ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

CTD　第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症 4
2.5.1.2 高リン血症に対する治療及び既存治療の課題 4
2.5.1.3 本薬の特長及び位置付け 6
2.5.1.4 臨床開発の経緯 6
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1 製剤間の同等性 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 薬物動態の特徴 17
2.5.3.2 外因性要因 17
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 対象となった被験者集団の特性 19
2.5.4.2 治験デザイン 19
2.5.4.3 有効性の結果 21
2.5.4.4 臨床推奨用量に関するまとめ 27
2.5.4.5 有効性評価のまとめ 28
2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.5.1 患者集団の特徴及び曝露の程度 29
2.5.5.2 比較的よくみられる重篤でない有害事象 30
2.5.5.3 類薬において又は一般に懸念される有害事象 34
2.5.5.4 重篤な有害事象 36
2.5.5.5 部分集団における有害事象 37
2.5.5.6 投与量，投与方法，投与期間と有害事象との関連性 37
2.5.5.7 長期投与時の安全性 38
2.5.5.8 腹膜透析患者に対する安全性 38
2.5.5.9 有害事象の予防，軽減，管理方法 39
2.5.5.10 妊婦及び授乳時の使用 39
2.5.5.11 過量投与 39
2.5.5.12 海外における使用経験 40
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 41
2.5.6.1 ベネフィット 41
2.5.6.2 リスク 44
2.5.6.3 相互作用 46
2.5.6.4 PA21 の医療上の位置付け 47
2.5.6.5 結論 48
2.5.7 参考文献 49

略号一覧

略号・用語	略していない表現	説明
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常
Cmax	Peak serum concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECG	Electrocardiogram	心電図
EP	Endpoint	最終評価時
ESA	Erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
^{59}Fe-PA21	^{59}Fe-PA21	^{59}Fe 標識 PA21
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23	線維芽細胞増殖因子-23
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HD	Hemodialysis	血液透析
HDF	Hemodiafiltration	血液濾過透析
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JAN	Japanese Accepted Name	（日本の）医薬品一般的名称
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Kt/V	-	至適透析量
LLT	Lowest Level Terms	下層語
LS	Least squares	最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PCR	Protein Catabolic Rate	蛋白異化率
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PT	Preferred Terms	基本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
SC	Screening	観察期開始時
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t1/2	Terminal half-life	消失半減期
Tmax	Time to Cmax	最高血漿中濃度到達時間
Trt	Treatment group	投与群

用量表記の対比

承認申請時の用法・用量（案）における表記である原薬（PA21）中の鉄の量と，原薬量（PA21 量）の対比を以下に示す。

原薬中の鉄の量での表記 （申請用法・用量における表記）	原薬量（PA21 量）での表記
250 mg	1.25 g
500 mg	2.5 g
750 mg	3.75 g
1500 mg	7.5 g
2250 mg	11.25 g
3000 mg	15 g

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

PA21（一般的名称：スクロオキシ水酸化鉄）はスイス ビフォーファーマ社が創製した経口投与の新規リン吸着薬である。本薬の有効成分であるスクロオキシ水酸化鉄は酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物であり，鉄を約 20%含有するカルシウム非含有製剤である。2015 年 5 月現在，本薬は米国（2013 年 11 月承認）及び欧州（2014 年 8 月承認）などの計 35 ヵ国で承認を取得しており，米国，英国及びドイツ等において VELPHORO®の販売名で市販されている。

今回，本邦において「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果にて製造販売承認を取得する目的で，ピートル®チュアブル錠 250 mg 及び 500 mg の製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.1 透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症

慢性腎臓病（CKD）患者では，さまざまな骨ミネラルの代謝異常が発現している。CKD 診療ガイド 2012 では，CKD に伴う骨ミネラル代謝異常は，生化学検査や骨の変化だけではなく，血管石灰化など全身の広範な異常を生じ，生命予後にも影響を及ぼすとされている [1)]。

骨ミネラル代謝異常の中でも，特に高リン血症は生命予後の悪化を招く重要な病態である。1990 年代以降，透析患者において血清リン濃度が生命予後に関連するとの研究結果が相次いで報告され [2),3)]，高リン血症と生命予後悪化の関連性の背景には，血管石灰化や心不全などの心血管病変が影響していることが明らかになってきた。また，透析中の CKD 患者において，高リン血症は死亡のみならず心血管疾患及び骨折による入院とも関連していること [4)]，血清リン濃度の上昇は死亡率の独立した予後因子であること [5)]，本邦においても血清リン濃度の上昇は生命予後と有意に関連し，血清リン濃度の上昇は死亡リスクの上昇につながること [6),7)]などが報告されており，慢性透析患者における血清リン濃度の管理は生命予後の改善に重要であることが明らかとなっている。

2.5.1.2 高リン血症に対する治療及び既存治療の課題

血清リン濃度は，主に食物摂取による消化管からの吸収，骨からの遊離，骨への取り込み及び腎臓から尿中への排出により調節されている。リンの消化管からの吸収には活性型ビタミン D が，骨からのリン酸の遊離並びに腎臓からのリン排泄には副甲状腺ホルモン（Parathyroid hormone: PTH）が，腎臓からのリン排泄とビタミン D 活性化に関しては FGF-23（Fibroblast Growth factor-23：線維芽細胞増殖因子-23）が関与している。

CKD 患者では，腎機能の低下により尿中へのリンの排泄が徐々に低下する。初期には代償機構が働き，PTH や FGF-23 が分泌されリンの尿中排泄が促進されるため，血清リン濃度は維持されるが，腎機能低下がさらに進行するとリン排泄は障害され，高リン血症を呈する [8),9)]。さらに，末期腎不全の透析患者では，食事により吸収されたリンのうち余剰となったリンを腎臓から排泄できないため，透析での除去に加えて，食事摂取によるリンの吸収を抑えるリン吸着薬での治療が必要となる。

本邦では 2006 年に日本透析医学会より「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」[10]が公表された。また，2012 年には同ガイドラインの改訂版として「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」[11]（以下，CKD-MBD の診療ガイドライン）が公表された。

CKD-MBD の診療ガイドラインでは，表 2.5.1-1 の通り透析患者における血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，血清 PTH 濃度の管理目標値が設定され，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，血清 PTH 濃度の順に優先して管理目標値を維持することが推奨されている。血清リン濃度の管理目標値は 3.5～6.0 mg/dL とされており，日本透析医学会の 2012 年末の統計調査では，透析患者全体のうち血清リン濃度の管理目標値を達成している患者は 66.5%であった[12]。

表 2.5.1-1　CKD-MBD の診療ガイドラインにおける管理目標値

	血清リン濃度	補正血清カルシウム濃度	血清 PTH 濃度 （血清 intact-PTH 濃度）
管理目標値	3.5～6.0 mg/dL	8.4～10.0 mg/dL	60～240 pg/mL

慢性透析患者における高リン血症治療のリン吸着薬として，本邦では炭酸カルシウム，セベラマー塩酸塩，炭酸ランタン及びビキサロマーが使用されている。また，2014 年 1 月にはクエン酸第二鉄が新たに承認されている。これらの治療薬は，いずれも摂取した食物中のリンを消化管内で吸着することにより血清リン濃度低下作用を示す。

炭酸カルシウムは，血清リン濃度を低下させるものの，カルシウム負荷による高カルシウム血症の危険がある。カルシウム負荷は血管石灰化や生命予後に悪影響を及ぼすことから[13),14)]，カルシウムの過剰負荷には十分注意が必要である。本邦では炭酸カルシウムの投与量は 3 g/日を上限とすることが妥当とされており，単剤では血清リン濃度を管理するための十分量を投与できない場合がある。

セベラマー塩酸塩は，カルシウム負荷を避けるために，カルシウム非含有リン吸着薬として開発された。しかし，便秘及び腹部膨満などの消化器系の副作用が高頻度に認められ，便秘のある患者では腸閉塞や腸管穿孔のおそれもある。また，セベラマー塩酸塩の添付文書における投与量は 3～9 g/日，服薬錠数は 12～36 錠/日であり，透析患者にとって規定の用量における服薬錠数の負荷がとりわけ大きい薬剤である。

炭酸ランタンは，便秘の副作用は少ないものの，嘔吐及び悪心の発現率が約 10%と他のリン吸着薬にくらべて高い[15),16)]。また，希少金属であるランタンの骨吸収が認められており[17),18)]，長期投与による骨及び他の臓器への蓄積とその影響は明らかではない。

ビキサロマーはセベラマー塩酸塩に比較して便秘及び腹部膨満などの消化器系の副作用が軽減されているが，添付文書における投与量は 1500～7500 mg/日，服薬カプセル数は 6～30 カプセル/日であり，セベラマー塩酸塩と同様に透析患者では服薬カプセル数の負荷が大きい薬剤である。

このような現状から，医療現場においては，少ない服薬錠数で血清リン濃度の管理が可能であり，カルシウム負荷がなく，長期に亘って有効かつ安全に使用可能な高リン血症治療のためのリン吸着薬が必要とされている。

2.5.1.3 本薬の特長及び位置付け

鉄化合物にリン吸着能があることは古くから知られているが，一般に酸化鉄（III）（Fe_2O_3）のような脱水構造の酸化鉄は吸着能が低く，また，3 価の鉄錯体は吸着能が高いものの溶解して消化管吸収される。多核性の酸化水酸化鉄（III）はほとんど溶解せず，経口リン吸着薬として有望な候補物質であったが，経時的に脱水が進行し，吸着能が低下していく課題があった。PA21 は，多核性の酸化水酸化鉄（III）を炭水化物（スクロース及びデンプン）が[redacted]を有しており，本構造によって高いリン吸着能を維持することが可能となった。

PA21 の原薬は，炭水化物と多核酸化水酸化鉄（III）との[redacted]によって，原薬中の多核酸化水酸化鉄（III）の[redacted]が維持され，安定化されている。これにより PA21 は長期間保管後も高いリン吸着能を発現できる。一方，経口投与後は，構成成分であるスクロース及びデンプンが，それぞれグルコース及びフルクトース，マルトース及びグルコースに消化されることで，速やかに多核酸化水酸化鉄（III）を遊離する。多核酸化水酸化鉄（III）の水酸基及び水和水とリン酸イオンが配位子交換することによりリンが吸着される。

現在使用されているリン吸着薬は，いずれも安全性や服薬アドヒアランスの点で何らかの課題を有しており，必ずしも満足できるものではない。本薬はこれらの問題点を克服もしくは軽減すべく開発された。

本薬は，既存の高リン血症治療薬と比較して少ない錠数で血清リン濃度低下効果を示し，安全性にも特段の問題はなく，かつカルシウムを含まないリン吸着薬である。また，透析患者は一般的に水分摂取が制限されているが，本薬はチュアブル錠であり水なしで服用できる。

透析患者は服薬する薬剤数量が多く，本邦の透析患者（39 例）を対象とした調査では，患者が自己管理している薬剤が平均 7.4 剤/日，海外の透析患者（233 例）を対象とした調査では，使用している薬剤が平均 11 剤/日であったと報告されている [19),20)]。また，海外の透析患者 165 名を対象に，服薬アドヒアランスと血清リン濃度の管理状況を調査した結果，リン吸着薬の服薬錠数負荷の増大は服薬アドヒアランスの低下と血清リン濃度の上昇を引き起こしたと報告されている [21)]。本薬の第 III 相比較臨床試験（PA1301）では，平均 1 日服薬錠数はセベラマー塩酸塩 17.6 錠に対して，本薬は 4.8 錠（250 mg 錠のみ使用）であり，本薬の服薬錠数はセベラマー塩酸塩の 1/3 以下であった。また，長期投与試験（PA1302）では，本薬の平均 1 日服薬錠数は 3.3 錠（250 mg 錠及び 500 mg 錠を使用）であり，ほとんどの患者が 1 回 1 錠で血清リン濃度のコントロールが可能であった。

本薬により高リン血症治療薬の服薬錠数負荷の軽減及び服薬アドヒアランスが改善され，安定した血清リン濃度の管理が期待される。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

海外では[redacted]年から本薬の臨床試験が開始された。本邦では 2010 年 9 月にキッセイ薬品工業株式会社が日本における開発権及び販売権を取得し，[redacted]年[redacted]月から臨床試験を実施した。

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

本薬の臨床データパッケージを表 2.5.1-2 及び表 2.5.1-3 に示した。

本邦にて実施した健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験（PA1101/5.3.3.1.1），血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1），血液透析患者を対象とした第 III 相比較

臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2），長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）及び腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）を評価資料とした。

一方，海外で実施された健康男女を対象とした海外第 I 相臨床試験（VIT-CI-01/2/5.3.3.1.2），血液透析患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A/5.3.5.1.3），透析患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A/5.3.5.1.4）及び PA-CL-05A 試験からの継続投与による海外長期投与試験（PA-CL-05A/PA-CL-05B/5.3.5.2.4），海外臨床薬理試験（鉄吸収）（Q-24120/5.3.3.2.1），薬物相互作用試験 5 試験（ロサルタンカリウム（PA-DDI-001/5.3.3.4.1），フロセミド（PA-DDI-002/5.3.3.4.2），オメプラゾール（PA-DDI-003/5.3.3.4.3），ジゴキシン（PA-DDI-004/5.3.3.4.4）及びワルファリン（PA-DDI-005/5.3.3.4.5））を参考資料とした。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージ（評価資料）

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	投与例数	投与期間	試験番号/添付資料番号
第 I 相臨床試験	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男性	250, 500, 1000 mg/回 プラセボ 空腹時単回及び 1 日 3 回毎食直前	PA21：24 例 プラセボ：6 例	単回投与及び 7 日間	PA1101/ 5.3.3.1.1
第 II 相臨床試験	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析患者	750, 1500, 2250, 3000 mg/日 プラセボ 1 日 3 回毎食直前	PA21：146 例 プラセボ：37 例	6 週間	PA1201/ 5.3.5.1.1
第 III 相比較臨床試験	無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	血液透析患者	PA21： 開始用量 750 mg/日 750～3000 mg/日適宜増減 セベラマー塩酸塩： 開始用量 3 又は 6 g/日 3～9 g/日適宜増減 1 日 3 回毎食直前	PA21：108 例 セベラマー塩酸塩： 105 例	12 週間	PA1301/ 5.3.5.1.2
長期投与試験	非盲検	血液透析患者	開始用量 750 mg/日 750～3000 mg/日適宜増減 1 日 3 回毎食直前	161 例	52 週間	PA1302/ 5.3.5.2.1
腹膜透析患者対象試験	非盲検	腹膜透析患者	開始用量 750 mg/日 750～3000 mg/日適宜増減 1 日 3 回毎食直前	44 例	治療期： 12 週間 継続投与期： +16 週間	PA1303/ 5.3.5.2.2
炭酸カルシウム併用試験	非盲検	血液透析患者	開始用量 750 mg/日 750～3000 mg/日適宜増減 1 日 3 回毎食直前	35 例	12 週間	PA1304/ 5.3.5.2.3

