

2.7.6.23 【評価資料】 国外長期投与試験（試験 307）

目的	高 P 血症を呈する血液透析中の CKD 患者における炭酸ランタンの長期投与時の安全性、有効性を検討する。また、認知機能試験あるいは骨生検を実施するサブグループにおいて、本剤長期投与時の認知機能及び骨石灰化への影響を検討する。
試験デザイン	非盲検，無作為化，標準薬対照，多施設並行群間比較試験
対象患者	<p>高 P 血症を呈する維持血液透析施行中の CKD 患者のうち以下の基準を満たし、観察期終了時の血清 P 濃度が 5.9 mg/dL を超える患者を対象とした。</p> <p><選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 年齢：12 歳以上 2) 慢性腎不全のため、週に 3 回の血液透析を直近 2 ヶ月以上施行している患者 3) 治験実施計画書の手順を守ることのできる患者 4) 本人もしくは法的親権者から本治験への参加に対する文書同意が得られた患者 <p><除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 妊娠中もしくは授乳中の患者及び妊娠の可能性があり避妊に同意できない患者 2) 観察期開始時の血清 Ca 濃度が 7.9 mg/dL 以下の患者 3) 明らかな消化器疾患を有する患者 [急性期の消化性潰瘍，クローン病，5 年以内に治療を行った消化器悪性腫瘍，6 ヶ月以内の消化管出血の既往など] 及び消化管手術の既往を有する患者 4) 肝機能障害（観察期開始時の AST または ALT が正常上限の 3 倍を超える）を有する患者 5) 治療中の悪性腫瘍，あるいは多発性骨髄腫を有する患者 6) HIV 感染患者 7) 臨床的に重大な疾患を合併しており不適切と治験責任医師が判断した患者 8) 観察期開始前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 9) 観察期開始時の臨床検査値に異常があり，治験責任医師が不適切と判断した患者
試験方法	<ol style="list-style-type: none"> 1) 観察期 1 - 3 週間の観察期に，血清 P 濃度が 5.9 mg/dL を超えるまで，リン吸着剤を中止した。 2) 用量調節期 血清 P 濃度が 5.9 mg/dL を超える患者を，1 : 1 で本剤または被験者が試験

	<p>前に使用していたリン吸着剤に割り付けられた。本剤投与群に割り付けられた患者は、担当医が 1500 mg/日の用量が必要と判断した場合を除き、750 mg/日から投与を開始した。血清 P 濃度に応じ 3000 mg/日まで漸増可能とした。標準薬に割り付けられた患者は、血清 P 濃度を 5.9 mg/dL 以下とすることを目安に、その至適用量を引き続いて服用した。試験期間中リン吸着剤の変更あるいは併用を可とした。投与期間は 6 週間とした。</p> <p>3) 継続投与期</p> <p>用量調節後、その用量で最長 24 ヶ月間投与した。</p> <p>血清 P 濃度が 3.1 mg/dL 未満に低下した場合は、本剤の用量は 375 mg/日に減量可能とした。標準薬に割り付けられた被験者では、承認された用法・用量及び実地診療手順に従って用量調節を行った。</p> <p><試験の中止></p> <p>1) 以下に該当する場合、当該被験者における治験を中止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験者または法定代理人からの申し出があった場合 ・治験責任医師または治験分担医師が、治験の継続が被験者の健康を害すると判断した場合 ・腎移植を受ける場合 <p>2) 治験薬、併用薬の用量調節を行っても、以下の値が持続する場合、当該被験者における治験を中止する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・用量調節期及び維持期にて $\text{Ca} \times \text{P}$ 積が $90 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ を超える場合 ・透析前の血清 P 濃度が 2.0 mg/dL 未満、または 10.0 mg/dL を超える場合 ・血清 iPTH 濃度が 500 pg/mL 以上増加した場合 ・補正血清 Ca 濃度が 11.5 mg/dL を超える場合
<p>被験薬及び投与方法：</p>	<p>炭酸ランタン錠：1 錠中にランタンを 250 mg 含有する白色のチュアブル錠</p> <p>本剤の 1 日用量は 375 mg, 750 mg, 1500 mg, 2250 mg 及び 3000 mg の 5 段階とした。本剤は 750 mg/日から開始したが、治験医師の判断により 1500 mg/日を開始用量とすることも可能とした。用量は血清 P 濃度を 5.9 mg/dL 以下とすることを目安に週単位で調節した。また用量の増減は一度に 2 段階を超えないこととした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性：</p> <p>血清 P 濃度の 5.9 mg/dL 以下へのコントロールの可否を主たる指標とした。他に、血清 Ca 濃度、$\text{Ca} \times \text{P}$ 積及び血清 PTH 濃度等も評価した。</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、妊娠検査結果、心電図及び身体所見、錠剤の好感度調査結果、ミニメンタルステート試験結果及び血漿中ラ</p>

	<p>ンタン濃度を評価した。約 100 例の被験者では、詳細な血液検査を実施し、ビタミン A、ビタミン D₃ (calcidiol 及び calcitriol)、ビタミン E、ビタミン K、葉酸及びビタミン B₁₂ を測定した。</p> <p>上記に加え、本剤の骨石灰化及び認知機能に及ぼす影響を検討するため、サブグループにおいて骨生検あるいは認知機能検査を実施した。</p>
統計手法	<p>有効性：</p> <p>血清 P 濃度が 5.9 mg/dL 以下を「コントロール」、5.9 mg/dL を超える場合を「非コントロール」として二分した。用量調節終了時、14 週後、26 週後及び 52 週後、18 ヶ月後及び 24 ヶ月後の各時点におけるそのコントロール率に本剤の各投与量及び標準薬の間に差がないかを検討した。</p> <p>解析は ITT 解析対象及び PP 解析対象の両者について行った。</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象は、その発現数及び有害事象がみられた被験者の頻度を本剤投与群及び標準薬群の間で比較することにより評価した。</p> <p>臨床検査値は、投与前からの変化を用量調節期及び継続投与期を通じて治療群間で分散分析により比較した。投与前での両群間の比較は対応のない t 検定を用いて行った。また、試験中にみられた臨床的に重要な検査値異常の頻度を比較した。バイタルサインは、継続投与期開始時からの変化を治療群間で分散分析により比較した。</p> <p>本剤投与群の患者では、血漿中ランタン濃度を図示し、投与前からの変化を解析した。</p> <p>認知機能サブグループ解析：</p> <p>投与群別、時点ごとに各測定値の記述統計量及び投与前からの変化を算出した。そのスコアの変化を図示し、記述統計量とともに示した。</p> <p>骨生検サブグループ解析：</p> <p>計量値は、n、平均値、標準偏差、中央値及び最大・最小値などの記述統計量で要約して示した。分類尺度データは、各分類の観察数及びその比率で示した。統計解析には両側 5% の有意水準を用いた。主要項目の計量値は、共分散分析 (ANCOVA) により投与群間の差を検討した。</p> <p>本剤あるいは標準薬の投与前及び投与後の骨生検試験実施時の記述統計量、平均値、標準誤差及び最大・最小値を示した。骨石灰化障害の例数及び活性化頻度分布の両投与群間の比較は、投与前値で補正したロジスティック回帰により行った。</p> <p>骨石灰化障害、活性化頻度、骨石灰化遅延時間、類骨量分類の投与前の分布、あるいは投与前から 2 度目の骨生検時への変化を投与群ごとに示した。</p>

実施症例数	1566 例
実施施設	国外（アメリカ）110 施設
治験期間	19■年■月から20■年■月

表 2.7.6.23-1 治験実施スケジュール

週数	Part 1: 観察期				Part 2: 用量調節期						Part 3: 継続投与期									
	-4	-3	(-2)	(-1)	1	2	3	4	5	6	7	10	14	18	22	26	34	43	52	
同意取得	√																			
病歴聴取	√																			
原疾患聴取・GFR	√																			
身体所見	√															√			√	
ミニメンタルステ ート試験	√Ω										√		√Ω			√Ω			√Ω	
12誘導心電図	√							√			√		√			√			√	
バイタルサイン・ 体重	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
全血液検査	√							√			√		√			√			√	
週1回の血液検 査		√	√	√	√	√		√	√	√		√		√	√		√	√		
妊娠検査（血液）	√																		√	
血漿ランタン濃 度	√							√			√		√			√			√	
併用薬	√																			
有害事象		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
服薬率						√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	√*	
用量調節						√*	√*	√*	√*	√*	√*	(√*)	(√*)	(√*)	(√*)	(√*)	(√*)	(√*)	(√*)	
口当たり好感度 調査																			√	
食事評価																				
骨生検	√																		√Δ	

表 2.7.6.23-1 治験実施スケジュール（続き）： 長期継続期

月数	14	16	18	20	22	24
同意取得						
病歴聴取						
原疾患聴取・GFR						
身体所見			√			√
ミニメンタルステート試験			√Ω			√Ω
12誘導心電図			√			√
バイタルサイン・体重	√	√	√	√	√	√
全血液検査			√			√
週1回の血液検査	√	√		√	√	
妊娠検査（血液）						√
血漿ランタン濃度			√			√
併用薬	√	√	√	√	√	√
有害事象	√	√	√	√	√	√
服薬率	√*	√*	√*	√*	√*	√*
用量調節	(√*)	(√*)	(√*)	(√*)	(√*)	
口当たり好感度調査						√
食事評価						√
骨生検						√Δ

1) All Procedures unless noted otherwise were carried out on the first dialysis session (it. Monday or Tuesday) of a study week for ALL visits, except the Screening visit.

2) Procedures indicated by "*" occurred on the second dialysis session (it. Wednesday or Thursday) of a study week.

(√*) Procedures occurred on the second dialysis session (it. Wednesday or Thursday) of a study week if necessary.

4) For patients who were washed out but did not receive the study drug, the end-of-study forms need to be completed.

※All Study Month 24 procedures were required to be completed for the End of Study Visit

ΩComputerized cognitive function testing at there visits (subset)

Δ A 50% subset of the bone sub-study patients will have a follow-up biopsy at Visits 15 and 21, respectively.

(1) 症例の内訳

本試験では、両投与群のそれぞれの目標症例数を 500 例とした。計 1566 例の患者が組み入れられたが、207 例は割付前に脱落し、1359 例（本剤 682 例、標準療法 677 例）が両治療に割り付けられた。これら全患者を安全性評価の対象とし、1338 例（本剤 668 例、標準療法 670 例）は ITT 解析対象とした。

認知機能検査試験は、360 例（本剤投与群 179 例、標準療法群 181 例）において、また、骨生検は 211 例（本剤投与群 108、標準療法群 103 例）で実施された。

表 2.7.6.23-2 患者分布

	患者数 (%)		
	炭酸ランタン群	標準療法群	観察期脱落
全患者数	682	677	207
試験を完了した患者	196 (28.7)	321 (47.4)	0
試験を中止した患者数	486 (71.3)	356 (52.6)	207 (100.0)
(中止理由)			
有害事象	98 (14.4)	29 (4.3)	6 (2.9)
治験実施計画書不遵守	13 (1.9)	5 (0.7)	7 (3.4)
同意撤回	107 (15.7)	34 (5.0)	21 (10.1)
腎臓移植	55 (8.1)	75 (11.1)	4 (1.9)
来院せず	10 (1.5)	12 (1.8)	2 (1.0)
死亡	42 (6.2)	96 (14.2)	7 (3.4)
その他	109 (16.0)	73 (10.8)	58 (28.0)
安全のための中止	52 (7.6)	32 (4.7)	2 (1.0)
血清 P 濃度が 2 回続けて >10 mg/dL	32 (4.7)	22 (3.3)	1 (0.5)
血清 P 濃度が 2 回続けて <2.0mg/dL	0	2 (0.3)	1 (0.5)
血清 Ca × P 積が 2 回続けて >90mg ² /dL ²	14 (2.1)	7 (1.0)	0
血清 Ca 濃度 > 11.5mg/dL	0 (0.3)	1 (0.1)	0
血清 PTH の上昇>500pg/mL	5 (0.7)	1 (0.1)	0

(2) 患者背景

患者背景等を表 2.7.6.23-3 及び表 2.7.6.23-4 に示す。本剤投与群と標準療法群で患者背景に大きな差はなかった。

表 2.7.6.23-3 患者背景の概要

患者集団	無作為化された患者群	
	炭酸ランタン群	標準療法群
N	682	677
年齢(歳) N(%) :		
18-50	286 (41.9)	260 (38.5)
51-64	218 (32.0)	227 (33.6)
65+	178 (26.1)	189 (28.0)
平均値±SD	53.8±14.6	54.9±14.4
性別 N(%) :		
男性	390 (57.2)	415 (61.3)
女性	292 (42.8)	262 (38.7)
人種 N(%) :		
白人	303 (44.4)	314 (46.4)
黒人	301 (44.1)	275 (40.6)
ヒスパニック	56 (8.2)	56 (8.3)
アジア人/太平洋諸島	3 (0.4)	13 (1.9)
先住アメリカ人	6 (0.9)	6 (0.9)
その他	13 (1.9)	13 (1.9)
体重 (lbs) :		
N	678	674
平均値±SD	177.8±48.1	178.6±46.9
身長 (in) :		
N	671	664
平均値±SD	66.8±4.4	67.2±4.3

表 2.7.6.23-4 投与前の腎治療歴の概要

患者群	ITT 解析対象例	
	炭酸ランタン群	標準療法群
主要腎疾患分析 N(%)		
糖尿病	230 (34.4)	233 (34.8)
高血圧	208 (31.1)	191 (28.5)
糸球体腎炎	80 (12.0)	90 (13.4)
腎移植歴 N(%)		
なし	583 (87.3)	592 (88.4)
あり	85 (12.7)	78 (11.6)
血液透析期間 (yrs)		
N	668	670
平均値±SD	3.9±3.4	3.8±3.2
前治療 N(%)		
炭酸カルシウム	240 (35.9)	235 (35.1)
酢酸カルシウム	290 (43.4)	289 (43.1)
塩酸セベラマー	98 (14.7)	106 (15.8)
その他の治療歴	30 (4.5)	29 (4.3)
記載なし	9 (1.3)	11 (1.6)
透析スケジュール		
月/水/金	417 (62.4)	416 (62.1)
火/木/土	251 (37.6)	254 (37.9)
食事回数 N(%)		
1日2食	92 (13.8)	118 (17.7)
1日3食	575 (86.2)	550 (82.3)

(3) 有効性

1) 血清 P 濃度

用量調節期の血清 P 濃度の推移を図 2.7.6.23-1 に示す。本剤投与群と標準療法群の両群において明らかな血清 P 濃度の低下効果が認められた。両群を比較すると、用量調節期においては標準療法群において、より早く血清 P 濃度低下効果が現れたが、これは、標準療法群の被験者では使い慣れた薬剤の最適用量で投与を開始したのに対し、本剤投与群では最少用量である 750 mg から投与開始し至適用量に至るまで時間がかかったことが原因と考えられる。継続投与期においては、両群の差は時間の経過とともに縮小し、1 年後には両群の血清 P 濃度に差はみられなかった。(図 2.7.6.23-2)。

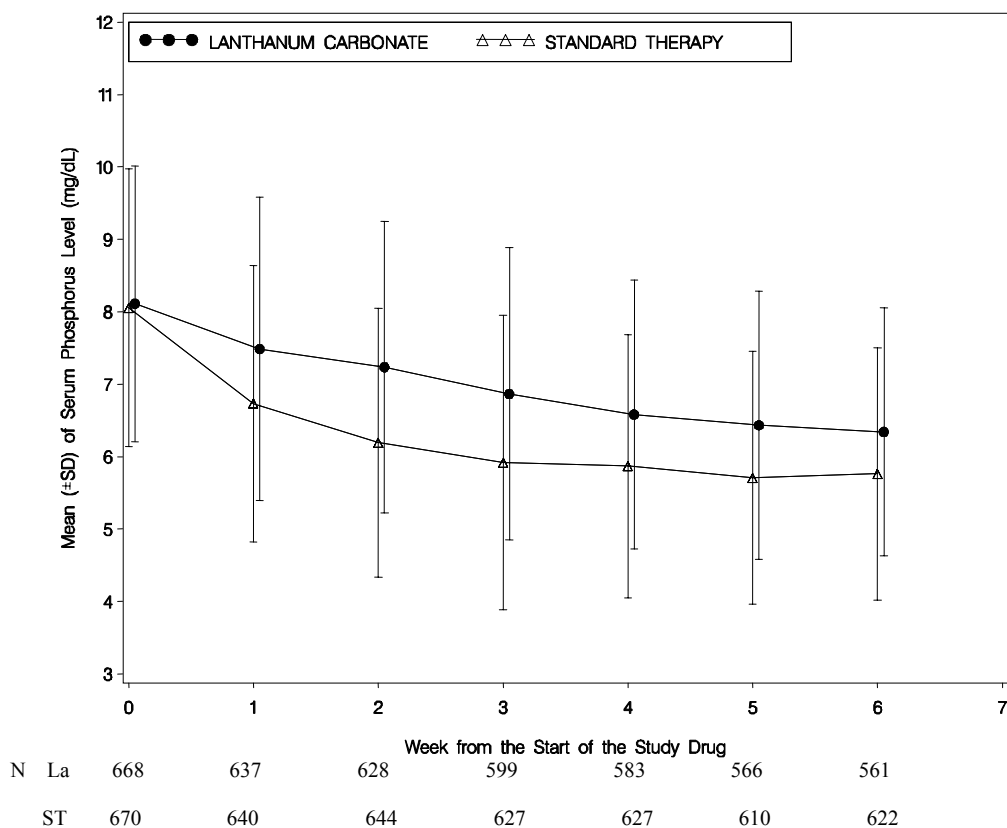


図 2.7.6.23-1 用量調節期中の血清 P 濃度の推移 (ITT 解析)

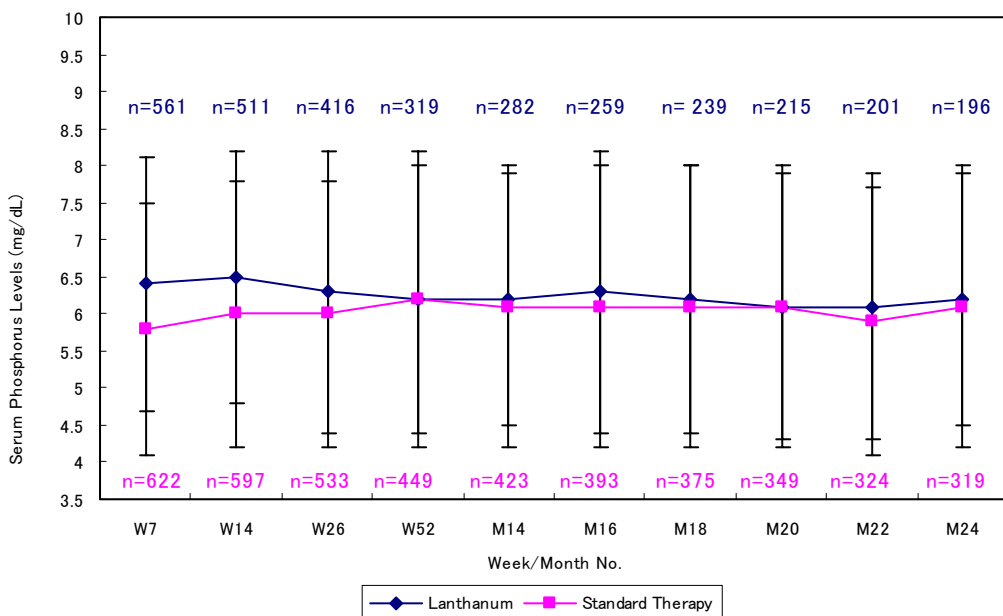


図 2.7.6.23-2 継続投与期中の血清 P 濃度の推移 (ITT 解析)

週ごとの目標血清 P 濃度コントロール率を図 2.7.6.23-3 に示す。用量調節期直後の目標血清 P 濃度達成率は、標準療法群 57.7%、本剤投与群 43.5%と標準療法群で明らかに高かった。これは上記のとおり本剤投与群では用量を漸増することになっていたのであると考えられ、その後徐々に差は縮小し、26 週以降は本剤投与群においても標準療法群と変わらない成績を得た。

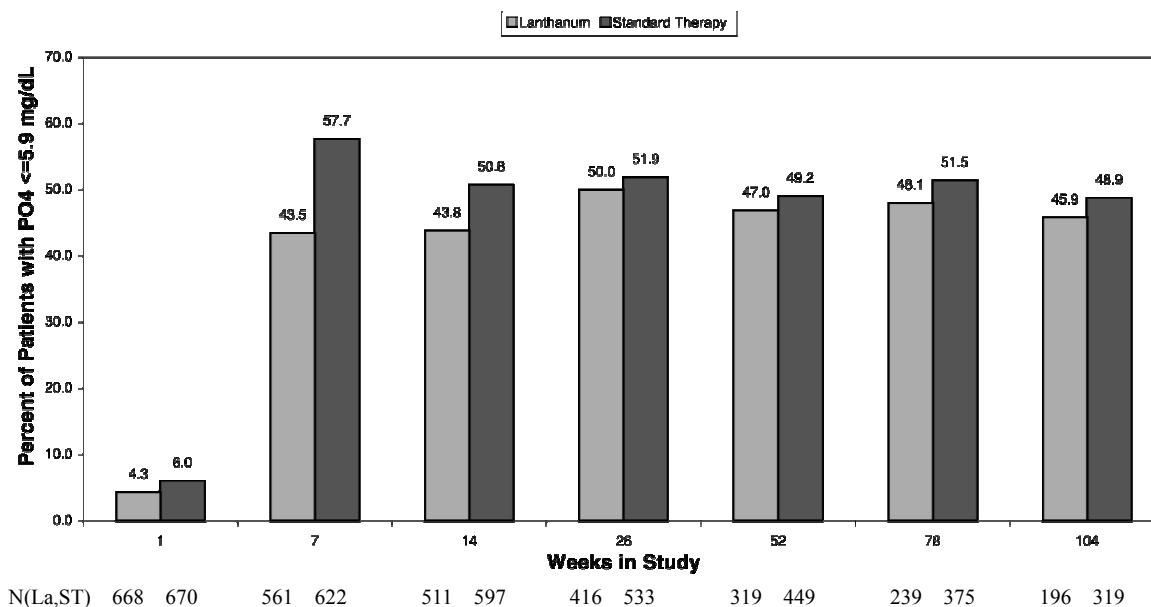


図 2.7.6.23-3 目標血清 P 濃度達成率 (ITT 患者)

2) 血清カルシウム濃度

血清 Ca 濃度の推移を図 2.7.6.23-4 に示す。本剤投与群では投与開始後も血清 Ca 濃度は低下しているが、これは血清 P 濃度が高いことと、大多数は前治療でカルシウム含有製剤を使用しており、前薬を中止したことによる影響と考えられる。なお、本剤投与群における血清 Ca 濃度の一時的な低下は正常範囲内の動きであり、またその後徐々に前値に復している。標準療法群では投与開始後より上昇を続け、2 年間で平均 9.14 mg/dL から 9.48 mg/dL まで上昇した。本剤投与群では 9.15 mg/dL から 9.36 mg/dL と軽度の上昇であった。

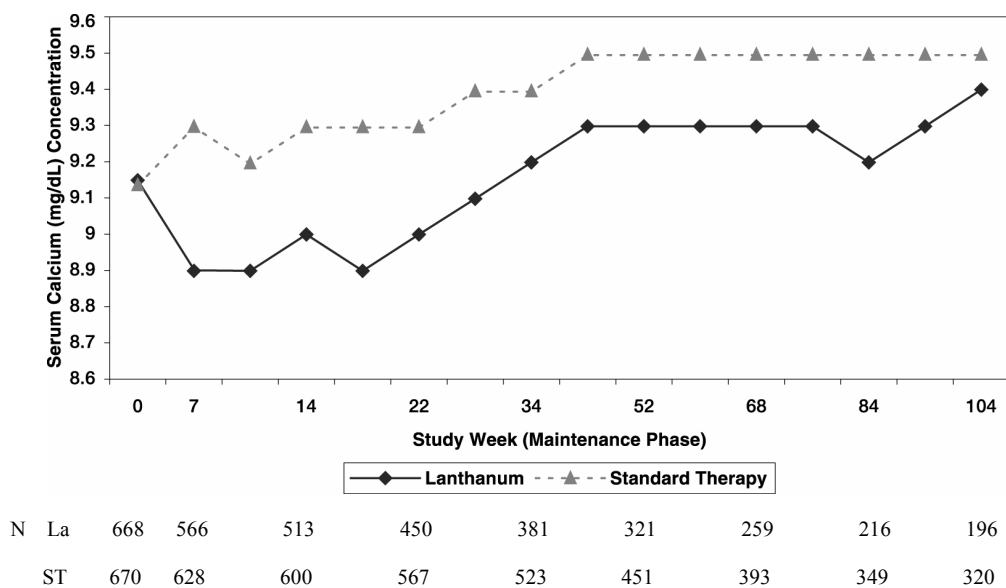


図 2.6.23-4 平均血清 Ca 濃度の推移 (ITT 解析)

n=196~668 (本剤), n=320~670 (標準療法)

3) Ca × P 積

Ca×P 積は、投与前の 73.7 mg²/dL² (本剤投与群), 73.3 mg²/dL² (標準療法群) から両群とも徐々に低下したが、用量調節期間中の本剤投与群でその低下量はやや少なかった (図 2.7.6.23-5)。前述のように本剤投与群では漸増法を用いたためと考えられる。継続投与期にはその差はなくなり、両群とも終了時 57.4 mg²/dL² (本剤投与群), 57.0 mg²/dL² (標準療法群) といずれも優れた効果を示した (図 2.7.6.23-6)。

