

審議結果報告書

平成 25 年 10 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リオナ錠 250mg
[一 般 名] クエン酸第二鉄水和物
[申請者名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 1 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 10 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年間、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 10 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] リオナ錠 250mg
[一 般 名] クエン酸第二鉄水和物
[申 請 者 名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 1 月 7 日
[剤形・含量] 1 錠中にクエン酸第二鉄水和物を無水物（クエン酸第二鉄）として 250mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]
分子式： $C_6H_8O_7 \cdot xFe \cdot yH_2O$
化学名：
（日 本 名） クエン酸鉄（Ⅲ）水和物
（英 名） Iron(III) citrate hydrate

[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 10 月 9 日

[販 売 名] リオナ錠 250mg
[一 般 名] クエン酸第二鉄水和物
[申 請 者 名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 1 月 7 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、機構は、血液透析施行中及び保存期の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する本剤の有効性は示され、また腹膜透析施行中の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する有効性は示唆されており、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

[用法・用量] 通常、成人には、クエン酸第二鉄として 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 6,000mg とする。

審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	リオナ錠 250mg
[一 般 名]	クエン酸第二鉄水和物
[申 請 者 名]	日本たばこ産業株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 1 月 7 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にクエン酸第二鉄水和物を無水物（クエン酸第二鉄）として 250mg 含有する錠剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	下記患者における高リン血症の改善 保存期及び透析中の慢性腎臓病患者
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	通常、成人には、クエン酸第二鉄として 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 6,000mg とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

慢性腎臓病（chronic kidney disease：以下、「CKD」）患者では、腎機能の低下と共に尿中へのリン排泄が徐々に低下する。初期には副甲状腺ホルモンや線維芽細胞増殖因子-23 が代償的に上昇することでリン排泄が促進されるが、腎機能低下の進行によりリン排泄が高度に低下すると、高リン血症を呈するようになる。高リン血症状態が持続すると、二次性副甲状腺機能亢進症や異所性石灰化等が起き、QOL の低下（Kidney Int 69: 1945-1953, 2006）や心血管イベントの発現（Am J Kidney Dis 31: 607-617, 1998）等に繋がる危険性が指摘されており、また高リン血症と死亡リスクの関連性も報告されている（透析会誌 45: 301-356, 2012、J Am Soc Nephrol 16: 520-528, 2005）。このような背景から、日本透析医学会が発行した「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（透析会誌 45: 301-356, 2012）では、保存期及び透析中の CKD 患者において血清リン濃度を適切にコントロールすることが推奨されている。

現在、CKD 患者における高リン血症の治療は、食事指導によるリン摂取制限、透析によるリンの除去に加え、消化管からのリン吸収を抑制する経口リン吸着薬の投与が行われている。経口リン吸着薬としては、沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、ピキサロマー及び炭酸ランタン水和物が用いられているが、それぞれの薬剤の特性により、高カルシウム血症、便秘を主とする胃腸障害、長期投与時の組織蓄積の懸念等の問題点がある。また、現時点で保存期 CKD

患者に対し適応を取得している薬剤は限られている¹。そのため、保存期及び透析中の CKD 患者に適応でき、かつ安全性プロファイルが改善された高リン血症治療薬の開発が望まれている。

クエン酸第二鉄水和物（以下、「本剤」）は、消化管内での食事由来のリン酸と本剤に含まれる鉄が結合し難溶性の沈殿を形成することで、リンの吸収を抑制する経口リン吸着薬である。本剤はカルシウムを含有しないため、高カルシウム血症の懸念がなく、また非ポリマー性であるため、ポリマー性の経口リン吸着薬（セベラマー塩酸塩及びビキサロマー）での便秘や腸管穿孔等の重篤な胃腸障害の発現リスクが低いと考えられる。さらに、本剤は生体内必須金属元素である鉄を主成分としており、炭酸ランタン水和物服用時に懸念されるような生体内非必須金属元素の吸収に伴う安全性上の懸念は少ない。そのため、本剤は血清リン濃度の低下作用を有し、かつ安全性上の懸念が少ない新規経口リン吸着薬になり得ることが期待されたため、開発がなされた。

今般、申請者は、高リン血症を呈する保存期及び透析（血液透析、腹膜透析）中の CKD 患者を対象とした国内臨床試験等から、本剤の臨床的有用性が確認できたとして、製造販売承認申請を行うに至った。

なお、海外では Keryx Biopharmaceuticals 社により開発が行われているが、現時点で承認されている国はない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は、微褐色～褐色の粉末であり、外観・性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、pH 及び [REDACTED] について検討されている。原薬は、 [REDACTED] 状態の [REDACTED] を [REDACTED] と混ぜて製造されることにより、食品添加物等として市販されている一般的なクエン酸第二鉄と比較して、 [REDACTED] が [REDACTED]、 [REDACTED] が [REDACTED]。

原薬の化学構造は、組成分析、元素分析、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び ¹³C-NMR)、質量分析及び熱質量分析により確認されている。なお、原薬の分子式 (C₆H₈O₇·xFe·yH₂O) において、クエン酸と第二鉄のモル比 x 及びクエン酸と水のモル比 y は、共に一定の [REDACTED] を採らない。

2) 製造方法

原薬は、 [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。重要工程として、 [REDACTED] の製造工程及び [REDACTED] して [REDACTED] を得る工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応及び IR）、純度試験（重

¹ 2013 年 8 月現在、沈降炭酸カルシウム及び炭酸ランタン水和物

金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー〔HPLC〕）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー〔GC〕）、水分及び定量法（滴定終点検出法及びHPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であることが確認された。

＜表 1 原薬の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25℃	60%RH	アルミニウム袋内ポリエチレン袋	24 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	・ポリエチレンドラム（気密）	6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、気密容器に入れ、室温で遮光して保存するとき、24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 250mg（クエン酸第二鉄水和物の無水物として 250mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 6000 が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は造粒・乾燥、整粒、混合、打錠、コーティング、包装・表示からなる工程により製造される。造粒、乾燥、打錠、コーティング、包装が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応）、純度試験（分解生成物〔HPLC〕）、製剤均一性、微生物限度、溶出性及び定量法（滴定終点検出法）が設定されている。

なお、審査の過程において、微生物限度が追加された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、未包装及び PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）シートで包装した一次包装製剤は光の影響を受けることが示されたが、PTP シートをアルミピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネート）袋に入れたものは光に安定であった。

＜表 2 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験 加速試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP・アルミピロー	24ヵ月
		40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP シートをアルミピロー袋に入れて、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ ヶ月まで継続予定である。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) アルミピロー開封後の安定性について

機構は、PTP シートで加湿条件下 3 ヶ月間保存した製剤の溶出試験結果において溶出率の低下が認められたことから、その原因について申請者に説明するよう求めると共に、アルミピロー開封後の保管方法に係る注意喚起等の必要性についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

加湿条件下 ■ ヶ月間保存した ■■■■■ の原薬について、■■■■■ 及び ■■■■■ が認められた。この原因として、■■■■■ に伴う ■■■■■ により ■■■■■ が変化し、■■■■■ ■■■■■ での ■■■■■ が生じた結果、■■■■■ に寄与する ■■■■■ が低下したことによるものと考えている。PTP シートで加湿条件下 3 ヶ月間保存した製剤についても、■■■■■ が認められていることから、同様に製剤中に含まれる ■■■■■ の ■■■■■ での ■■■■■ が生じたことに加え、■■■■■ ■■■■■ で生じた ■■■■■ の ■■■■■ により溶出率が低下したものと考えている。また、安定性試験成績を踏まえ、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存する旨を添付文書において注意喚起することとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 規格及び試験方法について

機構は、製剤の規格及び試験方法において、純度試験（分解生成物）の評価対象を原薬の分解生成物及び原薬と添加剤との反応による分解生成物のみとしていることについて、■■■■■ 及び ■■■■■ による ■■■■■ の結果、原薬中の ■■■■■ 由来の分解生成物（■■■■■、■■■■■、■■■■■）及び ■■■■■ 由来の分解生成物（■■■■■）が製剤中で増加する可能性が示唆されていることを踏まえ、評価対象を再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

原薬中の ■■■■■ 由来の分解生成物のうち、■■■■■、■■■■■ 及び ■■■■■

1) *in vitro* リン結合作用 (4.2.1.1-1 : 試験番号 ■B751PB01)

リン酸 40mmol/L 及び本剤 2.5mg/mL を含有する pH2 及び pH7 の反応液を室温で 1 時間振とうした後、pH を維持 (pH2→2、pH7→7) 又は変化 (pH2→7) させ⁴、再度室温で 1 時間振とうした。この反応液をろ過し、ろ液中のリン濃度を定量することで、本剤のリン結合量を算出した。各反応条件 (pH2→2、pH2→7、pH7→7) における本剤 1g 当たりのリン結合量 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 74±3、46±2 及び 4±2mg であった。

以上より申請者は、本剤はリン結合作用を有し、また *in vitro* 条件下においては、pH7 ではほとんどリン結合作用を示さないが、pH2 ではリン結合作用を示し、この作用は pH7 に変化させても 6 割程度が保持されることが示されたと説明している。

2) *in vivo* 試験

① リン吸収抑制作用 (4.2.1.1-2 : 試験番号 ■B751PA01)

正常雄性ラットに本剤を 0.3、1 若しくは 3% 含む食餌、又は炭酸カルシウムを 3% 含む食餌を 7 日間混餌投与⁵したときの、投与期間中の平均糞中リン排泄量、平均リン吸収量⁶、平均尿中リン排泄量及び投与終了日の血清リン濃度は表 3 のとおりであった。本剤は用量依存的に平均糞中リン排泄量を増加させ、本剤 3% 群では有意な増加が認められた。同様に本剤は用量依存的に平均リン吸収量及び平均尿中リン排泄量を減少させ、本剤 1 及び 3% 群では有意な減少が認められた。血清リン濃度については本剤 0.3 及び 1% 群では影響は認められなかったが、本剤 3% 群では有意な低下が認められた。

＜表 3 正常ラットにおけるリン吸収抑制作用＞

	例数	平均糞中リン排泄量 (mg/day)	平均リン吸収量 (mg/day)	平均尿中リン排泄量 (mg/day)	血清リン濃度 ^{a)} (mg/dL)
媒体対照群	9	176±17	78±6	24.5±3.6	9.4±0.4
本剤 0.3% 群	8	189±12	78±9	21.2±3.2	9.3±0.6
本剤 1% 群	9	195±19	61±8 ^{††}	11.2±2.3 ^{§§}	9.2±0.3
本剤 3% 群	9	207±19 ^{††}	37±7 ^{††}	0.6±0.4 ^{§§}	7.7±0.3 ^{††}
炭酸カルシウム群	9	213±11 ^{**}	43±7 ^{**}	0.3±0.3 ^{##}	7.5±0.7 ^{**}

平均値±標準偏差

a) 投与終了日における血清リン濃度

††: p<0.01 (v.s.媒体対照群: *Dunnett* の多重比較検定)、** : p<0.01 (v.s.媒体対照群: *Student* の *t* 検定)

§§ : p<0.01 (v.s.媒体対照群: *Steel* の多重比較検定)、## : p<0.01 (v.s.媒体対照群: *Welch* の検定)

以上より申請者は、本剤はリン吸収抑制作用を有することが示されたと説明している。

② 血清リン濃度低下作用 (4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-6: 試験番号 ■B751AD01 及び ■B751AD04)

アデニン誘発腎不全ラット⁷に本剤を 1% 若しくは 3% 含む食餌、又は炭酸カルシウムを 3%

⁴ pH の調整に伴い、反応液中のリン酸及び本剤濃度はそれぞれ 32mmol/L 及び 2.0mg/mL となっている

⁵ 各群の平均摂餌量と体重 (Day 8) から算出した平均投与用量 (mg/kg/day、平均値±標準偏差) は、本剤 0.3% 群 222±9 (鉄として 51±2)、本剤 1% 群 723±22 (鉄として 167±5)、本剤 3% 群 2,130±90 (鉄として 491±21)、炭酸カルシウム群 2,220±130 であった。なお、投与期間中の平均摂餌量及び体重について、各群間に大きな差は認められなかった。

⁶ リン摂取量 (各日の摂餌量から各被験薬含量を差し引いた量に媒体中のリン含有率を乗じた値) から各日の糞中リン排泄量を差し引いた値

⁷ ラットにアデニンを反復経口投与することで、アデニンが尿細管で不溶性の 2,8-ジヒドロキシアデニンとして結晶化して腎障害を生じ、高リン血症を呈する慢性腎不全モデル。本試験では、雄性ラットにアデニン 0.75% を含む食餌 (以下、「アデニン食」) を Day 1 から Day 22 まで混餌投与することにより、血清クレアチニン値及び血清リン濃度が上昇したため、腎不全に伴う高リン血症を呈していることが確認されている。

含む食餌を35日間⁸混餌投与⁹したときの、血清リン濃度は表4のとおりであった。本剤は用量に応じて、病態対照群で認められた血清リン濃度の上昇を抑制し、本剤1%群ではDay 29で、本剤3%群では全時点で有意な抑制効果が認められた。なお、本剤は病態対照群で認められた血清クレアチニン値の上昇及び血清1,25-(OH)₂ビタミンD濃度の低下に有意な影響を及ぼさなかった。

<表4 アデニン誘発腎不全ラットにおける血清リン濃度に対する作用>

	例数	血清リン濃度 (mg/dL)			
		Day 22 ^{a)}	Day 29	Day 43	Day 57 ^{b)}
正常対照群	7	9.8±1.4	8.7±0.7	7.9±0.7	8.3±1.4
病態対照群	9	14.7±1.7**	15.5±3.1##	11.1±1.2**	13.8±2.4**
本剤1%群	9	15.3±2.0	11.7±2.0††	9.2±2.5	13.1±6.2
本剤3%群	8	14.8±1.8	6.1±1.7††	5.8±1.5††	6.4±1.0§§
炭酸カルシウム群	7	15.5±1.7	2.1±1.2§§	3.0±1.1††	8.5±5.2§

平均値±標準偏差

a) 被験薬投与開始日、b) 被験薬投与終了日

** : p<0.01 (v.s.正常対照群 : Student の t 検定)

: p<0.01 (v.s.正常対照群 : Welch の検定)

†† : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Dunnett の多重比較検定)

§§ : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Steel の多重比較検定)

†† : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Student の t 検定)

§, §§ : p<0.05, p<0.01 (v.s.病態対照群 : Welch の検定)

以上より申請者は、高リン血症を呈する慢性腎不全モデルにおいて血清リン濃度の低下作用が認められたため、本剤は高リン血症状態において血清リン濃度の低下作用を有することが示されたと説明している。またその作用機序は、1) *in vitro* リン結合作用及び2) *in vivo* 試験 ①リン吸収抑制作用での検討結果から、消化管内で食事由来のリン酸と結合し、糞中へのリンの排泄を促進させることで、消化管からのリン吸収を抑制することに起因していると考察している。

③ 異所性石灰化に対する進展抑制作用 (4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4 : 試験番号 ■B751AD01 及び ■B751AD02)

上記②のアデニン誘発腎不全ラットにおける検討にて測定されたカルシウム×リン積(以下、「CaxP 積」)及び投与終了日 (Day 57) に採取された大動脈、腎臓及び心臓のカルシウム沈着量を測定した結果は表5のとおりであった。本剤は概ね用量に応じて、病態対照群で認められた CaxP 積の上昇を抑制し、本剤3%群では全時点で有意な抑制効果が認められた。心臓のカルシウム沈着量については各群間に有意な影響は認められなかった。腎臓及び大動脈のカルシウム沈着量は病態対照群で有意な増加が認められ、本剤群ではこの増加が抑制される傾向にあったが、有意差は認められなかった。

⁸ 被験薬の混餌投与は Day 22 から Day 57 の 35 日間実施され、最初の 7 日間はアデニン食で混餌投与され、以降の 28 日間は通常食で混餌投与された

⁹ 各群の平均摂餌量と体重 (Day 22 及び 57) から算出した平均投与用量 (mg/kg/day、平均値±標準偏差) は、本剤 1%群 461±55 (鉄として 106±12)、本剤 3%群 1,540±150 (鉄として 354±34)、炭酸カルシウム群 1,500±170 であった

＜表 5 アデニン誘発腎不全ラットにおける Ca×P 積及び各組織のカルシウム沈着量＞

	例数	Ca×P 積 (mg ² /dL ²)				カルシウム沈着量 (mg/g dry weight)		
		Day 22 ^{a)}	Day 29	Day 43	Day 57 ^{b)}	心臓	腎臓	大動脈
正常対照群	7	100±13	90±8	82±8	88±16	0.35±0.01	0.60±0.09	0.44±0.08
病態対照群	9	124±13**	130±22##	101±20#	99±24	0.43±0.13	7.17±7.11#	7.24±8.70#
本剤 1%群	9	127±13	110±20	90±19	105±23	0.38±0.06	1.98±1.08	0.86±0.77
本剤 3%群	8	123±16	65±18††	68±20††	72±13†	0.36±0.05	2.94±4.08	1.36±2.45
炭酸カルシウム群	7	122±15	25±14††	41±13††	83±48	0.31±0.04	1.54±1.21	0.42±0.08 [§]

平均値±標準偏差

a) 被験薬投与開始日、b) 被験薬投与終了日

** : p<0.01 (v.s.正常対照群 : Student の t 検定)、#、## : p<0.05, p<0.01 (v.s.正常対照群 : Welch の検定)

†, †† : p<0.05, p<0.01 (v.s.病態対照群 : Dunnett の多重比較検定)

++ : p<0.01 (v.s.病態対照群 : Student の t 検定)、§ : p<0.05 (v.s.病態対照群 : Steel の多重比較検定)、

また、大動脈における石灰化（鈣質沈着）を評価するため、投与終了日（Day 57）に採取された大動脈について、各染色法（コッサ染色及びヘマトキシリン・エオジン〈HE〉染色）を用いた病理組織学的評価¹⁰を実施した結果は表 6 のとおりであった。病態対照群では正常対照群と比較して両染色法で軽度以上の鈣質沈着所見が認められた個体数が多い傾向にあったが、有意差は認められなかった。本剤群では病態対照群と比較して両染色法での鈣質沈着所見の程度及び頻度がやや低下する傾向にあり、コッサ染色法での所見において本剤 1%群では有意であった。

＜表 6 アデニン誘発腎不全ラットにおける大動脈の鈣質沈着所見＞

	例数	コッサ染色陽性細胞					鈣質沈着 (HE 染色法)				
		-	±	+	2+	3+	-	±	+	2+	3+
正常対照群	7	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0
病態対照群	9	4	0	2	0	3	4	0	1	1	3
本剤 1%群	9	8	1	0	0	0	5	1	3	0	0
本剤 3%群	8	7	0	0	1	0	5	2	0	1	0
炭酸カルシウム群	7	7	0	0	0	0	3	2	2	0	0

- : 陰性、± : ごく軽度、+ : 軽度、2+ : 中等度、3+ : 重度

* : p<0.05 (v.s.病態対照群 : Fisher の直接確率検定)

以上より申請者は、異所性石灰化の指標である Ca×P 積の低下、大動脈及び腎臓におけるカルシウム沈着量の減少、大動脈における石灰化（鈣質沈着）の程度の軽減及び頻度の低下が認められたため、本剤は高リン血症に伴う異所性石灰化に対する進展抑制作用を有することが示されたと説明している。なお、心臓におけるカルシウム沈着量や大動脈標本における鈣質沈着所見について正常対照群と比較して病態対照群で有意な影響が認められなかった理由、及び一部を除き各組織におけるカルシウム沈着量や大動脈における鈣質沈着所見について本剤による有意な影響が認められなかった理由として、本モデルにおける個体差が考えられると考察している。

④ 二次性副甲状腺機能亢進症に対する進展抑制作用 (4.2.1.1-5 : 試験番号 ■B751AD03)

②のアデニン誘発腎不全ラットにおける検討にて測定された血清 intact PTH (以下、「iPTH」) 濃度の結果は表 7 のとおりであった。本剤は用量に応じて、病態対照群で認められた血清

¹⁰ コッサ染色は大動脈血管壁の内膜～中膜の血管平滑筋細胞及び隣接する弾性線維に沈着したカルシウム塩がコッサ反応により黒～褐色を呈した病巣を 5 段階で評価。HE 染色は大動脈血管壁の内膜～中膜の血管平滑筋細胞及び隣接する弾性線維への好塩基性顆粒状物質の沈着、並びにそれに伴う血管平滑筋細胞及び弾性線維の変性を 5 段階で評価。

iPTH 濃度の上昇を抑制し、本剤 3%群では全時点で有意な抑制効果が認められた。

＜表 7 アデニン誘発腎不全ラットにおける血清 iPTH 濃度＞

	例数	血清 iPTH 濃度 (pg/mL)			
		Day 22 ^{a)}	Day 29	Day 43	Day 57 ^{b)}
正常対照群	7	347.3±188.6	322.4±220.8	199.2±60.0	289.7±120.5
病態対照群	9	3,830.9±1,089.2 ^{##}	6,334.2±2,858.1 ^{##}	8,807.9±4,910.9 ^{##}	18,313.3±10,523.9 ^{##}
本剤 1%群	9	4,348.7±1,554.4	5,203.5±1,119.7	6,209.9±3,798.3	8,474.5±5,848.6
本剤 3%群	8	3,941.6±1,521.3	1,920.5±1,416.2 ^{§§}	1,118.9±850.1 ^{§§}	3,242.2±3,061.8 ^{§§}
炭酸カルシウム群	7	4,313.6±1,418.0	64.4±25.0 ^{§§}	48.0±84.0 ^{§§}	4,528.6±5,159.2 [§]

平均値±標準偏差

a) 被験薬投与開始日、b) 被験薬投与終了日

: p<0.01 (v.s.正常対照群 : Welch の検定)、§, §§ : p<0.05, p<0.01 (v.s.病態対照群 : Steel の多重比較検定)

また、副甲状腺の過形成を評価するため、投与終了日 (Day 57) に採取した副甲状腺の病理組織学的評価¹¹⁾の結果は以下のとおりであった。正常対照群ではごく軽度以上の所見は認められなかったが、病態対照群では 8/9 例 (ごく軽度 1 例、軽度 2 例、中等度 3 例、重度 2 例) にごく軽度以上の所見が認められ、有意な影響が認められた。本剤 1%群、3%群及び炭酸カルシウム群では、それぞれ、5/9 例 (ごく軽度 3 例、軽度 1 例、重度 1 例)、6/8 例 (ごく軽度 3 例、軽度 2 例、重度 1 例) 及び 2/7 例 (軽度 1 例、重度 1 例) に認められ、本剤投与により病態対照群で認められた副甲状腺の過形成所見の程度が軽減し、かつ頻度が低下する傾向が認められたが、有意な影響は認められなかった。

以上より申請者は、本剤は血清 iPTH 濃度の低下作用を示し、副甲状腺の過形成の程度の軽減及び頻度の低下作用が認められたため、本剤は高リン血症に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対する進展抑制効果を有することが示されたと説明している。なお、副甲状腺の過形成所見について本剤による有意な影響が認められなかった理由として、本モデルにおける個体差が考えられると考察している。

⑤ 腎性骨異常栄養症に対する進展抑制作用 (4.2.1.1-5 : 試験番号 ■B751AD03)

②のアデニン誘発腎不全ラットにおける検討において、投与終了日 (Day 57) に採取した大腿骨の病理組織学的評価¹²⁾の結果は表 8 のとおりであった。病態対照群では各所見について有意な影響が認められた。本剤の投与により病態対照群で認められた各所見の程度の軽減がそれぞれ認められ、本剤 1%群では多孔所見のみで有意であり、本剤 3%群ではいずれの所見でも有意な影響が認められた。

¹¹⁾ 副甲状腺の過形成を示す所見 (副甲状腺組織面積、周囲組織 (甲状腺) の圧排、細胞肥大等) を 5 段階で評価

¹²⁾ 多孔所見 (皮質骨内の空隙形成)、線維化所見 (皮質骨及び海綿骨の内骨膜の線維化病変)、類骨形成所見 (内骨膜の類骨形成) をそれぞれ 5 段階で評価

＜表 8 アデニン誘発腎不全ラットにおける大腿骨の病理組織学的評価＞

	例数	多孔					線維化					類骨形成				
		-	±	+	2+	3+	-	±	+	2+	3+	-	±	+	2+	3+
正常対照群	7	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0
病態対照群	9	0	0	0	4	5	0	0	0	5	4	0	1	2	0	6
本剤 1%群	9	1	2	1	5	0	0	3	1	4	1	1	1	3	2	2
本剤 3%群	8	2	3	1	2	0	1	5	0	2	0	0	0	2	5	1
炭酸カルシウム群	7	2	3	0	1	1	4	1	0	0	2	0	1	4	1	1

-: 陰性、±: ごく軽度、+: 軽度、2+: 中等度、3+: 重度

††: p<0.01 (v.s.正常対照群: Fisherの直接確率検定)

*, **: p<0.05, p<0.01 (v.s.病態対照群: Fisherの直接確率検定)

以上より申請者は、本剤投与により腎性骨異栄養症の指標である骨組織の多孔、線維化及び類骨形成の程度が軽減したことから、本剤は高リン血症に伴う腎性骨異栄養症に対する進展抑制効果を有することが示されたと説明している。

(2) 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験は実施されず、鉄化合物（クエン酸第一鉄ナトリウム、水酸化第二鉄・デキストリン・クエン酸錯体）を用いた一般薬理試験成績が参考資料として提出されている。また、クエン酸第一鉄ナトリウムと本剤の鉄の全身曝露量を比較した試験成績が提出されている。

1) 鉄化合物の一般薬理試験成績（4.2.1.3-1、4.2.1.3-2 及び 4.2.1.3-3 : 基礎と臨床 19: 577-587, 1985、基礎と臨床 9: 44-53, 1975 及び基礎と臨床 19: 588-592, 1985 〈以上、参考資料〉）

中枢神経系、心血管系、胃腸管系、腎/泌尿器系、その他（血液系）に対する作用がクエン酸第一鉄ナトリウムの一般薬理試験で、呼吸器系に対する作用が水酸化第二鉄・デキストリン・クエン酸錯体の一般薬理試験でそれぞれ検討されており、各試験の概要は表 9 のとおりであった。クエン酸第一鉄ナトリウムの最高用量（1,000mg/kg、鉄として約 100mg/kg）で認められた主な所見は、鉄による消化管への直接作用と考えられる所見であった。本剤の推定最大臨床用量（6g/day）を 60kg 体重換算した場合、鉄としての用量は約 25mg/kg/day であり、一般薬理試験で検討された鉄としての最大用量は推定最大臨床用量の約 4 倍であった。

なお、申請者は水酸化第二鉄・デキストリン・クエン酸錯体で認められた呼吸器系への影響については、鉄としての LD₅₀ 値（静脈内投与時、463mg/kg）を超える用量で認められたため、非常に高い用量で生じる変化であると考察している。

＜表 9 鉄化合物の一般薬理試験の概要＞

試験項目	動物種又は標本	投与経路	用量/濃度範囲 (mg/kg)	主な結果
中枢神経系				
一般行動、Grooming 行動、麻酔作用、痙攣拮抗作用、鎮痛作用、体温	マウス ラット	経口	100～1,000	影響なし
心血管系				
血圧、心拍数	ラット	経口	100～1,000	1,000mg/kg：投与 1-3 時間後に血圧 (10mmHg 前後) 上昇
呼吸器系 (本試験のみ、水酸化第二鉄・デキストリン・クエン酸錯体を使用)				
呼吸数	マウス	静脈内	80～700 (mg Fe/kg)	500mg Fe/kg 以上：呼吸数減少 700mg Fe/kg：強い呼吸困難により死亡例
胃腸管系				
各種薬剤 (ACh、BaCl ₂ 、His、5-HT) による収縮に対する作用、自発運動に対する作用	摘出平滑筋 (ラット、モルモット)	<i>in vitro</i>	10、100 (μmol/L)	100μmol/L：His 収縮の増強 (11%)
胃腸管内輸送能に対する作用	マウス	経口	100～1,000	1,000mg/kg：亢進
胃酸分泌に対する作用	ラット	経口	30～300	影響なし
消化管に対する作用	ラット	経口	100～1,000	100mg/kg：下痢 300mg/kg：下痢、胃粘膜糜爛 1,000mg/kg：下痢、胃粘膜糜爛、胃粘膜出血斑
胃粘膜に対する作用	ラット	経口	100、300	100mg/kg：腺胃部の浮腫 300mg/kg：軽度な出血斑
胃刺激による嘔吐	イヌ	経口	94.2、941.8	94.2mg/kg：下痢 941.8mg/kg：下痢、嘔吐
腎/泌尿器系				
尿量・尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻) 排泄	ラット	経口	100～1,000	300mg/kg：尿量増加、尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻) 排泄増加 1,000mg/kg：尿中電解質 (Na ⁺ 、Cl ⁻) 排泄増加
その他 (血液系)				
血液凝固 (ヘパラスチンテスト、カルシウム再加時間、線溶活性)、赤血球膜抵抗性	ウサギ	<i>ex vivo</i> (経口)	100～1,000	影響なし