表 2.5.1-3　臨床データパッケージ（参考資料）

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	投与例数	用法投与期間	試験番号/添付資料番号
海外第 I 相臨床試験	無作為化二重盲検プラセボ対照	健康男女	750, 1000, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500 mg/日 プラセボ 1 日 3 回食事時	PA21：43 例 プラセボ：14 例	1 日及び 7 日間	VIT-CI-01/2/5.3.3.1.2
海外臨床薬理試験（鉄吸収）	非盲検	健康人 透析前 CKD 患者 血液透析患者	2000 mg/日 1 日 3 回食事時	24 例	7 日間	Q-24120/5.3.3.2.1
海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム）	無作為化非盲検クロスオーバー	健康成人男女	PA21： 1000 mg（単回） ロサルタンカリウム：100 mg（単回）	41 例	2 日	PA-DDI-001/5.3.3.4.1
海外薬物相互作用試験（フロセミド）	無作為化非盲検クロスオーバー	健康成人男女	PA21： 1000 mg（単回） フロセミド： 40 mg（単回）	41 例	2 日	PA-DDI-002/5.3.3.4.2
海外薬物相互作用試験（オメプラゾール）	無作為化非盲検クロスオーバー	健康成人男女	PA21： 1000 mg（単回） オメプラゾール： 40 mg（単回）	43 例	2 日	PA-DDI-003/5.3.3.4.3
海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）	無作為化非盲検クロスオーバー	健康成人男女	PA21： 1000 mg（単回） ジゴキシン： 0.5 mg（単回）	42 例	2 日	PA-DDI-004/5.3.3.4.4
海外薬物相互作用試験（ワルファリン）	無作為化非盲検クロスオーバー	健康成人男女	PA21： 1000 mg（単回） ワルファリン： 10 mg（単回）	43 例	2 日	PA-DDI-005/5.3.3.4.5
海外第 II 相臨床試験	無作為化非盲検実薬対照	血液透析患者	PA21： 250, 1000, 1500, 2000, 2500 mg/日 セベラマー塩酸塩： 4.8 g/日 食事時投与	PA21：128 例 セベラマー塩酸塩：26 例	6 週間	PA-CL-03A/5.3.5.1.3
海外第 III 相臨床試験	第 1 期： 無作為化非盲検実薬対照 第 2 期： 無作為化非盲検低用量対照	透析患者	第 1 期： PA21 開始用量 1000 mg/日 1000～3000 mg 適宜増減 セベラマー炭酸塩 開始用量 4.8 g/日 2.4～14.4 g/日適宜増減 第 2 期： PA21 維持用量 1000～3000 mg/日 PA21 低用量 250 mg/日 食事時投与	第 1 期： PA21：707 例 セベラマー炭酸塩：348 例 第 2 期： PA21 維持用量：45 例 PA21 低用量：49 例	第 1 期：24 週間 第 2 期：3 週間	PA-CL-05A/5.3.5.1.4
海外長期投与試験	無作為化非盲検実薬対照	透析患者	開始用量 1000 mg/日 1000～3000 mg 適宜増減 食事時投与	PA21：707 例 セベラマー炭酸塩：348 例	52～55 週間	PA-CL-05A/PA-CL-05B/5.3.5.2.4

2.5.1.4.2 用量の表記

本薬の開発段階では用量及び錠剤含量を，原薬であるスクロオキシ水酸化鉄（酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物）の量で表記した。一方，今回の製造販売承認申請にあたっては，用量及び錠剤含量の表記を鉄の量とした。なお，本邦の申請用法・用量における用量表記は米国及び欧州と同様である。

用量表記について原薬の量と鉄の量の対比を表 2.5.1-4 に示した。

表 2.5.1-4　用量表記の対比

	鉄の量での表記 （申請用法・用量における表記）	原薬量での表記
用量表記の対応	250 mg	1.25 g
	500 mg	2.5 g
	750 mg	3.75 g
	1500 mg	7.5 g
	2250 mg	11.25 g
	3000 mg	15 g

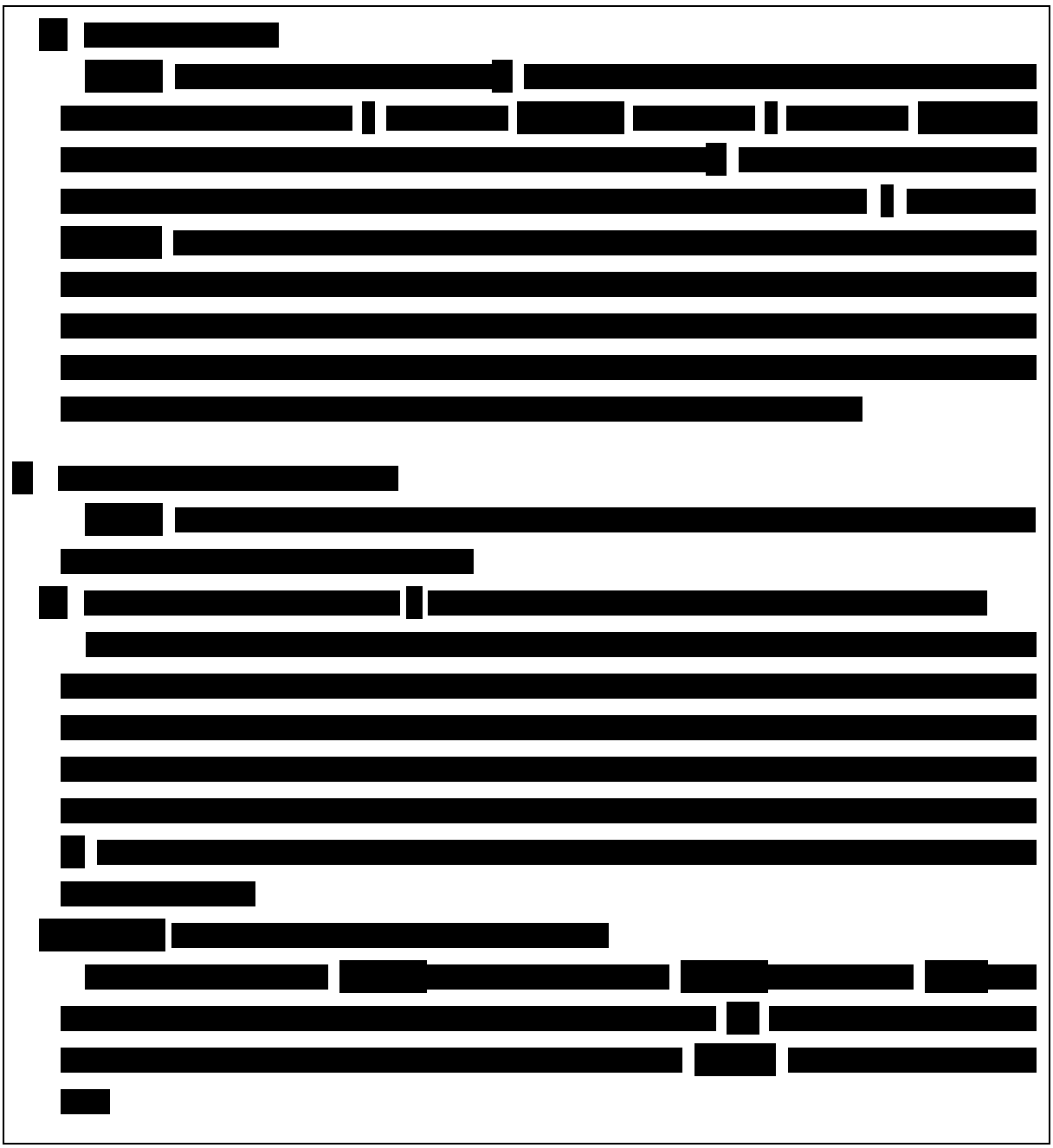
2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言

本薬の高リン血症を有する透析患者に対する開発において，医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）との治験相談を 3 回実施した。治験相談での相談内容及び総合機構からの助言並びに申請者の対応を以下に記載した。なお，治験相談記録は 1.13 に示した。

2.5.1.5.1 [redacted]相談（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施，受付番号 [redacted]）

[redacted]の実施に先立って，[redacted]について治験相談を行った。その結果，以下の助言を得た。

[redacted]



＜申請者の対応＞

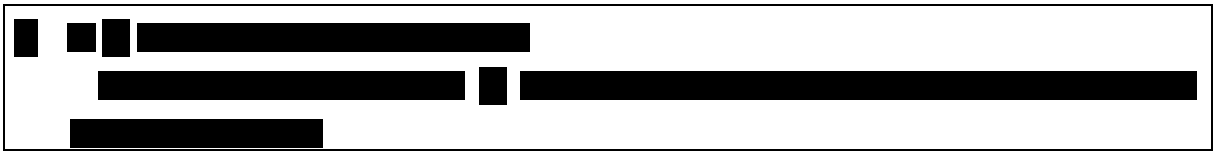
機構相談での助言を参考に，上記 について，

として， を実施した。

2.5.1.5.2 相談（ 年 月 日実施，受付番号 ）

の実施に先立って，

について治験相談を行った。その結果，以下の助言を得た。



[redacted]

＜申請者の対応＞

機構相談での助言を参考に，以下の対応により[redacted]を実施した。

- [redacted]した。また，[redacted]した。さらに，[redacted]することとした。
- [redacted]

[redacted]を行った。また，[redacted]した。

- [redacted]を行うこととした。
- [redacted]こととした。

2.5.1.5.3 [redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，受付番号[redacted]）

得られた試験成績より，[redacted]ことから，[redacted]相談を行った。その結果，以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]

＜申請者の対応＞

機構相談での助言を参考に，[redacted]を行うこととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤間の同等性

臨床試験製剤の処方一覧を表 2.5.2-1 に示した。ピートルチュアブル錠は，1 錠中に，有効成分であるスクロオキシ水酸化鉄を鉄として 250 mg 又は 500 mg 含有し，服用時の窒息防止を考慮したドーナツ型の錠剤とした。また，ピートルチュアブル錠はスクロオキシ水酸化鉄の配合量が多く，一般的な錠剤と比較して大型となってしまうことから，第 I 相臨床試験に用いた 250 mg 錠では，[redacted]（[redacted]及び[redacted]）のみを添加した製剤とした。

第 II 相臨床試験に用いた 250 mg 錠では，[redacted]を考慮して，第 I 相臨床試験製剤に用いた[redacted]に加えて[redacted]を配合した製剤処方に変更した。

第 III 相臨床試験に用いた 250 mg 錠では，第 II 相臨床試験製剤の処方に[redacted]を添加し，500 mg 錠は 250 mg 錠の倍量の製剤とした。

臨床試験製剤は，1 錠中に 250 mg 又は 500 mg の鉄を含有するよう，使用するスクロオキシ水酸化鉄中の鉄含量に応じて[redacted]したことから，スクロオキシ水酸化鉄のロットごとに[redacted]が変動した。実生産では[redacted]の標準化を図るため，[redacted]した。また，使用するスクロオキシ水酸化鉄の鉄含量に応じて錠剤[redacted]を[redacted]する方法とした。

スクロオキシ水酸化鉄の構成成分のひとつである多核性の酸化水酸化鉄（III）は，消化管ではほとんど溶解せず，吸収はわずかであることから，ピートルチュアブル錠では[redacted]を指標として製剤間の生物学的同等性を評価した（評価方法の妥当性については 2.3.P.2.2.3 項参照）。

製剤処方及び含量が異なる第 II 相及び第 III 相臨床試験製剤について，[redacted]を指標として[redacted]により生物学的同等性を評価した結果，[redacted]であった。この結果より，評価対象の製剤は，いずれも生物学的に同等であると判断した。（2.3.P.2.2.1 項参照）。

表 2.5.2-1　臨床試験製剤の処方一覧

成分名	配合目的	配合量（mg/錠）					
		第 I 相	第 II 相	第 III 相			
ロット番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
スクロオキシ水酸化鉄 （鉄の含量）	有効成分	[redacted] (250)	[redacted] (250)	[redacted] (250)	[redacted] (250)	[redacted] (500)	[redacted] (500)
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸 マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
香料	香料	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本薬は，酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物であり，構成成分のひとつである多核性の酸化水酸化鉄（III）は，ほとんど溶解せず，鉄遊離及び吸収はわずかであり，消化管においてリン吸着作用を示すことから，本邦において薬物動態特性を検討するための臨床薬理試験は実施していない。一方，海外で実施された臨床薬理試験のうち，海外臨床薬理試験（鉄吸収）（Q-24120/5.3.3.2.1）1 試験，海外薬物相互作用試験 5 試験（ロサルタンカリウム（PA-DDI-001/5.3.3.4.1），フロセミド（PA-DDI-002/5.3.3.4.2），オメプラゾール（PA-DDI-003/5.3.3.4.3），ジゴキシン（PA-DDI-004/5.3.3.4.4）及びワルファリン（PA-DDI-005/5.3.3.4.5））を参考資料として評価した。

2.5.3.1 薬物動態の特徴

2.5.3.1.1 吸収（鉄吸収）

健康人，透析前 CKD 患者（ステージ 3～4）及び血液透析患者 24 例（各 8 例）を対象として，PA21 の鉄として 2000 mg/日を 7 日間食事時に経口投与した。なお，健康人においては投与 1 日目，透析前 CKD 患者及び血液透析患者においては投与 7 日目に ^{59}Fe-PA21 を投与した。

健康人における血中への標識体の鉄の取り込みは，投与後約 2 週間で定常状態に達し，投与後 21 日において 0.43%（中央値，以下同様）（範囲；0.16～1.25%）であった。また，透析前 CKD 患者及び血液透析患者では，投与後 21 日においてそれぞれ 0.06%（範囲；0.008～0.44%）及び 0.02%（範囲；0～0.04%）であった。

以上より，本薬の消化管からの吸収性は低く，リン吸着薬による高リン血症治療の対象となる透析中の慢性腎臓病患者において，本薬 3000 mg/日投与時の鉄吸収は，0.6 mg に相当すると推察された（血液透析患者における投与後 21 日目の吸収率 0.02%（中央値）より推察）。なお，本薬の基本的な薬物動態の特徴は，構成成分の酸化水酸化鉄（III）から遊離した鉄がわずかに吸収されること，また，鉄の消化管吸収及び体内動態に関する知見は豊富であることから，食事の影響などの生物薬剤学試験を含む薬物動態に関する検討，QT/QTc 間隔の延長と催不整脈の潜在的可能性の検討，及びヒト代謝物に関する検討は実施していない。

2.5.3.2 外因性要因

2.5.3.2.1 薬物相互作用

慢性腎臓病患者/高リン血症を有する透析患者に使用される可能性が高く，本薬との併用が想定される薬剤を対象に，PA21 への *in vitro* 吸着試験（2.6.4.7.2 項参照）を実施した。この試験結果から，PA21 への吸着の可能性が否定できないと考えられた薬剤のうち，フロセミド及びロサルタンカリウムの 2 剤を試験薬剤として選択し，臨床薬物相互作用試験を実施した。また，試験液の pH により顕著に溶解性の影響を受けたオメプラゾール，さらに，臨床における治療域の狭いワルファリン及びジゴキシンを試験薬剤とした臨床薬物相互作用試験を実施した。