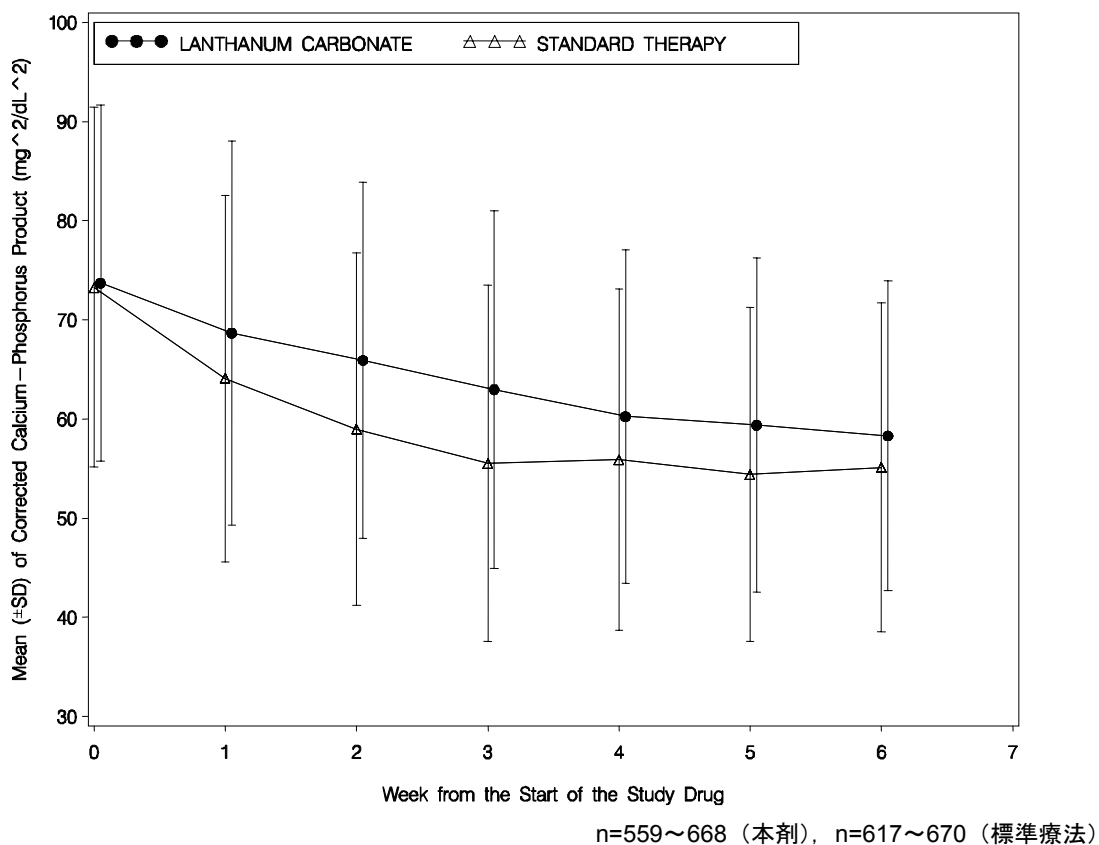
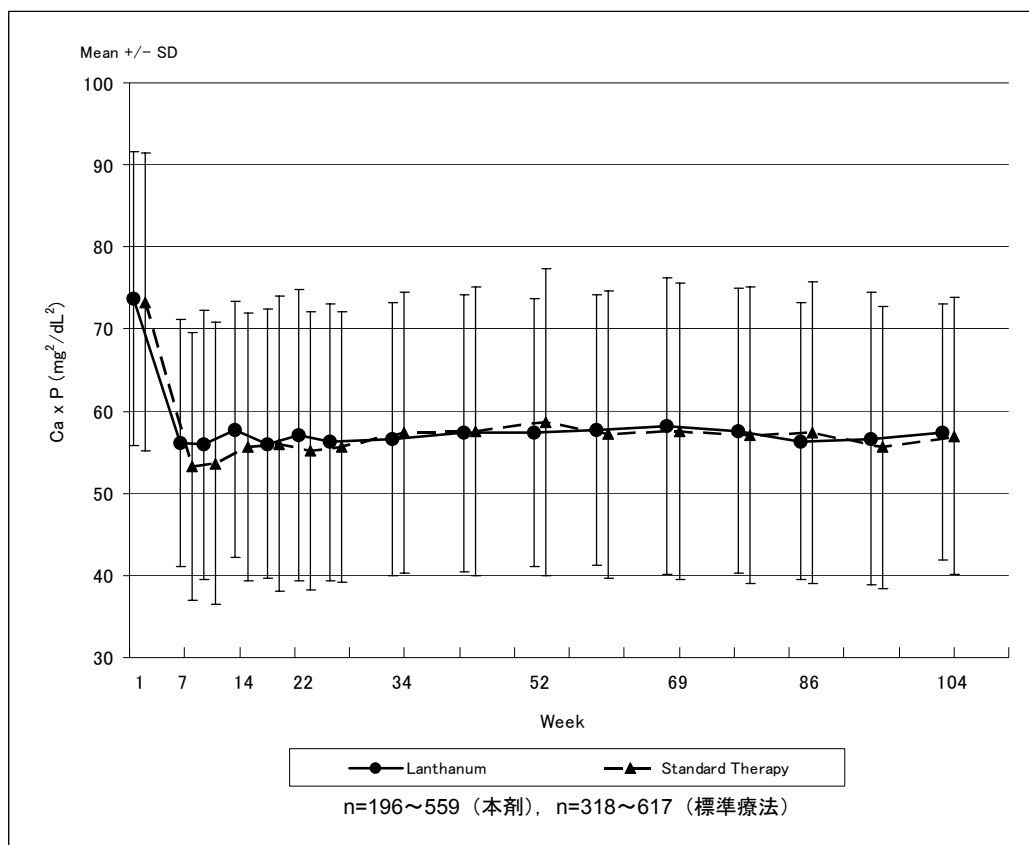


図 2.7.6.23-5 用量調節期中の血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ 積の推移 平均値 \pm SD (ITT 解析)

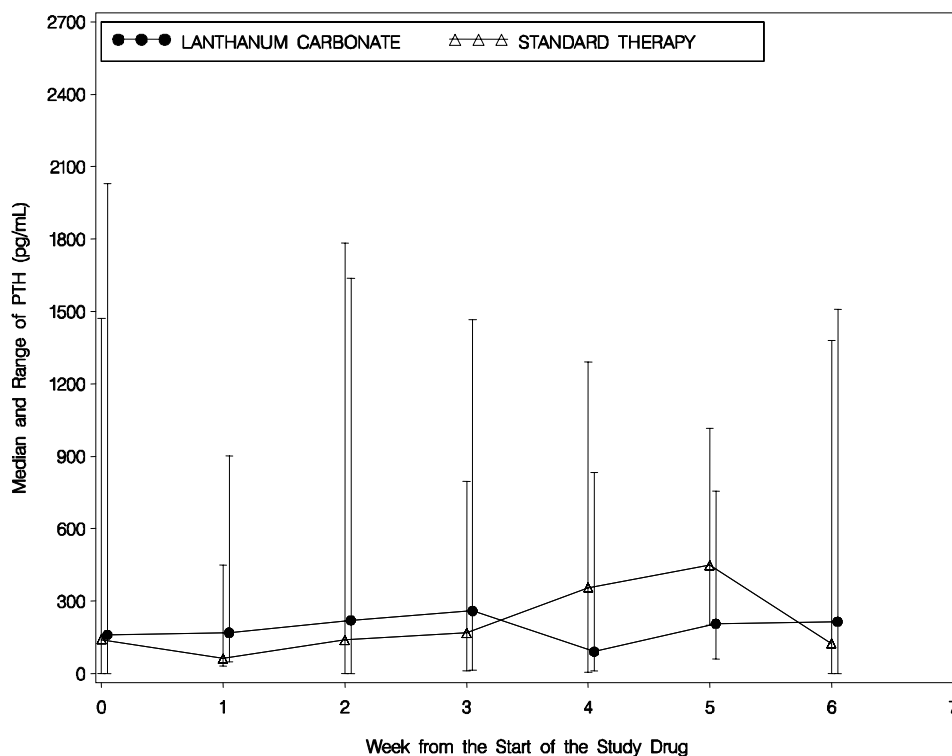


N	La	559	506	447	378	318	259	200	196
	ST	617	595	564	518	447	393	324	318

図 2.7.6.23-6 血清 Ca x P 積の推移 平均値±SD (ITT 解析)

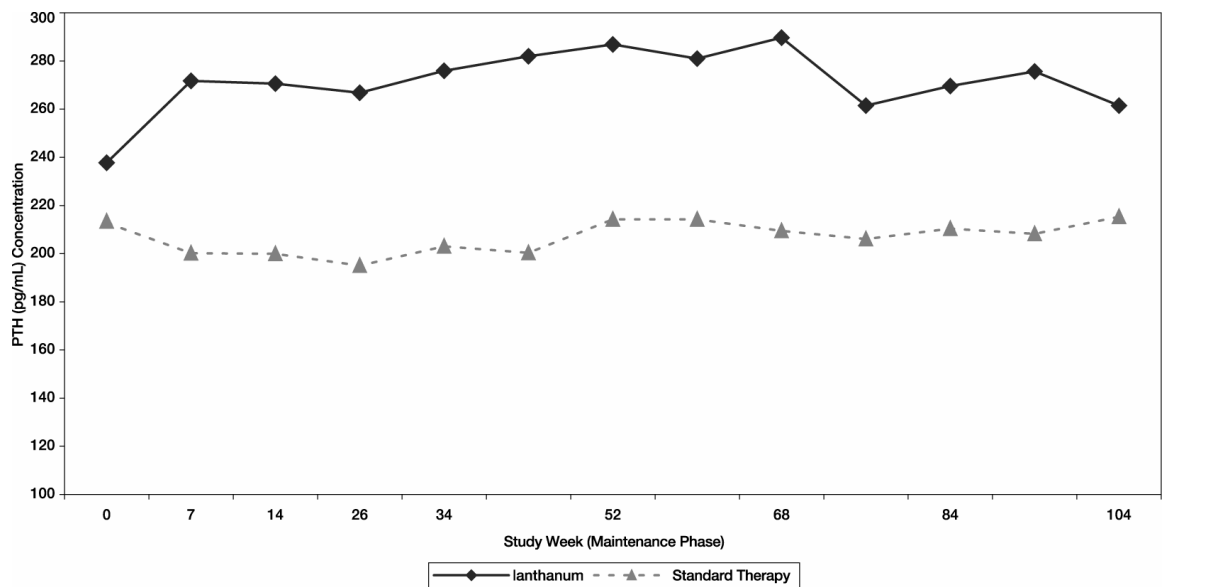
4) 血清 i-PTH 濃度

投与前の血清 i-PTH 濃度は標準療法群に比べて本剤投与群で若干高く、その後 2 年間それぞれほぼ変化はなかった (図 2.7.6.23-7, 8)。投与開始後の血清 i-PTH 濃度の変化に両群で差はなかった。



n=566~668 (本剤), n=625~670 (標準療法)

図 2.7.6.23-7 用量調節期中の血清 i-PTH 濃度 中央値 (ITT 解析)



n=191~668 (本剤), n=306~670 (標準療法)

N	La 668	566	505	373	319	258	216	191
	ST 670	625	588	520	452	389	348	306

図 2.7.6.23-8 継続投与期中の血清 i-PTH 濃度 中央値 (ITT 解析)

(4) 安全性

1359 例が、本剤、あるいは標準療法による 2 年間の治療を受けた。本剤投与群 682 例では、648 例 (95.0%) に 11471 件、標準療法群では 677 例中 659 例 (97.3%) に 17765 件の有害事象が認められた。本剤投与群及び標準療法群いずれかにおいて 10%以上の頻度で認められた有害事象を表 2.7.6.23-5 に示す。

表 2.7.6.23-5 いずれかの投与群において 10%以上の頻度で認められた有害事象の発現率

有害事象	全有害事象		治験薬との関連性が否定できない有害事象	
	炭酸ランタン群 (N=682)	標準療法群 (N=677)	炭酸ランタン群 (N=682)	標準療法群 (N=677)
	%	%	%	%
少なくとも1つの有害事象がみられた被験者数	95.0	97.3	22.3	13.0
悪心	36.7	39.3	6.5	1.0
嘔吐	27.0	30.1	2.8	0.4
透析グラフト合併症	25.1	32.9	0	0
下痢	24.0	31.9	3.2	0.7
呼吸困難	22.9	32.6	0	0
浮動性めまい	21.4	27.2	0	0.1
頭痛	21.6	27.9	1.0	0.1
透析グラフト閉塞	21.3	28.2	0	0
筋痛	20.5	27.0	0.4	0
胸痛	20.7	25.4	0.6	0
咳	20.2	27.3	0.1	0.1
疼痛	18.0	25.1	0	0
低血圧	16.1	24.4	0	0
透析カテーテル合併症	16.9	24.2	0	0
上気道感染	15.7	19.1	0	0
末梢性浮腫	15.5	27.2	0	0
インフルエンザ様症状	15.5	23.2	0	0
発熱	14.5	19.9	0.3	0
腹部痛	17.4	23.8	2.1	0.7
便秘	14.5	18.9	3.5	1.8
掻痒症	12.3	15.8	0.7	0
背部痛	12.3	22.3	0	0
下肢痛	12.3	16.7	0	0
倦怠感	11.6	15.7	0	0
消化不良	10.3	18.6	1.8	1.2
疲労	9.4	12.0	0.3	0
関節痛	10.4	14.5	0.1	0.1
透析カテーテル閉塞	8.9	12.7	0	0
高カリウム血症	9.5	14.5	0	0
感染	8.7	11.1	0	0
呼吸音低下	7.9	11.5	0	0
気管支痙攣	8.7	12.7	0	0
肺炎	8.5	16.4	0	0
骨格痛	7.9	11.4	0	0.1
高血圧	8.1	13.4	0	0
無力症	8.1	14.2	0.1	0
腎移植	7.9	11.4	0	0
皮膚潰瘍	7.5	11.2	0	0
敗血症	7.2	10.0	0	0
頻脈	7.0	11.4	0	0
顔面浮腫	6.9	10.6	0	0
貧血	6.9	11.2	0	0

表 2.7.6.23-5 いずれかの投与群において 10%以上の頻度で認められた有害事象の発現率(続き)

有害事象	全有害事象		治験薬との関連性が否定できない有害事象	
	炭酸ランタン群 (N=682)	標準療法群 (N=677)	炭酸ランタン群 (N=682)	標準療法群 (N=677)
	%	%	%	%
不眠症	6.6	11.7	0	0.1
肺水腫	6.7	12.4	0	0
咽頭炎	5.7	10.6	0.1	0
心不全	5.4	10.6	0	0
高 Ca 血症	4.3	11.4	0	5.3

最もよく認められた有害事象は悪心(本剤投与群 36.7%, 標準療法群 39.3%), 嘔吐(同様に 27.0%, 30.1%), 透析グラフト合併症 (25.1%, 32.9%), 下痢 (24.0%, 31.9%), 呼吸困難 (22.9%, 32.6%), めまい (21.4%, 27.2%), 頭痛 (21.6%, 27.9%), 及び透析グラフト閉塞 (21.3%, 28.2%) であった。有害事象の発現率は, 本剤投与群では標準療法群に比し全体的に低かった。ただし, 本剤投与群では標準療法群に比べて脱落症例が多く, これが全体としての有害事象発現率を下げた原因になっているとも考えられる。因果関係が否定されなかった有害事象の発現率は, 本剤投与群で 22.3%, 標準療法群で 13.0%であった。因果関係が否定されなかった有害事象の主なものは, 悪心(本剤投与群 6.5%, 標準療法群 1.0%), 高 Ca 血症(同様に 0%, 5.3%), 下痢 (3.2%, 0.7%), 便秘 (3.5%, 1.8%), 嘔吐 (2.8%, 0.4%), 腹痛 (2.1%, 0.7%), 消化不良 (1.8%, 1.2%), 頭痛 (1.0%, 0.1%) であった(表 2.7.6.23-5)。

投与期間を加味した有害事象の発現率を, 表 2.7.6.23-6 に示す。全有害事象発現率は, 標準療法群の 71.9%に比し本剤投与群では 95.0%と高くなったが, 標準療法群より明らかに発現率が高かった本剤投与群における有害事象は, 悪心・嘔吐のみであった。

本剤投与群で標準療法群より明らかに多かった因果関係が否定されなかった有害事象は, 悪心, 嘔吐, 下痢, 頭痛であった。また, 標準療法群では高 Ca 血症が 77 例 (8.4%) に認められ, うち 36 例 (3.9%) では因果関係ありと判断されたのに対して, 本剤投与群では 29 例 (4.3%) であり, すべての症例で本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.6.23-6 いずれかの投与群において 10%以上の頻度で認められた有害事象の発現率
(投与期間による調整後)

有害事象	全有害事象		治験薬との関連性が否定できない有害事象	
	炭酸ランタン群 (N=682)	標準療法群 (N=677)	炭酸ランタン群 (N=682)	標準療法群 (N=677)
	%	%	%	%
少なくとも1つの有害事象がみられた被験者数	95.0	71.9	22.3	9.6
悪心	36.7	29.0	6.5	0.8
嘔吐	27.0	22.3	2.8	0.3
透析グラフト合併症	25.1	24.3	0	0
下痢	24.0	23.6	3.2	0.5
呼吸困難	22.9	24.1	0	0
浮動性めまい	21.4	20.1	0	0.1
頭痛	21.6	20.6	1.0	0.1
透析グラフト閉塞	21.3	20.8	0	0
筋痛	20.5	20.0	0.4	0
胸痛	20.7	18.8	0.6	0
咳	20.2	20.2	0.1	0.1
疼痛	18.0	18.5	0	0
低血圧	16.1	18.0	0	0
透析カテーテル合併症	16.9	17.9	0	0
上気道感染	15.7	14.1	0	0
末梢性浮腫	15.5	20.1	0	0
インフルエンザ様症状	15.5	17.1	0	0
発熱	14.5	14.7	0.3	0
腹部痛	17.4	17.6	2.1	0.5
便秘	14.5	14.0	3.5	1.3
掻痒症	12.3	11.7	0.7	0
背部痛	12.3	16.5	0	0
下肢痛	12.3	12.3	0	0
倦怠感	11.6	11.6	0	0
消化不良	10.3	13.7	1.8	0.9
疲労	9.4	8.8	0.3	0
関節痛	10.4	10.7	0.1	0.1
透析カテーテル閉塞	8.9	9.4	0	0
高カリウム血圧	9.5	10.7	0	0
感染	8.7	8.2	0	0
呼吸音低下	7.9	8.5	0	0
気管支痙攣	8.7	9.4	0	0
肺炎	8.5	12.1	0	0
骨格痛	7.9	8.4	0	0.1
高血圧	8.1	9.9	0	0
無力症	8.1	10.5	0.1	0
皮膚潰瘍	7.5	8.3	0	0
腎移植	7.9	8.4	0	0
敗血症	7.2	7.4	0	0
頻脈	7.0	8.4	0	0
貧血	6.9	8.3	0	0
顔面浮腫	6.9	7.9	0	0
不眠症	6.6	8.6	0	0.1
肺水腫	6.7	9.2	0	0
咽頭炎	5.7	7.9	0.1	0
心不全	5.4	7.9	0	0
高Ca血症	4.3	8.4	0	3.9

2%以上の頻度で発現した重篤な有害事象の器官別概要を表 2.7.6.23-7 に示す。

表 2.7.6.23-7 2%以上の頻度で認められた重篤な有害事象の概要（器官別）

器官別分類	炭酸ランタン群 (N=682)		標準療法群 (N=677)	
	N	%	N	%
少なくとも1つの有害事象が みられた被験者数	396	58.1	494	73.0
透析グラフト合併症	102	15.0	131	19.4
全身-一般疾患	70	10.3	69	10.2
心筋、心内膜、心膜及び弁疾患	65	9.5	102	15.1
血管障害（心臓以外）	67	9.8	86	12.7
消化管系疾患	67	9.8	96	14.2
泌尿器系疾患	66	9.7	85	12.6
抵抗力障害	63	9.2	88	13.0
呼吸器系障害	60	8.8	119	17.6
心臓血管疾患、一般	55	8.1	96	14.2
心拍数及び心拍リズム障害	42	6.2	76	11.2
代謝及び栄養障害	39	5.7	66	9.7
筋骨格系疾患	35	5.1	47	6.9
投与部位疾患	21	3.1	18	2.7
中枢及び末梢神経疾患	24	3.5	35	5.2
血小板、出血及び凝固障害	21	3.1	29	4.3
精神障害	16	2.3	14	2.1
新生物	15	2.2	14	2.1
内分泌腺疾患	15	2.2	17	2.5
その他	17	2.5	26	3.8
肝臓及び胆管系疾患	8	1.2	18	2.7

本剤投与群では 396 例（58.1%）、標準療法群では 494 例（73.0%）に少なくとも 1 件以上の重篤な有害事象を認めた。いずれかの群において 2%以上に認められた重篤な有害事象の発現率を表 2.7.6.23-8 に、投与期間を加味した発現率を表 2.7.6.23-9 に示す。重篤な有害事象の主なものは、透析グラフト閉塞（本剤投与群 7.9%、標準療法群 9.3%）、胸痛（4.8%、4.3%）、敗血症（4.7%、6.1%）、心筋梗塞（4.1%、6.6%）、心不全（4.1%、7.8%）、肺炎（3.4%、7.7%）、冠動脈疾患（2.6%、5.2%）であった。全体的に標準療法群で発現率が高かった理由として本剤投与群にて脱落例が多かったことが考えられる。標準療法群と本剤投与群において重篤な有害事象の発現率に大きな差は認めず、これらの有害事象は透析患者が有している合併症によるものと考えられた。なお、骨折の発現率は、本剤投与群 1.6%、標準療法群 2.7%と顕著な差は認めなかった。

また、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 2847 件中 3 件で、すべて本剤投与群であった。その内訳は、膵炎、便秘、消化管出血であった。これらの詳細は表 2.7.6.23-10 に示す。

表 2.7.6.23-8 2%以上に認められた重篤な有害事象の発現率の概要

重篤な有害事象	炭酸ランタン群 (N=682)		標準療法群 (N=677)	
	N	%	N	%
少なくとも1つの有害事象が みられた被験者数	396	58.1	494	73.0
透析グラフト閉塞	54	7.9	63	9.3
腎移植	54	7.9	77	11.4
胸痛	33	4.8	29	4.3
敗血症	32	4.7	41	6.1
心筋梗塞	28	4.1	45	6.6
心不全	28	4.1	53	7.8
肺炎	23	3.4	52	7.7
透析グラフト合併症	24	3.5	25	3.7
末梢虚血	24	3.5	26	3.8
蜂巣炎	21	3.1	16	2.4
狭心症	20	2.9	26	3.8
透析カテーテル感染	19	2.8	20	3.0
心停止	19	2.8	28	4.1
冠動脈疾患	18	2.6	35	5.2
発熱	14	2.1	9	1.3
末梢壊疽	13	1.9	18	2.7
脳血管障害	12	1.8	19	2.8
悪性高血圧	13	1.9	15	2.2
肺水腫	13	1.9	26	3.8
高カリウム血症	13	1.9	19	2.8
感染	12	1.8	17	2.5
骨析	11	1.6	18	2.7
消化管出血	14	2.1	23	3.4
細菌性感染	11	1.6	19	2.8
体液過剰	10	1.5	19	2.8
皮膚潰瘍	10	1.5	14	2.1
透析グラフト感染	9	1.3	20	3.0
低血圧	7	1.0	16	2.4
透析グラフト作成	7	1.0	14	2.1
心房細動	6	0.9	27	4.0
気管支炎	5	0.7	16	2.4
大葉性肺炎	5	0.7	16	2.4

表 2.7.6.23-9 2%以上に認められた重篤な有害事象の発現率（投与期間による調整後）

重篤な有害事象	炭酸ランタン群 (N=682)		標準療法群 (N=677)	
	N	%	N	%
少なくとも1つの有害事象が みられた被験者数	396	58.1	494	53.9
透析グラフト閉塞	54	7.9	63	6.9
腎移植	54	7.9	77	8.4
胸痛	33	4.8	29	3.2
敗血症	32	4.7	41	4.5
心筋梗塞	28	4.1	45	4.9
心不全	28	4.1	53	5.8
肺炎	23	3.4	52	5.7
透析グラフト合併症	24	3.5	25	2.7
末梢虚血	24	3.5	26	2.8
蜂巣炎	21	3.1	16	1.7
狭心症	20	2.9	26	2.8
透析カテーテル感染	19	2.8	20	2.2
心停止	19	2.8	28	3.1
冠動脈疾患	18	2.6	35	3.8
発熱	14	2.1	9	1.0
末梢壊疽	13	1.9	18	2.0
脳血管障害	12	1.8	19	2.1
悪性高血圧	13	1.9	15	1.6
肺水腫	13	1.9	26	2.8
高カリウム血症	13	1.9	19	2.1
感染	12	1.8	17	1.9
骨析-NW	11	1.6	18	2.0
消化管出血	14	2.1	23	2.5
細菌性感染	11	1.6	19	2.1
体液過剰	10	1.5	19	2.1
皮膚潰瘍	10	1.5	14	1.5
透析グラフト感染	9	1.3	20	2.2
低血圧	7	1.0	16	1.7
透析グラフト作成	7	1.0	14	1.5
心房細動	6	0.9	27	2.9
気管支炎	5	0.7	16	1.7
大葉性肺炎	5	0.7	16	1.7

NW=非 WHO-ART 用語

表 2.7.6.23-10 因果関係が否定されなかった重篤な有害事象例

被験者背景	女性 43歳
合併症/既往歴	高血圧症, 糖尿病, 頭痛, 貧血, 痛風, 低Ca血症, 透析時筋痙攣
治験薬	3000 mg/日
副作用名	膵炎
臨床経過	20██/Day1* 治験薬内服開始。 20██/Day118* 頃から間欠的な腹痛が続いていた。 20██/Day130* 腹痛が増強した。 20██/Day132* 暗血尿, 腹部腫脹, 右上腹部の不快感を主訴に来院。血中アミラーゼ 575U/L (基準値 25-115U/L), リパーゼ 1842U/L (114-286U/L), 膵炎と診断され入院。腹部エコー・腹部CTでは慢性膵炎の所見は認めるも急性膵炎の所見はなし。その後アミラーゼは徐々に低下した。 20██/Day135* 治験薬中止。 20██/Day136* 退院。 治験担当医によると, アルコール乱用や胆嚢疾患及び胆石の既往はなく, 膵炎の原因になる可能性のある薬も服薬していなかった。
治験薬との因果関係 (担当医の意見)	時間的関連性はないが, ひょっとすると治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

被験者背景	女性 70歳
合併症	糖尿病, 胃潰瘍, 肛門潰瘍, H.Pyrolli 感染症, 逆流性食道疾患, 心房中隔欠損症, うっ血性心不全, 徐脈にてペースメーカー装着, 高血圧症, 肺高血圧症, 脳卒中, 閉塞性睡眠時無呼吸症候群, 神経因性膀胱, 高脂血症, 低血糖発作, 網膜症, 貧血, スティール症候群
既往歴	子宮全摘
治験薬	3000 mg/日
副作用名	消化管出血
臨床経過	心房中隔血栓症に対する血栓予防のため, ワルファリン及びアスピリンを内服開始。 20██/Day1* 治験薬開始。 20██/Day342* から鼻血が1週間続いていた。 20██/Day351* タール便, 嘔吐を主訴に来院。INR3.11, PT33.7秒 PTT118.4秒であり, ワルファリン中止。ビタミンK補充療法を開始。治験薬は中止された。上部消化管内視鏡検査では, 食道上部 1/3 に紅斑, 胃出血, 十二指腸ポリープが認められ, PPIによる治療が開始された。消化器医によりアスピリンの中止も勧められた。 20██/Day357* 退院。
治験薬との因果関係 (担当医の意見)	以前に消化管出血の既往もあったが, 今回は重度であり, 治験薬の経口投与との関連もありそうだと判断された。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

被験者背景	男性 48歳
合併症	慢性便秘, 高血圧, 二次性副甲状腺機能亢進症, 膵炎, 徐脈, 薬物乱用
治験薬	2250 mg/日
副作用名	便秘
臨床経過	20●●/Day1* 治験薬開始。 20●●/Day6* より悪心, 嘔吐, 腹痛が2週間続く。 20●●/Day161* 腹部Xpにて「大腸内に広範囲にバリウムの残存, 糞便貯留, 物理的閉塞の所見はない。48歳にしては血管の石灰化が著明」 20●●/Day163* 「大腸に造影剤残存, バリウム様」治験薬がきれたため, 服薬中止。 20●●/Day165*, 2週間前から続く悪心, 嘔吐, 腹痛を主訴に来院。下剤を処方されるも便通は少量。いったん帰宅するも再来院し, 腸閉塞の疑いにて入院。 20●●/Day166* 「上行結腸の造影像は減少し大腸内容物は通過している。正常範囲内」 20●●/Day168* 胃炎との診断で安定した状態で退院。 20●●/Day169* 治験薬再開始 (2250 mg/日)。
治験薬との因果関係	当初, 治験薬とは関係ないだろうと報告されたが, その後, 関係ありそうだに変更された。

投与中止に至る有害事象の発現率は, 標準療法群 (4.3%) に比して, 本剤投与群 (14.4%) で高かった。その理由として, 本試験の治験実施計画書において標準療法群では発売されているすべてのリン吸着剤の使用を可能としており, 有害事象発現時に他のリン吸着剤に変更することも可能であったが, 本剤投与群では治験を中止する以外に選択肢がなかったこと, また, 非盲検試験であったことから, 担当医が経験のない本剤の投与中に生じた有害事象により投与中止の判断を下しやすかった可能性が考えられる。なお, これら有害事象のうち多かったものは悪心, 嘔吐, 下痢, 及びその他の消化器症状であり, その他の有害事象については特に一定の傾向を示すものは認められなかった (表 2.7.6.23-11)。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.23-11 有害事象により投与中止に至った患者のリスト