ACh：アセチルコリン、BaCl₂：塩化バリウム、His：ヒスタミン、5-HT：セロトニン、mg Fe/kg：鉄としての用量

2) 本剤とクエン酸第一鉄ナトリウムの鉄の全身曝露の比較検討 (4.2.1.3-6：試験番号 ■156)

正常雄性ラットに、媒体 (注射用水)、本剤 450mg/kg (鉄として 104mg/kg) 又はクエン酸第一鉄ナトリウム 1,000mg/kg (鉄として 104mg/kg) が単回経口投与された。媒体群、本剤群及びクエン酸第一鉄ナトリウム群の血清鉄濃度 AUC_{0-24hr} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 4,765.9±595.8、7,435.7±553.5 及び 7,407.6±298.5μg・hr/dL であり、本剤群とクエン酸第一鉄ナトリウム群では同程度であった。また投与 24 時間後における肝臓中非ヘム鉄含量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 22.44±3.55、27.75±2.32 及び 39.14±4.45μg/g liver であり、本剤群ではクエン酸第一鉄ナトリウム群と比較し低かった。

以上より申請者は、鉄として同用量を経口投与したラットにおいて、本剤の鉄の全身曝露はクエン酸第一鉄ナトリウムと同等以下であったと説明している。

申請者は、以上の 1) 及び 2) の検討結果に加え、ヒトに 2 価鉄製剤と 3 価鉄製剤を経口投与した際の鉄の吸収性は 3 価鉄製剤の方が低いことが報告されていること (Arzneim Forsch/Drug Res 37: 107-112, 1987 等)、3 価鉄製剤 (塩化第二鉄) の経口投与時の鉄の吸収率はヒトよりもラットの方が高いことが報告されていること (Am J Clin Nutr 54: 723-728, 1991) も考慮し、3 価鉄製剤である本剤の全身曝露による影響を他の鉄化合物の一般薬理試験成績

から考察することは可能と考えたと説明している。

(3) その他の薬理試験

1) 副生成物 (■) が本剤の有効性及び安全性に与える影響 (4.2.1.3-4 及び 4.2.1.3-5 : 試験番号 ■B751PA01 及び ■026)

正常雄性ラットに ■ 含量が ■% の原薬ロット (Lot ■) 或いは ■% 以下の原薬ロット (Lot ■) を用いた本剤を 1% 又は 3% 含む食餌を 7 日間混餌投与¹³した結果、両原薬ロットで投与期間中の平均糞中リン排泄量の増加、平均リン吸収量、平均尿中リン排泄量及び投与最終日の血清リン濃度の低下が認められ、両原薬ロット間で大きな違いは認められなかった。また、投与最終日に血清中鉄関連検査値 (血清鉄濃度、不飽和鉄結合能、総鉄結合能、トランスフェリン飽和率) 及び肝臓中非ヘム鉄含量を測定した結果、両原薬ロット間で大きな違いは認められなかった。

以上より申請者は、本剤の有効性及び鉄としての全身曝露量について、原薬製造工程中の副生成物である ■ の含量による明らかな影響は認められなかったと説明している。

<審査の概略>

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察を踏まえると、本剤は消化管内で主に食事時のリン酸と結合し、糞中へのリンの排泄を促進させ、消化管からのリン吸収を抑制することで、腎機能の低下に伴い上昇する血清リン濃度を低下させることが期待できると判断した。また、本剤は血清リン濃度を低下させることにより、高リン血症の合併症である異所性石灰化、二次性甲状腺機能亢進症及び腎性骨異常栄養症の病態進展を抑制することが示唆されていることを確認した。

本剤を用いた安全性薬理試験は実施されていないが、本剤は鉄として吸収されること、今般提出された試験成績及び申請者の考察を踏まえると、他の鉄化合物を用いた一般薬理試験成績から本剤の安全性薬理作用は評価可能であり、下痢等の消化管への直接作用を除き、本剤が臨床使用時に中枢神経系、心血管系及び呼吸器系をはじめとした器官機能に対して望ましくない薬力学的作用を示すリスクは低いと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤に含まれる 3 価鉄イオンは腸管内で 2 価鉄イオンに還元された後、体内に吸収されることから、本剤の薬物動態に関して、新たに試験は実施されず、クエン酸第一鉄ナトリウム (以下、「SCF (II)」) 又は SCF (II) の [⁵⁹Fe] 標識体等の体内動態に関する公表文献が参考資料として提出された。また、本剤と併用される可能性のある薬剤との薬物動態学的薬物相互作用

¹³ 各群の平均摂餌量と体重 (Day 8) から算出した平均投与用量 (mg/kg/day、平均値±標準偏差) は、本剤 (Lot ■) 1% 群 594±19 (鉄として 130±4)、本剤 (Lot ■) 3% 群 1,820±80 (鉄として 400±16)、本剤 (Lot ■) 1% 群 658±28 (鉄として 134±6)、本剤 (Lot ■) 3% 群 2,030±50 (鉄として 413±11) であった

を検討するために *in vitro* 試験が新たに実施された。

なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験では雄性動物が用いられ、本剤の投与量等はクエン酸第二鉄水和物としての量で記載した。血清鉄濃度の測定には定電位クーロメトリー法、バゾフェナントロリン比色定量法が用いられ、 ^{59}Fe 標識体使用時における放射能測定には γ スペクトロメータが用いられた。

(1) 各動物種における SCF (II) 又は SCF (II) の ^{59}Fe 標識体の吸収 (4.2.2.2-1~3 : 基礎と臨床 19: 563-571, 1985、薬物動態 2: 3-10, 1987 及び基礎と臨床 20: 24-54, 1986 (以上、参考資料))

ラットに SCF (II) 30、100、300mg/kg 又は蒸留水 (対照群) を単回経口投与後 6 時間までの血清鉄濃度は、SCF (II) 群では、投与後 1~3 時間にかけて最高濃度 (約 330~370 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、平均値、以下同様) に達した後に減少した。一方、対照群では、約 110~150 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で推移した。

ウサギに SCF (II) 150、500mg/kg 又は蒸留水 (対照群) を単回経口投与後 24 時間までの血清鉄濃度は、SCF (II) 群では、投与 1 時間後に最高濃度 (150mg 群 : 254 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、500mg 群 : 323 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に達した後に減少した。一方、対照群では、約 150~210 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で推移した。

雌性イヌに SCF (II) 94.2mg/kg を空腹時単回経口投与したときの血清鉄濃度は投与後 1~6 時間まで約 340~380 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で推移した (投与前値 : 約 230 $\mu\text{g}/\text{dL}$)。同用量を食後単回経口投与したときの血清鉄濃度は、投与 1 時間後に最高濃度 (276 $\mu\text{g}/\text{dL}$) に達した後に減少し、投与 6 時間後には投与前値 (約 240 $\mu\text{g}/\text{dL}$) と同程度の値を示した。

イヌに SCF (II) 50、150、450mg/kg 又はゼラチンカプセル (対照群)¹⁴ を反復経口投与したときの血清鉄濃度について、初回投与日は、投与 1 又は 2 時間後に最高濃度 (50mg 群 : 約 330 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、150mg 群 : 約 440 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、450mg 群 : 約 430 $\mu\text{g}/\text{dL}$) を示した後に減少した。対照群では約 150~190 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で推移した。いずれの SCF (II) 群とも、反復投与 91 日後の血清鉄濃度は初回投与日と比較して低値で推移する傾向が認められた (投与 1 又は 2 時間後の血清鉄濃度は、50mg 群 : 約 190 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、150mg 群 : 約 350 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、450mg 群 : 約 340 $\mu\text{g}/\text{dL}$)。

ラットに SCF (II) の ^{59}Fe 標識体 0.75mg Fe/kg (鉄としての用量、以下同様) を単回経口投与したときの血液中放射能濃度は、投与 1 時間後に高値を示した後、投与 6 時間後まで低下し、その後上昇し投与 48 時間後に最高値を示した。その後、一旦低下したが、投与後 96 時間にかけて再び上昇した。血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、投与 12 時間後まで低下した後、投与後 24~48 時間にかけて再び上昇した¹⁵。

(2) ラットにおける SCF (II) の ^{59}Fe 標識体の分布 (4.2.2.3-1~4 : 薬物動態 2: 3-10, 1987、Pharma Medica 14: 19-24, 1996、薬物動態 10: 830-836, 1995 及び Trace Elements and Electrolytes 13: 167-171, 1996 (以上、参考資料))

ラットに SCF (II) の ^{59}Fe 標識体 0.075mg Fe/kg を単回経口投与後 1、3、24 及び 48 時

¹⁴ SCF (II) をゼラチンカプセルに充填して投与し、対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した

¹⁵ 血液中放射能濃度は赤血球中放射能濃度と同様の推移を示しており、赤血球中への ^{59}Fe の取り込みを反映していると考察されている。また、血漿中放射能の速やかな低下は、吸収された ^{59}Fe の速やかな組織移行を示し、その後の上昇は組織から血漿中への再分布によるものと考察されている。

間の各組織¹⁶における放射能濃度が検討された。肝臓、脾臓及び骨（骨髄を含む）について、最高濃度を示した時点における血液中放射能濃度に対する各組織中放射能濃度の比は、肝臓で約 2.2、脾臓で約 1.9 及び骨（骨髄を含む）では約 1.3 であったが、投与 48 時間後には、いずれの組織においても血液中放射能濃度を下回った。その他の組織の放射能濃度は、投与後 1～48 時間の各時点において、血液中放射能濃度よりも低値であった。

また、妊娠 18 日目のラットに SCF（Ⅱ）の [⁵⁹Fe] 標識体 0.75mg Fe/kg を単回経口投与後 3、6 及び 24 時間の各組織における放射能濃度が検討された。各時点の胎児、胎盤及び羊膜中の放射能濃度は、いずれも母体の血漿中放射能濃度よりも高く推移し、血漿中放射能濃度に対する胎児、胎盤及び羊膜中放射能濃度の比は、それぞれ 10.6～226.0、4.1～92.3 及び 4.7～71.5 であった。

授乳ラットに SCF（Ⅱ）の [⁵⁹Fe] 標識体 7.5mg Fe/kg を単回経口投与後 96 時間までの乳汁中放射能濃度は、投与 3 時間後に最高値を示し、そのときの乳汁／血漿中放射能濃度比は 0.77 であった。また、乳汁／血漿中放射能濃度比は投与 12 時間後に 8.1 と最高値を示し、その後減少傾向を示した。

(3) ラットにおける SCF（Ⅱ）の [⁵⁹Fe] 標識体の排泄（4.2.2.5-1：薬物動態 2: 3-10, 1987〈参考資料〉）

ラットに SCF（Ⅱ）の [⁵⁹Fe] 標識体 0.75mg Fe/kg を単回経口投与したとき、投与後 7 日間までに、尿中には総投与放射エネルギーの 0.33±0.12%（平均値±標準誤差、以下同様）、糞中には総投与放射エネルギーの 39.27±2.22%が排泄された。また、胆管カニューレラットに SCF（Ⅱ）の [⁵⁹Fe] 標識体 0.075mg Fe/kg を単回経口投与後 48 時間までの胆汁中には、総投与放射エネルギーの 0.05±0.02%が排泄された。

(4) 薬物動態学的薬物相互作用

1) *in vitro* 薬物相互作用（4.2.2.6-1 及び 4.2.2.6-2：試験番号 JT751PK003 及び JT751PK005）

人工胃液（pH1.2）に本剤 20mg/mL を溶解させた溶液 100mL に、臨床用量¹⁷の 18 種類の薬剤¹⁸をそれぞれ添加し、攪拌しながら 37°C で 1 時間インキュベーション後、目視により沈殿形成の有無を確認した結果、不溶性の沈殿が認められたのは、セフジニル、ベンセラジド塩酸塩及びレボドパであった。沈殿形成が認められなかった薬剤については、薬剤非添加群と薬剤添加群で溶液の状態に変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態について

¹⁶ 肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、脳、精巣、褐色脂肪、筋肉、骨（骨髄を含む）及び血液中の放射能濃度が検討された

¹⁷ 各薬剤の臨床用量（1 回用量）を 100mL の水で服用した場合の想定消化管内濃度と同濃度で反応させた

¹⁸ 国内用量反応試験（GBA2-1）で併用された薬剤（アムロジピンベシル酸塩、カルベジロール、ドキサゾシンメシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ファモチジン、ランソプラゾール、ロキソプロフェンナトリウム水和物、メトプロロール酒石酸塩、プラバスタチンナトリウム）、添付文書で鉄剤との相互作用が注意喚起されている薬剤（ベンセラジド塩酸塩、レボドパ）、又は本剤との相互作用により作用が減弱した場合、重大な転帰に至る可能性のある疾患に投与される薬剤であると申請者が判断した薬剤（ハロペリドール、一硝酸イソソルビド、メトトレキサート、ニコランジル、テオフィリン、バンコマイシン塩酸塩）が検討対象とされ、陽性対照としてセフジニルが選択された

機構は、本剤に含まれる3価鉄イオンは、還元され2価鉄イオンとして体内に吸収されると考えられることから、本剤の吸収後の薬物動態について、SCF (II) 及び SCF (II) の [⁵⁹Fe] 標識体に関する公表文献を参照することは可能と考える。

また、機構は、提出された *in vitro* 薬物相互作用試験成績から、既承認の経口鉄剤と異なる傾向は特段認められていないことを確認した。なお、申請者は、不溶性の沈殿が認められたセフジニル、ベンセラジド塩酸塩及びレボドパについて、本剤との併用により、これらの薬剤の吸収が低下し、作用を減弱させるおそれがあるため、添付文書にて注意喚起すると説明しており、機構は申請者の対応は適切と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験の成績が提出されたが、申請者が新たに実施した試験は反復投与毒性試験のみである。遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験に関する資料はクエン酸第二鉄についての公表論文並びに各種鉄化合物の安全性情報 (OECD が公表している高生産量化学物質の初期リスク情報 (SIDS Initial Assessment Report for SIAM 24, 2007年4月、以下、「OECD SIDS レポート」)) 等から構成されている。なお、鉄の各塩について固有の毒性はほとんどないと考えられており、本剤を構成するクエン酸についても初期リスク評価が OECD SIDS レポートにより公表されているが、毒性の懸念はないことが確認されている。

特に言及しない限り、本剤の毒性試験では雌雄動物が用いられ、また、本剤の投与量等はクエン酸第二鉄水和物としての量で記載した。

(1) 単回投与毒性試験

最大耐用量で反復経口投与試験を実施したため、単回投与毒性試験は実施されていない。本剤の概略の致死量はラット及びイヌにおける混餌反復投与毒性試験の成績から、それぞれ 3,500mg/kg (767mg Fe/kg) 及び 2,800mg/kg (613mg Fe/kg) を超えると判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット (4、13 及び 32 週間) 及びイヌ (4、16 及び 42 週間) における経口 (混餌) 投与試験が実施された。本剤投与による主な所見及び申請者の評価結果を以下に示す。申請者は本剤の主な毒性所見を①～③に大別し、これらは他の鉄化合物を経口投与したときの毒性所見と同様であり、本剤に特有と考えられる所見は認められなかったと考察している。なお、いずれの所見にも明らかな性差はみられず、毒性所見については、イヌで認められた肝臓における組織障害を除き、ラット及びイヌで類似していると考えられた。

① 鉄の過剰曝露に起因する変化 (ラット13及び32週間、イヌ16及び42週間)

赤血球系パラメータの増加、平均赤血球指数 (MCV、MCH及びMCHC)¹⁹の増加、網状赤血球数等の増加、鉄関連検査値の変動 (血清鉄、血清フェリチン値及びTSATの増加並びに

¹⁹ MCV : 平均赤血球容積、MCH : 平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC : 平均赤血球ヘモグロビン濃度

- TIBC及びUIBCの減少)²⁰、臓器・組織の鉄沈着（消化管、肝臓、脾臓、腎臓、リンパ節等）
- ② 鉄の過剰蓄積に起因する組織障害（イヌ16及び42週間）
肝臓における慢性炎症巣、細胆管の増生及び肝実質の線維化
- ③ 鉄の消化管局所への刺激²¹による消化器障害（ラット13及び32週間、イヌ4、16及び42週間）
泥状便／水様便、軟便、消化管粘膜における糜爛、炎症性変化、粘膜肥厚、杯細胞の過形成／腺サイズ²²増加等

その他、本剤の薬理作用に関連する変化として、血清リン濃度の上昇²³又は低下、尿中リン排泄量の顕著な減少、尿 pH のアルカリ化、尿中カルシウム排泄量の増加²⁴が認められた。また、消化管（盲腸を主とし、結腸／回腸にかけて検出）や胆嚢腔内の内容物中に黒色粒状物質²⁵が認められ、この物質は便の色調（暗色／黒色、灰色、橙色等）に影響したが、未吸収の本剤と考えられることから毒性学的意義のない変化と判断されている。

回復期間において、イヌで認められた肝臓における組織障害は回復性が認められず、42 週間混餌投与毒性試験では休薬後に病態が進行する傾向が認められた。その他の所見には、回復又は回復傾向が認められた。なお、臓器・組織の鉄沈着の所見にも完全な回復性は認められなかったが、変性や壊死等の変化を伴わないことから毒性学的意義のない変化と判断されている。

本剤の無毒性量は、ラット 32 週間混餌投与試験で 2,800mg/kg/日（約 647mg Fe/kg/日）及びイヌ 42 週間混餌投与試験で 400mg/kg/日（約 92mg Fe/kg/日）と判断されている。なお、体表面積換算によりヒトに本剤の最大臨床投与量である 6g/日（ヒト体重を 60kg として 100mg/kg/日；約 25mg Fe/kg/日）を投与したときの鉄過剰症における安全域を推定した結果、イヌで約 2 倍（49.8mg Fe/kg/日）、ラットでは約 4 倍（104.8mg Fe/kg/日）であった。一方、消化管の組織変化に関する無毒性量は、ラット 32 週間混餌投与試験で 500mg/kg/日（約 116mg Fe/kg/日）、イヌ 42 週間混餌投与試験で 2,000mg/kg/日（約 462mg Fe/kg/日）と判断されている。ラット及びイヌにおける本剤の推定消化管内局所濃度²⁶を指標に、ヒトに最大臨床投与量である 6g/日を投与したときの安全域を推定した結果、ラット及びイヌ共に約 8 倍であった。

1) ラット 4 週間混餌投与毒性試験（4.2.3.2-1：試験番号 ■-2965（参考資料））

ラットに本剤を 0、500、2,000 又は 3,500mg/kg/日（0、110、438 又は 767mg Fe/kg/日）となるよう 4 週間混餌投与した結果、2,000mg/kg/日以上以上の群で体重増加量の減少傾向、血清リン

²⁰ TSAT：トランスフェリン飽和度、TIBC：総鉄結合能、UIBC：不飽和鉄結合能

²¹ 遊離鉄イオンには胃腸粘膜に対する強い刺激性があることが知られている

²² 消化管粘膜における一連の病理組織学的変化は、本剤の局所刺激性に対する生体の適応反応と申請者は考察している

²³ ラットでのみ認められた所見。当該所見は、本剤の薬理作用による著しいリン吸収量の減少に伴う腎臓におけるリン再吸収の亢進及び骨吸収等によるリン貯蔵組織からのリン供給亢進に関連するものであり、特に毒性試験では採血前に一晚絶食させることによりリンの摂取が完全に断たれ、それによりリン貯蔵組織からのリン供給が一過性に急速に亢進している状態で採血されたため、血清リン濃度の上昇が認められたと申請者は考察している

²⁴ ラットでのみ認められた所見。当該所見は、リン貯蔵組織（骨）からのリン供給が絶食によりさらに亢進し、リンと共にカルシウムも血中に動員された結果、血清カルシウム濃度の恒常性を維持するために生じたものと申請者は考察している。

²⁵ プルシアンブルー染色（3 価鉄イオン検出法）に陽性であることから本態は 3 価鉄であること、Von Kossa 染色（カルシウム検出法）及び Brown and Brenn 染色（グラム細菌染色法）に不染であることからカルシウムあるいはバクテリアではないことが確認されている

²⁶ ラット：2.63mg/mL、イヌ：2.86mg/mL、ヒト：0.33mg/mL（動物及びヒトにおける本剤の 1 日投与量と胃、小腸及び大腸容積をもとに推定）

濃度の上昇、血清クロール濃度の低下、尿中リン排泄量の減少、3,500mg/kg/日群で尿素窒素及び総コレステロールの上昇、並びに血清カリウム濃度及び血清カルシウム濃度の低下が認められた。無毒性量は雌雄共に 3,500mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験及び 1 ヶ月回復試験 (4.2.3.2-2 : 試験番号 ■-2038)

ラットに本剤を 0、500、1,400 又は 2,800mg/kg/日 (0、110、307 又は 613mg Fe/kg/日) となるよう 13 週間混餌投与し、1 ヶ月間の回復性を検討した結果、500mg/kg/日以上群で黒色便²⁷、血清リン濃度の上昇、臓器・組織の鉄沈着²⁸ (盲腸、結腸、脾臓、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節)、結腸の粘膜上皮における杯細胞の過形成/腺サイズの増加、1,400mg/kg/日以上群で血清アルブミン濃度の低下、尿中リン排泄量の減少、尿 pH のアルカリ化、盲腸における粘膜肥厚、盲腸並びに結腸における粘膜上皮細胞の好塩基性変化²⁹及び炎症性細胞浸潤、2,800mg/kg/日群では平均体重及び体重増加量の低値、赤血球系パラメータの増加、平均赤血球指数の増加、網状赤血球数の増加、好中球及び好酸球数の増加³⁰、鉄関連検査値の変動、血清リン濃度の上昇、尿中カルシウム排泄量の増加、血清副甲状腺ホルモン (以下、「PTH」) 濃度の低下等が認められた。臓器・組織の鉄沈着を除き、休薬によりいずれの変化も回復又は回復傾向が認められた。無毒性量は雌雄共に 2,800mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 32 週間混餌投与毒性試験及び 1 ヶ月回復試験 (4.2.3.2-3 : 試験番号 ■-2120)

ラットに本剤を 0、500、1,000/1,400³¹又は 2,000/2,800³¹mg/kg/日 (0、約 116、231/323 又は 462/647mg Fe/kg/日) となるよう 32 週間混餌投与し、1 ヶ月間の回復性を検討した結果、500mg/kg/日以上群で黒色便²⁷、平均体重及び体重増加量の低値、平均血小板容積の増加、血清フェリチン値の上昇、UIBC の低値、血清リン濃度の上昇、尿中リン排泄量の減少、尿 pH のアルカリ化、臓器・組織の鉄沈着 (消化管〈特に結腸で高頻度〉、肝臓、脾臓、腎臓、腸間膜・縦隔リンパ節及び卵巣)、結腸における粘膜肥厚及び杯細胞の増加、1,000/1,400mg/kg/日以上群で軟便、肛門生殖器部周囲被毛の汚染、平均赤血球指数の増加、血小板及び好酸球数の増加、血清鉄濃度及び TSAT の上昇、結腸における炎症性細胞浸潤及び外筋層の肥厚、2,000/2,800mg/kg/日群では網状赤血球数、赤血球体積分布幅及び総白血球数の増加、単球数の低下、血清 PTH 濃度の低下が認められた。臓器・組織の鉄沈着及び一部の検査値を除き、休薬によりいずれの変化も回復又は回復傾向が認められた。無毒性量は雌雄共に 2,800mg/kg/日と判断されている。

4) イヌ 4 週間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2-4 : 試験番号 ■-3186 (参考資料))

イヌに本剤を 0、500 (110mg Fe/kg/日、1 日 1 回)、1,000 (219mg Fe/kg/日、1 回 500mg/kg、

²⁷ 未吸収の本剤の色調を反映したと申請者は考察している

²⁸ プルシアンブルー染色により、褐色色素食マクロファージ等に 3 価鉄の存在が確認された

²⁹ 粘膜上皮細胞の細胞質がヘマトキシリンに染まり、好塩基性を呈した像。細胞質の好塩基性は、プルシアンブルー染色により細胞質内に沈着した 3 価鉄であることが確認されている。消化管粘膜におけるマクロファージや線維芽細胞により処理しきれなかった 3 価鉄が膠原線維に沈着したと考えられるが、組織障害を伴わず、投与期間の延長による程度の増強もみられなかったことから、申請者は毒性学的意義の低い変化と考察している

³⁰ 消化管粘膜で認められた炎症性細胞浸潤に関連する変化と申請者は考察している

³¹ 投与第 7 週以降に増量

1日2回³²)、1,000(219mg Fe/kg/日、1日1回)又は1,000mg/kg/日(219mg Fe/kg/日、1回500mg/kg、1日2回³⁴) +メチルセルロース(MC) 50mg/kg/日(1回25mg/kg、1日2回³³)となるよう4週間混餌投与した結果、500mg/kg/日以上で泥状便/水様便、暗色便及び血便³⁴、体重減少³⁵、尿中リン排泄量の減少、尿pHのアルカリ化、1,000mg/kg/日+MC群を除く群で血清ナトリウム、クロール及びカルシウム濃度の上昇が認められた。無毒性量は1日あたりの投与回数及びMCの併用の有無によらず、雌雄共に1,000mg/kg/日と判断されている。

5) イヌ 16週間混餌投与毒性試験及び1ヵ月回復試験(4.2.3.2-5:試験番号 ■-3296)

イヌに本剤を0、500、1,200又は2,800³⁶mg/kg/日(0、110、263又は613mg Fe/kg/日)となるよう3週間の用量漸増期間³⁷と合わせて16週間混餌投与し、1ヵ月間の回復性を検討した結果、500mg/kg/日以上で消化管由来と考えられる赤色漏出物、便の色調変化、歯の着色³⁸、臓器・組織の鉄沈着(肝臓、脾臓及びリンパ節)、肝臓における慢性炎症巣、1,200mg/kg/日以上で水様便、MCVの増加、血清フェリチン値の上昇、肝重量の増加、臓器・組織の鉄沈着(消化管)、消化管粘膜上皮細胞の好塩基性変化、大腸の炎症性変化、2,800mg/kg/日群では腹水、膵臓の浮腫、体重減少、摂餌量の減少、MCH及び血小板数の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間³⁹(以下、「APTT」)の延長、血清鉄濃度の上昇、UIBCの低下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)及びアルカリフォスファターゼ活性の上昇、総タンパク、血清アルブミン濃度及び総コレステロールの低下、尿中リン排泄量の減少、臓器・組織の鉄沈着(腎臓)、肝臓における細胆管増生、胆嚢における炎症性変化、水腫、杯細胞の過形成及びリンパ組織過形成、消化管(食道、胃及び大腸)の粘膜における糜爛及び炎症性変化、食道の粘膜上皮直下の裂溝形成⁴⁰及び粘膜上皮過形成が認められた。臓器・組織の鉄沈着及び肝臓の所見を除き、休薬によりいずれの変化も回復又は回復傾向が認められた。なお、500及び1,200mg/kg/日群における鉄沈着及び肝臓の所見、1,200mg/kg/日群における消化管の所見は、いずれもごく軽度から軽度の変化であり、体重及び摂餌量並びに血液生化学的検査値の変動を伴わないことから、完全な回復性は認められなかったものの、毒性学的意義は低いと申請者は考察している。また、2,800mg/kg/日群における腹水や膵臓の浮腫については、関連する病理組織学的変化が認められないことから、血清アルブミン濃度の低下に伴う二次的な変化と考察している。無毒性量は雌雄共に1,200mg/kg/日と判断されている。

³² 分割投与が消化管作用を軽減する可能性を考慮して設定した

³³ MC併用により大腸内での水分貯留が本剤の消化管への作用を軽減する可能性を考慮して設定した

³⁴ 一過性の変化(投与9日以降は減少)。大量の未吸収の本剤に対する消化管の耐性の成立あるいは投与9日以降に餌の組成を変えた(缶詰の餌にドライペレットを混入)ことにより消化管粘膜が保護されたためと申請者は考察している

³⁵ 餌の組成変更後に回復

³⁶ イヌ4週間混餌投与毒性試験及びその予備試験の成績をもとに設定した

³⁷ 本剤の消化管粘膜への局所刺激作用に対する耐性の成立を目的として(以下、用量漸増の目的は同様)、投与第1週から3週まで1週毎に用量漸増期間(500mg/kg/日群:125→250→375mg/kg/日、1,200mg/kg/日群:300→600→900mg/kg/日、2,800mg/kg/日群:700→1,400→2,100mg/kg/日)を設け、投与第4週以降は各設定用量で投与した

