

テナパノル(フォゼベル錠)に関する
公的分析の結果

[第 1.0 版 2025 年 2 月 7 日]
[第 1.1 版 2025 年 5 月 8 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	7
1.1 評価結果の概要	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....	9
1.3 公的分析における参考事項	9
2. 追加的有用性の評価.....	10
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー.....	10
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	10
2.1.2 実施の流れ.....	11
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	12
2.1.4 使用したデータベース	13
2.1.5 使用した検索式	13
2.1.6 検索結果.....	30
2.1.7 臨床試験の概要	32
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	67
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	68
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	69
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	76
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】.....	79
3. 費用対効果の評価	80
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	80
3.1.1 分析対象集団(a)におけるクエン酸第二鉄と比較した費用効果分析の概要	80
3.1.2 分析対象集団(b)におけるプラセボ+他のリン吸着薬と比較した費用効果分析の概 要	85
3.1.3 分析対象集団(a)におけるクエン酸第二鉄と比較した費用効果分析に対する見解	87
3.1.3.1 分析対象集団(a)の比較対照技術について.....	87
3.1.3.2 服薬負担をアウトカムとして考慮することについて	88
3.1.4 分析対象集団(b)におけるプラセボ+既存のリン吸着薬と比較した費用効果分析に 対する見解.....	89
3.1.4.1 心血管疾患・死亡のパラメータについて.....	89
3.1.4.2 透析医療費の取り扱いについて	90
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	92

3.3 実施が必要な再分析の概要	93
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	93
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	93
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容.....	94
3.4.1 分析対象集団(a)の比較対照技術について.....	94
【具体的な再分析の内容】	95
3.4.2 服薬負担をアウトカムとして考慮することについて	96
【具体的な再分析の内容】	96
4. 分析結果	99
4.1 再分析における基本分析の結果	99
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	99
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	100
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	100
4.2 再分析における感度分析の結果	101
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果.....	104
4.4 分析結果の解釈	104
4.5 価格調整率の重み.....	105
5. 参考文献	107

【略語表】

略語	正式表記
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J-DOPPS	Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	Systematic Review
TTO	Time Trade-Off

0. 分析枠組み

対象品目名は「テナパノル(フォゼベル錠 5 mg/10 mg/20 mg/30 mg、以下テナパノル)」で、製造販売業者名は協和キリン株式会社である。テナパノルは透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症を対象とした治療薬であり、2023 年 11 月 15 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測(ピーク時)は 193 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。分析枠組みは、2024 年 2 月 22 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団(複数可)	(a)未治療又は、治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者 (b)治療されており既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	臨床専門家の見解によると、テナパノルは透析中の高リン血症の治療において、いずれの段階でも導入されるとされた。既存のリン吸着薬の追加や増量が適さずコントロール不能である患者、又はそのように想定される患者はテナパノルが上乘せされることとなるが、未治療を含め既存のリン吸着薬でコントロール可能である患者、又はそのように想定される患者ではいずれかのリン吸着薬が選択される。比較対照技術が異なるため、分析対象集団(a)(b)をそれぞれ設定することが適当である。
比較対照技術名	分析対象集団(a): 既存の鉄含有リン吸着薬※のうち、より安価なもの(評価対象技術: テナパノル) ※クエン酸第二鉄、スクロオキシ水酸化鉄 分析対象集団(b): 既存のリン吸着薬(評価対象技術: テナパノル+既存のリン吸着薬)
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a): 当該集団において、既存のリン吸着薬はテナパノルにより代替されると想定される。中でも鉄含有リン吸着薬は、他のリン吸着薬に比較して有効性に優れることがネットワークメタアナリシス研究(Palmer SC, et al. Am J Kidney Dis. 2016)により示唆されているが、鉄含有リン吸着薬の中の優劣は明らかでない。よって、費用対効果の程度を考慮し、既存の鉄含有リン吸着薬のうち、より安価なものを比較対照とすることが適当である。 分析対象集団(b): 当該集団では、既存のリン吸着薬にテナパノルが上乘せされるため。

「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) ☐ 無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるテナパノルの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関および米国 Institute for Clinical and Economic Review における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ 該当なし	・ 左記に同じ
	SMC	・ 該当なし	・ 左記に同じ
フランス	HAS	・ 該当なし	・ 左記に同じ
ドイツ	IQWiG	・ 該当なし	・ 左記に同じ
カナダ	CDA-AMC(旧 CADTH)	・ 該当なし	・ 左記に同じ
オーストラリア	PBAC	・ 該当なし	・ 左記に同じ
米国	Institute for Clinical and Economic Review	・ 報告なし	・ 該当なし

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	なし	左記に同じ
	SMC	なし	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ
カナダ	CDA-AMC(旧 CADTH)	なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ
米国	Institute for Clinical and Economic Review	報告なし	なし

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容に相違はなかった。

1.3 公的分析における参考事項

該当なし。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

製造販売業者は、分析対象集団(a)の追加的有用性を服薬負担の軽減から、集団(b)の追加的有用性を血清リン濃度低下効果から評価した。テナパノルは高リン血症に用いられる薬剤のため、分析対象集団(a)においても血清リン濃度低下効果を評価する必要があると考えられる。また、製造販売業者がアウトカムとして用いた服薬負担の軽減はプロセス指標であり、費用対効果評価の分析ガイドライン(以下、分析ガイドライン)[1]【5.2.3 「5.2.1」におけるアウトカム(O)指標は、臨床的な有効性・安全性・健康関連 QOL の観点のうち、評価対象技術の特性を評価する上で、適切なもの(真のアウトカム指標など)を用いる。】に該当しない。一方で公的分析では、製造販売業者が提出した追加的有用性評価のための根拠が妥当であるかを検討する必要があると考えた。

以上より公的分析は、テナパノルの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1~2-1-3 に示すリサーチクエスションに基づく 3 つのシステマティックレビュー(SR)を実施した。SR1 は分析対象集団(a)の追加的有用性を血清リン濃度低下効果から評価するためのランダム化比較試験(RCT)を収集することを目的とし、SR2 は分析対象集団(a)に相当する集団で、服薬負担をアウトカムとして評価を行っている臨床研究を収集することを目的とし、SR3 は分析対象集団(b)の追加的有用性を血清リン濃度低下効果から評価するための RCT を収集することを目的とした。

各 SR の PICO は次に示す通りである。

最初の SR(SR1)の対象集団は未治療の透析中の高リン血症患者、介入はテナパノルまたは鉄含有リン吸着薬、比較対照はプラセボ、アウトカムは血清リン濃度低下効果とした。

次の SR(SR2)の対象集団は治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者、介入はテナパノルまたは鉄含有リン吸着薬、比較対照は問わない、アウトカムは服薬負担とした。

最後の SR(SR3)の対象集団は治療されており既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者、介入はテナパノル、比較対照はプラセボ、アウトカムは血清リン濃度低下効果とした。

研究デザインは SR1、SR3 が RCT、SR2 は RCT または臨床試験とした。また文献検索期間は SR1 が 2024 年 9 月 25 日まで、SR2、SR3 は 2024 年 9 月 30 日までの全期間とした。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション(SR1)

項目	内容
対象集団	未治療の透析中の高リン血症患者

介入	テナパノル、鉄含有リン吸着薬(スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄)
比較対照	プラセボ
アウトカム	血清リン濃度低下効果
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2024 年 9 月 25 日までの全期間

表 2-1-2 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン(SR2)

項目	内容
対象集団	治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者
介入	テナパノル、鉄含有リン吸着薬(スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄)
比較対照	問わない
アウトカム	服薬負担の軽減
研究デザイン	RCT または臨床試験
文献検索期間	2024 年 9 月 30 日までの全期間

表 2-1-3 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン(SR3)

項目	内容
対象集団	治療されており既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者
介入	テナパノル
比較対照	プラセボ
アウトカム	血清リン濃度低下効果
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2024 年 9 月 30 日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

テナパノルの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献および RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は、事前に設定した適格基準(表 2-1-3-1~2-1-3-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1~2-1-7-16 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

それぞれの SR の主な適格基準を表 2-1-3-1~2-1-3-3 に示す。

表 2-1-3-1 適格基準(SR1)

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	未治療の透析中の高リン血症患者	ヒトを対象としていない
介入	テナパノル、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄	
比較対照	プラセボ	
アウトカム	血清リン濃度の低下	
研究デザイン	RCT、臨床試験	
文献の種類	原著論文	
言語	英語または日本語	

表 2-1-3-2 適格基準(SR2)

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者	ヒトを対象としていない
介入	テナパノル、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄	日本で承認されていないリン吸着薬
比較対照	- (問わない)	
アウトカム	服薬負担(服薬錠数)の軽減	
研究デザイン	RCT、臨床試験	
文献の種類	原著論文	
言語	英語または日本語	

表 2-1-3-3 適格基準(SR3)

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	治療されており既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者	ヒトを対象としていない
介入	テナパノル+既存のリン吸着薬	
比較対照	既存のリン吸着薬の低下	
アウトカム	血清リン濃度	
研究デザイン	RCT、臨床試験	

文献の種類	原著論文	
言語	英語または日本語	

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- PubMed
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌 Web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施した3つのSRにおいて、各データベースの検索で使用する検索式を表2-1-5-1-1～2-1-5-1-3(PubMed)、表2-1-5-2-1～2-1-5-2-3(Embase)、表2-1-5-3-1～2-1-5-3-3(CENTRAL)、表2-1-5-4-1～2-1-5-4-3(医中誌 Web)に示す。

表 2-1-5-1-1 PubMed に対して用いた検索式(SR1)

検索日: 2024 年 9 月 25 日

通番	検索式	結果数
#1	"Hyperphosphatemia"[Mesh] OR"hyperphosphate*mia"[tiab] OR "hyperphosphataemia*"[tiab] OR hyperphosphatemic[tiab]	5,499
#2	"dialysis chronic kidney disease"[tiab:~3] OR (Kidney Failure, Chronic[mh] AND Renal Dialysis[mh]) OR (("chronic renal failure"[tiab] OR "chronic renal disease"[tiab]) AND dialysis[tiab])	56,119
#3	#1 OR #2	60,814
#4	"tenapanor" [Supplementary Concept] OR "AZD 1722"[tiab:~1] OR "RDX 5791"[tiab:~1] OR "KHK 7791"[tiab:~1] OR "Xphozah"[tiab] OR "tenapanor"[tiab]	121
#5	"ferric citrate" [Supplementary Concept] OR "ferric citrate"[tiab] OR "iron citrate"[tiab:~1] OR "JTT 751"[tiab] OR JTT751[tiab] OR zerenex[tiab] OR Riona[tiab] OR "krx 0502"[tiab:~1] OR "krx0502"[tiab]	1,319

#6	#4 OR #5	1,438
#7	#3 AND #6	160
#8	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	1,515,407
#9	#7 AND #8	61

表 2-1-5-1-2 PubMed に対して用いた検索式(SR2)

検索日: 2024 年 9 月 30 日

通番	検索式	結果数
#1	"Hyperphosphatemia"[Mesh] OR"hyperphosphate*mia"[tiab] OR "hyperphosphataemia*"[tiab] OR hyperphosphatemic[tiab]	5,499
#2	"dialysis chronic kidney disease"[tiab:~3] OR (Kidney Failure, Chronic[mh] AND Renal Dialysis[mh]) OR (("chronic renal failure"[tiab] OR "chronic renal disease"[tiab]) AND dialysis[tiab])	56,132
#3	#1 OR #2	60,826
#4	"tenapanor" [Supplementary Concept] OR "AZD 1722"[tiab:~1] OR "RDX 5791"[tiab:~1] OR "KHK 7791"[tiab:~1] OR "Xphozah"[tiab] OR "tenapanor"[tiab]	121
#5	"Calcium Carbonate"[Mesh:NoExp] OR "Calcium Carbonate"[tiab:~1]	14,233
#6	"lanthanum carbonate" [Supplementary Concept] OR "lanthanum carbonate"[tiab] OR Fosrenol[tiab]	597
#7	"ferric citrate" [Supplementary Concept] OR "ferric citrate"[tiab] OR "iron citrate"[tiab:~1] OR "JTT 751"[tiab] OR JTT751[tiab] OR zerenex[tiab] OR Riona[tiab] OR "krx 0502"[tiab:~1] OR "krx0502"[tiab]	1,319
#8	"sucroferric oxyhydroxide" [Supplementary Concept] OR "Sucroferric Oxyhydroxide"[tiab] OR Velphoro[tiab] OR "PA21"[tiab] OR "PA 21"[tiab] OR "P-Tol"[tiab]	434

#9	"bixalomer" [Supplementary Concept] OR "bixalomer"[tiab] OR Kiklin[tiab]	29
#10	"Sevelamer"[Mesh] OR Sevelamer[tiab] OR Phosbloc[tiab] OR Phosblock[tiab] OR RenaGel[tiab] OR "PB 94"[tiab] OR "PB94"[tiab]	1,113
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	17,214
#12	#3 AND #11	1,338
#13	"Drug Substitution"[Mesh:NoExp] OR "Drug Combinations"[mh] OR "Drug Combinations"[nm] OR "Drug Substitution"[tiab] OR "Drug Substitutions"[tiab] OR substitut*[tiab] OR switch*[tiab] OR transit*[tiab] OR "Second-Line Therapy"[tiab:~3] OR "third line Therapy"[tiab:~3]	1,308,953
#14	#12 AND #13	144
#15	"Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab]) OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ((tripl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random*[tiab] OR "non-random*[tiab] OR "quasi- random*[tiab] OR quasirandom*[tiab]) OR allocated[tiab] OR ("open label"[tiab] OR "open- label"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab]) AND	4,662,479

	(study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab]) OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab]) AND trial*[tiab]) OR ((quasiexperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR (phase[ti] AND (III[ti] OR 3[ti]) AND (study[ti] OR studies[ti] OR trial*[ti])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot]))	
#16	#14 AND #15	68
#17	#16 NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	67

表 2-1-5-1-3 PubMed に対して用いた検索式(SR3)

検索日: 2024 年 9 月 30 日

通番	検索式	結果数
#1	"Hyperphosphatemia"[Mesh] OR"hyperphosphate*mia"[tiab] OR "hyperphosphataemia*"[tiab] OR hyperphosphatemic[tiab]	5,501
#2	"dialysis chronic kidney disease"[tiab:~3] OR (Kidney Failure, Chronic[mh] AND Renal Dialysis[mh]) OR (("chronic renal failure"[tiab] OR "chronic renal disease"[tiab]) AND dialysis[tiab])	56,137
#3	#1 OR #2	60,832
#4	"tenapanor" [Supplementary Concept] OR "AZD 1722"[tiab:~1] OR "RDX 5791"[tiab:~1] OR "KHK 7791"[tiab:~1] OR "Xphozah"[tiab] OR "tenapanor"[tiab]	121
#5	#3 AND #4	52
#6	"Drug Therapy, Combination"[Mesh:NoExp] OR "Combination Chemotherapies"[tiab:~2] OR "Combination Drug"[tiab:~2] OR "Drug Polytherapy"[tiab:~2] OR (added[tiab] OR adding[tiab]) AND ("Phosphate binders"[tiab] OR PB[tiab] OR PBs[tiab])	3,821

#7	#5 AND #6	6
----	-----------	---

表 2-1-5-2-1 Embase に対して用いた検索式(SR1)

検索日: 2024 年 9 月 25 日

通番	検索式	結果数
#1	'hyperphosphatemia'/exp OR hyperphosphate*mia:ti,ab,kw OR hyperphosphataemia*:ti,ab,kw OR hyperphosphatemic:ti,ab	12,263
#2	(dialysis NEAR/3 chronic NEAR/3 kidney NEAR/3 disease):ti,ab,kw	3,115
#3	'chronic kidney failure'/exp AND ('dialysis'/de OR 'hemodialysis'/de)	39,630
#4	('chronic renal failure':ti,ab OR 'chronic renal disease':ti,ab) AND dialysis:ti,ab	8,118
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	56,641
#6	'tenapanor'/exp OR 'rdx 5791':ti,ab,kw OR 'rdx5791':ti,ab,kw OR 'xphozah':ti,ab,kw OR 'tenapanor':ti,ab,kw OR 'azd 1722':ti,ab,kw OR 'azd1722':ti,ab,kw OR 'khk 7791':ti,ab,kw OR 'khk7791':ti,ab,kw OR phozevel:ti,ab,kw	322
#7	'ferric citrate'/exp OR 'auryxia':ti,ab,kw OR 'ferri citrate':ti,ab,kw OR 'ferricitrate':ti,ab,kw OR 'fexeric':ti,ab,kw OR 'krx 0502':ti,ab,kw OR 'krx0502':ti,ab,kw OR 'zerenex':ti,ab,kw OR 'ferric citrate':ti,ab,kw OR riona:ti,ab,kw OR 'jtt 751':ti,ab,kw OR 'jtt751':ti,ab,kw OR 'jtt-751':ti,ab,kw OR 'iron citrate':ti,ab,kw	1,586
#8	#6 OR #7	1,889
#9	#5 AND #8	349
#10	'randomized controlled trial'/exp	844,759
#11	'controlled clinical trial'/de	443,845
#12	random*:ti,ab,tt	2,111,935
#13	'randomization'/de	99,682

#14	'intermethod comparison'/de	310,119
#15	placebo:ti,ab,tt	383,093
#16	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	656,343
#17	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,986,298
#18	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	118,186
#19	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	288,222
#20	'double blind procedure'/de	223,555
#21	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	34,215
#22	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	130,419
#23	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	486,321
#24	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	521,575
#25	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	491,548
#26	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	293,628
#27	'human experiment'/de	672,171
#28	trial:ti,tt	441,317
#29	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	6,768,978
#30	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,452
#31	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR	431,095

	'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	
#32	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	22,718
#33	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	296,961
#34	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	19,736
#35	'random field*':ti,ab,tt	3,070
#36	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,683
#37	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,216,609
#38	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	54,412
#39	'update review':ab	147
#40	(databases NEAR/5 searched):ab	75,760
#41	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,270,808
#42	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,674,209
#43	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	4,642,851
#44	#29 NOT #43	5,959,353
#45	#9 AND #44	143
#46	#9 AND #44 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	62
#47	#9 AND #44 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	61

表 2-1-5-2-2 Embase に対して用いた検索式(SR2)

検索日: 2024 年 9 月 30 日

通番	検索式	結果数
----	-----	-----

#1	'hyperphosphatemia'/exp OR hyperphosphate*mia:ti,ab,kw OR hyperphosphataemia*:ti,ab,kw OR hyperphosphatemic:ti,ab	12,267
#2	(dialysis NEAR/3 chronic NEAR/3 kidney NEAR/3 disease):ti,ab,kw	3,116
#3	'chronic kidney failure'/exp AND ('dialysis'/de OR 'hemodialysis'/de)	39,654
#4	('chronic renal failure':ti,ab OR 'chronic renal disease':ti,ab) AND dialysis:ti,ab	8,120
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	56,670
#6	'tenapanor'/exp OR 'rdx 5791':ti,ab,kw OR 'rdx5791':ti,ab,kw OR 'xphozah':ti,ab,kw OR 'tenapanor':ti,ab,kw OR 'azd 1722':ti,ab,kw OR 'azd1722':ti,ab,kw OR 'khk 7791':ti,ab,kw OR 'khk7791':ti,ab,kw OR phozevel:ti,ab,kw	322
#7	'calcium carbonate'/exp OR 'calcium carbonate':ti,ab,kw OR caltan:ti,ab,kw	27,443
#8	'lanthanum carbonate'/exp OR 'lanthanum carbonate':ti,ab,kw OR fosrenol:ti,ab,kw	1,481
#9	'ferric citrate'/exp OR 'auryxia':ti,ab,kw OR 'ferri citrate':ti,ab,kw OR 'ferricitrate':ti,ab,kw OR 'fexeric':ti,ab,kw OR 'krx 0502':ti,ab,kw OR 'krx0502':ti,ab,kw OR 'zerenex':ti,ab,kw OR 'ferric citrate':ti,ab,kw OR riona:ti,ab,kw OR 'jtt 751':ti,ab,kw OR 'jtt751':ti,ab,kw OR 'jtt-751':ti,ab,kw OR 'iron citrate':ti,ab,kw	1,587
#10	'sucroferric oxyhydroxide'/exp OR 'pa 21':ti,ab,kw OR 'pa21':ti,ab,kw OR 'velphoro':ti,ab,kw OR 'sucroferric oxyhydroxide':ti,ab,kw OR 'p-tol':ti,ab,kw	666
#11	'bixalomer'/exp OR 'bixalomer':ti,ab,kw OR kiklin:ti,ab,kw	84
#12	'sevelamer'/exp OR sevelamer:ti,ab,kw OR phosbloc\$:ti,ab,kw OR phosblock:ti,ab,kw OR	3,375

	renagel:ti,ab,kw OR 'pb 94':ti,ab,kw OR 'pb-94':ti,ab,kw OR 'pb94':ti,ab,kw	
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	32,483
#14	#5 AND #13	3,294
#15	'drug substitution'/exp OR 'drug combination'/de OR replacement:ti,ab,kw OR substitut*:ti,ab,kw OR switch*:ti,ab,kw OR transit*:ti,ab,kw OR ((second NEAR/3 line NEAR/3 therapy):ti,ab,kw) OR ((third NEAR/3 line NEAR/3 therapy):ti,ab,kw)	2,114,222
#16	#14 AND #15	421
#17	'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'pragmatic trial'/de OR 'equivalence trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial (topic)'/de OR 'randomization'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'control group'/de	1,762,507
#18	random*:ti,ab OR sham:ti,ab OR placebo*:ti,ab OR ((singl*:ti,ab OR doubl*:ti,ab) AND (blind*:ti,ab OR dumm*:ti,ab OR mask*:ti,ab)) OR ((tripl*:ti,ab OR trebl*:ti,ab) AND (blind*:ti,ab OR dumm*:ti,ab OR mask*:ti,ab)) OR (control*:ti,ab AND (study:ti,ab OR studies:ti,ab OR trial*:ti,ab OR group*:ti,ab)) OR nonrandom*:ti,ab OR 'non random':ti,ab OR 'non-random':ti,ab OR 'quasi-random':ti,ab OR quasirandom*:ti,ab OR allocated:ti,ab OR (('open label':ti,ab OR 'open-label':ti,ab) AND (study:ti,ab OR studies:ti,ab OR trial*:ti,ab)) OR ((equivalence:ti,ab OR 'equivalence trial (topic)':ti,ab OR 'non-inferiority':ti,ab OR noninferiority:ti,ab) AND (study:ti,ab OR studies:ti,ab OR trial*:ti,ab)) OR 'pragmatic study':ti,ab OR 'pragmatic studies':ti,ab OR ((pragmatic:ti,ab OR practical:ti,ab) AND trial*:ti,ab) OR ((quasiexperimental:ti,ab OR 'quasi-experimental':ti,ab)	6,007,986