健康成人男女を対象として，ロサルタンカリウム 100 mg，フロセミド 40 mg，オメプラゾール 40 mg，ジゴキシン 0.5 mg 又はワルファリン 10 mg と PA21 をそれぞれ併用又は単独投与したとき，いずれの薬剤においても単独投与と比較して PA21 の併用投与により，臨床的に影響のある薬物相互作用は認められなかった。

以上より，PA21 は試験薬剤との同時投与あるいは PA21 投与 2 時間後に試験薬剤を投与した場合のいずれにおいても試験薬剤の全身曝露量に影響を与えないことが明らかとなった。

なお，いずれの試験においても，被験薬単独投与に比較して本薬との併用投与により有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが，本薬投与（3000 mg/日）による変色便を含む胃腸障害の発現例数が加わったためと考えられ，各被験薬及び本薬の単独投与時と併用投与時の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の有効性は，高リン血症を有する血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1），第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2），長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3），高リン血症を有する腹膜透析患者を対象とした腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）の 5 試験の成績で評価した。

2.5.4.1 対象となった被験者集団の特性

有効性の評価資料とした試験では，12 週間以上安定した血液透析又は腹膜透析を施行中の高リン血症を有する 20 歳以上の慢性腎不全患者を対象とした。

投与開始時の血清リン濃度は，第 II 相臨床試験，第 III 相比較臨床試験及び腹膜透析患者対象試験では，前治療薬の高リン血症治療薬 washout 後に 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者を対象とした。長期投与試験では，高リン血症治療薬を服用している場合は 3.5 mg/dL 以上，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者，高リン血症治療薬を服用していない場合は 6.0 mg/dL を超えており 10.0 mg/dL 以下の患者を対象とした。また，炭酸カルシウム併用試験では，高リン血症治療薬を用いて安定した血清リン濃度のコントロールが行われている患者を選択するため，3.5 mg/dL 以上，かつ 6.0 mg/dL 以下の患者を対象とした。

なお，補正血清カルシウム濃度は，7.5 mg/dL 以下，又は 11.0 mg/dL を超えている患者を除外した。血清 intact-PTH 濃度は，800 pg/mL を超えている患者，又は 500 pg/mL を超えておりコントロール不良と判断された患者を除外した。

2.5.4.2 治験デザイン

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常で重要なことは血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH 濃度を適正値に管理することである。これらのパラメータはいずれも「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 の診療ガイドライン）[11)]の管理目標値内に維持することが推奨されているが，生命予後をアウトカムとした臨床成績から，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH 濃度の順で管理を優先すべきとされている。また，血清リン濃度と補正血清カルシウム濃度のバランスを考慮した評価指標として Ca×P 積が用いられている。

以上より，本薬の有効性は，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度を評価項目として検討した。

有効性を評価した各試験のデザインの概要を以下に示した。

2.5.4.2.1 第 II 相臨床試験

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較により本薬の有効性の用量反応性を検討した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬 1 回 250, 500, 750, 1000 mg 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与した。有効性の主要評価項目は血清リン濃度とし，主要評価変数は最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量とした。

2.5.4.2.2 第 III 相比較臨床試験

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検，無作為化，並行群間比較により，セベラマー塩酸塩を対照薬として，本薬のセベラマー塩酸塩に対する有効性の非劣性を検証した。セベラマー塩酸塩は，本薬と同様にカルシウム非含有リン吸着薬であり，高リン血症を有する血液透析患者において国内外で汎用されていることより対照薬として設定した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。また，セベラマー塩酸塩の開始用量は，投与開始前の血清リン濃度に応じて 3 g/日（1 回 1 g, 1 日 3 回）又は 6 g/日（1 回 2 g, 1 日 3 回）とし，最大 9 g/日（1 回 3 g, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。本治験では，血清リン濃度を管理目標値内に維持できるように治験薬の用量調整を行い，血清リン濃度を指標として高リン血症に対する有効性を評価することから，有効性の主要評価項目を血清リン濃度とし，主要評価変数を最終評価時における血清リン濃度とした。

2.5.4.2.3 長期投与試験

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検試験により本薬の長期投与時の有効性を検討した。観察期として，既存治療を継続するスクリーニング期間を 2 週間設け，治療期において既存治療から本薬投与へ切り替えた。治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，投与期間は 52 週間経口投与とした。

2.5.4.2.4 腹膜透析患者対象試験

高リン血症を有する腹膜透析患者を対象として，非盲検試験により本薬の腹膜透析患者に対する有効性を検討した。また，投与 12 週来院時までに継続投与期移行基準をすべて満たした被験者については，28 週まで投与し，長期投与時における有効性を検討した。観察期として治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 2～4 週間の washout 期間を設け，治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。また，継続投与期移行例は，計 28 週間経口投与した。

2.5.4.2.5 炭酸カルシウム併用試験

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，非盲検試験により本薬と沈降炭酸カルシウムを併用投与したときの有効性を検討した。観察期として沈降炭酸カルシウム製剤とセベラマー塩酸塩を用法・用量を変更せずに投与するスクリーニング期間を 2 週間設け，セベラマー塩酸塩の投与は観察期終了時までとした。治療期として本薬の開始用量を 750 mg/日（1 回 250 mg, 1 日 3 回）とし，最大 3000 mg/日（1 回 1000 mg, 1 日 3 回）までの範囲で血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間経口投与した。沈降炭酸カルシウムは，観察期及び治療期を通して，観察期開始前の用法・用量を変更しないこととした。ただし，本薬の最小用量（750 mg/日）で血清リン濃度が 3.4 mg/dL 以下となり，減量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムの減量を可とした。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 解析対象集団

有効性評価項目の解析対象集団については，最大の解析対象集団/Full Analysis Set（FAS）及び有効性解析対象集団/Per Protocol Set（PPS）を設定した。

第 II 相臨床試験では，FAS を主要解析対象集団とし，感度分析として PPS についても解析し検討した。第 III 相比較臨床試験では，PPS を主要解析対象集団とし，感度分析として FAS についても解析し検討した。長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験では，FAS のみを解析対象集団として設定した。

各解析対象集団の定義を以下に示した。

1) 最大の解析対象集団/Full Analysis Set（FAS）

GCP 違反例，未投薬例，治療期移行前中止例，不適格例の一部の症例及び主要評価変数が得られていない症例（又は評価可能な血清リン濃度が得られていない症例）を除外した集団

2) 有効性解析対象集団/ Per Protocol Set（PPS）

FAS から，不適格例，中止例，逸脱例の項目ごとに PPS から除外することが定められた症例を除外した集団

2.5.4.3.2 被験者背景

被験者背景については 2.7.3.3.1 に示した。

有効性を評価した 5 試験の本薬群 480 例における年齢は 60.7±11.0 歳（平均値±標準偏差，以下同様），透析歴は 87.8±69.8 ヵ月であり，透析歴が 60 ヵ月以上の被験者は 55.0%（264 例）であった。性別は「男性」67.3%（323 例）及び「女性」32.7%（157 例）であった。主な原疾患は「慢性糸球体腎炎」189 例，「糖尿病性腎症」145 例であった。日本透析医学会による 2012 年末の透析患者の統計調査結果 [12)]において，本邦の透析患者の年齢は 66.87±12.54 歳，透析歴が 5 年以上の患者は 52.4%であった。また，男女比は約 6：4 で男性の患者数が多く，主な原疾患は「糖尿病性腎症」37.1%，「慢性糸球体腎炎」33.6%であった。本薬の臨床試験に組み入れられた被験者は，日本透析医学会による透析患者の調査結果と大きな差異はなかった。

また，高リン血症治療薬の washout を行わず，既存治療から切り替えて実施した長期投与試験において，ベースラインの血清リン濃度は 5.46±1.06 mg/dL，補正血清カルシウム濃度は 9.28±0.70 mg/dL，血清 intact-PTH 濃度は 196.9±138.8 pg/mL であった。日本透析医学会による 2012 年末の透析患者の統計調査結果では，血清リン濃度は 5.19±1.44 mg/dL，補正血清カルシウム濃度は 9.31±0.92 mg/dL，血清 intact-PTH 濃度は 163.23±160.61 pg/mL であり，疾患のベースライン値においても日本透析医学会による透析患者の調査結果と大きな差異はなかった。

これより，本薬の臨床試験に組み入れられた被験者は，製造販売後に本薬の治療対象となる患者層と大きな差異はなく，本薬の臨床試験における有効性評価は，製造販売後の有効性を予測できるものであると考えられた。

2.5.4.3.3 血清リン濃度

2.5.4.3.3.1 第 II 相臨床試験

最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量（0 週時の血清リン濃度で調整

した調整済み平均）を図 2.5.4-1 に示した。

プラセボ群 0.14 mg/dL に対して，本薬 750 mg 群 −1.84 mg/dL, 1500 mg 群 −2.59 mg/dL, 2250 mg 群 −3.17 mg/dL 及び 3000 mg 群 −3.78 mg/dL であり，いずれの本薬群においても，プラセボ群と比較して有意な差が認められた（0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析，閉手順：各群 P<0.001）。また，本薬群の血清リン濃度の低下は用量依存的であった。

最終評価時における血清リン濃度は，プラセボ群 7.50±1.72 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群 5.57±1.58 mg/dL, 1500 mg 群 4.99±1.19 mg/dL, 2250 mg 群 4.27±1.14 mg/dL 及び 3000 mg 群 3.74±1.17 mg/dL であり，いずれの本薬群においても平均値は 6.0 mg/dL 以下を示した。

血清リン濃度目標値（6.0 mg/dL 以下）累積達成率は，1 週時はプラセボ群 9.7%に対して，本薬 750 mg 群 52.8%, 1500 mg 群 71.9%, 2250 mg 群 90.6%及び 3000 mg 群 96.6%, 最終評価時はプラセボ群 35.5%に対して，本薬 750 mg 群 80.6%, 1500 mg 群 93.8%, 2250 mg 群 96.9%及び 3000 mg 群 100.0%であり，Fisher の直接確率計算法を用いてプラセボ群と本薬各群との比較を行った結果，すべての本薬群でプラセボ群と比較して有意な差が認められた（各群 P<0.001）。

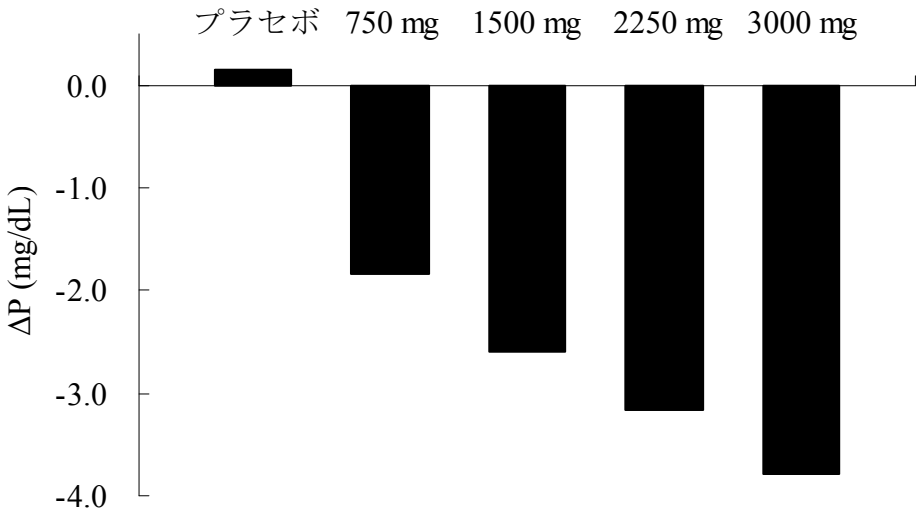


図 2.5.4-1　主要評価変数：血清リン濃度の最終評価時変化量（調整済み平均）
～FAS～第 II 相臨床試験

2.5.4.3.3.2 第 III 相比較臨床試験

血清リン濃度測定値の推移を図 2.5.4-2 に示した。

最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）は，PA21 群 5.00 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.34 mg/dL であった。また，群間差及びその両側 95%信頼区間は，−0.34 mg/dL [−0.63, −0.05]であり，95%信頼区間の上限が非劣性マージンである 1.0 mg/dL を下回ったことから PA21 のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。さらに，セベラマー塩酸塩群に比較して PA21 群で有意に低値であった（0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析：P=0.020）。

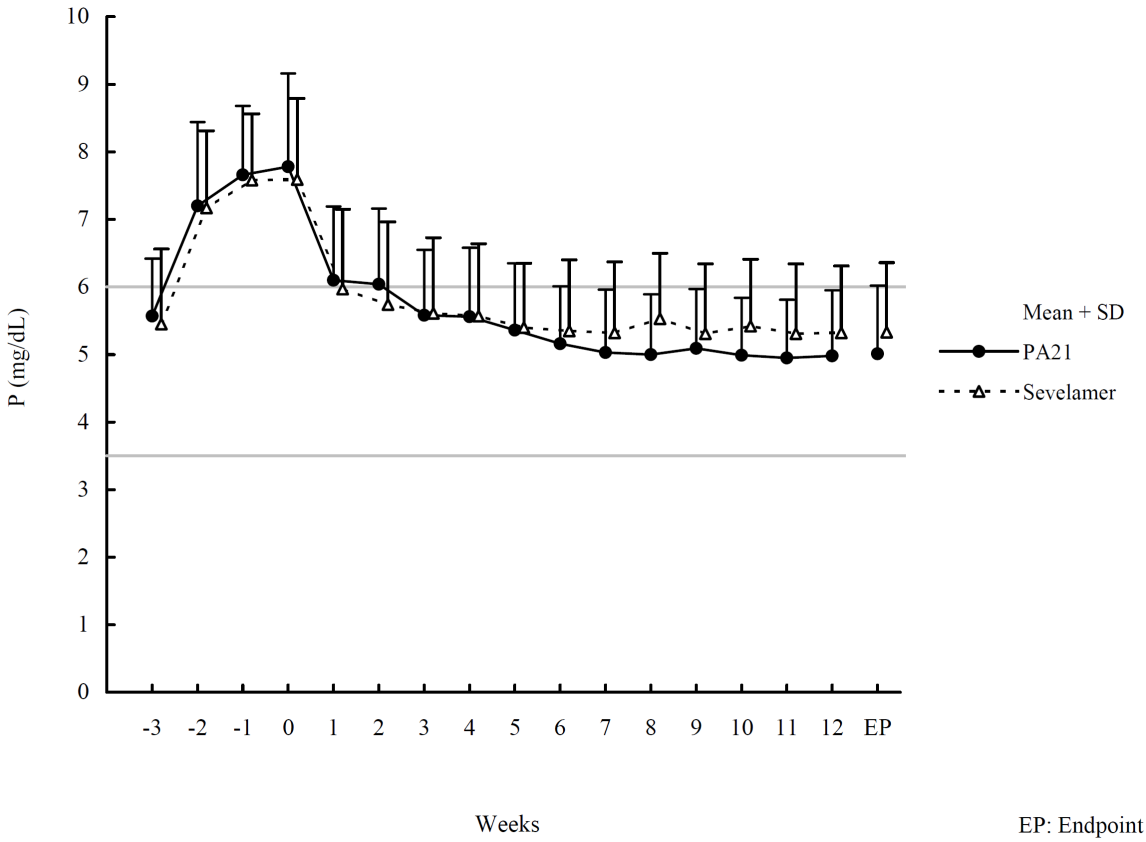
最終評価時の血清リン濃度は，PA21 群 5.01±1.01 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），セベラマー塩酸塩群 5.33±1.03 mg/dL であり，CKD-MBD の診療ガイドラインで推奨されている