³⁸ 鉄化合物製剤の中には経口摂取後に歯や舌が一時的に着色することが知られているものがあり、本試験及びイヌ42週間混餌投与毒性試験で認められた着色も同様の影響と考えられるが、本剤の製剤はフィルムコーティング錠であることから、ヒトでは服用後に口腔内に滞留・溶出するようなことがない限り、歯や舌が着色する可能性はないと申請者は考察している。なお、当該所見に完全な回復性はみられていない

³⁹ 肝機能の低下に関連する変化と申請者は考察している

⁴⁰ 糜爛の修復過程と申請者は考察している

6) イヌ 42 週間混餌投与毒性試験及び 2 ヶ月回復試験 (4.2.3.2-6 : 試験番号 ■-3386)

イヌに本剤を 0、400、1,000 又は 2,000mg/kg/日 (0、約 92、231 又は 462mg Fe/kg/日) となるよう 3 又は 7 週間の用量漸増期間⁴¹と合わせて 42 週間混餌投与し、2 ヶ月間の回復性を検討した結果、2,000mg/kg/日群の雄 1 例を全身状態の悪化により切迫屠殺した。この個体では鉄関連検査値及び肝酵素等に顕著な変動が認められ、肝臓では鉄沈着 (高度)、慢性炎症 (高度)、細胆管の増生 (中程度) 及び肝実質の線維化 (軽度) が認められたことから、鉄の過剰蓄積による肝障害により全身状態が悪化したと考えられたとされている。その他の個体では死亡及び全身状態の悪化は認められなかった。400mg/kg/日以上群で軟便/水様便、便の色調変化、歯の着色及び歯石、網状赤血球数の減少⁴²、骨髄塗抹検査において細胞内外に鉄の蓄積像、臓器・組織の鉄沈着 (肝臓、脾臓及びリンパ節)、1,000mg/kg/日以上群で消化管由来と考えられる少量の赤色漏出物、APTT の延長、血清フェリチン値の上昇、尿中リン排泄量の低下、肝重量の増加、鉄沈着に起因する臓器・組織の色調変化 (肝臓、消化管及びリンパ節)、肝臓及びリンパ節の腫大、臓器・組織の鉄沈着 (消化管及び骨髄)、肝臓における慢性炎症巣、2,000mg/kg/日群で体重減少、血清鉄濃度及び TSAT の上昇、UIBC の低下、ALT 及びトリグリセリドの上昇、総タンパク及び血清アルブミン濃度の低下、血清リン濃度の低下、臓器・組織の鉄沈着 (腎臓)、肝臓における細胆管の増生 (軽度～高度) 及び肝実質の線維化 (極軽度～高度) が認められた。臓器・組織の鉄沈着及び肝臓の所見を除き、休薬によりいずれの変化も回復又は回復傾向が認められた。また、肝臓の慢性炎症巣、細胆管の増生及び肝実質の線維化の程度・頻度が回復期間中に明らかに増加したため、肝臓の組織障害は回復期間中に病態が進行した可能性が高いとされている。また、400mg/kg/日群の変化は一過性の軽度な消化器症状及び鉄の軽微な吸収を示す変化に局限していたことから、無毒性量は雌雄共に 400mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1 及び 4.2.3.3.2-1～3 : Toxicology forum 6: 671-678, 1983、OECD : SIDS Initial Assessment Report for SIAM 24, Paris, France, 17-20 April 2007、化学生物総合管理 4: 225-236, 2008 (以上、参考資料))

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないが、以下の試験成績が参考資料として提出されている。

in vitro 試験について、クエン酸第二鉄の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 (以下、「CHL 細胞」) を用いた染色体異常試験は陰性とされている。塩化第二鉄のマウスリンフォーマ試験及び硫酸第一鉄七水和物の CHL 細胞を用いた染色体異常試験は陽性であるが、鉄化合物の多くは復帰突然変異試験で概ね陰性とされている。

in vivo 試験について、硫酸第一鉄、塩化第二鉄六水和物、硫酸第一鉄七水和物及び塩化第一鉄のマウス小核試験及びその他の *in vivo* 試験はいずれも陰性であり、鉄化合物は *in vivo* にお

⁴¹ 投与第 1 週から 3 週又は 7 週まで 1 週毎に用量漸増期間 (400mg/kg/日群 : 100→200→300mg/kg/日、1,000mg/kg/日群 : 175→350→525→700→850mg/kg/日、2,000mg/kg/日群 : 300→600→900→1,200→1,600mg/kg/日) を設け、投与第 4 週又は 8 週以降は各設定用量で投与した

⁴² 投与期間中に赤血球数の明らかな変化は認められず、投与終了時の骨髄塗抹検査及び骨髄あるいは脾臓の病理組織学的検査で赤血球産生に対する影響が認められなかったことから、申請者は毒性学的意義の低い変化と考察している

いて遺伝毒性はないとされている。

(4) がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施されていないが、以下の試験成績が参考資料として提出されている。また、本剤と鉄化合物について鉄の全身曝露量を比較した試験成績が評価資料として提出されている。

1) クエン酸第二鉄の Maus 96 週間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1: Food Chem Toxicol 32: 493-498, 1994 (参考資料))

B6C3F1 マウスにクエン酸第二鉄を 0.12% (雄: 220mg/kg/日 (36~41mg Fe/kg/日)、雌: 160mg/kg/日 (26~30mg Fe/kg/日)) まで 96 週間飲水投与した試験で、がん原性は認められなかったとされている。

2) 塩化第二鉄のラット 104 週間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2: Food Chem Toxicol 30: 837-842, 1992 (参考資料))

Fischer ラットに塩化第二鉄六水和物を 0.5% (雄: 319.7mg/kg/日 (66mg Fe/kg/日)、雌: 336.0mg/kg/日 (69mg Fe/kg/日)) まで 104 週間飲水投与した試験で、がん原性は認められないとされている。

3) ラット 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討—塩化第二鉄六水和物との比較 (4.2.3.4.1-3: 試験番号 ■091)

雄性 Fischer ラットに媒体⁴³、本剤 285mg/kg/日⁴⁴ (65.9mg Fe/kg) 又は塩化第二鉄六水和物 319mg/kg/日⁴⁵ (65.9mg Fe/kg⁴⁶) を 7 日間反復経口投与したときの、各投与群における投与 1 及び 7 日目の血清鉄の AUC_{0-24h} 及び投与 8 日目の肝臓中非ヘム鉄含量は表 10 のとおりであった。本剤群と塩化第二鉄六水和物投与群の血清鉄 AUC_{0-24h} はほぼ同等であり、肝臓中非ヘム鉄含量については同等であった。

<表 10 血清鉄 AUC_{0-24h} 及び肝臓中非ヘム鉄含量>

被験物質	媒体対照 ^{c)}	本剤	塩化第二鉄六水和物
物質としての用量 (mg/kg)	0	285	319
鉄としての用量 (mg Fe/kg)	0	65.9	65.9
血清鉄 AUC _{0-24h} ^{a)} (µg·hr/dL)	Day1	4,261.9±789.6	6,774.0±526.8
	Day7	4,381.1±276.1	6,159.4±674.8
肝臓中非ヘム鉄含量 ^{b)} (µg/g liver)	Day8	32.76±2.25	49.62±5.12
			46.50±5.96

n=5、平均値±標準偏差

a) 投与後 24 時間までの血清鉄曲線下面積

b) 投与後 24 時間における肝臓中非ヘム鉄含量、c) 注射用水

⁴³ 注射用水

⁴⁴ 懸濁液

⁴⁵ 溶解液

⁴⁶ 発がん性がないことが確認されている用量

(5) 生殖発生毒性試験

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、以下の試験成績及び参照情報が参考資料として提出されている。また、本剤と各種鉄化合物について鉄の全身曝露量を比較した試験成績が評価資料として提出されている。

1) 受胎能並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響

① 硫酸第一鉄七水和物のラット反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (4.2.3.5.1-1: 厚生労働省 化学物質毒性試験報告 10: 355-387, 2003 (参考資料))

ラットに硫酸第一鉄七水和物を 1,000mg/kg/日 (200mg Fe/kg/日) まで経口投与した試験で、親動物の生殖機能、胚・胎児の発生並びに出生児の生存及び発育等に影響は認められず、無毒性量は親動物の生殖能及び F₁ 胎児について 1,000mg/kg/日とされている。

② ラット 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討 硫酸第一鉄七水和物との比較 (4.2.3.5.1-2: 試験番号 ■090)

雌性ラットに媒体⁴³、本剤 260mg/kg/日⁴⁴ (60mg Fe/kg) 又は硫酸第一鉄七水和物 300mg/kg/日⁴⁴ (60mg Fe/kg) を 7 日間反復経口投与したときの、投与 1 及び 7 日目の血清鉄の AUC_{0-24h} 及び投与 8 日目の肝臓中非ヘム鉄含量は表 11 のとおりであった。本剤群と硫酸第一鉄七水和物投与群の血清鉄 AUC_{0-24h} は同等であり、本剤群の肝臓中非ヘム鉄含量は硫酸第一鉄七水和物投与群よりも低い傾向があった。

<表 11 血清鉄 AUC_{0-24h} 及び肝臓中非ヘム鉄含量>

被験物質	媒体対照 ^{c)}	本剤	硫酸第一鉄七水和物
物質としての用量 (mg/kg)	0	260	300
鉄としての用量 (mg Fe/kg)	0	60	60
血清鉄 AUC _{0-24h} ^{a)} (µg·hr/dL)	Day1	6,270.6±641.0	8,021.0±935.2
	Day7	6,073.2±473.4	8,822.1±640.3
肝臓中非ヘム鉄含量 ^{b)} (µg/g liver)	Day8	193.2±25.0	266.4±99.8
			347.0±54.4

n=5、平均値±標準偏差

a) 投与後 24 時間までの血清鉄曲線下面積

b) 投与後 24 時間における肝臓中非ヘム鉄含量、c) 注射用水

③ 塩化第一鉄のラット反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (4.2.3.5.1-3: OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19, Berlin, Germany, 19-22 October 2004 (参考資料))

ラットに塩化第一鉄を 500mg/kg/日 (220mg Fe/kg/日) まで経口投与した試験で、親動物の生殖機能、胚・胎児の発生並びに出生児の生存及び発育等に影響は認められず、無毒性量は親動物の生殖能及び F₁ 胎児について 500mg/kg/日とされている。

2) 胚・胎児発生への影響

① クエン酸第一鉄ナトリウムのウサギ胎児器官形成期投与試験 (4.2.3.5.2-1: 基礎と臨床 22; 203-212, 1988 (参考資料))

妊娠ウサギにクエン酸第一鉄ナトリウムを 1,000mg/kg (106mg Fe/kg) まで経口投与した試験で、1,000mg/kg/日群の母動物で顕著な摂餌量の低下による流産が認められたが、胎児に

影響は認められなかった。無毒性量は母動物の生殖能に対して 300mg/kg (31mg Fe/kg)、胚・胎児の発生に対して 1,000mg/kg とされている。

② 非妊娠ウサギ 7 日間反復経口投与による鉄の全身曝露の検討 クエン酸第一鉄ナトリウムとの比較 (4.2.3.5.2-2 : 試験番号 ■086)

ウサギに媒体⁴⁷、本剤 134mg/kg/日⁴⁴ (31mg Fe/kg) 又はクエン酸第一鉄ナトリウム 300mg/kg/日⁴⁴ (31mg Fe/kg) を 7 日間反復経口投与したときの、投与 7 日目の血清鉄の AUC_{0-24h} 及び投与 8 日目の肝臓中非ヘム鉄含量は表 12 のとおりであった。本剤とクエン酸第一鉄ナトリウムの血清鉄 AUC_{0-24h} 及び肝臓中非ヘム鉄含量はほぼ同等であった。

<表 12 血清鉄 AUC_{0-24h} 及び肝臓中非ヘム鉄含量>

被験物質		媒体対照 ^{c)}	本剤	クエン酸第一ナトリウム
物質としての用量 (mg/kg)		0	134	300
鉄としての用量 (mg Fe/kg)		0	31	31
血清鉄 AUC _{0-24h} ^{a)} (µg·hr/dL)	Day7	4,350.0±864.5	4,578.0±348.5	4,800.7±76.9
肝臓中非ヘム鉄含量 ^{b)} (µg/g liver)	Day8	356.7±237.1	386.0±220.0	466.0±201.1

n=3、平均値±標準偏差

a) 投与後 24 時間までの血清鉄曲線下面積

b) 投与後 24 時間における肝臓中非ヘム鉄含量、c) 0.5%メチルセルロース水溶液

③ 他の市販経口鉄剤の情報 (4.3.1-13 及び 4.3.1-14 : 医薬品インタビューフォーム、フェリセルツ[®]散 20%第 7 版 2010 年 3 月改訂及び医薬品インタビューフォーム、インクレミン[®]シロップ第 7 版 2008 年 12 月改訂 (以上、参考資料))

医薬品の有効成分として使用されているクエン酸第二鉄アンモニウムのラット及びウサギの器官形成期試験並びにピロリン酸第二鉄ナトリウムのラット及びマウス (192mg Fe/kg) の器官形成期試験において、胎児毒性は認められないとされている。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響

① Segment III study of effects on pre- and postnatal development in CD rats by intravenous infusion administration (4.2.3.5.3-1 : Pharmacology Review(s), in FDA Approval Package for Venofer (Iron Sucrose) Injection, Application No.: 21-135 (参考資料))

妊娠ラットを用いた Venofer[®] (注射用鉄スクロース : 13mg Fe/kg/日まで) の周産期及び授乳期投与試験で、母動物の生殖能、F₁ 児の発生及び生殖能並びに F₂ 児の発達及び発育に影響は認められないとされている。

なお、本剤の最大臨床投与量 (6g/日) の経口投与時における鉄の吸収量を注射用量に換算⁴⁸すると約 15mg Fe/kg/日に相当し、当該試験の投与量 (13mg Fe/kg/日) に近接した投与量になると申請者は考察している。

⁴⁷ 0.5%メチルセルロース水溶液

⁴⁸ ⁵⁹Fe-クエン酸第一鉄ナトリウム 7.5mg/kg (⁵⁹Feとして 0.75mg/kg) をラットに経口投与した時の吸収率 (約 60%) をもとに換算した (フェロミア[®]錠 50mg 及び同顆粒 8.3%インタビューフォーム第 7 版 2012 年 3 月改訂)

以上の(3)～(5)の検討結果より、本剤と各種鉄化合物の鉄の全身曝露はほぼ同等であったことから、各種鉄化合物の試験成績は本剤に外挿可能であり、本剤が遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性を示す可能性は極めて低いと申請者は考察している。

<審査の概略>

機構は、鉄化合物の吸収後の体内動態は、鉄の価数又は塩の違いを問わず同様と考えられること、本剤を反復経口投与した際に認められた毒性所見はいずれも他の鉄化合物の毒性所見として既知のものであることを踏まえると、提出された資料及び申請者の考察をもとに本剤の安全性評価を行うことは可能であると考えます。

本剤の反復投与毒性試験では本剤に特異的と考えられる毒性所見は認められないこと、各種鉄化合物の情報から本剤は遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性を示す可能性は低いと推測できることから、臨床における用法・用量の範囲内で適正に使用されれば、ヒトの安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと判断した。なお、生殖発生毒性について申請者は、本剤が臨床投与量において生殖発生毒性を示す可能性は低いと考えられるが、他の経口鉄製剤に比べ1日あたりの鉄の投与量が多いこと、本剤の妊婦及び授乳婦に関する使用経験はなく、妊婦及び授乳婦等への臨床上的安全性は推論し難いこと等を踏まえ、添付文書において、妊婦、産婦及び授乳婦に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起すると説明している。機構は、妊婦、産婦及び授乳婦への投与に対する申請者の対応は妥当であると判断した。

一方、本剤の鉄としての1日最大投与量は約1,500mgであり、主に鉄欠乏性貧血の治療に用いられる他の経口鉄製剤の鉄としての1日最大投与量(200mg程度)に比べ鉄の投与量が多いことを踏まえると、鉄過剰症を来さぬようにリスク管理することが重要であると機構は考える。また、反復投与毒性試験で認められた毒性所見は、①鉄の過剰曝露に起因する変化、②鉄の過剰蓄積に起因する組織障害、③鉄の消化管局所への刺激による消化器障害に集約できるが、②に該当する肝臓における組織障害は本剤の鉄としての最大投与量の約5倍⁴⁹に相当する投与量で認められ、休薬による回復性がなく、むしろ病態が進行する傾向が認められたことから、鉄過剰症に起因するリスクを評価する上で重要な所見であると考え、以下のように検討した。

(1) 肝臓における組織障害について

機構は、イヌ16週間及び42週間混餌投与毒性試験(■-3296及び■-3386)で認められた肝臓における慢性炎症巣、細胆管増生及び肝実質の線維化の所見について、1)発生機序、2)肝臓への影響に対するラットとイヌにおける種差、3)ヒトへの外挿性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 発生機序について

食事性に鉄を過剰摂取するSouth African Bantu人において、鉄が肝臓に過剰に沈着し(肝

⁴⁹ 体表面積換算により推定

シデローシス⁵⁰）、肝臓の門脈域における慢性炎症、細胆管の増生及び肝実質の線維化が認められることが報告されている（Am J Pathol 33: 29-53, 1957）。この病変は、大量の鉄を長期間経口摂取した結果、体内に吸収された鉄が主要な鉄の貯蔵器である肝臓に過剰に蓄積・沈着し、二次的に組織障害を引き起こした典型的な肝鉄過剰症（hepatic iron overload or hepatic hemochromatosis）の所見であり、本剤のイヌ反復投与毒性試験で認められた肝臓の病変はこれに類似すると考えられる。病態の本態は鉄過剰症であるが、鉄による組織傷害は主に活性酸素種の産生による酸化ストレスの増加により引き起こされると考えられており、2 価鉄が過酸化水素と反応して水酸基ラジカルを産生する（Fenton 反応等）ことにより、細胞内脂質、タンパク質、核酸を傷害して細胞障害や細胞死が引き起こされると考えられている（臨床検査 56: 1044-1051, 2012）。

2) 肝臓への影響に対するラットとイヌの種差について

ラット反復投与毒性試験では、肝臓に鉄沈着は認められたものの組織障害は認められていない。鉄による組織傷害の原因となる酸化ストレスからの細胞の保護作用には、抗酸化物質の一つであるグルタチオンが機能しているが、肝細胞内のグルタチオン量及びグルタチオン消去系酵素⁵¹活性はラットにおいて基礎レベルが高く（Biochem J 90: 603-606, 1964, J Nutr 127: 2135-2141, 1997）、また鉄沈着に対する代償性変化としてさらに増加することも報告されている（Liver Int 23: 232-242, 2003）。肝臓への影響に種差が認められた真の理由については不明であるが、ラットではイヌと比較して抗酸化能が高い可能性が考えられ、これが病態進展に種差が生じた一因である可能性が考えられた。

3) ヒトへの外挿性について

肝鉄過剰症の病態進展には種差が認められるが、組織への鉄の過剰沈着による酸化ストレス等により組織障害が引き起こされるという発症機序及びその病態に種差はないと考えられる⁵²。したがって、経口摂取される鉄化合物には、それが消化管においてフリーの鉄を解離する限り、鉄過剰症とその病態進展の終末像としての肝線維症、肝硬変症又は合併症としての肝臓の潜在的リスクは常に存在する。本剤についても、本剤を構成する鉄の一部⁵³が生体に吸収されることを考慮すると、臨床使用に際して、鉄過剰症は不可避のリスクになると考えられる。一方、鉄過剰による組織障害のリスクは、イヌ 42 週間混餌投与毒性試験における低用量（400mg/kg/日；約 92mg Fe/kg/日）では認められていないことを踏まえると、供給する鉄量を制限し、体内での鉄の過剰蓄積を防ぐことにより回避できるものと考えている。また、鉄過剰症に関する安全域⁵⁴はイヌで約 2 倍、ラットでは約 4 倍であり大きくないことも考慮する

⁵⁰ シデローシスとは、体内に鉄が過剰に蓄積する状態を指す

⁵¹ グルタチオンペルオキシダーゼ及びグルタチオン還元酵素等

⁵² 機構注：Gut 12: 363-368, 1971, Dig Dis Sci 28: 616-624, 1983, Adv Exp Med Biol 356: 239-253, 1994, J Med Toxicol 6: 22-26, 2010, J Ethnopharmacol 145: 254-260, 2013, Dig Dis Sci 58: 1899-1908, 2013

⁵³ クエン酸第二鉄をヒトに経口投与したときの吸収性を評価した研究報告では、被験者に鉄として 100mg を単回経口投与したときの吸収量は 0.4~1.9mg と報告されている（Arzneim Forsch/Drug Res 37: 105-107, 107-112, 1987）。したがって、経口投与した 3 価鉄の 98% 以上は吸収されずに糞便中に排泄されたと考えられ、本剤を経口投与した場合もほとんど吸収されずに糞便中に排泄されると申請者は考察している。

⁵⁴ 「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照

と、本剤の臨床使用に際しては、鉄関連指標等の血液検査を適宜実施し、鉄過剰症を来さぬように十分に注意することが必要である。

以上を踏まえ、添付文書の「使用上の注意」の重要な基本的注意として、ヘモグロビン濃度、血清フェリチン値等の血液検査を適宜実施することを記載し、適切な管理を促すこととした。

機構は、鉄過剰症に起因する肝臓の組織障害は不可逆性の影響であり、かつ休薬後も病態が進行する傾向があること、その終末像として肝硬変や肝癌等のリスクが存在することを踏まえると、臨床において鉄過剰症を来した場合の肝臓への影響はヒトの安全性において大きな懸念になると考える。しかしながら、鉄過剰症を来さぬよう、本剤の投与中は鉄関連検査値をモニタリングする必要があること等を添付文書や情報提供用資材で適切に注意喚起することで、本剤の鉄過剰症のリスクを管理することは可能と考える。なお、鉄過剰症に対する注意喚起については臨床の項にて引き続き検討する（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（4）安全性について 6）鉄の蓄積について」の項参照）。

4. 臨床に関する資料⁵⁵

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された試験（表 13）のうち、国内第Ⅱ相試験（GBA2-1 及び GBA2-2）では、1錠あたり本剤を無水物として 500mg 含有する錠剤（以下、「旧製剤」）が使用された。その後、製剤の処方が改良され、1錠あたり本剤を無水物として 250mg 含有する錠剤（以下、「新製剤」）が開発された。国内第Ⅲ相試験（GBA4-1、GBA4-5、GBA4-6、GBA4-3、GBA4-4 及び GBA4-7）では新製剤が使用され、新製剤が申請製剤とされた。

新旧製剤間の生物学的同等性試験（GBX5-1）における尿中リン濃度はモリブデン酸直接法により測定された。

（1）新旧製剤間の生物学的同等性試験（5.3.1.2-1：試験番号 GBX5-1）

20～35 歳の健康成人男性（目標症例数 16 例）を対象に、新旧製剤間の生物学的同等性（以下、「BE」）及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 3g の旧製剤又は新製剤を単回経口投与することとされ、各期間の休薬期間は 3 日間とされた。

総投与症例 16 例（新製剤先行群 8 例、旧製剤先行群 8 例）全例が薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

BE について、主要評価項目とされた投与 12 時間後の累積尿中リン排泄量⁵⁶（平均値±標準偏差）は、コントロール期 587.59±63.68mg、新製剤投与時 511.98±60.15mg 及び旧製剤投与時 507.00±69.74mg であり、新旧両製剤投与時の投与 12 時間後までの累積尿中リン排泄量の対数

⁵⁵ 臨床に関する資料では、本剤の用量はクエン酸第二鉄水和物の無水物（クエン酸第二鉄）としての量で記載した

⁵⁶ 累積尿中リン排泄量は、各区分（0～4、4～8、8～12 時間）の尿量と尿中リン濃度から算出した

値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.96) \sim \log(1.07)$ であった⁵⁷。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。なお、申請者は、ヒトにおける本剤の薬物動態について、ヒトにクエン酸第二鉄（鉄として100mg）を単回経口投与したときの体内への吸収量は鉄として0.4～1.9mgと報告されているため（Arzneim Forsch/Drug Res 37; 107-112, 1987）、経口投与された本剤は大部分が吸収されずに糞中に排泄されると考えられる、と説明している。

機構は、一般的に3価鉄の体内への吸収率は2価鉄と比べて低いと考えられるが、3価鉄を含有する本剤の鉄としての投与量は、鉄の補充を目的とした既承認の2価鉄を含有する経口鉄製剤の鉄としての投与量と比べて高いこと、また国内臨床試験において、本剤投与により血清フェリチン値の上昇傾向等が認められており、体内への鉄蓄積が示唆されていることから、本剤投与中は、血清フェリチン値等の鉄関連検査値の変動に注意する必要があると考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (4) 安全性について 6) 鉄の蓄積について」の項参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の主な評価資料として、国内臨床試験8試験の成績が提出された（表13）。

⁵⁷ 申請者は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9年12月22日 医薬審第487号 平成24年2月29日 薬食審査発第0229第10号により一部改正）を参考に、新旧両製剤投与時の投与12時間後までの累積尿中リン排泄量の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、新旧両製剤は生物学的に同等と考えられると考察している

<表 13 試験の概略>

試験番号	試験デザイン	対象	群構成・例数	投与期間	主な有効性評価項目と結果 (平均値±標準偏差)
GBA2-1	第Ⅱ相 用量反応試験 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	HD 患者	プラセボ群：48 例 1.5g/日群：49 例 3g/日群：50 例 6g/日群：45 例	28 日	血清リン濃度変化量 (mg/dL) プラセボ群：0.00±1.11 1.5g/日群：-1.29±1.17 3g/日群：-2.21±1.27 6g/日群：-4.10±1.09
GBA2-2	第Ⅱ相 高用量試験 非盲検非対照	HD 患者	7.5g/日群：10 例	14 日	血清リン濃度変化量 (mg/dL) 1 週後：-2.03±0.77 2 週後：-1.79±1.41
GBA4-1	第Ⅲ相 比較試験 実薬対照 非盲検 無作為化 並行群間比較	HD 患者	本剤群：116 例 開始用量 1.5g/日 調節範囲 1.5g～6g/日 セベラマー群：113 例 開始用量 3g 又は 6g/日 調節範囲 3g～9g/日	12 週	血清リン濃度変化量 (mg/dL) 本剤群：-2.53±1.65 セベラマー群：-2.40±1.48 群間差の最小二乗平均値 [95%CI] -0.10 [-0.39, 0.20]
GBA4-5	第Ⅲ相 長期 (6 ヶ月) 投与試験 非盲検非対照	HD 患者	本剤群：235 例 開始用量 1.5g/日 調節範囲 1.5g～6g/日	28 週	血清リン濃度の推移等
GBA4-6	第Ⅲ相 長期 (12 ヶ月) 投与試験 非盲検非対照	HD 患者	本剤群：180 例 開始用量 1.5g/日 調節範囲 1.5g～6g/日	52 週	血清リン濃度の推移等
GBA4-3	第Ⅲ相 一般臨床試験 非盲検非対照	PD 患者	本剤群：56 例 (継続投与 19 例) 開始用量 1.5g/日 調節範囲 1.5g～6g/日	12 週 (最長 52 週)	血清リン濃度変化量 (mg/dL) 12 週後：-2.26±1.22
GBA4-4	第Ⅲ相 比較試験 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	ND 患者	プラセボ群：30 例 本剤群：60 例 開始用量 1.5g/日 調節範囲 1.5g～6g/日	12 週	血清リン濃度変化量 (mg/dL) プラセボ群：0.06±0.67 本剤群：-1.29±1.28 群間差の最小二乗平均値 [95%CI] -1.31 [-1.80, -0.82]
GBA4-7	第Ⅲ相 継続投与試験 非盲検非対照	ND 患者 GBA4-4 試験 完了者	本剤群：29 例 開始用量 1.5g/日 調節範囲 1.5g～6g/日	40 週	血清リン濃度の推移等

HD：血液透析 (hemodialysis)、PD：腹膜透析 (peritoneal dialysis)、ND：保存期慢性腎臓病 (non-dialysis)
セベラマー：セベラマー塩酸塩、CI：信頼区間

(1) 第Ⅱ相試験

1) 用量反応試験 (5.3.5.1-1：試験番号 GBA2-1<2009年2月～■■■■年■月>)

20歳以上で高リン血症を呈する血液透析 (hemodialysis：以下、「HD」) 患者⁵⁸ (目標症例数 168 例) を対象に、本剤の用量反応性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 35 施設で実施された。

用法・用量⁵⁹は、3 週間の観察期間 (washout 期間) の後に、プラセボ、本剤 1.5g/日、3g/日又は 6g/日を 1 日 3 回に分けて食直後に 28 日間経口投与することとされた。