患者番号	年齢	性別	投与中止に至った有害事象
炭酸ランタン群			
102-01001	32	男性	頭痛
102-01006	63	女性	敗血症
103-01006	61	男性	高血糖に伴う異常な精神状態
106-04003	63	女性	タンパク栄養不良
109-01001	43	男性	症候性徐脈,急性カリウム血症,持続性高カリウム血症
109-01004	56	男性	(再発性)胃腸障害
109-01007	45	男性	心電図異常(新規出現)
110-01003	67	男性	黄疸/進行黄疸
110-01004	68	女性	アキレス後部両足性潰瘍
112-01013	59	女性	胃の不快感
112-01015	40	男性	便秘
112-01016	77	女性	胃腸不調
112-01022	64	男性	下痢悪化
112-02006	59	女性	アテローム性動脈硬化に伴う脳血管障害
113-02017	66	女性	精神障害悪化
116-01007	51	男性	食欲不振
116-01013	50	男性	末梢血管障害悪化
116-01014	78	女性	慢性貧血に伴う低血圧
117-01013	44	女性	下痢
119-01008	59	女性	脱毛
122-02013	42	女性	膝炎
123-01020	57	女性	重篤な壊疽性変化-下肢
124-01005	46	男性	掻痒症
127-01005	70	女性	副甲状腺機能亢進症悪化
128-01003	80	男性	膨満感
128-01005	56	女性	胸焼け
129-01013	79	男性	脳血管障害
130-01006	58	男性	悪心及び食欲不振
130-01023	65	女性	下痢,悪心,嘔吐,頭痛
131-02002	74	男性	悪心
132-01005	74	女性	悪心の悪化
133-02004	64	女性	嘔吐
137-01010	40	女性	乳癌
138-01002	69	女性	消化管出血
139-03003	52	女性	嘔吐
140-01001	52	女性	大腿内側蜂巣炎傷
140-01007	36	男性	頭痛
140-01015	41	男性	悪心/嘔吐
140-02006	66	女性	ガス-おくび
140-02009	44	男性	消化管-ガス
140-02013	47	女性	胃炎
141-01002	54	女性	消化不良
141-01015	63	女性	治験薬嘔吐
146-02002	52	男性	掻痒症
149-01007	23	女性	副甲状腺機能亢進症
150-02002	35	女性	悪心
151-01001	58	女性	急性冠症候群

表 2.7.6.23-11 有害事象により投与中止に至った患者のリスト（続き）

患者番号	年齢	性別	投与中止に至った有害事象
156-01024	55	男性	下痢
157-01008	56	女性	胸やけ
157-02001	61	女性	胃部不快感
160-01005	70	女性	悪心
160-01010	64	女性	原因不明の胸痛
161-01011	74	女性	チョコレート味
161-01012	81	男性	悪心
161-01021	35	女性	咳
163-01005	27	男性	腹水
163-01017	44	女性	頭痛
163-01031	43	男性	末期肝障害の悪化
163-01034	48	男性	悪心
165-01003	68	女性	炭酸ランタン味による吐き気
165-01007	53	男性	下痢
165-01010	70	男性	下痢の悪化
165-01011	54	男性	下痢
165-01012	76	男性	そう痒症
165-01019	83	女性	胸の不快感
165-02001	61	男性	消化不良
170-03002	32	男性	高リン血症
173-01002	68	女性	PTH(副甲状腺ホルモン)レベル上昇
173-01003	61	女性	疲労
173-01010	66	男性	悪性S字結腸ポリープ
173-01012	74	男性	疲労の悪化
175-01002	47	女性	悪心
176-01019	70	女性	嘔吐
177-01013	50	男性	虫歯, 歯肉感染
180-01025	46	男性	消化管出血
181-01005	68	男性	尿毒症
181-01013	58	女性	悪心
185-01002	62	男性	慢性心不全悪化
185-01028	28	女性	腹膜透析カテーテルの留置
186-01008	73	女性	下痢
186-01014	54	男性	大腸炎
187-01001	68	男性	下痢
187-02011	63	男性	胃内ガスの増加
188-01001	59	女性	ベーカー嚢胞に伴う右下肢蜂巣炎
188-01005	73	女性	心停止
188-01006	50	男性	(右)大腿深部静脈血栓症
192-01012	53	女性	寝汗/悪夢
192-01013	38	男性	心電図変化
194-02002	33	男性	悪心
208-01002	63	男性	消化不良
208-01003	50	男性	心房性期外収縮/心拍不連続
210-01002	47	男性	血便
210-03004	80	男性	大腸癌

表 2.7.6.23-11 有害事象により投与中止に至った患者のリスト（続き）

患者番号	年齢	性別	投与中止に至った有害事象
213-01010	32	女性	筋炎
213-01013	45	女性	低血圧
219-01017	65	女性	硬膜下血腫
302-01004	48	男性	食道静脈瘤出血
305-01009	50	女性	左腎嚢胞感染
標準療法群			
112-01017	58	男性	精神錯乱
116-01004	83	男性	憩室症
116-01006	65	女性	肝性脳症
123-01016	44	女性	高カルシウム血症
123-01019	39	男性	コカイン中毒
128-01002	31	男性	肺扁平上皮癌転移
135-01004	77	女性	くも膜下出血(外傷性)
137-01016	61	男性	アテローム性冠動脈硬化症
137-01020	71	男性	進行性認知症
138-01001	61	男性	副甲状腺機能亢進症悪化
146-02003	44	男性	記憶喪失
156-01025	78	男性	黄斑変性症
163-01011	48	女性	脳血管障害
163-01039	53	男性	敗血症
167-01004	84	男性	第五足指壊疽及び左足潰瘍
167-01033	66	男性	肺炎
173-01005	61	男性	不適切なグラフト接合
182-01001	75	男性	右膝下切断膿瘍
184-01002	64	女性	二次性副甲状腺機能亢進症
185-01009	59	女性	左側塞栓症性中大脳動脈脳卒中
187-01005	54	男性	便秘悪化
192-01004	68	女性	低リン血症
194-02004	52	男性	ケトアシドーシス
201-01005	44	女性	両側脳梗塞
206-01023	52	女性	無酸素性脳症
210-01011	57	女性	右腕蜂巣炎
210-03001	70	男性	認知症悪化
213-01005	80	女性	脳血管障害
302-01007	44	男性	脳血管障害
無作為化の前に治験中止			
116-01019	50	男性	食道炎
137-01009	60	女性	左大脳半球梗塞
180-01001	49	男性	左前腕グラフト接合部凝血
180-01009	67	男性	肺炎
180-01017	85	男性	発作性疾患
217-01001	54	男性	消化管出血

治療期及び最終投与日から 30 日以内における死亡例は、本剤投与群の 55 例、標準療法群の 115 例、合計 170 例において認められた。すべての症例において、死亡の原因になる有害事象と本剤及び標準療法との因果関係は否定された（表 2.7.6.23-12）。1%以上に認められた死亡に至った有害事象を表 2.7.6.23-13 に示す。死亡に至った有害事象の主なものは心停止（本剤投与群 13 例 1.9%、

標準療法群 21 例 3.1%), 心筋梗塞 (同様に 11 例 1.6%, 14 例 2.1%), 不整脈 (5 例 0.7%, 9 例 1.3%) と心血管系の有害事象が多く, 次いで敗血症 (4 例 0.6%, 11 例 1.6%) と, 一般的な透析患者群における死亡原因と一致している。

表 2.7.6.23-12 治療期間中または最終投与日から 30 日以内における死亡例

患者番号	年齢	性別	有害事象	治験薬との因果関係
炭酸ランタン群				
102-01009	54	男性	冠動脈疾患	多分関係なし
103-02003	46	男性	冠動脈疾患	多分関係なし
105-01002	36	女性	傷害	関係なし
105-01008	43	男性	脳症	関係なし
109-01005	74	女性	心筋梗塞	多分関係なし
109-01008	70	女性	不整脈	多分関係なし
113-01011	55	男性	心停止	関係なし
113-02018	67	男性	敗血症	関係なし
116-01013	50	男性	敗血症	関係なし
125-01008	87	男性	肺癌	関係なし
126-01013	86	女性	不整脈	関係なし
126-01015	73	男性	心筋梗塞	関係なし
127-01014	55	女性	心筋梗塞	関係なし
130-01001	36	男性	心筋梗塞	関係なし
130-01020	65	女性	敗血症	関係なし
134-01001	49	男性	膿瘍	関係なし
139-01007	65	男性	透析カテーテル感染	関係なし
140-01002	62	男性	心筋梗塞	多分関係なし
146-02017	53	女性	脳出血	関係なし
148-01005	35	男性	死亡*	関係なし
149-01008	71	男性	心停止	関係なし
149-01012	42	女性	心停止	関係なし
150-01006	66	女性	不整脈	多分関係なし
150-01008	51	女性	心停止	関係なし
155-03010	63	女性	脳血管障害	関係なし
157-01004	76	男性	気管支癌	多分関係なし
163-01030	72	女性	心筋梗塞	関係なし
164-01002	61	男性	不整脈	多分関係なし
165-02003	58	男性	心筋梗塞	関係なし
167-01025	60	男性	敗血症	関係なし
172-01001	78	男性	心停止	関係なし
176-01003	73	男性	心筋梗塞	多分関係なし
176-01026	58	男性	腎機能異常	関係なし
176-01027	78	男性	心筋梗塞	関係なし
180-01042	84	女性	肺炎	関係なし
182-01022	62	男性	心停止	関係なし
182-01035	60	女性	心停止	関係なし
185-01035	83	男性	心筋梗塞	関係なし
187-01001	68	男性	心停止	関係なし
187-02005	65	女性	脳血管障害	関係なし
188-01001	59	女性	心停止	関係なし
188-01005	73	女性	心室性不整脈	関係なし
188-03003	49	男性	心停止	関係なし
190-01006	51	男性	心筋梗塞	多分関係なし
196-01004	57	男性	不整脈	多分関係なし
196-01005	76	男性	急性腎不全	関係なし
196-01008	62	男性	透析カテーテル感染	多分関係なし

* : 正確な死因は不明

表 2.7.6.23-12 治療期間中または最終投与日から 30 日以内における死亡例（続き）

患者番号	年齢	性別	有害事象	治験薬との因果関係
206-01017	46	女性	石灰沈着症	関係なし
207-01006	68	男性	心不全	関係なし
211-01017	58	男性	心停止	関係なし
219-01005	60	男性	心停止	関係なし
219-01017	65	女性	脳出血	関係なし
227-01001	69	男性	心停止	関係なし
302-01008	37	男性	腹腔内出血	多分関係なし
303-01009	49	女性	心不全	関係なし
標準薬群				
105-01003	62	男性	心停止	関係なし
105-01004	78	男性	呼吸不全	関係なし
106-02003	52	男性	心筋梗塞	関係なし
107-01003	72	男性	心停止	関係なし
109-01003	67	女性	呼吸不全	関係なし
109-01009	85	男性	心筋梗塞	多分関係なし
112-01011	59	女性	心停止	関係なし
112-01014	62	女性	腸虚血	関係なし
113-01012	53	女性	心筋梗塞	関係なし
117-01018	50	女性	不整脈	関係なし
121-01011	84	男性	心停止	関係なし
122-01004	66	女性	心筋梗塞	関係なし
122-01010	50	男性	薬物乱用	関係なし
123-01018	72	女性	腸虚血	関係なし
124-01009	49	男性	心筋梗塞	関係なし
126-01005	64	男性	尿毒症	関係なし
126-01010	59	男性	悪液質	関係なし
126-02002	42	男性	肝不全	関係なし
127-01001	69	女性	敗血症	関係なし
127-01008	56	男性	心筋梗塞	関係なし
127-01013	71	男性	不整脈	関係なし
127-01017	67	男性	心筋梗塞	関係なし
129-04005	82	男性	心停止	関係なし
134-01004	38	女性	尿毒症	関係なし
139-01001	56	女性	敗血症	関係なし
139-01002	51	男性	不整脈	関係なし
140-03005	48	男性	肝不全	関係なし
141-01006	59	女性	尿毒症	関係なし
141-01010	74	女性	心停止	関係なし
141-01013	63	女性	尿毒症	関係なし
144-01004	73	女性	心停止	関係なし
144-01015	81	女性	心停止	多分関係なし
144-01016	68	男性	心停止	関係なし
145-04001	77	男性	腎機能異常	関係なし
146-01003	79	男性	冠動脈疾患	関係なし
147-01009	81	男性	心停止	関係なし
148-01001	52	男性	末梢壊疽	関係なし
148-01003	55	男性	心停止	関係なし
149-01009	38	女性	脳症	関係なし
149-01017	80	女性	心停止	関係なし
150-01001	62	男性	心筋梗塞	多分関係なし

表 2.7.6.23-12 治療期間中または最終投与日から 30 日以内における死亡例（続き）

患者番号	年齢	性別	有害事象	治験薬との因果関係
150-03010	67	男性	うつ病	関係なし
151-01003	68	女性	心停止	関係なし
151-01010	67	女性	尿毒症	関係なし
152-01003	76	男性	心停止	関係なし
152-01005	78	男性	脳血管障害	多分関係なし
155-01003	56	男性	心停止	関係なし
155-03014	68	男性	脳出血	関係なし
161-01014	61	男性	心筋梗塞	関係なし
163-01016	60	女性	不整脈	関係なし
163-01023	47	男性	不整脈	関係なし
163-01037	55	女性	不整脈	関係なし
163-01039	53	男性	敗血症	関係なし
164-01005	57	男性	呼吸不全	関係なし
165-01001	79	男性	腎機能異常	関係なし
165-01005	65	男性	敗血症	関係なし
165-01006	52	女性	心不全	関係なし
167-01002	72	女性	呼吸不全	関係なし
167-01015	91	男性	不整脈	関係なし
167-01022	39	男性	死亡*	関係なし
167-01033	66	男性	肺炎	関係なし
168-02001	48	男性	心筋梗塞	関係なし
168-02006	74	女性	肺炎	関係なし
171-01010	51	女性	心停止	関係なし
171-01013	41	女性	動脈塞栓症	関係なし
173-01005	61	男性	心停止	関係なし
176-01005	53	男性	心停止	関係なし
177-01023	82	女性	動脈瘤	関係なし
180-01014	65	男性	心不全	関係なし
180-01015	60	女性	心不全	関係なし
182-01001	75	男性	敗血症	関係なし
182-01010	75	女性	血管障害	関係なし
182-01019	59	男性	大葉性肺炎	関係なし
182-01023	55	男性	肺炎	関係なし
182-01032	49	女性	敗血症	関係なし
184-01009	69	女性	石灰沈着症	関係なし
185-01008	72	女性	呼吸不全	関係なし
185-01010	71	男性	動脈瘤	関係なし
185-01011	44	女性	脳血管障害	関係なし
185-01019	79	男性	呼吸不全	関係なし
185-01021	80	男性	心不全	関係なし
185-01032	80	女性	尿毒症	関係なし
187-01008	44	男性	心停止	関係なし
187-02004	70	男性	不整脈	関係なし
188-03001	61	男性	脳出血	関係なし
190-01001	45	男性	高血圧	関係なし
192-01007	73	男性	心筋梗塞	関係なし
193-19306	62	男性	肺癌	関係なし
194-01002	51	女性	敗血症	関係なし
194-02006	46	女性	透析グラフト合併症	関係なし

* : 正確な死因は不明

表 2.7.6.23-12 治療期間中または最終投与日から 30 日以内における死亡例（続き）

患者番号	年齢	性別	有害事象	治験薬との因果関係
196-01002	60	男性	心筋梗塞	多分関係なし
196-01010	61	男性	腺癌-細分類不能	関係なし
197-01002	50	男性	心筋梗塞	関係なし
203-20306	30	女性	冠動脈疾患	関係なし
206-01008	62	女性	誤嚥	関係なし
206-01011	51	女性	敗血症	関係なし
206-01023	52	女性	脳症	関係なし
207-01001	59	男性	心室性不整脈	関係なし
207-01009	70	男性	不整脈	関係なし
208-02001	68	女性	敗血症	関係なし
210-01001	83	男性	動脈瘤	関係なし
210-01007	64	女性	肝不全	関係なし
210-01011	57	女性	循環不全	関係なし
210-01013	67	男性	心停止	関係なし
211-01003	51	男性	出血-細分類不能	関係なし
211-01012	55	男性	慢性気道閉塞	関係なし
211-01014	58	男性	敗血症	関係なし
217-01004	63	男性	敗血症	多分関係なし
219-01007	83	男性	肺塞栓	関係なし
219-01018	81	男性	冠動脈疾患	関係なし
221-01006	29	男性	心停止	関係なし
232-02001	30	男性	傷害	関係なし
302-01002	38	女性	心筋梗塞	関係なし
302-01007	44	男性	心臓血管疾患	関係なし
302-01015	48	男性	高カリウム血症	関係なし
無作為化前に治験中止（死亡）				
116-01017	59	男性	不整脈	関係なし
127-01010	68	男性	心筋梗塞	関係なし
149-01037	62	女性	呼吸不全	関係なし
151-01012	71	女性	中毒性ネフロパシー	関係なし
161-01005	64	女性	心筋梗塞	関係なし
187-02001	58	女性	心筋梗塞	関係なし
210-02007	68	男性	心室性不整脈	関係なし
302-01005	43	女性	低血圧	関係なし

表 2.7.6.23-13 1%以上に認められた死亡に至った有害事象

有害事象(WHO-ART 用語)	炭酸ランタン群 (N=682)		標準療法群 (N=677)	
	N	%	N	%
心停止	13	1.9	21	3.1
心筋梗塞	11	1.6	14	2.1
不整脈	5	0.7	9	1.3
敗血症	4	0.6	11	1.6

本剤投与群と標準療法群との間で、臨床検査値の変動に差が認められたのは、i-PTH, ALP, BAP, コレステロール, LDL コレステロール, カルシウム, オステオカルシンであった(表 2.7.6.23-14)。Hb, Ht, RBC, WBC などの血球系, AST, ALT, T-Bil などの肝機能検査, その他すべての生化学的検査において本剤投与群と標準療法群で差は認められなかった。

本試験の標準療法群には、塩酸セベラマーを使用している患者が含まれており、これがコレス

テロール、LDL コレステロールの変動に有意差があった理由と思われる。骨形成マーカーとして知られるオステオカルシン及びBAPは、本剤投与群では徐々に上昇し、標準療法群ではほとんど変動は認めなかった。また、i-PTHは、本剤投与群においては徐々に上昇し、標準療法群では減少した。血清Ca濃度は、本剤投与群で投薬開始直後に若干低下した後、前値に復したのに対し、標準療法群では一貫して徐々に上昇した。標準療法群の大多数がカルシウム含有リン吸着剤を使用していたためと考えられる。

表 2.7.6.23-14 投与開始後、本剤投与群と標準療法群間で有意差が認められた臨床検査値の変動（血清 P 濃度を除く）

検査項目	測定時期	投与群	平均値	投与前からの変動	p 値*
血液生化学的検査					
BAP (U/L)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	16.97 15.71		n.s.
	26 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	23.24 17.86	5.81 2.16	0.000
ALP (U/L)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	97.64 95.62		n.s.
	3 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	98.14 99.40	-0.27 3.87	0.008
	26 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	114.08 101.76	14.87 7.58	0.009
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	19.10 18.86		n.s.
	3 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	18.36 19.03	-0.77 0.20	0.000
	7 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	18.71 19.04	-0.44 0.20	0.003
総コレステロール (mg/dL)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	165.93 164.82		n.s.
	3 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	168.21 160.05	2.18 -4.43	0.000
	7 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	168.30 159.51	2.34 -5.67	0.000
	14 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	169.37 158.92	3.15 -6.51	0.000
	26 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	167.89 157.27	0.73 -8.15	0.000
	血糖値 (mg/dL)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	136.81 134.43	
	26 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	140.53 126.31	5.76 -8.15	0.001
LDL コレステロール (mg/dL)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	89.54 90.11		n.s.
	3 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	93.46 84.82	3.56 -4.74	0.000
	7 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	91.89 83.45	3.07 -6.37	0.000
	14 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	94.12 85.07	3.68 -4.70	0.000
	26 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	92.50 82.02	2.61 -8.59	0.000
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	88.20 82.14	-0.51 -8.83	0.000

* 投与前値の群間比較は 2 標本 t 検定による。投与前からの変化量（変動）の群間比較は、被験者を変量効果、投与群、測定時期、投与群と測定時期の交互作用を固定効果、さらに投与前値を共変量とした混合効果モデルによる。

表 2.7.6.23-14 投与開始後、本剤投与群と標準療法群間で有意差が認められた臨床検査値の変動（血清 P 濃度を除く）

検査項目	測定時期	投与群	平均値	投与前からの変動	p 値
オステオカルシン (ng/mL)	投与前	炭酸ランタン群	251.83		n.s.
		標準療法群	233.38		
	7 週後	炭酸ランタン群	260.15	17.74	0.000
		標準療法群	221.01	-9.60	
	14 週後	炭酸ランタン群	294.69	53.52	0.000
		標準療法群	222.99	-7.13	
26 週後	炭酸ランタン群	306.31	69.08	0.000	
	標準療法群	225.40	-2.17		
52 週後	炭酸ランタン群	321.65	79.43	0.000	
	標準療法群	221.62	-2.74		
18 ヶ月目	炭酸ランタン群	334.86	95.58	0.004	
	標準療法群	247.70	27.24		
i-PTH (pg/mL)	投与前	炭酸ランタン群	237.64		n.s.
		標準療法群	214.27		
	3 週後	炭酸ランタン群	287.29	50.13	0.000
		標準療法群	219.05	1.62	
	7 週後	炭酸ランタン群	272.36	39.70	0.000
		標準療法群	200.74	-12.26	
14 週後	炭酸ランタン群	271.03	41.39	0.000	
	標準療法群	200.68	-11.03		
26 週後	炭酸ランタン群	266.83	38.36	0.000	
	標準療法群	196.19	-11.29		
52 週後	炭酸ランタン群	286.71	51.31	0.004	
	標準療法群	215.21	10.44		
血清フェリチン (ng/mL)	投与前	炭酸ランタン群	479.85		n.s.
		標準療法群	457.03		
26 週後	炭酸ランタン群	578.66	72.99	0.004	
	標準療法群	599.94	131.82		
総 Ca (mg/dL)	投与前	炭酸ランタン群	9.15		n.s.
		標準療法群	9.14		
	3 週後	炭酸ランタン群	8.79	-0.36	0.000
		標準療法群	9.22	0.08	
	7 週後	炭酸ランタン群	8.90	-0.26	0.000
		標準療法群	9.27	0.13	
14 週後	炭酸ランタン群	8.97	-0.19	0.000	
	標準療法群	9.27	0.12		
26 週後	炭酸ランタン群	9.07	-0.10	0.000	
	標準療法群	9.38	0.23		
52 週後	炭酸ランタン群	9.26	0.13	0.001	
	標準療法群	9.49	0.36		
総タンパク (g/dL)	投与前	炭酸ランタン群	6.98		n.s.
		標準療法群	6.93		
26 週後	炭酸ランタン群	6.96	-0.04	0.007	
	標準療法群	6.99	0.05		

また、投与 2 年後において、10%以上に異常がみられた臨床検査はなかった。本剤投与群と標

準療法群とも発現率に目立った変化は認められなかった（表 2.7.6.23-15）。

表 2.7.6.23-15 観察期開始時から投与 2 年後までに新たな臨床検査値異常が認められた患者の割合

検査項目	投 与 群			
	炭酸ランタン群 (N=682)		標準療法群 (N=677)	
	低	高	低	高
血液生化学的検査				
アルブミン	10 (1%)	1 (0.1%)	21 (3%)	1 (0.1%)
ALP	0	31 (5%)	1 (0.1%)	56 (8%)
HCO ₃ ⁻	24 (4%)	0	55 (8%)	0
γ-GTP	3 (0.4%)	8 (1%)	8 (1%)	30 (4%)
血糖値	7 (1%)	30 (4%)	6 (1%)	40 (6%)
i-PTH	0	26 (4%)	2 (0.3%)	46 (7%)
血清 P 濃度	0	33 (5%)	2 (0.3%)	44 (6%)
K	1 (0.1%)	32 (5%)	3 (0.4%)	51 (8%)
AST	15 (2%)	8 (1%)	15 (2%)	8 (1%)
ALT	6 (0.9%)	6 (0.9%)	9 (1%)	8 (1%)
Na	9 (1%)	2 (0.3%)	15 (2%)	10 (1%)
総 Ca	10 (1%)	20 (3%)	14 (2%)	38 (6%)
総タンパク	8 (1%)	4 (0.6%)	11 (2%)	6 (1%)
血液学的検査				
血小板	6 (0.9%)	2 (0.3%)	19 (3%)	8 (1%)
赤血球	30 (4%)	0	43 (6%)	1 (0.1%)
白血球	4 (0.6%)	16 (2%)	5 (0.7%)	13 (2%)
好酸球	0	15 (2%)	0	15 (2%)
Ht	34 (5%)	0	43 (6%)	1 (0.1%)
Hb	35 (5%)	0	47 (7%)	0
リンパ球	26 (4%)	5 (0.7%)	29 (4%)	1 (0.1%)

比較的良好にみられた臨床検査値異常を表 2.7.6.23-16 に示す。長期投与に伴って発現率が上昇する傾向はなかった。

表 2.7.6.23-16 投与後比較的頻度が高かった臨床検査値異常

N	炭酸ランタン群					標準療法群				
	682	638	460	348	168	677	659	578	528	267
検査時期	合計	7 週後	26 週後	52 週後	24 ヶ月後	合計	7 週後	26 週後	52 週後	24 ヶ月後
少なくとも 1 つの臨床検査値異常が認められた症例数	275 (40.3)	84 (13.2)	59 (12.8)	41 (11.8)	29 (17.3)	281 (41.5)	85 (12.9)	74 (12.8)	65 (12.3)	39 (14.6)
血液生化学的検査										
総 Ca	114 (16.7)	11 (1.7)	6 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.1)	122 (18.0)	17 (2.6)	8 (1.4)	12 (2.3)	5 (1.9)
i-PTH	103 (15.1)	34 (5.3)	12 (2.6)	11 (3.2)	9 (5.4)	109 (16.1)	29 (4.4)	15 (2.6)	15 (2.8)	13 (4.9)
オステオカルシン	82 (12.0)	26 (4.1)	16 (3.5)	8 (2.3)	10 (6.0)	76 (11.2)	18 (2.7)	18 (3.1)	7 (1.3)	8 (3.0)
アルブミン	53 (7.8)	11 (1.7)	6 (1.3)	4 (1.1)	2 (0.1)	43 (6.4)	14 (2.1)	5 (0.9)	3 (0.6)	4 (1.5)
血糖値	35 (5.1)	13 (2.0)	5 (1.1)	3 (0.9)	0	40 (5.9)	11 (1.7)	7 (1.2)	5 (0.9)	1 (0.4)
HCO ₃ ⁻	38 (5.6)	5 (0.8)	4 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.1)	32 (4.7)	7 (1.1)	3 (0.5)	3 (0.6)	3 (1.1)
BUN	41 (6.0)	10 (1.6)	7 (1.5)	5 (1.4)	4 (2.4)	35 (5.2)	10 (1.5)	8 (1.4)	6 (1.1)	4 (1.5)
K	39 (5.7)	8 (1.3)	3 (0.7)	6 (1.7)	4 (2.4)	54 (8.0)	10 (1.5)	13 (2.2)	10 (1.9)	6 (2.2)
クレアチニン	33 (4.8)	10 (1.6)	7 (1.5)	4 (1.1)	4 (2.4)	35 (5.2)	10 (1.5)	8 (1.4)	8 (1.5)	5 (1.9)
トランスフェリン	31 (4.5)	10 (1.6)	4 (0.9)	0	1 (0.6)	43 (6.4)	11 (1.7)	11 (1.9)	7 (1.3)	0
ALP	30 (4.4)	8 (1.3)	5 (1.1)	4 (1.1)	3	34 (5.0)	10 (1.5)	9 (1.6)	4 (0.8)	4 (1.5)
γ-GTP	30 (4.4)	8 (1.3)	4 (0.9)	7 (2.0)	4 (2.4)	36 (5.3)	9 (1.4)	10 (1.7)	11 (2.1)	2 (0.7)
BAP	25 (3.7)	7 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.6)	16 (2.4)	4 (0.6)	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)
HDL コレステロール	13 (1.9)	3 (0.5)	5 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.6)	13 (1.9)	4 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.4)
血液学的検査										
Hb	44 (6.5)	13 (2.0)	5 (1.1)	3 (0.9)	3 (1.8)	45 (6.6)	11 (1.7)	9 (1.6)	6 (1.1)	7 (2.6)
Ht	40 (5.9)	13 (2.0)	5 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.1)	40 (5.9)	11 (1.7)	8 (1.4)	7 (1.3)	4 (1.5)
赤血球	36 (5.3)	13 (2.0)	3 (0.7)	4 (1.1)	1 (0.6)	41 (6.1)	11 (1.7)	8 (1.4)	5 (0.9)	4 (1.5)
血小板	17 (2.5)	5 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.6)	0	14 (2.1)	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.6)	1 (0.4)
白血球	18 (2.6)	7 (1.1)	6 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.6)	12 (1.8)	3 (0.5)	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)