	AND ('prospective study':ti,ab OR studies:ti,ab OR trial*:ti,ab)) OR (phase:ti AND (iii:ti OR 3:ti) AND (study:ti OR studies:ti OR trial*:ti)) OR (phase:tt AND (iii:tt OR 3:tt) AND (study:tt OR studies:tt OR trial*:tt))	
#19	#17 OR #18	6,463,404
#20	#16 AND #19	153
#21	#16 AND #19 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	64
#22	#16 AND #19 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	62
#23	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,271,197
#24	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,675,097
#25	#23 OR #24	2,751,425
#26	#22 NOT #25	62

表 2-1-5-2-3 Embase に対して用いた検索式(SR3)

検索日: 2024 年 9 月 30 日

通番	検索式	結果数
#1	'hyperphosphatemia'/exp OR hyperphosphate*mia:ti,ab,kw OR hyperphosphataemia*:ti,ab,kw OR hyperphosphatemic:ti,ab	12,267
#2	(dialysis NEAR/3 chronic NEAR/3 kidney NEAR/3 disease):ti,ab,kw	3,115
#3	'chronic kidney failure'/exp AND ('dialysis'/de OR 'hemodialysis'/de)	39,646

#4	('chronic renal failure':ti,ab OR 'chronic renal disease':ti,ab) AND dialysis:ti,ab	8,119
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	56,662
#6	'tenapanor'/exp OR 'rdx 5791':ti,ab,kw OR 'rdx5791':ti,ab,kw OR 'xphozah':ti,ab,kw OR 'tenapanor':ti,ab,kw OR 'azd 1722':ti,ab,kw OR 'azd1722':ti,ab,kw OR 'khk 7791':ti,ab,kw OR 'khk7791':ti,ab,kw OR phozevel:ti,ab,kw	322
#7	#5 AND #6	118
#8	'combination drug therapy'/de OR (combinat* NEAR/2 drug) OR (polytherapy NEAR/2 drug) OR ((add* NEAR/3 ('phosphate binders' OR pb\$)):ti,ab)	1,308,161
#9	#7 AND #8	26
#10	#7 AND #8 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	12
#11	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,271,175
#12	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,675,034
#13	#11 OR #12	2,751,361
#14	#10 NOT #13	11

表 2-1-5-3-1 CENTRAL に対して用いた検索式(SR1)

検索日: 2024 年 9 月 25 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Hyperphosphatemia] explode all trees	276
#2	(hyperphosphate*mia OR hyperphosphataemia* OR hyperphosphatemic):ti,ab,kw	1,054
#3	(dialysis NEAR/3 chronic NEAR/3 kidney NEAR/3 disease):ti,ab,kw	389

#4	MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees	6,096
#5	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	7,427
#6	#4 AND #5	3,023
#7	((chronic NEAR/2 renal NEAR/2 failure) OR (chronic NEAR/2 renal NEAR/2 disease)) AND dialysis):ti,ab,kw	952
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7	11,980
#9	"rdx 5791":ti,ab,kw OR "rdx5791":ti,ab,kw OR "xphozah":ti,ab,kw OR "tenapanor":ti,ab,kw OR "azd 1722":ti,ab,kw OR "azd1722":ti,ab,kw OR "khk 7791":ti,ab,kw OR "khk7791":ti,ab,kw OR phozevel:ti,ab,kw	111
#10	"auryxia":ti,ab,kw OR "ferri citrate":ti,ab,kw OR "ferricitrate":ti,ab,kw OR "fexeric":ti,ab,kw OR "krx 0502":ti,ab,kw OR "krx0502":ti,ab,kw OR "zerenex":ti,ab,kw OR "ferric citrate":ti,ab,kw OR riona:ti,ab,kw OR "jtt 751":ti,ab,kw OR "jtt751":ti,ab,kw OR "jtt-751":ti,ab,kw OR (iron NEAR/1 citrate):ti,ab,kw	148
#11	#9 OR #10	259
#12	#8 AND #11	146
#13	journal:pt	1,646,224
#14	#12 AND #13	111
#15	"Conference proceeding":pt	247,486
#16	#14 NOT #15	59
#17	(jpn:la OR eng:la)	2,091,926
#18	#16 AND #17 in Trials	58

表 2-1-5-3-2 CENTRAL に対して用いた検索式(SR2)

検索日: 2024 年 9 月 30 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Hyperphosphatemia] explode all trees	276
#2	(hyperphosphate*mia OR hyperphosphataemia* OR hyperphosphatemic):ti,ab,kw	1,054

#3	(dialysis NEAR/3 chronic NEAR/3 kidney NEAR/3 disease):ti,ab,kw	389
#4	MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees	6,096
#5	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	7,427
#6	#4 AND #5	3,023
#7	((chronic NEAR/2 renal NEAR/2 failure) OR (chronic NEAR/2 renal NEAR/2 disease)) AND dialysis):ti,ab,kw	952
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7	11,980
#9	"rdx 5791":ti,ab,kw OR "rdx5791":ti,ab,kw OR "xphozah":ti,ab,kw OR "tenapanor":ti,ab,kw OR "azd 1722":ti,ab,kw OR "azd1722":ti,ab,kw OR "khk 7791":ti,ab,kw OR "khk7791":ti,ab,kw OR phozevel:ti,ab,kw	111
#10	"auryxia":ti,ab,kw OR "ferri citrate":ti,ab,kw OR "ferricitrate":ti,ab,kw OR "fexeric":ti,ab,kw OR "krx 0502":ti,ab,kw OR "krx0502":ti,ab,kw OR "zerenex":ti,ab,kw OR "ferric citrate":ti,ab,kw OR riona:ti,ab,kw OR "jtt 751":ti,ab,kw OR "jtt751":ti,ab,kw OR "jtt-751":ti,ab,kw OR (iron NEAR/1 citrate):ti,ab,kw	148
#11	MeSH descriptor: [Calcium Carbonate] explode all trees	786
#12	("Calcium Carbonate" OR Caltan):ti,ab,kw	1,818
#13	("lanthanum carbonate" OR Fosrenol):ti,ab,kw	274
#14	("Sucroferric Oxyhydroxide" OR Velphoro OR "PA21" OR "PA 21" OR "P-Tol"):ti,ab,kw	124
#15	("bixalomer" OR Kiklin):ti,ab,kw	12
#16	(Sevelamer OR Phosbloc? OR RenaGel OR "PB 94" OR "PB-94" OR "PB94"):ti,ab,kw	519
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 #13 OR #14 OR #15 OR #16	1,568
#18	#8 AND #17	581
#19	MeSH descriptor: [Drug Substitution] this term only	544
#20	MeSH descriptor: [Drug Combinations] this term only	14,663

#21	(substitut* OR switch* OR transit* OR (Second NEAR/3 Line NEAR/3 Therapy) OR (third NEAR/3 line NEAR/3 Therapy)):ti,ab,kw	57,372
#22	#19 OR #20 OR #21	71,451
#23	#18 AND #22	57
#24	journal:pt	1,646,224
#25	#23 AND #24	49
#26	"Conference proceeding":pt	247,486
#27	#25 NOT #26	38
#28	(jpn:la OR eng:la)	2,091,926
#29	#27 AND #28 in Trials	38

表 2-1-5-3-3 CENTRAL に対して用いた検索式(SR3)

検索日: 2024 年 9 月 30 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Hyperphosphatemia] explode all trees	279
#2	(hyperphosphate*mia OR hyperphosphataemia* OR hyperphosphatemic):ti,ab,kw	1,061
#3	(dialysis NEAR/3 chronic NEAR/3 kidney NEAR/3 disease):ti,ab,kw	394
#4	MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees	6,113
#5	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees	7,450
#6	#4 AND #5	3,035
#7	((((chronic NEAR/2 renal NEAR/2 failure) OR (chronic NEAR/2 renal NEAR/2 disease)) AND dialysis):ti,ab,kw	954
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7	12,018
#9	"rdx 5791":ti,ab,kw OR "rdx5791":ti,ab,kw OR "xphozah":ti,ab,kw OR "tenapanor":ti,ab,kw OR "azd 1722":ti,ab,kw OR "azd1722":ti,ab,kw OR "khk 7791":ti,ab,kw OR "khk7791":ti,ab,kw OR phozevel:ti,ab,kw	112
#10	#8 AND #9	65

	JTT751/TA or Riona/TA or Zerenex/TA or クエン酸第二鉄/TA or リオナ/TA	
#9	#5 or #6	21
#10	#7 or #8	1,007
#11	#9 or #10	1,026
#12	#4 and #11	524
#13	(RD=ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	172,726
#14	#12 and #13	10

表 2-1-5-4-2 医中誌 Web に対して用いた検索式(SR2)

検索日: 2024 年 9 月 30 日

通番	検索式	結果数
#1	[高リン酸血症]/TH	2,983
#2	高リン血症/TA or Hyperphosphatemia/TA OR リン酸過剰血/TA or リン酸塩過剰血/TA or リン酸過剰血/TA or 高 P 血症/TA or 高りん血症/TA or 高りん酸塩血症/TA or 高りん酸血症/TA or 高リン酸塩血症/TA or 高磷血症/TA or 高磷酸塩血症/TA or 高磷酸血症/TA or 磷酸塩過剰血/TA or 磷酸過剰血/TA	1,453
#3	@"腎不全-慢性"/TH and "透析療法"/TH	126,789
#4	#1 or #2 or #3	128,635
#5	"Tenapanor"/TH	19
#6	Tenapanor/TA or "AZD 1722"/TA or "AZD-1722"/TA or AZD1722/TA or "KHK 7791"/TA or "KHK-7791"/TA or KHK7791/TA or Phozevel/TA or "RDX 5791"/TA or "RDX-5791"/TA or RDX5791/TA or テナパノール/TA or テナパノル/TA OR テナパノル塩酸塩/TA or フォゼベル/TA	16
#7	[Ferric Citrate]/TH	610
#8	"ferric citrate"/TA or "Ferric-citric Acid"/TA or "Iron Citrate"/TA or "JTT 751"/TA or "JTT-751"/TA or	793

	JTT751/TA or Riona/TA or Zerenex/TA or クエン酸第二鉄/TA or リオナ/TA	
#9	"Calcium Carbonate"/TH	1,463
#10	"Calcium Carbonate"/TA or Caltan/TA or カルタン/TA	74
#11	"Lanthanum Carbonate"/TH	921
#12	ホスレノール/TA or 炭酸ランタン/TA or "Lanthanum Carbonate"/TA	594
#13	"Sucroferric Oxyhydroxide"/TH	330
#14	ピートル/TA or スクロオキシ水酸化鉄/TA or "Sucroferric Oxyhydroxide"/TA or Velphoro/TA or "PA21"/TA or "PA 21"/TA or "P-Tol"/TA	543
#15	"Bixalomer"/TH	186
#16	キックリン/TA or ビキサロマー/TA or Bixalomer/TA or Kiklin/TA	99
#17	"Sevelamer"/TH	1,062
#18	フォスブロック/TA or セベラマー/TA or レナジェル/TA or Sevelamer/TA or Phosbloc/TA or Phosblock/TA or RenaGel/TA or "PB 94"/TA or "PB94"/TA	668
#19	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	4,353
#20	#4 and #19	2,252
#21	投薬計画/TH or "代替調剤"/TH or "配合製剤"/TH or 切替/TA or 切り替え/TA or switch/TA or substitut/TA or transit/TA or "Second-Line"/TA	142,746
#22	#20 and #21	416
#23	((((RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験) or 臨床試験/TH or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)))	236,110
#24	#22 and #23	34
#25	#24 and (PT=会議録除く)	29

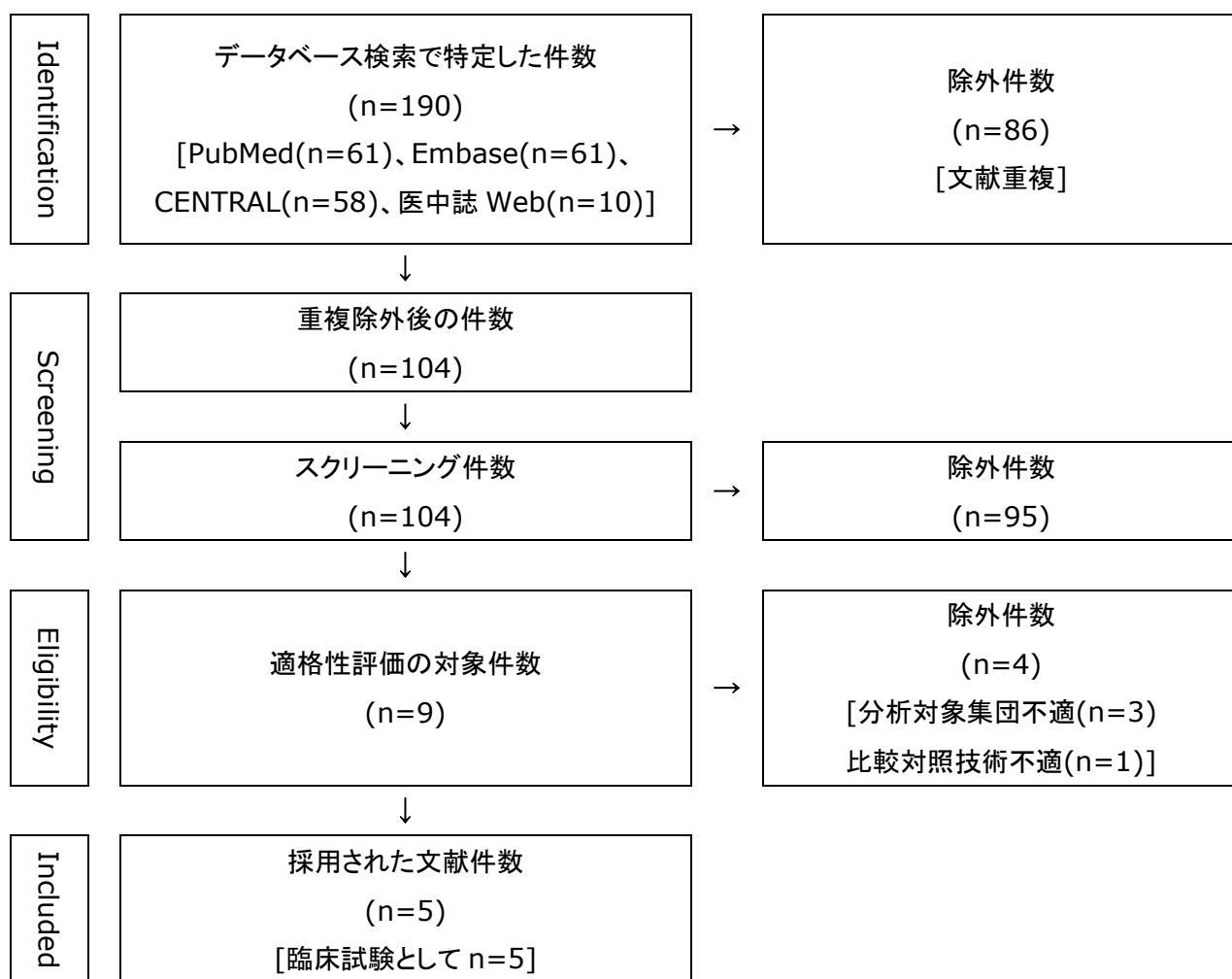
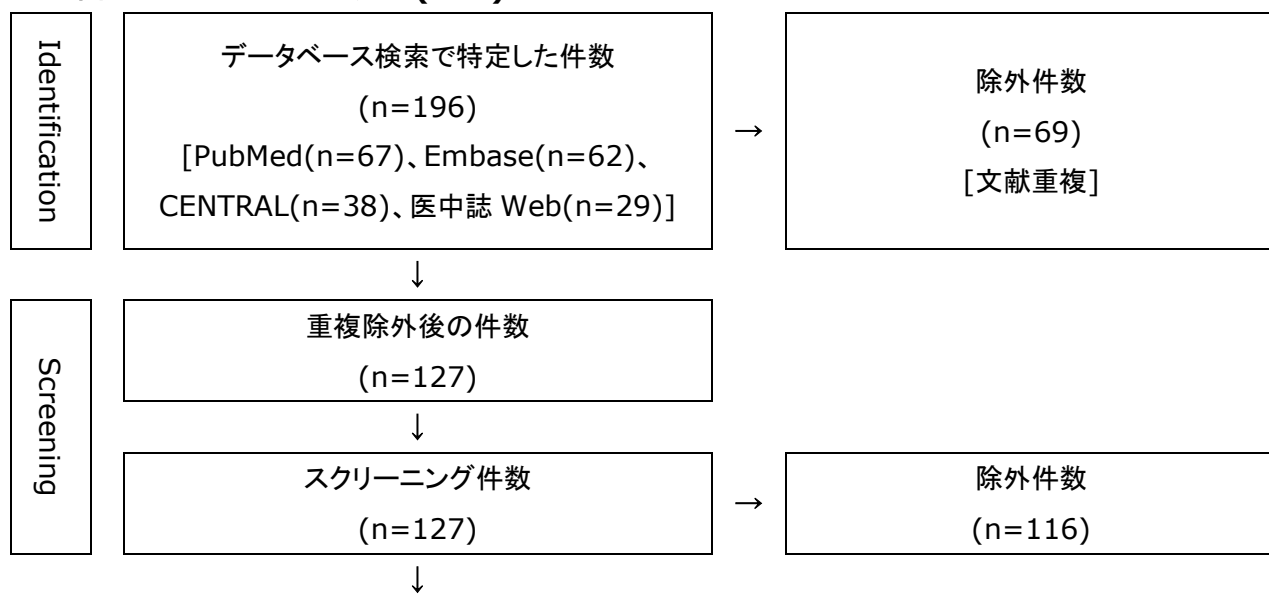


図 2-1-6-2 フローチャート(SR2)



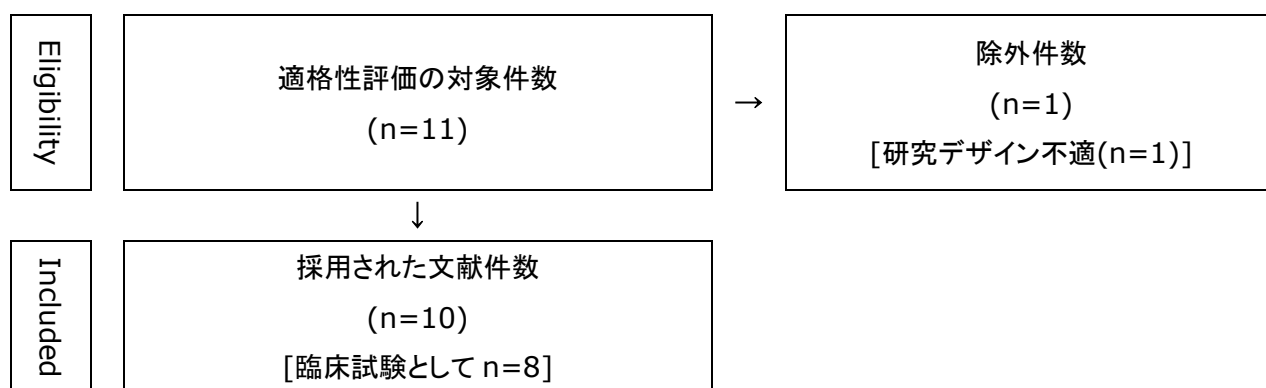
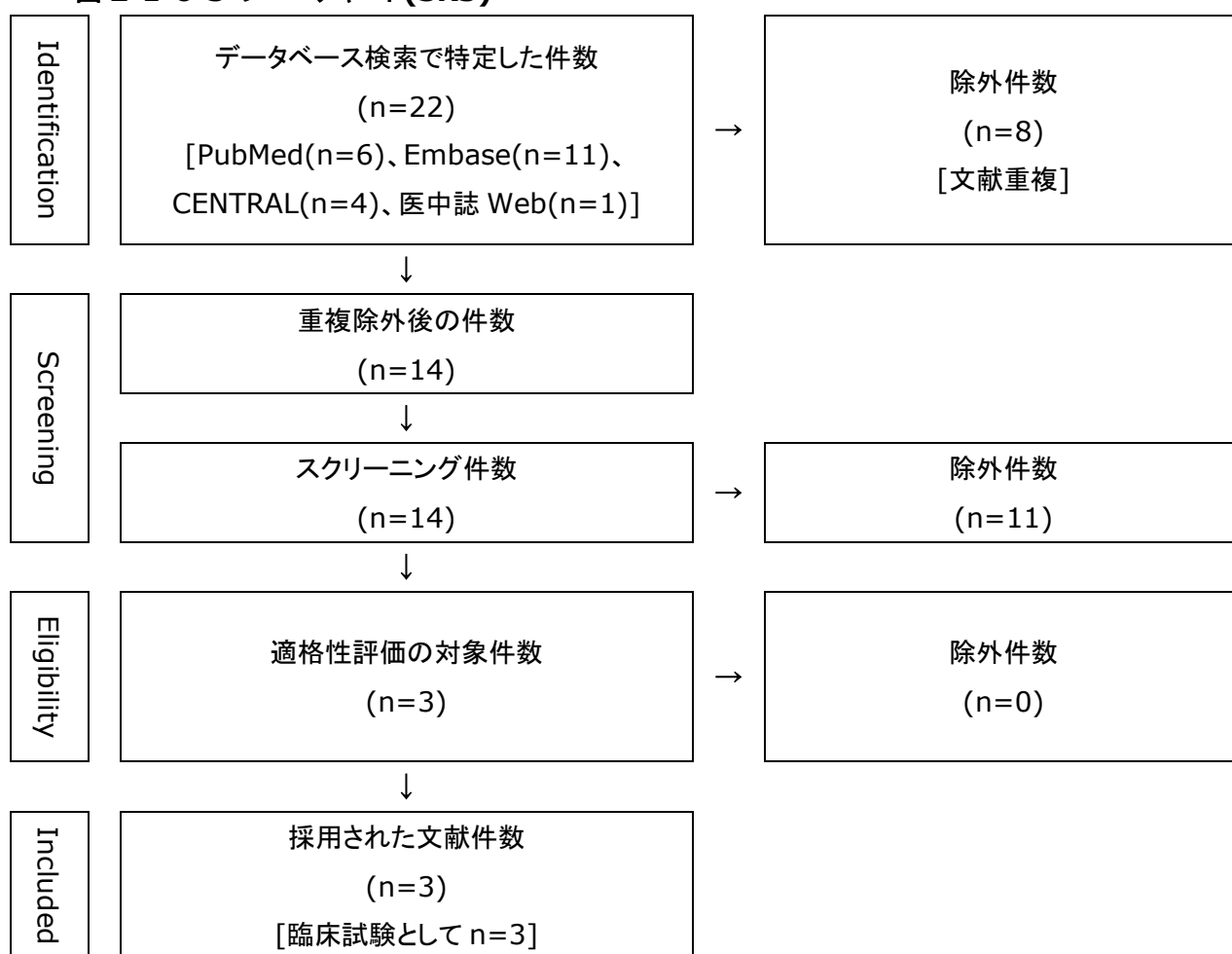