管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。

最終評価時の血清リン濃度の目標値達成率は PA21 群 82.0%，セベラマー塩酸塩群 67.4%であった。また，PA21 群では投与 6 週時以降，いずれの評価時期においても 80%以上の目標値達成率であった。

治療期における平均 1 日投与量及び平均 1 日投与錠数は，PA21 群 1205±435 mg/日及び 4.8±1.7 錠/日（250 mg 錠のみ使用），セベラマー塩酸塩群 4.401±1.545 g/日及び 17.6±6.2 錠/日であり，PA21 群の投与錠数は，セベラマー塩酸塩群に比較して少なかった。

以上より，本薬はセベラマー塩酸塩に比較してより少ない服薬錠数で血清リン濃度を同程度以下に維持することが確認された。



Weeks		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Endpoint
N	PA21	100	99	100	100	100	100	100	100	98	98	96	95	94	93	93	92	100
	Sevelamer	92	92	92	92	92	91	92	92	90	89	87	86	85	85	84	83	92

図 2.5.4-2　血清リン濃度測定値～PPS～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-2）

2.5.4.3.3.3 長期投与試験

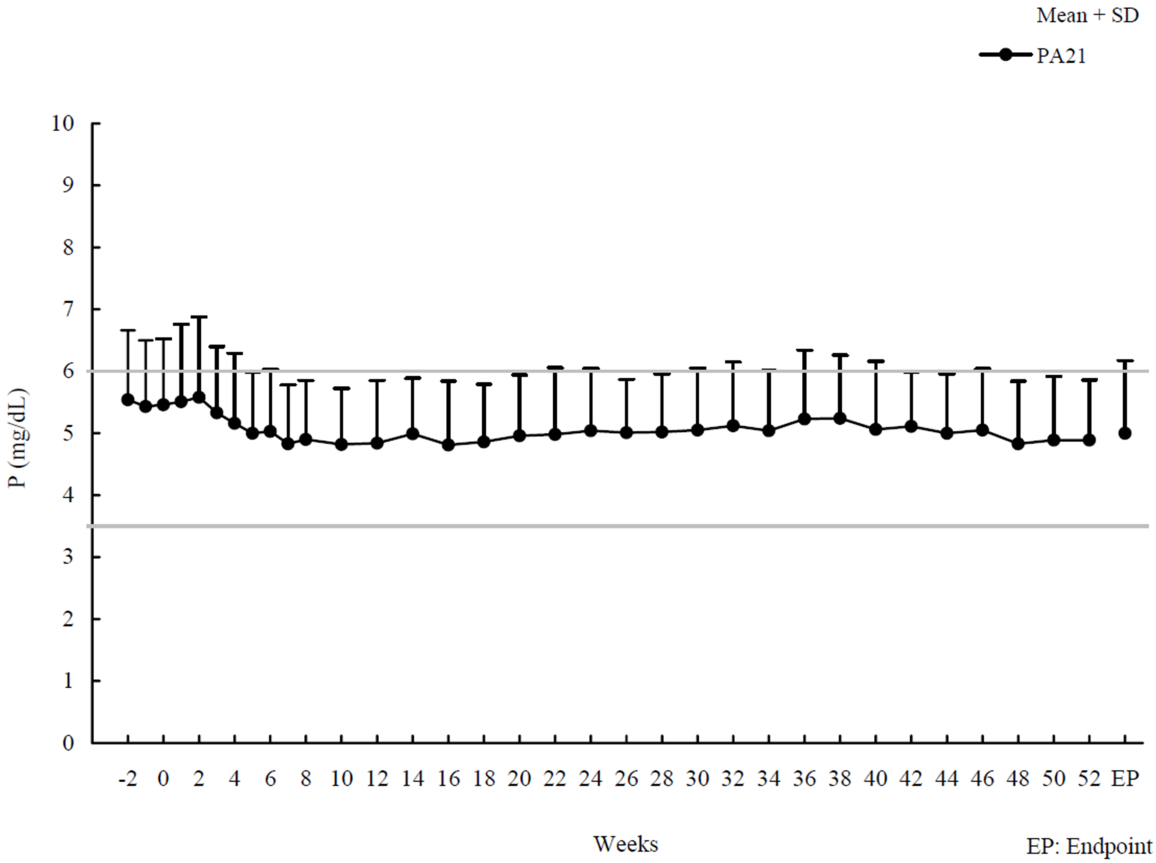
血清リン濃度測定値の推移を図 2.5.4-3 に示した。

血清リン濃度は，0 週時 5.46±1.06 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 4.84±1.01 mg/dL，28 週時 5.02±0.94 mg/dL，52 週時 4.89±0.97 mg/dL 及び最終評価時 5.00±1.17 mg/dL であり，3 週時以降は 0 週時より低値で推移しており，かつ治療期を通して管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲で維持された。

血清リン濃度目標値達成率は，0 週時 65.0%，12 週時 83.1%，28 週時 84.9%，52 週時 81.0%及び最終評価時 74.4%であり，長期に亘って良好な達成率を維持した。

治療期における平均 1 日投与量及び平均 1 日投与錠数は，1141±492 mg/日及び 3.3±0.8 錠/日（250 mg 錠及び 500 mg 錠を使用）であった。なお，本試験では 250 mg 錠及び 500 mg 錠の 2 規格を使用しており，第 III 相比較臨床試験に比べより少ない錠数で血清リン濃度のコントロールが可能であった。

以上より，本薬投与により，長期に亘り安定した血清リン濃度低下作用が確認された。



Weeks	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20	22	24
N	160	160	160	160	158	155	154	152	150	149	146	145	142	141	141	140	135	133	128
Weeks	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	Endpoint				
N	127	126	125	124	122	121	123	122	121	120	119	118	117	116	160				

図 2.5.4-3　血清リン濃度測定値～FAS～長期投与試験

（Source: 5.3.5.2.1, Figure 11.4-1）

2.5.4.3.3.4 腹膜透析患者対象試験

血清リン濃度は，観察期開始時 5.56±1.10 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），0 週時 7.38±0.90 mg/dL，治療期最終評価時 5.34±0.89 mg/dL であり，本薬投与後に管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲に低下した。治療期 44 例のうち 23 例が継続投与期に移行し，継続投与期最終評価時の血清リン濃度は 4.92±0.95 mg/dL であり，継続投与期を通じて血清リン濃度は管理目標値の範囲に維持された。また，治療期終了例及び継続投与期移行

例の集計である投与後最終評価時の血清リン濃度は 5.33±1.00 mg/dL であり，管理目標値の範囲であった。

血清リン濃度の目標値達成率は，投与 8 週時以降，いずれの評価時期においても 80%以上であった。治療期最終評価時の血清リン濃度の目標値達成率は 75.0%であった。また，継続投与期の目標値達成率はいずれの時点も 80%以上であり，継続投与期最終評価時は 91.3%であった。なお，投与後最終評価時の目標値達成率は 72.7%であった。

平均 1 日投与量は，治療期 1169±487 mg/日，治療期・継続投与期全体 1220±499 mg/日であり，血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験の平均 1 日投与量 1205±435 mg/日と大きな違いはみられなかった。

以上より，腹膜透析患者においても，本薬の用量を調整して投与することにより，血液透析患者と同様に血清リン濃度を管理目標値の範囲に維持することが可能であった。

2.5.4.3.3.5 炭酸カルシウム併用試験

血清リン濃度は，0 週時 5.01±0.63 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），最終評価時 4.89±1.14 mg/dL であり，治療期を通して管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）に維持された。

治験薬投与後の血清リン濃度の目標値達成率は，投与 5 週時以降いずれの評価時期においても 80%以上であった。また，最終評価時は 77.1%であった。

治療期における本薬の平均 1 日投与量は 780±118 mg/日であり，本薬の単独療法で実施した第 III 相比較臨床試験の平均 1 日投与量 1205±435 mg/日に比べ低い投与量であった。また，沈降炭酸カルシウムの最終評価時における減量例は 35 例中 7 例（20.0%）であった。沈降炭酸カルシウムの 1 日投与量は，本薬投与前 2.221±1.009 g/日，最終評価時 2.043±1.060 g/日であった。

以上より，沈降炭酸カルシウムとの併用により，低用量の本薬で血清リン濃度を CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値に維持可能であった。

2.5.4.3.4 補正血清カルシウム濃度

第 II 相臨床試験において，最終評価時における補正血清カルシウム濃度は，プラセボ群 8.49±0.63 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群 8.69±0.49 mg/dL, 1500 mg 群 8.81±0.49 mg/dL, 2250 mg 群 8.97±0.58 mg/dL 及び 3000 mg 群 9.07±0.65 mg/dL であった。

第 III 相比較臨床試験において，補正血清カルシウム濃度は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ−3 週時 9.34±0.52 及び 9.28±0.54 mg/dL, 0 週時 8.95±0.58 及び 8.87±0.54 mg/dL, 最終評価時 9.14±0.68 及び 8.91±0.71 mg/dL であった。

長期投与試験において，補正血清カルシウム濃度は，0 週時 9.28±0.70 mg/dL, 12 週時 9.16±0.58 mg/dL, 28 週時 8.98±0.61 mg/dL, 52 週時 9.05±0.61 mg/dL 及び最終評価時 9.05±0.70 mg/dL であった。

腹膜透析患者対象試験において，補正血清カルシウム濃度は，観察期開始時 9.47±0.65 mg/dL, 0 週時 9.08±0.80 mg/dL 及び治療期最終評価時 9.33±0.77 mg/dL であった。また，継続投与期最終評価時は 9.58±0.66 mg/dL，投与後最終評価時 9.34±0.81 mg/dL であった。

炭酸カルシウム併用試験において，補正血清カルシウム濃度は，0 週時 9.39±0.50 mg/dL，最

終評価時 9.52±0.88 mg/dL であった。

いずれの試験においても，補正血清カルシウム濃度は CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（8.4～10.0 mg/dL）の範囲に維持されていた。

2.5.4.3.5 血清 intact-PTH 濃度

第 II 相臨床試験において，最終評価時における血清 intact-PTH 濃度は，プラセボ群 303.9±170.1 pg/mL（平均値±標準偏差，以下同様）に対して，本薬 750 mg 群 242.7±159.0 pg/mL, 1500 mg 群 221.2±141.3 pg/mL, 2250 mg 群 261.7±168.1 pg/mL 及び 3000 mg 群 173.4±96.6 pg/mL であった。前治療薬の washout により−3 週時から 0 週時にかけて上昇し，PA21 群では治療期に低下が認められた。

第 III 相比較臨床試験において，血清 intact-PTH 濃度は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ−3 週時 185.1±123.9 及び 198.8±114.0 pg/mL, 0 週時 267.4±153.6 及び 302.6±164.9 pg/mL, 最終評価時 203.6±117.1 及び 253.1±168.6 pg/mL であった。また，中央値は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ−3 週時 162 及び 192 pg/mL, 0 週時 235 及び 282 pg/mL, 最終評価時 190 及び 228 pg/mL であった。PA21 群及びセベラマー塩酸塩群のいずれも，前治療薬の washout により−3 週時から 0 週時にかけて上昇し，治療期に低下が認められた。

長期投与試験において，血清 intact-PTH 濃度は，0 週時 196.9±138.8 pg/mL, 12 週時 209.2±128.7 pg/mL, 28 週時 252.7±142.5 pg/mL, 52 週時 259.9±147.7 pg/mL 及び最終評価時 251.6±151.4 pg/mL であった。また，中央値は，0 週時 178 pg/mL, 12 週時 190 pg/mL, 28 週時 227 pg/mL, 52 週時 231 pg/mL 及び最終評価時 220 pg/mL であった。

腹膜透析患者対象試験において，血清 intact-PTH 濃度は，観察期開始時 177.7±125.8 pg/mL, 0 週時 263.4±187.9 pg/mL, 治療期最終評価時 217.1±135.2 pg/mL であり，前治療薬の washout により観察期に上昇したが，治療期に低下が認められた。また，継続投与期最終評価時 182.9±98.3 pg/mL, 投与後最終評価時 228.7±133.2 pg/mL であり，継続投与期を通して大きな変動なく推移した。なお，中央値は，観察期開始時 159 pg/mL, 0 週時 205 pg/mL, 治療期最終評価時 197 pg/mL, 継続投与期最終評価時 182 pg/mL，投与後最終評価時 203 pg/mL であった。

炭酸カルシウム併用試験において，血清 intact-PTH 濃度は，0 週時 179.3±110.6 pg/mL 及び最終評価時 177.9±146.4 pg/mL であった。

いずれの試験においても，血清 intact-PTH 濃度は CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（60～240 pg/mL）の範囲から大きく乖離するものではなかった。

2.5.4.3.6 部分集団解析

部分集団解析については 2.7.3.3.3 に示した。

第 III 相比較臨床試験及び長期投与試験を対象に，性別，年齢，透析歴，ドライウェイト，シナカルセト塩酸塩併用の有無，活性型ビタミン D 製剤併用の有無，0 週時血清リン濃度で分類し，本薬群の血清リン濃度に対する各因子の影響を検討した。また，第 III 相比較臨床試験及び腹膜透析患者対象試験を対象に，透析状況による血清リン濃度に対する影響を検討した。

性別，年齢（65 歳以上，65 歳未満），透析歴（60 ヵ月以上，60 ヵ月未満），ドライウェイト（60 kg 以上，60 kg 未満），シナカルセト塩酸塩併用の有無及び活性型ビタミン D 製剤併用の有無で分類した各部分集団の最終評価時の血清リン濃度及び変化量は，いずれの試験において

も違いはなく，本薬の血清リン濃度低下作用はこれらの因子による影響を受けないと考えられた。

本薬の投与開始時（0 週時）の血清リン濃度は試験デザインにより異なるため，第 III 相比較臨床試験では 0 週時血清リン濃度 8.0 mg/dL 未満及び 8.0 mg/dL 以上で分類し，長期投与試験では 0 週時血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下及び 6.0 mg/dL 超で分類した。その結果，いずれの試験においても各部分集団の最終評価時の血清リン濃度は同程度の値を示した。これは血清リン濃度に応じて適切に用量調整された結果と考えられ，血清リン濃度高値の患者層においても投与量を調整することによって，血清リン濃度低値の患者層と同様にコントロール可能であった。したがって，本薬の血清リン濃度低下作用は血清リン濃度のベースライン値による影響を受けないと考えられた。

