響
- 15) 承認時評価資料：日本人及び白人の健康成人を対象とした第Ⅰ相単回/反復投与試験

安全性薬理試験及び毒性試験：

- 1) 承認時評価資料：安全性薬理試験
- 2) 承認時評価資料：毒性試験

製剤学的事項：

- 1) 社内資料：製剤の安定性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

協和キリン株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)