図 2-1-6-3 フローチャート(SR3)



2.1.7 臨床試験の概要

SR1 では分析対象集団(a)に対してテナパノルとプラセボを比較した RCT を 3 件、クエン酸第二鉄とプラセボを比較した RCT を 2 件特定した。公的分析の SR1 で特定した 5 件の文献について下記に示す。

テナパノルとプラセボを比較した RCT

1. Inaba M, Une Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M, Akizawa T. Dose-Response of Tenapanor in Patients With Hyperphosphatemia Undergoing Hemodialysis in Japan—A Phase 2 Randomized Trial. *Kidney Int Rep.* 2022;7(7):177-188.[2]
2. Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, Åstrand M, Johansson S, Knutsson M, Langkilde AM, Chertow GM. Effect of tenapanor on serum phosphate in patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1933-1942.[3]
3. Gan L, Xing L, Xu Y, Zhou L, Jiang H, Sun X, et al. Tenapanor in Chinese ESRD patients with hyperphosphatemia on haemodialysis: a randomised, phase 3 trial. *Clinical Kidney Journal.* 2024;17(1):1-9.[4]

クエン酸第二鉄とプラセボを比較した RCT

4. Lee CT, Wu IW, Chiang SS, Peng YS, Shu KH, Wu MJ, Wu MS. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Nephrol.* 2015;28(1):105-113.[5]
5. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Sawada K, Kumagai Y. Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):478-487.[6]

SR2 では分析対象集団(a)に対してテナパノルの服薬負担の軽減効果を評価した RCT を 2 件、臨床試験を 1 件特定した。また、スクロオキシ水酸化鉄の服薬負担を評価した RCT を 3 件、臨床試験を 2 件特定した。公的分析の SR2 で特定した 8 件の RCT または臨床試験に関する 10 文献について下記に示す。

テナパノル

1. Sprague SM, Weiner DE, Tietjen DP, Pergola PE, Fishbane S, Block GA, et al. Tenapanor as Therapy for Hyperphosphatemia in Maintenance Dialysis Patients: Results from the OPTIMIZE Study. *Kidney360* 2024;5: 732-742.[7]
2. Akizawa T, Sato Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M. Effect of Tenapanor on Phosphate Binder Pill Burden in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2021;6:2371-2380.[8]

3. Koiwa F, Sato Y, Ohara M, Nakanishi K, Fukagawa M, Akizawa T. Long-term safety and decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase 3 open-label study in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Sci Rep.* 2023;13:19100.[9]

スクロオキシ水酸化鉄

4. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1037-1046.[10]
5. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B, et al. One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1918-1926.[11]
6. Sprague SM, Ketteler M, Covic AC, Floege J, Rakov V, Walpen S, et al. Long-term efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide in African American dialysis patients. *Hemodial Int.* 2018;22:480-491.[12]
7. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Akizawa T. Efficacy and Safety of Sucroferric Oxyhydroxide and Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2018;3:185-192.[13]
8. Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephrology.* 2017;22:293-300.[14]
9. Liu J, Zuo L, Walpen S, Bernard L, Marty M, Enoiu M. Efficacy and Safety of Sucroferric Oxyhydroxide Compared with Sevelamer Carbonate in Chinese Dialysis Patients with Hyperphosphataemia: A Randomised, Open-Label, Multicentre, 12-Week Phase III Study. *Nephron.* 2024;148:22-33.[15]
10. Perez L, You Z, Teitelbaum I, Andrews ES, Reddin R, Ramirez-Renteria L, et al. A 6-Month clinical practice pilot study of sucroferric oxyhydroxide on nutritional status in patients on peritoneal dialysis. *BMC Nephrol.* 2022;23:245.[16]

SR3 では分析対象集団(b)に対してテナパノールとプラセボの血清リン濃度低下効果を評価した RCT 3 件を特定した。公的分析の SR3 で特定した 3 文献について下記に示す。

1. Shigematsu T, Une Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M, Akizawa T. Therapeutic Effects of Add-On Tenapanor for Hemodialysis Patients with Refractory Hyperphosphatemia. Am J Nephrol. 2021;52:496-506.[17]
2. Nitta K, Itoyama S, Ikejiri K, Kinoshita J, Nakanishi K, Fukagawa M, Akizawa T. Randomized Study of Tenapanor Added to Phosphate Binders for Patients With Refractory Hyperphosphatemia. Kidney Int Rep. 2023;8:2243-2253.[18]
3. Pergola PE, Rosenbaum DP, Yang Y, Chertow GM. A Randomized Trial of Tenapanor and Phosphate Binders as a Dual-Mechanism Treatment for Hyperphosphatemia in Patients on Maintenance Dialysis (AMPLIFY). J Am Soc Nephrol. 2021;32:1465-1473.[19]

公的分析のSRで特定されたRCTおよび臨床試験の概要を表2-1-7-1～2-1-7-16に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要(SR1)

試験名	記載なし
書誌情報	Inaba M, Une Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M, Akizawa T. Dose-Response of Tenapanor in Patients With Hyperphosphatemia Undergoing Hemodialysis in Japan—A Phase 2 Randomized Trial. Kidney Int Rep. 2022;7(7):177-188.[2]
臨床試験登録情報	NCT03864458
試験を実施した場所	日本 31 施設
試験の登録期間	2019 年 4 月～2019 年 12 月
対象集団	血液透析を受けている高リン血症の成人患者
適格基準	• 20～80 歳 • 12 週間以上週 3 回の血液透析を実施 • 直近 2 週間で透析条件(透析液、透析器、週あたりの透析頻度、透析時間、血流量、透析液および補充液流量)が変更なし(ドライウェイトを除く) • 過去 4 週間でリン吸着薬を 1 日 3 回同一レジメンで服用 • 過去 4 週間でビタミン D 製剤またはカルシミメティクス製剤

	を同一レジメンで服用 最新の Kt/V urea ≥ 1.2
主な除外基準	- 登録前の intact PTH >600 pg/ml - 過敏性腸症候群または下痢型過敏性腸症候群の診断 - 消化管手術の既往(内視鏡的切除および盲腸切除を除く)
介入方法の詳細	- テナパノル 5 mg 1 日 2 回投与群 - テナパノル 10 mg 1 日 2 回投与群 - テナパノル 30 mg 1 日 2 回投与群 - テナパノル 30 mg 1 日 2 回用量調節群(30 mg から開始し、20 mg、10 mg、5 mg まで漸減可能) 6 週間の投与期間 - 朝食前と夕食前に服用
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照第 II 相並行群間用量設定 RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインから 6 週時点での血清リン値の変化量
主な副次的評価項目	- 各時点での血清リン値のベースラインからの変化量 - 血清リン値の推移 - 目標血清リン値(≤ 6.0 mg/dL、≤ 5.5 mg/dL)達成率 - 目標血清リン値達成までの時間 - Ca$\times$P 積および補正血清 Ca 値のベースラインからの各時点での変化量
有効性	<u>第 6 週時点での血清リン値のベースラインからの平均変化量 (LOCF):</u> プラセボ群(n=41): -0.6 mg/dL 5 mg 群(n=42): -0.9 mg/dL 10 mg 群(n=41): -1.4 mg/dL 30 mg 群(n=42): -1.9 mg/dL 30 mg 用量調節群(n=41): -2.0 mg/dL 全てのテナパノル群でプラセボ群と比較して有意な低下 ($p<0.001$)
安全性	<u>薬剤関連有害事象発現率:</u> プラセボ群: 17.1%(7/41) 5 mg 群: 52.4%(22/42)

	10 mg 群: 68.3%(28/41) 30 mg 群: 76.2%(32/42) 30 mg 用量調節群: 68.3%(28/41) <u>最も多い有害事象は下痢:</u> プラセボ群: 9.8%(4/41) 5 mg 群: 50.0%(21/42) 10 mg 群: 65.9%(27/41) 30 mg 群: 76.2%(32/42) 30 mg 用量調節群: 65.9%(27/41)
日本人集団における有効性	上記に同じ(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	上記に同じ(全例日本人のため)

表 2-1-7-2 臨床試験の概要(SR1)

試験名	記載なし
書誌情報	Lee CT, Wu IW, Chiang SS, Peng YS, Shu KH, Wu MJ, Wu MS. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Nephrol. 2015;28(1):105-113.[5]
臨床試験登録情報	NCT01503736
試験を実施した場所	台湾の 5 つの医療機関
試験の登録期間	2019 年 4 月～2019 年 12 月
対象集団	少なくとも 3 ヶ月間血液透析を受けている成人患者
適格基準	• 18 歳以上 • 少なくとも 3 ヶ月間週 3 回の血液透析を実施 • 試験開始前 1 ヶ月間リン吸着薬の投与量が安定(変更 ≤25%) • スクリーニング前 4 週間以内の URR >65% • ヘマトクリット >20% • 血清カルシウム 値 8-10.5 mg/dL • 試験開始前 1 ヶ月間のビタミン D 製剤またはカルシトリオール投与量が安定(変更 ≤25%)
主な除外基準	• 妊娠中または授乳中

	- 消化管異常 - 三次性副甲状腺機能亢進症 - うっ血性心不全 - 臨床的に関連する糖尿病性胃不全麻痺 - 不安定な内科的・精神的状態 - スクリーニング ECG での臨床的に重要な異常 - 活動性の悪性腫瘍(基底細胞癌または扁平上皮癌を除く) - 血清フェリチン >800 ng/mL - 鉄アレルギーまたはヘモクロマトーシスの既往
介入方法の詳細	- クエン酸第二鉄 4 g/日群 - クエン酸第二鉄 6 g/日群 食事と共に 1 日 3 回、500 mg カプセルを 56 日間投与
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照並行群間第 III 相 RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	投与開始から 8 週時点での血清リン値のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	4 週時点での血清リン値の変化量 4 週および 8 週時点での Ca×P 積の変化量
有効性	<u>8 週時点での血清リン値のベースラインからの平均変化量:</u> プラセボ群(n=12): +0.08 mg/dL 4 g/日群(n=66): -1.60 mg/dL (p<0.001 vs プラセボ) 6 g/日群(n=54): -2.27 mg/dL (p<0.001 vs プラセボ)
安全性	<u>最も多い有害事象は消化管障害:</u> プラセボ群: 27.8% 4 g/日群: 61.3% 6 g/日群: 58.3% <u>治療関連有害事象で最も多かったのは便変色:</u> 4 g/日群: 37.3% 6 g/日群: 37.5%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-3 臨床試験の概要(SR1)

試験名	記載なし
書誌情報	Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Sawada K, Kumagai Y. Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Nephrol. 2012;36(5):478-487.[6]
臨床試験登録情報	CTI-090706
試験を実施した場所	日本 33 施設
試験の登録期間	2009 年 2 月～(終了時期の記載なし)
対象集団	少なくとも 12 週間週 3 回の血液透析を受けている患者
適格基準	- 観察開始前 4 週間以内に一定用量のリン吸着薬を服用 - リン吸着薬中止後の血清リン値が ≥ 6.1 mg/dl かつ < 10.0 mg/dl - 観察開始前 4 週間以内にビタミン D またはカルシトニン製剤(該当する場合)を一定用量で服用
主な除外基準	- 消化管疾患(消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、局所性腸炎など) - 胃切除術または十二指腸切除術の既往 - ヘモクロマトーシスまたはフェリチン値 > 300 ng/ml - Week -1 での補正血清 Ca 値 > 11.0 mg/dl - 試験開始前 24 週以内の副甲状腺切除術または経皮的エタノール注入療法 - 進行心疾患、肝機能障害、肝硬変の合併
介入方法の詳細	- JTT-751 1.5 g/日群 - JTT-751 3 g/日群 - JTT-751 6 g/日群 食事と共に 1 日 3 回 500 mg カプセルを 28 日間服用
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照並行群間第 II 相用量設定 RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインから 4 週時点での血清リン値の変化量
主な副次的評価項目	- ベースラインから 2 週時点での血清リン値の変化量 - ベースラインから 2 週および 4 週時点での補正血清 Ca 値の変化量

	血清リン値 ≤ 5.5 mg/dl(K/DOQI) および ≤ 6.0 mg/dl(JSDT)の達成率
有効性	<u>ベースラインから4週時点での血清リン値の平均変化量:</u> プラセボ群(n=40): +0.04 mg/dL 1.5 g/日群(n=42): -1.28 mg/dL(p<0.001 vs プラセボ) 3 g/日群(n=40): -2.16 mg/dL(p<0.001 vs プラセボ) 6 g/日群(n=27): -4.10 mg/dL(p<0.001 vs プラセボ) <u>4週時点での血清リン値≤ 5.5 mg/dl 達成率:</u> プラセボ群: 2.5% 1.5 g/日群: 16.7% 3 g/日群: 50.0% 6 g/日群: 92.6%
安全性	- 主な有害事象は消化器症状で軽度のものが多かった - 最も多い有害事象は下痢(13.2%)、鼻咽頭炎(10.4%)、便秘(4.9%)、腹痛(3.5%) - 重篤な有害事象は認められなかった - トランスフェリン飽和度 50%以上による中止が 25 例(プラセボ群 2 例、1.5 g/日群 7 例、3 g/日群 8 例、6 g/日群 8 例)
日本人集団における有効性	上記に同じ(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	上記に同じ(全例日本人のため)

表 2-1-7-4 臨床試験の概要(SR1)

試験名	記載なし
書誌情報	Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, Åstrand M, Johansson S, Knutsson M, Langkilde AM, Chertow GM. Effect of tenapanor on serum phosphate in patients receiving hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1933-1942.[3]
臨床試験登録情報	EudraCT no. 2013-004319-33 NCT02081534
試験を実施した場所	米国、ポーランド、スロバキア、英国の 47 施設
試験の登録期間	記載なし

対象集団	血液透析を受けている高リン血症の患者
適格基準	18 歳以上 - 少なくとも 3 ヶ月間週 3 回の血液透析を実施 - 直近 1 ヶ月の Kt/V ≥ 1.2 または尿素除去率 $\geq 65\%$ - 過去 3 週間安定した用量のリン吸着薬使用(セペラマー ≥ 800 mg、炭酸/酢酸カルシウム ≥ 250 mg、ランタン ≥ 500 mg) - 血清リン値 3.5-8.0 mg/dl、正常血清カルシウム値 - 過去 3 ヶ月間の重度高リン血症(≥ 10 mg/dl)なし
主な除外基準	- 炎症性腸疾患、消化管出血、その他の消化管疾患 - スクリーニング前の最新の血清 PTH 値 >1200 pg/ml - 無作為化時の重度の代謝性アシドーシス(重炭酸 <18 mmol/L) - 無作為化時の臨床的な循環血液量減少
介入方法の詳細	- テナパノル 3 mg または 30 mg 1 日 1 回投与 - テナパノル 1 mg、3 mg、10 mg、30 mg 1 日 2 回投与 食事前に 4 週間投与
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照並行群間 RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインから投与終了時(または中止時)までの血清リン値の変化量
主な副次的評価項目	ベースラインから投与終了時/中止時までの血清 PTH 値、血清カルシウム値、カルシウム×リン積の変化量
有効性	<u>血清リン値のベースラインからの平均変化量:</u> プラセボ群: -0.54 mg/dL テナパノル群: -0.47~-1.98 mg/dL(用量依存的、$p=0.01$) 最大の低下は 10 mg および 30 mg 1 日 2 回投与群で観察され、プラセボ群と比較して有意な低下を示した($p<0.05$)
安全性	- 有害事象発現率: プラセボ群 42%、テナパノル群 43-76% - 最も多い有害事象は消化器症状が最も多く、テナパノル群 41%(55 例)、プラセボ群 12%(3 例) - 重篤な有害事象は 14 例(9%)で認められたが、治験薬と

	の関連性なし
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-5 臨床試験の概要(SR1)

試験名	記載なし
書誌情報	Gan L, Xing L, Xu Y, Zhou L, Jiang H, Sun X, et al. Tenapanor in Chinese ESRD patients with hyperphosphatemia on haemodialysis: a randomised, phase 3 trial. Clinical Kidney Journal. 2024;17(1):1-9.[4]
臨床試験登録情報	CTR20202588
試験を実施した場所	中国 26 施設
試験の登録期間	2021 年 3 月 5 日～2022 年 6 月 8 日
対象集団	血液透析を受けている高リン血症を有する末期腎疾患(ESRD)の中国人成人患者
適格基準	18～80 歳の成人 - 少なくとも 3 ヶ月間週 3 回の血液透析を実施 - リン吸着薬を 3 週間以上安定した用量で服用 - 血清リン値 4.0～7.0 mg/dl - スクリーニング前 3 ヶ月以内の Kt/V ≥ 1.2 - スクリーニング時の血清カルシウム値 >8.40 mg/dl - ビタミン D 製剤もしくはカルシミメティクス内服中の場合はスクリーニング 4 週間より用量を維持して服用
主な除外基準	- ウォッシュアウト期後の血清カルシウム値 <8.0 mg/dl または >11.0 mg/dl - 血清 iPTH >1200 pg/ml - 持続的代謝性アシドーシス(重炭酸塩 <18 mmol/l) - 無作為化時の循環血液量減少の臨床症状 - 炎症性腸疾患または下痢型過敏性腸症候群の既往 - 無作為化前 1 週間以内の下痢または軟便(Bristol 便形状スケール≥ 6 の便が 2 日以上で 3 回以上) - 肝機能障害 - 無作為化前 3 週間以内の治療を有する感染症

介入方法の詳細	テナパノル 30 mg 1 日 2 回、4 週間投与 消化管症状と血清リン値に応じて 10-20 mg への段階的減量可
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照第 III 相 RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインから投与終了時(29 日目または最終測定時)までの平均血清リン値の変化量
主な副次的評価項目	- 各投与群におけるベースラインから投与終了時までの平均血清リン値の変化量 4 週間の投与期間中に血清リン値<5.5 mg/dL を達成した患者の割合 - ベースラインから投与終了時までの iPTH の変化量 - 有害事象の発生割合
有効性	<u>ベースラインから投与終了時(29 日目または最終測定時)までの平均血清リン値の変化量:</u> テナパノル群(n=75): -1.50 mg/dL(95% CI: -1.902 to -1.098) プラセボ群(n=72): -0.33 mg/dL(95% CI: -0.725 to 0.073) 群間差: -1.17 mg/dL(95% CI: -1.694 to -0.654, p<0.001) <u>血清リン値<5.5 mg/dL 達成率(投与終了時):</u> テナパノル群: 44.6% プラセボ群: 10.1%
安全性	<u>治験薬関連有害事象:</u> テナパノル群(n=77): 27 例(35.1%)、主に消化器症状 プラセボ群(n=73): 6 例(8.2%) <u>下痢(最も多い有害事象):</u> テナパノル群: 22 例(28.6%)、主に軽度～中等度、2 例が治験薬中止 プラセボ群: 2 例(2.7%)

日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-6 臨床試験の概要(SR2)

試験名	OPTIMIZE 試験
書誌情報	Sprague SM, Weiner DE, Tietjen DP, Pergola PE, Fishbane S, Block GA, et al. Tenapanor as Therapy for Hyperphosphatemia in Maintenance Dialysis Patients: Results from the OPTIMIZE Study. Kidney360 2024;5: 732-742.[7]
臨床試験登録情報	NCT04549597
試験を実施した場所	米国 42 施設
試験の登録期間	2020 年 9 月～2023 年 3 月(Clinicaltrials.gov の記載では 2020 年 11 月 20 日～2021 年 12 月 1 日)
対象集団	維持透析を受ける CKD 患者で以下のいずれかを満たす成人： - リン吸着薬を服用中で血清リン >5.5 mg/dL かつ ≤10.0 mg/dL - リン吸着薬未使用で血清リン >4.5 mg/dL かつ ≤10.0 mg/dL
適格基準	- スクリーニング時に 18-80 歳血液透析または慢性維持腹膜透析を週 3 回、少なくとも 3 ヶ月間受けている - スクリーニング前の Kt/V ≥1.2 - リン吸着薬使用患者は 1 日 3 回以上服用 - リン吸着薬未使用患者はスクリーニングの 3 か月以上前より服用なし
主な除外基準	- iPTH >1200 pg/mL - 治験責任医師判断による低髄液圧血症の臨床兆候 - 下痢を伴う炎症性腸疾患、または過敏性腸症候群の既往歴 - 生体腎移植の予定がある、または試験期間中に他施設へ転院する予定がある。
介入方法の詳細	Straight Switch 群：リン吸着薬を中止しテナパノル 30 mg 1 日 2 回に切り替え
比較対照の詳細	Binder Reduction 群：リン吸着薬を ≥50% 減量しテナパノル 30 mg 1 日 2 回を追加