総投与症例 192 例 (プラセボ群 48 例、1.5g/日群 49 例、3g/日群 50 例及び 6g/日群 45 例) 全例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) 及び安全性解析対象集団とされた。このうち、中

⁵⁸ 主な選択基準：観察開始日の 12 週間以上前から週 3 回の HD を受けている。高リン血症治療薬の治療を受け、観察開始前 4 週間の投与量が一定。高リン血症治療薬の投与を中止し、-1 週観察日の血清リン濃度が 6.1mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満。ビタミン D 製剤又はカルシトニン製剤を投与している場合は、観察開始前 4 週間の投与量が一定。
主な除外基準：ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている、あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 300ng/mL を超えている。-1 週観察日の血清 Ca (補正值) が 11.0mg/dL を超えている。

⁵⁹ 観察開始日より 4 週観察日又は中止時観察日までの主な併用禁止薬
1) 高リン血症治療薬、2) 鉄製剤、3) Mg 製剤、Ca 製剤及び Al 製剤等のリン結合作用を有する薬剤、4) 血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステミド、シナカルセト塩酸塩等)
なお、ビタミン D 製剤及びカルシトニン製剤は併用可とされたが、観察開始 4 週間前より 4 週観察日又は中止時観察日まで、用法・用量を一定とすることとされた

止例 9 例、併用制限薬及び併用制限療法逸脱 6 例、併用禁止薬を使用した 3 例、服薬不遵守 2 例の合計 20 例を除いた 172 例（プラセボ群 44 例、1.5g/日群 47 例、3g/日群 44 例及び 6g/日群 37 例）が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「投与開始日に対する 4 週観察日⁶⁰の血清リン濃度の変化量」は表 14 のとおりであった。最大対比法を用いた解析において、用量反応関係が統計学的に有意に認められた（ $p < 0.0001$ 、プラセボ群、1.5g/日群、3g/日群及び 6g/日群に、(3, 1, -1, -3)、(3, -1, -1, -1)、(5, 1, -3, -3)、(3, 3, -1, -5) 及び (1, 1, 1, -3) の対比係数を用いた最大対比法、有意水準両側 5%）⁶¹。

<表 14 投与開始日に対する 4 週観察日の血清リン濃度の変化量 (mg/dL) (PPS) >

	プラセボ群 (37 例)	1.5g/日群 (40 例)	3g/日群 (38 例)	6g/日群 (27 例)
投与開始日の血清リン濃度	7.75±1.17	7.82±1.12	7.93±1.28	7.95±1.39
4 週観察日の血清リン濃度	7.75±1.28	6.53±1.08	5.72±1.40	3.85±1.23
血清リン濃度の変化量	0.00±1.11	-1.29±1.17	-2.21±1.27	-4.10±1.09
最大対比法による検定 ^{a)}	$p < 0.0001$			

平均値±標準偏差、欠測値の補完は行われていない

a) 有意水準両側 5%、プラセボ群、1.5g/日群、3g/日群及び 6g/日群に、(3, 1, -1, -3)、(3, -1, -1, -1)、(5, 1, -3, -3)、(3, 3, -1, -5) 及び (1, 1, 1, -3) の対比係数が設定された

安全性について、有害事象はプラセボ群 47.9% (23/48 例)、1.5g/日群 57.1% (28/49 例)、3g/日群 50.0% (25/50 例) 及び 6g/日群 55.6% (25/45 例) に認められ、因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）はプラセボ群 8.3% (4/48 例)、1.5g/日群 12.2% (6/49 例)、3g/日群 14.0% (7/50 例) 及び 6g/日群 37.8% (17/45 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 15 及び表 16 のとおりであった。

<表 15 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (48 例)		1.5g/日群 (49 例)		3g/日群 (50 例)		6g/日群 (45 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	47.9%	23	57.1%	28	50.0%	25	55.6%	25
下痢	6.3%	3	10.2%	5	6.0%	3	24.4%	11
鼻咽頭炎	6.3%	3	10.2%	5	12.0%	6	8.9%	4
便秘	0.0%	0	6.1%	3	0.0%	0	8.9%	4
腹痛	0.0%	0	2.0%	1	0.0%	0	8.9%	4
血中アルミニウム増加	0.0%	0	2.0%	1	0.0%	0	4.4%	2
腹部不快感	4.2%	2	0.0%	0	4.0%	2	2.2%	1
腹部膨満	0.0%	0	0.0%	0	4.0%	2	2.2%	1
胃不快感	4.2%	2	0.0%	0	2.0%	1	2.2%	1
関節痛	2.1%	1	0.0%	0	4.0%	2	0.0%	0
胃腸障害	0.0%	0	4.1%	2	0.0%	0	0.0%	0
上気道感染	4.2%	2	2.0%	1	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA / J ver.11.1

⁶⁰ 投与開始日を 0 週と起算しており、以下同様

⁶¹ PPS を解析対象集団とし各観察日の欠測値を Last Observation Carried Forward 法により補完したときの解析結果、及び FAS を解析対象集団とし欠測値の補完を実施しなかったときの解析結果は、主たる解析結果と同様であった

＜表 16 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (48 例)		1.5g/日群 (49 例)		3g/日群 (50 例)		6g/日群 (45 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	8.3%	4	12.2%	6	14.0%	7	37.8%	17
下痢	4.2%	2	6.1%	3	4.0%	2	22.2%	10
便秘	0.0%	0	2.0%	1	0.0%	0	6.7%	3
腹痛	0.0%	0	2.0%	1	0.0%	0	4.4%	2
血中アルミニウム増加	0.0%	0	2.0%	1	0.0%	0	4.4%	2

MedDRA / J ver.11.1

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 高用量試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 GBA2-2<■■■■年■月～■■■■年■月>)

20 歳以上で高リン血症を呈する HD 患者⁶² (目標症例数 20 例) を対象に、本剤高用量投与時の安全性及び有効性を探索的に検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量⁶³は、1 週間の観察期間の後に、本剤 7.5g/日又は 9g/日を 1 日 3 回に分けて食直後に 14 日間経口投与することとされた。本試験開始当初は、7.5g/日群の治験薬投与が終了し検査結果を確認した後に、9g/日投与を開始することとされたが、7.5g/日群の結果より 9g/日投与では「胃腸障害」の発現頻度及び重症度が悪化する可能性が考えられるとされ、安全性の観点から 9g/日投与は実施されなかった。

総投与症例 10 例全例が安全性解析対象集団とされ、中止例 2 例及び併用制限療法違反 1 例の合計 3 例を除いた 7 例が PPS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 70.0% (7/10 例) に認められ、その内訳は、「下痢」50.0% (5/10 例) 及び「腹部不快感」20.0% (2/10 例) であり、いずれも副作用とされた。高度の事象は認められなかった。3 例で中等度の「下痢」が認められたが、投与終了又は中止後に回復した。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

有効性について、血清リン濃度は投与開始日 (0 週) 7.04mg/dL、投与 1 週後 5.01mg/dL 及び投与 2 週後 5.26mg/dL であり、投与開始日からの変化量は投与 1 週後-2.03mg/dL 及び投与 2 週後-1.79mg/dL であった。

(2) 第三相試験

1) HD 対象比較試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 GBA4-1 (以下、「HD 比較試験」) <■■■■年■月～■■■■年■月>)

⁶² 主な選択基準：観察開始日の 12 週間以上前から週 3 回の HD を受けている。高リン血症治療薬の治療を受け、観察開始前 4 週間の投与量が一定。観察開始日の血清リン濃度が 3.5mg/dL 以上。観察開始日の血清 Ca (補正值) が 8.0mg/dL 以上 11.0mg/dL 以内。ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤又はシナカルセト塩酸塩を投与している場合は、観察開始前 4 週間の投与量が一定。

主な除外基準：ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている、あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 300ng/mL を超え、かつトランスフェリン飽和度 (以下、「TSAT」) が 50% を超えている

⁶³ 観察開始日より 2 週観察日又は中止時観察日までの併用禁止薬

1) 高リン血症治療薬 (前治療薬を除く)、2) 鉄製剤、3) Mg 製剤、Ca 製剤及び Al 製剤等のリン結合作用を有する薬剤、4) 血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステミド等)

なお、ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤及びシナカルセト塩酸塩は併用可とされたが、観察開始 4 週間前より 2 週観察日又は中止時観察日まで、用法・用量を一定とすることとされた。また、高リン血症に対する前治療薬は本剤の投与開始より 2 週観察日又は中止時観察日の検査終了までは休薬することとされた。

20歳以上で高リン血症を呈するHD患者⁶⁴（目標症例数200例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験が国内49施設で実施された。

用法・用量⁶⁵は、2週間の観察期間（washout期間）後の最大透析間隔後の透析終了後より、本剤又はセベラマー塩酸塩（以下、「セベラマー」）を表17に従って12週間経口投与することとされた。

<表17 用法・用量>

	本剤群	セベラマー群
開始用量	1.5g/日	-1週観察日の血清リン濃度 8.0mg/dL未満：3g/日 -1週観察日の血清リン濃度 8.0mg/dL以上：6g/日
最大用量	6g/日	9.0g/日
投与方法	1日3回食直後	1日3回食直前
用量調節基準（2、4、6、8週観察日）		
血清リン濃度 ^{a)}	増減量	
6.1mg/dL以上	1回0.5g（1.5g/日）増量 ^{b)}	1回0.25g又は0.5g（0.75g又は1.5g/日）増量 ^{b),c)}
3.5以上6.0mg/dL以下	増減なし	増減なし
3.5mg/dL未満	1回0.5g（1.5g/日）減量	1回0.25g又は0.5g（0.75g又は1.5g/日）減量 ^{c)}

a) 各用量調節日（2、4、6、8週）の1週前の血清リン濃度

b) 有害事象など安全性の配慮から増量できない場合は用量を維持

c) 1回の増減量は医師が判断する。

総投与症例229例（本剤群116例及びセベラマー群113例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち1週観察日における有効性に関する調査が未実施の4例（本剤群1例及びセベラマー群3例）を除いた225例（本剤群115例及びセベラマー群110例）がFASとされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。また、1週観察日における有効性に関する調査が未実施の他、選択基準違反、服薬不遵守、併用禁止薬違反、併用制限療法違反、服薬率75%未満及び中止のいずれかに該当する47例（本剤群24例及びセベラマー群23例）を除いた182例（本剤群92例及びセベラマー群90例）がPPSとされた。

有効性について、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」は表18のとおりであった。本剤群とセベラマー群の、血清リン濃度の変化量における群間差（本剤群－セベラマー群）の最小二乗平均値[95%信頼区間]は-0.10mg/dL[-0.39mg/dL, 0.20mg/dL]であり、95%信頼区間の上限が非劣性限界値の1.0mg/dLを下回っていたことから、本剤群のセベラマー群に対する非劣性が検証された。

⁶⁴ 主な選択基準：観察開始日の12週間以上前から週3回のHDを受けている。高リン血症治療薬の治療を受け、観察開始前4週間の投与量が一定。高リン血症治療薬の投与を中止し、-1週観察日の血清リン濃度が6.1mg/dL以上10.0mg/dL未満。ビタミンD製剤、カルシトニン製剤又はシナカルセト塩酸塩を投与している場合は、観察開始前4週間の投与量が一定。

主な除外基準：ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている、あるいは観察開始日の血清フェリチン値が500ng/mL又はTSATが50%を超えている。-1週観察日の血清Ca（補正值）が8.0mg/dL未満又は11.0mg/dLを超えている。

⁶⁵ 観察開始日より12週観察日又は中止時観察日までの主な併用禁止薬

1) 高リン血症治療薬、2) 経口鉄製剤、3) Mg製剤、Ca製剤及びAl製剤等のリン結合作用を有する薬剤、4) 血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤（ニセリトロール、コレステチミド等）

なお、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤及びシナカルセト塩酸塩は、用法・用量を一定とすることで併用可とされたが、やむを得ない場合には変更可とされた。また、血清フェリチン値が100ng/mL以下及びTSATが20%以下を呈する等、治験責任医師等が必要と判断した場合に限り静注鉄製剤が併用可とされた。

<表 18 投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度 (mg/dL) の変化量 (FAS) >

	本剤群 (115 例)	セベラマー群 (110 例)
投与開始日の血清リン濃度	7.84±1.19	7.81±1.36
投与終了時の血清リン濃度 ^{a)}	5.31±1.23	5.40±1.07
血清リン濃度の変化量	-2.53±1.65	-2.40±1.48
血清リン濃度の変化量における 群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] ^{b)}	-0.10 [-0.39, 0.20]	

平均値±標準偏差

a) 中止時観察日を含む最終観察日の測定値

b) 投与群を要因、投与開始日の血清リン濃度を共変量とした共分散分析により算出

安全性について、有害事象は本剤群 73.3% (85/116 例) 及びセベラマー群 73.5% (83/113 例) に認められ、副作用は本剤群 25.0% (29/116 例) 及びセベラマー群 28.3% (32/113 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 19 及び表 20 のとおりであった。

<表 19 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	本剤群 (116 例)		セベラマー群 (113 例)			本剤群 (116 例)		セベラマー群 (113 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	73.3%	85	73.5%	83	咽頭炎	2.6%	3	1.8%	2
鼻咽頭炎	16.4%	19	18.6%	21	湿疹	2.6%	3	0.0%	0
下痢	14.7%	17	1.8%	2	上気道感染	2.6%	3	0.0%	0
腹部不快感	6.0%	7	3.5%	4	腹部膨満	1.7%	2	3.5%	4
便秘	5.2%	6	21.2%	24	四肢痛	1.7%	2	2.7%	3
シャント狭窄	5.2%	6	5.3%	6	皮膚剥脱	1.7%	2	2.7%	3
嘔吐	3.4%	4	3.5%	4	擦過傷	0.9%	1	3.5%	4
挫傷	3.4%	4	3.5%	4	口腔咽頭痛	0.9%	1	2.7%	3
上腹部痛	3.4%	4	0.0%	0	穿刺部位疼痛	0.0%	0	5.3%	6
ヘモグロビン増加	3.4%	4	0.0%	0					

MedDRA / J ver.13.1

<表 20 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用>

	本剤群 (116 例)		セベラマー群 (113 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	25.0%	29	28.3%	32
下痢	10.3%	12	0.9%	1
腹部不快感	3.4%	4	3.5%	4
ヘモグロビン増加	3.4%	4	0.0%	0
便秘	2.6%	3	18.6%	21
腹部膨満	1.7%	2	3.5%	4

MedDRA / J ver.13.1

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 9 例 (本剤群 6 例 <「急性腎盂腎炎」、「尿管ヘルニア」、「結腸ポリープ」、「大腸癌」、「シャント狭窄」及び「処置による低血圧」各 1 例> 及びセベラマー群 3 例 <「胆管結石」、「細菌性肺炎」及び「シャント狭窄」各 1 例>) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) HD 対象長期投与試験 (6 ヶ月) (5.3.5.2-2: 試験番号 GBA4-5 (以下、「HD6 ヶ月試験」)
<■■■年■■月~■■■年■■月>)

20歳以上で高リン血症を呈するHD患者⁶⁶（目標症例数220例）を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内41施設で実施された。

用法・用量⁶⁷は、本剤を1日3回食直後に28週間経口投与、8週観察日までは表17（「1）HD比較試験」の項参照）に従い、8週観察日以降28週までは血清リン濃度を管理目標値（3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下）内で維持するよう、週単位で適宜調節することとされた。なお、1回の増減量は0.5g（1.5g/日）まで、用量調節範囲は1.5g/日から6g/日までとされた。

総投与症例235例のうち、1例（投与開始日以降一度も服薬しなかった症例）を除いた234例が安全性解析対象集団とされ、さらに3例（1週観察日における有効性に関する調査が未実施の症例）を除いた231例がFASとされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。なお、28週間投与完了例は186例であった。

安全性について、有害事象は92.7%（217/234例）に、副作用は19.7%（46/234例）に認められた。5.0%以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」39.7%（93/234例）、「下痢」22.6%（53/234例）、「挫傷」9.0%（21/234例）、「嘔吐」6.0%（14/234例）及び「擦過傷」5.1%（12/234例）であった。5.0%以上に認められた副作用は「下痢」9.0%（21/234例）のみであった。

死亡例は1例（「脳出血」）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は11.1%（26/234例）に認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。2例以上に認められた重篤な有害事象は、「狭心症」3例及び「シャント閉塞」2例であった。

有効性について、血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、投与開始日 $5.52\pm 1.17\text{mg/dL}$ に対し、投与終了時では $5.12\pm 1.35\text{mg/dL}$ であった。

3) HD対象長期投与試験（12ヵ月）（5.3.5.2-4：試験番号GBA4-6〈以下、「HD12ヵ月試験」〉〈■■■年■月～■■■年■月〉）

20歳以上で高リン血症を呈するHD患者⁶⁶（目標症例数150例）を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内29施設で実施された。

用法・用量⁶⁸は、本剤を1日3回食直後に52週間経口投与、8週観察日までは表17（「1）HD比較試験」の項参照）に従い、8週観察日以降52週までは血清リン濃度を管理目標値

⁶⁶ 主な選択基準：観察開始日の12週間以上前から週3回のHDを受けている。高リン血症治療薬の治療を受けている場合、観察開始日の血清リン濃度が3.5mg/dL以上10.0mg/dL未満。高リン血症に対する治療がなされていない場合、観察開始日の血清リン濃度が6.1mg/dL以上10.0mg/dL未満。

主な除外基準：ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている、あるいは観察開始日の血清フェリチン値が500ng/mL又はTSATが50%を超えている。観察開始日の血清Ca（補正值）が8.0mg/dL未満又は11.0mg/dLを超えている。

⁶⁷ 投与開始日より28週観察日又は中止時観察日までの主な併用禁止薬

1) 高リン血症治療薬、2) 経口鉄製剤、3) Mg製剤、Ca製剤及びAl製剤等のP結合作用を有する薬剤、4) 血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤（ニセリトロール、コレステミド等）

ただし、リン結合を目的とせずCa補給を目的とした就寝時の投与に限りCa製剤が併用可とされ、また血清フェリチン値が100ng/mL以下及びTSATが20%以下を呈する等、治験責任医師等が必要と判断した場合に限り静注鉄製剤が併用可とされた

⁶⁸ 投与開始日より52週間観察日又は中止観察日までの併用禁止薬
HD6ヵ月試験と同様（「2）HD6ヵ月試験」の項参照）

(3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下) 内で維持するよう、週単位で適宜調節することとされた。なお、1 回の増減量は 0.5g (1.5g/日) までとし、用量調節範囲は 1.5g/日から 6g/日までとされた。

総投与症例 180 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。なお、52 週間投与完了例は 128 例であった。

安全性について、有害事象は 96.1% (173/180 例) に認められ、副作用は 27.2% (49/180 例) に認められた。5.0% 以上に認められた有害事象は表 21 のとおりであった。また、5.0% 以上に認められた副作用は「下痢」11.7% (21/180 例) のみであった。

<表 21 5.0%以上に認められた有害事象>

	本剤群 (180 例)			本剤群 (180 例)			本剤群 (180 例)	
	発現割合	例数		発現割合	例数		発現割合	例数
全有害事象	96.1%	173	擦過傷	8.9%	16	頭痛	6.1%	11
鼻咽頭炎	53.9%	97	嘔吐	7.8%	14	高血圧	6.1%	11
下痢	27.8%	50	穿刺部位疼痛	7.8%	14	筋骨格痛	5.6%	10
挫傷	13.3%	24	便秘	7.2%	13	処置による低血圧	5.6%	10
背部痛	11.7%	21	湿疹	6.7%	12	気管支炎	5.0%	9
シャント狭窄	11.7%	21	胃腸炎	6.7%	12	咽頭炎	5.0%	9
関節痛	8.9%	16	腹部不快感	6.1%	11	上気道感染	5.0%	9

MedDRA / J ver.13.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、16.7% (30/180 例) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「シャント閉塞」3 例、「脳梗塞」及び「狭心症」各 2 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかったのは「腹痛」1 例であった。

有効性について、血清リン濃度 (平均値±標準偏差) は、投与開始日 5.53±1.24mg/dL に対し、投与終了時では 5.42±1.32mg/dL であった。

4) PD 対象一般臨床試験 (5.3.5.2-3 : 試験番号 GBA4-3 (以下、「PD 試験」) < 年 月 ~ 年 月 >)

20 歳以上で高リン血症を呈する腹膜透析 (peritoneal dialysis : 以下、「PD」) 患者⁶⁹ (目標症例数 50 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された。

用法・用量⁷⁰は、2~4 週間の観察期間 (washout 期間) の後、本剤を 1 日 3 回食直後に 12 週間経口投与することとされ、1.5g/日より開始し、2 週観察日より 3g/日に増量することとされた。4 週観察日以降は、表 22 に従い、4、6、8 週に適宜調節することとされ、用量調節範

⁶⁹ 主な選択基準 : 観察開始日の 12 週間以上前から同一の PD を受けている。高リン血症治療薬の治療を受け、観察開始前 4 週間の投与量が一定。高リン血症治療薬の投与を中止し、-2 週観察日 (-1 週観察日に来院した場合は、-1 週観察日を含む) 又は投与開始日のいずれかの血清リン濃度が 5.6mg/dL 以上。ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤又はシナカルセト塩酸塩を投与している場合は、観察開始前 4 週間の投与量が一定。

主な除外基準 : -2 週観察日 (-1 週観察日に来院した場合は、-1 週観察日を含む) の血清リン濃度が 10.0mg/dL 以上。ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている、あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 500ng/mL 又は TSAT が 50% を超えている。-2 週観察日 (-1 週観察日に来院した場合は、-1 週観察日を含む) の血清 Ca (補正值) が 8.0mg/dL 未満又は 11.0mg/dL を超えている。

⁷⁰ 観察開始日より投与終了時又は継続投与終了時までの併用禁止薬
1) 高リン血症治療薬、2) 経口鉄製剤、3) Mg 製剤、Ca 製剤及び Al 製剤等の P 結合作用を有する薬剤、4) 血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステミド等)
なお、ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤及びシナカルセト塩酸塩は用法・用量を一定とすることで併用可とされたが、やむを得ない場合は変更可とされた。ただし、継続投与期間中は、用法・用量は制限しないこととされた。リン結合を目的とせず Ca 補給を目的とした就寝時の投与に限り Ca 製剤が併用可とされ、また血清フェリチン値が 100ng/mL 以下及び TSAT が 20% 以下を呈する等、治験責任医師等が必要と判断した場合に限り静注鉄製剤が併用可とされた。

囲は 1.5g/日から 6g/日までとされた。8 週以降は有害事象の発現等の場合を除き用量は維持することとされた。

<表 22 用量調節基準>

各用量調節日の 2 週前の血清リン濃度	増減量
5.6mg/dL 以上	1 回 0.5g (1.5g/日) 増量 ^{a)}
3.5mg/dL 以上、5.5mg/dL 以下	増減なし ^{a)}
3.5mg/dL 未満	1 回 0.5g (1.5g/日) 減量

a) 有害事象の発現により本剤の増量 (又は維持) ができない場合は、維持 (又は減量) は可能とする

本剤の 12 週間投与が完了した者のうち、継続投与が可能な患者には最長 52 週まで投与可能とされた。継続投与の開始用量は、12 週観察日時点の用量を考慮して決定し、以降は有害事象の発現等を加味し、血清リン濃度を管理目標値 (3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下) 内で維持するよう、1 回の増減量は 0.5g (1.5g/日) まで、かつ 1.5g/日から 6g/日までの範囲内で観察日 (4 週) ごとに用量変更の判断を行うこととされた。

総投与症例 56 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。また、総投与症例 56 例のうち 19 例に 12 週以降の継続投与がなされ、52 週間投与完了例は 13 例であった。

安全性について、12 週間投与での有害事象は 76.8% (43/56 例)、副作用は 37.5% (21/56 例) に認められた。12 週間投与で 5.0% 以上に認められた有害事象は表 23 のとおりであった。5% 以上に認められた副作用は、「便秘」及び「下痢」各 7.1% (4/56 例)、「排便回数増加」、「悪心」及び「嘔吐」各 5.4% (3/56 例) であった。

<表 23 12 週間投与で 5.0% 以上に認められた有害事象>

	本剤群 (56 例)			本剤群 (56 例)	
	発現割合	例数		発現割合	例数
全有害事象	76.8%	43	腹部不快感	5.4%	3
カテーテル留置部位感染	12.5%	7	排便回数増加	5.4%	3
下痢	10.7%	6	不眠症	5.4%	3
高血圧	10.7%	6	そう痒症	5.4%	3
悪心	10.7%	6	嘔吐	5.4%	3
便秘	7.1%	4	挫傷	5.4%	3
鼻咽頭炎	7.1%	4			

MedDRA / J ver.13.1

12 週間投与で死亡例は認められず、重篤な有害事象は 16.1% (9/56 例、「肝機能異常」、「蜂巣炎」、「せつ」、「大腸癌」、「低ナトリウム血症」、「医療機器関連感染」、「肺膿瘍」、「心不全」及び「腹膜炎」各 1 例) に認められ、「肝機能異常」の 1 例は副作用とされた。

継続投与での有害事象は 100.0% (19/19 例)、副作用は 57.9% (11/19 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 24 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は、「血清フェリチン増加」36.8% (7/19 例)、「悪心」15.8% (3/19 例) 及び「高血圧」10.5% (2/19 例) であった。

＜表 24 継続投与で 2 例以上に認められた有害事象＞

	本剤群 (19 例)			本剤群 (19 例)	
	発現割合	例数		発現割合	例数
全有害事象	100.0%	19	高血圧	15.8%	3
鼻咽頭炎	42.1%	8	悪心	15.8%	3
血清フェリチン増加	36.8%	7	結膜炎	10.5%	2
下痢	26.3%	5	上気道感染	10.5%	2
カテーテル留置部位感染	26.3%	5	嘔吐	10.5%	2
そう痒症	21.1%	4	筋骨格硬直	10.5%	2
背部痛	15.8%	3	医療機器関連感染	10.5%	2

MedDRA / J ver.13.1

継続投与で死亡例は認められず、重篤な有害事象は 10.5% (2/19 例、「医療機器関連感染」及び「痔核」各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

12 週間投与時の有効性⁷¹について、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」は表 25 のとおりであった。

＜表 25 投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度 (mg/dL) の変化量 (FAS) ＞

	本剤群 (56 例)
投与開始日の血清リン濃度	6.75±1.09
投与終了時の血清リン濃度 ^{a)}	4.49±0.94
血清リン濃度の変化量	-2.26±1.22

平均値±標準偏差

a) 12 週観察日までの中止時観察日を含む最終観察日の測定値

5) ND 対象比較試験 (5.3.5.1-3 : 試験番号 GBA4-4 (以下、「ND 比較試験」) < 年 月 ~ 年 月 >)

20 歳以上で高リン血症を呈する保存期慢性腎臓病 (non-dialysis : 以下、「ND」) 患者⁷² (目標症例数 90 例 : プラセボ群 30 例及び本剤群 60 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 36 施設で実施された。

用法・用量⁷³は、2~4 週間の観察期間 (washout 期間) の後に、プラセボ又は本剤を 1 日 3 回食直後に 12 週間経口投与することとされ、本剤は 1.5g/日より開始し、2 週観察日より 3g/日に増量することとされた。4 週観察日以降は、表 26 に従い、4、6、8 週に適宜調節することとされた。

⁷¹ 継続投与については、長期投与時の安全性評価が主目的とされ、有効性に関する主要評価項目は設定されなかった

⁷² 主な選択基準 : 観察開始日の 12 週間以上前から慢性腎臓病 (chronic kidney disease : 以下、「CKD」) 進展抑制を目的とした治療 (蛋白質制限などの食事療法を含む) がなされている。観察開始日時点において CKDstage3~5 (エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009) (観察開始日に測定したクレアチニン値を用いて判定)。高リン血症治療薬の治療を受けている場合、観察開始前 4 週間の投与量が一定。-2 週観察日 (-1 週観察日に来院した場合は、-1 週観察日を含む) 又は投与開始日のいずれかの血清リン濃度が 5.0mg/dL 以上。ビタミン D 製剤又はカルシトニン製剤を投与している場合は、観察開始前 4 週間の投与量が一定。
主な除外基準 : 観察開始後 16 週間 (4 ヶ月) 以内に維持透析療法の導入、又は腎移植を予定している。観察開始前 3 ヶ月以内に急性腎不全、急速進行性糸球体腎炎等を罹患。ヘモクロマトーシスの患者又は鉄過剰に対する治療を受けている患者、あるいは観察開始日の血清フェリチン値が 500ng/mL 又は TSAT が 50% を超えている。-2 週観察日の血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上。-2 週観察日の血清 Ca (補正值) が 8.0mg/dL 未満又は 11.0mg/dL を超えている。