血液透析患者及び腹膜透析患者における最終評価時の血清リン濃度はいずれも管理目標値内であり，いずれの透析状況においても本薬は良好な血清リン濃度低下作用を示した。また，血液透析患者及び腹膜透析患者では，平均 1 日投与量に違いはみられなかった。

2.5.4.4 臨床推奨用量に関するまとめ

2.5.4.4.1 開始用量

第 II 相臨床試験の結果，本薬は最小用量である 750 mg/日からプラセボに対して有意な血清リン濃度低下効果を示し，平均血清リン濃度を管理目標値に低下させ維持することが可能であった。一方，安全性においても下痢の副作用発現率に用量依存傾向がみられており，副作用発現リスクを可能な限り低減させるために最小用量である 750 mg/日を本薬の開始用量とすることが妥当と判断した。

2.5.4.4.2 最高用量

第 II 相臨床試験の結果，750 mg/日から 3000 mg/日まで用量依存的な血清リン濃度の低下が認められた。また，安全性については，低用量（750 及び 1500 mg/日）と比較して高用量（2250 及び 3000 mg/日）では下痢の副作用発現率が高かったが，ほとんどが軽度であった。さらに，重篤又は高度な副作用は認められなかった。以上の有効性及び安全性の結果から，本薬 3000 mg/日を最高用量とすることは妥当と判断した。

2.5.4.4.3 用量調整

第 II 相臨床試験，第 III 相比較臨床試験，長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験の有効性及び安全性の結果より，血液透析患者及び腹膜透析患者のいずれにおいても，本薬の開始用量を 750 mg/日とし，血清リン濃度に応じて最高用量 3000 mg/日の範囲で用量調整することの妥当性が確認された。

2.5.4.4.4 用法

本薬は食事に含まれるリンを消化管内で吸着し，消化管からのリン吸収を抑制することによって血清リン濃度を低下させる薬剤であり，毎食直前に服用することで最大効果を発揮すると考えられる。したがって，1 日 3 回，毎食直前に経口投与することとした。

2.5.4.5 有効性評価のまとめ

本薬の有効性評価について以下にまとめる。

1) 本薬は 1 回 1 錠で投与 1 週から血清リン濃度低下効果を示し，その効果は標準的なリン吸着薬のひとつであるセベラマー塩酸塩と同程度以上である。
2) 既存のリン吸着薬に比較して血清リン濃度目標値達成率が高く，長期に亘って安定した血清リン濃度コントロールが可能である。
3) 少ない錠数で血清リン濃度の管理が可能であり，服薬錠数の負荷を軽減し，服薬アドヒアランスの改善が期待できる。
4) カルシウムを含まないリン吸着薬であり，血清カルシウム濃度を上昇させることなく高リン血症治療が可能である。
5) 炭酸カルシウムとの併用においても，血清リン濃度を管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）に維持することが可能である。また，炭酸カルシウムの減量効果が期待できる。
6) 腹膜透析患者でも血液透析患者と同様の血清リン濃度低下効果を示す。

2.5.5 安全性の概括評価

PA21 の安全性評価は，第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1），第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2），長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2），炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）及び第 I 相臨床試験（PA1101/5.3.3.1.1）の 6 試験で行った（表 2.7.4.1-1 参照）。また，透析患者対象試験（第 II 相臨床試験，第 III 相比較臨床試験，長期投与試験，腹膜透析患者対象試験及び炭酸カルシウム併用試験の PA21 群）として 5 試験の統合解析を実施した。

評価資料の集計にあたって，透析患者対象試験については本薬の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象（「変色便」及び「舌変色」）を含まない集計結果を評価した。

また，参考資料として海外臨床試験 10 試験の安全性データを添付した（表 2.7.4.1-2 参照）。

2.5.5.1 患者集団の特徴及び曝露の程度

透析患者対象試験の統合解析，並びに第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1），第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2），長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）及び炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）の 5 試験の曝露状況を「2.7.4.1 医薬品への曝露」の項に示した。また，個々の試験における被験者の構成を「2.7.6 個々の試験のまとめ」の項に示した。

2.5.5.1.1 患者集団の特徴

透析患者対象試験の PA21 群 494 例における年齢は 60.8±11.0 歳（平均値±標準偏差，以下同様），透析歴は 88.0±69.5 ヵ月であり，透析歴が 60 ヵ月以上の被験者は 55.3%（273 例）であった。性別は「男性」66.6%（329 例）及び「女性」33.4%（165 例）であった。主な原疾患は「慢性糸球体腎炎」196 例，「糖尿病性腎症」149 例であった。

一方，日本透析医学会による 2012 年末の透析患者の統計調査結果において，本邦の透析患者の年齢は 66.87±12.54 歳，透析歴が 5 年以上の患者は 52.4%であった。また，男女比は約 6：4 で男性の患者数が多く，主な原疾患は「糖尿病性腎症」37.1%，「慢性糸球体腎炎」33.6%であった [12)]。これより，今回本薬の臨床試験に組み入れられた被験者は，製造販売後に本薬の治療対象となる患者層と大きな差異はなく，本薬の臨床試験における安全性評価は，製造販売後の安全性を予測できるものであると考えられた。

なお，透析患者対象試験においては，被験者の安全性確保に対する配慮から臨床的に重要な胃腸障害及び肝障害，高度の脳・心血管系疾患，悪性腫瘍及び鉄剤に対するアレルギーを有する患者，並びに鉄蓄積障害，臨床的に重要な消化管手術及び高度の薬物過敏症の既往を有する患者，観察期開始時の週はじめの透析前血清フェリチンが 800 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者などを対象集団から除外して実施した。また，妊婦及び乳児・胎児に対する本薬の安全性は確立されていないことから，妊婦，授乳中の女性，妊娠を希望する女性患者又は避妊に関する医師の指導を遵守できない女性患者を除外して実施した。

2.5.5.1.2 曝露の程度

透析患者対象試験において，被験薬及び対照薬投与の対象となった全被験者は 636 例（PA21 群 494 例，セベラマー塩酸塩群 105 例及びプラセボ群 37 例）であった。末期腎不全の透析患

者において，高リン血症は高頻度に認められる合併症であり，長期間に亘り高リン血症治療薬を使用することが想定される。長期投与時の安全性評価としては，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号)」にて，半年間投与症例数として 300～600 例の対象症例数が望ましいとされている。また，遅発性の有害事象又は重症度や発現頻度が時間経過とともに大きくなる有害事象を検出するために 100 例の患者に対して最低 1 年間投与して得られた成績は安全性データベースの一部として採用できるとされている。透析患者対象試験において本薬が投与された 494 例のうち，28 週完了例は 148 例（血液透析患者 126 例，腹膜透析患者 22 例），52 週完了例は 116 例（すべて血液透析患者）であり，上記ガイドラインで推奨されている半年間投与例数を満たしていないものの，1 年間投与例数は 100 例以上を満たしている。さらに，海外長期投与試験（PA-CL-05A/PA-CL-05B/5.3.5.2.4）の本薬投与 52 週完了例として 322 例（血液透析患者 284 例，腹膜透析患者 38 例）の安全性データが得られており，これらデータも参考として評価することで本薬の長期投与時の安全性評価は可能であると考えられた。

第 I 相臨床試験（PA1101/5.3.3.1.1）において，被験薬及び対照薬投与の対象となった被験者は 30 例（PA21 群 24 例及びプラセボ群 6 例）であった。

治験薬の投与期間及び治験期間中の平均 1 日投与量は，第 III 相比較臨床試験の PA21 群で 78.5±18.7 日及び 1174±434 mg，長期投与試験 299.0±118.2 日及び 1138±491 mg，腹膜透析患者対象試験の治療期 76.4±20.7 日及び 1169±487 mg，継続投与期を含む全期間 133.9±68.1 日及び 1220±499 mg，炭酸カルシウム併用試験 78.2±17.7 日及び 780±118 mg であった。これらの臨床試験においては，「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」にて提唱されている血清リン濃度の管理目標値内（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）に維持されるよう用量調整を実施しており [11]，炭酸カルシウム併用試験を除き，試験間でほぼ同様の平均 1 日投与量を示した。

2.5.5.2 比較的よくみられる重篤でない有害事象

本薬は消化管で作用する薬剤であり，非臨床試験から胃腸管が標的器官であることが示唆されている（2.4.5.3 項参照)。本項においては，本薬の投与により高頻度に認められた「軟便・下痢」について記載した。なお，軟便・下痢以外で複数例に認められた胃腸障害の副作用は，「便秘」，「嘔吐」，「腹部不快感」，「腹痛」，「悪心」，「腹部膨満」及び「排便回数増加」であった。また，本薬は有効成分に酸化水酸化鉄（III）を含有することから，鉄動態に関連する臨床検査項目のうち血清フェリチン，TSAT 及びヘモグロビンに関するリスクについても詳述した。

2.5.5.2.1 軟便・下痢

透析患者対象試験の PA21 群 494 例における SOC「胃腸障害」の有害事象発現率は 44.3%及び副作用発現率は 27.9%であった。透析患者対象試験の PA21 群における「下痢」の有害事象発現率は 30.8%，副作用発現率は 22.7%であった。

表 2.5.5-1　有害事象及び副作用発現状況

	有害事象						副作用					
群	PA21		プラセボ		セベラマー塩酸塩		PA21		プラセボ		セベラマー塩酸塩	
対象例数	494		37		105		494		37		105	
区分	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	394	79.8	20	54.1	70	66.7	159	32.2	4	10.8	28	26.7
胃腸障害	219	44.3	10	27.0	31	29.5	138	27.9	4	10.8	25	23.8
下痢	152	30.8	7	18.9	3	2.9	112	22.7	3	8.1	1	1.0

透析患者対象試験の PA21 群において，「下痢」は 152 例 200 件認められ，このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 112 例 152 件であった。程度は軽度が多く，大部分の下痢は投与開始又は増量後 4 週以内に発現しており，本薬の長期投与により発現頻度が高くなる傾向はなかった。また，多くの事象は投与継続中に回復しており，投与中に回復しなかった事象においても，治験終了後又は投与中止後に速やかに回復した。さらに，「下痢」200 件を MedDRA 分類の下層語（LLT）に分類した結果，LLT「下痢」134 件，LLT「下痢増悪」7 件及び LLT「軟便」59 件であり，下痢症状の程度がより軽度な LLT「軟便」が 3 割程度を占めた。

重篤な有害事象として「下痢」1 例が認められたが，抗菌薬投与により発現した事象であり，経過観察のため入院となったものである。下痢自体は軽度なものであり，治験薬との因果関係は否定された。「下痢」による中止例は 22 例であり，中止時投与量は 750 mg/日 7 例，1500 mg/日 5 例，2250 mg/日 6 例，3000 mg/日 4 例であった。22 例中 11 例は第 II 相臨床試験の被験者であり，このうち 9 例は高用量投与群（2250 mg/日群又は 3000 mg/日群）であった。第 II 相臨床試験の高用量群において中止の発現頻度が高くなった原因としては，第 III 相の 4 試験（PA1301, PA1302, PA1303 及び PA1304 試験）は有害事象の発現状況を踏まえて，用量調整を可能とする治験デザインであったが，第 II 相臨床試験は固定用量として実施したため，下痢が発現しても減量することができなかったこと，また，第 III 相の 4 試験では最低用量の 750 mg/日から投与を開始したのに対し，第 II 相臨床試験では高用量である 2250 mg/日及び 3000 mg/日を初めから投与した被験者が存在したことが考えられた。

以上より，臨床試験において高頻度に発現した下痢は，本薬の投与により消化管が局所的に刺激を受けることによって発現する可能性があると考えられるものの，ほとんどが軽度で本薬投与中に消失した。また，本薬の長期投与により下痢の発現頻度が高くなる傾向はなく，重篤な副作用とされた下痢は認められなかったことから，添付文書にて下痢を重大な副作用として注意喚起する必要はないと考えられた。ただし，透析患者対象試験において「下痢」の副作用発現率は 20%以上であることから，添付文書の副作用の項に主な副作用として発現頻度とともに記載し，異常が認められた場合には必要に応じて本薬の減量又は投与中止などの適切な処置を行うよう注意喚起することとした。

なお，炭酸カルシウム併用試験において排便状況の満足度を調査した結果，排便状況の満足度は全体的に向上した。また，下痢発現例においても本薬の継続は可能であり，排便状況の満足度は低下していなかった。

2.5.5.2.2 血清フェリチン，TSAT 及びヘモグロビン

1) 有害事象の発現状況

透析患者対象試験の PA21 群 494 例における血清フェリチン，TSAT 及びヘモグロビンに関する有害事象は，「血清フェリチン増加」2.0%，「ヘモグロビン増加」0.4%，「トランスフェリン飽和度低下」及び「トランスフェリン飽和度上昇」各 0.2%であった。また，副作用は「血清フェリチン増加」1.4%，「ヘモグロビン増加」0.4%，「トランスフェリン飽和度上昇」0.2%であった。

血清フェリチン，TSAT 及びヘモグロビンに関する有害事象のうち重篤と判断された事象はなかった。また，中止の原因と判断された有害事象は，「血清フェリチン増加」2 例及び「ヘモグロビン増加」1 例であり，いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが，いずれの事象も追跡調査において更なる悪化は認められず，治験薬投与中止後に緩徐な改善傾向が認められた。

2) 血清フェリチン

第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）の PA21 群における血清フェリチン（平均値±標準偏差）は，0 週時 92.40±124.25 ng/mL 及び 12 週時 130.20±130.48 ng/mL，長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）では，0 週時 71.07±83.29 ng/mL，12 週時 102.88±82.98 ng/mL，28 週時 152.68±102.23 ng/mL 及び 52 週時 179.30±129.07 ng/mL，腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）では，0 週時 99.36±82.67 ng/mL，12 週時 190.86±104.10 ng/mL 及び 28 週時 269.04±113.30 ng/mL，炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）では，0 週時 104.68±102.14 ng/mL 及び 12 週時 100.04±81.39 ng/mL であった。また，血清フェリチン（中央値）は，第 III 相比較臨床試験の PA21 群では，0 週時 42.5 ng/mL 及び 12 週時 90.3 ng/mL，長期投与試験では，0 週時 42.4 ng/mL，12 週時 74.7 ng/mL，28 週時 128.5 ng/mL 及び 52 週時 139.5 ng/mL，腹膜透析患者対象試験では，0 週時 86.3 ng/mL，12 週時 169.0 ng/mL 及び 28 週時 260.0 ng/mL，炭酸カルシウム併用試験では，0 週時 57.5 ng/mL 及び 12 週時 62.3 ng/mL であった。第 III 相比較臨床試験，長期投与試験及び腹膜透析患者対象試験において経時的な血清フェリチン上昇が認められたが，長期投与試験及び腹膜透析患者対象試験においては 24 週まで上昇傾向が認められ，その後顕著な変動なく推移した。炭酸カルシウム併用試験では，血清フェリチンの上昇傾向は認められなかった。