	Binder-Naive 群: テナパノル 30 mg 1 日 2 回を開始
試験デザイン	RCT
盲検化法	非盲検
主要評価項目	血清リン値 $\leq$ 5.5 mg/dL の達成割合
主な副次的評価項目	- 血清リン値$\leq$4.5 mg/dL の達成 - ベースラインからの血清リン値の変化 - 服薬負担(pill burden)の変化 - iFGF23、PTH、血清カルシウム値の変化 - 患者報告アウトカム
有効性	<u>Part A 終了時点での血清リン値$\leq$5.5 mg/dL 達成割合:</u> Straight Switch 群(n=151): 34.4% Binder Reduction 群(n=152): 38.2% Binder-Naive 群(n=30): 63.3% <u>服薬負担(pill burden)の変化:</u> Straight Switch 群: ベースライン中央値 9 錠/日から 4 錠/日へ減少(44.4%の減少) Binder Reduction 群: ベースライン中央値 9 錠/日から 6 錠/日へ減少(16.7%の減少) Binder-Naive 群: 服薬負担の変化の記載なし <u>服薬負担の患者評価(Straight Switch 群と Binder Reduction 群の合計 243 例中):</u> 84.4%(205 例)が以前の治療と比べてリン管理が改善したと報告 改善の主な理由: 服薬負担の軽減(錠剤サイズ、数、投与頻度)と排便の変化(形状と頻度)
安全性	<u>治療に起因する有害事象(TEAE)の発現:</u> Straight Switch 群(n=151): 70.2% Binder Reduction 群(n=152): 67.8% Binder-Naive 群(n=30): 46.7% <u>最も多い有害事象(下痢):</u>

	Straight Switch 群: 39.1%(軽度 16.6%、中等度 19.9%、重度 2.6%) Binder Reduction 群: 42.1%(軽度 15.8%、中等度 21.7%、重度 4.6%) Binder-Naive 群: 33.3%(軽度 13.3%、中等度 16.7%、重度 3.3%) <u>テナパノル中止に至った下痢:</u> Straight Switch 群: 7.3% Binder Reduction 群: 6.6% Binder-Naive 群: 3.3% <u>重篤な有害事象:</u> Straight Switch 群: 13.2% Binder Reduction 群: 17.1% Binder-Naive 群: 13.3% <u>死亡に至った有害事象:</u> Straight Switch 群: 0.7% Binder Reduction 群: 0.7% Binder-Naive 群: 0%
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-7 臨床試験の概要(SR2)

試験名	記載なし
書誌情報	Akizawa T, Sato Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M. Effect of Tenapanor on Phosphate Binder Pill Burden in Hemodialysis Patients. Kidney Int Rep. 2021;6:2371-2380.[8]
臨床試験登録情報	NCT03831607
試験を実施した場所	日本の 8 施設
試験の登録期間	2018 年 12 月 27 日～2019 年 11 月 26 日

対象集団	血清リン濃度 3.5-7.0 mg/dl の血液透析を受けている成人患者
適格基準	20-79 歳 12 週以上同一透析処方で週 3 回の血液透析を受けている - リン吸着薬を 1 日 3 回 2 錠以上服用 - スクリーニング前 2 週間でビタミン D または calcimimetic の用量変更なし
主な除外基準	- iPTH >600 pg/ml - 炎症性腸疾患の既往 - 下痢優位型過敏性腸症候群の既往 - スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に消化管手術の既往 - 重篤な心疾患(NYHA 心機能分類クラス III または IV の入院を要する血管病変を含む)の既往 - AST/ALT$\geq$100 U/L の肝障害、または肝硬変の合併 - スクリーニング前 6 ヶ月以内に入院を要する脳血管障害または心血管系疾患を発症 - コントロール不良の高血圧や糖尿病 - 生体腎移植や試験期間中に透析施設の変更の予定 - スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の診断または治療の既往(基底細胞癌または子宮頸部上皮内癌の外科的切除を除く) - 登録前 1 週間以内に Bristol Stool Form Scale score $\geq$6 かつ頻度$\geq$3 回/2 日以上の下痢
介入方法の詳細	テナパノル 30 mg を 1 日 2 回、食直前(朝食と夕食前)に経口投与 消化器症状により 5 mg、10 mg、20 mg への減量可能
比較対照の詳細	単群試験のため該当なし
試験デザイン	第 II 相多施設共同単群試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	投与 24-26 週のリン吸着薬とテナパノルの 1 日総錠数がベースラインと比較して 30%以上減少した患者の割合
主な副次的評価項目	- 各時点での 30%以上の錠数減少達成率 - 処方薬の錠数、重量、体積の変化 - 血清リン値の変化 - カルシウム$\times$リン積と補正血清カルシウム値の変化

有効性	<u>服薬負担(pill burden)関連の結果:</u> 主要評価項目: 71.6%の患者が 30%以上の服薬数減少を達成($p<0.001$) 52.2%の患者が 50%以上の服薬数減少を達成 28.4%の患者がリン吸着薬から完全にテナパノルへ切り替え成功 <u>リン吸着薬の服用錠数の変化:</u> ベースライン: 平均 14.7 錠/日 26 週時点: 平均 3.0 錠/日 (平均変化量: -12.1 錠、変化率: -80.4%) <u>血清リン値の推移:</u> ベースライン: 5.19 mg/dL 26 週時点: 4.71 mg/dL (平均変化量: -0.40 mg/dL)
安全性	<u>有害事象発現率:</u> 92.5%(62/67 例) <u>重篤な有害事象:</u> 7.5%(5/67 例) <u>薬剤関連有害事象:</u> 全体: 76.1%(51/67 例) 消化器系: 76.1%(51/67 例) 下痢: 74.6%(50/67 例) ・軽度: 31 例 ・中等度: 19 例 ・重度: 0 例 <u>下痢による中止:</u> 6.0%(4/67 例)、うち 3 例は改善または回復
日本人集団における有効性	該当なし(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	該当なし(全例日本人のため)

表 2-1-7-8 臨床試験の概要(SR2)

試験名	記載なし
書誌情報	- Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1037-1046.[10] - Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B, et al. One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1918-1926.[11] - Sprague SM, Ketteler M, Covic AC, Floege J, Rakov V, Walpen S, et al. Long-term efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide in African American dialysis patients. Hemodial Int. 2018;22:480-491.[12]
臨床試験登録情報	NCT01324128 NCT01464190
試験を実施した場所	USA 56 施設、EU 43 施設、その他(クロアチア、ロシア、セルビア、南アフリカ、ウクライナ)44 施設、計 143 施設
試験の登録期間	2011 年 9 月 12 日～(具体的な終了日の記載なし) NCT01324128: 2011 年 3 月～2012 年 10 月 NCT01464190: 2011 年 9 月～2013 年 4 月
対象集団	血清リン値 1.94 mmol/L 以上の血液透析または腹膜透析を受ける成人患者
適格基準	- 初期試験を完了した患者 - 血清カルシウム値が 7.6～11.0 mg/dL - ALT または AST が基準値上限の 3 倍以下 - 血清フェリチン値が 2000 µg/L 以下
主な除外基準	- 制御不能な糖尿病 - 不安定な狭心症・高血圧 - 余命 12 ヶ月未満と推定される患者 - 高い副甲状腺ホルモン(iPTH) - 妊婦

介入方法の詳細	- クエン酸第二鉄水和物を 1 日 2-6 錠(1.0-3.0 g/日)投与 - 投与は 24 週間の初期試験終了後、さらに 28 週間継続 - 血清リン値目標は 0.81-1.78 mmol/L とし、用量調整可能
比較対照の詳細	- セベラマー炭酸塩を 1 日 3-18 錠(2.4-14.4 g/日) - 開始用量は 4.8 g/日
試験デザイン	多施設共同実薬対照第 III 相 RCT およびその延長試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	ベースラインからの血清リン濃度の変化
主な副次的評価項目	- KDOQI 目標範囲(1.13-1.78 mmol/L)達成率 - 服薬負担(pill burden) - 鉄関連パラメータの変化 - 骨代謝マーカーの変化
有効性	<u>血清リン値(full analysis set, N=644):</u> スクロオキシ水酸化鉄群(n=384): - ベースライン: 1.75 mmol/L 52 週時: 1.77 mmol/L - 変化量: 0.02 mmol/L(p=0.42) セベラマー群(n=260): - ベースライン: 1.68 mmol/L 52 週時: 1.77 mmol/L - 変化量: 0.09 mmol/L(p=0.02) <u>服薬負担(safety set, N=658):</u> スクロオキシ水酸化鉄群(n=391): 4.0±1.5 錠/日 セベラマー群(n=267): 10.1±6.6 錠/日 腹膜透析患者 スクロオキシ水酸化鉄群(n=57): 3.4±1.3 錠/日 セベラマー群(n=29): 8.1±3.7 錠/日 アフリカ系アメリカ人 スクロオキシ水酸化鉄群(n=48): 3.4±1.4 錠 セベラマー群(n=52): 7.6±2.9 錠

安全性	- 有害事象発現率：73.9%(289/391 例 クエン酸第二鉄群)、76.8%(205/267 例 セベラマー群) - 死亡：1.8%(7/391 例 クエン酸第二鉄群)、2.6%(7/267 例 セベラマー群)、いずれも治療との因果関係なし - 最も多い有害事象は高リン血症：12.0%(47/391 例 クエン酸第二鉄群)、10.9%(2/267 例 セベラマー群)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-9 臨床試験の概要(SR2)

試験名	記載なし
書誌情報	Koiwa F, Sato Y, Ohara M, Nakanishi K, Fukagawa M, Akizawa T. Long-term safety and decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase 3 open-label study in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. Sci Rep. 2023;13:19100.[9]
臨床試験登録情報	NCT04771780
試験を実施した場所	日本、30 施設
試験の登録期間	2021 年 3 月 15 日～2022 年 6 月 27 日
対象集団	血清リン値 3.5-7.0 mg/dL の血液透析患者
適格基準	20 歳以上 - スクリーニング前 12 週間以上週 3 回の血液透析を受けている - スクリーニング前 4 週間、同一用量のリン吸着薬を服用 - 最新の Kt/V ≥ 1.2 - ビタミン D 製剤等の用量が 4 週間不変
主な除外基準	- スクリーニング検査前 12 週間以内に腹膜透析を受けた者 - スクリーニング時の iPTH >600 pg/mL - 炎症性腸疾患の既往 - 下痢優位型過敏性腸症候群の既往 - 胃切除または内腸切除(内視鏡的切除および大腸切除を除く)の既往、またはスクリーニング前 3 ヶ月以内の消化管手術の既往

	- スクリーニング前 6 週間以内に抗 RANKL 製剤の使用 - スクリーニング前 12 週間以内に抗スクレロシン抗体製剤の使用 - 重篤な心疾患、肝障害、肝硬変を合併 - スクリーニング前 6 ヶ月以内に脳血管疾患または入院を要する心血管系疾患を発症 - コントロールできない高血圧または糖尿病 - スクリーニング期間中の BSFS ≥ 6 かつ排便回数 ≥ 3 回/日が 2 日以上 - 試験期間中に生体腎移植、透析方法の変更、在宅血液透析、透析施設の変更(転院)が予定されている - スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の診断または治療の既往
介入方法の詳細	テナパノル1回 5 mg 1 日 2 回(朝食直前、夕食直前)から開始し、必要に応じて 10 mg、20 mg、30 mg まで増量可能。スクリーニング時と同量のリン吸着薬との併用も可能。
比較対照の詳細	単群試験のため該当なし
試験デザイン	多施設共同第 III 相単群臨床試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	52 週間の安全性評価(有害事象、検査値、バイタルサイン、心電図の変化、BSFS スコアと便回数)
主な副次的評価項目	- ベースラインと比較したリン吸着薬とテナパノルの合計服用錠数の 30% 以上減少達成率 - 服用錠数、重量、容積の変化 - 血清リン値の推移
有効性	<u>服薬負担関連(N=204):</u> 30%以上の服用錠数減少達成率: 77.5%(158 例) リン吸着薬からテナパノルへの完全切替達成率: 45.6%(93 例) リン吸着薬の平均服用錠数: 11.4 錠/日→3.1 錠/日(52 週時点) <u>血清リン値:</u> ベースライン: 5.26 ± 1.00 mg/dL

	52 週時点: 5.11±1.17 mg/dL 変化量: -0.08±1.37 mg/dL
安全性	<u>有害事象発現率(N=212):</u> 96.2%(204 例) 重症度: 軽度 74.8%(101 例)、中等度 23.7%(32 例)、重度 1.5%(2 例) <u>薬剤関連有害事象:</u> 63.2%(134 例) うち薬剤生下痢:56.6%(120 例) <u>下痢:</u> 発現率: 63.7%(135 例) 中止例: 4.2%(9 例) <u>重篤な有害事象:</u> 発現率: 20.8%(44 例) 薬剤関連: 1.4%(3 例) 死亡: 0.5%(1 例、COVID-19 による)
日本人集団における有効性	該当なし(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	該当なし(全例日本人のため)

表 2-1-7-10 臨床試験の概要(SR2)

試験名	該当なし
書誌情報	Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Akizawa T. Efficacy and Safety of Sucroferric Oxyhydroxide and Calcium Carbonate in Hemodialysis Patients. Kidney Int Rep. 2018;3:185-192.[13]
臨床試験登録情報	NCT01850641
試験を実施した場所	日本のみ(施設数は明記なし)
試験の登録期間	2013 年 4 月 29 日～2013 年 12 月 3 日
対象集団	血清リン濃度が 3.5-6.0 mg/dL の血液透析を受けている成人の慢性腎不全患者
適格基準	20 歳以上

	- 血清リン濃度 3.5-6.0 mg/dL - 週 3 回の血液透析を 12 週間以上継続している - 炭酸カルシウムとセベラマー塩酸塩の併用を 4 週間以上用量変更なく継続している
主な除外基準	- 補正血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 以下または 11.0 mg/dL 超 - 血清 intact PTH 濃度が 800 pg/mL 超 - ヘモクロマトーシスの既往または血清フェリチン濃度が 800 ng/mL 超または TSAT が 50% 超 - 重度の消化器障害または重度の消化管手術の既往 - 重度の脳または心血管障害の既往 - 重度の肝障害
介入方法の詳細	- スクロオキシ水酸化鉄 750-3000 mg/日を毎食直前に 3 回に分けて経口投与 - 炭酸カルシウムを毎食後に 3 回に分けて経口投与
比較対照の詳細	単群試験のため該当なし
試験デザイン	多施設共同試験第 III 層単群臨床試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	以下の 3 つのパラメータによる有効性評価 - 血清リン濃度 - 補正血清カルシウム濃度 - 血清 intact-PTH 濃度
主な副次的評価項目	- 服薬状況 - 排便状況(排便回数、下剤使用日数、便秘の状態、排便満足度)
有効性	<u>血清リン濃度(N=35):</u> ベースライン: 5.01(0.63) mg/dL 投与終了時: 4.89(1.14) mg/dL <u>服薬負担:</u> セベラマー塩酸塩からの切り替えによる 1 日の服用錠数: 9.6 錠から 3.3 錠に減少 <u>服薬遵守率:</u>

	99.24%
安全性	- 有害事象発現率: 80.0%(28/35 例) - 副作用発現率: 31.4%(11/35 例) - 最も多い副作用: 下痢 31.4%(11/35 例) - 重篤な有害事象: 急性肝炎 1 例(治験薬との因果関係なし)
日本人集団における有効性	該当なし(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	該当なし(全例日本人のため)

表 2-1-7-11 臨床試験の概要(SR2)

試験名	記載なし
書誌情報	Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study. Nephrology. 2017;22:293-300.[14]
臨床試験登録情報	NCT01850602
試験を実施した場所	日本 31 施設
試験の登録期間	2013 年 4 月 29 日～2013 年 12 月 10 日
対象集団	慢性腎不全により安定した維持血液透析を受けている成人高リン血症患者
適格基準	- 週 3 回の血液透析を 12 週間以上継続している - ウォッシュアウト期間開始前 4 週間以上リン吸着薬の用量変更がない - Week 1 の透析前血清リン濃度が>1.94 mmol/L かつ≤ 3.23 mmol/L - ビタミン D 受容体活性化薬、カルシウム製剤、骨粗鬆症治療薬の用量にウォッシュアウト期間開始前 4 週間以上変更がない 3 週間のウォッシュアウト期間中に現在の高リン血症治療を中止可能 - 同意取得時に 20 歳以上
主な除外基準	Week 1 の補正血清カルシウム濃度が≤ 1.88 mmol/L ま

	たは>2.75 mmol/L - ウォッシュアウト期間開始時の intact-PTH 濃度が>800 ng/L - ヘモクロマトーシスまたは鉄蓄積障害の既往がある患者、またはウォッシュアウト期間開始時の血清フェリチンが>1797.60 pmol/L または TSAT が>50% - 治験責任医師の判断による重度の消化器障害 - 治験責任医師の判断による重度の消化管手術の既往
介入方法の詳細	PA21(スクロオキシ水酸化鉄) PA21 を 1 回 250 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与(開始用量 750 mg/日)
比較対照の詳細	セベラマー Week 1 の透析前血清リン濃度が<2.58 mmol/L の場合は 1000 mg/dose、≥2.58 mmol/L の場合は 2000 mg/dose を 1 日 3 回毎食直前に経口投与
試験デザイン	第 III 相多施設共同並行群間 RCT
盲検化法	非盲検
主要評価項目	- 投与終了時の補正血清リン濃度 1 日あたりの服用錠数(pill burden)
主な副次的評価項目	- 補正血清カルシウム濃度 - 血清 intact-PTH 濃度 - 各評価時点での血清リン濃度 - ベースラインから投与終了時までの血清リン濃度の変化量 - 目標血清リン濃度(1.13-1.94 mmol/L 及び 1.13-1.78 mmol/L)の達成率 - 服薬遵守率 1 日あたりの服薬量
有効性	<u>投与終了時の補正血清リン濃度(Per protocol set)</u> スクロオキシ水酸化鉄群(n=100): 1.62 ± 0.33 mmol/L セベラマー群(n=92): 1.72 ± 0.33 mmol/L 群間差: -0.11 mmol/L (95% CI: -0.20 to -0.02) <u>1 日あたりの服用錠数</u> スクロオキシ水酸化鉄群: 5.6 ± 2.6 錠

	セベラマー群: 18.7 ± 7.1 錠
安全性	<u>有害事象発現率</u> スクロオキシ水酸化鉄群(n=108): 75.0%(81 例) セベラマー群(n=105): 66.7%(70 例) <u>副作用発現率</u> スクロオキシ水酸化鉄群: 26.9%(29/108 例) セベラマー群: 26.7%(28/105 例) <u>主な副作用</u> スクロオキシ水酸化鉄群: 下痢 23 例(21.3%) セベラマー群: 便秘 19 例(18.1%)
日本人集団における有効性	上記に同じ(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	上記に同じ(全例日本人のため)

表 2-1-7-12 臨床試験の概要(SR2)

試験名	記載なし
書誌情報	Liu J, Zuo L, Walpen S, Bernard L, Marty M, Enoiu M. Efficacy and Safety of Sucroferic Oxyhydroxide Compared with Sevelamer Carbonate in Chinese Dialysis Patients with Hyperphosphataemia: A Randomised, Open-Label, Multicentre, 12-Week Phase III Study. Nephron. 2024;148:22-33.[15]
臨床試験登録情報	NCT03644264
試験を実施した場所	中国 14 施設
試験の登録期間	2018 年 8 月 31 日～2020 年 8 月 21 日
対象集団	血清リン濃度が>1.78 mmol/L の成人の中国人透析患者
適格基準	- スクリーニング前 12 週間以上の安定した維持血液透析または腹膜透析を受けている - スクリーニングまたはウォッシュアウト期間中の血清リン濃度>1.78 mmol/L - 同意取得時 18 歳以上
主な除外基準	- intact PTH >800 ng/L 6 ヶ月以内の副甲状腺切除術の予定

	- 血清総カルシウム>2.6 mmol/L または<1.9 mmol/L - 消化管手術の既往、臨床症状あるいは内科的治療中の消化管疾患 - 臨床症状がある、または内科的治療中の肝障害 - 嚥下障害や嚥下困難 - 推定余命 12 か月未満 - 試験期間中の腎移植予定 - スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス血清陽性または HIV 陽性が既知 - スクリーニング時に HBV および/または HCV リボ核酸陽性 - ヘモクロマトーシスの既往 - 血清フェリチン>800 µg/L またはトランスフェリン飽和度>50% - ALT または AST が基準値上限の 3 倍以上 - 過去 3 ヶ月以内の腹膜炎の既往または過去 12 ヶ月以内に 3 回以上の腹膜炎を発症した腹膜透析患者 - 試験治療開始少なくとも 1 週間前に中止できない禁止薬(サプリメント含む)を服用 - 妊娠、または授乳中 - スクリーニング前 2 年以内に薬物またはアルコール乱用歴
介入方法の詳細	スクロオキシ水酸化鉄 開始用量 1,500 mg 日/(3 錠)、最大用量 3,000 mg/日(6 錠)
比較対照の詳細	セベラマー 開始用量 2.4 g/日(3 錠)、最大用量 14.4 g/日(18 錠)
試験デザイン	並行群間 RCT
盲検化法	非盲検
主要評価項目	- ベースラインから 12 週時の血清リン濃度変化量 1 日あたりの服用錠数(pill burden)
主な副次的評価項目	- 各時点での血清リン濃度とその変化量 - 目標血清リン濃度(1.13-1.78 mmol/L)達成率 - 安全性 - 服薬アドヒアランス(pill burden の評価指標)
有効性	血清リン濃度変化量(Per protocol set)