また、本試験では、治験実施計画書に基づき約 100 例の被験者を無作為に抽出し、葉酸、ビタミン A、ビタミン B₁₂、ビタミン E、ビタミン K、活性型ビタミン D を測定、その変動を解析している。表 2.7.6.23-17 に平均値を示す。上記すべての項目において両群に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.23-17 投与前から投与 52 週後までのビタミン値の変動

検査項目	測定時期	投与群	平均値
1,25-(OH) ₂ ビタミン D (pg/mL)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	8.76 10.59
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	7.13 6.96
25-(OH) ビタミン D (pg/mL)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	17.12 18.14
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	11.30 12.60
葉酸 (ng/mL)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	11.85 13.34
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	17.17 27.87
ビタミン A (µg/L)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	1149.71 1298.80
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	1011.20 1099.79
ビタミン B ₁₂ (pg/mL)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	682.50 664.27
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	703.45 800.62
ビタミン E (µg/L)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	12359.25 11173.24
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	10433.10 13062.32
ビタミン K (µg/L)	投与前	炭酸ランタン群 標準療法群	0.68 0.88
	52 週後	炭酸ランタン群 標準療法群	0.40 1.07

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温、体重の投与前からの変化を、投与後の各時期に本剤投与群と標準療法群で比較した。有意差がみられたものもあるが、これら変化に一定の傾向はなく、臨床的に意味のあるものではなかった。

血漿中ランタン濃度は、投与開始後第 3 週（用量漸増期）に平均 0.4 ng/mL、第 7 週（継続投与期開始時）に 0.5 ng/mL、その後 2 年間の治験期間中も 0.5-0.6 ng/mL で推移し、顕著な血中濃度の上昇は認められなかった（表 2.7.6.23-18）。

表 2.7.6.23-18 平均血漿中ランタン濃度

測定時期	炭酸ランタン群			標準療法群		
	N	平均±SD (ng/mL)	最小-最大 (ng/mL)	N	平均±SD (ng/mL)	最小-最大 (ng/mL)
観察期開始時	657	0.0±0.07	0.0-0.8	651	0.0±0.07	0.0-1.2
7週*	605	0.5±0.80	0.0-8.6	32	0.0±0.14	0.0-0.8
26週*	474	0.5±0.70	0.0-7.3	3	0.0±0.00	0.0-0.0
52週*	367	0.6±1.03	0.0-14.4	11	0.0±0.05	0.0-0.2
24ヵ月	185	0.5±0.65	0.0-5.4	3	0.0±0.02	0.0-0.0

* 標準療法群ではこれら時期ではランタン濃度測定用の採血は必須としていなかった。

また、無作為に抽出したサブグループにおいてミニメンタルステート試験により認知機能の推移を検討している（表 2.7.6.23-19）。試験期間中を通して、検査結果の総スコアは本剤投与群、標準療法群のいずれの群でも低下せず、有意差もみられなかった。

表 2.7.6.23-19 ミニメンタルステート試験の総得点の概要

	炭酸ランタン群		標準療法群	
	N	得点	N	得点
投与前	178	28.4±2.1	177	28.1±2.5
7週	149	28.5±2.5	172	28.2±2.3
14週	137	28.6±2.1	165	28.3±2.5
26週	112	28.8±2.1	150	28.6±2.2
52週	83	28.7±2.3	124	28.6±2.3
投与終了時	44	28.9±2.2	86	28.9±1.8

さらに、このサブグループにおいて、他の認知機能検査のひとつである CDR 評価システム（単純反応時間, Digit Vigilance Task, 選択反応時間, 数字作業記憶, 画像認識の 5 検査）（表 2.7.6.23-20）を用いた評価も実施した。これらの検査のうち選択反応時間, Digit Vigilance 目標発見率の得点は、標準療法群では 24 ヶ月後に低下したのに対し、本剤投与群では低下せず、ITT 解析で有意差が認められた。また、数字作業記憶の速度も、本剤投与群では標準療法群に比して低下の程度が小さく、ITT 解析で有意差を認めた。ただし、PP 解析ではすべての検査結果に有意差を認めなかった（図 2.7.6.23-9～14）。全体として、標準療法群と本剤投与群では認知機能検査結果の変化に差がなく、少なくとも 2 年間の本剤投与による認知機能に及ぼす影響はないと考えられる。

表 2.7.6.23-20 CDR 評価

課題	主要指標	補助指標
注意力課題		
単純反応時間	速度 (msec)	
Digit Vigilance	速度 (msec) 目標発見率 (%)	誤答 (#)
選択反応時間	速度 (msec)	正答率 (%)
作業記憶課題		
数字作業記憶	感度 (SI) 速度 (msec)	
Episodic Secondary Memory Task		
画像認識	感度 (SI) 速度 (msec)	

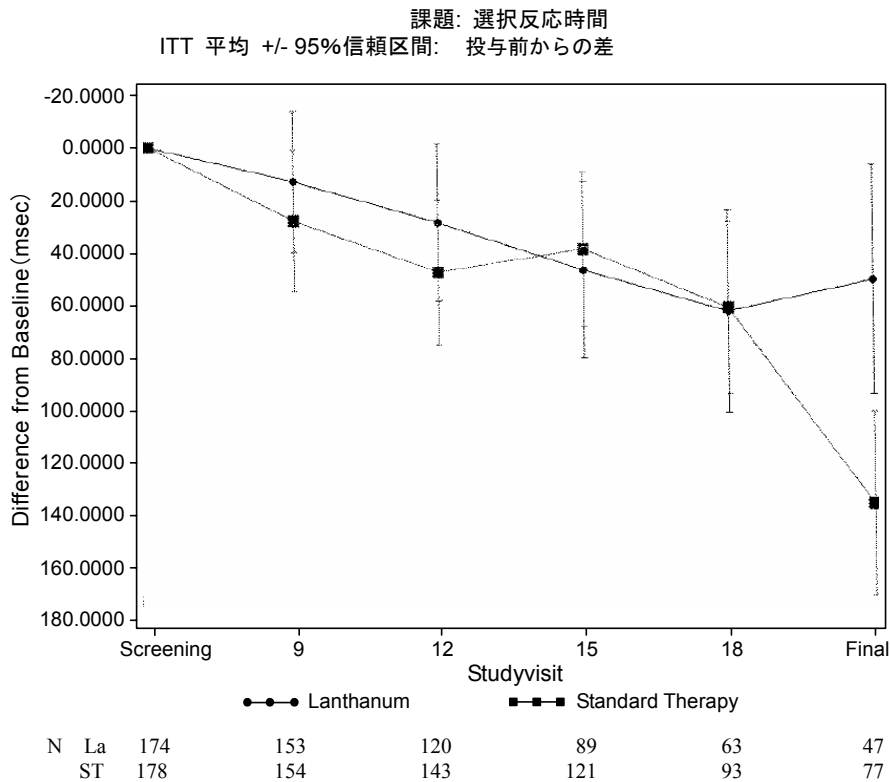


図 2.7.6.23-9 選択反応時間 - 投与前からの差 (ITT 解析)

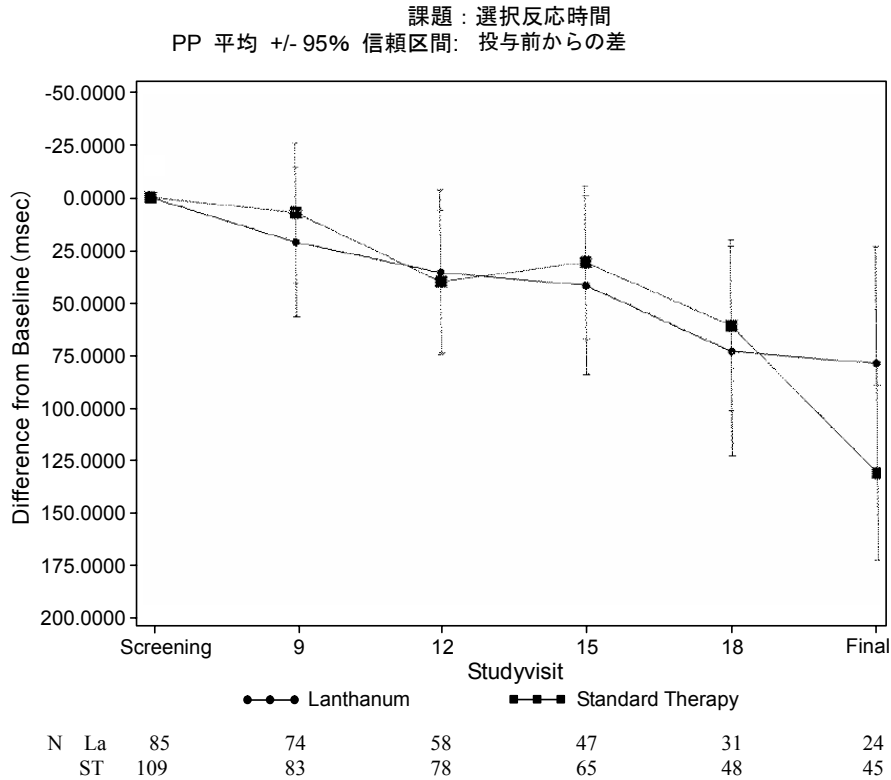


図 2.7.6.23-10 選択反応時間 - 投与前からの差 (PP 解析)

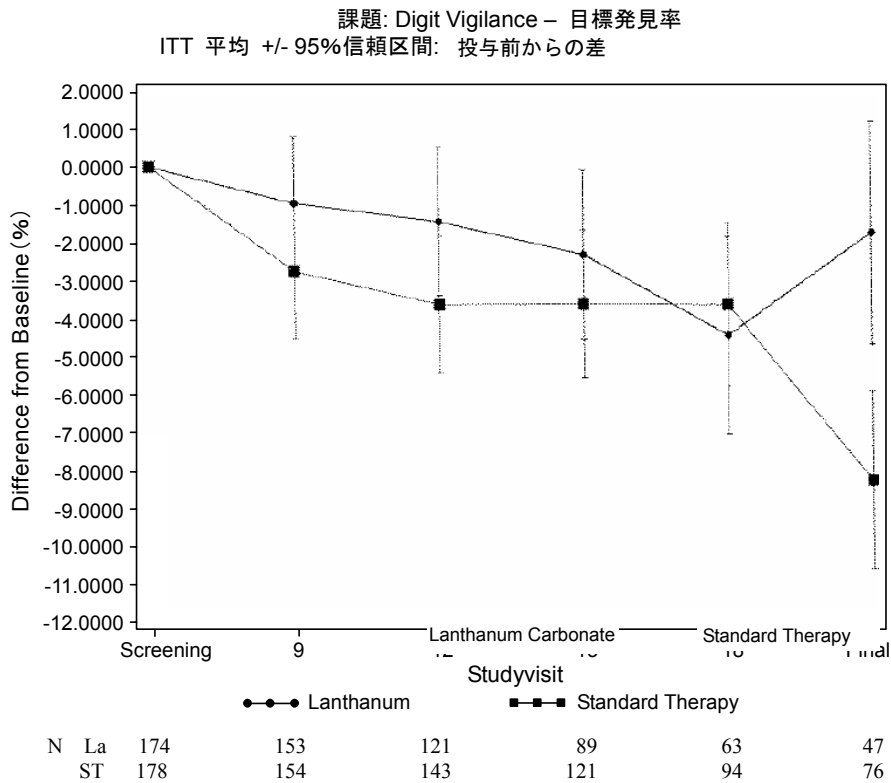


図 2.7.6.23-11 目標発見率 - 投与前からの差 (ITT 解析)

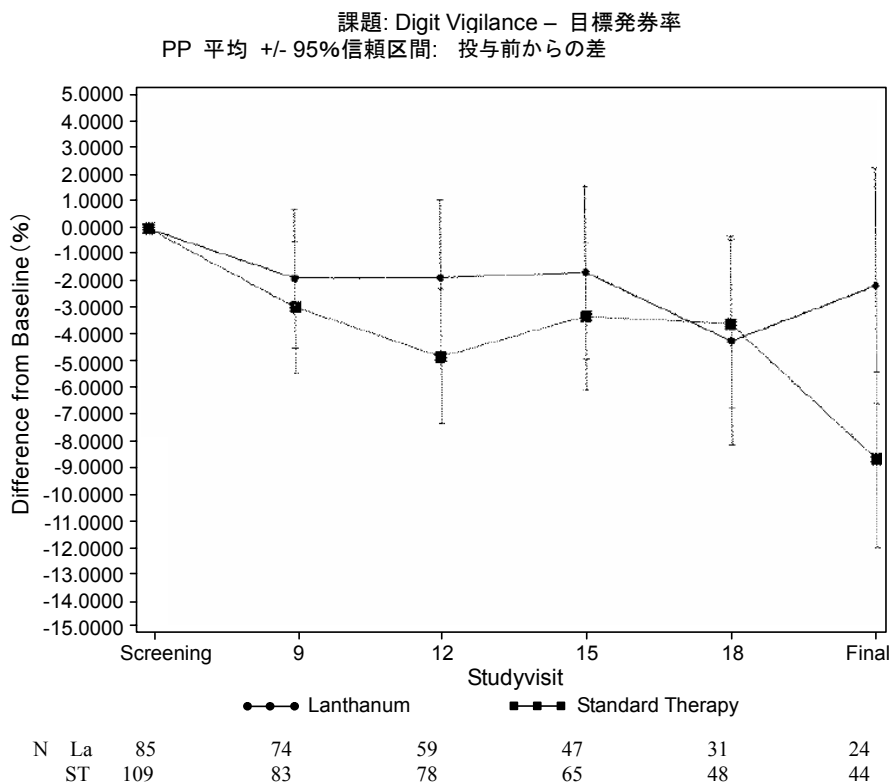


図 2.7.6.23-12 目標発見率 - 投与前からの差 (PP 解析)

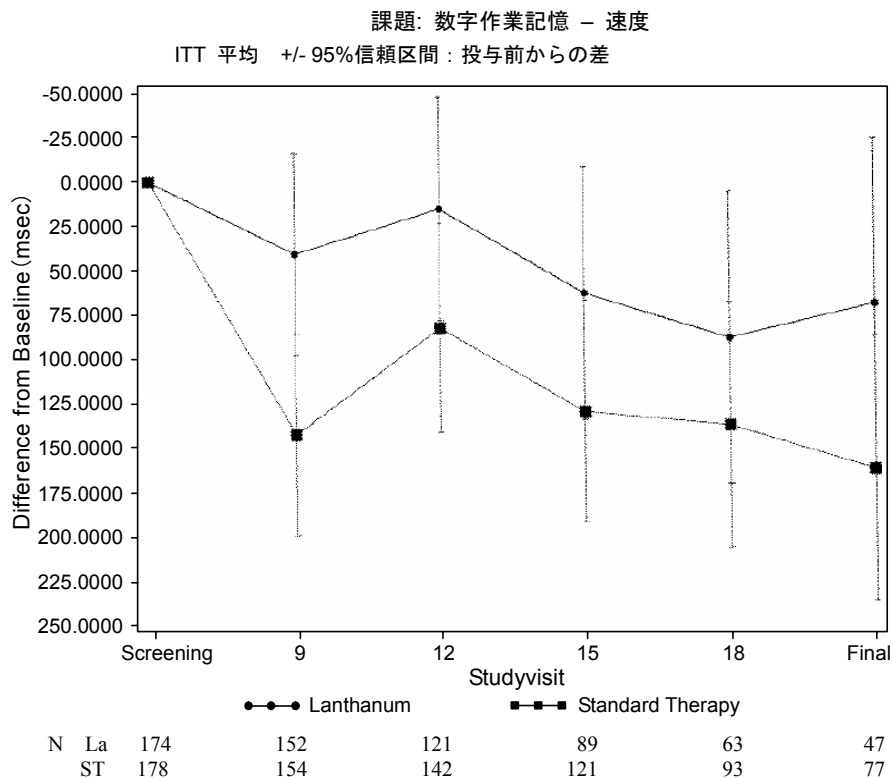


図 2.7.6.23-13 数字作業記憶 - 投与前からの差 (ITT 解析)

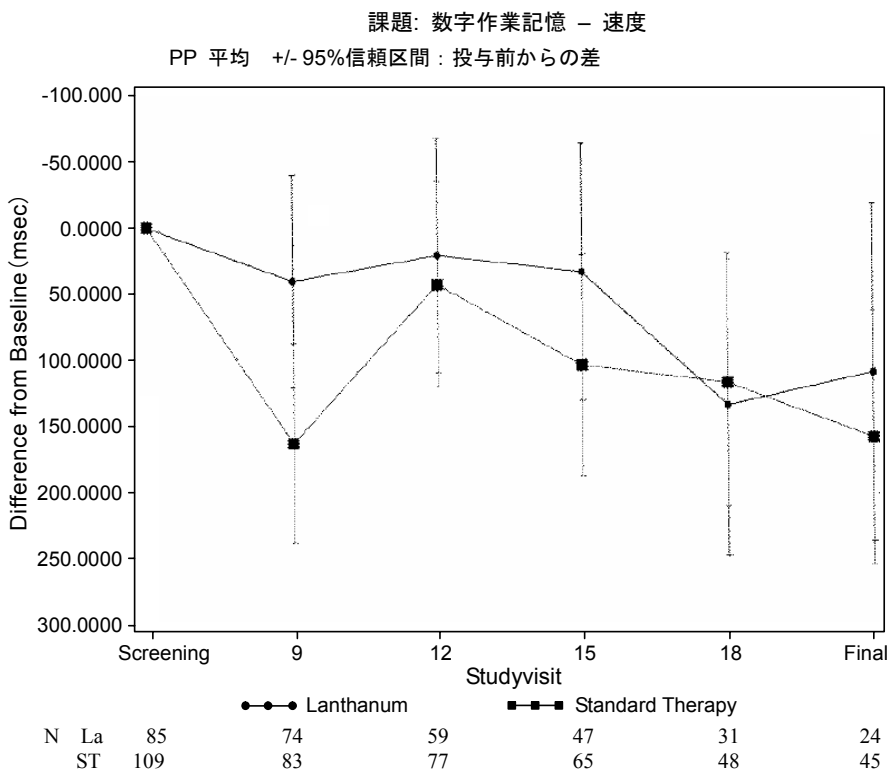


図 2.7.6.23-14 数字作業記憶 - 投与前からの差 (PP 解析)

また、本試験では、認知機能検査のほか、骨生検サブグループにおいて、骨に対する影響について検討した。本剤投与群 32 例、標準療法群 33 例の被験者は観察期開始時及び 1 年後に、本剤投与群 35 例、標準療法群 27 例の被験者においては観察期開始時及び 2 年後に、骨生検を行った。

主たる検討項目は骨石灰化及び骨回転であり、骨石灰化は、mineralization lag time (骨石灰化遅延時間) と osteoid thickness (類骨幅) から、骨石灰化障害を osteoid thickness >20 μm かつ mineralization lag time >100 days とし、観察期開始時に骨石灰化障害が存在している症例においては、osteoid thickness, mineralization lag time いずれかの観察期開始時からの変化が 20%以上を悪化と分類し、検討した。骨回転は、活性化頻度、骨芽細胞の数、破骨細胞の数、浸食深度、類骨面% (osteoid surface/bone surface) の測定結果から評価した。

石灰化障害を呈したものは、本剤投与群で 2 年投与後の 1 例のみであった。石灰化障害に類すると判断されたものは本剤投与群の 2 年間投与後の 2 例、標準療法群の 2 年投与後の 2 例にみられた。骨石灰化障害を呈した 1 例は、投与前から MUO があり、投与初期から BAP, PTH が低下、1 年後の骨生検では無形成骨を示した。2 年後の骨生検では石灰化障害と判断されたが、骨芽細胞数及び破骨細胞数の減少は認められなかった。投与初期から BAP, PTH が低かったことから、これらの変化は投与初期から始まっており、ランタンの骨への移行による変化ではないと考えられた。

全体として、1年後及び2年後の骨生検から得られた上記指標に本剤投与群と標準療法群との間に有意差は認められず（表 2.7.6.23-21~30）、本剤投与により、骨石灰化及び骨回転に悪影響を及ぼさないと考えられる。

表 2.7.6.23-21 1年及び2年後の生検における骨石灰化遅延時間（日数）の変化

		炭酸ランタン群	標準療法群
1年追跡後		正常範囲：0-60日	
投与前	N	31	31
	平均値±SD	54.78±39.49	89.96±238.11
	中央値	38.04	34.50
	最小値/最大値	10.74/150.09	1.54/1357.32
1年後	N	31	31
	平均値±SD	69.80±94.91	49.45±52.22
	中央値	40.50	31.02
	最小値/最大値	5.55/524.31	5.05/207.66
投与前からの変化量	N	31	31
	平均値±SD	15.02±98.87	-40.50±233.79
	中央値	-3.89	-9.56
	最小値/最大値	-93.75/494.55	-1257.32±171.46
1年後における治療群間の差		平均値(95%信頼区間) 1.41(0.80, 2.51) 共分散分析*, P=0.2270	
2年追跡後			
投与前	N	31	22
	平均値±SD	66.31±85.07	41.96±27.62
	中央値	36.52	33.23
	最小値/最大値	2.24/349.91	1.54/104.23
2年後	N	31	22
	平均値±SD	50.15±44.37	42.42±33.46
	中央値	37.14	31.84
	最小値/最大値	2.01/182.45	3.89/112.32
投与前からの変化量	N	31	22
	平均値±SD	-16.15±94.59	0.47±30.27
	中央値	-7.60	0.94
	最小値/最大値	-321.49/150.47	-49.73±63.20
2年後における治療群間の差		平均値(95%信頼区間) 0.76(0.38, 1.52) 共分散分析*, P=0.4309	

* 治療、施設、及び対数変換した投与前の生検結果を共変量として含む対数変換共分散分析モデル

表 2.7.6.23-22 骨石灰化遅延時間(日数)分類の推移

投与前	炭酸ランタン群			標準療法群		
	1年後(人数)					
(日数)	0-<60	60-100	>100	0-<60	60-100	>100
0-<60	15	3	2	18	3	2
60-100	2	4	1	2	2	1
>100	1	1	2	2	1	0
2年後(人数)						
0-<60	17	7	2	15	3	0
60-100	1	1	0	2	2	1
>100	3	1	2	1	0	0

表 2.7.6.23-23 1年及び2年後の生検における類骨幅(μm)の変化

		炭酸ランタン群	標準療法群
1年追跡後		正常範囲: 4-20μm	
投与前	N	32	33
	平均値±SD	10.09±3.19	10.20±1.89
	中央値	8.97	10.25
	最小値/最大値	3.44/16.63	4.91/13.95
1年後	N	32	33
	平均値±SD	11.43±3.77	10.72±2.86
	中央値	11.11	10.21
	最小値/最大値	4.62/19.27	6.34/18.45
投与前からの変化量	N	32	33
	平均値±SD	1.35±2.97	0.52±3.01
	中央値	1.62	0.31
	最小値/最大値	-5.33/8.69	-5.62/6.67
1年後における治療群間の差		平均値(95%信頼区間) 1.02(0.89, 1.17) 共分散分析*, P=0.7375	
2年追跡後			
投与前	N	32	25
	平均値±SD	10.38±4.13	10.22±3.22
	中央値	10.59	10.02
	最小値/最大値	3.44/26.28	4.91/20.81
2年後	N	32	25
	平均値±SD	12.32±5.01	10.10±3.25
	中央値	11.15	9.13
	最小値/最大値	4.82/26.12	4.06/17.47
投与前からの変化量	N	32	25
	平均値±SD	1.94±4.02	-0.12±4.15
	中央値	1.36	-1.45
	最小値/最大値	-4.33/10.23	-5.79/10.24
2年後における治療群間の差		平均値(95%信頼区間) 1.13(0.91, 1.41) 共分散分析*, P=0.2677	

* 治療, 施設, 及び対数変換した投与前の生検結果を共変量として含む対数変換共分散分析モデル

表 2.7.6.23-24 類骨幅 (μm) 分類の推移

投与前 (日数)	炭酸ランタン群			標準療法群		
	1年後 (人数)					
	0-<6	6-20	>20	0-<6	6-20	>20
0-<6	1	1	0	0	1	0
6-20	0	30	0	0	32	0
>20	0	0	0	0	0	0
2年後 (人数)						
0-<6	1	3	0	0	1	0
6-20	0	28	2	2	23	0
>20	0	0	1	0	1	0

表 2.7.6.23-25 1年及び2年後の生検における活性化頻度(/年)の変化

		炭酸ランタン群	標準療法群
1年追跡後		正常範囲：0.49-0.72/年	
投与前	N	31	31
	平均値±SD	0.50±0.54	0.62±0.41
	中央値	0.39	0.52
	最小値/最大値	0.00/2.62	0.05/1.90
1年後	N	31	31
	平均値±SD	0.71±0.45	0.72±0.53
	中央値	0.83	0.53
	最小値/最大値	0.00/1.57	0.00/2.11
投与前からの変化量	N	31	31
	平均値±SD	0.20±0.56	0.10/0.62
	中央値	0.29	0.01
	最小値/最大値	-1.28/1.34	-1.13/1.81
1年後における治療群間の差		Wilcoxon 順位和検定*, P=0.247	
2年追跡後			
投与前	N	31	22
	平均値±SD	0.70±0.66	0.66±0.58
	中央値	0.51	0.58
	最小値/最大値	0.00/2.62	0.13/2.95
2年後	N	31	22
	平均値±SD	0.99±0.87	0.81±0.48
	中央値	0.81	0.84
	最小値/最大値	0.05/4.20	0.00/1.81
投与前からの変化量	N	31	22
	平均値±SD	0.29±1.05	0.15±0.85
	中央値	0.25	0.24
	最小値/最大値	-1.64/3.57	-2.64/1.61
2年後における治療群間の差		Wilcoxon 順位和検定*, P=0.971	

* 観測値及び対数変換値が正規性及び/又は均一性の仮定を満たさなかったため、ノンパラメトリック解析を用いた

表 2.7.6.23-26 活性化頻度(/年)分類の推移

投与前 (/年)	炭酸ランタン群			標準療法群		
	1年後(人数)					
	0-<0.49	0.49-0.72	>0.72	0-<0.49	0.49-0.72	>0.72
0-<0.49	8	2	8	7	1	6
0.49-0.72	3	0	2	1	3	3
>0.72	0	2	6	5	0	5
	2年後(人数)					
0-<0.49	4	4	6	0	0	7
0.49-0.72	4	1	3	3	2	3
>0.72	1	2	9	3	2	4