本邦において輸血依存患者を対象としたレトロスペクティブ研究において，血清フェリチン値が 1000 ng/mL を超えると肝障害の発現頻度が高くなるとの報告があり [22]，「輸血後鉄過剰症の診療ガイド」においても血清フェリチン値が 1000 ng/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。また，「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」において，どのような病態においても TSAT>50%及び血清フェリチン>800 ng/mL 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と示されている。第 III 相比較臨床試験，長期投与試験及び腹膜透析患者対象試験において，本薬投与後に血清フェリチンの上昇が認められたが，血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験及び長期投与試験においては，いずれの時点においても血清フェリチン（平均値）が 200 ng/mL を超えることはなかった。一方，腹膜透析患者は体外透析回路循環を用いる血液透析患者に比べて鉄の喪失が少ないことから [23]，腹膜透析患者対象試験においては 270 ng/mL 程度まで上昇傾向を示

したが，感染症の発症や内分泌障害などの鉄過剰に対するリスクが懸念される血清フェリチン 500 ng/mL を超えた時点はなく，臨床的に問題となる上昇ではないと考えられた。

個別症例において本薬投与中に血清フェリチンが 800 ng/mL を超えたため治験中止となった被験者は 494 例中 4 例認められた。4 例中 3 例は有害事象と判断され，このうち 1 例は急性肝炎（本薬との因果関係は否定）発現に伴う炎症性の血清フェリチン上昇と考えられたため治験薬との因果関係は否定されたが，他の 2 例は炎症によるフェリチン上昇の可能性は低かったため，因果関係は否定されなかった。有害事象とされなかった 1 例については，投与 2 週時に 882 ng/mL となったため中止されたが，0 週より血清フェリチン 635 ng/mL と高値であり，血清フェリチン上昇に伴う所見や自覚症状は認められなかったことから，異常変動には該当しないと判断された。また，血清フェリチンが 800 ng/mL を超えていないものの 516 ng/mL を示したため，治験責任医師の判断により，治験中止となった被験者が腹膜透析患者で 1 例認められた。

3) TSAT

第 III 相比較臨床試験の PA21 群における TSAT（平均値±標準偏差）は，0 週時 22.89±9.50%及び 12 週時 30.70±13.35%，長期投与試験では，0 週時 23.17±9.14%，12 週時 30.17±10.32%，28 週時 30.94±9.96%及び 52 週時 30.12±10.20%，腹膜透析患者対象試験では，0 週時 32.02±10.96%，12 週時 38.41±14.91%及び 28 週時 41.47±14.53%，炭酸カルシウム併用試験では，0 週時 24.39±7.76%及び 12 週時 28.01±8.48%であった。いずれの試験においても本薬投与により上昇傾向が認められたものの，投与後 2 週の比較的早期に上昇した後，一定の値で推移し，長期投与において更なる上昇は認められなかった。

4) ヘモグロビン

第 III 相比較臨床試験の PA21 群におけるヘモグロビン（平均値±標準偏差）は，0 週時 10.55±0.97 g/dL 及び 12 週時 11.39±1.18 g/dL，長期投与試験では，0 週時 10.50±0.82 g/dL，12 週時 11.14±1.13 g/dL，28 週時 10.97±1.13 g/dL 及び 52 週時 11.04±1.01 g/dL，腹膜透析患者対象試験では，0 週時 11.03±1.07 g/dL，12 週時 11.66±1.17 g/dL 及び 28 週時 11.35±0.94 g/dL，炭酸カルシウム併用試験では，0 週時 10.61±1.02 g/dL 及び 12 週時 11.29±1.05 g/dL であった。いずれの試験においても本薬投与により増加傾向が認められたが，長期投与試験において 12 週にかけ増加傾向を認め，その後一定に推移した。一般的に透析患者は定期的に血液検査を行い，ヘモグロビン，血清フェリチン及び TSAT などの検査項目がガイドラインにて提唱されている基準値内に収まるように赤血球造血刺激因子製剤（ESA）や静注鉄剤を調整している。本薬の投与により鉄がわずかに吸収され，造血に利用されることで一時的にヘモグロビンが上昇したと考えられたが，血液検査の結果を参考に ESA や静注鉄剤の用量調整又は休薬によりヘモグロビンが調整されたことから，12 週以降でヘモグロビンが安定し，一定に推移したものと考えられた。なお，第 III 相比較臨床試験において，セベラマー塩酸塩群と比較して PA21 群で ESA 使用量及び静注鉄剤使用率はいずれも減少又は低下した。また，長期投与試験においても投与開始時と比較して ESA 使用量の減少傾向がみられた。

個別症例において本薬投与中にヘモグロビン又はヘマトクリットが増加又は更なる増加が懸念されたため治験中止となった被験者は 494 例中 6 例認められた。このうち 1 例は有害事象と

判断され，治験薬との因果関係は否定されなかった。本被験者において治験薬投与中止後にヘモグロビンが緩徐に減少する傾向が認められた。有害事象とされなかった 5 例については，ヘモグロビン及びヘマトクリットの値自体は問題となる程度ではない又は透析患者に想定される範囲内と判断されたものの，更なる増加を懸念して本薬の投与が中止された。

以上より，本薬の投与により血清フェリチン，TSAT 及びヘモグロビンの上昇が認められたものの，鉄過剰による症状は認められず，これらの変動は臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。しかしながら，既に鉄過剰症又は鉄過剰状態にある患者においては，本薬の投与により鉄動態に関連する検査項目が上昇し，病態を悪化させる可能性が考えられることから，添付文書に慎重投与として「鉄過剰症又は鉄過剰状態である患者」を設定し，注意喚起する必要があると考えられた。

また，本薬使用開始時に鉄過剰状態にない患者においても，本薬の有効成分に含有される鉄がわずかに吸収されることにより，血清フェリチン及びヘモグロビンが上昇する可能性があることから，血清フェリチンやヘモグロビンなどの鉄関連パラメータを定期的に測定しながら投与するよう添付文書の重要な基本的注意に設定することとした。

2.5.5.3 類薬において又は一般に懸念される有害事象

高リン血症治療薬のうちクエン酸第二鉄を有効成分としており，本薬と最も類似性が高いと考えられるクエン酸第二鉄水和物（販売名リオナ®錠）の添付文書において，重大な副作用として注意喚起されている事象はなかった。クエン酸第二鉄水和物以外の高リン血症治療薬においては，「腸管穿孔，イレウス」，「憩室炎，虚血性腸炎」，「消化管出血，消化管潰瘍」，「肝機能障害」，「便秘・便秘増悪，腹痛，腹部膨満」が添付文書にて重大な副作用として注意喚起されている。

これより本項においては，類薬において懸念される胃腸障害（便秘，腹痛，腹部膨満，腹部不快感，腸管穿孔，イレウス，憩室炎，虚血性腸炎，消化管出血及び消化管潰瘍）及び肝機能障害について記載した。

2.5.5.3.1 類薬において懸念される胃腸障害

類薬において懸念される胃腸障害について，透析患者対象試験の PA21 群 494 例における有害事象発現率は，「便秘」3.6%，「腹部不快感」2.0%，「腹痛」1.8%，「腹部膨満」0.4%，「イレウス」，「憩室炎」，「胃腸出血」及び「十二指腸潰瘍」各 0.2%であり，このうち本薬との因果関係が否定されなかった事象は，「便秘」2.0%，「腹部不快感」0.8%，「腹痛」0.6%，「腹部膨満」0.4%，「イレウス」及び「十二指腸潰瘍」各 0.2%であった。「便秘」，「腹痛」及び「腹部不快感」はいずれも軽度であり，ほとんどが投与中に回復した。腸管穿孔及び虚血性腸炎は認められなかった。

「イレウス」1 例は重篤な副作用と判断されたが，全身性の動脈硬化の進行が強く，腸間膜動脈の石灰化とともに慢性的な腸管虚血状態にあり，治験開始以前から透析時に腹痛を訴えていたこと，3 ヵ月以上の服薬歴を経てからの発現であることを鑑みると，本薬の影響は希薄と考えられた（詳細は 2.5.5.4 項参照）。中止の原因と判断された有害事象は，「便秘」2 例（0.4%），「腹部膨満」及び「腹部不快感」各 1 例（0.2%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。「便秘」又は「腹部不快感」の 3 例はいずれも合併症として便秘を有

していた。「腹部膨満」は投与 2 日目より発現し，中等度と判断されたが，固定用量で実施した第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）にて 3000 mg 群で発現した事象であった。

以上より，「便秘」，「腹痛」，「腹部膨満」及び「腹部不快感」は複数例に発現したものの，このうち「便秘」，「腹痛」及び「腹部不快感」は，いずれも軽度の事象であったことから，添付文書にて重大な副作用として注意喚起する必要はないと考えられた。ただし，「便秘」は副作用発現率が 2%以上であったことから，添付文書の副作用の項に主な副作用として発現頻度とともに記載し，異常が認められた場合には必要に応じて減量又は投与中止などの適切な処置を行うよう注意喚起することとした。「腹部膨満」は 2 件認められ，そのうち 1 件は中等度で中止の原因と判断されたものの，最高用量である 3000 mg/日から投与を開始した際に発現した事象であった。他の 1 件も高用量の 2250 mg/日から投与開始した際に発現した事象であり，程度は軽度であった。本薬の推奨用法・用量が「1 回 250 mg を開始用量とし，1 日 3 回食直前に経口投与する（750 mg/日）。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減する。」であることを踏まえると，低用量から投与を開始し，症状を確認しながら用量を調整する用法・用量において，中等度以上の重大な副作用として腹部膨満が高頻度に発現する可能性は低いと考えられた。これより，腹部膨満を添付文書にて重大な副作用として注意喚起する必要はないと考えられた。

また，透析患者対象試験において，「イレウス」，「憩室炎」，「胃腸出血」及び「十二指腸潰瘍」が各 1 例認められ，「イレウス」は重篤な副作用と判断されたが，血液及び腹膜透析患者 843 例に対して本薬を投与した海外臨床試験においてイレウスは認められなかったことから，本薬によりイレウスが誘発される可能性は低いと考えられた。しかしながら，本薬は消化管で作用することから，胃腸粘膜に潰瘍や炎症のある患者では病態を悪化させるおそれがあるため，これらの患者では経過を確認しながら慎重に投与する必要があると考えられた。これより，添付文書に慎重投与として「消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者」を設定し，注意喚起することとした。

2.5.5.3.2 類薬において懸念される肝機能障害

1) 有害事象の発現状況

透析患者対象試験の PA21 群 494 例における肝機能関連の有害事象は，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」2.0%，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1.6%，「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」1.2%及び「血中アルカリホスファターゼ増加」0.6%，「血中乳酸脱水素酵素増加」0.4%，「急性肝炎」，「脂肪肝」，「肝障害」及び「肝膿瘍」各 0.2%であった。また，副作用は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」0.8%，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」0.4%，「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」，「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」各 0.2%であった。

重篤と判断された肝機能関連の有害事象は「急性肝炎」及び「肝膿瘍」各 1 例であったが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。また，中止の原因と判断された肝機能関連の有害事象は，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」1 例 3 件，並びに「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」1 例 1 件であり，いずれも治験薬服薬後から増加が認められたため，治験薬との因果関係は否定されなかった。なお，「急性肝炎」及び「肝膿瘍」発現例において，血清フェ

リチンがそれぞれ 3980 及び 2191.8 ng/mL まで上昇した。「急性肝炎」発現例では，他の鉄関連項目の上昇は認められず，急性肝炎に伴う炎症性の血清フェリチン上昇と考えられた。「肝膿瘍」発現例では，既往歴として肝膿瘍を有しており，「肝膿瘍」発現時に白血球数及び CRP が急激に高値を示したことから，肺炎桿菌による偶発的な感染によるフェリチン上昇と考えられた。その他，肝機能関連の有害事象に伴って血清フェリチンが異常高値を示した症例はなく，鉄過剰による肝機能異常は認められなかった。

2) 肝機能検査項目（AST, ALT, γ-GTP, ALP 及び LDH）

透析患者対象試験のいずれの試験においても，AST, ALT, γ-GTP, ALP 及び LDH に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 非臨床試験成績

非臨床試験において，ラット及びイヌの反復投与毒性試験で肝臓の組織中鉄濃度増加，並びに病理組織学的に肝臓の実質細胞又は組織中マクロファージにおける鉄染色陽性所見が認められ，本薬の有効成分に含有される鉄がわずかではあるが生体に取り込まれていることが示唆された。なお，肝臓における鉄濃度の変動は軽微であり，組織障害は認められなかった。

以上の非臨床試験及び臨床試験成績より，本薬の肝機能へ及ぼす影響は小さいと考えられた。しかしながら，慢性透析患者は C 型慢性肝炎の感染率が高いことが知られており，過剰な肝内鉄沈着により C 型慢性肝炎が増悪することが報告されていること [24]，並びに本薬の臨床試験の結果から，本薬の有効成分に含有される鉄がわずかに吸収され，血清フェリチンの軽微上昇が認められていることを踏まえると，肝炎を有している患者においては本薬の投与により病態を悪化させる可能性が考えられた。これより，添付文書の慎重投与として「C 型慢性肝炎等の肝炎患者」を設定し，注意喚起することとした。

2.5.5.4 重篤な有害事象

被験者ごとの重篤な有害事象一覧を 5.3.7.3 に示した。また，死亡及び重篤な有害事象に関する叙述は，「2.7.4.2.1.2 死亡」及び「2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象」の項に示した。

透析患者対象試験において，死亡は PA21 群に 3 例（「胃腸出血」，「心室細動」及び「くも膜下出血」各 1 例）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。

透析患者対象試験において，死亡を除く重篤な有害事象は PA21 群 44 例 58 件（8.9%），セベラマー塩酸塩群 5 例 5 件（4.8%），プラセボ群 1 例 1 件（2.7%），であり，このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象（副作用）は，PA21 群 2 例 3 件（0.4%），セベラマー塩酸塩群 1 例 1 件（1.0%）であった。

PA21 群で発現した重篤な副作用は，「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」1 例 2 件，「イレウス」1 例 1 件であり，これらの事象はいずれも厚生労働大臣への報告対象であった。「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」は，水分コントロール状態が悪化して発現したと推測される経緯を踏まえると，本薬の影響は小さいと考えられた。しかしながら，本薬の投与により高頻度に発現する下痢が持続的に発現したことで体重減少及びドライウェイトの不適合が本事象の誘因となった可能性が否定できないため，治験薬との因果関係は否定されなかった。また，「イレウス」発現例は，全身性の動脈硬化の進行が強く，腸間膜動脈の石灰化とともに慢性的