	スクロオキシ水酸化鉄群(n=133): -0.71(0.60) mmol/L セベラマー群(n=136): -0.63(0.52) mmol/L 群間差(セベラマー - スクロオキシ水酸化鉄): 0.08 mmol/L (95% CI: -0.02 to 0.18) <u>服薬負担(pill burden)</u> - 維持期の 1 日平均服用錠数: スクロオキシ水酸化鉄群: 3.7 錠 セベラマー群: 9.1 錠 - 全期間を通じての 1 日平均服用錠数: スクロオキシ水酸化鉄群: 3.2(0.9)錠 セベラマー群: 6.3(2.6)錠
安全性	<u>有害事象発現率</u> スクロオキシ水酸化鉄群(n=141): 83.0%(117 例) <u>セベラマー群(n=144):</u> 72.2%(104 例) <u>副作用発現率</u> スクロオキシ水酸化鉄群: 52.5%(74 例) セベラマー群: 27.8%(40 例)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-13 臨床試験の概要(SR2)

試験名	記載なし
書誌情報	Perez L, You Z, Teitelbaum I, Andrews ES, Reddin R, Ramirez-Renteria L, et al. A 6-Month clinical practice pilot study of sucroferic oxyhydroxide on nutritional status in patients on peritoneal dialysis. BMC Nephrol. 2022;23:245.[16]
臨床試験登録情報	NCT04046263

試験を実施した場所	米国施設
試験の登録期間	2020 年 2 月 1 日～2021 年 7 月 31 日
対象集団	腹膜透析を受けている成人の末期腎不全患者
適格基準	• 18 歳以上 • 3 ヶ月以上の自動腹膜透析 • $Kt/V \geq 1.7$ の腹膜透析を 3 か月以上行っている者 • 血清リン値 ≥ 5.5 mg/dL または他のリン吸着薬で ≤ 5.5 mg/dL • 血清アルブミン ≤ 3.8 g/dL • 同意取得可能な者 • 質問票記入可能な者
主な除外基準	• 不適切な透析治療 • スクロオキシ水酸化鉄の使用 • 余命 6 ヶ月未満の重篤な併存疾患 • 活動性悪性腫瘍 • 最近の腹膜炎 • 妊娠中または妊娠予定 • 6 ヶ月以内の腎移植予定 • スクロオキシ水酸化鉄の副作用歴
介入方法の詳細	スクロオキシ水酸化鉄 1 錠(500 mg)を 1 日 3 回食事と共に服用 目標血清リン値 < 5.5 mg/dL になるまで月 1 回 500 mg(1 錠)/日ずつ増量
比較対照の詳細	該当なし
試験デザイン	前向き単群臨床試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	• 血清リン濃度の変化 • 血清アルブミン濃度の変化 • リン調整アルブミン値の変化(アルブミン値をリン値で除した値) • 服薬負担の評価(1 日の服用錠数)
主な副次的評価項目	• 食欲の変化 • 服薬コンプライアンス • 副作用(特に消化器症状)

	- 栄養摂取状況の変化 - 服薬負担の変化(pill burden)
有効性	<u>血清リン濃度(全患者 N=17)</u> ベースライン: 7.47±1.76 mg/dL 3ヶ月後(N=12): 5.63±0.88 mg/dL 6ヶ月後(N=11): 5.69±1.72 mg/dL p<0.001 <u>服薬負担(pill burden)</u> 切り替え前: 中央値 12 錠/日(9-15 錠) 切り替え後: 中央値 5 錠/日(3-6 錠) p<0.01
安全性	<u>試験完了率:</u> 71%(12/17 例) <u>中止理由:</u> 副作用(下痢): 2 例 血液透析への移行: 1 例 死亡: 2 例(試験薬と無関係) その他: 1 例(COVID-19 関連の腹膜炎)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-14 臨床試験の概要(SR3)

試験名	該当なし
書誌情報	Shigematsu T, Une Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M, Akizawa T. Therapeutic Effects of Add-On Tenapanor for Hemodialysis Patients with Refractory Hyperphosphatemia. Am J Nephrol. 2021;52:496-506.[17]
臨床試験登録情報	NCT03864445
試験を実施した場所	日本の 9 施設
試験の登録期間	2019 年 4 月～2019 年 12 月

対象集団	既存のリン結合薬で高リン血症のコントロールが不十分な血液透析患者
適格基準	- スクリーニング時に 20 歳以上 80 歳未満 - スクリーニング前 12 週間以上の血液透析施行 - スクリーニング前の最新の Kt/V 値が 1.2 以上 - スクリーニング前 2 週間から組み入れまでの間リン結合薬を 1 日 3 回投与 スクリーニング時および観察期間 1-2 週後の血清リン値が 6.1-10.0 mg/dL
主な除外基準	- iPTH 値が 600 pg/mL 超 - 炎症性腸疾患または下痢型過敏性腸症候群の既往 組入れ前 1 週間以内の下痢または Bristol Stool Form Scale ≥ 6 および 1 日 3 回以上の排便が 2 日以上
介入方法の詳細	テナパノル 30 mg を 1 日 2 回経口投与(朝食前および夕食前) 消化器症状に応じて 30 mg→20 mg→10 mg→5 mg の順で漸減可能(最大 3 回まで)
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	並行群間プラセボ対照第 II 相ランダム化二重盲検比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインから 6 週後(43 日目)の血清リン値の変化量
主な副次的評価項目	- ベースラインからの各時点での血清リン値の変化量 - 目標血清リン値(≤ 6.0 mg/dL あるいは ≤ 5.5 mg/dL)達成率 ベースラインからの各時点での $\text{Ca} \times \text{P}$ 積および補正 Ca 値の変化量
有効性	<u>43 日目(6 週目)の血清リン値のベースラインからの変化量(平均±標準偏差):</u> テナパノル群(n=23): -1.99 ± 1.24 mg/dL プラセボ群(n=24): 0.08 ± 1.52 mg/dL 群間差: -2.07 mg/dL (95% CI: -2.89 to -1.26), $p < 0.001$
安全性	<u>有害事象発現率:</u> テナパノル群(n=23): 78.3%(18 例)

	プラセボ群(n=24): 37.5%(9 例) <u>下痢の発現率:</u> テナパノル群: 65.2%(15 例) プラセボ群: 8.3%(2 例)
日本人集団における有効性	上記に同じ(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	上記に同じ(全例日本人のため)

表 2-1-7-15 臨床試験の概要(SR3)

試験名	記載なし
書誌情報	Nitta K, Itoyama S, Ikejiri K, Kinoshita J, Nakanishi K, Fukagawa M, Akizawa T. Randomized Study of Tenapanor Added to Phosphate Binders for Patients With Refractory Hyperphosphatemia. Kidney Int Rep. 2023;8:2243-2253.[18]
臨床試験登録情報	NCT04766398
試験を実施した場所	日本の 40 施設
試験の登録期間	2021 年 4 月～2021 年 9 月
対象集団	既存のリン吸着薬で血清リン値が十分にコントロールできない血液透析患者
適格基準	- スクリーニング時および導入期開始後 1 週または 2 週目の血清リン値が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満 20 歳以上 スクリーニング前から 1 種類以上のリン結合薬で治療中の患者
主な除外基準	スクリーニング時から組み入れ前 1 週間以内に下痢や軟便 (Bristol Stool Form Scale スコア≥6)がある患者 スクリーニング時から組み入れ前 1 週間以内に 1 日 3 回以上の排便が 2 日以上続いた患者
介入方法の詳細	テナパノル 5 mg を 1 日 2 回経口投与から開始 2 週間後から段階的に増量(5 mg→10 mg、20 mg、30 mg の 1 日 2 回投与)
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	並行群間プラセボ対照第 III 相 RCT
盲検化法	二重盲検

主要評価項目	ベースラインから 8 週後の血清リン値の変化量
主な副次的評価項目	各評価時点におけるベースラインからの血清リン値の変化量と経時的変化 目標血清リン濃度(3.5-6.0 mg/dL)達成割合
有効性	<u>第 8 週時の血清リン値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)</u> テナパノル群(n=81): -2.00 mg/dL (95% CI: -2.28 to -1.72) プラセボ群(n=83): -0.24 mg/dL (95% CI: -0.52 to 0.04) 群間差: -1.76 mg/dL (95% CI: -2.16 to -1.37), p<0.0001
安全性	<u>有害事象発現率:</u> テナパノル群(n=84): 85.7%(72 例) プラセボ群(n=85): 62.4%(53 例) <u>下痢の発現率:</u> テナパノル群: 63.1%(53 例)、軽度 75.5%、中等度 24.5% プラセボ群: 14.1%(12 例)、軽度 75.0%、中等度 25.0%
日本人集団における有効性	上記に同じ(全例日本人のため)
日本人集団における安全性	上記に同じ(全例日本人のため)

表 2-1-7-16 臨床試験の概要(SR3)

試験名	AMPLIFY 試験
書誌情報	Pergola PE, Rosenbaum DP, Yang Y, Chertow GM. A Randomized Trial of Tenapanor and Phosphate Binders as a Dual-Mechanism Treatment for Hyperphosphatemia in Patients on Maintenance Dialysis (AMPLIFY). J Am Soc Nephrol. 2021;32:1465-1473.[19]
臨床試験登録情報	NCT03824587
試験を実施した場所	米国の 46 施設
試験の登録期間	2019 年 2 月～2019 年 7 月

対象集団	リン吸着薬療法を受けているにもかかわらず高リン血症(血清リン値 5.5-10 mg/dL)を呈する維持透析患者
適格基準	- スクリーニング時(Week -4~-3)に 18-80 歳 - 血液透析を 3 ヶ月以上または腹膜透析を 6 ヶ月以上実施 - スクリーニング前の最新の Kt/V 値が 1.2 以上 - スクリーニング前 4 週間変更のない 1 日 3 回以上のリン結合薬服用中 スクリーニング時および run-in 期間終了時の血清リン値が 5.5-10 mg/dL
主な除外基準	- 血漿副甲状腺ホルモン値が 1200 pg/mL 超 - スクリーニング時の臨床的な脱水所見 炎症性腸疾患/下痢型過敏性腸症候群の既往
介入方法の詳細	- テナパノル 30 mg を 1 日 2 回経口投与 - 治療開始 2 週間以内は血清リン濃度と消化管忍容性に基づき 10 mg または 20 mg に減量可能 その後 10 mg から 20 mg、20 mg から 30 mg への増量も可能
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	並行群間プラセボ対照第 III 相 RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインから 4 週後の血清リン値の変化量
主な副次的評価項目	4 週後の血清リン値 5.5 mg/dL 未満達成率 4 週後の iFGF23 および cFGF23 値のベースラインからの相対的变化 1,2,3 週後の血清リン値変化および 5.5 mg/dL 未満達成率
有効性	<u>4 週後の血清リン値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値):</u> テナパノル+リン結合薬群(n=116): -0.84 mg/dL プラセボ+リン結合薬群(n=119): -0.19 mg/dL 群間差: -0.65 mg/dL (95% CI: -1.01 to -0.29), p<0.001
安全性	<u>有害事象発現率:</u> テナパノル群(n=117): 51.3%(60 例) プラセボ群(n=119): 27.7%(33 例)

	<u>下痢の発現率:</u> テナパノル群: 42.7%(50 例)、全て軽度または中等度 プラセボ群: 6.7%(8 例)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

テナパノルの追加的有用性を検討するため、製造販売業者は分析対象とする集団を分析対象集団(a)とした場合、分析対象集団(b)とした場合のそれぞれで SR を実施した。

分析対象とする集団を分析対象集団(a)とした場合における SR では、アウトカムを服薬負担軽減効果(服薬錠数の変化量/臨床試験で設定された服薬錠数に対する目標値の達成割合)、研究デザインを RCT に設定した。その結果、製造販売業者は文献を特定できなかった。

分析対象とする集団を分析対象集団(b)とした場合における SR では、比較対照技術を問わず、アウトカムを血清リン濃度低下効果に設定した。当該 SR では分析対象集団(b)を対象としたものの、既存治療の反応性を組み入れ基準に含まなかった。その結果、製造販売業者は 4 件の学会抄録、1 件のレターを含む 11 文献を特定した。特定した原著論文には分析対象集団(a)を対象とした文献が 4 件、分析対象集団(b)を対象とした文献が 2 件含まれた。

公的分析は製造販売業者と異なり、分析対象集団を既存治療の反応性に応じて分析対象集団(a)と分析対象集団(b)に厳密に分類し、アウトカムを血清リン濃度低下効果に設定した SR をそれぞれ行った【分析対象集団(a):SR1、分析対象集団(b):SR3】。また、分析対象集団(a)に対して製造販売業者が行った SR に準じて、服薬負担の軽減をアウトカムとする SR も行った(SR2)。

公的分析における SR2 は、製造販売業者が行った分析対象集団(a)に関する SR に該当する。公的分析が行った SR2 では製造販売業者と異なり研究デザインを RCT だけではなく臨床試験も含んだ。その結果製造販売業者とは異なり、テナパノルで 1 件、スクロオキシ水酸化鉄で 3 件の RCT を含む 8 件の RCT または臨床試験、合計 10 文献を特定した。このうちテナパノルに関する RCT[7]は製造販売業者の SR の検索期間外(2024 年 5 月 1 日)であったが、その他の文献は製造販売業者の SR におけるリサーチクエスション、組み入れ除外基準から特定可能と考えられた。

公的分析における SR1 と SR3 をまとめたものが、製造販売業者が行った分析対象集団(b)に関する SR に該当する。公的分析が行った SR1 では製造販売業者同様比較対照を問わなかった。しかし SR3 では評価対象技術をテナパノル、比較対照技術をプラセボと設定した。SR1、SR3 とも製造販売業者と異なり出版形式を原著論文に限定した。SR1 では、テナパノルで 3 件、クエン酸第二鉄で 2 件の RCT を特定した。SR3 では 3 件の RCT を特定した。製造販売業者の SR で特定し、分析対象集団(a)を対象とした原著論文の文献 4 件中 3 件は公的分析の SR1 で特定した文献 3 件と一致した。製造販売業者の SR で特定し、分析対象集団(b)を対象とした原著論文の文献 2 件は公的分析の特定した文献 3 件中 2 件と一致した。公的分析が特定し、製造販売業者が特定しなかった文献[19]は、製造販売業者の SR におけるリサーチクエスション、組み入れ除外基準、検索期間から特定可能と考えられた。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- ☐ 完全に一致している。
- ☐ おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- ☐ 結果に乖離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- ☒ その他(製造販売業者と公的分析で SR のリサーチクエスチョンが異なる。しかし公的分析の SR から特定可能な文献をもとに製造販売業者の SR を評価すると、一部結果に乖離があり追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。)

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

<公的分析におけるレビュー結果>

分析対象集団(a) 未治療又は、治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者

● 血清リン濃度低下効果

製造販売業者は当該集団の追加的有用性を服薬負担の軽減のみから評価しており、血清リン濃度低下効果をアウトカムとして評価していない。また、製造販売業者の服薬負担の軽減をアウトカムとした SR では、テナパノルと鉄含有リン吸着薬それぞれについて、血清リン濃度低下効果を評価した RCT は特定されなかった。

そこで公的分析は、製造販売業者に血清リン濃度低下効果に関する追加的有用性の見解、並びに SR に基づく根拠があればその提出について照会により求め、回答を得た[20,21]。

製造販売業者はテナパノルと鉄含有リン吸着薬を比較した RCT が特定できなかったため、matching-adjusted indirect comparison(MAIC)の手法を用いて間接比較を実施しており、その結果が示された。テナパノルは、7791-005 試験[18]の IPD を使用し、クエン酸第二鉄ではYokoyamaらのRCT[22]の集計データを、スクロオキシ水酸化鉄ではKoiwaらのRCT[14]の集計データを用いた。その結果、テナパノルと比較した時の血清リン濃度の変化量は、クエン酸第二鉄とでは(95% CI:)、スクロオキシ水酸化鉄とでは(95% CI:)と、テナパノルで優れる傾向が示されたものの統計学的有意な差は確認されなかった。統計学的有意な差が示されなかった理由として、試験間の患者背景の違いが大きく、有効サンプルサイズが著しく小さいことが述べられている。また、製造販売業者の MAIC で使用された 7791-005 試験は、既存のリン吸着薬に抵抗性の患者(分析枠組みにおける分析対象集団(b))を対象としているが、クエン酸第二鉄・スクロオキシ水酸化鉄のデータとして使用された臨床試験はリン吸着薬の中止を行いリン吸着薬の wash-out を行った患者(分析枠組みにおける分析対象集団(a)相当)を対象とした。製造販売業者が行った RCT のうちリン吸着薬の wash-out を行ったものは 7791-004 試験に該当するが、製造販売業者は wash-out を行った試験であることを理由に当該試験を採用しなかった。製造販売業者が実施した MAIC ではベースラインの血清リン濃度を含む背景因子を調整したものの、対象患者が治療抵抗性であるかどうかの相違は試験デザインの段階で存在するものであり、結果の不確実の一因となっている可能性が考えられる。

一方公的分析では、血清リン濃度低下効果について SR1 を通じ評価を行った。SR1 ではテナパノルとクエン酸第二鉄またはスクロオキシ水酸化鉄を直接比較した RCT は確認されなかったが、テナパノルとプラセボを比較した RCT を 3 件[2-4]、クエン酸第二鉄とプラセボを比較した RCT を 2 件[5,6]特定した。これらの RCT でテナパノルの鉄含有リン吸着薬に対する血清リン低下効果の追加的有用性を評価した。テナパノルとプラセボを比較した RCT、クエン酸第二鉄とプラ

セボを比較した RCT のそれぞれで患者背景(平均年齢、男女比、人種)に異質性が認められたため、NMA 等による統合は結果の不確実性が高いことが想定され、実施しなかった。しかし個々の RCT を評価したところ、各標準用量(テナパノル 30 mg 1 日 2 回投与、クエン酸第二鉄 2 g 1 日 3 回投与)において血清リン濃度の変化量の差はテナパノルで-1.5~-1.9 mg/dL、クエン酸第二鉄で-2.3~-4.1 mg/dL であった。製造販売業者が実施した MAIC の結果と異なり、点推定値に基づくとクエン酸第二鉄で優れる傾向が確認された。また、製造販売業者の MAIC の妥当性を確認するために、7791-005 試験及び 7791-004 試験におけるテナパノル群、Yokoyama らの RCT[22]におけるクエン酸第二鉄群、Koiwa らの RCT[14]におけるスクロオキシ水酸化鉄群の患者背景と試験デザインを比較した(表 2-3-1)。

表 2-3-1 各試験のデザイン及び患者背景

	テナパノル (7791-005)	テナパノル (7791-004)	クエン酸第二鉄 [22]	スクロオキシ水 酸化鉄[14]
試験デザイン	プラセボ対照 二重盲検 RCT	プラセボ対照 二重盲検 RCT	実薬対照 オープンラベル RCT	実薬対照 オープンラベル RCT
試験期間	8 週	8 週	12 週	12 週
対象	既存のリン吸 着薬によりコン トロール不良	既 治 療 例 を wash-out	既 治 療 例 を wash-out	既 治 療 例 を wash-out
比較対照	プラセボ (両群とも既存 のリン吸着薬と の併用)	プラセボ	セベラマー	セベラマー
N	73	81	115	100
年齢, 平均(標準偏差)	61.30 (11.40)	64.00 (10.98)	60.20 (10.70)	61.00 (11.70)
女性割合, n(%)	29(40)	28(35)	42(37)	28(28)
糖尿病性腎症, n(%)	26(36)	26(32)	29(25)	32(32)
ベースラインの血清リン 濃度 (mg/dL), 平均 (標準偏差)	6.65(0.96)	7.83(1.42)	7.84(1.21)	7.77(1.39)

ベースラインの補正 Ca 濃度 (mg/dL), 平均 (標準偏差)	9.03(0.68)	8.73(0.62)	8.86(0.52)	8.98(0.60)
ベースラインの Intact PTH(pg/mL), 平均 (標準偏差)	183.73 (112.83)	228.9 (125.04)	230.00 (90.50)	235.00 (81.50)
ベースラインの Kt/V urea, 平均(標準偏差)	1.53(0.23)	1.59(0.26)	1.51(0.29)	1.54(0.30)
活性型ビタミン D 製剤/その他の誘導体の使用, n(%)	64(88)	63(77)	94(82)	報告なし
透析歴(月), 平均(標準偏差)	111.29 (93.19)	報告なし	104.88 (73.20)	104.90 (79.70)

これによると、製造販売業者が MAIC に用いた 7791-005 試験のみ他の試験とベースラインの血清リン濃度における差異が大きく、7791-004 試験と鉄含有リン吸着薬の試験の患者背景はおおむね均質である。したがって製造販売業者が課題として挙げている患者背景の違いの観点からは 7791-004 試験を参照することがより妥当であると考えられる。加えて、前述の通り鉄含有リン吸着薬の試験はいずれも wash-out を行っており、7791-005 試験を選択する理由に wash-out を行っていない点を挙げることは妥当でなく、wash-out の有無が問題となる場合は 7791-004 試験を用いることが妥当であると考えられる。以上をふまえて各試験の血清リン濃度の低下度を確認すると、7791-005 試験は-2.03 mg/dL、7791-004 試験は-1.89 mg/dL、クエン酸第二鉄に関する Yokoyama らの RCT では-2.72 mg/dL、スクロオキシ水酸化に関する Koiwa らの RCT では-2.80 mg/dL であり、血清リン濃度の低下度についてテナパノルが鉄含有リン吸着薬よりも優れる傾向は認められない。したがって、テナパノルが優れる傾向を示す MAIC の結果は不確実性が大きいと考えられた。一方、単純な点推定値の比較でも盲検化の有無や試験期間といった試験デザインの相違による血清リン濃度の低下度への影響が想定されるため、いずれかが優れることを結論付けることは困難であると考えられた。以上より、現状のエビデンスでは血清リン低下効果に関し、テナパノルの鉄含有リン吸着薬に対する追加的有用性は示されていないと判断した。