表 2.7.6.23-27 1年及び2年後の生検における破骨細胞数/単位骨梁周囲長(#/100 mm)の変化

		炭酸ランタン群	標準療法群
1年追跡後		正常範囲 : 0.1-53/100 mm	
投与前	N	32	33
	平均値±SD	63.67±65.24	57.17±42.62
	中央値	38.85	46.51
	最小値/最大値	5.60/335.33	6.69/153.38
1年後	N	32	33
	平均値±SD	70.21±60.39	57.06±45.07
	中央値	56.02	53.86
	最小値/最大値	4.03/233.16	5.58/179.86
投与前からの変化量	N	32	33
	平均値±SD	6.54±76.60	-0.11±46.87
	中央値	-1.85	1.52
	最小値/最大値	-251.65/155.35	-101.00/87.64
1年後における治療群間の差		Wilcoxon 順位和検定, P=0.606	
2年追跡後			
投与前	N	32	25
	平均値±SD	63.56±71.15	56.25±67.36
	中央値	37.07	24.11
	最小値/最大値	5.27/335.33	4.56/313.78
2年後	N	32	25
	平均値±SD	85.79±62.27	69.83±50.29
	中央値	81.56	60.91
	最小値/最大値	7.00/241.15	4.15/207.74
投与前からの変化量	N	32	25
	平均値±SD	22.22±86.01	13.59±91.41
	中央値	28.35	12.74
	最小値/最大値	-320.92/152.93	-295.78/190.02
2年後における治療群間の差		Wilcoxon 順位和検定, P=0.458	

表 2.7.6.23-28 1年及び2年後の生検における骨芽細胞数/単位骨梁周囲長(#/100 mm)の変化

		炭酸ランタン群	標準療法群
1年追跡後		正常範囲：1-200/100 mm	
投与前	N	32	33
	平均値±SD	347.61±503.81	264.97±241.94
	中央値	138.98	183.30
	最小値/最大値	5.60/2188.15	4.53/866.55
1年後	N	32	33
	平均値±SD	340.20±376.95	200.13±165.32
	中央値	218.93	171.90
	最小値/最大値	13.69/1536.09	5.50/653.75
投与前からの変化量	N	32	33
	平均値±SD	-7.40±345.64	-64.84±261.14
	中央値	6.81	1.59
	最小値/最大値	-800.87/1018.23	-674.85/516.37
1年後における治療群間の差		平均値(95%信頼区間) 1.23(0.69, 2.19) 共分散分析*, P=0.4703	
2年追跡後			
投与前	N	32	25
	平均値±SD	389.93±499.64	297.69±296.22
	中央値	207.01	169.48
	最小値/最大値	5.60/2188.15	14.37/901.73
2年後	N	32	25
	平均値±SD	391.78±378.71	253.21±212.57
	中央値	303.13	218.42
	最小値/最大値	3.91/1603.38	4.15/652.09
投与前からの変化量	N	32	25
	平均値±SD	1.85±411.90	-44.48±373.65
	中央値	-4.60	16.11
	最小値/最大値	-953.72/932.40	-676.59/620.80
2年後における治療群間の差		Wilcoxon 順位和検定*, P=0.879	

* 治療, 施設, 及び対数変換した投与前の生検結果を共変量として含む対数変換共分散分析モデル

表 2.7.6.23-29 1年及び2年後の生検における浸食深度(μm)の変化

		炭酸ランタン群	標準療法群
1年追跡後			
投与前	N	32	33
	平均値±SD	21.97±5.86	19.69±6.33
	中央値	21.69	20.48
	最小値/最大値	6.85/35.86	8.78/33.64
1年後	N	32	33
	平均値±SD	20.09±7.21	18.77±5.06
	中央値	18.94	19.69
	最小値/最大値	5.60/36.84	10.03/27.80
投与前からの変化量	N	32	33
	平均値±SD	-1.88±6.93	-0.92±6.93
	中央値	-3.61	-0.31
	最小値/最大値	-14.08/15.07	-17.89/10.35
1年後における治療群間の差		平均値(95%信頼区間) -1.48(-5.05, 2.09) 共分散分析, P=0.4067	
2年追跡後			
投与前	N	32	24
	平均値±SD	20.33±6.92	21.42±7.73
	中央値	20.32	21.99
	最小値/最大値	4.91/33.63	7.55/38.44
2年後	N	32	24
	平均値±SD	18.45±7.74	16.35±3.66
	中央値	16.38	16.76
	最小値/最大値	2.93/42.90	9.70/22.20
投与前からの変化量	N	32	24
	平均値±SD	-1.88±9.25	-5.07±7.48
	中央値	-2.17	-4.27
	最小値/最大値	-18.60/26.62	-19.10/10.33
2年後における治療群間の差		Wilcoxon 順位和検定, P=0.229	

表 2.7.6.23-30 骨中ランタン及びカルシウム濃度の変化

	骨中ランタン (ng/g)		骨中カルシウム (µg/g)	
	炭酸ランタン群	標準療法群	炭酸ランタン群	標準療法群
1 年治療群の投与前値				
N	22	31	22	31
平均値±SD	70.8±58.12	108.4±89.60	19.0±9.62	15.3±7.83
中央値	52.5	79.0	20.2	12.8
最小値/最大値	15.8-217.01	11.0-346.06	5.9-35.45	5.6-39.84
1 年後の生検値				
N	22	31	22	31
平均値±SD	938.0±795.77	161.9±181.16	23.3±10.65	21.9±8.39
中央値	712.9	109.9	23.0	22.1
最小値/最大値	124.9-3573.97	11.4-851.88	7.2-45.54	8.8-45.30
2 年治療群の投与前値				
N	28	20	28	20
平均値±SD	80.9±59.81	106.3±121.76	15.9±8.26	16.4±7.89
中央値	67.1	76.8	14.0	13.8
最小値/最大値	9.8-217.01	24.5-583.20	6.3-34.15	6.1-31.21
2 年後の生検値				
N	28	20	28	20
平均値±SD	1855.3±1338.32	179.4±156.38	27.6±11.21	27.7±7.91
中央値	1551.9	126.0	27.8	28.0
最小値/最大値	245.8-5185.42	32.0-639.97	9.8-62.14	15.2-42.87

(5) 結論

本剤は、現在使用されている標準療法と同様に安全で忍容性が高いことが示された。CKD 患者の血清 P 濃度のコントロールにおいて、本剤の有効性は標準療法と同程度であることが示された。

2.7.6.24 【参考資料】 国外第Ⅱ相 用量調節後用量固定プラセボ対照試験（試験 202）

試験 202 は血液透析中あるいは持続的携行式腹膜透析(CAPD)中の患者において、血清 P 濃度を 1.3 mmol/L (4.0 mg/dL) から 1.8 mmol/dL (5.6 mg/dL) の範囲内に低下させ維持するのに有効な炭酸ランタン量を求めることを目的として実施された。患者は炭酸ランタンの治療開始量 375 mg/日の投与を受け、血清 P 濃度をコントロールするために必要に応じて 2250 mg/日まで漸増投与を受けた。血清 P 濃度の測定に加え炭酸ランタンの吸収及び安全性も評価した。

本試験の概要は以下の通りである。

治験薬名： 炭酸ランタン	IND 番号： 55,054	プロトコール番号： LAM-IV-202	臨床フェーズ： 第Ⅱ相	実施国名： イギリス
標題： 血液透析中あるいは持続的携行式腹膜透析(CAPD)中の患者を対象としたリン酸の消化管吸収の低下を目的とした炭酸ランタンの有効性及び安全性を評価するための第Ⅱ相、用量漸増、プラセボ対照並行群間比較試験				
治験担当医師： A. Hutchison（治験責任医師）ほか 7 名				
試験機関： 腎臓部門，マンチェスター王立病院，マンチェスター；他のイギリスの病院 7 箇所の腎臓内科部門				
目的： 血清 P 濃度を 1.3 mmol/L から 1.8 mmol/L の範囲内に低下させ維持するのに有効な炭酸ランタン用量を求めること。血液透析中あるいは持続的携行式腹膜透析(CAPD)中の患者における炭酸ランタンの吸収と安全性を検討すること。本患者集団における炭酸ランタンの用量と対比させて、既存のリン吸着薬の用量と投与回数に関するデータを収集すること。				
試験期間： 19■■年■■月－19■■年■■月				
方法： Washout 期，4 週間のオープン用量漸増期（第 1 期）及び最終 4 週間の二重盲検プラセボ対照比較試験期（第 2 期）を設けた。血漿中ランタンレベルは誘導結合プラズマ質量発光分析法（定量限界：0.5 ng/g）で定量した。試験は GCP に関する ICH ガイドラインに沿って実施された。				
患者数： 計画時： 第 1 期において最初の 12 例をパイロットとして検討した後，十分な患者を登録し，第 2 期に 46 例を登録することとした。 試験時： 合計 59 例（男性 40 例，女性 19 例，年齢 21.9～79.8，平均 54.7 歳）が第 1 期に，また，第 2 期の 36 例のうち 17 例（男性 10 例，女性 7 例，年齢 29.7～79.8，平均 57.0 歳）が炭酸ランタン投与を受け，19 例（男性 10 例，女性 9 例，年齢 31.8～78.3，平均 53.3 歳）がプラセボ投与を受けた。				

<p>診断及び主要組み入れ基準：</p> <p>それまでに用いたリン吸着剤を Washout した後、血清 P 濃度が 1.8 mmol/L 以上で、6 ヶ月以上持続的携行式腹膜透析あるいは血液透析を受けていた患者。18 歳以上の男性あるいは女性。なお、妊娠する可能性のある女性では、避妊措置が適切に行われていると判断された場合のみ対象とする。</p>
<p>治験薬、投与量及び投与方法：</p> <p>第 1 期：血清 P 濃度をコントロールするために治療開始用量として 1 日 375 mg のランタン（3 回に分けて）を経口投与し、必要に応じて 1 日 2250 mg まで漸増。</p> <p>第 2 期：第 1 期で漸増された最終用量を食事と共に経口投与。</p>
<p>治療の持続期間：</p> <p>第 1 期：第 1 週から第 5 週までの 4 週間</p> <p>第 2 期：第 5 週から第 9 週までの 4 週間</p>
<p>対照群の投与量及び方法： プラセボの経口投与（第 2 期のみ）。</p>
<p>評価基準：</p> <p>有効性： 血清 P 濃度，血清 Ca 濃度，副甲状腺ホルモン(PTH)濃度</p> <p>安全性： 有害事象，バイタルサイン，臨床検査，血漿中ランタンレベル</p>
<p>統計解析：</p> <p>データは適切に要約された。連続データに関しては、ANOVA, t-検定法あるいは Wilcoxon の順位和検定法を用い、必要に応じて群間比較を行った。Fisher の直接法を用いて頻度分布を求めた。最終の漸増量は Wilcoxon の順位和検定法を用いて群間比較した。5 週目のレベルを共変量とし、ANCOVA を用いて Part 2 の P, Ca, PTH 及び Ca x P 積に関して群間比較を行った。</p>
<p>要約—結論：</p> <p>患者の内訳</p> <p>合計 59 例の患者において炭酸ランタンを漸増投与した。第 1 期終了時の本剤の最終漸増量は、1 日量を mg 単位で表すと、1 例で 250 mg/日、9 例で 375 mg/日、15 例で 750 mg/日、20 例で 1500 mg/日、13 例で 2250 mg/日であった（脱落前に 750 mg まで漸増された 1 例は‘その他’の用量に振り分けた）。50 例が用量漸増期を完了し、うち 36 例が第 2 期に組み入れられた（そのうち 17 例は本剤群、残りの 19 例はプラセボ群）。プラセボ群の 2 例は第 2 期から脱落した。</p> <p>CAPD 患者（59 例中 39 例）についてはサブグループ解析を実施した。用量漸増を受けた 39 例中 31 例は第 1 期を完了し、21 例が第 2 期に入った。</p> <p>有効性</p> <p>有効性評価の対象となる主要母集団は治験実施計画書適合集団（PPS）とした。主要エンドポイントは二重盲検法による治療期（9 週目）の血清 P 濃度コントロール（血清 P 濃度レベルが 1.3 と 1.8 mmol/L の間にある場合と定義）とした。第 1 期期間中の血清 P 濃度は 1 週目（Washout 期の終了時）に 59 例中 4 例（7%）において、2 週目に 56 例中 9 例（16%）において、3 週目</p>

に 54 例中 19 例 (35%) において、4 週目に 51 例中 25 例 (49%) において、5 週目 (用量漸増相の終了) に 50 例中 30 例 (60%) においてコントロールされていた。

第 2 期期間中に血清 P 濃度がコントロールされた患者の割合を表 2.7.6.24-1 に示した。7 週目、8 週目、9 週目及び最後の通院時には治療群間に有意差が認められたが、5 週目及び 6 週目には認められなかった。

表 2.7.6.24-1 : 血清 P 濃度のコントロール : 第 2 期

検査時点	投与群				p 値(χ^2 検定)
	炭酸ランタン		プラセボ		
	n	%	n	%	
5 週目	13/17	76.5	12/17	70.6	p=1.00
6 週目	10/17	58.8	5/17	29.4	p=0.84
7 週目*	12/17	70.6	3/14	21.4	p=0.006
8 週目*	10/17	58.8	2/15	13.3	p=0.008
9 週目*	11/17	64.7	3/14	21.4	p=0.016
最終通院時*	11/17	64.7	4/17	23.5	p=0.016

*治療群はプラセボ群と比べて有意差あり (p<0.05)

CAPD 患者で得られた結果は患者集団全体で得られた結果に類似していた。5 週目には P 濃度は 31 例中 18 例 (58.1%) でコントロールされた。9 週目には血清 P 濃度はそれぞれ炭酸ランタン投与を受けた CAPD 患者の 10 例中 6 例 (60.0%) で、プラセボの投与を受けた患者の 9 例中 1 例 (11.1%) でコントロールされた (p=0.057, Fisher の正確な検定)。最終通院時には、それぞれ 10 例中 6 例 (60.0%)、11 例中 1 例 (9.1%) でコントロールされた (p=0.024, Fisher の正確な検定)。

血清 P 濃度はスクリーニング時の 1.8 mmol/L から Washout 終了時の 2.26 mmol/L へと上昇した (n=59)。5 週目には、血清 P 濃度は平均 1.70 mmol/L (n=50) まで低下した。1 週目からの変化度は平均-0.52 mmol/L であった。

治験実施計画書適合集団(PPS)における 1 週目及び第 2 期の血清 P 濃度を表 2.7.6.24-2 に示した。1 週目 (ベースライン) も 5 週目 (漸増相の終了) も治療群間に差は認められなかった。本剤投与を継続すると血清 P 濃度は 5 週目 (用量漸増期の終了時) のレベルに留まったが、プラセボ治療に切り替えると血清 P 濃度は上昇して Washout 終了時のレベルに近づいた。9 週目 (p<0.001) 及び最終通院時 (p=0.0013) に治療群間に有意差が認められた。

表 2.7.6.24-2 : 治療期間中の血清 P 濃度 (mmol/L)

		炭酸ランタン	プラセボ
1 週目	平均 (95%信頼区間)	2.28 (2.08, 2.47)	2.2 (2.06, 2.35)
	中央値	2.15	2.15
	標準偏差	0.375	0.285
	例数	17	19
5 週目	平均 (95%信頼区間)	1.56 (1.41, 1.70)	1.62 (1.50, 1.75)
	中央値	1.59	1.65
	標準偏差	0.279	0.255
	例数	17	17
9 週目	平均 (95%信頼区間)	1.56 (1.41, 1.72)	2.03 (1.85, 2.21)
	中央値	1.54	1.95
	標準偏差	0.230	0.306
	例数	17	17
	変化度 (95%信頼区間)	0.00 (-0.16, 0.16)	0.48 (0.31, 0.66)
最終通院時	平均 (95%信頼区間)	1.56 (1.41, 1.72)	2.11 (1.83, 2.39)
	中央値	1.54	1.96
	標準偏差	0.230	0.546
	例数	17	17
	変化度 (95%信頼区間)	0.00 (-0.16, 0.16)	0.49 (0.22, 0.77)

CAPD 中の患者についてサブグループ解析を行ったところ類似した結果が得られた。

9 週目の血清 P 濃度の平均値は本剤群で 1.56 mmol/L (SD : 0.322), プラセボ群で 2.04 mmol/L (SD : 0.291) ($p < 0.01$) であった。

用量漸増期中の血清 Ca レベルは 5 週目には 1 週目に比べてわずかに上昇した (平均変化量は +0.06 mmol/L)。第 2 期中の本剤及びプラセボ投与中の血清 Ca レベルの平均値は近似していた。血清 PTH は漸増期で上昇した。5 週目には血清 PTH レベルの平均値は両群間に差はなかったが、その後は本剤群よりもプラセボ群において高値となった。両群間に統計上の有意差は認められなかった。

安全性

第 1 期においては、59 例中 51 例 (86.4%) に合計 116 件の有害事象 (重篤でないもの及びあるいは重篤なもの) がみられ、26 例 (44.1%) に治療薬との因果関係を否定できないと思われる 43 件の有害事象が発現した。消化器系有害事象の頻度が最も高く、33 例 (56%) において 45 件の有害事象が発現した。治療薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度も消化器系において最も高く、22 例 (37%) において 27 件が発現した。悪心や嘔吐が最も多く発現した有害事象で、悪心は 11 例 (19%) にみられ、8 例 (14%) においては治療薬との因果関係が否定できないものであった。嘔吐は 10 例 (17%) に発現し、4 例 (7%) が治療薬との因果関係が否定できないものであった。

第 2 期では炭酸ランタン群の 17 例中 8 例 (47%), プラセボ群の 19 例中 11 例 (58%) にそれぞれ 15 件及び 24 件の有害事象が認められた。治療薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で 3 例 (4 件), プラセボ群で 4 例 (5 件) であった。最も多い有害事象は消化器系に認

められた。本剤群とプラセボ群との間で著しい差は認められなかった。

全体としては、7例に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬に関するものではないと判断された。8例は有害事象を理由に投与を中止し、そのうちの6例は主として有害事象による脱落であった。5例でみられた有害事象は治療薬との因果関係を否定できないと判断された。本剤群の3例が悪心（1例は嘔吐を伴う）、1例が胸骨後不快感、プラセボ群の1例がそう痒を訴えた。

4週目には、24例（52%）において血漿中ランタンレベルが定量限界値(LOQ)（0.5 ng/g）以上のレベルを示した。平均値/中央値（0.5 ng/g未満を0として）は0.50/0.51 ng/gであり、個々の患者におけるLOQ以上のレベルは0.51～5.1 ng/gの範囲内であった。9週目には本剤群の16例中9例、プラセボ群の16例中4例においてランタンが検出された。両群の平均/中央値はそれぞれ0.70/0.63 ng/g及び0.14/0.00 ng/gであった。本剤群における検出値は0.61～3.90 ng/gの範囲内にあり、プラセボ群では0.51～0.71 ng/gの範囲内であった。

結論：

炭酸ランタンを最高1日当り2250 mgまで増量すると、4週間にわたって血清P濃度が低下し、継続投与すると血清P濃度は低レベルで推移した。炭酸ランタン投与を中止すると1週間以内に血清P濃度は上昇した。炭酸ランタンは総合的にみて忍容性が良く、最も多い有害事象は事実上消化管に認められた。少数の患者が悪心を経験し投与を中止した。

2.7.6.25 【参考資料】 国外第 II 相 用量反応試験（試験 204）

試験 204 は血液透析を受けている慢性腎不全患者を対象にして血清 P 濃度を臨床上許容できるレベルまで低下させ維持する炭酸ランタンの用量に関する情報を収集することを目的として行われた。炭酸ランタンの用量は 225 mg から 2250 mg までの 4 用量に固定した。血清 P 濃度の測定に加えて、以下の項目も評価した。

最小及び最大の臨床有効量、血清 P 濃度が最初に有意な低下を示すまでの時間、炭酸ランタンの忍容性と安全性、血清 P 濃度に及ぼす炭酸ランタン投与中止の影響及び血清 P 濃度の変化に及ぼす食事からの P 及び Ca 摂取の影響が検討された。

この試験の概要は以下の通りである。

治験薬名： 炭酸ランタン	IND 番号： 55,054	プロトコール番号： LAM-IV-204	開発のフェーズ： 第 II 相	実施国名： アメリカ
標題： 血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした血清 P 濃度低下に対する炭酸ランタンの有効性及び安全性を評価するための用量反応、プラセボ対照、並行群間比較試験				
試験責任者/所属： ウイリアム・フィン医師 北カロライナ大学、 チャペルヒル、北カロライナ		試験施設数： 10	試験期間： 最初の組み入れ日：19■■年■■月■■日 最終観察完了日：19■■年■■月■■日	
目的： 主要目的：血清 P 濃度のベースラインから治療終了時までの変化をランタンの固定 4 用量及びプラセボとの間で比較すること。 副次目的：最小及び最大の臨床有効量を求めること。血清 P 濃度の有意な低下が最初に認められた時間を求め、この低下が治療終了時まで維持されるか否かを調べること。炭酸ランタンの忍容性と安全性を評価すること。血清 P 濃度に及ぼす炭酸ランタン投与中止の影響をみること。血清 P 濃度に及ぼす食事からの P や Ca の摂取の影響をみること。				
方法： 本試験は血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした炭酸ランタンの無作為、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験である。本試験は次の 3 期から成る：1～3 週間の Washout 期には単盲検で被験者へのすべてのリン吸着剤投与を中止し、プラセボを投与した。二重盲検期に参加するためには被験者の血清 P 濃度は ≥ 5.6 mg/L でなければならない。条件に合致した被験者は治験薬による 6 週間の二重盲検期の治療に無作為割り付けられた後、プラセボを単盲検法で 2 週間投与する中止期に移行した。				
被験者数（計画時及び解析時）： 本プロトコールでは合計 150 例の被験者（各治療群 30 例）を目標とした。196 例の被験者が登録されて Washout 期に入った。そのうちの 145 例が無作為化時の基準に適合して二重盲検期に				

<p>入った（プラセボ群 32 例，本剤 225mg 群 28 例，675mg 群 29 例，1350mg 群 30 例，2250mg 群 26 例）。本剤 225mg 群の 1 例は腎移植を受けたために二重盲検期の治療 1 週目に脱落したため，ITT 解析集団は 144 例となった。</p>
<p>診断及び主要組み入れ基準： 被験者は性別を問わず 18 歳以上で，末期腎疾患を有し，少なくとも 6 ヶ月間血液透析を受けている患者とした。これらの被験者を Washout 期に登録した。</p>
<p>治験薬の投与量及び投与方法： 治験薬は同一の丸いチュアブル錠で，ランタン含量は 25 mg（バッチ番号：28496），75 mg（バッチ番号：28497），150 mg（バッチ番号：28768）あるいは 250 mg（バッチ番号：28540）であった。プラセボ錠（バッチ番号：28494，28495 及び 28527）は外見は実薬と同一であったが，D-グルコース（水和物）USNF を含有した。被験者は次のいずれかの群に無作為割り付けされた。プラセボ群：プラセボ錠 9 錠/日，本剤 225 mg 群：25 mg 錠 9 錠/日，675 mg 群：75 mg 錠 9 錠/日，1350 mg 群：150 mg 錠 9 錠/日，2250 mg 群：250 mg 錠 9 錠/日。1 日用量を 2 回あるいは 3 回に分けて食事と共に投与した。1 日 2 回の食事しか摂らない被験者では量の多い食事の際により多数の錠剤を服用することとした。</p>
<p>治療期間： Washout 期は被験者の血清 P 濃度が 5.6 mg/dL 以上になるまでの 1～3 週間とした。二重盲検期は 6 週間，その後プラセボを 2 週間投与した。</p>
<p>評価基準： 有効性： 主要評価項目は，6 週間の二重盲検期終了後における血清 P 濃度の Washout 時からの低下とした。副次的評価項目としては最小及び最大有効量，血清 P 濃度が有意に低下するまでの時間及びこの低下の治療終了時までの維持の有無，食事からの P 及び Ca の摂取の血清 P 濃度の変化に及ぼす影響などを設定した。 安全性： 試験期間中の各来院時にみられた有害事象，臨床検査値及びバイタルサインを記録して安全性を評価した。各被験者については病歴を調査し，試験期間を通して検査を実施した。</p>
<p>統計手法： 有効性の結果： 主要評価項目は，当初 ITT 集団（治験薬を少なくとも 1 回服用した全患者）のデータを ANOVA を用いて解析した。平均値の多重比較のための Dunnett 検定を用いて各投与群における血清 P 濃度の低下の平均値をコントロール群のそれと比較した。‘per protocol’ 患者集団（薬物のコンプライアンスが最低 80% の患者及び最低 2 週間の治療を受けた患者）のデータも Dunnett 検定により解析した。 用量の最適化： ‘per protocol’ アプローチに基づいて，5 治療群間の血清 P 濃度の週毎の変化を ANOVA 混合モデルで解析した。有効性データを精査し投与期間の長さについて最小有効量及び最大有効量を求めた。 傾向分析： プロトコールの規定通りに試験を完了した患者については，ANOVA を用いて 5 投</p>

与群の中で生じた全試験期間の週毎の血清 P 濃度（平均値）を分析した。治験薬投与中止後の血清 P 濃度のベースライン値への回復速度は回帰分析を用いて求めた。

食事内容の評価：試験中の患者の食事摂取量は、その投与群間の差及び時間経過による変化を調べるために、ANOVA 混合モデルを用いて分析した。主要評価項目を従属変数、投与期間中の Washout 時の血清 P 濃度、投与群及び食事量を共変数として、食事からの P 及び Ca の摂取の影響をフルモデル（逐次）回帰分析を行って評価した。

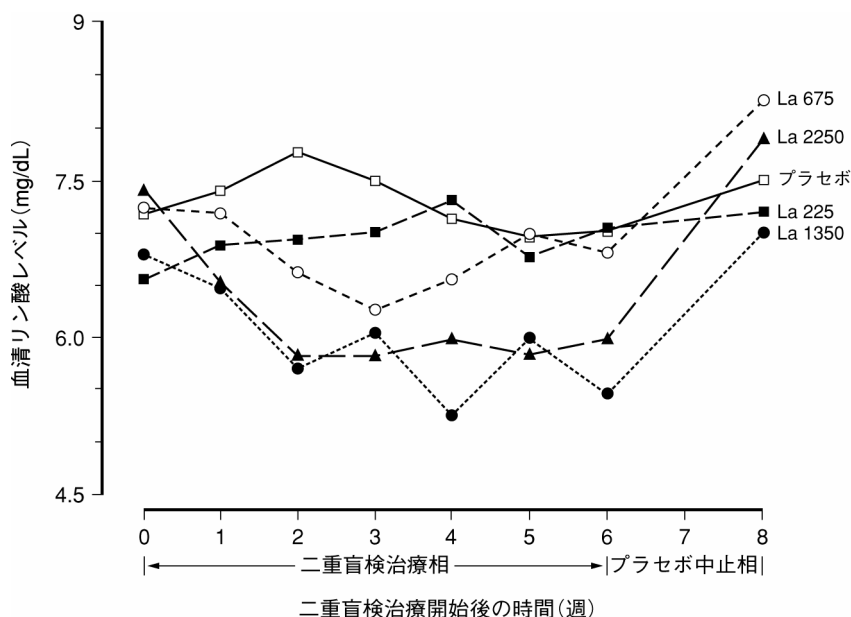
要約及び結論

有効性の結果：Washout 終了時（EOW）から投与終了時（EOT）までの血清 P 濃度の変化を主要評価項目とした。各週における第 2 回目及び第 3 回目の透析時に得られた透析前値の平均値を用いた。これらのデータを表 2.7.6.25-1 に示す。