な腸管虚血状態にあり，治験開始以前から透析時に腹痛を訴えていたこと，3 ヵ月以上の服薬歴を経てからの発現であることを鑑みると，本薬の影響は希薄と考えられた。しかしながら，本薬が消化管内で作用を発現することを考慮すると消化管症状に関する有害事象の因果関係を明確に否定することはできないと判断された。なお，「イレウス」発現例は，イレウス発現 3 日後に病態改善に至らなかったため治験中止となり，中止 16 日後に「心室細動」により死亡した。

第 I 相臨床試験においては重篤な有害事象は認められなかった。

なお，海外臨床試験において死亡例は，海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A/5.3.5.1.3）の PA21 群で 1 例（0.8%），海外第 III 相試験（PA-CL-05A/5.3.5.1.4）及び海外長期投与試験（PA-CL-05A/PA-CL-05B/5.3.5.2.4）の PA21 群で 21 例（3.0%），セベラマー炭酸塩群で 14 例（4.0%）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。また，重篤な有害事象は，海外第 III 相試験及び海外長期投与試験の PA21 群 188 例（26.6%）及びセベラマー炭酸塩群 103 例（29.6%）であった。このうち治験薬との因果関係が有りと判断された事象は，PA21 群 3 例 4 件，セベラマー炭酸塩群 1 例 1 件であり，PA21 群で発現した重篤な副作用の内訳は，「出血性十二指腸潰瘍」，「胃障害」，「上部消化管出血」及び「変色便」各 1 例（「胃障害」及び「上部消化管出血」は同一症例で認められた）であった。海外臨床薬理試験（Q-24120/5.3.3.2.1）及び海外薬物相互作用試験（PA-DDI-005/5.3.3.4.5）において，重篤な有害事象が各 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。

以上より，透析患者対象試験の PA21 群において，重篤な副作用として「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」，「イレウス」が認められたが，これらの重篤な副作用のうち本薬の薬理作用から明確に発現が予測される事象はなく，発現時期や発現経緯，並びに既往歴・合併症などの被験者背景を踏まえると本薬との関連性は低いと考えられた。さらに，これら重篤な副作用はいずれも 1 件の発現で高頻度に発現するものではなく，一定の傾向は認められないことから，添付文書において重大な副作用として注意喚起する必要はないと考えられた。

2.5.5.5 部分集団における有害事象

透析患者対象試験の PA21 群の有害事象及び副作用発現率，並びに SOC 胃腸障害及び下痢の発現率について，性別，年齢，透析歴，ドライウェイト，合併症及び併用薬に対して部分集団解析を実施し，「2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性」の項に結果を示した。

性別，年齢，透析歴，ドライウェイト，合併症及び併用薬のいずれの部分集団解析因子においても，有害事象及び副作用発現率，並びに SOC 胃腸障害及び下痢の発現率に部分集団による違いは認められず，背景の違いにより安全性プロファイルが異なることはないと考えられた。これより，本薬の添付文書において，特に注意喚起が必要となる対象集団はないと考えられた。ただし，一般に高齢者では生理機能が低下していることから，添付文書において「高齢者への投与」の項を設定し，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与するよう注意喚起を行う必要があると考えられた。

2.5.5.6 投与量，投与方法，投与期間と有害事象との関連性

投与期間中における最高用量別の有害事象発現率は 750 mg/日 80.1%，1500 mg/日 78.5%，2250 mg/日 82.1%及び 3000 mg/日 78.6%であった。また，副作用発現率は 750 mg/日 25.7%，

1500 mg/日 34.4%，2250 mg/日 34.5%及び 3000 mg/日 44.6%であった。本薬投与により高頻度に認められた「下痢」の副作用発現率は，750 mg/日 17.8%，1500 mg/日 22.1%，2250 mg/日 27.4%及び 3000 mg/日 33.9%であり，用量依存的な発現率の増加が認められた。これより，下痢の発現にて投与継続が困難な場合には，減量することにより下痢症状を軽減できる可能性がある。

2.5.5.7 長期投与時の安全性

長期投与試験（PA1302 /5.3.5.2.1）及び腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）の安全性の結果を，それぞれ「2.7.6.13 血液透析患者を対象とした長期投与試験」及び「2.7.6.14 腹膜透析患者を対象とした第 III 相臨床試験」の項に示した。

長期投与試験において血液透析患者を対象に本薬を 52 週間投与した結果，薬理作用に起因すると考えられる事象，並びに慢性腎不全患者及び透析患者に一般的にみられる有害事象が発現したものの，治療期間を通して有害事象の発現頻度はほぼ一定であり，長期投与により臨床的に問題となる副作用は認められなかった。

腹膜透析患者対象試験において，腹膜透析患者を対象に本薬を 28 週間投与した結果，腹膜透析の手技又は透析の特性に起因する有害事象の発現が認められたものの，それ以外の安全性プロファイルは長期投与試験とほぼ同様であった。また，治療期及び継続投与期の有害事象発現率に大きな違いはなかった。

血液透析患者及び腹膜透析患者のいずれにおいても，治験期間を通して有害事象の発現頻度はほぼ一定であり，長期投与によって遅発的に発現する副作用は認めらなかった。

また，海外長期投与試験（PA-CL-05A/PA-CL-05B/5.3.5.2.4）において，血液透析及び腹膜透析患者 707 例に対して本薬を 52 週間投与した結果，投与期間を通じて良好な忍容性が維持され，長期投与により新たな遅発性の有害事象が発現することはなかった。

2.5.5.8 腹膜透析患者に対する安全性

腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）には対照群が設定されていないため，12 週間投与時の安全性について血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）の PA21 群と比較することで検討した。

腹膜透析患者対象試験において高頻度（発現率 5%以上）に認められた有害事象は，「下痢」22.7%，「カテーテル留置部位感染」13.6%，「鼻咽頭炎」11.4%，「腹膜炎」及び「胃食道逆流性疾患」各 6.8%であった。一方，第 III 相比較試験の PA21 群においては，「下痢」25.0%，「鼻咽頭炎」22.2%であった。

第 III 相比較試験において認められず，腹膜透析患者対象試験のみで発現頻度の高かった有害事象は「カテーテル留置部位感染」，「腹膜炎」及び「胃食道逆流性疾患」であった。このうち「カテーテル留置部位感染」及び「腹膜炎」については，腹膜透析患者に一般的に認められる有害事象であり腹膜透析の手技に伴う事象と考えられた。「胃食道逆流性疾患」については，腹膜透析患者は腹腔内に透析液を流入することにより，腹腔内圧が上昇することや胃壁が外側から圧迫されることで，食道内酸逆流が起こり易いことが報告されており [25]，血液透析患者に比べ胃食道逆流性疾患が発現しやすいと考えられた。

以上より，腹膜透析患者対象試験において血液透析患者対象試験に比べて高頻度に発現する

有害事象が一部認められたものの，いずれも腹膜透析の手技や特性に起因する事象であるものと考えられ，両患者における安全性プロファイルに違いはないと考えられた。

2.5.5.9 有害事象の予防，軽減，管理方法

1) 軟便・下痢

一般的に透析患者は水分制限などにより便秘を合併している患者が多いことが知られており，これらの患者においては日常的に下剤を使用している。本薬投与により下痢を発現した 152 例 200 件のうち，処置として下剤の中止・減量したのは 23 件であり，このうち 20 件は本薬の投与継続中に下痢が回復した。これより，日常的に下剤を使用している患者に対しては，本薬と下剤を併用することにより下痢を発現する可能性があるが，下剤を中止又は減量することで下痢症状を消失・軽減できる可能性がある。

2) 黒色便，歯・舌への一時的な着色

本薬は有効成分として鉄を含有しているため，本薬の服用により便が黒色を呈することや歯及び舌など口腔内が一時的に着色することがある。便の黒色化は未吸収の鉄によるものであり，黒色化自体は有害ではないが，事前に患者へ情報提供することが望ましい。また，便の黒色化により便潜血の肉眼的観測が不明瞭になったり，潜血反応で偽陽性となる場合があるため，本薬服用中に便潜血検査を実施する場合は，グアヤック法や免疫学的試験法で行う必要がある。

本薬を噛み砕く際に歯や舌が一時的に着色したり，本薬が歯の間に詰まることがあるので，その場合には，食後にうがいや重曹等で歯磨きを行うことで除去可能であることを事前に患者へ情報提供することが望ましい。

2.5.5.10 妊婦及び授乳時の使用

生殖発生毒性試験であるウサギでの胚・胎児発生試験において，胎盤重量及び胎児体重の低値傾向，並びに胎児の骨化遅延が PA21 として 1000 mg/kg/日（最大臨床用量の 4 倍）で認められたため，胚・胎児発生に対する無毒性量は PA21 500 mg/kg/日（最大臨床用量の 2 倍）と判断された。ラットではより高用量の PA21 4000 mg/kg/日（最大臨床用量の 16 倍）でも生殖機能及び胚・胎児発生に対する影響は認められず，催奇形性を含む次世代への影響は認められなかった。

また，本薬の母乳中への移行は不明であるが，本薬の鉄の吸収は低いことから乳汁への移行の可能性は低いと考えられた。

以上より，本薬投与により生殖機能・胎児への影響や母乳中への移行の可能性は低いと考えられるものの，臨床試験においては妊婦及び授乳婦への使用経験がないことから，添付文書において「妊婦又は妊娠している可能性のある女性，産婦及び授乳婦には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」よう注意喚起を行う必要があると考えられた。

なお，本薬の小児に対する使用経験はなく，安全性は確立していない。

2.5.5.11 過量投与

該当なし。

2.5.5.12 海外における使用経験

海外における市販後データについて「2.7.4.6 市販後データ」に示した。

本薬は，2015 年 5 月現在，米国及び欧州などの計 35 ヵ国において承認を取得しており，米国，英国及びドイツ等においては VELPHORO®の販売名で市販されている。

Periodic Safety Update Report において 2013 年 11 月 27 日から 2015 年 2 月 26 日までに報告された市販後の重篤な副作用は 12 件であった。また，VELPHORO®の販売数量から，当該期間に投与された患者数は [redacted] 人年と推定された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

1) 本薬は 1 回 1 錠で投与 1 週から血清リン濃度低下効果を示し，その効果は標準的なリン吸着薬のひとつであるセベラマー塩酸塩と同程度以上である。

第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）において，高リン血症を有する血液透析患者を対象に，本薬を 12 週間投与したときの有効性についてセベラマー塩酸塩に対する非劣性を検証し，安全性を比較した。本薬は 250 mg 錠を 1 回 1 錠，1 日 3 錠から投与を開始した。

その結果，主要評価項目である最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）において，本薬のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。また，本薬はセベラマー塩酸塩に比較して血清リン濃度が有意に低値であった。血清リン濃度は，前治療薬の washout により 0 週時 PA21 群 7.78±1.38 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 7.59±1.20 mg/dL にそれぞれ上昇し，いずれの投与群も投与 1 週から低下した。最終評価時の血清リン濃度は，PA21 群 5.01±1.01 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.33±1.03 mg/dL であり，いずれも血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であったが，本薬ではセベラマー塩酸塩より低値であった。なお，治療期における平均 1 日投与量は，PA21 群 1205 mg（1.205 g），セベラマー塩酸塩群 4.401 g，平均 1 日投与錠数は PA21 群 4.8 錠，セベラマー塩酸塩群 17.6 錠であり，本薬はセベラマー塩酸塩より少ない用量，錠数で血清リン濃度を良好にコントロール可能であった。

血液透析患者を対象とした長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）では，既存治療を継続する観察期の後，本薬 250 mg 錠を 1 回 1 錠，1 日 3 錠から投与を開始したところ，血清リン濃度は 0 週時 5.46±1.06 mg/dL，12 週時 4.84±1.01 mg/dL，28 週時 5.02±0.94 mg/dL，52 週時 4.89±0.97 mg/dL と 3 週時以降は 0 週時より低値で推移し，長期に亘って既存治療より良好なコントロールが可能であった。

以上より，本薬は 250 mg 錠 1 回 1 錠で投与 1 週から血清リン濃度低下効果を示し，少ない錠数で既存薬と同程度以上の血清リン濃度低下効果が認められたことから，高リン血症を有する血液透析患者において，本薬は新たな治療薬として有用であると考える。

2) 既存のリン吸着薬に比較して血清リン濃度目標値達成率が高く，長期に亘って安定した血清リン濃度コントロールが可能であり，安全性にも大きな問題はない。

血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）において，最終評価時の血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は PA21 群 82.0%，セベラマー塩酸塩群 67.4%であった。また，用量調整後の投与 9～12 週の血清リン濃度目標達成率はセベラマー塩酸塩群 68.7～75.3%に対して，PA21 群 83.7～91.4%であり，本薬の血清リン濃度目標値達成率はセベラマー塩酸塩より高く良好であった。

血液透析患者を対象とした長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）では，血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，0 週時 65.0%，12 週時 83.1%，28 週時 84.9%，52 週時 81.0%及び最終評価時 74.4%であり，長期に亘って良好な達成率が維持された。

安全性について，本薬で認められた胃腸障害は主に軽度の下痢であり，セベラマー塩酸塩や

ビキサロマーで高頻度に認められる便秘や腹部膨満，炭酸ランタンで高頻度に認められる悪心や嘔吐の発現率は，これらの薬剤より低いことが示された。また，長期投与によって下痢など胃腸障害の副作用の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。さらに，本薬の投与後にフェリチンの上昇傾向が認められたが，鉄を主たる有効成分とするクエン酸第二鉄の報告[26)]と比較して，低値であった。

以上より，本薬は長期に亘り安定かつ強力な血清リン濃度低下効果を示しており，安全性にも大きな問題はないことから，高リン血症を有する透析患者において長期の血清リン濃度コントロールに有用な薬剤であると考える。

3) 少ない錠数で血清リン濃度の管理が可能であり，服薬錠数の負荷を軽減し，服薬アドヒアランスの改善が期待できる。

第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）において，本薬 250 mg 錠を用いて用量調整を行ったところ，治療期における本薬の平均 1 日投与錠数は 4.8 錠であった。また，長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）において，本薬 250 mg 錠及び 500 mg 錠を用いて用量調整を行ったところ，治療期における本薬の平均 1 日投与錠数は 3.3 錠であり，2 規格を使用可能とすることで，さらに少ない錠数で長期に亘って血清リン濃度を管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）に維持することが可能であった。

本薬 250 mg 錠 1 回 1 錠で投与 1 週から血清リン濃度低下効果を示し，さらにほとんどの患者が 1 回 1 錠で長期に亘って血清リン濃度低下効果を維持することが可能である。透析患者は多くの合併症を有するため服薬する薬剤数が多く，特にリン吸着薬は服薬数量が多いことが高リン血症治療における大きな課題であるが，本薬を用いることで服薬錠数負荷の軽減及びこれに伴う服薬アドヒアランスの改善が期待され，高リン血症を有する血液透析患者において，本薬は新たな治療薬として有用であると考える。