⁷³ 観察開始日より 12 週間観察日又は中止観察日までの併用禁止薬

1) 高リン血症治療薬、2) 経口鉄製剤、3) Mg 製剤、Ca 製剤及び Al 製剤等の P 結合作用を有する薬剤、4) 血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステミド等)

なお、ビタミン D 製剤及びカルシトニン製剤は用法・用量を一定とすることで併用可とされたが、やむを得ない場合は変更可とされた。リン結合を目的とせず Ca 補給を目的とした就寝時の投与に限り Ca 製剤が併用可とされ、また血清フェリチン値が 100ng/mL 以下及び TSAT が 20% 以下を呈する等、治験責任医師等が必要と判断した場合に限り静注鉄製剤が併用可とされた。球形吸着炭製剤を併用する場合、治験薬との同時服用を避けることとされた。

ととされ、用量調節範囲は 1.5g/日から 6g/日までとされた。8 週以降は有害事象の発現等の場合を除き用量は維持することとされた。

<表 26 用量調節基準>

各用量調節日の 2 週前の血清リン濃度	増減量
4.6mg/dL 以上	1 回 0.5g (1.5g/日) 増量 ^{a)}
2.5mg/dL 以上、4.5mg/dL 以下	増減なし ^{a)}
2.5mg/dL 未満	1 回 0.5g (1.5g/日) 減量

a) 有害事象の発現により増量 (又は維持) ができない場合は、維持 (又は減量) は可能

総投与症例 90 例 (プラセボ群 30 例及び本剤群 60 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。また、2 週観察日における有効性に関する調査が未実施の 4 例 (プラセボ群 1 例及び本剤群 3 例⁷⁴⁾ を除いた 86 例 (プラセボ群 29 例及び本剤群 57 例) が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」は表 27 のとおりであった。プラセボ群と本剤群の、血清リン濃度の変化量における群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] (本剤群-プラセボ群) は-1.31mg/dL [-1.80mg/dL, -0.82mg/dL] であり、95%信頼区間の上限が 0.0mg/dL を超えなかったことから、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

<表 27 投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度 (mg/dL) の変化量 (FAS) >

	プラセボ群 (29 例)	本剤群 (57 例)
投与開始時の血清リン濃度	5.57±0.63	5.66±0.75
投与終了時の血清リン濃度 ^{a)}	5.62±0.89	4.37±1.27
血清リン濃度の変化量	0.06±0.67	-1.29±1.28
血清リン濃度の変化量における 群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] ^{b)}	-1.31 [-1.80, -0.82]	

平均値±標準偏差、欠測値の補完は行われていない

a) 中止時観察日を含む最終観察日の測定値

b) 投与群を要因、投与開始日の血清リン濃度を共変量とした共分散分析により算出

安全性について、有害事象はプラセボ群 60.0% (18/30 例) 及び本剤群 68.3% (41/60 例) に認められ、副作用はプラセボ群 26.7% (8/30 例) 及び本剤群 31.7% (19/60 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 及び表 29 のとおりであった。

<表 28 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (30 例)		本剤群 (60 例)			プラセボ群 (30 例)		本剤群 (60 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	60.0%	18	68.3%	41	高血圧	3.3%	1	3.3%	2
下痢	13.3%	4	20.0%	12	上気道感染	3.3%	1	3.3%	2
便秘	10.0%	3	15.0%	9	腹痛	0.0%	0	3.3%	2
鼻咽頭炎	3.3%	1	13.3%	8	十二指腸潰瘍	0.0%	0	3.3%	2
腹部不快感	10.0%	3	5.0%	3	そう痒症	0.0%	0	3.3%	2
腹部膨満	6.7%	2	5.0%	3	食欲減退	0.0%	0	3.3%	2
悪心	10.0%	3	3.3%	2	嘔吐	6.7%	2	1.7%	1
うっ血性心不全	3.3%	1	3.3%	2	発疹	6.7%	2	0.0%	0

MedDRA / J ver.13.1

⁷⁴⁾ 治験薬誤投与により除外された 1 例と重複

<表 29 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (30 例)		本剤群 (60 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	26.7%	8	31.7%	19
下痢	6.7%	2	13.3%	8
便秘	6.7%	2	11.7%	7
腹部不快感	10.0%	3	5.0%	3
腹部膨満	0.0%	0	5.0%	3
十二指腸潰瘍	0.0%	0	3.3%	2
悪心	6.7%	2	1.7%	1

MedDRA / J ver.13.1

死亡例は、本剤群で 1 例（「低ナトリウム血症」）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 10.0%（3/30 例、「細菌性胃腸炎」、「挫傷・慢性糸球体腎炎」及び「マイコプラズマ感染」各 1 例）、本剤群 13.3%（8/60 例、「十二指腸潰瘍」、「高室素血症」、「うっ血性心不全」、「シャント狭窄」、「痛風性関節炎」、「腎性貧血」、「蜂巣炎」及び「慢性腎不全・気管支肺炎」各 1 例）に認められ、このうち本剤群の「十二指腸潰瘍」のみが治験薬との因果関係が否定されなかった。

6) ND 対象継続投与試験 (5.3.5.2-5 : 試験番号 GBA4-7 (以下、「ND 継続試験」) < 年 月～年 月 >)

ND 比較試験 (GBA4-4) に参加し治験薬の 12 週間投与が完了した者のうち、継続投与が可能な患者 (目標症例数最大 90 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 35 施設で実施された。

用法、用量⁷⁵は、本剤を 1 日 3 回食直後に 40 週間 (GBA4-4 試験を含めると最長 52 週間) 経口投与することとされ、1.5g/日より開始⁷⁶し、血清リン濃度を管理目標値 (2.5mg/dL 以上、4.5mg/dL 以下) 内に維持するよう、各観察日⁷⁷ごとに有害事象の発現等を加味し用量変更の判断を行うこととされた。なお、1 回の増減量は 0.5g (1.5g/日) まで、用量調節範囲は 1.5g/日から 6g/日までとされた。

総投与症例 29 例 (GBA4-4 試験のプラセボ群からの移行 11 例及び本剤群からの移行 18 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は全体で 93.1% (27/29 例)、プラセボ群からの移行例⁷⁸90.9% (10/11 例) 及び本剤群からの移行例⁷⁹94.4% (17/18 例) に認められた。副作用は全体で 44.8% (13/29 例)、プラセボ群からの移行例 45.5% (5/11 例) 及び本剤群からの移行例 44.4% (8/18 例) に認められた。いずれかの移行例で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 30 及び表 31 のとおりであった。

⁷⁵ 継続投与開始日より 52 週間観察日又は中止観察日までの併用禁止薬

1) 高リン血症治療薬、2) 経口鉄製剤、3) Mg 製剤、Ca 製剤及び Al 製剤等の P 結合作用を有する薬剤、4) 血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤 (ニセリトロール、コレステミド等)

リン結合を目的とせず Ca 補給を目的とした就寝時の投与に限り Ca 製剤が併用可とされ、また血清フェリチン値が 100ng/mL 以下及び TSAT が 20%以下を呈する等、治験責任医師等が必要と判断した場合に限り静注鉄製剤が併用可とされた。球形吸着炭製剤を併用する場合、治験薬との同時服用を避けることとされた。

⁷⁶ GBA4-4 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者の安全性の確保のため

⁷⁷ 8 週観察日 (GBA4-4 試験より 20 週観察日) までは 2 週ごと、12 週観察日 (GBA4-4 試験より 24 週観察日) 以降は 4 週ごと

⁷⁸ 継続投与開始日以後の有害事象を集計、以下同様

⁷⁹ ND 比較試験における投与開始日以後の有害事象を集計、以下同様

<表 30 いずれかの移行例で 2 例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群からの移行例 (11 例)		本剤群からの移行例 (18 例)		合計 (29 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	90.9%	10	94.4%	17	93.1%	27
鼻咽頭炎	45.5%	5	44.4%	8	44.8%	13
便秘	9.1%	1	38.9%	7	27.6%	8
下痢	27.3%	3	16.7%	3	20.7%	6
腹部膨満	0.0%	0	16.7%	3	10.3%	3
高血圧	0.0%	0	11.1%	2	6.9%	2
血清フェリチン増加	18.2%	2	0.0%	0	6.9%	2

MedDRA/J ver13.1

<表 31 いずれかの移行例で 2 例以上に認められた副作用>

	プラセボ群からの移行例 (11 例)		本剤群からの移行例 (18 例)		合計 (29 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全副作用	45.5%	5	44.4%	8	44.8%	13
便秘	9.1%	1	33.3%	6	24.1%	7
腹部膨満	0.0%	0	16.7%	3	10.3%	3
下痢	0.0%	0	11.1%	2	6.9%	2
血清フェリチン増加	18.2%	2	0.0%	0	6.9%	2

MedDRA/J ver13.1

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、全体で 13.8% (4/29 例、プラセボ群からの移行例 1 例：「慢性腎不全・肺炎」、本剤群からの移行例 3 例：「胃ポリープ・結腸ポリープ」、「腎性貧血」及び「大腿骨頸部骨折」各 1 例) に認められ、このうち本剤群からの移行例の「胃ポリープ・結腸ポリープ」のみが治験薬との因果関係が否定されなかった。

有効性について、血清リン濃度 (平均値±標準偏差) は、本剤群からの移行例で投与開始日⁸⁰5.41±0.58mg/dL 及び投与終了時 4.63±0.63mg/dL であり、プラセボ群からの移行例では投与開始日⁸⁰5.50±0.54mg/dL 及び投与終了時 4.77±0.78mg/dL であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、本邦では高リン血症を呈するCKD患者に対して、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン(以下、「CKD-MBDガイドライン」) (透析会誌 45: 301-356, 2012) に基づき、薬物療法 (沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、ビキサロマー及び炭酸ランタン水和物) が行われている。なお、ND患者では、透析患者と比較して高リン血症に対する薬物療法の治療選択肢⁸¹が限られている。

今般提出した国内臨床試験成績から、本剤はHD患者、PD患者及びND患者のいずれにおいても血清リン濃度のコントロールが可能であることが示された。臨床試験で認められた主な副作用は下痢等の胃腸障害で、ほとんどが軽度であり、全般的な安全性及び忍容性について特に問題は認められなかった。本剤は、セベラマー塩酸塩で認められる便秘やそれに伴う腸管穿孔等の重篤な胃腸障害が発現する懸念は少なく、炭酸ランタン水和物で報告されている悪心、嘔吐

⁸⁰ ND 比較試験における投与開始日

⁸¹ 2013 年 8 月現在、本邦で ND 患者における高リン血症に対する適応を取得しているのは、沈降炭酸カルシウム及び炭酸ランタン水和物 (2013 年 8 月承認) のみである

の発現も少ないと考えられる。また、本剤は、沈降炭酸カルシウム使用時に懸念される高カルシウム血症を来すことはなく、胃酸分泌抑制薬の併用による影響も受けにくい。加えて、セベラマー塩酸塩は血清クロール濃度上昇及び血清重炭酸イオン濃度低下作用により、過塩素血症によるアシドーシスの発現及び代謝性アシドーシスの増悪が懸念されるが、本剤は血清クロール濃度に影響せず、血清重炭酸イオン濃度を減少させない。

以上より、本剤は既存のリン吸着薬で報告されている安全性上の懸念が少なく、治療選択肢が限られているND患者でも使用可能であり、既存のリン吸着薬からの切替え、又はリン吸着薬による治療が未経験の患者に投与できる新規のリン吸着薬として有用と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、HD患者及びND患者を対象とした臨床試験において有効性が示されており、またPD患者を対象とした臨床試験においても有効性が示唆され（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性も許容可能であったことから（「(4) 安全性について」の項参照）、CKD患者の高リン血症に対する本剤の有用性は示されていると考える。また、本剤は既存のリン吸着薬で指摘されている安全性上の懸念は少ないとの申請者の説明は理解できる。一方、本剤は下痢の発現割合が高いこと、また、長期使用時には鉄蓄積の懸念があること等、既存のリン吸着薬とは異なる安全性上の注意点を有する（「(4) 安全性について」の項参照）。以上より、CKDにおける高リン血症に対する薬剤は、個々の薬剤の特性を考慮し、患者の状況に応じて選択されるものと考え、本剤は新たな選択肢の一つに位置付けられると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、HD患者及びND患者における本剤の有効性は示されたと考える。また、PD患者については、臨床試験成績は限定的ではあるものの、本剤投与により血清リン濃度が低下する傾向にあること、HD患者及びND患者で本剤の有効性が示されたことを踏まえると、PD患者に対する本剤の有効性は示唆されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) HD患者について

① 試験デザインについて

申請者は、HD比較試験を非盲検で実施した理由及び非盲検で実施したことにより生じる有効性評価へのバイアスを最小化するための方策について、以下のように説明している。

本剤はカルシウム非含有リン吸着薬に分類されるため、試験計画時点で国内透析患者における高リン血症に対して汎用されており、使用実績や安全性情報が豊富な既存のカルシウム非含有リン吸着薬であるセベラマー塩酸塩をHD比較試験における対照薬として選択した。セベラマー塩酸塩との比較試験をダブルダミー法による二重盲検試験とした場合、1日服薬錠数が多くなること、及び本剤とセベラマー塩酸塩では食直後と食直前と服薬タイミングが異なるため1日服薬回数が多くなることから、摂水量が制限されているHD患者では大きな負担となり治験実施は困難と考え、非盲検試験とすることとした。

非盲検試験としたことにより生じる有効性評価へのバイアスを最小化するために、主に次

のような方策を講じることとした。

- ・ 治験薬の割付け及び患者の適格性判定を第三者に委託し、また症例登録順に治験薬を割り付けることで、患者への治験薬投与に対する無作為性を保つ。
- ・ 主要評価項目を客観的な指標である血清リン濃度の変化量とすること、及び血清リン濃度を含む有効性評価に関わる検査を中央測定により実施することで、治験担当医師の主観に基づく評価を除く。
- ・ 本試験は個体内用量増減試験であるが、事前に治験実施計画書に定めた血清リン濃度の基準に従って投与量を調節することにより、治験担当医師の主観によらない客観的な用量調節を行う。

また申請者は、非盲検で実施したことによる試験結果への影響について、以下のように説明している。

上記の方策を講じた上で試験を実施した結果、用量調節不遵守例は両群で認められず、服薬不遵守例は本剤群で1例認められたが、12週観察日の安全性調査終了後に2錠服薬されたものであった。また、試験中止例の割合は本剤群12%（14/116例）及びセベラマー塩酸塩群14%（16/113例）であり、その主な理由は被験者からの申し出（本剤群6例及びセベラマー塩酸塩群9例）及び有害事象による中止（本剤群6例及びセベラマー塩酸塩群3例）であった。試験中止の判断には使用薬剤が一つの判断材料となるため、非盲検で実施したことによる影響は完全には否定できないが、両群の中止例の割合に大きな差はなく、試験結果に大きな影響を及ぼすものではないと考える。併用禁止薬違反例は本剤群3例及びセベラマー塩酸塩群3例であり、また併用制限療法違反例は本剤群9例及びセベラマー塩酸塩群8例であったが、そのほとんどが被験者の安全性への配慮等の治療上やむを得ない措置等であり、それぞれの違反例数は両群間で同程度であった。

以上より、非盲検で実施したことにより、被験者及び治験責任医師等の判断に影響を及ぼし、試験結果に影響を与えた可能性は完全には否定できないものの、その影響は大きなものではないと考える。

機構は、HD比較試験における対照薬として、本剤と同じカルシウム非含有リン吸着薬で、かつ医療現場において汎用されているセベラマー塩酸塩を選択したことは妥当と考える。また、HD比較試験を非盲検で実施したことは実施可能性の観点からやむを得ず、主要評価項目の指標である血清リン濃度は客観的な指標であること、バイアスを最小化するための方策が講じられていたことに加え、結果として服薬不遵守例及び用量調節不遵守例はほとんど認められず、中止例数、併用禁止薬違反例数等は両群間で大きな違いはなかったことを踏まえると、非盲検で実施されたものの、結果解釈に大きな影響を与えるほどのバイアスが生じた可能性は低いと考える。

② 血清リン濃度低下効果について

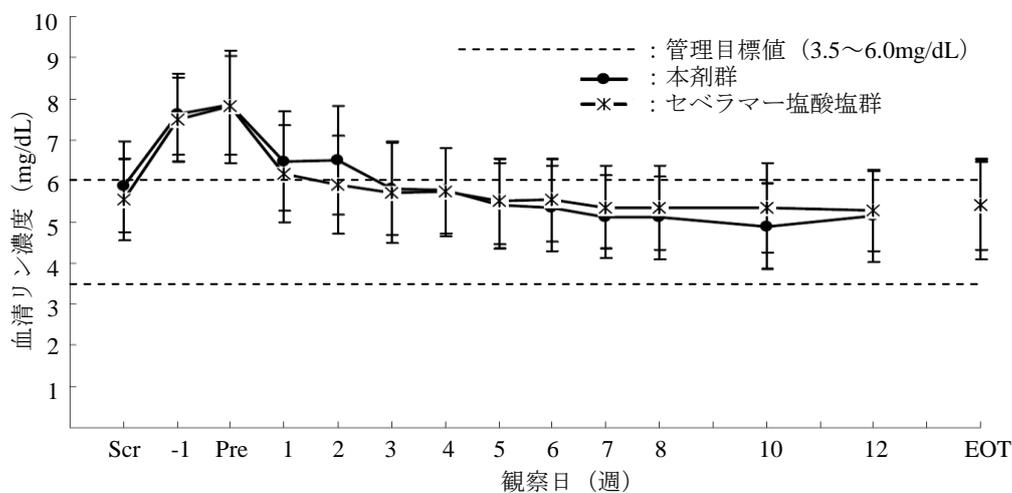
HD比較試験において、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン

濃度の変化量」の本剤群とセベラマー塩酸塩群の群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] (本剤群－セベラマー塩酸塩群) は、主たる有効性解析対象集団である FAS で-0.10mg/dL [-0.39mg/dL, 0.20mg/dL] であった。95%信頼区間の上限が非劣性限界値の 1.0mg/dL を下回っていたことから、機構は、本剤群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が検証されたと考える。なお、感度解析として実施された PPS を対象とした解析における「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」の本剤群とセベラマー塩酸塩群の群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] (本剤群－セベラマー塩酸塩群) は、-0.10mg/dL [-0.40mg/dL, 0.20mg/dL] であり、FAS と同様の傾向が認められたことを確認した。

また、投与終了時の目標血清リン濃度 (3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下) (FAS) 達成率 [95%信頼区間] は、本剤群 75.7% (87/115 例) [66.8%, 83.2%]、セベラマー塩酸塩群 75.5% (83/110 例) [66.3%, 83.2%] であり、機構は、HD 患者において、本剤の用量を調節しながら投与することで、目標血清リン濃度に到達することが可能な患者がセベラマー塩酸塩群と同程度いることを確認した。

③ 血清リン濃度の推移について

HD 比較試験における血清リン濃度の推移は図 1 のとおりであり、機構は、本剤群の血清リン濃度推移はセベラマー塩酸塩群と類似していたことを確認した。



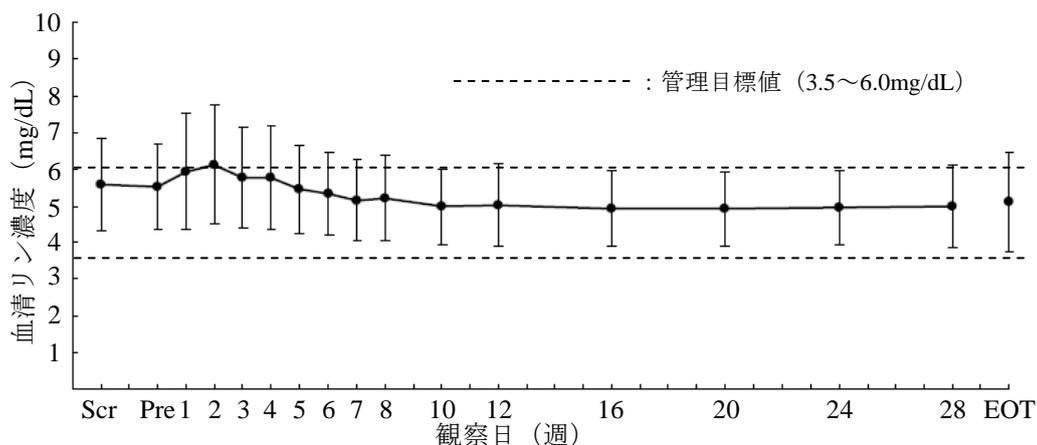
(平均値±標準偏差、Scr：観察開始日、Pre：投与開始日、EOT：投与終了時)

観察日 (週)	Scr	-1	Pre	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	EOT
本剤群 (例)	115	115	115	115	113	111	111	107	106	106	105	102	102	115
セベラマー塩酸塩群 (例)	109	110	110	110	109	105	102	99	99	98	98	97	97	110

<図 1 血清リン濃度の推移 (HD 比較試験) (FAS) >

④ 長期投与時の有効性について

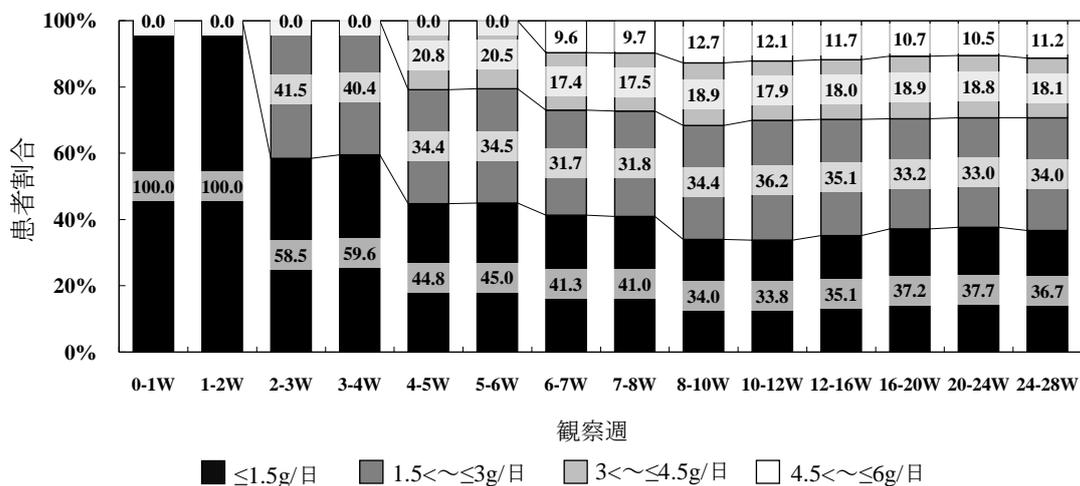
HD6 ヶ月試験並びに HD12 ヶ月試験の血清リン濃度の推移及び本剤投与量は図 2 及び図 3 並びに図 4 及び図 5 のとおりであり、機構は、本剤の用量を調節しながら投与することで血清リン濃度が維持される傾向にあることを確認した。



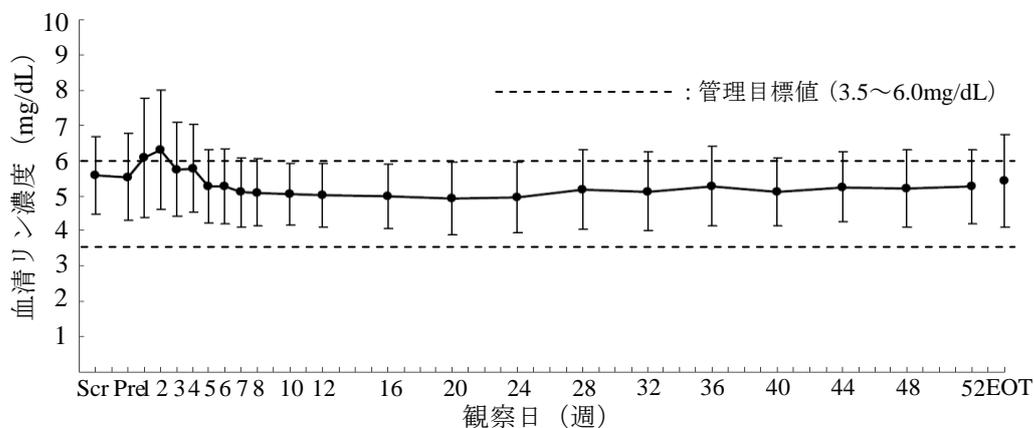
(平均値±標準偏差、Scr：観察開始日、Pre：投与開始日、EOT：投与終了時)

観察日 (週)	Scr	Pre	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	20	24	28	EOT
本剤群 (例)	231	231	231	229	225	221	219	218	217	212	206	205	196	190	188	186	231

<図2 血清リン濃度の推移 (HD6 ヲ月試験) (FAS) >



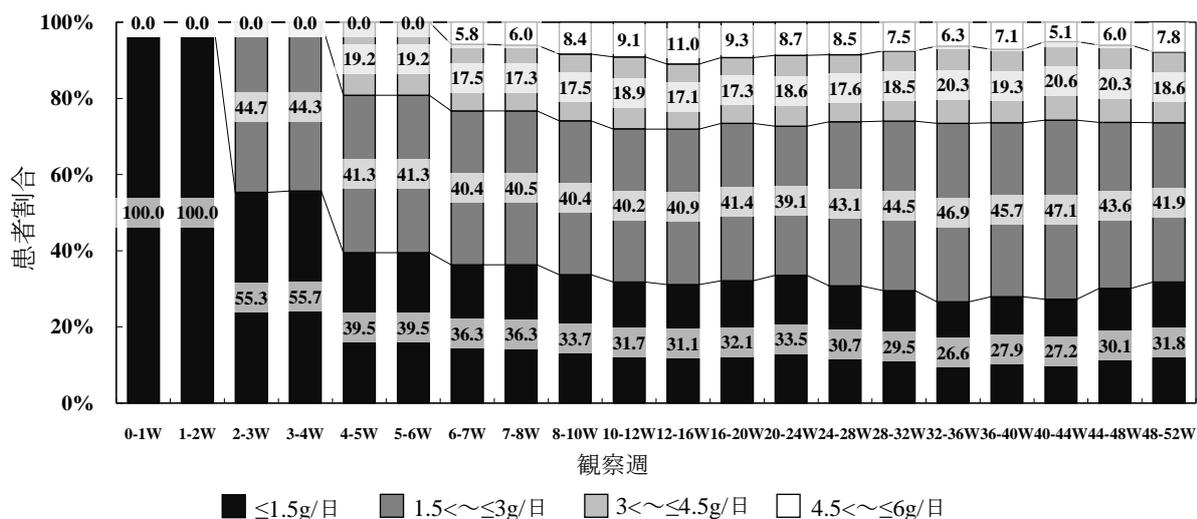
<図3 処方量の推移 (HD6 ヲ月試験) (FAS) >



(平均値±標準偏差、Scr：観察開始日、Pre：投与開始日、EOT：投与終了時)

観察日 (週)	Scr	Pre	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	EOT
本剤群 (例)	180	180	180	179	174	172	172	171	168	166	164	164	162	161	153	146	143	140	136	133	128	127	180

<図4 血清リン濃度の推移 (HD12 ヲ月試験) (FAS) >



<図5 処方量の推移 (HD12 ヶ月試験) (FAS) >

2) PD 患者について

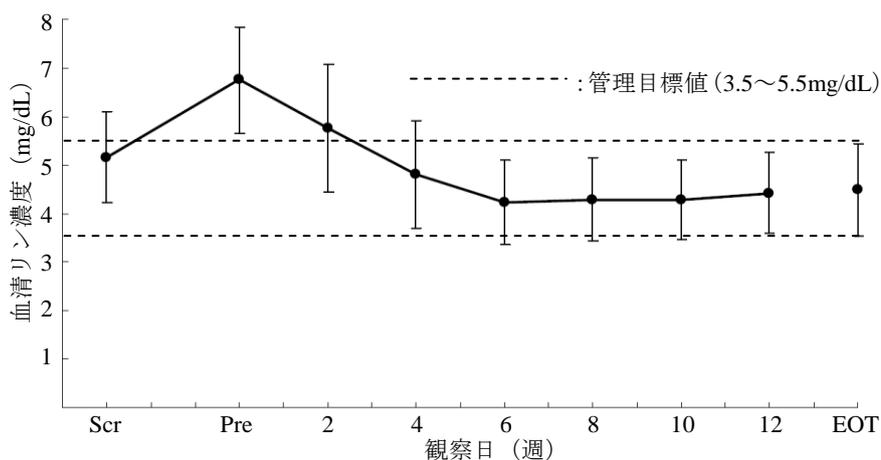
① 血清リン濃度低下効果について

PD 試験において、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」(平均値±標準偏差)は、主たる有効性解析対象集団である FAS で $-2.26 \pm 1.22 \text{mg/dL}$ であり(表 25)、機構は、本剤投与により血清リン濃度が低下する傾向にあることを確認した。