● 服薬負担の軽減

製造販売業者は、テナパノルの第 III 相単群臨床試験(7791-007 試験[9])を参照し、より安価であるとして比較対照技術に設定したクエン酸第二鉄に対する追加的有用性を評価した。7791-007 試験では、高リン血症治療薬の 1 日平均服薬錠数がベースライン時点で 11.4 錠、

投与後 50 週時点で 3.1 錠(テナパノルを含まない)であった。このうちベースライン時点の平均服薬錠数(11.4 錠)は、クエン酸第二鉄の長期投与試験の最終処方時点における投与量 2,730 mg/日(250 mg×10.9 錠/日)に近い値である[23]。クエン酸第二鉄の長期投与試験、7791-007 試験のベースラインとともに同様の服薬負担で血清リン濃度を臨床試験で設定された管理目標内にコントロールしていたことから、製造販売業者はテナパノルとクエン酸第二鉄の服薬負担の比較に 7791-007 試験が適用可能と仮定した。これによりテナパノルは、クエン酸第二鉄で治療している患者の服薬錠数を 11.4 錠(10.9 錠)から 5.1 錠(テナパノルを含む)に軽減できるとして、追加的有用性ありとの説明がなされた。

しかし、これに対しては以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者はテナパノルの追加的有用性を、服薬負担軽減効果のみから評価した。しかし、2.1.1 で指摘した通り、服薬負担はプロセス指標であり、分析ガイドライン[1]【5.2.3「5.2.1」におけるアウトカム(O)指標は、臨床的な有効性・安全性・健康関連 QOL の観点のうち、評価対象技術の特性を評価する上で、適切なもの(真のアウトカム指標など)】に該当しない。
- より安価であるとしてクエン酸第二鉄が比較対照技術に設定されているが、仮に服薬負担の軽減をアウトカムに設定した場合、この観点をふまえた比較対照技術の選択が必要となり、7791-007 試験の適用可能性について検討する必要がある。
- 具体的には、剤形や規格、維持投与量に必要な錠数を考慮すると、比較対照技術は製造販売業者が設定したクエン酸第二鉄ではなく、スクロオキシ水酸化鉄の方が妥当な可能性がある。
- スクロオキシ水酸化鉄を比較対照技術に設定した場合、その維持投与量はスクロオキシ水酸化鉄の長期投与試験を参照すると 1,500 mg/日(500 mg×3 錠/日または 250 mg×6 錠/日)程度となる。これはクエン酸第二鉄を比較対照技術とした場合の 2,730 mg/日(250 mg×10.9 錠/日)よりも少ない。

公的分析では、製造販売業者が服薬負担のみで追加的有用性を評価していることをふまえ、そのデータソースや論拠の妥当性を検討するために、服薬負担の軽減に関する SR を行った。対応する SR2 では、テナパノルとクエン酸第二鉄またはスクロオキシ水酸化鉄の服薬負担を直接比較した RCT は確認されなかったが、テナパノルの単群切り替え臨床試験を 2 件[8,9]、テナパノルの切り替え方法による服薬負担の違いを評価した RCT を 1 件[7]、スクロオキシ水酸化鉄の単群切り替え臨床試験を 2 件[13,16]、スクロオキシ水酸化鉄と既存のリン吸着薬(セベラマーまたは炭酸カルシウム)を比較した RCT を 5 件[10-12,14,15]特定した。これらのうち、日本で実施された RCT と臨床試験でテナパノルの効果を精査した。

テナパノルを対象とした臨床試験は合計 2 件(いずれも非 RCT の臨床試験)特定された。最初の臨床試験[8]は高リン血症に対してリン吸着薬が投与され、血清リン濃度が安定している成人

透析患者(n=67)を対象とした。当該試験では試験参加患者全員にテナパノル 30 mg を 1 日 2 回投与し、消化器症状などに応じて 20、10、5 mg 錠への減薬を可能とする介入を行った。服薬負担に関する評価項目として、投与 24-26 週のリン吸着薬の 1 日総錠数に基づく平均服薬錠数を評価した。その結果、テナパノルの導入前後でリン吸着薬の平均服薬錠数は減少していた(ベースライン 平均 14.7 錠/日、26 週時点 平均 3.0 錠/日、平均変化量 -12.1 錠、変化率 -80.4%)。もう 1 件の臨床試験[9]は製造販売業者の 7791-007 試験に該当する。高リン血症に対してリン吸着薬を投与され、血清リン濃度が安定している成人透析患者(n=213)を対象とした。当該試験では試験参加患者全員にテナパノル 5 mg 1 日 2 回を開始し、必要に応じて 10 mg、20 mg、30 mg まで増量可能とする介入を行った。投与後 50 週のリン吸着薬とテナパノルの 1 日総錠数に基づく服薬負担を評価した。その結果、テナパノルの導入により併用するリン吸着薬の錠数は減少していた(ベースライン 平均 11.4 錠/日、50 週時点 平均 3.1 錠/日)。

一連の臨床試験の結果から、テナパノルの導入により、開始用量が低用量(5 mg)、高用量(30 mg)でも同様に、併用するリン吸着薬数は減少すると考えられた。

鉄含有リン吸着薬を対象とした RCT または臨床試験は合計 2 件(RCT 1 件、臨床試験 1 件)特定された。最初の RCT では、高リン血症に対してリン吸着薬を投与されている成人透析患者を対象とした[14]。3 週間のリン吸着薬中止ののちスクロオキシ水酸化鉄群(n=108)とセベラマー群(n=105)に割り付け、1 日あたりの平均服薬錠数を評価した。13 週間後の平均服薬錠数はスクロオキシ水酸化鉄群で 5.6 ± 2.6 錠($1,403 \pm 654$ mg)/日、セベラマー群で 18.7 ± 7.1 錠($4,671 \pm 1,776$ mg)/日であった。また他の臨床試験[13]では、高リン血症に対して炭酸カルシウムとセベラマーを投与され血清リン濃度が 3.5-6.0 mg/dL の成人透析患者(n=160)を対象とした。当該試験では、対象患者全員にベースラインで投与中のセベラマーに替えてスクロオキシ水酸化鉄を投与した。その結果、ベースラインのセベラマー 9.6 ± 5.3 錠($2,400 \pm 1,322$ mg)/日が 12 週間後 3.3 ± 0.9 錠(814 ± 213 mg)/日へ置き換わった。維持投与中の炭酸カルシウムは 500 mg 錠で計算した場合、ベースラインで 4.4 ± 1.0 錠($2,221 \pm 1,009$ mg)/日、12 週間後で 4.1 ± 2.1 錠($2,043 \pm 1,061$ mg)/日と、統計学的な検定は行われていないが横ばい、あるいはやや低下する傾向が認められた。

一連の RCT と臨床試験の結果は、以下のように要約される。

- スクロオキシ水酸化鉄単剤投与はセベラマー単剤投与に対して、服薬錠数が少なく済むことが示されている。
- 炭酸カルシウムとセベラマーで血清リン濃度を維持する透析患者に対し、セベラマーをスクロオキシ水酸化鉄に置き換えることは服薬錠数の軽減に繋がることが示されている。

したがって、仮に服薬負担の軽減をアウトカムとして考慮した場合、維持投与量に必要な錠数の少なさ、選択できる剤形に加え、利用可能なデータソースの観点からも、比較対照技術はクエン酸第二鉄ではなくスクロオキシ水酸化鉄とすることが適切であると考えられる。そこで公的分析で

は、評価の一貫性を保つために、分析対象集団(a)の比較対照技術をスクロオキシ水酸化鉄として評価を行った。テナパノルもスクロオキシ水酸化鉄も、ベースラインのリン吸着薬の種類・用量が異なるものの服薬錠数を軽減することが臨床試験により示されている。しかし、同様の条件で両者を比較した臨床試験は特定されていない。また、比較対照技術をスクロオキシ水酸化鉄とした場合、維持投与量に必要な服用錠数が 7791-007 試験のベースラインにおける平均服薬錠数と近似できなくなるため、テナパノルとスクロオキシ水酸化鉄の服薬負担の軽減効果の比較に当該試験を適用することが困難となる。

● まとめ

以上より、まず、服薬負担をアウトカムとして追加的有用性を評価することは妥当ではなく、血清リン濃度低下効果に基づき、スクロオキシ水酸化鉄に対するテナパノルの追加的有用性は示されていないと評価した。仮に服薬負担の軽減をアウトカムとして考慮する場合にも、利用可能なデータソースは特定されていない。一方で、テナパノル単剤の維持投与量に必要な錠数が少ないことは薬事承認上の用法・用量からも想定されるため、服薬負担の軽減に関する不確実性を費用対効果評価でも検討することとした。

分析対象集団(b) 治療されており既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者

製造販売業者の SR では、テナパノルとプラセボの血清リン濃度低下効果を評価した RCT が 11 件特定された。このうち、製造販売業者が実施した、テナパノル+既存のリン吸着薬とプラセボ+既存のリン吸着薬の血清リン濃度低下効果を比較した RCT(7791-005 試験)[18]をもとに製造販売業者は追加的有用性評価を行った。当該 RCT では投与後 8 週時点の本剤群とプラセボ群における血清リン濃度の変化量(最小二乗平均値[95% CI])の差(テナパノル群-プラセボ群)が、-1.76 mg/dL(95% CI: -2.16 to -1.37)であり、テナパノル群はプラセボ群と比較して血清リン濃度が有意に低下していた($p < 0.0001$)。本結果を根拠に、テナパノル+既存のリン吸着薬による治療は既存のリン吸着薬による治療に対し、追加的有用性ありと判断した。

公的分析の SR では追加的有用性評価のため 3 件の文献を特定した。その 3 件全てが既存のリン吸着薬で血清リン値が十分にコントロールできない透析患者を対象とした RCT であった。しかし、患者背景(薬剤投与方法、人種)に異質性が認められた。そのため NMA による統合は結果の不確実性が高いことが想定され実施せず、個々の RCT の結果をもとに追加的有用性評価を行った。

最初の RCT は日本の 9 施設で実施された国内第 II 相二重盲検並行群間プラセボ対照 RCT である[17]。当該研究では、1 種類以上のリン吸着薬で治療中の成人血液透析患者を対象とした。介入群に内服中のリン吸着薬に加えテナパノル 30 mg を 1 日 2 回経口投与した。テナパノルは消化器症状に応じて 30 mg→20 mg→10 mg→5 mg の順で最大 3 回まで用量調整可能とした。比較対照群はリン吸着薬に加えプラセボ内服とした。主要評価項目をベースラインから

6 週後(43 日目)の血清リン値の変化量とした。結果、テナパノル群(n=23)は -1.99 ± 1.24 mg/dL、プラセボ群(n=24)は 0.08 ± 1.52 mg/dL、群間差は -2.07 mg/dL(95% CI: -2.89 to -1.26)であり、統計学的有意差を認めた($p < 0.001$)。

次の RCT は日本の 40 施設で実施された国内第 III 相二重盲検並行群間プラセボ対照 RCT である[18]。これは製造販売業者の実施した 7791-005 試験に該当する。当該研究では、上記 RCT 同様 1 種類以上のリン吸着薬で治療中の成人血液透析患者を対象とした。介入群に内服中のリン吸着薬に加えテナパノル 5 mg を 1 日 2 回経口投与した。テナパノルは投与 2 週間後から 5 mg→10 mg、20 mg、30 mg の 1 日 2 回投与へと段階的に増量した。比較対照群は内服中のリン吸着薬に加えプラセボ内服とした。主要評価項目をベースラインからの血清リン値の変化量とした。結果、テナパノル群(n=81)は -2.00 mg/dL(95% CI: -2.28 to -1.72)、プラセボ群(n=85)は -0.24 mg/dL (95% CI -0.52 to 0.04)、群間差は -1.76 mg/dL(95% CI: -2.16 to -1.37)であり、統計学的有意差を認めた($p < 0.0001$)。

最後の RCT は米国の 46 施設で実施された海外第 III 相二重盲検並行群間プラセボ対照 RCT である[19]。当該研究では、上記 RCT 同様 1 種類以上のリン吸着薬で治療中の成人血液透析患者を対象とした。介入群に内服中のリン吸着薬に加えテナパノル 30 mg を 1 日 2 回経口投与した。治療開始 2 週間以内は血清リン濃度と消化管忍容性に基づき 10 mg または 20 mg に減量可能とし、反対に 10 mg から 20 mg、20 mg から 30 mg への増量も可能とした。比較対照群は内服中のリン吸着薬に加えプラセボ内服とした。主要評価項目をベースラインからの血清リン値の変化量とした。結果、テナパノル群(n=116)は -0.84 mg/dL、プラセボ群(n=119)は -0.19 mg/dL、群間差は -0.65 mg/dL(95% CI: -1.01 to -0.29)であり、統計学的有意差を認めた($p < 0.001$)。

全ての RCT で、テナパノル+既存のリン吸着薬はプラセボ+既存のリン吸着薬と比較して統計学的有意な血清リン濃度低下効果を認めた。したがって、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、テナパノル+既存のリン吸着薬の既存のリン吸着薬に対する追加的有用性が示されていると評価した。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR に基づいて、テナパノルの追加的有用性を評価した。結果を表 2-4-1、2-4-2 に要約する。

表 2-4-1 分析対象集団(a)の追加的有用性に関する評価(血清リン濃度低下効果)

対象集団	未治療又は、治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者
介入	テナパノル
比較対照	鉄含有リン吸着薬
アウトカム	血清リン濃度低下効果
追加的有用性の有無	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☒ その他(複数の RCT の結果および製造販売業者が実施した MAIC)
追加的有用性の有無を判断した理由	製造販売業者は、当該集団において血清リン濃度低下効果に関する追加的有用性の評価結果を提出しなかったが、公的分析からの照会により、MAIC の結果が示された。これによると、テナパノルと比較した時の血清リン濃度の変化量は、クエン酸第二鉄に対し(95% CI:)、スクロオキシ水酸化鉄に対し(95% CI:)と、テナパノルで優れる傾向が示されたが、統計学的有意な差は認められなかった。 公的分析の SR では、製造販売業者と同様にテナパノルと鉄含有リン吸着薬を直接比較した RCT は特定されなかったが、テナパノルとプラセボ、鉄含有リン吸着薬とプラセボをそれぞれ比較した RCT が特定された。RCT 間の異質性が高かったため NMA 等の間接比較は実施せず、個々の RCT をもとに追加的有用性を評価した。その結果、各標準用量(テナパノル 30 mg 1 日 2 回投与、クエン酸第二鉄 2 g 1 日 3 回投与)において血清リン濃度の変化量の差は点推定値に基づくクエン酸第二鉄で優れる傾向にあった(テナパノルで-1.5~-1.9 mg/dL、クエン酸第二鉄で-2.3~-4.1 mg/dL)。

	また、製造販売業者が MAIC に用いた試験および 7791-004 試験の患者背景と血清リン濃度の低下度を比較したところ、7791-005 試験のみ他の試験とベースラインの血清リン濃度における差異が大きく、7791-004 試験と鉄含有リン吸着薬の試験の患者背景はおおむね均質であった。そこで 7791-004 試験の結果を参照すると、血清リン濃度の低下度についてテナパノルが鉄含有リン吸着薬よりも優れる傾向は認められなかった。 テナパノルが優れる傾向を示す MAIC の結果は不確実性が大きい一方、単純な点推定値の比較でも不確実性が想定されるため、いずれかが優れることを結論付けることは困難であると考えられた。以上より、現状のエビデンスでは血清リン低下効果に関し、テナパノルの鉄含有リン吸着薬に対する追加的有用性は示されていないと判断した。
--	--

表 2-4-2 分析対象集団(b)の追加的有用性に関する評価

対象集団	既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者
介入	テナパノル+既存のリン吸着薬
比較対照	プラセボ+既存のリン吸着薬
アウトカム	血清リン濃度低下効果
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☒ その他(複数の RCT の一貫した結果)
追加的有用性の有無を判断した理由	公的分析では、製造販売業者の評価で特定された RCT に加え、テナパノル+既存のリン吸着薬とプラセボ+既存のリン吸着薬を直接比較した RCT を 2 件特定した。各 RCT はベースラインの患者背景因子に異質性が存在したため、NMA ではなく個々の RCT の結果に基づく追加的有用性評価を行った。その結果、全ての RCT でテナパノル+既存のリン吸着薬は既存のリン吸着薬に対して統計学的有意なベースラインからの血清リン値の変化を認めた。

	以上より、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、テナパノル+既存のリン吸着薬のプラセボ+既存のリン吸着薬に対する追加的有用性が示されたと評価した。
--	--

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

分析対象集団(a) 未治療又は、治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者

得られたデータに基づくと、テナパノルは鉄含有リン吸着薬に対し

- ☐ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☒ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

一方で、テナパノル単剤の維持投与量に必要な錠数が少ないことは薬事承認上の用法・用量からも想定されるため、服薬負担の軽減に関する不確実性を費用対効果評価でも検討することとした。

分析対象集団(b) 既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者

得られたデータに基づくと、テナパノル+既存のリン吸着薬はプラセボ+既存のリン吸着薬に対し

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 分析対象集団(a)におけるクエン酸第二鉄と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者が実施した分析対象集団(a)についての費用効果分析は、決定樹モデルによる short-term phase と、マルコフモデルによる long-term phase の 2 つの phase で構成された分析モデルを用いて行われた。まず short-term phase の決定樹モデルではテナパノル群とクエン酸第二鉄群のそれぞれで血清リン濃度分布移行(5 mg/dL 未満、5 mg/dL 以上 6 mg/dL 未満、6 mg/dL 以上 7 mg/dL 未満、7 mg/dL 以上)を定義した。次に long-term phase のマルコフモデルでは、short-term phase で移行したそれぞれの血清リン濃度で層別化し、3 つの健康状態(生存、心血管イベント[心不全、心筋梗塞、脳卒中]、死亡)を定義した(図 3-1-1)。

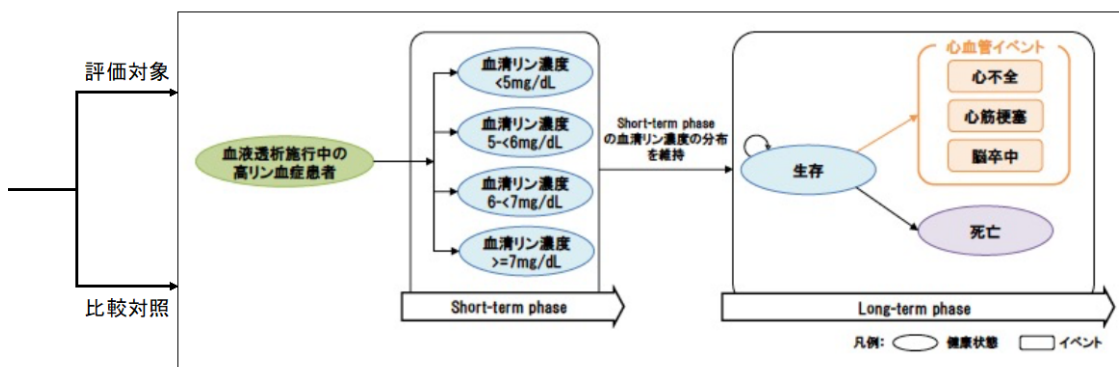


図 3-1-1 モデル構造(製造販売業者報告書[24]の図を改変)

本分析では、short-term の血清リン濃度移行率、long-term phase の生存から死亡、および心血管イベントから死亡の状態移行は既存のエビデンスに基づき血清リン濃度ごとに確率を設定した。心血管イベント発生後の死亡への推移は、基本分析では生存から死亡への推移確率と同等と設定された。分析期間は、short-term phase は臨床専門家の意見に基づき 8 週間、long-term phase はガイドライン[1]に基づき生涯、1 サイクル 1 年とした。

製造販売業者は本分析を行うにあたり、以下の仮定を設定した。

- テナパノルとクエン酸第二鉄で short-term phase の血清リン濃度移行率は同等である。そのため各状態移行確率は 2 群で差はない。
- long-term phase の QOL 値は、服用している高リン血症治療薬の錠数で影響を受ける。したがって、効果の差は服薬負担の QOL 値のみで規定される。
- 服薬負担の QOL 値は製造販売業者が実施した、■■■■名の日本人一般集団を対象としたビ

ニエット研究に基づいた。当該研究では服薬量と1日に飲用できる水分(■ mL)のうち内服に使用する量が異なる複数の設定でビニエットを作成し、TTO法によりQOL値を推定した(表3-1-1-1)。QOL値は服薬負担(錠数)が増すほど低い値となることが示されており、服薬負担に応じた差分をとることで、服薬負担の増加に伴うQOL値の低下が設定されている。後述の通りlong-term phaseにおいてテナパノルは計6錠、クエン酸第二鉄は計12錠服用する設定のため、6錠の■、12錠の■からQOL値の低下分を設定した。

- short-term phaseではリン吸着薬としてそれぞれテナパノルまたはクエン酸第二鉄を内服開始し、投与8週時点で内服量は定常状態に達する。テナパノルは1日2回、1回5mgで投与開始し、4週目で1日2回、1回10mg/回、8週目で1日2回、1回20mg/回に増量する。内服量は2錠/日である。一方クエン酸第二鉄は1日3回、1回500mgを開始用量とし、8週目で2750mg/日に増量するとした。最終内服量は11錠/日である。
- long-term phase移行の際にはshort-term phaseのテナパノルおよびクエン酸第二鉄に加え、7791-007試験[9]に基づき他のリン吸着薬の内服を開始すると設定した。併用開始錠数はテナパノル群で4錠、クエン酸第二鉄群で1錠とした。これらの数値は、当該試験の試験開始時または試験開始50週後の総服薬錠数と、個々の薬剤の維持投与量に必要な錠数の差を求めることで設定されている。すなわち、テナパノル群では当該試験終了時の総服薬錠数5.1錠を切り上げた6錠と、維持投与量に必要な2錠の差4錠を適用しており、クエン酸第二鉄群では当該試験開始時の総服薬錠数11.4錠を切り上げた12錠と、維持投与量に必要な11錠の差1錠を適用した。