表 2.7.6.25-1：主要有効性評価項目：EOW から EOT までの血清 P 濃度の変化

	投与群					p 値 (ANOVA)
	プラセボ n = 32	225 mg n = 27	675 mg n = 29	1350 mg n = 30	2250 mg n = 26	
ベースライン血清 P 濃度(EOW) (mg/dL)	7.19 ± 1.36	6.55 ± 1.13	7.25 ± 1.44	6.81 ± 1.42	7.42 ± 1.20	0.103
血清 P 濃度の EOW から EOT までの変化 (mg/dL)	0.75 ± 1.47	0.66 ± 1.57	0.07 ± 1.82	-0.95 ± 1.39	-1.13 ± 2.01	<0.0001

治療期間中の血清リン酸値の時間経過を下図に示す。



1 日 675 mg 以上の本剤を投与すると、プラセボに比し、血清 P 濃度は有意に低下した。EOT における血清 P 濃度の低下度は、1350 mg 群で 0.95 ± 1.39 mg/dL、2250 mg 群で 1.1 ± 2.01 mg/dL であり、これらの値はプラセボ群における 0.75 ± 1.47 mg/dL の上昇に比べると、統計学的に有

意差 ($p < 0.001$) を示すものであった。血清 P 濃度は本剤の 1 日量 0 から 1350 mg までほぼ直線的に低下したが、1350 mg と 2250 mg とではほとんど差はみられなかった。プラセボ群に比べて血清 P 濃度が初めて有意に低下した時期は、1350 mg 群の場合で 2 週目、2250 mg 群の場合で 1 週目であった。この両群の血清 P 濃度は投与 3 週目まで下がり続けた。その後は、血清 P 濃度は低下した状態で推移し、6 週目の治療終了時まで持続した。本剤の 1 日量 2250 mg の投与を受けた患者の血清 P 濃度は急激に低下したが、1350 mg と 2250 mg の投与を受けた患者では 3 週目に最大幅の低下が認められた。血清 P 濃度の低下は本剤の 1 日量 2250 mg 投与群で若干大きかったが、用量-反応関係の直線性からの期待値よりは小さかった。本剤投与を中止した場合、血清 P 濃度は 2 週間以内にベースラインレベルにまで復した。

安全性の結果：

無作為化後、有害事象が認められた被験者の割合はプラセボ群で 63%、炭酸ランタン群で 54% ~ 75% であった。本剤投与群では用量との関連性はみられなかった。有害事象の大半 (67%) は軽症であった。発現頻度が最も高い有害事象は、悪心 (ランタン 14%、プラセボ 6%)、嘔吐 (それぞれ 12%、6%)、透析グラフト凝血塊 (10%、0%)、低血圧 (8%、3%)、腹痛 (6%、0%)、高 P 血症 (6%、22%) 及び低 Ca 血症 (0%、6%) であった。

薬剤との因果関係を否定できない有害事象はプラセボ群の 44%、炭酸ランタン群の 39% で報告された。無作為化後の重篤な有害事象 (SAE) は 18 例で報告され、その内訳はプラセボ群の 1 例 (3%)、本剤群の 17 例 (15%) であった。本剤投与群の SAEs 発現率に用量依存性はみられなかった。いずれの SAEs も治験薬と因果関係があるとは考えられず、大部分が本試験における被験者の原疾患に関連するものであった。18 例中 4 例が透析グラフトの凝固異常が認められた。本有害事象はこの被験者集団においてはよく認められるものである。残りの SAEs はタイプに違いがあり、発現には特定の傾向は認められなかった。4 例が Washout 時に脱落した。無作為化後、13 例 (プラセボ群 3 例 (9%)、本剤投与群 10 例 (9%)) は有害事象のために脱落した。13 例中 7 例は薬剤との因果関係を否定できない有害事象による脱落であった。本剤の投与を受けた被験者では大部分の有害事象が消化器系に発現し (悪心、嘔吐、味覚異常、消化管痙攣、食欲喪失)、かゆみが 1 件みられた。本剤投与群では、2 例が死亡した。1 例は最終投与 30 日以内に大動脈弁狭窄の悪化、他の 1 例はプラセボ終了の Washout 時に心筋梗塞でそれぞれ死亡した。これらの有害事象は治験薬との関連性なしと判断された。

結論：

透析中の末期腎疾患患者に炭酸ランタンを投与した場合、1 日 675 mg それ以上を食事と共に投与することにより、高 P 血症患者の血清 P 濃度を低下させるのに有効であることが示された。ランタンは本患者集団に使用しても安全であることも実証された。

2.7.6.26 【参考資料】 国外第 III 相 用量調節後用量固定プラセボ対照試験（試験 302）

試験 302 は、血液透析中の慢性腎不全患者を対象にして、臨床上許容される範囲内に血清 P 濃度を維持する炭酸ランタンの有効性を検証することを目的として実施された。本用量漸増試験で使用される炭酸ランタンの 1 日量は 5 段階（375 mg, 750 mg, 1500 mg, 2250 mg 及び 3000 mg）とした。この用量漸増時の血清 P 濃度に及ぼす影響も調べた。さらに、Ca x P 積、血清 Ca 濃度及び副甲状腺ホルモン(PTH)に対する炭酸ランタンの影響も評価した。

本試験の概要を以下に示す。

治験薬名： 炭酸ランタン	IND 番号： 55,054	プロトコール番号： LAM-IV-302	臨床フェーズ： 第 III 相	実施国名： アメリカ
標題： 血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした血清 P 濃度の低下及び維持に向けた炭酸ランタンの有効性及び安全性評価のための第 III 相、用量漸増、無作為、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験				
試験責任医師/所属： 多施設共同試験	試験施設数： 14	試験期間： 最初の登録日：19■■年■■月■■日 最後の観察完了日：20■■年■■月■■日		
目的： 有効性： 主要目的：血清 P 濃度が 5.9 mg/dL 以上の高 P 血症を呈する透析中の慢性腎不全患者を対象に、炭酸ランタンの持続投与による血清 P 濃度の臨床上許容できる ≤ 5.9 mg/dL へのコントロールを、プラセボを対照として評価すること。 副次目的：用量漸増期における血清 P 濃度プロフィールを評価すること。Ca x P 積及び血清 Ca 濃度に対する炭酸ランタンの作用を調べること。副甲状腺ホルモンに及ぼす炭酸ランタンの影響を調べること。 安全性： 血漿中ランタン濃度及び時間経過で生じるすべての変化を評価すること。炭酸ランタンの安全性及び忍容性を評価すること。				
方法： 本試験は、血液透析中の慢性腎不全患者を対象として、血清 P 濃度をコントロールする炭酸ランタンの有効性を評価するための無作為、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。本試験は、患者がすべてのリン吸着剤の投与を中止する 1~3 週間の Washout 期、6 週間の用量漸増期及びプラセボ群をおいた 4 週間の二重盲検用量固定期の 3 期から成る。Washout 後の血清 P 濃度が 5.9 mg/dL 以上の患者をオープン用量漸増期に組み入れた。それら患者に対しては、予め設定された 5 用量を用いて、血清 P 濃度を 5.9 mg/dL 以下に低下させるのに必要な炭酸ランタンの至適用量が求められた。1 日量はランタン 375 mg, 750 mg, 1500 mg, 2250 mg 及び 3000 mg の 5 段階とし、1 日 2 回または 1 日 3 回投与とした。試験開始用量は 1 日 750 mg とし				

<p>た。6週間の漸増期を終了した患者は、その後4週間の用量固定期において本剤あるいはプラセボ群に無作為割付された。</p>
<p>患者数（計画時及び解析時）： プロトコールでは合計120例を目標とした。漸増期終了時点の血清P濃度が≤ 5.9 mg/dLにある患者80例を確保し、各治療群に40例ずつ無作為割付することにした。163例が登録されてWashout期に組み入れられた。163例中126例は用量漸増期の基準を満たしたので炭酸ランタンの用量漸増期に組み入れられた。126例中94例は用量漸増期を完了し、用量固定期に組み入れられた。1例を除き全例がITT集団（n=93）に含まれた。この93例は主要有効性評価集団（炭酸ランタン群49例、プラセボ群44例）として用いられた。無作為化後の血清P濃度のデータが欠失していたために1例がITT集団から除外された。163例全例が安全性の評価対象となった。</p>
<p>診断及び主要組み入れ基準： 患者は男女を問わず、18歳以上で、末期腎疾患を有し、少なくとも2ヵ月間1週3回の透析を受けている者がウオッシュアウト相に登録された。</p>
<p>試験薬の投与量及び投与方法、バッチ番号： 試験薬はランタン250 mg（バッチ番号：9F2700）を含有し、識別不能な丸いチュアブル分割錠として提供された。1日量は5段階の375 mg, 750 mg, 1500 mg, 2250 mg 及び3000 mgとした。患者への投与開始量は1日750 mgとした。血清P濃度を5.9 mg/dL以下に低下させるために毎週用量調整を行った。用量漸増期終了時の最終の1日量が固定用量期の全期間を通して投与された。1日量は食事と共に1日2回あるいは1日3回投与した。1日に2回の食事しか摂らない患者では量の多い食事の際により多数の錠剤を（3回分を2回で）服用した。</p>
<p>治療期間： 血清P濃度が5.9 mg/dL以上になるまでのWashout期は2~3週間であった。用量漸増期は6週間、用量固定期は4週間とした。</p>
<p>対照群、投与量及び投与方法、バッチ番号： 本試験の用量固定期間中はプラセボ錠（バッチ番号：9D2751）が用いられた。これら錠剤の外見は実薬と識別不能で、D-グルコース（水和物）USNFを含有した。</p>
<p>評価基準： 有効性： 主要評価項目は、二重盲検期最終週における血清P濃度とした。他の有効性評価項目は、用量固定期における炭酸ランタンの持続的使用による血清P濃度コントロールとした。血清P濃度コントロールは試験エンドポイントにおける血清P濃度が≤ 5.9 mg/dLの場合と定めた。副次的評価項目としては、用量漸増効果の測定及び血清Ca、Ca×P積及び副甲状腺ホルモン(PTH)レベルに対する炭酸ランタンの影響とした。 安全性： 評価した安全性評価項目は血漿中ランタンレベルのみならず、有害事象、バイタルサイン、臨床検査及び妊娠検査、心電図ならびに身体検査所見とした。病歴はスクリーニング時</p>

に記録した。

統計：

有効性： 主要評価項目は、ITT 集団についてはまず ANCOVA を用いて解析し、次いで t-検定法を用いて群間差と 95%信頼区間を算出した。血清 P 濃度コントロールは、モデルで調整された無作為化前の血清 P 濃度コントロール状況によりロジスティック解析が行われた。‘per protocol’ 集団に対して、副次的評価項目についても同様の解析を行った。

用量漸増： 週毎の血清 P 濃度は、用量漸増期の全期間における反応トレンドの変化について、用量漸増期に入った患者を対象にして ANOVA を用いて解析し、血清 P 濃度の有意な低下が認められた時間及びこの低下が漸増期の終了時まで持続したか否かを調べた。

安全性： 無作為化後の試験を完了した患者を対象にして Fisher の直説法を用いて群間較差を分析し比較した。WHO-ART 辞書 (98.3 版) を用いて読み替えた有害事象(AEs)は試験全体だけでなく試験各期 (すなわち、Washout 期、用量漸増期及び用量固定期) で報告された患者の数及び割合について評価し、投与群毎の表を作成した。無作為化後の試験期において 1%以上の患者で報告されたすべての有害事象を、プラセボ群と本剤投与群の最終 1 日維持量毎に一覧表にした。試験担当医師が重症あるいは重篤と判断した有害事象についても同様に解析した。バイタルサイン、心電図項目及び臨床検査結果は適当な ANOVA 法を用いて評価した。

結果：

有効性の結果： 主要有効性評価項目は試験のエンドポイント (すなわち、用量固定期の最終週) で得られた血清 P 濃度とした。血清 P 濃度は各週の最初の透析時に測定された。これらのデータを表 2.7.6.26-1 に示した。

表 2.7.6.26-1：主要有効性評価項目：試験エンドポイントで得られた血清 P 濃度 (mg/dL)

測定時点	治療群 (ITT : n=93)		検定 (治療効果)
	プラセボ (n=44)	炭酸ランタン (n=49)	
Washout 終了時 (治験薬投与前)	7.39 ± 1.60	7.69 ± 1.61	p=0.3754 (一元配置分散分析)
用量漸増相 (無作為化前)	5.62 ± 1.61	5.49 ± 1.48	p=0.6942 (一元配置分散分析)
試験エンドポイント (無作為治療終了時)	7.85 ± 1.96	5.94 ± 1.65 [-2.60, -1.23]	p < 0.0001 (一元配置共分散分析)
無作為化前から試験エ ンドポイントまでの平 均変化量	2.23 ± 2.08 (0.0000)	0.45 ± 1.62 (0.0601)	p < 0.0001 (t-検定)

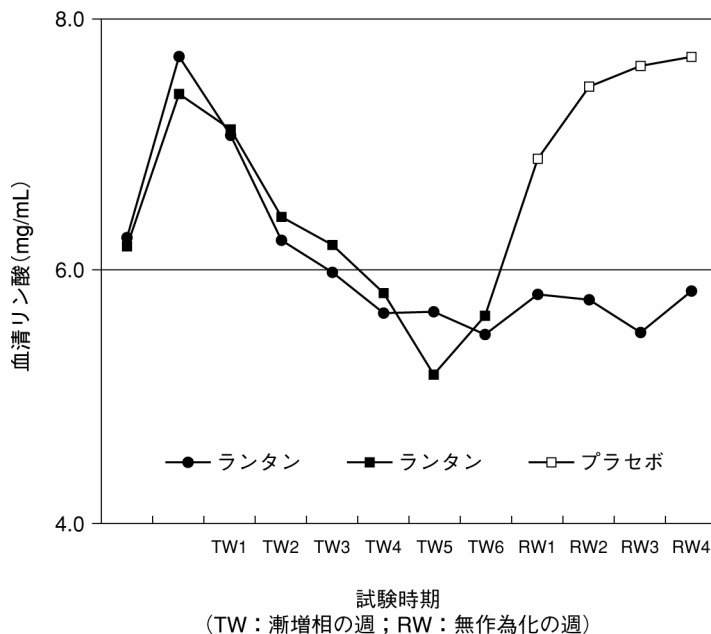
[]：一元配置共分散分析後の t-検定により算出したプラセボとの比較における 95%信頼区間

() : 無作為化前との比較における p 値

プラセボ群及び炭酸ランタン群の Washout 時の血清 P 濃度の平均値はそれぞれ 7.39, 7.69 mg/dL で、用量漸増期終了時点では 5.62, 5.49 mg/dL まで低下した。用量漸増期終了時には ITT 集団における患者の 46% でランタンの 1 日量 3000 mg, また 29% で 2250 mg, 17% で 1500 mg, 8% で 375~750 mg が投与された。

用量固定期中は、本剤を継続服用した患者の血清 P 濃度 (平均値) は低下したままであったが、プラセボに割付された患者では試験のエンドポイントで 7.85 mg/dL まで上昇した。試験のエンドポイントでは血清 P 濃度の平均変化量における群間差は 1.9 mg/dL (炭酸ランタン群 5.94 ± 1.65 とプラセボ群 7.85 ± 1.96 の差) であり、本剤群の血清 P 濃度の方が低かった。この差の 95% 信頼区間(CI)は (-2.6, -1.2) mg/dL であった (p<0.0001, ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

用量漸増期から試験エンドポイントまでの時間経過に伴う血清 P 濃度の変化を下図に示した。



試験のエンドポイントでは、血清 P 濃度が ≤ 5.9 mg/dL にコントロールされた ITT 患者の割合は、本剤投与群で 59%, プラセボ群で 23% であり、有意差が認められた (p<0.01, ロジスティック回帰)。ロジスティック回帰により、無作為化前の段階で血清リン酸濃度がコントロールされていたか否かで調整した場合のオッズ比は 4.7 (95% 信頼区間: 1.9~11.9) となった。このことは、用量固定期中に本剤の継続投与を行った患者の方が、プラセボを投与された患者より 4~5 倍高いことを示唆している。

用量固定期に入った時点で血清 P 濃度がコントロールされていた ITT 患者において、血清 P 濃

度が試験エンドポイントまでコントロールされた患者の割合は炭酸ランタン群で 66%、プラセボ群で 31%であった。両群間の差 35%は ITT 患者全体とほとんど同じであり、統計学的に有意であった ($p=0.0084$)。ロジスティック解析を行うと、この ITT 患者の部分集団におけるオッズ比 4.3 (95%信頼区間: 1.5~12.8) は ITT 患者全体での結果に一致した。

安全性の結果：

無作為化後に有害事象を報告した患者の割合はプラセボ群で 38.6%、炭酸ランタン群で 58.0%であった。本剤投与群の有害事象の発現率は 2250 mg 群で 64%、3000 mg 群で 67%、1500 mg 及び 375~750 mg では 33%であり、用量との関連性が示唆された。最も高い頻度で発現した有害事象は悪心 (炭酸ランタン群 6.0%、プラセボ群 4.5%)、嘔吐 (それぞれ 6.0%、2.3%)、透析グラフト閉塞 (6.0%、2.3%) 及び下痢 (4.0%、6.8%) であった。薬剤との因果関係を否定できない有害事象は炭酸ランタン群で 2%、プラセボ群でも 2%の患者で報告された。

少なくとも 1 つの重篤な有害事象を経験した患者の割合は本剤投与の有無にかかわらず一貫して現れた。重篤な有害事象が発現した患者は用量漸増期中に 16 例、用量固定期に 8 例 (炭酸ランタン群 4 例、プラセボ群 4 例) であった。炭酸ランタン群でみられた 4 例 (心室性不整脈 1 例、腹痛 1 例、胃腸管炎 1 例、狭心症 1 例) は、薬剤との因果関係はなしと判断された。3 例が透析グラフトの閉塞を報告し、3 例は腎移植を受けた。これらの有害事象はこの患者集団ではよく認められるものであった。残りの重篤な有害事象はタイプが様々で、発現に一定の傾向は認められなかった。

2 例が Washout 期に、10 例が用量漸増期に有害事象のためにそれぞれ試験から脱落した。無作為化後は 3 例 (プラセボ群 1 例、炭酸ランタン群 2 例) が有害事象の発現のために脱落した。本剤投与群においてみられた有害事象の多くは消化器系 (悪心、嘔吐、下痢) であった。脱落の原因になった他の有害事象はタイプが様々で、いかなる傾向も認められなかった。

Washout 期に 2 例 (1 例が原因不明、他の 1 例は肺炎) が死亡した。用量漸増期中に 1 例は心室性不整脈で死亡したが、これは本剤とは関係なしと判断された。

臨床検査値やバイタルサインの変化は臨床上意味のあるものではなく、みられた変化に一定の傾向は認められなかった。1 日量 375~3000 mg のランタンを約 11 週間投与しても心電図などのパラメータにも臨床上意味のある影響は観察されなかった。

本剤を 1 日 3000 mg まで投与すると血漿中ランタン濃度は平均で 0.346~0.776 ng/mL の範囲で検出され、これはベースライン濃度 0.014~0.098 ng/mL と比べて約 10 倍の濃度上昇を示すものであった。ランタン投与中止 4 週後の血漿中ランタン濃度は 0.200 ng/mL であった。

総合的にみて、特に、1 日 1500 mg 以下であれば、本剤の安全性はプラセボと同様であった。

結論：

1 日量 375 mg から 3000 mg の炭酸ランタンを食事と共に 1 日 2 回あるいは 1 日 3 回投与すると、透析中の末期腎臓病患者の血清 P 濃度を低下させ維持するのに有効であることが示された。血清 P 濃度を効果的に低下させるためには、90%以上の高 P 血症患者において本剤 1 日 1500 mg

以上の量を必要とした。本試験においては、炭酸ランタンの至適用量あるいは漸増法で得られた至適用量に近い量を持続的に投与すると、血清 P 濃度は臨床上許容できる範囲の ≤ 5.9 mg/dL に効果的に維持された。本試験の患者集団において炭酸ランタンは安全に使用できることも証明された。

2.7.6.27 【参考資料】 国外第 III 相 用量調節後用量固定プラセボ対照試験（試験 315）

試験 315 は、血液透析中の中国人 CKD 患者の血清 P 濃度低下効果及び安全性を評価することを目的として台湾で実施された二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間比較試験である。試験デザインは試験 302 と同様であるが、本試験では 4 週間の用量漸増期及び 4 週間の用量固定期を設けた。有効性の主要評価項目は血清 P 濃度とし、平均値及びコントロール率をプラセボ群と比較した。

103 例が観察期に組み入れられ、73 例が用量漸増期に移行した。用量固定期には 61 例が無作為割付され（男 31 例、女 30 例、平均年齢 52.6 ± 10.3 歳）、42 例が試験を完了した（本剤投与群 28/30 例、93.3%，プラセボ投与群 14/31 例、45.2%）。

用量固定期中、本剤投与を継続した患者では平均血清 P 濃度は適正レベル内で維持されたが、プラセボ投与群では試験終了時点で 7.05 mg/dL へと上昇した。

試験終了時の血清 P 濃度の両投与群間の差は 1.98 mg/dL であった（ $P < 0.001$ 、投与前値と施設を考慮した共分散分析）。

表 2.7.6.27-1：試験 315 における血清 P 濃度(mg/dL)(平均値±SD)

評価時期	投与群(ITT 解析対象：N = 61)		P 値* (プラセボとの差)
	プラセボ (n = 31)	本剤 (n = 30)	
観察期終了時	7.88 ± 1.52	7.56 ± 1.57	P = 0.427
用量調節期終了時（割付け前）	5.47 ± 1.37	5.62 ± 1.17	P = 0.635
二重盲検用量固定期終了時	7.05 ± 1.10	5.07 ± 1.52	P < 0.001

観察期終了時及び用量調節期終了時（割付け前）については一元配置の分散分析、二重盲検用量固定期終了時については、投与前値と施設を考慮した共分散分析。

ITT 解析対象例で試験終了時の血清 P 濃度が 5.6 mg/dL（1.8 mmol/L）以下にコントロールされた患者の割合は本剤投与群で 60%、プラセボ投与群で 10%であった（ $P < 0.001$ 、ロジスティック回帰）。

観察期終了時、用量漸増期、用量固定期における血清 Ca 濃度には両群間で差は認められなかった。Ca x P 積は観察期及び用量漸増期中は両群間でほぼ同等であったが、用量固定期中には本剤投与群では $48.56 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ へと低下したが、プラセボ投与群では $66.06 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ へと上昇した（ $P < 0.001$ 、投与群を主効果、施設、投与前血清 P 濃度、及び治療群と投与前血清 P 濃度の交互作用を共変量とした共分散分析）。血清 PTH 濃度に関しては、試験のいずれの期間においても明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.28 【参考資料】 国外第 III 相 標準薬との比較試験（試験 301）

試験 301 は血液透析中の慢性腎不全患者の血清 P 濃度を ≤ 1.8 mmol/L (5.6 mg/dL) まで低下させ維持する炭酸ランタンの有効性を炭酸カルシウムと比較検討する目的で実施された。血清 P 濃度以外にも次の項目が評価された；

炭酸ランタンの長期投与時吸収， 忍容性及び安全性

炭酸ランタンの血清 Ca 及び副甲状腺ホルモン濃度に及ぼす影響

炭酸ランタン治療患者におけるビタミン D の併用効果を炭酸カルシウム治療患者と比較

本試験の概要を以下に示す。

治験薬名： 炭酸ランタン	IND 番号： 55,054	プロトコール番号： LAM-IV-301	臨床フェーズ： 第 III 相
標題： 血液透析中の慢性腎不全患者を対象にしたリン酸の消化管吸収低下及び血清 P 濃度維持における炭酸ランタンの有効性ならびに安全性を評価するための第 III 相， 非盲検， 比較薬対照， 並行群間比較試験			
治験責任医師： A.Hutchson 医師：腎臓内科学部門， マンチェスター王立病院， オックスフォード， マンチェスター， イギリス			
試験施設： 本試験は 4 カ国 67 施設で実施された：ベルギー11 施設， オランダ 5 施設， ドイツ 37 施設及びイギリス 14 施設。			
試験期間： 登録：19■■年■■月から19■■年■■月まで 治療期間：19■■年■■月から20■■年■■月まで 本報告書中に含まれる試験は Part 1-4 であり， Part 5 は試験 301E として報告。 Part 4：無作為割付後 25 週間の投与を受けた患者はすべて次のオープン延長試験で 24 週間の炭酸ランタン投与を続けて受けた。炭酸カルシウムの投与を受けた患者は血清 P 濃度を 1.80 mmol/L (=5.6 mg/dL) 以下に維持するランタンの投与量を求めるために週毎の漸増期に入った。 Part 5：2 年間の任意延長試験－20■■年■■月に開始（試験 301E）。本試験に参加した患者の中で治験担当医師が炭酸ランタン治療を継続した方が良いと判断した患者はすべて Part 5 に入った。Part 5 は任意の延長試験で， 最長 2 年間続けられた。Part 5 ではすべての患者が炭酸ランタン投与を受けた。			
患者数： 1013 名の血液透析患者をスクリーニングし， 805 例が炭酸ランタン群と炭酸カルシウム群に 2 対 1 の割合で無作為割付された。 登録数：805			

ITT : 767 PPS : 519
<p>診断及び主要選択基準 :</p> <p>選択基準 : これまでのリン吸着剤の Washout 後の血清 P 濃度が 1.80 mmol/L 以上で, 連続 3 ヶ月の血液透析を受けた患者。18 歳以上の男女。妊娠する可能性のある女性では, 避妊が適切に行われていると判断された場合のみ対象とした。</p> <p>除外基準 : 著しい高 Ca 血症 (正常上限以上), 重度の副甲状腺機能亢進症 (血清 PTH が 1000 pg/mL 以上), 著しい消化管障害 (過去または現在の悪性腫瘍, クロウン病, 活動性の消化性潰瘍, 潰瘍性大腸炎), スクリーニング時の妊娠検査陽性あるいは授乳中の女性。</p>
<p>治験薬, 投与量及び投与方法, バッチ番号 :</p> <p>ランタン 125 mg あるいは 250 mg を含有するチュアブル錠。炭酸ランタンとして経口投与。バッチ番号は 96155, 96156, 96157, 96173, 96170, 96174, 96185, 96189, 96190, 96191, 96192, 90378 及び 90379。</p>
<p>治療期間 :</p> <p>Part 1—1~3 週間の Washout 期</p> <p>Part 2—炭酸ランタンあるいは炭酸カルシウムを用いる 5 週間の漸増期</p> <p>Part 3—炭酸ランタンあるいは炭酸カルシウムを用いる 20 週間のオープン並行群間比較期</p> <p>Part 4—オープン延長試験 : 炭酸カルシウム群の患者は炭酸ランタンに切り換えてその量を漸増。すべての患者がさらに 24 週間炭酸ランタン治療を受けた。</p> <p>Part 5—任意の延長試験。全患者は 2 年を上限として炭酸ランタンの継続治療を受けた (試験 301E)。</p>
<p>対照薬, 投与量及び投与方法, バッチ番号 :</p> <p>Ca を 500 mg 含有する炭酸カルシウム, バッチ番号 : 10002461, 806216。</p>
<p>評価基準 :</p> <p>有効性 : 主要評価項目は血清 P 濃度が 1.80 mmol/L までに低下した症例の割合とした。副次的評価項目は血清 P 濃度を 1.80 mmol/L (=5.6 mg/dL) 以下に維持できた症例の割合とした。</p> <p>安全性 : 安全性は試験通院毎に記録した有害事象及びバイタルサインにより評価した。試験中の通院時に血液生化学及び血液学的パラメータのすべてをモニタリングし, ランタンの血漿中レベルを測定した。</p> <p>血清 P 濃度がコントロールされた患者の割合のような二変数データは χ^2 法あるいは Fisher の直接法で解析した。用量調節の頻度やコントロールされていない P 値などの順序付きカテゴリーデータは整数スコアにして Cochran—Mantel—Haenszel 検定により解析し, モデル構築にはロジスティック回帰解析を用いた。正常な連続型分布データは ANOVA あるいは共分散分析により解析した。</p> <p>プロトコールでは探索的データ解析の追加を認められている。Ca, PTH 及びビタミン D レベル,</p>