また、12 週間投与における投与終了時の目標血清リン濃度(3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下)(FAS) 達成率 [95%信頼区間] は 76.8% (43/56 例) [63.6%, 87.0%] であり、機構は、本剤の用量を調節しながら投与することで、目標血清リン濃度に到達することが可能な PD 患者が一定程度いることを確認した。

② 血清リン濃度の推移について

PD 試験における 12 週までの血清リン濃度の推移は図 6 のとおりであり、機構は、血清リン濃度が 6 週時まで低下し、以降は維持される傾向であったことを確認した。



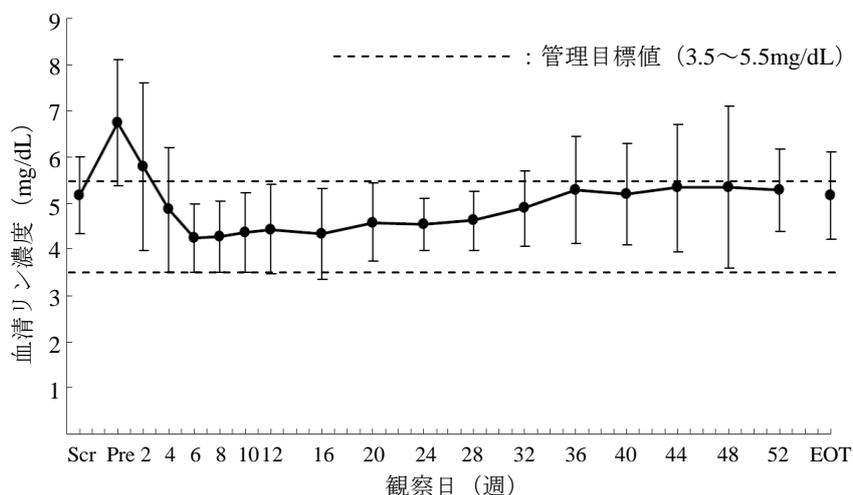
(平均値±標準偏差、Scr：観察開始日、Pre：投与開始日、EOT：投与終了時)

観察日 (週)	Scr	Pre	2	4	6	8	10	12	EOT
本剤群 (例)	56	56	56	54	53	51	51	47	56

<図 6 血清リン濃度の推移 (PD 試験) (FAS) >

③ 長期投与時の有効性について

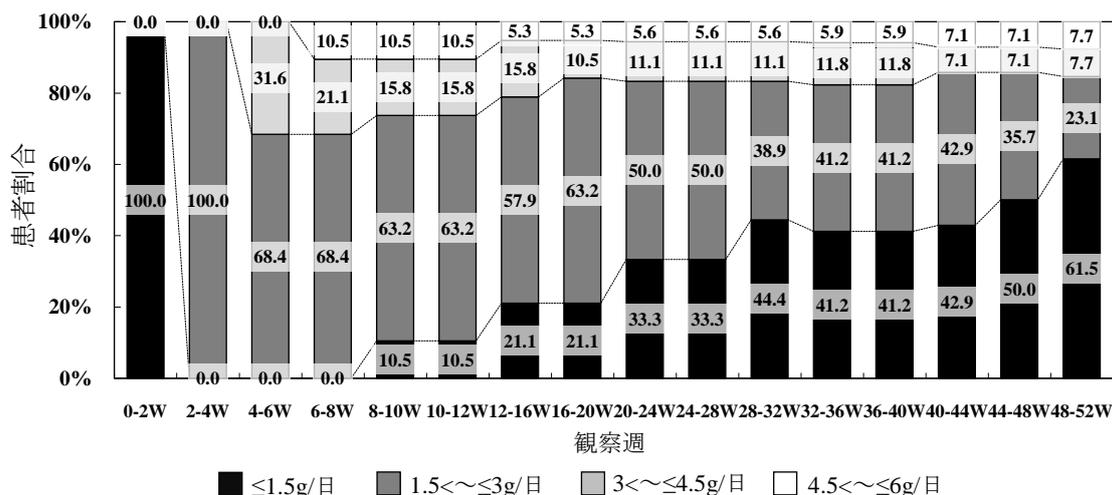
PD 試験の継続投与例 (19 例) の血清リン濃度の推移及び本剤投与量は図 7 及び図 8 のとおりであった。血清リン濃度は 6 週時まで低下した後、20 週時頃より 36 週時までやや上昇傾向を示すものの、36 週時以降は維持される傾向が認められた。機構は、症例数は限られているものの、本剤の用量を調節しながら投与することで血清リン濃度が概ね維持される傾向にあることを確認した。



(平均値±標準偏差、Scr：観察開始日、Pre：投与開始日、EOT：投与終了時)

観察日 (週)	Scr	Pre	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	EOT
本剤群 (例)	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	17	18	17	17	14	14	13	13	19

<図 7 血清リン濃度の推移 (PD 試験) (FAS、継続投与例のみ) >



＜図8 処方量の推移（PD試験）（FAS、継続投与例のみ）＞

3) ND患者について

① 血清リン濃度低下効果について

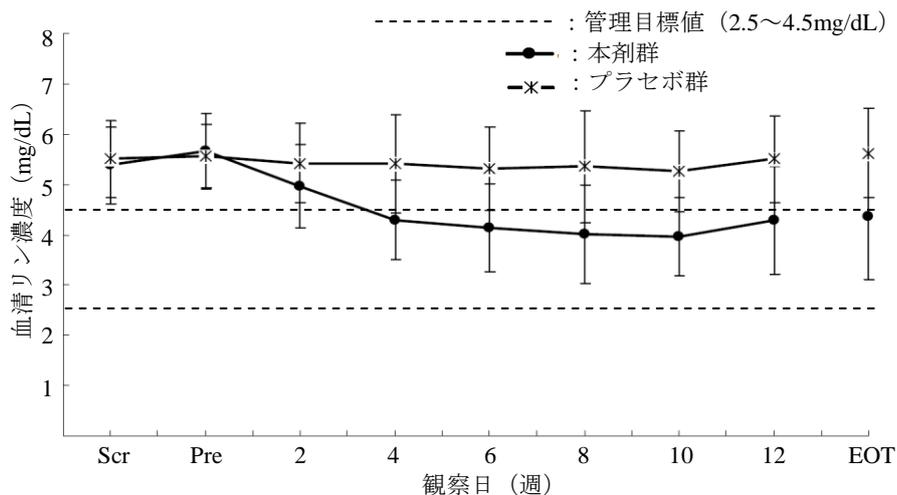
ND比較試験において、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」の群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間]（本剤群－プラセボ群）は、主たる有効性解析対象集団であるFASで-1.31mg/dL [-1.80mg/dL, -0.82mg/dL]であり、95%信頼区間の上限が0.0mg/dLを超えなかったことから、機構は、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたと考える。

また、投与終了時の目標血清リン濃度（2.5mg/dL以上4.5mg/dL以下）（FAS）達成率 [95%信頼区間] はプラセボ群6.9%（2/29例） [0.8%, 22.8%]、本剤群64.9%（37/57例） [51.1%, 77.1%]であり、機構は、ND患者において、本剤の用量を調節しながら投与することで、目標血清リン濃度に到達することが可能な患者が一定程度いることを確認した。

なお、対照薬については、試験計画時点では、ND患者に対する適応を有する薬剤はカルシウム含有リン吸着薬である沈降炭酸カルシウムのみであり、本剤と同じカルシウム非含有リン吸着薬はなかったため、プラセボと設定したことに問題はないと機構は考える。

② 血清リン濃度の推移について

ND比較試験における血清リン濃度の推移は図9のとおりであり、機構は、本剤群では10週時まで低下する傾向が認められた一方、プラセボ群ではベースラインから低下する傾向は認められないことを確認した。



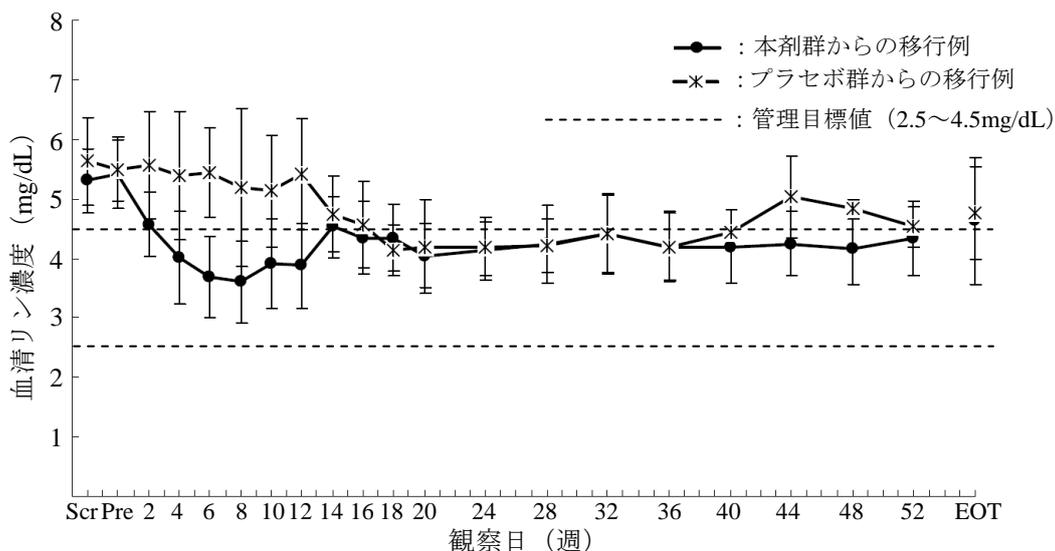
(平均値±標準偏差、Scr：観察開始日、Pre：投与開始日、EOT：投与終了時)

観察日 (週)	Scr	Pre	2	4	6	8	10	12	EOT
本剤群 (例)	57	57	57	57	56	52	47	46	57
プラセボ群 (例)	29	29	29	25	24	24	23	23	29

<図9 血清リン濃度の推移 (ND 比較試験) (FAS) >

③ 長期投与時の有効性について

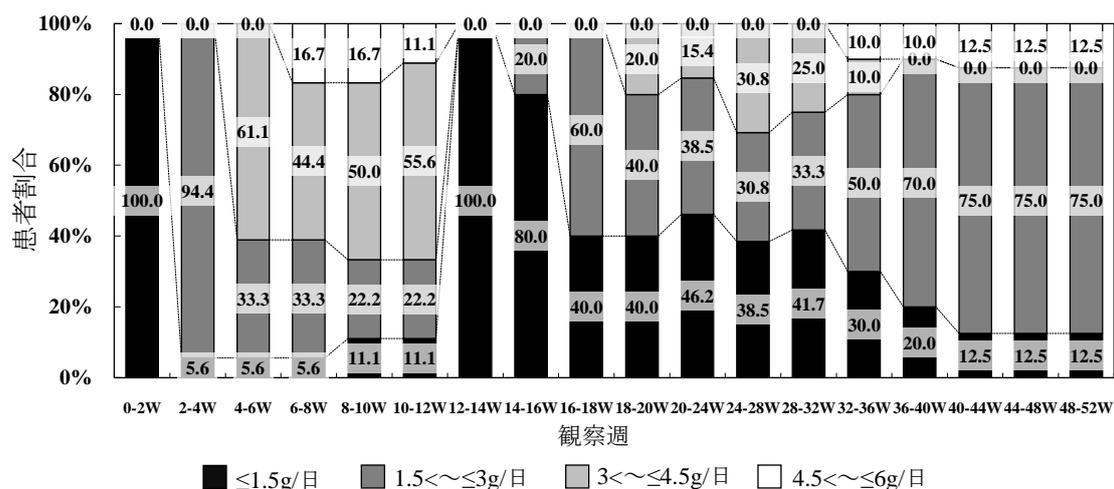
ND 継続試験における、ND 比較試験のプラセボ群からの移行例並びに本剤群からの移行例の血清リン濃度の推移及び本剤投与量は図 10、図 11 及び図 12 のとおりであった。血清リン濃度はプラセボ群からの移行群では 44 週時及び 48 週時でやや上昇したものの、16 週時以降は概ね維持される傾向が認められた。機構は、症例数は非常に限られているものの、本剤の用量を調節しながら投与することで血清リン濃度が概ね維持される傾向にあることを確認した。



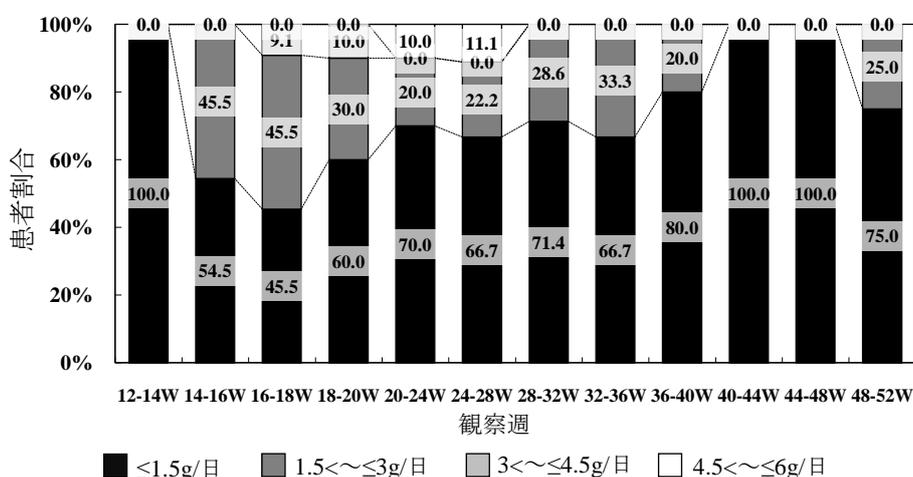
(平均値±標準偏差、Scr：観察開始日、Pre：投与開始日、EOT：投与終了時)

観察日 (週)	Scr	Pre	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	24	28	32	36	40	44	48	52	EOT
本剤群からの移行例 (例)	18	18	18	18	18	18	18	18	15	15	15	13	13	12	10	10	8	8	8	8	18
プラセボ群からの移行例 (例)	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	9	7	6	5	4	4	4	4	11

<図10 血清リン濃度の推移 (ND 継続試験) (FAS) >



<図 11 処方量の推移 (ND 継続試験：本剤群からの移行例) (FAS) >



<図 12 処方量の推移 (ND 継続試験：プラセボ群からの移行例) (FAS) >

(3) 血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度に及ぼす影響について

1) 血清カルシウム濃度への影響について

申請者は、本剤投与中の血清カルシウム濃度の変動について、以下のように説明している。

主な臨床試験における補正血清カルシウム濃度は表 32 のとおりであった。HD 比較試験では、補正血清カルシウム濃度は、本剤群及びセベラマー塩酸塩群のいずれも投与開始時に比べ投与終了時に上昇する傾向が認められ、本剤群の方がやや上昇幅が大きかったが、臨床的に意義のある変動ではなかった。HD6 カ月試験、HD12 カ月試験及び PD 試験では、補正血清カルシウム濃度に臨床的に問題となる変動は認められなかった。ND 比較試験では、補正血清カルシウム濃度は、本剤群は投与開始時に比べ投与終了時に軽度上昇する傾向が認められたが、臨床的に意義のある変動ではなかった。ND 継続試験では、補正血清カルシウム濃度の変動は軽微であり、臨床的に意義のある変動ではなかった。

<表 32 主な臨床試験における補正血清カルシウム濃度 (mg/dL) (FAS) >

試験名 (期間)	群 (例数)	投与開始時	投与終了時	変化量
HD 比較試験 (12 週間)	本剤群 (115)	8.84±0.53	9.17±0.65	0.32±0.57
	セベラマー塩酸塩群 (110)	8.88±0.61	9.03±0.64	0.15±0.42
HD6 カ月試験 (28 週間)	本剤群 (231)	9.16±0.61	8.98±0.67	-0.18±0.72
HD12 カ月試験 (52 週間)	本剤群 (180)	9.19±0.57	8.98±0.61	-0.22±0.57
PD 試験 (12 週間、 継続投与は最長 52 週間)	本剤群 (56)	9.09±0.64	9.41±0.55	0.32±0.40
	継続投与例 (19)	9.13±0.55	9.22±0.70	0.08±0.62
ND 比較試験 (12 週間)	プラセボ群 (29)	8.57±0.44	8.57±0.43	-0.01±0.36
	本剤群 (57)	8.61±0.52	8.82±0.57	0.21±0.51
ND 継続試験 (40 週間)	プラセボ群からの移行例 (11)	8.70±0.54 ^{a)}	8.75±0.43	0.05±0.52
	本剤群からの移行例 (18)	8.61±0.42 ^{a)}	8.66±0.54	0.05±0.55

平均値±標準偏差

a) ND 比較試験の投与開始時

なお、HD6 カ月試験、HD12 カ月試験、PD 試験、ND 比較試験及び ND 継続試験では、リン結合を目的とせずカルシウム補給を目的とした就寝時の投与に限りカルシウム製剤が併用可とされていたことから、カルシウム製剤の併用有無別の補正血清カルシウム濃度の変動について検討した。その結果、カルシウム製剤の併用ありの集団において、本剤投与開始初期に前治療薬のカルシウム製剤の投与中止によると考えられる一時的な補正血清カルシウム濃度低下が認められたものの、カルシウム製剤の投与後に速やかな回復が認められた。また、投与終了時の補正血清カルシウム濃度の変化量は、いずれの試験においてもカルシウム製剤併用の有無で分類した各部分集団において同程度の値を示していた。

以上より、臨床試験における本剤投与下の補正血清カルシウム濃度は「CKD-MBD ガイドライン」で推奨されている補正血清カルシウムの管理目標値 (8.4~10.0mg/dL) 内での推移であり、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。したがって、本剤は沈降炭酸カルシウム使用時に懸念される高カルシウム血症を来すことはないと考ええる。一方、本剤はカルシウム非含有リン吸着薬であるため、沈降炭酸カルシウムからの切替え時には、低カルシウム血症を来す可能性がある。そのため、既存のカルシウム非含有リン吸着薬と同様に、本剤投与中は血清カルシウム濃度を定期的に測定すること等を添付文書において注意喚起することとした。

機構は、今般提出された主な臨床試験において、本剤投与下の補正血清カルシウム濃度に臨床的に問題となるような変動は認められていないことを確認したが、臨床試験⁸²⁾においては治験担当医師の管理の下で、必要に応じてカルシウム補給が行われていたことに留意する必要があると考える。したがって、カルシウム非含有リン吸着薬である本剤の投与中は、低カルシウム血症の発現又は悪化に注意し、血清カルシウム濃度を定期的に測定すること等を添付文書において注意喚起することは適切と考える。

2) 血清 iPTH 濃度への影響について

申請者は、本剤投与中の血清 intact PTH (以下、「iPTH」) 濃度の変動について、以下のよう説明している。

⁸²⁾ 表 32 中の臨床試験のうち、HD 比較試験は除く

主な臨床試験における血清 iPTH 濃度は表 33 のとおりであった。HD 比較試験では、血清 iPTH 濃度は、本剤群及びセベラマー塩酸塩群のいずれも投与開始時に比べ投与終了時は低い傾向が認められ、両群間に差異は認められなかった。HD6 ヶ月試験、HD12 ヶ月試験では、血清 iPTH 濃度は投与開始時に比べ投与終了時はわずかに高い傾向が認められ、PD 試験では投与開始時に比べ投与終了時は低い傾向が認められた。これらの試験では、血清 iPTH 濃度は「CKD-MBD ガイドライン」で推奨されている iPTH の管理目標値 (60~240pg/mL) 内で概ね推移しており、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。ND 比較試験の血清 iPTH 濃度は、プラセボ群及び本剤群のいずれも投与開始時に比べ投与終了時はやや低い傾向が認められ、両群間に差異は認められなかった。ND 継続試験では、血清 iPTH 濃度はプラセボ群からの移行例では投与 40 週以降、本剤群からの移行例では投与 44 週時のみ、投与開始時と比べ高値を示したが、経時的に増加するような一貫した傾向は認められなかった。

<表 33 主な臨床試験における血清 iPTH 濃度 (pg/mL) (FAS) >

試験名 (期間)	群 (例数)	投与開始時	投与終了時
HD 比較試験 (12 週間)	本剤群 (115)	230.0 (150.0 - 331.0)	177.0 (108.0 - 271.0)
	セベラマー塩酸塩群 (110)	249.0 (159.0 - 342.0)	175.0 (111.0 - 273.0)
HD6 ヶ月試験 (28 週間)	本剤群 (231)	146.0 (72.0 - 218.0)	191.0 (98.0 - 274.0)
HD12 ヶ月試験 (52 週間)	本剤群 (180)	132.0 (82.5 - 200.5)	185.0 (128.0 - 282.0)
PD 試験 (12 週間、継続投与は最長 52 週間)	本剤群 (56)	240.5 (163.0 - 342.5)	177.5 (89.5 - 253.0)
	継続投与例 (19)	276.0 (118.0 - 390.0)	236.0 (132.0 - 362.0)
ND 比較試験 (12 週間)	プラセボ群 (29)	236.0 (156.0 - 331.0)	214.0 (128.0 - 339.0)
	本剤群 (57)	246.0 (129.0 - 364.0)	193.0 (117.0 - 302.0)
ND 継続試験 (40 週間)	プラセボ群からの移行例 (11)	200.0 (118.0 - 531.0) ^{a)}	221.0 (97.0 - 706.0)
	本剤群からの移行例 (18)	311.5 (69.0 - 453.0) ^{a)}	288.0 (139.0 - 406.0)

中央値 (第 1 四分位点 - 第 3 四分位点)

a) ND 比較試験の投与開始時

以上より、主な臨床試験において血清 iPTH 濃度に臨床上問題となる変動は認められなかった。一方、沈降炭酸カルシウムからの切替え時には、低カルシウム血症の発現に関連して、二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化の可能性が想定されるため、既存のカルシウム非含有リン吸着薬と同様に、本剤投与中は血清 PTH 濃度を定期的に測定すること等を添付文書において注意喚起することとした。

機構は、今般提出された主な臨床試験において、本剤投与下の血清 iPTH 濃度の変動に特定の傾向は認められないことを確認した。また、本剤投与中に二次性副甲状腺機能亢進症が発現又は悪化する可能性が想定されるため、投与中は血清 PTH 濃度を定期的に測定すること等を添付文書において注意喚起するとの申請者の説明は適切と考える。

(4) 安全性について

機構は、以下の 1) ~6) の検討及び確認を行った結果から、本剤の投与中は、主に下痢を中心とする胃腸障害及び長期投与に伴う鉄の蓄積に注意する必要があるが、CKD 患者に対する本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、PD 患者及び ND 患者における長期投与時の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後調査等により情報収集する必要があり、

また胃腸障害や鉄の蓄積が及ぼす影響についても、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) プラセボ群との比較について

機構は、プラセボと比較した本剤の安全性について、プラセボ群が設定された HD 患者を対象とした用量反応試験及び ND 比較試験の 2 試験から検討した。なお、胃腸障害については、「5) 胃腸障害について」の項で別途検討する。

HD 患者を対象とした用量反応試験では、プラセボ群に比べて本剤 6g/日群では胃腸障害に関連する「下痢」、「便秘」及び「腹痛」の発現割合が高いが、その他の有害事象の発現傾向に問題となる差異は認められず（表 15）、重篤な事象も認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤例以外）は、プラセボ群 2.1%（1/48 例：「腹部不快感」）及び本剤 3g/日群 4.0%（2/50 例：「末梢性浮腫」及び「十二指腸潰瘍」各 1 例）であった。

ND 比較試験では、プラセボ群に比べて本剤群で「下痢」、「便秘」及び「鼻咽頭炎」の発現割合がやや高い傾向が認められたが（表 28）、重篤なものではなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 10.0%（3/30 例：「細菌性胃腸炎」、「挫傷・慢性糸球体腎炎」及び「マイコプラズマ感染」各 1 例）及び本剤群 13.3%（8/60 例：「十二指腸潰瘍」、「高窒素血症」、「うっ血性心不全」、「シャント狭窄」、「痛風性関節炎」、「腎性貧血」、「蜂巣炎」及び「慢性腎不全・気管支肺炎」各 1 例）であり、特定の事象が発現する傾向は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤例以外）は、プラセボ群 3.3%（1/30 例：「発疹」）及び本剤群 3.3%（2/60 例：「十二指腸潰瘍」及び「胃腸障害」各 1 例）であった。

2) セベラマー塩酸塩との比較について

機構は、セベラマー塩酸塩と比較した本剤の安全性について、HD 比較試験から検討した。なお、胃腸障害については、「5) 胃腸障害について」の項で別途検討する。

セベラマー塩酸塩群に比べて本剤群では「下痢」の発現割合が高く、「上腹部痛」及び「ヘモグロビン増加」も本剤群でやや高い傾向が認められた。一方、「便秘」は本剤群に比べてセベラマー塩酸塩群で発現割合が高かった（表 19）。その他に、問題となるような差異は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 5.2%（6/116 例：「急性腎盂腎炎」、「尿管ヘルニア」、「結腸ポリープ」、「大腸癌」、「シャント狭窄」及び「処置による低血圧」各 1 例）及びセベラマー塩酸塩群 2.7%（3/113 例：「胆管結石」、「細菌性肺炎」及び「シャント狭窄」各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、特定の事象が発現する傾向は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤例以外）は、本剤群 4.3%（5/116 例：「ヘモグロビン増加」3 例、「下痢」及び「腹痛」各 1 例）及びセベラマー塩酸塩群 2.7%（3/113 例：「発疹」、「腹部膨満」及び「胃炎」各 1 例）であった。

セベラマー塩酸塩では血清クロール濃度上昇及び血清重炭酸イオン濃度減少作用による代謝性アシドーシスの懸念があるため、HD 比較試験における血清クロール及び血清重炭酸イオン濃度について以下のように確認した。血清クロール濃度（平均値±標準偏差）は、セベラマー塩酸塩群では投与前 $101.7 \pm 3.6 \text{ mEq/L}$ 及び投与 12 週後 $104.8 \pm 3.7 \text{ mEq/L}$ であったが、本剤

群では投与前 101.4±3.1mEq/L 及び投与 12 週後 101.7±3.4mEq/L と特段変動は認められなかった。また、血清重炭酸イオン濃度（平均値±標準偏差）は、セベラマー塩酸塩群は投与前 16.7±2.5mEq/L 及び投与 12 週後 16.1±2.5mEq/L であり、本剤群は投与前 17.1±2.8mEq/L 及び投与 12 週後 18.6±2.5mEq/L であり、両群とも明らかな減少は認められなかった。なお、血清重炭酸イオン濃度の減少の臨床検査異常値⁸³の発現割合は、セベラマー塩酸塩群で 25.7%（29/113 例）であった一方、本剤群では 5.2%（6/116 例）であり、本剤群ではセベラマー塩酸塩群より低い傾向であったことを確認した。

3) PD 患者の安全性（HD 患者との比較）について

機構は、PD 試験は対照群が設定されていないことから、12 週間投与の安全性について HD 比較試験の本剤群と比較することで検討した。

HD 比較試験の本剤群では認められず、PD 試験で 10%以上に認められた有害事象は、「カテーテル留置部位感染」、「高血圧」及び「悪心」であった（表 34）。「カテーテル留置部位感染」は PD の手技が関連したものと考えられ、「高血圧」は明確な理由は不明であるものの、PD 患者では腎機能障害の進行が関与している可能性等が考えられた。「悪心」について、申請者は PD 患者では透析液を腹腔内に貯留しているため、腹部膨満感や腹圧上昇による横隔膜の圧迫に伴う悪心が HD 患者に比べて発現しやすい状況にあると説明している。その他に機構は、HD 比較試験の本剤群と PD 試験の本剤群で問題となる差異は認められていないことを確認した。ただし、PD 患者の試験成績は限られていることから、PD 患者における安全性について、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

＜表 34 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象＞

	PD 試験		HD 比較試験			
	本剤群 (56 例)		本剤群 (116 例)		セベラマー塩酸塩群 (113 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	76.8%	43	73.3%	85	73.5%	83
カテーテル留置部位感染	12.5%	7	0.0%	0	0.0%	0
下痢	10.7%	6	14.7%	17	1.8%	2
高血圧	10.7%	6	0.0%	0	0.0%	0
悪心	10.7%	6	0.0%	0	1.8%	2
便秘	7.1%	4	5.2%	6	21.2%	24
鼻咽頭炎	7.1%	4	16.4%	19	18.6%	21
腹部不快感	5.4%	3	6.0%	7	3.5%	4
排便回数増加	5.4%	3	0.0%	0	0.0%	0
不眠症	5.4%	3	0.9%	1	0.0%	0
そう痒症	5.4%	3	0.9%	1	1.8%	2
嘔吐	5.4%	3	3.4%	4	3.5%	4
挫傷	5.4%	3	3.4%	4	3.5%	4
シャント狭窄	0.0%	0	5.2%	6	5.3%	6
穿刺部位疼痛	0.0%	0	0.0%	0	5.3%	6