高リン血症治療の薬剤費、管理費は、標準的な診療プロセスに基づく積み上げで算定した。関連する医療資源消費項目と消費量は、■により特定した。本分析の分析対象集団は透析患者であるが、分析ガイドライン[1]に準じて透析に関わる費用は管理費用には組み入れなかった。心血管イベント発生による治療費は、文献を参照し設定した。

製造販売業者が実施した費用効果分析のうち、分析対象集団(a)に関連する手法を表3-1-1-2に示す。

表 3-1-1-1 製造販売業者による QOL 値の調査結果

服薬負担	平均値(95%信頼区間)	仮想的な健康状態の説明
2 錠	■ (■ - ■)	● 毎日飲み薬を1日2回、1回1錠飲みます。 ● 合計で毎日2錠飲みます。 ● お薬を飲むために1日に飲むことができる水分量 ■ mLのうち■ mLを使用します。

3錠	■■■■ (■■■■ - ■■■■)	● 毎日飲み薬を1日3回、1回1錠飲みます。 ● 合計で毎日3錠飲みます。 ● お薬を飲むために1日に飲むことができる水分量 ■■■■ mLのうち■■■■ mLを使用します。
6錠	■■■■ (■■■■ - ■■■■)	● 毎日飲み薬を1日3回、1回2錠飲みます。 ● 合計で毎日6錠飲みます。 ● お薬を飲むために1日に飲むことができる水分量 ■■■■ mLのうち■■■■ mLを使用します。
9錠	■■■■ (■■■■ - ■■■■)	● 毎日飲み薬を1日3回、1回3錠飲みます。 ● 合計で毎日9錠飲みます。 ● お薬を飲むために1日に飲むことができる水分量 ■■■■ mLのうち■■■■ mLを使用します。
12錠	■■■■ (■■■■ - ■■■■)	● 毎日飲み薬を1日3回、1回4錠飲みます。 ● 合計で毎日12錠飲みます。 ● お薬を飲むために1日に飲むことができる水分量 ■■■■ mLのうち■■■■ mLを使用します。
24錠	■■■■ (■■■■ - ■■■■)	● 毎日飲み薬を1日3回、1回8錠飲みます。 ● 合計で毎日24錠飲みます。 ● お薬を飲むために1日に飲むことができる水分量 ■■■■ mLのうち■■■■ mLを使用します。
36錠	■■■■ (■■■■ - ■■■■)	● 毎日飲み薬を1日3回、1回12錠飲みます。 ● 合計で毎日36錠飲みます。 ● お薬を飲むために1日に飲むことができる水分量 ■■■■ mLのうち■■■■ mLを使用します。

表 3-1-1-2 分析対象集団(a)における製造販売業者による費用効果分析の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
分析対象とする集団	血液透析施行中の高リン血症患者	4、33
シミュレーション開始 時点での患者の年 齢と性別	日本透析医学会が報告した「我が国の慢性透 析療法の現況」[25]の透析患者全体の平均年 齢および男女比に基づき、年齢 70 歳、男性割 合 66.6%と設定	34、36
比較対照	クエン酸第二鉄	4、34、35

分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ	4、18
分析期間	生涯(60 年)	4、18
モデルサイクル	60 サイクル	34
割引	費用、効果ともに年率 2%で現在価値に割引換算して計算	4、18、34
使用ソフトウェア	Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO	62
シミュレーションの種類	short-term phase で決定樹モデルを、long-term phase でマルコフモデルを適用したコホートシミュレーション	33
モデルで検討した健康状態	short-term phase: 「血清リン濃度 5 mg/dL 未満」、「血清リン濃度 5 mg/dL 以上 6 mg/dL 未満」、「血清リン濃度 6 mg/dL 以上 7 mg/dL 未満」、「血清リン濃度 7 mg/dL 以上」の合計 4 つの健康状態 long-term phase: 4 つの血清リン濃度で層別化された「生存」、「心血管イベント」、および「死亡」の合計 4 つの健康状態	33
血清リン濃度の分布割合	7791-007 試験を根拠に評価対象技術、比較対照技術とも同値が設定された。 5 mg/dL 未満:42.65% 5 mg/dL 以上 6mg/dL 未満:35.78% 6 mg/dL 以上 7mg/dL 未満:16.67% 7 mg/dL 以上:4.90%	34、37
心血管イベント発生率と血清リン濃度毎のリスク比	文献を根拠に以下が設定された。 - 心不全: 7%/年 - 心筋梗塞: 9.71/1,000 人年 - 脳卒中: 55.3/1,000 人年 さらに血清リン濃度毎の心血管イベント発生に対するリスク比を、文献を根拠に設定した。 5 mg/dL 未満: 0.673 5 mg/dL 以上 6mg/dL 未満: 0.971	35、38

	6 mg/dL 以上 7mg/dL 未満: 1.145 7 mg/dL 以上: 1.204	
死亡率と血清リン濃度毎のリスク比	文献を根拠に死亡率を 7.86%/年と設定した。さらに血清リン濃度毎の死亡率に対するリスク比を、文献を根拠に設定した。 5 mg/dL 未満: 0.880 5 mg/dL 以上 6mg/dL 未満: 0.934 6 mg/dL 以上 7mg/dL 未満: 0.991 7 mg/dL 以上: 1.370	35、39
QOL 値	文献を根拠にベースラインの透析患者の QOL 値を 0.772、また製造販売業者が実施したビニエット調査を根拠に服薬負担が増加することにより低下する QOL 値を-0.036 と設定した。 さらに文献を根拠に心血管イベント発生時の QOL 値の低下を以下のように設定した。 - 心不全: -0.036 - 心筋梗塞: -0.073 - 脳卒中: -0.265	35、40
費用	高リン血症治療の薬剤費、管理費は、標準的な診療プロセスに基づく積み上げで算定した。薬剤費および管理費は 2024 年 6 月時点の薬価を使用した。 - テナパノル 5 mg: 3,290 円/週 - テナパノル 10 mg: 4,830 円/週 - テナパノル 20 mg: 7,140 円/週 - クエン酸第二鉄 500 mg: 3,080 円/週 また long-term phase において本剤と併用するリン吸着薬の薬剤費は、10 名の臨床専門家に対する聞き取り調査に基づき算出した。 - 既存のリン吸着薬: 1,512 円/月	35、36、41、42、43

	心血管イベント発症時の費用は文献から引用した。 - 心不全: 770,428 円 - 心筋梗塞(急性期): 2,156,290 円 - 心筋梗塞(慢性期): 75,036 円 - 脳卒中(急性期): 1,699,225 円 - 脳卒中(慢性期): 259,252 円	
--	--	--

製造販売業者による分析対象集団(a)における基本分析の結果は、以下の表 3-1-1-3 の通りである。

表 3-1-1-3 製造販売業者による分析対象集団(a)における費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テナパノル	7.579	0.355	11,659,936	1,339,414	3,769,893
クエン酸第二鉄	7.224		10,320,522		

3.1.2 分析対象集団(b)におけるプラセボ+他のリン吸着薬と比較した費用効果分析の概要

分析モデルの構造や基本的な各パラメータは、分析対象集団(a)と同じ設定となっている。分析対象集団(a)における分析との相違は以下のとおりである。

- short-term phase 終了時点の血清リン濃度分布割合を、テナパノル+既存のリン吸着薬群では 7791-005 試験の介入群から、プラセボ+既存のリン吸着薬群では 7791-005 試験の比較対照群から引用した。
- 低リン血症は高い心血管発生率および全死亡率に関連していることが複数の文献により示されている。しかし、リン吸着薬の管理が適切に行われている範囲では低リン血症死亡率に関連せず、血清リン濃度は心血管イベント発生、死亡ともに線形の関連をもつとした。この仮定に基づき、血清リン濃度分布毎の心血管イベント発生率と死亡率に 2 群で差が生じることで効果の優越性があることとした。
- テナパノルの投与量は 7791-005 試験の結果に基づき 10 mg を 1 日 2 回投与とした。
- 分析対象集団(a)よりも併用する既存のリン吸着薬は多いと仮定した。
- テナパノルは他のリン吸着薬と比較して 2 錠服薬錠数が多い。しかし、本分析においては服薬負担による QOL 値の低下は無いと仮定した。

製造販売業者が実施した分析のうち、分析対象集団(b)に関連する情報を表 3-1-2-1 に要約する。

表 3-1-2-1 分析対象集団(b)における製造販売業者による費用効果分析の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
血清リン濃度の分布 割合	7791-005 試験を根拠に評価対象技術、比較対照技術それぞれ異なる値が設定された。 テナパノル+既存のリン吸着薬群 5 mg/dL 未満: 67.12% 5 mg/dL 以上 6 mg/dL 未満: 20.55% 6 mg/dL 以上 7 mg/dL 未満: 9.59% 7 mg/dL 以上: 2.74% プラセボ+既存のリン吸着薬群 5 mg/dL 未満: 8.11% 5 mg/dL 以上 6 mg/dL 未満: 24.32% 6 mg/dL 以上 7 mg/dL 未満: 33.78% 7 mg/dL 以上: 33.78%	34、37、38
費用	高リン血症治療の薬剤費、管理費は、標準的な診療プロセスに基づく積み上げで算定した。薬剤費および管理費は 2024 年 6 月時点の薬価を使用した。 - フォゼベル 10 mg: 4,830 円/週 - 既存のリン吸着薬: 12,357 円/月	36、42

製造販売業者による分析対象集団(b)における基本分析の結果は、以下の表 3-1-2-2 の通りである。

表 3-1-2-2 製造販売業者による分析対象集団(b)における費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)

テナパノル+既存のリン吸着薬	7.706	0.753	11,117,986	2,570,429	3,414,644
プラセボ+既存のリン吸着薬	6.953		8,547,558		

3.1.3 分析対象集団(a)におけるクエン酸第二鉄と比較した費用効果分析に対する見解

公的分析のレビューの結果、製造販売業者が用いたモデルの構造や血清リン濃度に関する有効性、および費用パラメータの設定はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

3.1.3.1 分析対象集団(a)の比較対照技術について

製造販売業者は、分析対象集団(a)の比較対照技術をクエン酸第二鉄に設定した。その理由として、以下を挙げた。

- 各鉄含有リン吸着薬の優劣は明らかでないため、既存の鉄含有リン吸着薬のうちより 1 日薬価が安価なものを比較対照技術とする方針とした。
- 1 日あたりの薬価は添付文書の開始用量、最高用量に加え、クエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄の長期投与試験における最終投与時点の平均投与量(クエン酸第二鉄: 2,730 mg、スクロオキシ水酸化鉄: 1,281 mg)をもとに比較を行った[23,26]。その結果、添付文書の最高用量と長期投与試験における最終投与時点の平均投与量でクエン酸第二鉄が安価であった。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者が提示したスクロオキシ水酸化鉄の長期投与試験における最終投与時点の平均投与量は、ベースラインで内服していたリン吸着薬により異なる。さらに、製造販売業者はスクロオキシ水酸化鉄の薬価計算に 250 mg 錠規格の値を用いた。しかし、スクロオキシ水酸化鉄は 500 mg 製剤が販売されており、それを使用すると 1 日あたりの薬価が変化する(表 3-1-3)。
- long-term phase における比較対照群では、服用する高リン血症治療薬の総錠剤数が 12 錠となるように、既存のリン吸着薬が併用される。各高リン血症治療薬で血清リン濃度の維持に必要な投与量とその錠数は異なり、鉄含有リン吸着薬においてクエン酸第二鉄は約 11 錠、スクロオキシ水酸化鉄は 250 mg 錠であれば約 6 錠、500 mg 錠であれば約 3 錠のため、それぞれ既存のリン吸着薬が 1 錠、6 錠、9 錠併用されることになる。これにより、併用するリン吸着薬の 1 日あたりの薬価にも差が生じ、より安価なものの決定に影響を与える。しかし、いずれかの高リン血症治療薬から治療を開始し、その維持投与量に到達した後で併用するリン吸着薬の錠数が異なるという設定は、潜在的に開始時の高リン血症治療

薬の効果が異なることを仮定するものである。

- 追加的有用性並びに費用対効果評価いずれにおいても服薬負担の考慮が結果のキードライバーとなっているが、分析枠組み上は服薬負担を考慮せずに比較対照技術を定めている。クエン酸第二鉄に比較するとスクロオキシ水酸化鉄は、いずれの規格でも維持投与量に必要な錠数が少なく、剤形としてもチュアブル錠や顆粒剤のように通常の錠剤より服薬負担の少ない形態が存在するため、仮に服薬負担をアウトカムとして考慮する場合、スクロオキシ水酸化鉄が比較対照技術としてより妥当と考えられる。

表 3-1-3 長期投与試験における最終投与時点のスクロオキシ水酸化鉄平均投与量[23]およびスクロオキシ水酸化鉄の剤形ごとの薬価

	コホート全体	炭酸カルシウム 単剤	炭酸ランタン単剤	炭酸カルシウム＋ 炭酸ランタン併用
平均投与量	1,141 mg	1,108 mg	1,281 mg	1,482 mg
250 mg 製剤 (146.3 円/錠) での薬価	667.7 円	648.4 円	749.6 円	867.2 円
500 mg 製剤 (216.4 円/錠) での薬価	493.8 円	479.5 円	554.4 円	641.4 円

留意点の 1、2 点目も服薬負担と密接に関連するものの、これらをふまえて比較対照技術を選定するためには、個々の設定の妥当性を評価する必要がある。そこで公的分析では、追加的有用性の項の議論の通り、製造販売業者が服薬負担のみから評価を行っていることと、これに対する公的分析の一貫性を保つために、服薬負担のより少ないスクロオキシ水酸化鉄を比較対照技術として評価することが妥当であると考えた。

3.1.3.2 服薬負担をアウトカムとして考慮することについて

製造販売業者は、分析対象集団の追加的有用性を評価するアウトカムに服薬負担の軽減を設定し、費用効果分析においても服薬負担に応じて QOL 値に差が生じるよう設定されている。しかし、前述の通り服薬負担はプロセス指標であり、服薬負担を健康関連 QOL と結び付ける根拠が不足している。また、製造販売業者が実施した服薬負担の評価法に関して、以下のような懸念点が存在する。

- 製造販売業者は分析対象集団(a)のアウトカム指標を服薬負担に設定して SR を行ったが、クエン酸第二鉄に対する服薬負担の優越性を示す RCT を特定できなかった。そこで製造販

売業者は、7791-007 試験の前後比較結果に基づき、テナパノルはクエン酸第二鉄に対して追加的有用性ありと評価した。しかし、比較対照技術をスクロオキシ水酸化鉄とした場合、7791-007 試験の前後比較結果を外挿することは困難である。

- 7791-007 試験では EQ-5D-5L によって QOL 値を評価している。当該試験ではテナパノルへの切り替え前後で服薬負担が小さくなっていたにも関わらず、QOL 値は低下していた[24]。製造販売業者はこの結果をもとに EQ-5D-5L では服薬負担の QOL 値への影響を正しく評価できていないと結論づけている。しかし、その根拠は明確ではない。
- 販売業者は EQ-5D-5L が服薬負担の QOL に与える影響を正しく評価できていないとし、独自にビニエツ調査に基づく TTO 法で QOL 値を測定した。製造販売業者が提示したビニエツ法を精査すると、1名の回答者が服薬錠数の異なる複数のシナリオに回答を行っており、参照点が生じている可能性があった。すなわち、服薬錠数の少ないシナリオに回答した後で、多いシナリオに回答すると、より悪い状態を想起するよう誘導される懸念がある。これに対し製造販売業者は服薬錠数のシナリオをランダムに提示するなど調査の工夫を行っていると言及回答した[21]。しかし、当該手法は参照点によるバイアスを完全に排除しているとは言い難い。

以上を踏まえ、公的分析では製造販売業者のアウトカム指標の設定およびその分析手法はいずれも妥当ではないと判断した。そこで基本分析では、追加的有用性が示されていないものとしてスクロオキシ水酸化鉄との費用最小化分析を実施した。一方、テナパノル単剤の維持投与量に必要な錠数が少ないことは薬事承認上の用法・用量からも想定されるため、服薬負担の軽減に関する不確実性を費用効果分析での感度分析として検討することとした。

3.1.4 分析対象集団(b)におけるプラセボ+既存のリン吸着薬と比較した費用効果分析に対する見解

3.1.4.1 心血管疾患・死亡のパラメータについて

製造販売業者は、モデル上で心血管イベントの発生と死亡を考慮した分析を行った。その概要は以下の通りである。

- 生存から死亡、生存から心血管イベント発生の血清リン濃度別の遷移確率を、それぞれ透析患者の死亡率および心血管イベント(心不全、心筋梗塞、脳卒中)に、血清リン濃度別の死亡あるいは心血管イベント発生リスク比を乗じることで設定した。
- 死亡、心血管イベント発生のリスク比は、ともに文献(Goto らの医療経済評価研究[27])に基づき算出した。当該研究では血清リン濃度ごとの心血管イベント発生リスク、死亡リスクを設定し、いずれも線形の関連を示すという仮定を置いた。
- 当該研究では日本の透析患者大規模レジストリ(J-DOPPS)を使用した Kimata らの疫学研

究[28]を参照した。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- Goto らの医療経済評価研究では心血管イベント発生のリスク比として Kimata らの疫学研究を引用したが、Kimata らの研究には心血管イベントによる死亡のリスク比しか提示されていない。
- Goto らの医療経済評価研究と Kimata らの医療経済評価研究は血清リン濃度のカテゴリが異なる(Goto ら: 5 mg/dL 未満、5 mg/dL 以上 6 mg/dL 未満、6 mg/dL 以上 7 mg/dL 未満、7 mg/dL 以上。Kimata ら: 3.5 mg/dL 未満、3.5 mg/dL 以上 4.5 mg/dL 未満、4.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 未満、5.5 mg/dL 以上 6.5 mg/dL 未満、6.5 mg/dL 以上)。そのため Kimata らの研究の値から Goto らの研究のリスク比を再現できない。
- 近年の複数の疫学研究では低リン血症は心血管死亡、全死亡率とも上昇と関連を示しており、U-shape を示すことが知られる[29–31]。したがって、Goto らの線形の関連仮定は妥当ではない可能性がある。

これら留意すべき点について製造販売業者は、(1)低リン血症の死亡リスク上昇は低栄養を反映したものである可能性があること、(2)2024 年に報告された time-averaged model による分析を行った疫学研究[32]では全死亡は線形の関連を支持するものであることの 2 点を根拠に正当性を主張した[21]。

製造販売業者が心血管イベントではなく心血管死亡リスクを外挿したことに対する説明はなく、その点に関する懸念は残る。また、Kimata らの研究からどのようにパラメータを設定したかも明らかでなく、この点は分析方法として妥当でない。その一方で、血清リン濃度の区分に応じて心血管疾患・死亡のリスクを変動させる際には、(1)および(2)の考え方が本質的な論点となる。製造販売業者が設定したパラメータでは、血清リン濃度が低リン血症の水準まで低下した場合でもベネフィットが得られるが、これを心血管疾患・死亡のリスクの上昇を示すように修正すると、より血清リン濃度の低下が見込まれるテナパノル群において、獲得できる効果が縮小あるいは悪化することが想定される。したがって製造販売業者の分析方法に不確かな部分はあるものの、(1)(2)に関する説明いずれも、テナパノルの血清リン濃度低下効果と心血管イベント発生および死亡を考慮する分析モデルにおいては受け入れ可能と判断した。

3.1.4.2 透析医療費の取り扱いについて

製造販売業者は、透析医療費を生命予後の延長等により間接的に影響される非関連医療費と見なし、基本分析において管理費用として考慮していない。分析対象集団(b)では、群間で血清リン濃度の分布に差が生じ、コントロール達成患者がより多くなるテナパノル群では生存年数の延長が想定される。これに対し透析医療費を考慮すると、生存年数の延長に伴い費用が発生すると

考えられ、製造販売業者が実施したシナリオ分析でも、テナパノル群の費用対効果が悪化することが示されている(基本分析の ICER, 3,414,644 円/QALY; シナリオ分析の ICER, 7,652,285 円/QALY)。他国でも、高リン血症治療薬の評価時に、基本分析に透析医療費を含めないことは受け入れられている[33]。

公的分析でも、透析医療費を非関連医療費として管理費用に考慮しないことは妥当と考えた。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

☐ 特になし → 本節で終了

☒ あり → 以下に続く

☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- a) 分析対象集団(a)の比較対照技術について
- b) 服薬負担をアウトカムとして考慮することについて

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

該当なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 分析対象集団(a)の比較対照技術について

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
2.2	16-17	表 2-2

【報告書等の記述】

分析対象とする集団を分析対象集団 a とした場合は、クエン酸第二鉄(評価対象技術:本剤)を、分析対象集団 b とした場合は既存のリン吸着薬(評価対象技術:本剤+既存のリン吸着薬)を比較対照技術とした。

各分析対象集団における比較対照技術を選定した理由は以下の通りである。

- a. 当該分析対象集団において、既存のリン吸着薬は本剤により代替されることが想定され、中でも鉄含有リン吸着薬(クエン酸第二鉄、スクロオキシ水酸化鉄)は他のリン吸着薬と比較して有効性に優れることがネットワークメタアナリシス研究により示唆されている^[18]。ただし、各鉄含有リン吸着薬の優劣は明らかでないため、費用対効果の程度を考慮し、既存の鉄含有リン吸着薬のうち、より安価なものを比較対照とすることが分析前協議及び費用対効果評価専門組織において決定した。

そこで、表 2-2 に示す鉄含有リン吸着薬であるクエン酸第二鉄(商品名:リオナ)、及びスクロオキシ水酸化鉄(商品名:ピートル)の 1 日あたりの薬剤費について比較した結果、スクロオキシ水酸化鉄と比較してクエン酸第二鉄の 1 日あたりの薬剤費の方が安価であったため、分析対象集団 a の比較対照はクエン酸第二鉄とした。

表 2-2. 鉄含有リン吸着薬の概要(一部抜粋)