Washout 後の血清 P 濃度，以前のリン酸カルシウム吸着剤の用量などの要因の影響を調べるのがその目的である。全解析及びデータ報告には SAS ソフトウェア (Version 6.12) を用いた。報告されたすべての有害事象は WHO 用語集を用い基本語及び器官別大分類に従って読替えた。

要約—結論：

有効性の結果：

有効性の結果の解析は ITT 集団 (767 例，炭酸ランタン群 510 例と炭酸カルシウム群 257 例) について行った。年齢，性，病歴，腎臓手術歴，併発疾患及び薬物療法に関しては患者群間に差はなかった。主要目的は 5 週間の用量漸増期 (Part 2 の終了) 後における血清 P 濃度の目標値 1.8 mmol/L までの低下した患者の割合を本剤群と炭酸カルシウム群との間で比較することであった。用量漸増期の終了時点でのコントロールは炭酸カルシウム群が本剤群を上回っていた (70.3%対 57.8%， $p=0.002$ ， χ^2 検定，表 2.7.6.28-1)。これは調節期の第一ステップで選択した用量に力価の不均衡があったためと考えられた。Part 2 終了時 (通院 6) には本剤群の血清 P 濃度 (平均値) は炭酸カルシウム群の 1.66 mmol/L に対して 1.87 mmol/L と高値を示した (表 2.7.6.28-2)。このように，本剤群で治療効果がよりゆっくり発現したのは用量漸増期の開始時における本剤の開始用量が至適用量以下であったためであった。用量漸増期終了後の通院時 (通院 7，9 週間の治療後) にはこの不均衡は解消し，両群とも血清 P 濃度の平均値は 1.69 mmol/L となった。

重要な副次的評価項目は血清 P 濃度を目標値 (≤ 1.8 mmol/L) に維持することができた症例の割合であった。漸増期終了時には本剤群と炭酸カルシウム群との間に血清 P 濃度コントロールに差はなく，本剤群の 63.9%，炭酸カルシウム群の 65.8%において目標値にコントロールされていた。用量固定期 (Part 3) 中全般にわたって血清 P 濃度の平均値及び中央値は 1.8 mmol/L 以下に留まっており，両群間にはほとんど差はなかった。血清 P 濃度がコントロールされた患者の割合も一定しており両群間で差を示すような傾向はなかった (表 2.7.6.28-1 参照)。

これらの結果は，用量漸増期中には両群間に差があったが用量固定期では差がなくなることを示している。この用量漸増期中の違いは反応のタイムラグによるものである。用量漸増期の開始時に選ばれた本剤の用量 375 mg は大部分の患者では無効量であった。この用量ではわずか 5.5%の患者がコントロールされたのみであり，2.2%の患者でコントロールが維持されたに過ぎなかった。

全患者が本剤投与に切り替えられた Part 4 では引き続き有効性がモニタリングされた。Part 3 におけるほど厳密にはではないにしても血清 P 濃度は概して引き続き良くコントロールされた。

表 2.7.6.28-1 : Part 2 及び Part 3 におけるコントロールされた血清 P 濃度 (≤1.8 mmol/L) の発現頻度 (ITT 集団)

試験期	通院回数	治療の週	治療群				p 値 [*] (χ^2 検定)	
			炭酸ランタン		炭酸カルシウム			
			n=510		n=257			
			血清 P 濃度が適正にコントロールされた患者		血清 P 濃度が適正にコントロールされた患者			
		n	%	n	%			
2. 用量漸増期	2	1	62/498	12.4%	60/253	23.7%	<0.002	
	3	2	83/492	16.9%	107/238	45.0%		
	4	3	168/479	35.1%	134/231	58.0%		
	5	4	217/466	46.6%	151/212	71.2%		
	6	5	262/453	57.8%	147/209	70.3%		
3. 用量固定期	7	9	188/277	67.9%	100/152	65.8%		0.66
	8	13	179/255	70.2%	104/138	75.4%		0.28
	9	17	166/242	68.6%	90/131	68.7%		0.98
	10	21	158/228	69.3%	85/117	72.6%		0.52
	11	25	146/222	65.8%	78/122	63.9%		0.73

表 2.7.6.28-2 : Part 2 及び Part3 において炭酸ランタンあるいは炭酸カルシウムならびに Part 4 において炭酸ランタンのみの投与を受けた患者の血清 P 濃度 (mmol/L) (ITT 集団)

試験期	通院回数	治療の週	治療群							
			炭酸ランタン				炭酸カルシウム			
			例数	平均値	中央値	標準偏差	例数	平均値	中央値	標準偏差
2. 漸増期	1	0	504	2.67	2.60	0.660	254	2.69	2.60	0.625
	6	5	453	1.87	1.80	0.516	209	1.66	1.60	0.483
3. 固定期	7	9	277	1.69	1.60	0.492	152	1.69	1.60	0.534
	11	25	222	1.73	1.70	0.460	122	1.72	1.70	0.477
4. 延長期			延長期まで炭酸ランタンが投与された症例 (La/La)				延長期から炭酸ランタンに変更された症例 (Ca/La)			
	12	29	330	1.87	1.70	0.632	165	1.99	1.90	0.546
	17	49	259	1.76	1.70	0.561	113	1.83	1.70	0.517

Ca x P 積の値は罹患率に関連しており、Part 2 では本剤群とカルシウム群双方で同程度に低下し、通院 1 (ベースライン) では 6.04 mmol²/L² (74.8 mg²/dL²) 及び 6.02 mmol²/L² (74.55 mg²/dL²) からそれぞれ通院 6 の 4.36 mmol²/L² (53.99 mg²/dL²) 及び 4.20 mmol²/L² (52.01 mg²/dL²) へと低下した。

Part 3 の通院 11 (用量固定期終了) においては Ca x P 積の値は本剤群では 4.01 mmol²/L² (49.66 mg²/dL²)、炭酸カルシウム群では 4.19 mmol²/L² (51.89 mg²/dL²) であった。ベースラインからの変化で見ると、炭酸カルシウム群と本剤群の差はより顕著になり、通院 9 の時点では本剤群における Ca x P 積の値の低下は炭酸カルシウム群のそれより有意に大きかった。

表 2.7.6.28-3 : Ca x P 積値 : ベースラインからの変化

試験期	通院回数	治療週	Ca x P 積 : ベースラインからの変化(mmol2/L2)				p 値 (ANOVA)
			炭酸ランタン		炭酸カルシウム		
			n=510		n=257		
			平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
漸増期	6	5	-1.67	1.753	-1.68	1.633	0.961
固定期	9	17	-1.80	1.649	-1.35	1.508	0.009
	11	25	-1.59	1.699	-1.23	1.248	0.061

血清 Ca 濃度は本剤投与群に比べ炭酸カルシウム投与群で高く、炭酸カルシウムを本剤に切り替えると低下した。炭酸カルシウム群では 37.9% に高 Ca 血症が発現したが、本剤群では 5.7% に発現したに過ぎなかった ($p < 0.001$, 治療群と国を要因としたロジスティック回帰)。

試験中に使用が認められたビタミン D を使用するという事態になっても両群間に有意差は生じなかった。

PTH レベルのベースラインからの変化や PTH/骨代謝のカテゴリ移動から判断して、本剤投与により PTH レベルは上昇し骨代謝回転は亢進している可能性が高く、一方、炭酸カルシウム群では PTH レベルが低下し骨代謝回転も低下している可能性が高いことが明らかとなった。

治療効果、特に血清 P 濃度に及ぼす食事摂取の影響を調べるために、患者の一部 95 例においてリン酸、蛋白、Ca、カロリー、ビタミン D 及びナトリウムの摂取量を Part 3 中の食事の前後の 2 点でモニタリングした。食事摂取前後あるいは治療群間に有意差は認められなかった。従って、食事は治験薬投与に対する反応に影響を及ぼす因子ではないことが分かった。

安全性の結果 :

炭酸ランタンを用いた本試験あるいは以前のどの試験においても毒性を示すいかなる知見もなかったが、試験期間を通じて血漿中ランタンレベルをモニタリングすることにした。ランタン 2250 mg 群の通院 11 において血漿ランタン濃度の平均値が最高の 0.67 ng/mL に達した。血漿中ランタン濃度はスクリーニング時あるいは炭酸カルシウム群においてもしばしば検出された (バックグラウンド値)。概して、用量に応じて血漿中のランタン濃度はわずかながら上昇したが時間とともに蓄積することはなかった。

Part 2 及び Part 3 における有害事象の発現率は本剤群及び炭酸カルシウム群でそれぞれ 77.7% と 79.8% であった。全患者が本剤の投与をうけた Part 4 における有害事象の発現率は La/La 群と Ca/La 群でそれぞれ 89.2% と 91.4% であった。

最も高頻度に発現した有害事象は主に消化管、呼吸器系、筋骨格系及び心血管系に認められ、Part 2 から Part 4 を通じて認められた。試験期間中の有害事象の全体的な発現率は治療群間で同等であり、血液透析中の慢性腎不全患者で通常認められるものであった。

本剤群と炭酸カルシウム群との間での最も注目すべき違いは高 Ca 血症の発現率にみられた。炭酸カルシウム群では 20.2% の患者で高 Ca 血症が報告されたのに対し、本剤群ではわずか 0.4% の患者にみられたのみであった。両群とも本剤投与を受けた Part 4 では高 Ca 血症の発現率は La/La 群で 0.3%、Ca/La 群で 2.7% であった。この結果は高 Ca 血症が炭酸カルシウム投与

中には発現するが、本剤に切り替えると低下することを示すものであった。

本剤群及び炭酸カルシウム群においては試験中の重篤な有害事象がそれぞれ 382 例及び 231 例に生じた。用量漸増期及び用量固定期では本剤群の 21.4%、炭酸カルシウム群の 30.0%の患者に重篤な有害事象が認められた。本剤群における重篤な有害事象の発現率が若干低かった原因は有害事象のタイプあるいは身体システムのいずれでもなかった。

両群における重篤な有害事象の特性と発現率は、血液透析中の慢性腎不全患者母集団の特色を示すものであった。両群とも本剤投与を受けた Part 4 では重篤な有害事象(SAEs)の発現率は La/La 群で 37.5%、Ca/La 群で 39.5%であった。La/La 群と Ca/La 群の間で SAEs の発現率に差がなかったのは、炭酸ランタンの長期投与を続けても SAEs の発現率は増大しないことを示唆している。

結論：

透析中の慢性腎不全患者において食直後に服用した 750 mg から 3000 mg の炭酸ランタンは、血清 P 濃度を 1.8 mmol/L 以下のレベルまで低下させるのに炭酸カルシウムと同様に有効であると結論される。しかしながら、炭酸ランタンは炭酸カルシウム投与患者で高率にみられる高 Ca 血症をきたすことなく効果を発揮した。炭酸ランタンは血清 P 濃度と血清 Ca 濃度を個別に処理することが可能であり忍容性が良好であった。

2.7.6.29 【参考資料】 国外第 III 相 標準薬との比較試験（試験 303）

試験 303 は血液透析中の慢性腎不全患者を対象にして炭酸ランタンの長期安全性についての情報を収集することを目的として実施された。ランタンの腎性骨病変に及ぼす影響を炭酸カルシウムと対比して評価した。この患者集団における炭酸ランタンの長期安全性と忍容性を検討すると共に、骨中のランタンと Ca の濃度も測定した。

本試験の概要は以下の通りである。

治験薬名： 炭酸ランタン	IND 番号： 55,054	プロトコール番号： LAM-IV-303	臨床フェーズ： 第 III 相	実施国名： 多数国
標題： 透析中の慢性腎不全患者を対象とした炭酸ランタンの腎性骨疾患に及ぼす影響を検討するための第 III 相、非盲検、多施設共同試験 —炭酸カルシウムとの比較—				
治験責任医師： M. DeBroe 教授	所属： Afdeling Nefrologie, Univ. Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat, 10 B-2650 Edegem, Antwerpen, Bergium			
試験施設： 12 カ国 18 施設：ベルギー、チェコスロバキア、フランス、ドイツ、イタリア、マケドニア、ポーランド、ポルトガル及びスペイン（以上各 1 施設）、南アフリカ（2 施設）、イギリス（3 施設）、ユーゴスラビア（4 施設）				
試験期間： 登録：20 年 月 から 2000 年 月 治療：20 年 月 から 20 年 月 試験完了日：20 年 月				
目的： 主要目的：炭酸ランタンの腎性骨疾患に及ぼす影響を炭酸カルシウムと比較すること。 副次目的：骨組織内のランタン及び Ca の濃度を測定すること。本患者集団におけるランタンの長期安全性及び忍容性を評価すること。				
方法： 本試験は 1 年にわたって次の 4 つのパートに分けて実施された。 Part 1. 患者のスクリーニング Part 2. リン吸着剤投与を一時的に中止してテトラサイクリン（骨の標識目的で 8～12 日の間隔を置いて 1 日 2 回）を投与し、患者はベースラインの骨生検後炭酸ランタン群あるいは炭酸カルシウム群に無作為割付けされた。骨生検標本を用いて種々の組織学的パラメータを計測（下記参照）。 Part 3. 患者には耐用量までの炭酸ランタン（最高 3750 mg/日）あるいは炭酸カルシウム（最				

高 9000 mg/日) を漸増投与し、その後その用量で固定して投与を継続するかあるいは必要に応じて Part 3 までさらに増量投与した。

Part 4. 4 週間：リン吸着剤治療を一時的に中止してテトラサイクリンを投与（骨を標識するために 8～12 日の間隔を置いて 2 回投与）し、3 週目に 2 回目の骨生検標本を採取した。患者は 1 週後に安全性評価に付され、最後に投薬は中止された。骨生検標本は盲検法で組織学的検査及び形態計測用に付された。

追跡調査：治験薬投与中止 28 日（あるいは早期脱落）後、患者は検査を受け、すべての有害事象が精査された。

患者数：

スクリーニング時：123 例

無作為化時：98 例

ITT 解析集団（有効性解析対象として使用）：98 例

治験実施計画書適合集団：60 例

安全性解析集団：98 例

診断及び主要組み入れ基準：

組み入れ基準：経口リン吸着剤による治療を必要とする患者。本試験への参加を文書で同意した患者。18 歳以上の男女。

1. 試験参加前 12 週以内に慢性腎不全で透析を開始した患者、2. 慢性腎不全ありと診断され、無作為割付前に透析を始める予定のある患者、あるいは 3. 最長 12 週間の透析を受けており、透析開始 4 週以内に骨生検を受けた患者。

主要な除外基準：過去 5 年以内に腸骨稜からの骨生検を受けた患者（上記の 3. を除く）、妊娠中あるいは授乳中の女性。避妊薬の使用に同意しない妊娠する可能性のある女性。1 ヶ月前に腎臓移植を受けた患者。重症高 Ca 血症患者。臨床上意味のある臨床検査値異常あるいは併発症のある患者。現在ビスフォスフォネート使用中あるいは過去に使用した経験のある患者。重大な消化管手術を受けたかあるいは重症の消化管障害のある患者。命にかかわる悪性腫瘍あるいは多発性骨髄腫患者あるいは HIV 陽性患者。てんかんの治療を受けたことのある患者あるいは薬物/アルコール依存患者あるいはその経験者。スクラルファート服用中の患者。コルチコステロイドによる長期治療を受けている患者あるいはシクロスポリン治療中の患者。

治験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号：

ランタン 250 mg を含有する炭酸ランタンのチュアブル錠、経口、バッチ番号：90450.

治療の継続：

Part 1. 1 週間：スクリーニング

Part 2. 2 週間：テトラサイクリンによる骨の標識、初回骨生検及び治療群への無作為化

Part 3. 50 週間：治療期（用量漸増期を含む）

Part 4. 3 週間：2 回目の骨生検採取、治療の終了

<p>安全性の追跡調査：治療終了後 28 日間</p>
<p>対照薬，投与量及び投与方法，バッチ番号： カルシウム 500 mg を含有する炭酸カルシウム錠，経口，バッチ番号：10092033.</p>
<p>評価基準： 反応性： 以下に示す組織形態学パラメータに対するランタン及び Ca の作用を比較することとした。 主要評価項目：石灰化ずれ時間，%類骨形成面，%類骨量，%骨芽細胞形成面，骨形成速度，%破骨細胞吸収面及び平均骨侵食深度 副次的評価項目：骨塩濃度，骨ランタン濃度，血清 P 濃度，血清 Ca 濃度，高 Ca 血症症状，血清 PTH カテゴリの変化，血清中 BAP，25-水酸化ビタミン D，炭酸ランタン及び炭酸カルシウムの投与頻度。 海綿骨パラメータ：%海綿骨体積(TBV)，平均海綿骨幅(TbTh)，平均骨梁間隔，平均骨梁幅，平均類骨層量，石灰化面[BS]，%標識類骨縫線，平均石灰化速度(MAR)，補正石灰化速度(Aj.AR)，吸収面(ES)，活性化頻度(Ac.F)，アルミニウム染色。 皮質骨パラメータ：皮質骨幅(CtTh)，皮質骨量。 安全性： 安全性は試験通院毎に有害事象及びバイタルサインを記録して評価した。血液生化学及び血液学パラメータをモニタリングし，血漿中ランタン濃度も試験期間中の通院時に測定した。</p>
<p>統計解析（反応性）： 各治療における基礎値及び 1 年値ならびに基礎値から 1 年値への変化量について主要及び副次的評価項目の各実測値及び Z 値を用いて記述統計量（患者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値）を要約した。Z 値の基礎値からの%変化についても記述統計量を要約した。Z 値の基礎値からの変化を $X_1 - X_2$ (X_1 は基礎値，X_2 は追跡調査値) を用いて算出し，Z 値の変化とした。正の値は改善（ほぼ“正常”）を，負の値は悪化（“正常”からは程遠い）を示す。治療で生じた主要評価項目の変化量について 95%信頼区間を用いて治療群間の比較を行った。 統計解析（安全性）：報告された全有害事象は WHO 辞書（98.3 版）を用いて基本語及び器官別大分類に従って読み替えた。有害事象をリストアップし重症度及び治療薬との因果関係別に一覧表を作成した。臨床検査値やバイタルサインなどの安全性や忍容性データもリストアップして一覧表にしたが解析対象にはしなかった。患者の脱落についても記述した。</p>
<p>要約—結論： 結果： 試験経過中に，検討した主要な組織形態学的パラメータの大部分に改善がみられた。両治療群においてデータの範囲が正常値に近づく傾向を示したが，多数の症例でみられた基礎値と 2 回目の骨生検との間の差は臨床的に意味のあるものではなかった。本剤投与が原因で骨に悪影響</p>

が出たことを示す所見は認められなかった。

骨の石灰化ずれ時間に関して、炭酸カルシウム群の中央値に若干ではあるが、より大きな改善がみられた。%類骨形成面、%類骨量、%骨芽細胞形成面、骨形成速度及び%破骨細胞吸収面に関して、炭酸ランタン群では正常値方向への変化をきたしたが、炭酸カルシウム群の一部においてはわずかな変化をきたすか、あるいは正常値から外れる変化を示した。平均骨侵食深度に関して、2 回目の骨生検標本で比較すると、両群において同程度のわずかな増大を示した。総合的にみると主要評価項目の変化は炭酸カルシウム群に比べ本剤群ではマイナス効果/中毒作用がなかったことを示している。骨の主要組織形態学的指標に関する Z 値を表 2.7.6.29-1 に示した。

表 2.7.6.29-1 : 炭酸ランタン群あるいは炭酸カルシウム群の主要骨密度評価項目の変化に関する値 (中央値)

項目	炭酸ランタン群		炭酸カルシウム群	
	中央値	最小-最大	中央値	最小-最大
石灰化ずれ時間 (日)	0.800	-239.53/1245.45	3.975	-624.46/1257.75
%類骨形成面	1.380	-6.38/16.77	0.285	-15.05/10.38
%類骨量	0.620	-11.02/54.37	0.055	-19.31/27.74
%骨芽細胞形成面	0.260	-4.00/3.58	-0.540	-4.46/2.60
骨形成速度 ($\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{年}$)	0.455	-6.62/10.84	-0.010	-3.27/4.07
%破骨細胞吸収面	1.950	-34.73/93.47	1.240	-111.12/88.66
平均骨侵食度 (μm)	-0.220	-1.32/6.99	-0.300	-2.66/2.65

骨内のランタン含量を分析したところ、大部分の患者でランタンに暴露された経験があることが分かった。水道水中に低レベルのランタンが検出されるという前提に立てば、この結果は予測されるものであった。試験終了時に再度測定したところ両群とも増加がみられた。炭酸カルシウム群の平均ランタン濃度は 102.5 ng/g でランタン群では 2104.8 ng/g (=2 ppm) であった。骨ランタン含量、PTH あるいは骨組織像の間に相関関係は認められなかった。骨 Ca 含量は本剤群及び炭酸カルシウムでほぼ同様であった。

表 2.7.6.29-2 : 初回及び 2 回目の骨生検時の骨ランタン及び Ca レベル

標本	炭酸ランタン群, n=49					炭酸カルシウム群, n=49				
	例数	平均値	標準偏差	中央値	範囲 (最小/最大)	例数	平均値	標準偏差	中央値	範囲 (最小/最大)
ランタン($\mu\text{g/g}$)										
初回骨生検	43	40.4	21.8	34.0	16/97	46	52.2	54.8	34.0	6/294
2回目骨生検	34	2104.8	1356.9	1771.5	122/5513	35	102.5	165.8	62.0	17/1022
Ca($\mu\text{g/g}$)										
初回骨生検	43	100257.9	37889.4	105383.0	7774/170830	46	111627.8	36182.0	112363.5	7403/168790
2回目骨生検	34	120387.8	33583.1	121692.0	49775/190606	35	125360.3	51803.4	129893.0	4195/208626

血清 P 濃度は両群で試験中を通して良くコントロールされ、有効性が証明された。血清 P 濃度及び Ca 濃度を表 2.7.6.29-3 に示した。

表 2.7.6.29-3 : 副次有効性評価項目 : 試験中のランタン治療患者における血清 P 酸及び Ca レベル (包括解析集団)

項目/タイミング	血清 P/Ca 濃度 (mmol/L)									
	炭酸ランタン群 n=49					炭酸カルシウム群 n=49				
	例数	平均値	標準偏差	中央値	範囲 (最小-最大)	例数	平均値	標準偏差	中央値	範囲 (最小-最大)
P ベースライン 通院 20	45	1.719	0.396	1.720	1.00/2.61	43	1.874	0.523	1.790	0.70/3.16
	33	1.792	0.474	1.700	1.07/3.16	34	1.654	0.543	1.455	1.05/3.24
Ca ベースライン 通院 20	44	2.236	0.204	2.240	1.67/2.73	44	2.286	0.321	2.280	1.84/4.00
	33	2.330	0.160	2.340	1.84/2.62	34	2.391	0.206	2.390	2.09/2.89

本剤群及び炭酸カルシウム群の血清 Ca 濃度は、炭酸カルシウム群で余分な Ca が治療薬として摂取されたにも関わらず、試験中を通じて同様の値であった。これは、炭酸カルシウム群の患者で血清 Ca 濃度を注意深くモニタリングしながら、透析液中の Ca 濃度あるいはビタミン D₃ 摂取量を必要に応じて速やかに調整した結果と考えられた。両群の Ca × P 積の値にはほとんど差はなかった。

両群の血清 Ca 濃度は近似し、血清 Ca 濃度は試験中適切にコントロールされていたにもかかわらず、高 Ca 血症の発現頻度はランタン群よりも炭酸カルシウム群でかなり多かった。高 Ca 血症の発現回数が少ない傾向にあったことは炭酸ランタンによる治療の重要な長所となる。

両群において PTH にはほとんど変化は認められなかった。骨中ランタンレベルは PTH レベルと関連しなかった。血清中の BAP、25-水酸化ビタミン D 及び 1,25-二水酸化ビタミン D レベルも群間で著しい差を示さなかった。

海綿骨及び皮質骨に関する副次有効性評価項目は初回時には両群間でおおむね差はなく、2 回目の生検時にわずかながら改善がみられた。

安全性の結果 :

本剤群の血漿中ランタン濃度 (平均値) は炭酸カルシウム群のそれより高かった。しかしながら、ランタン濃度は試験開始後早期に定常レベルに達し、用量依存性は認められなかった。血漿中ランタン濃度の上昇に関連した有害事象あるいは中毒症状は報告されなかった。

有害事象の種類と発現率は両群間でほぼ同様であった。各群とも患者の 96% において、薬剤との因果関係が否定できない有害事象が少なくとも一つ発現した。これらの発現はおおむね透析中の慢性腎不全患者で予想されるものであった。発現頻度の最も高い有害事象は代謝障害 (高

Ca血症及び低Ca血症など)、消化管障害及び透析合併症であった。本試験では以前の試験に比べて腹膜炎の発現率が高かったが、この原因は腹膜透析中の患者が29.6%含まれていたためと考えられた。

本剤群と炭酸カルシウム群の間の最も注目すべき違いは高Ca血症の発現率にあり、炭酸カルシウム群の35%の患者で報告されたのに比べ、本剤群ではわずか6%しか報告されなかった。これはカルシウム系リン吸着剤の欠点である。

本試験中に12例の死亡例があったが、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。本剤群で69%及び炭酸カルシウム群で59%の患者において重篤な有害事象が発現した。最も多かったのは透析合併症であった。主に透析グラフトの閉塞、透析グラフト形成及び透析カテーテル合併症であった。

既往歴及び腎病歴は、透析患者で通常認められるものであった。最も多い疾患は心臓血管系、消化器系及び内分泌系にみられた。本剤群及び炭酸カルシウム群では身体検査所見やバイタルサインに明らかな変化が生じることはなかった。拡張期/収縮期血圧、心拍数及び体重には初回から通院3~22までに何ら変化はみられなかった。

結論：

本試験では、炭酸ランタンをリン吸着剤として用いた場合、1年以内に骨に対する有害な影響を生じさせないことが示された。このことは、中毒作用が報告されたアルミニウム製剤とは対照的である。炭酸ランタンあるいは炭酸カルシウムで治療された患者における骨パラメータの変化はごくわずかなものであり、また炭酸ランタン治療には高Ca血症の発症率が低いという利点がある。

2.7.6.30 【参考資料】 国外第 III 相試験 / 試験 301 の継続投与（試験 301E）

試験 301E は試験 301 の 2 年間（24 ヶ月）までの延長試験であり、血液透析中の慢性腎不全患者における炭酸ランタンの安全性及び忍容性を評価することを目的として実施された。さらには、血清 P 濃度を ≤ 1.8 mmol/L（5.6 mg/dL）まで低下させ維持する効果についても検討した。これら以外にも次の項目が評価された；

炭酸ランタンの長期投与時吸収

炭酸ランタンの血清 Ca 及び副甲状腺ホルモン濃度に及ぼす影響

炭酸ランタン治療患者におけるビタミン D の併用効果

本試験の概要を以下に示す。

治験薬名： 炭酸ランタン	IND 番号： 55,054	プロトコール番号： LAM-IV-301E	臨床フェーズ： 第 III 相
標題： 血液透析中の慢性腎不全患者を対象にしたリン酸の消化管からの吸収低下及び血清 P 濃度維持における炭酸ランタンの有効性ならびに安全性を評価するための第 III 相、非盲検、比較薬対照、並行群間比較試験（試験 301）の延長試験			
治験責任医師： A.Hutchson 医師：腎臓内科学部門，マンチェスター王立病院，オックスフォード，マンチェスター，イギリス			
試験施設： 本試験は 3 カ国 34 施設で実施された：ベルギー 6 施設，ドイツ 21 施設及びイギリス 7 施設。			
試験期間： 20 年 月 ～ 20 年 月			
患者数： 試験 301 に参加した患者のうち 161 例がランタン継続投与を受けた。 全体：161 例 安全性評価対象集団（有効性評価にも使用）：161 例 ITT/治験実施計画書に基づいた（PP）解析：すべての解析に安全性評価集団が用いられた。			
診断及び主要選択基準： 選択基準： これまでのリン吸着剤の Washout 後の血清 P 濃度が 1.80 mmol/L を超え、連続 3 カ月の血液透析を受けた患者。18 歳以上の男女。妊娠する可能性のある患者では避妊が適切に行われていると判断された場合のみ対象とした。 除外基準： 著しい高 Ca 血症（正常上限を超える）、重度の副甲状腺機能亢進症（血清 PTH が 1000 pg/mL を超える）、著しい消化管障害（過去または現在の悪性腫瘍、クローン病、活動性の消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎）、スクリーニング時の妊娠検査陽性あるいは授乳中の女性。			