MedDRA / J ver.13.1

4) 長期投与時の安全性について

長期投与試験における有害事象の時期別の発現割合について、透析患者（HD と PD の併合）

⁸³ ベースライン値（投与開始日）が基準値（22～29mEq/L）内の場合は基準値下限値から 10%以上減少した場合。ベースライン値が基準値外である場合はベースライン値に対し 10%以上減少した場合。

及びND患者の結果はそれぞれ表35及び表36のとおりであった。

<表35 長期投与試験^{a)}で5%以上に認められた有害事象の時期別の発現割合(HDとPDの併合)>

	～90日 (433例)		91日～180日 (388例)		181日～270日 (358例)		271日以上 (152例)		全期間 (433例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	71.6%	310	76.5%	297	46.1%	165	71.7%	109	94.5%	409
重篤な有害事象	4.4%	19	5.4%	21	4.2%	15	5.9%	9	13.4%	58
中止に至った有害事象	3.7%	16	0.3%	1	0.8%	3	1.3%	2	5.1%	22
鼻咽頭炎	16.4%	71	28.6%	111	17.9%	64	21.7%	33	45.7%	198
下痢	16.2%	70	9.0%	35	2.0%	7	9.2%	14	24.9%	108
挫傷	5.1%	22	4.9%	19	1.1%	4	3.3%	5	10.6%	46
背部痛	3.0%	13	2.1%	8	3.1%	11	3.9%	6	8.1%	35
嘔吐	3.2%	14	2.3%	9	1.4%	5	3.3%	5	6.9%	30
シャント狭窄	3.2%	14	5.2%	20	2.2%	8	6.6%	10	6.9%	30
擦過傷	2.8%	12	2.8%	11	1.1%	4	2.6%	4	6.5%	28
関節痛	2.8%	12	2.3%	9	0.6%	2	3.9%	6	6.2%	27
便秘	2.3%	10	1.3%	5	2.2%	8	2.0%	3	5.8%	25
湿疹	3.0%	13	1.8%	7	0.8%	3	0.7%	1	5.1%	22

MedDRA/J ver.15.0

a) HD6ヵ月試験、HD12ヵ月試験、PD試験(継続投与例のみ)

<表36 長期投与試験^{a)}で5%以上に認められた有害事象の時期別の発現割合(ND)>

	～90日 (29例)		91日～180日 (26例)		181日～270日 (18例)		271日以上 (14例)		全期間 (29例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	69.0%	20	53.8%	14	66.7%	12	14.3%	2	93.1%	27
重篤な有害事象	6.9%	2	3.8%	1	11.1%	2	0.0%	0	13.8%	4
中止に至った有害事象	6.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.9%	2
鼻咽頭炎	20.7%	6	19.2%	5	22.2%	4	7.1%	1	44.8%	13
便秘	20.7%	6	3.8%	1	5.6%	1	0.0%	0	27.6%	8
下痢	20.7%	6	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	20.7%	6
腹部膨満	6.9%	2	3.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	10.3%	3
血清フェリチン増加	6.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.9%	2
頭痛	6.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.9%	2
咳嗽	6.9%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.9%	2
高血圧	0.0%	0	7.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	6.9%	2

MedDRA/J ver.15.0

a) ND継続試験

機構は、透析患者において、投与期間の長期化に伴い発現割合が高くなる有害事象は認められないことを確認した。しかし、ND患者においては、長期投与例数が極めて少なかったため、ND患者に対する長期投与時の安全性を評価するには限界があると考え。本剤は鉄を主成分とする薬剤であり、臨床試験で認められた有害事象は既存の鉄製剤で知られているものが主であったこと等を考慮すると、ND患者における長期投与時の安全性について現時点で大きな懸念はないものと考え。ただし、臨床試験においてND患者の長期投与例は極めて少ない症例数しか集積されなかったことから、長期投与時の安全性については製造販売後調査等において十分に情報収集し、確認する必要があると考え。

5) 胃腸障害について

本剤投与例で比較的多く認められた胃腸障害について、CKD患者を対象とした8試験の発現割合を短期試験と長期試験に分けて表37に示した。

＜表 37 本剤投与時の胃腸障害の発現割合＞

	短期試験 ^{a)} (349 例)		長期試験 ^{b)} (462 例)		合計 (811 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	65.0%	227	94.4%	436	81.8%	663
胃腸障害の有害事象	35.5%	124	50.9%	235	44.3%	359
重症度	軽度	32.4%	113	48.9%	226	41.8%
	中等度	3.2%	11	1.9%	9	2.5%
	高度	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
胃腸障害の副作用	22.9%	80	17.1%	79	19.6%	159
重篤な胃腸障害の有害事象 ^{c)}	0.9%	3	2.2%	10	1.6%	13
投与中止に至った胃腸障害の有害事象 ^{d)}	1.4%	5	1.1%	5	1.2%	10
合計 (811 例) で 3.0% 以上に認められた胃腸障害の有害事象						
下痢	15.5%	54	24.7%	114	20.7%	168
便秘	5.7%	20	7.1%	33	6.5%	53
腹部不快感	5.7%	20	4.8%	22	5.2%	42
嘔吐	2.9%	10	6.5%	30	4.9%	40

a) 用量反応試験、高用量試験、HD 比較試験、PD 試験（継続投与例は除外）及び ND 比較試験（ND 継続試験移行例は除外）

b) HD6 ヶ月試験、HD12 ヶ月試験、PD 試験（継続投与例のみ）及び ND 継続試験、c) 死亡を除く

d) 死亡及び重篤な有害事象を除く

胃腸障害の有害事象の中では「下痢」が 20.7%（168/811 例）と比較的多く認められたが、重症度が高度な事象は認められず、中等度が 0.9%（7/811 例）で、その他は軽度 19.9%（161/811 例）であった。他の胃腸障害についても高度な事象は認められず、重症度の多くが軽度であった。

以上より機構は、本剤は「下痢」等の胃腸障害が比較的多く認められるものの、忍容可能と判断した。ただし、製造販売後調査等において胃腸障害の発現状況について情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

6) 鉄の蓄積について

機構は、本剤は鉄を含有することから、以下の検討を踏まえ、鉄の体内貯蔵状態の指標となる血清フェリチン値及びヘモグロビン（以下、「Hb」）濃度について、本剤投与中は定期的に確認するよう添付文書において注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後調査等において、血清フェリチン値、Hb 濃度、肝機能検査値を含む鉄過剰症に関する情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

① 血清フェリチン値について

国内臨床試験（CKD 患者を対象とした 8 試験の併合解析）の本剤投与例における血清フェリチン値に関連する有害事象は、「血清フェリチン増加」2.7%（22/811 例）であった。また、治験薬投与の中止、休薬又は減量に至った「血清フェリチン増加」は 1.1%（9/811 例）であり、血清フェリチン値の中止基準 800ng/mL に抵触して投与中止に至った例は、HD12 ヶ月試験 2.8%（5/180 例）、PD 試験 3.6%（2/56 例）、ND 継続試験 3.4%（1/29 例）であった。主な臨床試験における血清フェリチン値の推移は表 38 のとおりであった。

<表 38 血清フェリチン値 (ng/mL) の推移 (安全性解析対象集団) >

試験名 (期間)	群	投与開始時 (例数)	12 週 (例数)	28 週 (例数)	52 週 (例数)
HD 比較試験 (12 週間)	本剤群	76.79±72.42 (116)	153.92±102.01 (102)		
	セベラマー 塩酸塩群	83.19±79.39 (113)	79.71±78.79 (97)		
HD6 ヶ月試験 (28 週間)	本剤群	86.06±95.70 (234)	142.76±110.98 (205)	233.58±150.74 (186)	
HD12 ヶ月試験 (52 週間)	本剤群	85.65±81.01 (180)	143.68±102.43 (164)	239.30±162.78 (146)	250.81±143.64 (128)
PD 試験 (12 週間、 継続投与は 最長 52 週間)	本剤群	97.72±63.67 (56)	243.61±92.88 (47)		
	継続投与例	138.64±81.60 (19)	261.11±69.31 (19)	472.28±161.79 (18)	458.69±105.56 (13)
ND 比較試験 (12 週間)	プラセボ群	105.98±95.58 (30)	94.97±85.44 (23)		
	本剤群	69.00±50.92 (60)	219.97±96.67 (46)		
ND 継続試験 (ND 比較試験 12 週間+40 週間)	プラセボ群から の移行例	85.91±108.28 (11) ^{a)}	73.25±85.46 (11)	259.06±194.45 (7)	159.50±46.51 (4)
	本剤群から の移行例	72.33±61.86 (18) ^{a)}	210.07±95.54 (18)	334.00±172.46 (12)	351.13±109.54 (8)

平均値±標準偏差

a) ND 比較試験の投与開始時

血清フェリチン値はいずれの試験においても本剤群で上昇し、28 週までは上昇傾向が認められたが、それ以降は明らかな上昇傾向は認められなかった。申請者はこの理由について、本剤の鉄が一部吸収されたことにより体内の鉄量が充足し、鉄吸収に対するフィードバックが働き、体内への鉄吸収量が低下したためと考えられると説明している。また、ND 患者及び PD 患者対象試験に比べて、HD 患者対象試験では 12 週以降の本剤群の血清フェリチン値が低い傾向が認められたことについて、HD 回路等への残血等が影響しているものと考察している。ND 継続試験のプラセボ群からの移行例で、28 週と比較して 52 週で血清フェリチン値が低下しているが、この理由について申請者は、28 週以降に投与が中止された 3 例のうち 2 例の 28 週の血清フェリチン値が比較的高値（それぞれ約 600 及び約 400ng/mL）であり、これらの症例が 52 週時の解析から除外されたことが原因と説明している。

なお、鉄過剰症により肝機能障害を来す場合があり、国内臨床試験では重篤な副作用として「肝機能異常」が 1 例 (PD 試験) 認められたが、血清フェリチン値は最高 127ng/mL であり、鉄過剰症ではないと考えられた。また、投与中止に至った副作用として「肝機能異常」が 1 例 (HD12 ヶ月試験) 認められたが、本剤投与中の血清フェリチン値は 103~176ng/mL で推移していたため、鉄過剰症ではないと考えられた。

申請者は、臨床試験で認められた本剤投与による血清フェリチン値上昇の影響について、国内の CKD 患者における鉄過剰の診断の現状、及び血清フェリチン値と生命予後の関連性に関する知見を基に、以下のように説明している。

現在、国内の CKD 患者における鉄過剰の診断基準についての臨床的エビデンスは不足しており、腎性貧血における鉄の補充療法に対する明確な中止基準は示されていない。「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」(透析会誌 41: 661-716, 2008) においても、欧米ガイドラインの現況を踏まえた上で「トランスフェリン飽和度 < 50% および血清フ

フェリチン濃度< 800ng/mL ほどの高値まで鉄剤を投与し続けることは、鉄過剰の可能性から安易に勧めることはできない」、「現時点では、血清フェリチン濃度や TSAT を鉄過剰の診断に利用せざるを得ないので、その許容範囲をどのように設定するかは、Hb 値上昇の程度と安全性のバランスを考えて、不十分なエビデンスに頼って決定するしかない」とされている。また、同ガイドラインでは「PD 及び ND 患者では回路やダイアライザへの残血（鉄喪失）がないなどの点で HD 患者と異なる」とあるものの、鉄過剰の評価基準は HD 患者と PD 及び ND 患者とで区別はされていない。

血清フェリチン値と死亡リスクとの関連については、2009 年アメリカ腎臓学会の Educational Symposium（CKD 患者の貧血管理の論議）において、海外のコホート研究（J Am Soc Nephrol 16: 3070-3080, 2005）の結果から、血清フェリチン値は 800ng/mL までは死亡リスクの上昇はなく、さらに、鉄動態診断のバイアスとなる栄養不良状態及び炎症状態等の因子を除いた補正解析を行うと、少なくとも 1,200ng/mL まで死亡リスクの上昇はないとの報告があった。一方、国内の報告としては、特発性造血障害調査研究班による疫学調査があるが、輸血による慢性鉄過剰症患者で、心機能異常及び肝機能異常が発現した患者のうち 90% 超で、また、死亡した患者のほとんどで血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超えていた（Eur J Haematol 78: 487-494, 2007）。本調査結果を踏まえ、「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 平成 20 年度）では、血清フェリチン値が 1,000ng/mL を超えた場合は加療が必要な鉄過剰状態とされている。

以上より、国内長期投与試験（HD12 ヶ月試験、PD 試験及び ND 継続試験）において認められた程度の血清フェリチン値（52 週時、それぞれ 250.81ng/mL、458.69ng/mL 及び 351.13ng/mL）が長期間（1 年間以上）維持されたとしても、HD、PD 及び ND 患者のいずれにおいても、慢性鉄過剰状態に伴う不可逆的な臓器障害（ヘモクロマトーシス）を惹起する可能性や生存期間に影響を及ぼす可能性は低いものと考えられる。

ただし、臨床試験では鉄過剰に基づくと考えられる有害事象の発現や肝機能検査値の変化は認められていないものの、血清フェリチン値の管理目標値は医師又は医療施設により異なること、血清フェリチン値の上昇の程度には個体差があることを考慮し、添付文書にて本剤の投与中は血清フェリチン値の検査を適宜実施する必要があることを注意喚起することとした。また、ヘモクロマトーシスなどの鉄過剰の治療を要する患者では病態を悪化させるおそれがあること、鉄含有製剤投与中の患者は鉄過剰症を起こすおそれがあることから、これらの患者は慎重投与とし、注意を促すこととした。

機構は、国内臨床試験において臨床的に問題となる鉄過剰症は認められなかったことから、申請者の説明は概ね妥当であり、臨床試験で認められた程度の本剤投与による鉄の蓄積は、現時点で生命予後に影響を及ぼす重大な懸念事項ではないと考える。しかし、「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」には、血清フェリチン値 500ng/mL 超で感染症の発症リスクの増大や内分泌障害があり、500ng/mL 以下では鉄過剰症に関するエビデンスは少ないとの報告（J Am Soc Nephrol 18: 382-393, 2007）が記載されており、国内臨床試

験において血清フェリチン値が 800ng/mL を超え、本剤投与が中止された例が認められたことも踏まえると、本剤投与中の血清フェリチン値上昇には注意する必要があると考える。

② Hb 濃度について

国内臨床試験 (CKD 患者を対象とした 8 試験の併合解析) の本剤投与例における Hb 濃度に関連する有害事象は「Hb 増加」1.2% (10/811 例) であり、治験薬投与の中止、休薬又は減量に至った「Hb 増加」は 1.1% (9/811 例) であった。主な臨床試験における Hb 濃度の推移は表 39 のとおりであり、ND 継続試験を除く各試験では、Hb 濃度は本剤群で 12 週後には 1g/dL 前後上昇し、12 週以降は大きな変動はなく推移した一方、ND 継続試験では Hb 濃度の変動に一定の傾向は認められなかった。

<表 39 Hb 濃度 (g/dL) の推移 (安全性解析対象集団) >

試験名 (期間)	群	投与開始時 (例数)	12 週 (例数)	28 週 (例数)	52 週 (例数)
HD 比較試験 ^{a)} (12 週間)	本剤群 (臨床検査受託機関)	10.94±1.11 (51)	11.72±1.37 (43)		
	本剤群 (治験実施医療機関)	10.84±0.96 (65)	11.76±1.23 (59)		
	セベラマー塩酸塩群 (臨床検査受託機関)	10.68±1.11 (53)	10.64±1.11 (45)		
	セベラマー塩酸塩群 (治験実施医療機関)	10.95±1.05 (60)	10.81±0.92 (52)		
HD6 ヶ月試験 ^{a) b)} (28 週間)	本剤群	10.73±0.99 (233)	11.47±1.36 (205)	11.32±1.39 (186)	
HD12 ヶ月試験 ^{a) b)} (52 週間)	本剤群	10.97±1.04 (180)	11.45±1.23 (164)	11.15±1.12 (146)	11.15±1.18 (128)
PD 試験 ^{b)} (12 週間、 継続投与は 最長 52 週間)	本剤群	10.67±1.05 (56)	11.62±1.18 (46)		
	継続投与例	10.57±1.06 (19)	11.63±1.34 (18)	11.36±1.27 (18)	11.76±1.25 (13)
ND 比較試験 ^{c)} (12 週間)	プラセボ群	10.52±1.27 (30)	10.57±1.42 (23)		
	本剤群	10.25±1.46 (60)	11.01±1.66 (46)		
ND 継続試験 ^{c)} (ND 比較試験 12 週間+40 週間)	プラセボ群からの 移行例	10.75±1.78 ^{d)} (11)	10.69±1.78 (11)	10.99±1.67 (7)	11.30±0.88 (4)
	本剤群からの移行例	10.98±1.41 ^{d)} (18)	10.87±1.72 (18)	10.43±1.11 (12)	11.11±0.96 (8)

平均値±標準偏差

a) 臨床検査受託機関又は治験実施医療機関のいずれかで測定することとされた

b) 臨床検査受託機関での測定値と治験実施医療機関での測定値の合算値

c) 臨床検査受託機関で測定することとされた、d) ND 比較試験の投与開始時

申請者は、過度の Hb 増加により重篤な副作用を起こすおそれがあると考えられるため、添付文書にて本剤の投与中は Hb の検査を適宜実施する必要があることを注意喚起すると説明している。また、申請者は「Hb 増加」により本剤の投与中止、減量又は休薬が必要と判断された 9 例について Hb 濃度の増加因子を検討したところ、いずれの症例も投与開始時の血清フェリチン値が「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」に示された赤血球造血刺激因子製剤 (以下、「ESA」) 療法における鉄補充療法の開始基準 (100ng/mL 以下) を下回っていた。さらに、HD6 ヶ月試験における Hb 濃度は、投与開始時血清フェリチン値が 100ng/mL 超の症例に比べて、100ng/mL 以下の症例において高めで推移する傾向が認めら

れた。したがって、本剤投与時の過剰造血に関する因子としては、鉄不足が一つの因子として考えられると説明している。

機構は、国内臨床試験において本剤の投与により Hb 濃度が上昇し、休薬等の処置がとられた例が認められたこと、鉄不足の場合には本剤の投与により Hb 濃度が上昇しやすい傾向であったこと、さらに、本剤の投与対象である CKD 患者は腎性貧血を合併していることが多く、ESA の併用が想定され、鉄不足が解消された場合には急激な Hb 濃度上昇もあり得ることも踏まえると、本剤投与開始後は血清フェリチン値と共に Hb 濃度の上昇にも注意する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

ND 比較試験に組み入れられた患者の観察開始日時点における CKD ステージ分類は、ステージ 5 が 93% (80/86 例) を占め、ステージ 3 は 1 例 (プラセボ群)、ステージ 4 は 5 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 4 例) のみであったことから、機構は CKD ステージ 5 以外の ND 患者に対する本剤の有効性及び安全性並びに投与意義について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ND 比較試験において、本剤が投与された CKD ステージ 4 の患者 4 例のうち、3 例では血清リン濃度の低下が認められ、1 例では 12 週観察日に血清リン濃度の上昇を認めたが、血清クレアチニン値の推移から CKD の病態進展によるものと推察された。一方、プラセボが投与された CKD ステージ 3 の患者 1 例及びステージ 4 の患者 1 例のいずれにおいても血清リン濃度の低下は認められなかった。ND 比較試験で本剤が投与された CKD ステージ 3 の患者はいなかったが、プラセボが投与された CKD ステージ 3 の患者 1 例では、プラセボ投与により血清リン濃度の低下は認められなかったものの、ND 継続試験移行に伴い本剤に切り替えた結果、血清リン濃度の低下が認められた。以上に加え、本剤の作用機序は、消化管内にて食事由来のリン酸と結合し、消化管からのリン吸収を抑制するものであるため、CKD のステージにより異なるものではないと考えられることを考慮すると、本剤は CKD ステージ 3 及び 4 の ND 患者に対しても、血清リン濃度低下作用を示すものとする。また、安全性についても、CKD ステージ 3 及び 4 の患者で臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

「CKD-MBD ガイドライン」では、心血管イベント及び死亡リスクの低減を目的に血清リン濃度の管理を保存期から行うことは妥当としているため、食事療法のみで高リン血症の管理が不十分な患者に対しては、CKD のステージにかかわらず、本剤を投与する意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。

HD 比較試験及び ND 比較試験において本剤の有効性が示され、PD 試験においても本剤の有効性は示唆されたと考えること（「(2) 有効性について」の項参照）、HD、PD 及び ND 患者のいずれにおいても安全性は許容可能と考えることから（「(4) 安全性について」の項参

照)、本剤の投与対象については、高リン血症を呈する保存期及び透析中の CKD 患者全般とすることは可能と考える。また、CKD ステージ 5 以外の ND 患者に対する本剤の投与経験は限られているものの、申請者の回答は了承可能であり、本剤の投与対象を CKD のステージ 5 のみに制限する必要性は高くないと考える。ただし、CKD ステージ 5 以外の ND 患者における本剤の安全性及び有効性については、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下の 1) ~3) の検討を行ったが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 開始用量について

申請者は、本剤の開始用量を 1.5g/日とした理由について以下のように説明している。

HD 患者を対象とした用量反応試験において、投与開始日に対する 4 週観察日の血清リン濃度の変化量について、本剤 1.5g/日を含むいずれの用量群でもプラセボ群と比較して低下する傾向が認められた(表 14)。一方、安全性について、本剤群の副作用発現割合は、本剤 1.5g/日群で最も低かった(表 16)。以上より、血清リン濃度変化量でプラセボ群と比べて低下する傾向が認められ、かつ副作用発現割合が最も低かった 1.5g/日を本剤の開始用量とした。

機構は、用量反応試験の成績に加え、開始用量を 1.5g/日と設定した HD 比較試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、開始用量を 1.5g/日と設定した HD6 ヶ月試験及び HD12 ヶ月試験でも 1.5g/日投与時の安全性に特段の問題はなかったこと等から、HD 患者において本剤の開始用量を 1.5g/日とすることは差し支えないと考える。

また、PD 試験及び ND 比較試験の開始用量も、HD 患者を対象とした用量反応試験の成績を参考に 1.5g/日とされ、有効性及び安全性に特段の問題は認められなかったことから、PD 患者及び ND 患者においても本剤の開始用量を 1.5g/日とすることは差し支えないと考える。

2) 最高用量について

申請者は、本剤の最高用量を 6g/日とした理由について、以下のように説明している。

HD 患者を対象とした用量反応試験において、本剤 6g/日群にて 96.3% (26/27 例) の患者が「CKD-MBD ガイドライン」において HD 患者の血清リン濃度の管理目標値上限とされる 6.0mg/dL 以下に到達し、忍容性も確認された。一方、HD 患者を対象とした高用量試験において本剤 7.5g/日を 14 日間投与したところ、10 例中 7 例に「下痢」を中心とした胃腸障害の副作用が発現したため、用量の増加により胃腸障害の発現割合が高まると考えられた。以上より、有効性及び安全性の観点から、最高用量は 6g/日とした。

機構は、HD 比較試験、HD6 ヶ月試験及び HD12 ヶ月試験において本剤 6g/日が投与された患者の結果を示した上で、最高用量を 6g/日と設定する必要性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

HD 比較試験、HD6 カ月試験及び HD12 カ月試験において、本剤 6g/日が投与された患者の割合は、HD 比較試験 8.6% (10/116 例)、HD6 カ月試験 12.8% (30/234 例) 及び HD12 カ月試験 12.2% (22/180 例) であった。用量調節基準が 3 試験で同一 (表 17) であった 8 週観察日までに 6g/日に増量した患者集団における 6g/日への増量前後の血清リン濃度の変化量及び目標達成率 (3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下) を表 40 に示した。

<表 40 8 週観察日までに 6g/日に増量した患者集団における血清リン濃度変化量 (mg/dL) と目標達成率 (FAS) >

試験名	例数 ^{a)}	増量前後の血清リン濃度変化量	目標達成率 (増量日)	目標達成率 (増量 2 週後)
HD 比較試験	10	-0.36±1.37	40.0% (4 例)	60.0% (6 例)
HD6 カ月試験	29	-0.57±1.45	31.0% (9 例)	58.6% (17 例)
HD12 カ月試験	14	-0.87±0.67	42.9% (6 例)	71.4% (10 例)

平均値±標準偏差

a) 6 週又は 8 週観察日に 4.5g/日から 6g/日に増量した患者数

いずれの試験においても 6g/日に増量後に血清リン濃度は低下し、目標達成率は増加した。また、HD6 カ月試験及び HD12 カ月試験で 9 週以降に本剤 4.5g/日から 6g/日に増量した 9 例 (HD6 カ月試験 1 例、HD12 カ月試験 8 例) のうち 7 例で血清リン濃度は目標範囲内となった。

安全性については、本剤 6g/日が投与された症例の有害事象の発現割合は、HD 比較試験 70.0% (7/10 例)、HD6 カ月試験 93.3% (28/30 例) 及び HD12 カ月試験 100.0% (22/22 例)、副作用の発現割合は、それぞれ 20.0% (2/10 例)、23.3% (7/30 例) 及び 36.4% (8/22 例) であった。いずれの試験においても、本剤 6g/日未満が投与された症例における有害事象及び副作用発現割合と大きな違いは認められず、「下痢」を含む個別の有害事象についても、発現割合が顕著に増加したものはなかった。

機構は、6g/日までの血清リン濃度低下作用が確認された HD 患者を対象とした用量反応試験成績、及び 7.5g/日における安全性の懸念が示唆された HD 患者を対象とした高用量試験成績を踏まえ、有効性及び安全性の観点から第Ⅲ相試験における最高用量を 6g/日としたことは受入れ可能と考える。また、HD 比較試験、HD6 カ月試験及び HD12 カ月試験において本剤 6g/日の投与が必要とされた患者は一定程度存在し、6g/日投与時の安全性は忍容可能であったことから、HD 患者における本剤の最高用量を 6g/日とすることは差し支えないと考える。

また、PD 試験、ND 比較試験及び ND 継続試験においても、本剤 6g/日が必要とされた患者は一定程度存在していたことを踏まえると (図 8、図 11 及び図 12)、ND 患者及び PD 患者についても本剤の最高用量を 6g/日とすることは差し支えないと考える。

3) 用量調節方法について

申請者は、本剤の用量調節方法について、以下のように説明している。

① 用量調節の指標となる血清リン濃度について

HD 患者、PD 患者及び ND 患者を対象とした各第Ⅲ相試験では、原則として血清リン濃度

を考慮した用量調節を一律に行うために、用量調節の基準は試験計画当時の国内外の各ガイドライン（HD 対象試験：「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」（透析会誌 39: 1435-1455, 2006）、PD 対象試験：「K/DOQI 2003 ガイドライン」（Am J Kidney Dis 42: S1-S201, 2003）、ND 対象試験：「KDIGO 2009 ガイドライン」（Kidney Int Suppl 113: S1-S130, 2009））の血清リン濃度の管理目標値を参考に設定⁸⁴した。2012年に日本透析医学会から「CKD-MBD ガイドライン」が発行され、血清リン濃度の管理について、HD 患者だけではなく PD 患者及び ND 患者に対する基準も示された。したがって、現在の医療現場においては、「CKD-MBD ガイドライン」を参照し血清リン濃度が管理されているものと考えられる。HD 患者、PD 患者及び ND 患者を対象とした各第Ⅲ相試験にて設定した血清リン濃度の目標値は、「CKD-MBD ガイドライン」の各対象患者における血清リン濃度の管理目標値⁸⁵と大きく異なるものではなかった。

以上より、血清リン濃度に基づく本剤の投与量の増減方法については、「CKD-MBD ガイドライン」における保存期及び透析中（HD 及び PD）の患者ごとの血清リン濃度の管理目標値内に達するように投与量を増量し、血清リン濃度が管理目標値内に達した際にはその投与量を維持し、また管理目標値の下限を下回った場合は投与量を減量するべきと考える。ただし、「CKD-MBD ガイドライン」でも述べられているとおり、血清リン濃度をコントロールするために十分な透析量の確保やリン制限の食事指導を考慮した上で、用量調節の可否を判断する必要があると考える。なお、本剤の用量調節に際し目安とする血清リン濃度の管理目標値については、学会等の最新のガイドラインを参考にすよう添付文書において注意喚起する。

② 増量幅について

第Ⅲ相試験における増量幅は、HD 患者を対象とした用量反応試験にて本剤 1.5～6g/日の範囲で血清リン濃度低下作用が認められたことを踏まえて、HD 比較試験、PD 試験及び ND 比較試験ではいずれも 1.5g/日（1回 0.5g）と設定した。また、HD6 ヶ月試験、HD12 ヶ月試験及び ND 継続試験では、8 週観察日以降の増量幅は 0.75～1.5g/日（1回 0.25g 又は 0.5g）とした。その結果、それぞれの試験において、血清リン濃度は管理目標値に到達し、長期的なコントロールも可能であり、忍容性も確認された。したがって、増量を行う場合の増量幅は 1.5g/日（1回 0.5g）までとすることを添付文書にて注意喚起することとした。