1 日あたりの薬剤費*	• 添付文書の開始用量 (1500mg/日): 440 円 • 添付文書の最高用量 (6000mg/日): 1740 円 • 長期投与試験 ^[19] における最終投与時点の平均投与量 (2730mg/日): 790 円	• 添付文書の開始用量 (750mg/日): 440 円 • 添付文書の最高用量 (3000mg/日): 1760 円 • 長期投与試験 ^[20] における最終投与時点の平均投与量 (1281mg/日): 880 円
-------------	---	--

【具体的な再分析の内容】

2.3 および 3.1.3.1 における議論の通り、製造販売業者の評価を総合すると、分析対象集団 (a) の比較対照技術の選定方法には課題がある。公的分析ではスクロオキシ水酸化鉄を比較対照技術として再分析を行った。

3.4.2 服薬負担をアウトカムとして考慮することについて

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.8	30-31	表 3-8-1

【報告書等の記述】

- 7791-007 試験の試験成績は以下の通りであった。
 - 投与後 52 週時点までの最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬と本剤の合計 1 日処方錠数の平均が、ベースライン時点のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した患者割合は 77.5%(158/204 例)、本剤への完全切替え(リン吸着薬 1 日処方錠数の平均がベースライン時点から 100%減少)を達成した被験者の割合は 45.6%(93/204 例)であった。
 - 高リン血症治療薬の 1 日平均処方錠数については、ベースライン時点における 11.4 錠から投与後 50 週の最終投与時点で 5.1 錠となり、約 6.3 錠減少し、薬剤体積量を 70.8%減少させた。
 - 血清リン濃度については本剤投与開始後 2 週時点にベースライン時点における血清リン濃度 ($5.24 \pm 0.96 \text{ mg/dL}$)から低下し、その後は徐々にベースライン時点の血清リン濃度値まで戻り、以降ベースライン時点の血清リン濃度付近で推移した(52 週時点におけるベースライン時点からの変化量: $-0.08 \pm 1.37 \text{ mg/dL}$)
- クエン酸第二鉄の長期投与試験において、クエン酸第二鉄は 2730mg/日(10.9 錠)の投与量で血清リン濃度を管理目標内にコントロールしていたことが報告されていた^[19]。
- クエン酸第二鉄の平均投与量(10.9 錠)は、7791-007 試験のベースライン時点における投与量(11.4 錠)に近似しており、両試験とも同程度の服薬負担で血清リン濃度を管理目標内にコントロールしていたことから、7791-007 試験のベースライン時点における治療の状態を、分析対象集団 a における比較対照であるクエン酸第二鉄による治療の状態として外挿可能であると考えられた。
- 以上のことから、7791-007 試験を根拠に、本剤はクエン酸第二鉄に対して服薬負担軽減効果において、追加的有用性ありと判断した。

【具体的な再分析の内容】

追加的有用性評価の項における議論の通り、分析対象集団(a)においてスクロオキシ水酸化鉄に対するテナパノルの追加的有用性は示されていない。そのため、公的分析では 1 日あたりの投与量を元にした 1 日薬価に基づく費用最小化分析を実施した。これは製造販売業者の実施した分析対象集団(a)に対する費用効果分析では服薬負担の QOL 値の差のみで効果の差を規定しているため、服薬負担に QOL 値の差がないとする費用最小化分析の場合、血清リン濃度の分

布とそれに伴う心血管イベント発生率が分析対象集団と比較対照技術で完全に一致するためである。テナパノルの 1 回あたり投与量は、7791-004 試験に基づくと平均が 15.9 mg、中央値が 20.0 mg とされており、7791-007 試験に基づくと平均が 17.4 mg、中央値が 20.0 mg とされていた。テナパノルは 1 日 2 回の投与が必要なため、1 回あたり投与量に最も近い規格である 20 mg 錠を 1 日 2 回服用する設定で 1 日薬価を計算した。スクロオキシ水酸化鉄の 1 日あたり投与量は、Koiwa らの RCT[14]を参照すると平均 1,403 mg であり、250 mg 錠であれば 6 錠分、500 mg 錠であれば 3 錠分に近似される。より保守的な比較を行うため、スクロオキシ水酸化鉄の薬価には 250 mg 錠の値を用いて 1 日薬価を計算した。以上の設定を表 3-4-2-2 にまとめる。

表 3-4-2-2 費用最小化分析の設定

群	1 日あたり投与量	用いた規格	1 錠あたり薬価
テナパノル	40 mg	20 mg 錠	510.9 円
スクロオキシ水酸化鉄	1,500 mg	250 mg 錠	146.3 円

また、服薬負担に関する不確実性を考慮するため、感度分析として費用効果分析も実施した。

製造販売業者の行った費用効果分析では、7791-007 試験に基づき、分析モデル上の long-term phase において以下のような仮定を置いた。

- テナパノル群はテナパノル 2 錠と既存のリン吸着薬 4 錠の計 6 錠を内服するが、比較対照技術群はクエン酸第二鉄 11 錠と既存のリン吸着薬 1 錠の計 12 錠を服用する。
- これら服薬錠数の差が総薬剤費用や服薬負担に由来する QOL 値の差を規定する。
- 服薬錠数の差に伴う QOL 値の差は製造販売業者が一般人を対象に実施したビニエットにより推定した値を用いる。

しかし、この製造販売業者の仮定には以下のような懸念点が存在する。

- スクロオキシ水酸化鉄には剤形としてチュアブル錠や顆粒が存在する。これら剤形の相違による服薬負担への影響が想定される。
- 製造販売業者が実施したビニエットを用いた TTO 法は先に述べた課題が存在する。
- さらに 7791-007 試験では試験前後で EQ-5D-5L で評価された QOL 値の改善が認められていないことから、ビニエットで推定された QOL 値の差の変化量には不確実性の存在が懸念される。
- スクロオキシ水酸化鉄はクエン酸第二鉄よりも平均服薬錠数が少なく、また併用する他の高リン血症治療薬の錠数も異なることが想定される。
- short-term phase で服用している薬剤に応じて、long-term phase で併用する既存の

リン吸着薬の錠数を変動させることは、潜在的に short-term で服用している薬剤の治療成績が異なることを仮定するものである。

- 治療成績が同一と仮定する場合でも、その後 long-term phase で併用する高リン血症治療薬の錠数が異なるかは明らかでない。

以上を踏まえ、公的分析では、long-term phase でスクロオキシ水酸化鉄に併用する他の高リン血症治療薬の錠数がテナパノルと同じになる条件下で、併用する他の高リン血症治療薬の薬剤費の差分を 0 とし、服薬負担により生じる QOL 値の差分を 0 から -0.036 の範囲で変動させる感度分析を実施した。

再分析の設定は製造販売業者が実施したスクロオキシ水酸化鉄を比較対照としたときの分析対照集団(a)の費用効果分析[21]を参照した。製造販売業者の設定した仮定と、それを踏まえた感度分析における設定は以下の通りである。

- 製造販売業者は分析対象集団(a)の比較対照技術を選定する際に、スクロオキシ水酸化鉄の長期投与試験の結果を踏まえその維持投与量を 1,500 mg/日とした。再分析においても同用量を使用するとした。
- 併用する既存の高リン血症治療薬の薬剤費について、テナパノル群とスクロオキシ水酸化鉄群で差が 0 となるよう、便宜的に両群とも 0 錠併用することとした。
- 製造販売業者は比較対照技術の選定時に、スクロオキシ水酸化鉄 250 mg を使用すると仮定し、服薬錠数を 6 錠/日とした。服薬負担が論点であることをふまえ、感度分析では 500 mg 製剤(3 錠/日)を使用する場合と 250 mg 製剤(6 錠/日)を使用する場合の双方を考慮した。このため、テナパノルは 2 錠/日の服用錠数となることから、スクロオキシ水酸化鉄とは 1 錠/日または 4 錠/日の服薬負担の差が想定される。
- 服薬負担に伴う QOL 値の低下について、製造販売業者が基本分析で用いた -0.036(総服薬錠数に 6 錠分の差があるときの QOL 値の差)から、差を認めない 0 の範囲で変動させることを考え、その間の -0.030、-0.020、-0.013(総服薬錠数に 3 錠分の差があるときの QOL 値の差)、-0.010 とともに値を変動させた。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

- ・ 分析対象集団(a)に対して実施した分析

- ☐ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
☒ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
☐ その他()

- ・ 分析対象集団(b)に対して実施した分析

- ☒ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
☐ その他()

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団ごとの基本分析の結果を示す。

分析対象集団(a) 未治療又は、治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、4-1-1-2 に示す。再分析の結果、テナパノルはスクロオキシ水酸化鉄に比較して 144 円の費用増加となった。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テナパノル	7.579	0.355	11,659,936	1,339,414	3,769,893
クエン酸第二鉄	7.224		10,320,522		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
テナパノル	1,022	144
スクロオキシ 水酸化鉄	878	

分析対象集団(b) 治療されており既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-3、表 4-1-1-4 に示す。再分析の結果、テナパノル+既存のリン吸着薬の ICER は 3,414,644 円/QALY であり、500 万円/QALY を下回った。

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テナパノル+既存のリン吸着薬	7.706	0.753	11,117,986	2,570,429	3,414,644
プラセボ+既存のリン吸着薬	6.953		8,547,558		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テナパノル+既存のリン吸着薬	7.706	0.753	11,117,986	2,570,429	3,414,644
プラセボ+既存のリン吸着薬	6.953		8,547,558		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

分析対象集団(a)は費用最小化分析を実施したため、本分析の対象とならない。また分析対象集団(b)も再分析の対象とした項目がないため、本分析の対象とならない。

4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

分析対象集団(b)について製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、一元感度分析を実施した。製造販売業者の感度分析において影響の大きかった上位 10 項目のパラメータ、及び割引率に関する結果を表 4-2-1 に示す。

表 4-2-1 分析対象集団(b)における一元論的感度分析の結果

パラメータ (ベースケース値)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER(円/QALY)の範囲	
	下限	上限		下限	上限
年齢	56 歳	84 歳	±20%(製造販売業者設定)	3,102,404	7,512,511
血清リン濃度別の死亡に対するリスク比, 血清リン濃度: <5 mg/dL	0.704	1.056	95% CI(製造販売業者設定)	2,670,202	6,123,987
血清リン濃度別の死亡に対するリスク比, 血清リン濃度: ≥7 mg/dL	1.096	1.644	95% CI(製造販売業者設定)	2,934,143	4,699,427
高リン血症治療の薬剤費, テナパノル錠 1 日 2 回、10 mg/回(円/週)	3,864 円	5,796 円	±20%(製造販売業者設定)	2,733,693	4,095,595
透析患者の QOL 値	0.618	0.926	±20%(製造販売業者設定)	2,865,721	4,223,681
血清リン濃度別の死亡に対するリスク比, 血清リン濃度: 6-<7 mg/dL	0.793	1.189	95% CI(製造販売業者設定)	2,998,306	4,247,528
血清リン濃度の分布割合(既存のリン吸着薬): ≥7 mg/dL	23.01%	44.56%	95% CI(製造販売業者設定)	2,984,227	4,092,496
血清リン濃度別の心血管イベントに対するリスク比, 血清リン濃度: <5 mg/dL	0.538	0.808	95% CI(製造販売業者設定)	2,978,410	3,863,163

血清リン濃度の分布割合(テナパノル +既存のリン吸着薬): <5mg/dL	56.35%	77.90%	95% CI(製造販売業者設定)	3,111,355	3,764,669
血清リン濃度の分布割合(既存のリン 吸着薬): <5 mg/dL	1.89%	14.33%	95% CI(製造販売業者設定)	3,140,750	3,738,819
割引率	0%	4%	分析ガイドライン	3,205,673	3,639,681

分析対象集団(a)では、製造販売業者が実施した費用効果分析の条件下のうち、比較対照技術をスクロオキシ水酸化鉄(500 mg 規格、250 mg 規格それぞれ)とし、併用する高リン血症治療薬の薬剤費の差分を 0 とした上で、服薬負担に伴う QOL 値の差を変動させたときの感度分析を実施した(表 4-2-2)。QOL 値の差を 0 としたとき、いずれの場合も費用増加となった。また、スクロオキシ水酸化鉄 500 mg 錠に対しては、テナパノルとの実服用錠数の差が 1 錠であるところ、3 錠分の QOL 値の差を設定した場合でも ICER は 1,000 万円/QALY 以上となった。スクロオキシ水酸化鉄 250 mg 錠に対しては、テナパノルとの実服用錠数の差が 4 錠であるところ、3 錠分の QOL 値の差を設定した場合では ICER が約 960 万円/QALY となり、それよりも大きい低下-0.020 または-0.030 を設定した場合ではそれぞれ約 630 万円/QALY、約 420 万円/QALY となった。

表 4-2-2 感度分析 服薬負担に伴う QOL 値の差を対象としたスクロオキシ水酸化鉄との比較

服薬負担に伴う QOL 値の差*	スクロオキシ水酸化鉄 500 mg 錠 に対する ICER(円/QALY)	スクロオキシ水酸化鉄 250 mg 錠 に対する ICER(円/QALY)
±0(±0 錠分の差)	費用増加	費用増加
-0.010	15,432,204	12,510,621
-0.013(+3 錠分の差)	11,870,926	9,623,554
-0.020	7,716,102	6,255,310
-0.030	5,144,068	4,170,207
-0.036(+6 錠分の差)	4,286,723	3,475,172

*-0.013/-0.036 は、製造販売業者が実施したビニエットによる QOL 値の調査結果に基づく値であり、それぞれ服用錠数に 3/6 錠分の差があるときの QOL 値の低下分を示している。製造販売業者の基本分析では、群間で 6 錠の服薬錠数の差があると設定しているため、-0.036 を用いて分析されている。

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし

4.4 分析結果の解釈

テナパノルの費用対効果評価に関するレビューおよび再分析の結果の解釈を、表 4-4-1 および 4-4-2 の通り要約する。

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	未治療又は、治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者
比較対照技術	スクロオキシ水酸化鉄
ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☐ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☒ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、テナパノールはスクロオキシ水酸化鉄と比較して 144 円の費用増加であることが示されたため。

表 4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	治療されており既存治療でコントロール不能な透析中の高リン血症患者
比較対照技術	既存のリン吸着薬

ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☒ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☐ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、テナパノル+既存のリン吸着薬はプラセボ+既存のリン吸着薬と比較して ICER が 3,414,644 円/QALY であることが示されたため。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、各分析対象集団の割合を我が国の疫学データ[25,34]に基づき推計し、報告している。製造販売業者は我が国の透析患者数 34.74 万人をもとに、分析対象集団(a)の患者数として、血清リン濃度が管理目標範囲内(66.2%)でかつリン吸着薬使用例(74.5%)を求め、集団(b)の患者数として血清リン濃度が管理目標上限(24.2%)でかつリン吸着薬使用例(82.6%)を求め、それぞれ 17.1 万人(71.2%)、6.9 万人(28.8%)と推計した。

しかし、分析対象集団(a)は未治療又は、治療されており既存治療でコントロール可能な透析中の高リン血症患者と定められており、未治療例を含みうるものである。また製造販売業者が推計した値は、既に何らかのリン吸着薬を使用している症例であることから、テナパノルへの切り替えを想定することになる。このような集団は将来的に、1 剤目、2 剤目と新たに薬剤を選択していく集団に置き換わりうる待機患者であることから、1 剤目の投与対象となりうる未治療を区別して推計から除くことは妥当でないと考えられた。

そこで公的分析では、分析対象集団(a)の患者数に血清リン濃度が管理目標上限(24.2%)でかつリン吸着薬未使用例(17.4%)の約 1.5 万人を加えて患者割合を推計し直し、集団(a)の患者割合として 72.8%、(b)の患者割合として 27.2%を用いることが適切であると考えた。

5. 参考文献

- [1] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版.
- [2] Inaba M, Une Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M, Akizawa T. Dose-response of tenapanor in patients with hyperphosphatemia undergoing hemodialysis in japan-A phase 2 randomized trial. *Kidney Int Rep* 2022;7:177–88. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.008>.
- [3] Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, Åstrand M, Johansson S, Knutsson M, et al. Effect of tenapanor on serum phosphate in patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1933–42. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016080855>.
- [4] Gan L, Xing L, Xu Y, Zhou L, Jiang H, Sun X, et al. Tenapanor in Chinese ESRD patients with hyperphosphatemia on haemodialysis: a randomised, phase 3 trial. *Clin Kidney J* 2024;17:sfad216. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad216>.
- [5] Lee C-T, Wu I-W, Chiang S-S, Peng Y-S, Shu K-H, Wu M-J, et al. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Nephrol* 2015;28:105–13. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0108-6>.
- [6] Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Sawada K, Kumagai Y. Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Nephrol* 2012;36:478–87. <https://doi.org/10.1159/000344008>.
- [7] Sprague SM, Weiner DE, Tietjen DP, Pergola PE, Fishbane S, Block GA, et al. Tenapanor as therapy for hyperphosphatemia in maintenance dialysis patients: Results from the OPTIMIZE study. *Kidney360* 2024;5:732–42. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000387>.
- [8] Akizawa T, Sato Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M. Effect of tenapanor on phosphate binder pill burden in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2021;6:2371–80. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.030>.
- [9] Koiwa F, Sato Y, Ohara M, Nakanishi K, Fukagawa M, Akizawa T. Long-term safety and decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase 3 open-label study in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Sci Rep* 2023;13:19100. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45080-9>.

- [10] Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JFE, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1037–46. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv006>.
- [11] Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann J, Rastogi A, Spinowitz B, et al. One-year efficacy and safety of the iron-based phosphate binder sucroferric oxyhydroxide in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1918–26. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw460>.
- [12] Sprague SM, Ketteler M, Covic AC, Floege J, Rakov V, Walpen S, et al. Long-term efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide in African American dialysis patients: Sucroferric oxyhydroxide in AA patients. *Hemodial Int* 2018;22:480–91. <https://doi.org/10.1111/hdi.12663>.
- [13] Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide and calcium carbonate in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2018;3:185–92. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.10.003>.
- [14] Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomized, open-label, multicentre, 12-week phase III study: Safety and efficacy of PA21 vs sevelamer. *Nephrology (Carlton)* 2017;22:293–300. <https://doi.org/10.1111/nep.12891>.
- [15] Liu J, Zuo L, Walpen S, Bernard L, Marty M, Enou M. Efficacy and safety of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer carbonate in Chinese dialysis patients with hyperphosphataemia: A randomised, open-label, multicentre, 12-week phase III study. *Nephron* 2024;148:22–33. <https://doi.org/10.1159/000531869>.
- [16] Perez L, You Z, Teitelbaum I, Andrews ES, Reddin R, Ramirez-Renteria L, et al. A 6-Month clinical practice pilot study of sucroferric oxyhydroxide on nutritional status in patients on peritoneal dialysis. *BMC Nephrol* 2022;23:245. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02878-5>.
- [17] Shigematsu T, Une Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M, Akizawa T. Therapeutic effects of add-on tenapanor for hemodialysis patients with refractory hyperphosphatemia. *Am J Nephrol* 2021;52:496–506. <https://doi.org/10.1159/000516156>.

- [18] Nitta K, Itoyama S, Ikejiri K, Kinoshita J, Nakanishi K, Fukagawa M, et al. Randomized study of tenapanor added to phosphate binders for patients with refractory hyperphosphatemia. *Kidney Int Rep* 2023;8:2243–53. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.003>.
- [19] Pergola PE, Rosenbaum DP, Yang Y, Chertow GM. A randomized trial of tenapanor and phosphate binders as a dual-mechanism treatment for hyperphosphatemia in patients on maintenance dialysis (AMPLIFY). *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1465–73. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020101398>.
- [20] 協和キリン株式会社. テナパノル（フォゼベル）に関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項への回答書 2024.
- [21] 協和キリン株式会社. テナパノル（フォゼベル）に関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項 その2への回答書 2024.
- [22] Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, et al. A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1053–60. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft483>.
- [23] Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2014;24:261–7. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.03.006>.
- [24] 協和キリン株式会社. 【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】に関する費用対効果評価 [第 1.0 版] 2024.
- [25] 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦, 星野純一, 谷口正智, 菊地勘., et al. わが国の慢性透析療法の現況. *日本透析医学会雑誌* 2023;56:437–536.
- [26] Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Akizawa T. Long-term assessment of the safety and efficacy of PA21 (sucroferric oxyhydroxide) in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: An open-label, multicenter, phase III study. *J Ren Nutr* 2017;27:346–54. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.02.007>.
- [27] Goto S, Komaba H, Moriwaki K, Fujimori A, Shibuya K, Nishioka M, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1375–84. <https://doi.org/10.2215/CJN.08841010>.
- [28] Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular

- mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 2007;11:340–8.
<https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2007.00190.x>.
- [29] Yoshida K, Mizukami T, Fukagawa M, Akizawa T, Morohoshi H, Sambe T, et al. Target phosphate and calcium levels in patients undergoing hemodialysis: a post-hoc analysis of the LANDMARK study. *Clin Exp Nephrol* 2023;27:179–87. <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02288-9>.
- [30] Yamada S, Tsuruya K, Taniguchi M, Tokumoto M, Fujisaki K, Hirakata H, et al. Association between serum phosphate levels and stroke risk in patients undergoing hemodialysis: The Q-cohort study. *Stroke* 2016;47:2189–96.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013195>.
- [31] Matsubara Y, Kimachi M, Fukuma S, Onishi Y, Fukuhara S. Development of a new risk model for predicting cardiovascular events among hemodialysis patients: Population-based hemodialysis patients from the Japan Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (J-DOPPS). *PLoS One* 2017;12:e0173468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173468>.
- [32] Goto S, Hamano T, Fujii H, Taniguchi M, Abe M, Nitta K, et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:637–47. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad213>.
- [33] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH common drug review. Pharmacoeconomic Review Report. Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) 2019.
- [34] 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 星野純一, 谷口正智, 常喜信彦, et al. わが国の慢性透析療法の現況 (2019 年 12 月 31 日現在). *日本透析医学会雑誌* 2020;52:579–632.