治験薬, 投与量及び投与方法, バッチ番号: ランタン 125 mg あるいは 250 mg を含有する炭酸ランタンのチュアブル錠, バッチ番号: BN90378, BN90379, OH2772, OK2717, OK2718, OK2720, 及び 6142457
治療期間: 2年間を上限として炭酸ランタンの継続投与を行った。
対照薬, 投与量及び投与方法, バッチ番号: なし
評価基準: 有効性: 本試験では安全性モニタリングが主目的であったので, 主要評価項目及び血清 P 濃度の目標値は予め設定しなかった。主要評価項目は全来院時に採血して測定した血清 P 濃度とした。副次的評価項目は血清 P 濃度コントロールの維持, 血清 Ca, Ca × P 積及び PTH レベルとした。 安全性: 安全性は, 各来院時の有害事象 (AEs) 及びバイタルサインを記録して評価した。血液生化学及び血液学的検査値をモニタリングするとともに, 試験期間中の来院時の血漿中ランタンレベルを測定した。 すべての分析及びデータの報告には SAS ソフトウェア (6.12 版) を使用した。
要約—結論: 有効性の結果: 本試験には特に主要評価項目を予め設けなかったが, 血清 P 濃度がモニタリングされた。有効性は安全性評価対象集団 (161 例) について解析した。安全性評価対象集団での解析に加えて, 152 週以上炭酸ランタン投与を受けた患者の部分集団 (46 例) も解析対象とした。この部分集団を長期投与部分集団と呼ぶことにする。この部分集団を要約することによって長期投与患者と短期投与患者を識別することができた。患者の内訳, 既往歴, 腎病歴, 手術歴, 合併症及び併用薬は血液透析中の腎不全患者で典型的なものであった。試験中は血清 P 濃度目標値を設定しなかったが, 1.8 mmol/L (5.6 mg/dL) 以下の濃度まで低下した場合を「適正な血清 P 濃度コントロール」と判断して要約した。試験中に血清 P 濃度が低下した患者数とその割合を表 2.7.6.30-1 に示した。元々のベースライン時 (試験 301 の Part 1) の安全性評価対象集団中の血清 P 濃度が適正にコントロールされていた患者の割合は 11.2%であったが, 本試験中にはこの値は 41.6%から 54.4%に変動した。長期投与部分集団ではこの値はより高かった。血清 P 濃度がコントロールされた患者の割合は, Part 2~4 で炭酸ランタン投与を受けた患者とほぼ同等であった。

表 2.7.6.30-1 血清リン濃度が適正にコントロールされた（1.8 mmol/L 以下）患者の割合
（安全性評価対象集団）

来院回数	治療期間 (週)	長期投与部分集団（46 例）		全体（161 例）	
		各来院時点で コントロールされ た例数	%	各来院時点で コントロールされた 例数	%
ベースライン*	0	4/46	8.7	18/161	11.2
17 ⁺	49	24/46	52.2	67/161	41.6
18	58	33/46	71.7	78/134	58.2
19	66	30/46	65.2	77/126	61.1
20	75	35/46	76.1	88/121	72.7
21	84	40/46	87.0	79/117	67.5
22	92	38/46	82.6	68/107	63.0
23	101	32/46	69.6	54/102	52.9
24	110	29/46	63.0	58/101	57.4
25	119	25/45	55.6	47/97	48.5
26	128	30/45	66.7	51/86	59.3
27	137	28/46	60.9	42/88	47.7
28	146	28/46	60.9	38/84	45.2
29	154	31/45	68.9	49/90	54.4

*：ベースラインデータは Part 1 より

⁺：来院 17 のデータは Part 4 を完了したか、Part 5 に組み入れるために用量漸増が行われた患者を合わせたものである。

安全性の結果：

血漿中ランタン濃度を測定したところ、試験 301 において認められたレベルと同等であった。平均血漿中濃度の最高値は、本剤 2250 mg/日投与群における来院 17 時点の 1.16 ng/mL であった。投与量と血漿中ランタン濃度との間には明確な関連性は認められず、時間経過と共にランタンが血漿中に蓄積する傾向も認められなかった。

本試験開始時までには 42.9% の患者に有害事象がみられていたが、開始後には 91.9% の患者で有害事象が認められた。これらの有害事象は試験 301 の Part 4 の場合と同様であった。最もよくみられた有害事象は、筋痛、下痢、低血圧、鼻炎、透析グラフト合併症、透析グラフト閉塞、感染症、気管支炎、悪心及び嘔吐であった。本試験中にみられた有害事象は、血液透析中の慢性腎不全患者では通常認められるものであった。器官別の有害事象発現率を比較すると、心血管系及び中枢/末梢神経系の障害が本試験において著しく低下した以外は、特記すべき違いは認められなかった。本試験開始時までには重篤な有害事象が 3.1% の患者でみられていたが、本試験中に出現した重篤な有害事象は 64.0% の患者にみられた。本試験中に出現した 299 件の重篤な有害事象のうち 1 件（甲状腺機能亢進症の増悪）は本剤投与に関連性ありと判断された。試験開始時点の 4 件の重篤な有害事象はすべて薬物と関連性ありと判断された。本試験中に 14 例が死亡した。死亡率と重篤な有害事象の発現率は血液透析中の慢性腎不全患者では予想される程度のものであった。死亡と本剤投与との関連性は認められなかった。

結論：

血液透析中の慢性腎不全患者においては、炭酸ランタン投与を 2 年間継続したところ、試験 301 に観察されたのと同様、血清 P 濃度を持続的かつ効果的に抑制することができた。また、この継続投与の忍容性は良好であった。有害事象及び重篤な有害事象の発現は試験 301 に観察されたものと同様であった。

2.7.6.31 【参考資料】 国外第 III 相試験 / 試験 204 及び 302 の継続投与（試験 308）

試験 308 は、試験 204 あるいは試験 302 において炭酸ランタンによる治療を受けた血液透析中の慢性腎不全患者を対象にして、血清 P 濃度を ≤ 5.9 mg/dL まで低下させて維持する炭酸ランタンの有効性及び安全性に関する情報を得ることを目的として実施された。血清 P 濃度の測定に加え次の項目も測定した。

炭酸ランタンの長期吸収、忍容性及び安全性プロフィール

血清 Ca 及び副甲状腺ホルモンレベルに対する炭酸ランタン作用

本試験の概要は以下の通りである。

治験薬名： 炭酸ランタン	IND 番号： 55,054	プロトコール番号： LAM-IV-308	臨床フェーズ： 第 III 相	実施国名： アメリカ
標題：プロトコール番号 LAM-IV-204 及び LAM-IV-302 の継続投与試験				
治験責任医師/所属： 多施設共同試験	試験施設数： 13	試験期間： 最初の登録日 : 19■■年■■月■■日 最後の観察終了日 : 20■■年■■月■■日		
目的： 先の試験 204 あるいは試験 302 において治療を受け、治療の継続を希望した血液透析患者を対象にして炭酸ランタンの長期安全性を評価すること。				
方法： この試験は、試験 204 あるいは試験 302 でランタン治療を受けた患者を対象にした長期延長試験である。患者は週毎に月-水-金あるいは火-木-土のスケジュールで透析を受けた。試験の治療期間は 12 ヶ月で、通院 1-4 は 1 週おきに、通院 5 は通院 4 の 2 週間後、通院 6 は通院 5 の 6 週間後、そして残りの通院（通院 7-11）は 8 週間隔とした。 試験 204 あるいは試験 302 に参加した患者のうち炭酸ランタンによる継続治療を希望する患者を本試験の登録適合者とした。				
患者数（計画時と解析時）：プロトコールでは合計約 150 例を目標とした。合計 77 例が登録した。				
治験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号： 治験薬は丸い無味のチュアブル錠で、ランタン 250 mg を含有（ロット番号：9L2747）。本試験での初期用量は、先の試験の最終用量とした。試験中は血清 P 濃度を ≤ 5.9 mg/dL に維持するために用量を調節することとした。治験薬は患者への投与量に応じて提供された。治験薬は食事と同時に投与し、患者には炭酸ランタン錠を噛み砕いて飲み込むよう指導した。				
治療期間：本試験では 12 ヶ月間継続する計画とした。				
対照薬、投与量及び投与方法、バッチ番号：対照薬は用いなかった。				
評価基準： 有効性：主要評価項目は血清 P 濃度（週の最初の透析時に測定）のコントロール (≤ 5.9 mg/dL)				

とした。有効性に関連する評価項目には透析前の血清 Ca 濃度、Ca x P 積及び PTH レベルを含めた。

安全性：安全性は血漿中ランタン濃度のみならず、有害事象、バイタルサイン、臨床検査、妊娠テスト、心電図(ECG)及び身体検査などから評価した。病歴はスクリーニング時にとった。

統計解析：

有効性：

主要評価項目である各通院週の最初の透析時に測定した透析前血清 P 濃度 (PSPL) を解析し、本試験経過中の血清 P 濃度の変化を検討した。予め設定した血清 P 濃度のコントロール、すなわち ≤ 5.9 mg/dL に基づいて、コントロールされた患者とコントロールされなかった患者とに二分し、コントロールされた患者の割合を算出した。主要な解析には、本試験に登録され、血清 P 濃度が少なくとも 1 回測定された患者を ITT 解析集団として用いた。

治験薬に対する反応性：

試験期間 (すなわち試験通院 5 から先) 中の血清 P 濃度のコントロール回数に応じて患者を応答者と非応答者に分類した。判別分析法を用いて薬物反応性を予測し得る変数を調べた。このモデルの従属変数は二分した血清 P 濃度値であり、共変数には用量、人口統計学、透析後の体重変化及び食事日課を含めたが、これらの項目に限定することはなかった。

安全性：

血清 P 濃度が 10.0 mg/dL 以上に上昇したために試験を打ち切った患者の割合は適切なノンパラメトリック検定法を用いて分析し、試験打ち切り前の用量との関連性を調べた。血清 P 濃度が 2.0 mg/dL を下回ったために試験を打ち切った患者はいなかった。

WHO-ART 辞書を用いて報告された有害事象及びその発現率を一覧表にした。

臨床検査値やバイタルサインは 1 標本 t-検定法を用いて分析し、ベースラインからの変化量を求めた。試験中に認められた臨床検査値異常の件数はシフト表を用いて示した。

血漿中ランタン濃度をプロットし、1 標本 t-検定法によりベースラインからの変化量を解析した。

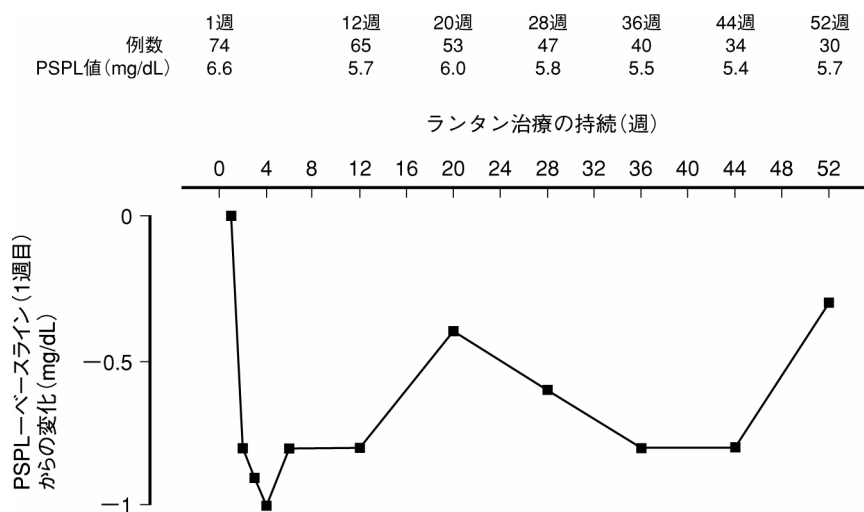


図 2.7.6.31-1 : 試験期間中の PSPL の変化

結果 :

有効性 :

主要評価項目である血清 P 濃度について、通院 1 時の平均値 6.6 ± 2.0 mg/dL は予め設定した血清 P 濃度のコントロール値 (≤ 5.9 mg/dL) を若干上回った (図 2.7.6.31-1)。本剤投与を開始して最初の 4 週間で血清 P 濃度は約 1 mg/dL 低下して 5.7 ± 2.0 mg/dL (平均値) となり、血清 P 濃度の目標値を下回る値であった。通院 7 (20 週目) を除けば血清 P 濃度は残り 48 週間の投与期間にわたって 5.9 mg/dL 以下のレベルに維持された。この通院時の血清 P 濃度は 6.0 ± 1.7 mg/dL であり、ベースライン値に比べて有意差はなかった。通院 7 までの値はベースラインと比較してすべて統計的に有意であった。通院 7 以降の血清 P 濃度は常に 5.9 mg/dL 以下であったが、最終の 2 回の通院時 (44 週目と 52 週目) のベースライン値からの変化は有意ではなかった (それぞれ、平均値=5.4 mg/dL, ベースラインからの変化値=-0.8 mg/dL, 1 標本 t 検定 : $p=0.0616$ 及び平均値=5.7±1.4 mg/dL, ベースラインからの変化値=-0.3 mg/dL, 1 標本 t 検定 : $p=0.3383$)。

血清 P 濃度がコントロールされた患者の割合は、本剤投与 6 週目までは 66%であった。残りの試験期間では 20 週目の 55%と最終通院時 (52 週目) の 53%を除けば、血清 P 濃度は 63%以上の患者でコントロールされていた。

本剤は血清 Ca 濃度, Ca×P 積あるいは PTH レベルに対して臨床意味のある影響を与えなかった。本剤投与に対する反応性に有意な影響を与えた唯一の因子は本剤の用量 (平均値) であった。

本剤は末期腎疾患患者の血清 P 濃度をコントロールするのに有効であり、その有効性は長期間にわたって維持されると結論される。

安全性：

治験薬投与後に発現した有害事象の発現率は93.5%であった。発現率が最も高かったのは悪心（26.0%）、末梢性浮腫（23.4%）及び筋肉痛（20.8%）であった。

薬剤との因果関係を否定できない有害事象はまれであり、わずか7.8%の患者で報告されたのみである。2例以上に認められた薬剤との因果関係を否定できない有害事象は消化不良（3例、3.9%）及び便秘（2例、2.6%）であった。その他、下痢、舌炎、悪心及び歯疾患が各1例発現した。

重篤な有害事象は48.1%の患者で発現し、その大部分は1例にのみ発現したもので、いずれも本剤投与との因果関係は否定された。透析グラフト合併症に関連した事象及び心筋-心膜内膜弁障害が最も高頻度に発現した。発現頻度が最も高かった重篤な有害事象は、入院を要する敗血症と腎移植であった（いずれも6.5%の発現率）。全体的に、重篤な有害事象の発現率は比較的高かったが、今回の患者集団と試験期間の長さを勘案すると、予想されるものであった。透析グラフト閉塞の発現率を別にすれば、重篤な有害事象の発現に明らかな傾向は認められなかった。

有害事象の発現が理由で6例（7.8%）が脱落した。4例は消化器系の有害事象、2例はPTHレベルの上昇あるいは副甲状腺機能亢進症による脱落であった。

報告数が最も多かった透析グラフト閉塞は凝血塊の形成が原因であり、12例（15.6%）に報告された。これら有害事象はいずれも回復し、治験薬との因果関係は「関係なし」あるいは「関係ないらしい」と判断された。透析グラフトに関連した有害事象が発現した症例のうち4例は入院を要したことにより重篤な有害事象と判定された。本試験の対象患者は、重篤かつ致命的な末期腎疾患を有していることから、有害事象や重篤な有害事象の発現率が高く、試験期間も長かったことにより顕著に現れたものと考えられた。しかしながら、本剤の使用が重篤あるいは重症の有害事象の発現リスクを高めることを示唆するような知見はなかった。

試験期間中あるいは試験終了後に3例が死亡した。そのうち2例は心血管系の事象、1例は尿毒症による死亡であった。本試験の患者集団においてはいずれもよく認められるものであり、いずれも本剤投与との因果関係を疑うものではなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータの変化は臨床上意味のあるものではなく、一定の傾向は認められなかった。

これらの成績から、末期腎疾患患者の血清P濃度を5.9 mg/dL以下にコントロールするうえで、炭酸ランタン投与は既存の治療法と比べても長期にわたって安全であり、新たに重篤あるいは高度の有害事象の発現リスクを患者に課すことはないことを示している。

結論：

末期腎疾患患者における血清P濃度をコントロールするうえで、炭酸ランタンは大部分の患者で有効であり、長期治療においても、いかなる有害事象の発現リスクを新たに課すようなことはない結論される。

2.7.6.32 【参考資料】 国外第 III 相試験 / 試験 301, 303, 307 および 308 の継続投与 (試験 309)

試験 309 は、試験 301, 303, 307 および 308 の最長 24 ヶ月までの延長試験であり、血液透析中の慢性腎不全患者における炭酸ランタンの長期投与時の安全性を評価することを主要目的として実施された。また、副次的目的として、達成血清 P 濃度、血清 P 濃度コントロールの維持、および長期投与時におけるランタンの吸収プロファイルも評価した。

本試験の概要は以下の通りである。

治験番号：SPD405-309	治験薬：Fosrenol®（炭酸ランタン）
治験の標題：試験 301, , 303, , 307 および 308 の非盲検、長期投与延長試験	
治験責任医師名： 治験総括（調整）医師名： ██████████ ██ ██	
治験実施施設：イギリス、米国ほか、計 38 施設	
公表文献（引用文献）：なし	
治験期間： 治験開始日：20██年██月██日 治験終了日：20██年██月██日	開発のフェーズ：III
目的： 主要目的 先の試験において炭酸ランタンによる治療を受け、その治療の継続を望む透析患者を対象として、炭酸ランタンの長期投与時の安全性を評価すること 副次的目的 透析患者における達成血清 P 濃度、血清 P 濃度コントロールの維持およびランタンの長期投与時における吸収プロファイルを検討すること	
治験方法： 本治験は、試験 301, 303, 307 および 308 の非盲検、長期投与延長試験であった。本治験は、炭酸ランタンの長期投与における更なる安全性データを得ると共に、炭酸ランタンによる治療を受けた被験者に引き続き治療を継続する機会を与えることを意図したものであった。先の試験を中止した患者、または本治験（SPD405-309）を開始する前に先の試験を完了した患者では、本治験の登録に先立ち、市販のリン吸着剤が使用された可能性がある。したがって、これらの患者では、ランタンの至適 1 日投与量を再確立するために、漸増期間を要するかもしれない。	
患者数： 目標患者数：最大 150 例 登録患者数：93 例	

<p>診断および主要な組入れ基準：</p> <p>試験 301, 303, 307 および 308 に参加し、炭酸ランタンの投与を受けた慢性腎不全患者で、高リン血症に対してリン吸着剤の継続投与が必要と判断された患者を対象とした。しかしながら、試験 301, 303 または 307 で、無作為化に先立ち試験を中止した患者、あるいは先の試験で治験薬との関連性が否定できなかった有害事象により脱落した患者は本治験に参加することはできなかった。</p>
<p>被験薬、用量および投与方法、ロット番号：</p> <p>ランタン 250 mg または 500 mg を含有する炭酸ランタンのチュアブル錠 ベルギー、ドイツおよびイギリスの施設で使用された 250 mg 錠のロット番号は 9493152, 15849331 および 6142457, 500 mg 錠は 9493172 および 15849333 であった。米国およびプエルトリコの施設では、250 mg 錠が 0K2723, 2D2772 および 9493152, 500 mg 錠が 15849331 であった。</p>
<p>治療期間：</p> <p>被験者の適格性が確認された後、治験実施計画書に従ってさらに最長 24 ヶ月間、炭酸ランタンの投与を継続することとした。しかしながら、本治験終了時に実際の総治療期間を算出したところ、最長 2.5 年間の投与を受けることが可能であった。</p>
<p>対照治療、用量および投与方法、ロット番号：</p> <p>なし</p>
<p>評価基準：</p> <p>本治験の主要目的が長期投与時の安全性を評価することであったことから、安全性解析対象例がすべての評価に用いられた。なお、本試験に登録され、安全性評価が少なくとも 1 回行われた被験者を安全性解析対象例とした。</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、重篤な有害事象、臨床検査所見および血漿ランタン濃度を評価した。</p> <p>有効性</p> <p>有効性の主要評価項目は、各来院時の最初の透析セッションにおいて測定した透析前血清 P 濃度および各来院時の血清 P 濃度がコントロール (≤ 5.9 mg/dL) された患者の割合であった。副次的評価項目は血清 P 濃度と血清 Ca 濃度の積 (血清 Ca\timesP 積) および血清副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度であった。</p>
<p>統計手法：</p> <p>安全性</p> <p>治験薬投与中に発現した有害事象の発現例数及び発現率を器官分類別、基本語別に算出した。有害事象の重症度および治験薬との関連性を器官分類別および基本語別に要約した。さらに、投与中止に至った有害事象を器官分類別および基本語別に要約した。臨床検査 (血液学的検査, 生化学的検査) 値に関して、測定来院時毎に記述統計量 (観察の数, 平均, 標準偏差, 最小値, 中央値および最大値) を算出した。</p>

有効性

有効性の主要評価項目 2 項目を用いた。試験期間中の血清 P 濃度の推移を検討するため、各来院時の最初の透析セッションにおける透析前血清 P 濃度を解析した。また、予め血清 P 濃度が ≤ 5.9 mg/dL となった患者をコントロール患者と規定し、すべての患者をコントロール患者とそうでない患者とに層別した。副次的評価項目である血清 Ca \times P 積および血清 PTH 濃度は来院時毎に評価した。

要約—結果：**患者の人口統計学**

本治験への登録患者数は計 93 例であったが、そのうち 32 例 (34.4%) が試験を完了し、残りの 61 例 (65.6%) は早期に試験が中止された。米国および欧州連合において登録された患者の人口統計学的特性は年齢および性別に関して類似しており、全体での平均年齢は 53.2 歳で男性の方が多かった (男性 68.8%; 女性 31.2%)。しかしながら、欧州連合で登録された患者では 97.6% 以上が白人であったのに対して、米国において登録された患者では黒人が約半数 (46%), 白人が 40.0% およびヒスパニックが 14.0% であり、米国における患者集団の異なる民族性を反映したものと考えられた。

安全性の結果

本治験中に有害事象が 85 例 (91.4%) に認められた。定期的に透析を受けているような慢性の疾病を有する患者で予想されるように、全有害事象発現率は治療年数が経過しても高い値で推移した。疾患または年齢に起因すると考えられる多くの有害事象は早期に発現する傾向が認められたものの、今回の延長試験においても有害事象の発現率に治療期間の延長に伴う一定の傾向や変動はみられなかった。これは、患者の自主的選択および症例数の減少によるものと思われた。

- ・ 報告された有害事象のうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象 (以下、副作用) の発現率は低かった (欧州連合の患者で 7.3%, 米国の患者で 5.8%)。副作用は治療開始後 2~3 年以内に最も多く発現した。
- ・ 本治験に登録された患者の約半数で、軽度 (7.5%) または中等度 (45.2%) の有害事象が認められた。
- ・ 重度の有害事象は 38.7% の患者に認められたが、長期間透析を受けている末期の腎疾患患者で予想される有害事象の種類および発現率と特に違いはなかった。地域間で、重度の有害事象の種類および発現率に明らかな相違はみられなかった。
- ・ 本治験で認められた有害事象の 19.4% が治験薬の投与中止を要した (欧州連合の患者で 26.8%, 米国の患者で 13.5%)。
- ・ 本治験で報告された有害事象の 54.8% が重篤な有害事象であった (欧州連合の患者で 61.0%, 米国の患者で 50.0%)。重篤な有害事象の年間発生率は治療期間を通じて一定であり 34%~50% の範囲で推移した。
- ・ 重度と判定された重篤な有害事象は全器官分類でほぼ均等に分布し、特に発現率が著しく高

い器官分類または事象はみられなかった。

- ・ 重篤な有害事象の多くは 1 事象当たり 1 例または 2 例報告されたものであったが、例外として脳症が 4 例 (4.3%, いずれも米国), 透析グラフト閉塞が 4 例 (4.3%, 米国 1 例および欧州連合 3 例), 心停止が 3 例 (3.2%, 米国 2 例, 欧州連合 1 例), 敗血症が 3 例 (3.2%, 米国 1 例, 欧州連合 2 例), 末梢虚血が 3 例 (3.2%, 米国 2 例, 欧州連合 1 例), 冠動脈障害が 4 例 (4.3%, 米国 3 例, 欧州連合 1 例) に認められた。
- ・ 死亡に至った有害事象は 15 件 (報告された有害事象の 16.1%) であった (欧州連合の患者で 24.4%, 米国の患者で 9.6%)。
- ・ 臨床検査値異常に関連する有害事象の発現率は低く, 最も高頻度に見られた有害事象は高カリウム血症 (全体の 7.5%), 副甲状腺機能亢進症および低血糖 (それぞれ 4.3%), 貧血および高カルシウム血症 (それぞれ 3.2%) であった。

これらのデータから, 透析を受けている末期腎疾患を有する慢性の疾病患者の大半で, 炭酸ランタンによる治療は良好な忍容性を示すことが示唆された。

有効性の結果

炭酸ランタンによる治療の有効性は, 本試験の初回来院時に既に明らかであり, 引き続き治療を受けた患者では, 21 ヶ月間の継続投与期間 (3~10 回目の来院, 最長 24 ヶ月) を通じて維持された。本試験終了時においてデータが得られた患者数は試験開始初期と比較して減少したものの, 血清 P 濃度がコントロールされた患者の割合は試験開始時の 45% から終了時の 73.7% の範囲内であった。また, 平均血清 P 濃度および血清 Ca 濃度は先の試験から治療の継続によって維持または改善した。血清 Ca×P 積は初回来院時と比べて低下し, ベースラインと比べても低下しており, 先の試験で認められた炭酸ランタンの効果が本試験において維持されたことが示唆された。米国の患者では, 本試験中に PTH 濃度がベースラインより上昇する傾向がみられたが, 欧州連合の患者ではそのような傾向は認められなかった。炭酸ランタンによる全治療期間を通じて PTH 濃度は大きく変動しており, その解釈を困難にしているが, おそらく疾患の進行を反映したものである。

薬物動態の結果

血漿ランタン濃度が誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) 法を用いて測定された。本試験において, 血漿ランタン濃度の平均値は概して低く, 0.47~0.82 ng/mL の範囲内であった。炭酸ランタンによる全治療期間を通じてほぼ同様の結果がみられており, 平均血清ランタン濃度は 0.47~0.97 ng/mL の範囲内であった。

結論:

以上のデータから, 炭酸ランタンは, 血液透析を受けている末期の腎疾患患者における高リン血症に対して, 安全かつ有効なリン吸着剤であり, 最長 6.5 年間の治療を継続した患者集団において, その治療効果が維持されることが示唆された。炭酸ランタンによる治療の忍容性は良好であり, 炭酸ランタンへの曝露が増大するに伴い全体の有害事象発現率が上昇する可能性は低いもの

と思われた。本治験中および炭酸ランタンによる全治療期間を通じて報告された有害事象および重篤な有害事象の内容は慢性疾病を有する患者集団で予測されないものではなかった。