③ 用量調節間隔について

用量調節間隔については、HD 患者を対象とした用量反応試験での血清リン濃度の推移から、各用量における血清リン濃度は投与開始 1～2 週間にはほぼ一定となったこと等を考慮して、HD 比較試験では 2 週間ごとに用量変更の判断を行うこととし、PD 試験（8 週観察日まで）及び ND 比較試験でも同様の設定とした。その結果、いずれの試験でも血清リン濃度の長期コントロールが可能であり、忍容性も確認された。また、HD6 ヶ月試験及び HD12

⁸⁴ HD 対象試験：3.5～6.0mg/dL、PD 対象試験：3.5～5.5mg/dL、ND 対象試験：2.5～4.5mg/dL

⁸⁵ HD 及び PD：3.5～6.0mg/dL、ND：各施設の基準値内

ヵ月試験では、8週以降は週単位で増量可能とした結果、1週間間隔で増量が行われたのはHD6ヵ月試験及びHD12ヵ月試験で各1例ずつであったが、増量に起因するような有害事象は認められなかった。以上より、第Ⅲ相試験で規定された用量調節間隔を踏まえ、増量を行う場合は、1週間以上の間隔をあけるよう添付文書にて注意喚起することとした。

④ 血清リン濃度の測定時期について

HD患者を対象とした用量反応試験での血清リン濃度の推移から、各用量における血清リン濃度は投与開始1～2週間後にはほぼ一定となった。また、HD比較試験(8週観察日まで)では1週間ごとに、PD試験及びND比較試験では2週間ごとに血清リン濃度を測定し、用量調節を行ったところ、それぞれの試験において血清リン濃度はコントロール可能であった。以上の結果を踏まえ、投与開始時又は用量変更時には、1～2週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましいことを添付文書において注意喚起することとした。

機構は、本剤の用量調節方法に関する①～④の申請者の説明について、以下のように考える。

本剤の用量調節に際し目安とする血清リン濃度の管理目標値については、学会等の最新のガイドラインを参考にしよう添付文書において注意喚起することは妥当と考える。

増量幅については、HD患者、PD患者及びND患者を対象としたいずれの試験においても最大1.5g/日(1回0.5g)と設定され、その結果、有効性及び安全性が確認されたことから、1.5g/日(1回0.5g)までとすることは適切と考える。

用量調節間隔については、HD6ヵ月試験及びHD12ヵ月試験では1週間間隔での増量が許容されていたものの、該当した例は2例に留まっていた。1週間間隔の増量例は十分ではないものの、用量反応試験での血清リン濃度の推移を踏まえると、血清リン濃度を確認した上で増量するのであれば安全性上の懸念は小さいことから、HD患者での増量間隔を1週間以上とすることは許容可能と考える。PD及びND患者では1週間間隔の増量例はないものの、HD患者の試験成績を考慮すると、PD及びND患者についても増量間隔を1週間以上とすることは許容可能と考える。

血清リン濃度の測定時期については、HD患者を対象とした用量反応試験において血清リン濃度は投与開始1週間後に低下し、以降は概ね維持されていたことを踏まえると、投与開始後及び用量変更後は1週間を目安に血清リン濃度を確認することが望ましいと考える。しかし、PD試験及びND比較試験では血清リン濃度の測定は2週間ごととされ、安全性上大きな問題は認められなかったことを考慮すると、投与開始後及び用量変更後の血清リン濃度の確認は患者の状態に応じて2週間後までに行うことで大きな問題はないと考える。したがって、投与開始時又は用量変更時には、1～2週間後に血清リン濃度の確認を行うことが望ましいことを添付文書において注意喚起することは妥当と考える。

(7) 本剤と他の薬剤の併用について

1) 既存の高リン血症治療薬について

臨床試験では高リン血症治療薬の併用は禁止されていたが、CKDにおける高リン血症の血清リン濃度コントロールは単剤では困難な場合があり、医療現場では本剤と既存の高リン血症治療薬が併用されることも想定される。機構は、本剤と他剤の併用時の有効性及び安全性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

高リン血症治療薬は、カルシウム含有リン吸着薬とカルシウム非含有リン吸着薬に大別され、前者としては沈降炭酸カルシウム、後者としてはポリマーであるセベラマー塩酸塩、ビキサロマー及び非ポリマーである炭酸ランタン水和物が挙げられる。「CKD-MBDガイドライン」では、沈降炭酸カルシウムは血清カルシウム濃度が目標値よりも低値の場合に優先して使用されるが、カルシウムの過剰負荷を避けるために、その投与量はおおむね1日3gを上限とするのが妥当とされている。また、血清カルシウム濃度が高値の場合には、沈降炭酸カルシウムの減量あるいは中止、又はカルシウム非含有リン吸着薬の併用あるいは切替えが推奨されている。本剤は、カルシウム非含有リン吸着薬であることから、本剤もカルシウム含有リン吸着薬又はカルシウム非含有リン吸着薬と併用されることが想定される。

本剤と沈降炭酸カルシウムは、鉄又はカルシウムが食事由来のリン酸と結合することで有効性を示すが、鉄とカルシウムは陽イオン同士であるため、結合することにより互いの有効性を減弱する可能性は低いと考える。また、胃酸分泌抑制薬（H₂受容体拮抗薬、プロトンポンプインヒビター）併用の有無による部分集団解析を行った結果、いずれの試験においても各部分集団の本剤投与終了時における血清リン濃度は同程度であったため（表41）、沈降炭酸カルシウムが有する胃内pH上昇作用が本剤の有効性を減弱する可能性は低いと考える。以上より、本剤と沈降炭酸カルシウム⁸⁶の高リン血症治療薬としての併用に関する臨床試験成績はないものの、本剤と沈降炭酸カルシウムの併用により、本剤の有効性が減弱する可能性は低いと考える。

セベラマー塩酸塩の申請資料の*in vitro*試験において、微量金属元素への吸着性についての検討結果が報告されており、3価鉄への吸着性は認められていない（レナジェル、レナジェル錠250mg、フォスブロック錠250mg 申請資料概要：添付資料ホ-21 p.ホ-32）。ビキサロマーについては、クエン酸第二鉄等の鉄剤との薬力学的相互作用に関する情報はない。また、鉄とランタンは陽イオン同士であるため、本剤と炭酸ランタン水和物の併用により、結合することにより互いの有効性を減弱する可能性は低いと考える。以上より、セベラマー塩酸塩、ビキサロマー及び炭酸ランタン水和物との併用により本剤の有効性が減弱することを示唆する情報はないものの、薬力学的相互作用を考察するのに十分な情報はない。

安全性の観点では、ポリマーであるセベラマー塩酸塩及びビキサロマーは、消化管内での膨潤により便秘や腹部膨満等の胃腸障害を高頻度で認めることが知られており、さらにセベラマー塩酸塩では腸閉塞及び腸管穿孔を含む重大な副作用の発現も報告されている。炭酸ランタン水和物は、悪心、嘔吐等の発現頻度が高いことが報告されている。一方、本剤の臨床試験で確

⁸⁶ HD6ヵ月試験、HD12ヵ月試験、PD試験、ND比較試験、ND継続試験では、リン結合を目的とせず、Caの補給を目的とした就寝時の投与に限りCa製剤が併用可とされていた

認められた主な副作用は下痢を主とした消化器症状であるものの、便秘は 3.2% (26/811 例) に、悪心及び嘔吐も 1%程度認められている。したがって、本剤とセベラマー塩酸塩、ピキサロマー又は炭酸ランタン水和物を併用することにより、それぞれの薬剤に起因する副作用の消化器症状が増悪される可能性は否定できないことから、本剤とこれら薬剤との併用時には留意する必要があると考える。

機構は、現時点で本剤と他の高リン血症治療薬の併用を制限する必要はないと考える。ただし、本剤と他の高リン血症治療薬の併用に関する臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後調査等において、本剤と他の高リン血症治療薬との併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

2) 胃酸分泌抑制薬について

機構は、本剤のリン結合作用は *in vitro* 条件下で pH の影響を受けることが示唆されていることから (3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 1) *in vitro* リン結合作用)、本剤の有効性が胃内 pH の影響を受ける可能性、及び胃酸分泌抑制薬との併用により本剤の有効性が減弱する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の *in vitro* における検討結果から、本剤のリン結合作用は消化管内 pH の影響を受ける可能性が考えられる。しかし、本剤に含まれるクエン酸は、金属イオンに対してキレート配位子として作用して錯体を形成することが知られており、クエン酸存在下ではリン酸鉄が溶解する報告がある (Biochemistry 49: 6021-6032, 2010)。したがって、閉鎖条件である *in vitro* 条件下では、形成されたリン酸鉄が共存するクエン酸により再溶解している可能性が考えられたため、*in vitro* 試験結果を基に、生体における本剤のリン結合作用に対する pH の影響を考察することには限界があることから、臨床試験の結果と合わせて考察することとした。

主な臨床試験における血清リン濃度低下作用を指標として、胃酸分泌抑制薬 (H₂ 受容体拮抗薬及びプロトンポンプインヒビター) 併用の有無による部分集団解析を行った結果は表 41 のとおりであり、本剤の血清リン濃度低下作用は、胃酸分泌抑制薬併用の影響を受けなかったため、本剤の有効性が胃内 pH の影響を受ける可能性は低く、また本剤の有効性は胃酸分泌抑制薬の影響は受けにくいと考える。

<表 41 主な臨床試験における胃酸分泌抑制薬の併用の有無別による部分集団解析 (FAS) >

試験名 (期間)	併用 ^{a)}	例数	血清リン濃度 (mg/dL)		平均処方量 ^{b)} (g/日)
			投与開始時	投与終了時	
HD 比較試験 (12 週間)	有	73	8.06±1.11	5.24±1.22	2.805±0.889
	無	42	7.47±1.26	5.44±1.25	2.494±0.874
HD6 ヶ月試験 (28 週間)	有	128	5.57±1.25	5.15±1.48	2.614±1.129
	無	103	5.46±1.06	5.10±1.18	2.779±1.217
HD12 ヶ月試験 (52 週間)	有	95	5.46±1.13	5.23±1.07	2.619±1.113
	無	85	5.61±1.36	5.64±1.53	2.854±1.164
PD 試験 (12 週間)	有	32	6.80±1.16	4.68±1.03	3.133±0.826
	無	24	6.69±1.01	4.25±0.77	3.170±0.595
ND 比較試験 (12 週間)	有	13	5.53±0.59	4.43±1.57	3.373±0.546
	無	44	5.70±0.80	4.35±1.18	3.533±0.734

平均値±標準偏差

a) 胃酸分泌抑制薬 (H₂受容体拮抗薬又はプロトンポンプインヒビター)

b) 投与開始日以降、投与終了時又は中止日以前

機構は、今般提出された主な臨床試験において、胃酸分泌抑制薬 (H₂受容体拮抗薬及びプロトンポンプインヒビター) との併用により本剤の有効性が減弱する傾向は認められていないことから、現時点で本剤と胃酸分泌抑制薬との併用に関する注意喚起は不要と考える。ただし、*in vitro* 条件下で本剤のリン結合作用は pH の影響を受けることが示唆されていること、胃酸分泌抑制薬は高リン血症を呈する CKD 患者においても使用されることが多い薬剤であることを考慮すると、製造販売後調査等において、胃酸分泌抑制薬との併用時の本剤の有効性に関する情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

(8) 小児への使用について

申請者は、小児患者に対する本剤の有効性及び安全性並びに小児に対する開発計画について、以下のように説明している。

本剤の小児患者に対する使用経験は国内外共にないため、小児患者に対する本剤の有効性及び安全性についてのデータはない。

本剤の作用機序は、消化管内で食事由来のリン酸と鉄が結合することで、リンの吸収を抑制するものであるため、小児患者においても本剤投与により薬理学的効果は期待できるものと考えられるが、小児患者に対する本剤の投与経験がないため、小児に対する適切な用法・用量は不明である。

小児における鉄含有製剤の安全性に関して、1997 年に米国食品医薬品局 (FDA) から、小児が鉄含有製剤や栄養補助食品を誤飲し重篤な障害に至った報告例の多くが、単位あたり 30mg 以上の鉄を含む製品であったため、1 剤中に 30mg 以上の鉄を含有する薬剤や栄養補助食品を調剤又は販売する際には、服用者に対し子供の手が届かないところに保管する旨の注意喚起をするよう指示が出されている (FDA Federal Register 62: 2217-2250, 1997)。本剤 1 錠中の鉄含量は約 62mg であることを踏まえると、小児患者に対して本剤の安全性が確立しているとはいえない。

以上より、添付文書では、小児における使用経験はなく、安全性が確立されていない旨を注意喚起することとし、小児が誤って服用しないよう、患者向けの情報提供についても検討する予定である。

小児に対する開発計画について、**■**において**■**を呈する**■**から**■**までの小児**■**患者を対象とした臨床試験（**■**投与）を予定しているが、国内での開発は計画していない。

機構は、国内外を含めて小児患者に本剤を投与した経験はないことから、添付文書の小児等への投与の項で使用経験がなく、安全性は確立してないことを注意喚起することは適切と考える。また、欧州では小児に対する開発計画があることも踏まえると、製造販売後に本剤が小児に対して使用された場合には、安全性及び有効性の情報を収集し、本邦における小児に対する本剤の必要性を検討する必要があると考える。

(9) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、表42に示した特定使用成績調査を計画している。

<表 42 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目的	本剤の使用実態下で、1年以上の長期投与例における安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	高リン血症を呈する透析中（HD及びPD）及び保存期（ND）の慢性腎臓病患者
目標症例数	HD患者 ■ 例、PD患者 ■ 例、ND患者 ■ 例（それぞれ ■ 以上の使用例として）
実施期間	調査期間 ■ 年、登録期間 ■ 年
観察期間	1症例あたり ■ 以上、最大 ■ 年
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（CKDの原疾患、既往歴、合併症、透析実施状況、CKDステージ分類、高リン血症治療歴等） ・ 本剤の投与状況 ・ 併用療法及び併用薬剤の有無及び内容 ・ 臨床検査（バイタルサイン、血液生化学的検査） ・ 有害事象及び副作用発現の有無等 ・ 有効性調査項目（血清リン濃度、血清カルシウム濃度、血清PTH濃度） ・ 重点調査項目：鉄関連検査値、赤血球関連検査値、肝機能検査値、腎機能検査値

機構は、今般提出された臨床試験においてND患者の長期投与例は極めて少ない症例数しか集積されなかったことを踏まえると、長期投与時の安全性を確認するために、製造販売後調査ではより多くの十分なND患者を対象とする必要があると考える。また、製造販売後調査では、以下の点について、特に検討する必要があると考える。

- ・ 長期投与時（特に、PD患者及びND患者）の安全性及び有効性について
- ・ 下痢等の胃腸障害の発現状況について
- ・ 鉄関連検査値、赤血球関連検査値、肝機能検査値の推移を含む鉄過剰症の発現状況について
- ・ 他の高リン血症治療薬との併用時の安全性及び有効性
- ・ 胃酸分泌抑制薬との併用時の有効性
- ・ 小児患者に対する安全性及び有効性

本剤の製造販売後調査における目標症例数及び検討事項については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、血液透析施行中及び保存期の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する本剤の有効性は示され、また腹膜透析施行中の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する有効性は示唆されており、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、鉄を主成分とする新規のリン吸着薬であり、慢性腎臓病患者における高リン血症に対する新たな治療選択肢を提供するものであるため、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後調査の検討事項等について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 10 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	リオナ錠 250mg
[一 般 名]	クエン酸第二鉄水和物
[申 請 者 名]	日本たばこ産業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 1 月 7 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

血液透析（以下、「HD」）患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（HD 比較試験）は非盲検とされたが、機構は本試験を非盲検としたことは実施可能性の観点からやむを得なかったと考えた。また、バイアスを最小化するための種々の方策が講じられていたことに加え、結果として服薬不遵守例及び用量調節不遵守例はほとんど認められず、中止例数等も両群間で大きな違いはなかったことを踏まえると、結果解釈に大きな影響を与えるほどのバイアスが生じた可能性は低いと考えた。その上で、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」において、本剤群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が検証され、また投与終了時の目標血清リン濃度（3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下）達成率についても両群で同程度であったこと等から、HD 患者における本剤の有効性は示されたと考えた。

腹膜透析（以下、「PD」）患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（PD 試験）では、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」において、投与開始時と比較して投与終了時で血清リン濃度が低下傾向にあり、また投与終了時に目標血清リン濃度（3.5mg/dL 以上 5.5mg/dL 以下）を達成した患者は一定程度いることを確認した。PD 試験は非盲検非対照試験とされたため、得られた臨床試験成績による本剤の有効性の評価には限界があることに留意する必要があるものの、HD 比較試験で有効性が示されていること等も考慮すると、PD 患者に対する本剤の有効性は示唆されたと考えた。

保存期慢性腎臓病（以下、「ND」）患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（ND 比較試験）では、主要評価項目である「投与開始日に対する投与終了時の血清リン濃度の変化量」において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、また本剤投与により投与終了時に目標血清リン濃度（2.5mg/dL 以上 4.5mg/dL 以下）を達成した患者は一定程度いることが確認されたこと等から、ND 患者に対する本剤の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、国内臨床試験 8 試験（用量反応試験、高用量試験、HD 比較試験、HD6 ヲ月試験、HD12 ヲ月試験、PD 試験、ND 比較試験及び ND 継続試験）から本剤の安全性について検討した結果、主に下痢を中心とする胃腸障害及び長期投与に伴う鉄の蓄積に注意する必要があるものの、慢性腎臓病（以下、「CKD」）患者に対する本剤の安全性は許容可能と考えた。ただし、鉄吸収に関連する注意喚起として、添付文書の使用上の注意の項にて、血清フェリチン値が高値の患者等では鉄過剰に注意すること、及び本剤投与中は定期的に血清フェリチン値、ヘモグロビン濃度等を確認すること等を注意喚起することが適切と考えた。

また、臨床試験における ND 患者の長期投与例数は極めて少なかったものの、本剤は鉄を主成分とする薬剤であり、臨床試験で認められた主な有害事象は既存の鉄製剤で知られているものであったこと等を考慮すると、ND 患者における長期投与時の安全性について現時点で新たな懸念が生じることは想定し難いと考えた。ただし、製造販売後調査等においては、特に臨床試験における長期投与例数が限られている ND 患者及び PD 患者における長期投与時の安全性並びに胃腸障害、鉄過剰（血清フェリチン値、肝機能検査値等）及びヘモグロビン濃度に関して情報収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考えた。

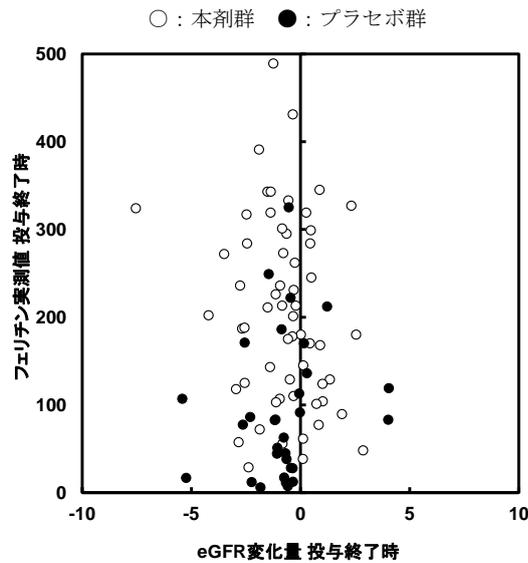
以上の機構の判断は専門委員から支持され、以下のような意見も出された。

- ・ 本剤は長期使用に伴い鉄の過剰蓄積を引き起こす懸念があることから、注意が必要である。
- ・ ND 患者において、本剤投与により吸収された鉄が腎機能や蛋白尿に対して悪影響を及ぼさないことを確認しておく必要があると考える。
- ・ 特に ND 患者については、製造販売後調査でより多くの長期投与例について調査を行い、長期投与時の安全性を確認する必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、申請者に対し、ND 患者を対象とした試験における血清フェリチン値と腎機能（血清クレアチニン値、eGFR 等）との関係について説明した上で、本剤投与による鉄の蓄積が腎機能を低下させる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ND 比較試験における投与終了時の血清フェリチン値と eGFR の変化量の散布図は図 13 のとおりであった。投与終了時の eGFR の変化量における本剤群とプラセボ群の分布に大きな違いは認められず、また、血清フェリチン値の上昇と共に eGFR が低下する傾向は認められなかったことから、本剤投与による鉄の蓄積が腎機能を低下させる可能性は低いと考える。



<図 13 投与終了時の eGFR 変化量 (mL/min/1.73m²) と血清フェリチン値 (ng/mL) との散布図>

機構は、ND 比較試験において血清フェリチン値と eGFR の変化量に明確な関係性は認められていないことを確認したが、症例数及び投与期間が限られているため、血清フェリチン値と腎機能の関係については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。なお、尿蛋白に対する影響は臨床試験において検討されていなかったことから、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。

また、機構は、申請者に対し、添付文書の使用上の注意の項において、ヘモクロマトーシス等の鉄過剰である患者、肝炎患者等の鉄吸収により病態が悪化するおそれがある患者、血清フェリチン値等から鉄過剰が疑われる患者等の鉄過剰症を引き起こすおそれがある患者では慎重に投与すること、及び本剤投与中は定期的に血清フェリチン値、ヘモグロビン濃度等を確認し、鉄過剰及び過剰造血に注意することを記載するよう求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の検討を踏まえ、本剤の投与対象を、高リン血症を呈する保存期及び透析中の CKD 患者全般とすることは可能と考えた。また、保存期については CKD ステージ 5 以外の患者に対する投与経験は限られているものの、本剤の投与対象を CKD ステージ 5 のみに制限する必要性は高くないと考えた。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」とすることが妥当と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【効能・効果】について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

(4) 用法・用量について

1) 開始用量について

HD 患者を対象とした用量反応試験において、本剤 1.5g/日群から血清リン濃度が低下する傾向が認められ、かつ副作用の発現割合は本剤 1.5g/日群で最も低い結果であった。加えて、開始用量を 1.5g/日と設定した HD 比較試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を踏まえると、機構は HD 患者において本剤の開始用量を 1.5g/日とすることは差し支えないと考えた。また、PD 試験及び ND 比較試験における開始用量も、HD 患者を対象とした用量反応試験の成績を参考に 1.5g/日とされ、有効性及び安全性に特段の問題は認められなかったことから、PD 患者及び ND 患者においても本剤の開始用量を 1.5g/日とすることは差し支えないと考えた。

2) 最高用量について

本剤 6g/日までの血清リン濃度低下作用が確認された HD 患者を対象とした用量反応試験成績、及び本剤 7.5g/日における安全性の懸念が示唆された HD 患者を対象とした高用量試験成績を踏まえ、機構は、有効性及び安全性の観点から各第Ⅲ相試験（HD 比較試験、HD6 ヲ月試験、HD12 ヲ月試験、PD 試験、ND 比較試験及び ND 継続試験）における最高用量を 6g/日としたことは受入れ可能と考えた。その結果、HD 比較試験、HD6 ヲ月試験及び HD12 ヲ月試験において本剤 6g/日の投与が必要とされた患者は一定程度存在し、6g/日投与時の安全性は忍容可能であったことから、HD 患者における本剤の最高用量を 6g/日とすることは差し支えないと考えた。また、PD 試験、ND 比較試験及び ND 継続試験においても、本剤 6g/日が必要とされた患者は一定程度存在し、忍容性に特段の問題はなかったことを踏まえると、ND 患者及び PD 患者についても本剤の最高用量を 6g/日とすることは差し支えないと考えた。

3) 用量調節方法について

機構は、本剤の用量調節の目安とする血清リン濃度の管理目標値については、学会等の最新のガイドラインを参考にしよう添付文書において注意喚起することは妥当と考えた。

1 日あたりの増量幅については、HD 患者、PD 患者及び ND 患者を対象としたいずれの試験においても最大 1.5g/日（1 回 0.5g）と設定された結果、有効性及び安全性が確認されたことから、増量幅を 1.5g/日（1 回 0.5g）までとすることは適切と考えた。

増量間隔については、1 週間間隔での増量例は HD6 ヲ月試験及び HD12 ヲ月試験では 2 例のみであるものの、2 週間間隔での増量例の試験成績や HD 患者を対象とした用量反応試験での血清リン濃度の推移（投与 1 週間後に低下した後、1.5g/日群及び 3g/日群では 2 週目以降概ね維持されていたこと）及び血清リン濃度を確認した上で増量するのであれば安全性上の懸念は小さいことを考慮すると、HD 患者での増量間隔を 1 週間以上とすることは許容可能と考えた。また、PD 患者及び ND 患者を対象とした臨床試験では 2 又は 4 週観察日ごとに用量変更の判

断をすることとされていたものの、HD 患者の試験成績を考慮すると、PD 患者及び ND 患者についても増量間隔を 1 週間以上とすることは許容可能と考えた。

血清リン濃度の測定時期については、HD 患者を対象とした用量反応試験において血清リン濃度は投与開始 1 週間後に低下し、以降は概ね維持されていたこと、PD 試験及び ND 比較試験では 2 週ごとに測定された結果、安全性上大きな問題は認められなかったことを考慮すると、投与開始時又は用量変更時には、1～2 週間後に確認を行うことが望ましいことを添付文書において注意喚起することは妥当と考えた。

以上 1) から 3) の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の用法・用量については申請のとおりとし、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について、以下のよう
に整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、成人には、クエン酸第二鉄として 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 6,000mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 本剤投与開始時又は用量変更時には、1～2 週間後に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
- ・ 増量を行う場合は、増量幅をクエン酸第二鉄として 1 日あたりの用量で 1,500mg までとし、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、申請者が計画している特定使用成績調査において、以下の点について特に検討する必要があると考えた。

- ・ 長期投与時（特に、PD 患者及び ND 患者）の安全性及び有効性について
- ・ 下痢等の胃腸障害の発現状況について
- ・ 鉄関連検査値、赤血球関連検査値、肝機能検査値の推移を含む鉄過剰症の発現状況について
- ・ 他の高リン血症治療薬との併用時の安全性及び有効性
- ・ 胃酸分泌抑制薬との併用時の有効性
- ・ 小児患者における安全性及び有効性

以上の機構の判断は専門委員から支持され、以下の点についても検討する必要があるとの意見が出された（「(2) 安全性について」の項参照）。

- ・ 尿蛋白を認める患者における安全性
- ・ PD 患者及び ND 患者における腎機能（血清クレアチニン値、eGFR、尿蛋白等）への影響
- ・ C 型慢性肝炎患者等の肝炎を合併する患者における安全性

機構は、「(2) 安全性について」の項及び上記の専門委員の意見を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 43 に示す特定使用成績調査実施計画書骨子(案)が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 43 特定使用成績調査実施計画書骨子(案)>

目的	本剤の使用実態下で、1年以上の長期投与例における安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	高リン血症を呈する透析中(HD及びPD)及び保存期(ND)の慢性腎臓病患者
目標症例数	HD患者■■■例、PD患者■■■例、ND患者■■■例(それぞれ■■■以上の使用例として)
実施期間	調査期間■■年、登録期間■■年
観察期間	1症例あたり■■■以上、最大■■■年
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景(CKDの原疾患、既往歴、合併症(C型慢性肝炎等)、透析実施状況、CKDステージ分類、高リン血症治療歴等) 本剤の投与状況 併用療法及び併用薬剤(他の高リン血症治療薬、胃酸分泌抑制薬等)の有無及び内容 臨床検査(バイタルサイン、血液生化学的検査) 有害事象及び副作用発現の有無等(下痢等の胃腸障害の発現状況、鉄過剰症の発現状況等) 有効性調査項目(血清リン濃度、血清カルシウム濃度、血清PTH濃度) 重点調査項目:鉄関連検査値(血清フェリチン値等)、赤血球関連検査値(ヘモグロビン濃度等)、肝機能検査値、腎機能検査値(血清クレアチニン値、eGFR、尿蛋白等)

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-2、5.3.5.4-1、5.3.5.4-2、5.3.5.4-3)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守事例(治験薬の誤交付及び当該治験薬の被験者への投与)及び治験実施計画書からの逸脱事例(治験薬投与に係る規定の不遵守及び併用禁止薬の投与)が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
63	23	PD及びND患者では1週間隔の増量例はないものの、	PD及びND患者の臨床試験では2又は4週間観察日ごとに用量変更の判断をすることとされていたものの、

(下線部修正)

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年間、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該

当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

[用法・用量] 通常、成人には、クエン酸第二鉄として1回 500mg を開始用量とし、1日3回食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日 6,000mg とする。