4) 服用後速やかに崩壊する，水なしで服用可能なドーナツ型のチュアブル錠である。

本薬の平均崩壊時間は 11～16 分であり（[redacted] 参照），十分に噛み砕くことができない場合であっても，消化管で食物と十分混ざってリン吸着効果を発揮すると考えられる。また，本薬は窒息防止を考慮したドーナツ型の錠剤である。さらに，水なしで服薬可能なチュアブル錠であり，他のリン吸着薬と比較して服薬錠数が少ないことも含め，水分摂取が制限されている透析患者の服薬時の負担を軽減することが期待される。

5) カルシウムを含まないリン吸着薬であり，血清カルシウム濃度を上昇させることなく高リン血症治療が可能である。

カルシウム負荷は血管石灰化や生命予後に悪影響を及ぼすことが報告されており[13),14)]，カルシウムの過剰負荷には十分注意が必要である。本邦では炭酸カルシウム製剤の投与量は 3 g/日を上限とすることが妥当とされており，単剤では血清リン濃度を管理するために必ずしも十分量を投与することができない。また，血管石灰化の進行抑制を考慮すると，血清リン濃度の管理においては，本薬のようなカルシウム非含有リン吸着薬が望ましいと考える。

さらに，骨・ミネラル代謝の管理においては，血清リン及び血清カルシウム濃度を管理した上で，血清 intact-PTH 濃度を管理目標値内に保つよう活性型ビタミン D 製剤の投与を調整する

ことが望ましいとされている[11]。しかし，活性型ビタミン D 製剤は，血清カルシウム濃度を上昇させることから，カルシウム含有リン吸着薬と併用する場合は十分量を投与できない場合があり，血清 intact-PTH 濃度の管理を困難にしている。

本薬はいずれの臨床試験においても，血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH 濃度に臨床的に問題となる変動は認められていない。

以上より，本薬は血清カルシウム濃度を上昇させることなく高リン血症治療が可能であり，さらに，活性型ビタミン D 製剤による血清 intact-PTH 濃度の管理を容易にすると考える。

6) 炭酸カルシウムとの併用においても，血清リン濃度を管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）に維持することが可能であり，安全性においても特段の問題はない。また，炭酸カルシウムの減量効果が期待できる。

血液透析患者を対象とした炭酸カルシウムとの併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）の結果，本薬は炭酸カルシウムとの併用においても血清リン濃度を管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6 mg/dL 以下）に維持することが可能であり，安全性においても特段問題となる副作用は認められなかった。また，本薬の開始用量（750 mg/日）との併用で，最終評価時において 35 例中 7 例で炭酸カルシウムが減量された。

本邦ではリン吸着薬を使用している透析患者の約 80%が炭酸カルシウムを服用している[27]。炭酸カルシウムの投与は血清カルシウム濃度に応じて調整されるが，過剰なカルシウム負荷を避けるため 3 g/日を上限とすることが妥当とされている[11]。本薬は炭酸カルシウムとの併用においても血清リン濃度を管理目標値に維持することが可能であり，安全性においても特段の問題はない。また，炭酸カルシウムを減量できる可能性があり，透析患者における血管石灰化の進行抑制を考慮しても有益と考える。

7) 重炭酸イオン濃度を低下させない（代謝性アシドーシスを悪化させない）。

透析患者では腎臓における重炭酸イオンの再吸収が障害されて，重炭酸イオン濃度が低下し，それにより生じる代謝性アシドーシスは生命予後に影響を及ぼすことが知られている[28]。米国の KDOQI ガイドライン[29]では，透析患者の重炭酸イオン濃度は 22 mEq/L 以上に維持すべきとされ，重炭酸イオン濃度を適正なレベルにコントロールすることは透析患者の生命予後を改善する上で重要とされている。

セベラマー塩酸塩は Cl を含んでおり，血清 Cl の上昇が重炭酸イオン濃度の低下をきたし，過塩素血症性アシドーシスを引き起こす，又は代謝性アシドーシスを増悪させることが知られている。そのため，セベラマー塩酸塩は添付文書の重要な基本的注意において「本剤の使用にあたっては，定期的に血清クロル濃度及び血清重炭酸濃度を測定すること。過塩素血症性アシドーシスの発現あるいは発現のおそれがある場合にはその補正を考慮すること。」と注意喚起されている。

第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）において，本薬では血清 Cl の上昇及び重炭酸イオン濃度の低下は認められておらず，セベラマー塩酸塩と比較して良好な推移を示している。また，長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1），腹膜透析患者対象試験（PA1303/5.3.5.2.2）及び炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）のいずれにおいても，本薬投与により血清 Cl の上昇及び重炭酸イオン濃度の低下は認められていない。

以上より，本薬は血清 Cl に影響せず，重炭酸イオン濃度を低下させないことから，代謝性アシドーシスを悪化させる可能性は低いと考える。

8) 腸管穿孔や腸閉塞などの重大な副作用を引き起こしにくい。

セベラマー塩酸塩は，水分を吸収し腸内で膨潤することにより，腸管内容物の通過障害をきたすことから，便秘を発現・悪化あるいは腸管の虚血状態を悪化させ，腸管穿孔，腸閉塞を引き起こす可能性があると考えられる[30]。また，ビキサロマーも同様に水分を吸収し腸内で膨潤する性質を有する薬剤である。さらに，炭酸ランタンのチュアブル錠は，溶けにくいため十分噛み砕き，唾液又は少量の水で飲み込むこととされているが，腸管穿孔及びイレウスを起こした例の中には噛み砕いていない例もあり，注意喚起されている[15]。

一方，本薬は速やかに崩壊する性質を有しており，崩壊試験法による平均崩壊時間は 11～16 分である。したがって，既存のリン吸着薬で重大な副作用として注意喚起されている腸管穿孔や腸閉塞などを引き起こしにくいものと考える。

9) 便秘を合併している患者で，便秘の緩和や排便の満足度の向上が期待できる。

炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）において，本薬投与前後の便秘状況及び排便状況の満足度を調査した結果，便秘状況の改善及び排便状況の満足度の向上が認められた。また，便秘合併例においても，同様に便秘状況の改善及び排便状況の満足度の向上が認められた。さらに，下剤を使用している患者では，下剤の使用日数減少に加えて，下剤の減量又は効果の弱い下剤への変更が認められた。

透析患者は一般的に水分摂取制限などにより便秘を合併していることが多い。また，既存の高リン血症治療薬の副作用としても便秘が高頻度に報告されている。便秘を合併している患者では，本薬の投与により便秘に対する不満の緩和や排便に対する満足度の向上が期待できる。

10) 腹膜透析患者でも血液透析患者と同様の血清リン濃度低下効果を示し，安全性においても大きな違いはみられない。

腹膜透析患者を対象とした臨床試験（PA1303/5.3.5.2.2）の結果，血清リン濃度の測定値は，前治療薬の washout により 0 週時 7.38±0.90 mg/dL に上昇し，その後，本薬の投与により速やかに低下した。治療期最終評価時の血清リン濃度は 5.34±0.89 mg/dL であり，血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。また，治療期最終評価時の血清リン濃度目標値達成率は 75.0%，投与 8 週時以降はいずれも 80%以上と良好な達成率であった。治療期を通した平均 1 日投与量は 1169 mg であった。

安全性について，最も多く認められた副作用は血液透析患者と同様に下痢であったが，程度はいずれも軽度であり，ほとんどが投与継続可能であった。また，28 週までの継続投与において，副作用の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

以上より，本薬は腹膜透析患者においても血液透析患者と同様の用法・用量で同程度の血清リン濃度低下効果を示し，安全性においても大きな違いは認められず，長期に亘って有効かつ安全に使用できる有用な高リン血症治療薬と考える。

2.5.6.2 リスク

1) 胃腸障害（軟便・下痢など）の副作用発現

透析患者対象試験における本薬の胃腸障害の有害事象発現率は 44.3%（219/494 例），副作用発現率は 27.9%（138/494 例）であった。主な副作用は下痢 22.7%（112/494 例），便秘 2.0%（10/494 例）であり，その他の胃腸障害の副作用として，腹部不快感 0.8%（4/494 例），腹痛及び悪心各 0.6%（3/494 例），嘔吐，腹部膨満及び排便回数増加各 0.4%（2/494 例）などが認められた。これらの副作用はほとんどが軽度であった。一方，本薬の影響は希薄と考えられたが重篤な副作用としてイレウスが 1 例報告されており，投与中止に至った副作用として下痢 22 例（4.5%）が報告されている。本薬は消化管で作用する薬剤であり，非臨床試験から胃腸管が標的器官であることが示唆されており（2.4.5.3 参照），胃腸粘膜に潰瘍や炎症のある患者では病態を悪化させるおそれがあるため，これらの患者では経過を観察しながら慎重に投与する必要があると考える。

以上より，添付文書（案）の「使用上の注意 1. 慎重投与」に「消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者」を設定し，注意喚起するとともに「4. 副作用」に胃腸障害の事象（2%以上）として「軟便・下痢，便秘」を記載し，異常が認められた場合には必要に応じて減量又は投与中止などの適切な処置を行うよう注意喚起することとした。

2) 鉄過剰症患者又は肝炎患者における病態悪化の可能性

本薬の臨床試験では，本薬の有効成分に含有される鉄のわずかな吸収によると考えられる血清フェリチンの上昇傾向が認められた。

血液透析患者を対象とした長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）では，平均血清フェリチンは 0 週時 71.07 ng/mL，28 週時 152.68 ng/mL，52 週時 179.30 ng/mL（中央値：0 週時 42.4 ng/mL，28 週時 128.5 ng/mL，52 週時 139.5 ng/mL），腹膜透析患者を対象とした臨床試験（PA1303/5.3.5.2.2）では 0 週時 99.36 ng/mL，28 週時 269.04 ng/mL（中央値：0 週時 86.3 ng/mL，28 週時 260.0 ng/mL）であった。血液透析患者及び腹膜透析患者のいずれにおいても，血清フェリチンは本薬の投与開始から 24 週まで上昇傾向がみられたが，その後は顕著な変動なく推移した。

透析患者対象試験において，血清フェリチン上昇の有害事象は 2.0%（10/494 例），副作用は 1.4%（7/494 例）に認められた。また，本薬投与中に血清フェリチンが 800 ng/mL を超えたため治験中止となった被験者は 4 例（うち 2 例は副作用と判断された症例）であった。しかし，いずれの試験においても，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なかった。

In vitro 及び臨床試験での検討において，本薬からの鉄吸収はわずかであることが確認されており，本薬からの鉄吸収が鉄過剰を引き起こす可能性は極めて低いと考えられるが，鉄過剰症又は鉄過剰状態の患者，C 型慢性肝炎などの肝炎患者では病態を悪化させる可能性が否定できないことから，添付文書（案）の「使用上の注意 1. 慎重投与」に「鉄過剰症又は鉄過剰状態である患者」及び「C 型慢性肝炎等の肝炎患者」を設定し注意喚起することとした。

3) わずかな鉄吸収に伴う鉄関連パラメータ等の変動

2.5.6.2 リスク 2)に示した通り，本薬の臨床試験では，本薬に含有される鉄のわずかな吸収によると考えられる血清フェリチンの上昇傾向が認められた。

また，本薬の臨床試験では，本薬に含有される鉄がわずかに吸収され，造血に利用された結

果によると考えられるヘモグロビンの増加傾向が認められた。

血液透析患者を対象とした第 III 相比較試験（PA1301/5.3.5.1.2）では，平均ヘモグロビンは 0 週時 10.55 g/dL 及び 12 週時 11.39 g/dL，長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）では 0 週時 10.50 g/dL，28 週時 10.97 g/dL 及び 52 週時 11.04 g/dL であった。腹膜透析患者を対象とした臨床試験（PA1303/5.3.5.2.2）では 0 週時 11.03 g/dL 及び 28 週時 11.35 g/dL であった。血液透析患者を対象とした炭酸カルシウム併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）では，0 週時 10.61 g/dL 及び 12 週時 11.29 g/dL であった。血液透析患者及び腹膜透析患者のいずれにおいても，ヘモグロビンは本薬の投与開始から 12 週まで増加傾向がみられたが，その後はほぼ一定に推移した。

透析患者対象試験において，ヘモグロビン増加の有害事象及び副作用はいずれも 0.4%（2/494 例）であった。また，ヘモグロビン又は／及びヘマトクリットの増加あるいはさらなる増加の懸念により治験中止となった被験者は 494 例中 6 例（うち 1 例は有害事象）であった。ヘモグロビン増加の有害事象によって投与中止となった被験者では，本薬の投与中止後，ヘモグロビンは緩徐に減少する傾向が認められた。なお，治験中止とされた 6 例中 5 例は ESA 製剤未投与例であった。

透析患者の多くは腎性貧血を合併しており，その治療のために ESA 製剤及び ESA の効果を十分発揮できるように鉄剤の投与が行われている。また，「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」では，ESA 療法におけるヘモグロビンの目標値，ヘモグロビンを指標とした ESA 製剤の減量・休薬基準が設定されている。

本薬ではわずかな鉄吸収が認められており，これが造血に利用されることで，ESA 製剤の使用量や静注鉄剤の使用頻度を減少させ，効率的な腎性貧血治療が行われることが期待される。

一方で，本薬に含有される鉄がわずかに吸収されることにより血清フェリチンやヘモグロビンなどの鉄関連パラメータが上昇/増加する可能性があることから，「使用上の注意 2. 重要な基本的注意」に「本剤は消化管内で作用する薬剤であるが，本剤の成分である鉄が一部吸収されるため，鉄関連パラメータ等を定期的に測定しながら投与すること。」を設定し注意喚起することとした。

2.5.6.3 相互作用

併用薬の吸着について，慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用される可能性が高い薬剤，及び副作用の発現域と治療域の範囲が狭く，他剤との相互作用に注意が必要な薬剤のうち，本薬との併用が想定される薬剤 27 剤を対象に PA21 への *in vitro* 吸着試験（2.6.4.7.2 参照）を実施した。その結果，表 2.5.6-1 に示した 11 剤は 30%を上回る吸着が認められた。これらの薬剤について，本薬との薬物相互作用の可能性を表 2.5.6-1 に示した。

表 2.5.6-1　*in vitro* 吸着試験において高い吸着が認められた薬剤

薬剤名	薬物相互作用の可能性
1) ロサルタンカリウム	本薬との併用において，ロサルタンカリウム及び活性代謝物（EXP3174）の全身曝露量に変化を与えなかった（2.7.2.2.2.2 参照）。
2) フロセミド	本薬との併用において，フロセミドの全身曝露量に変化を与えなかった（2.7.2.2.2.3 参照）。
3) アレンドロン酸	用法・用量は，通常，1 週間に 1 回 朝起床時に経口投与すること，及び，服用後少なくとも 30 分は横にならず，飲食並びに他の薬剤の経口摂取を避けることが記載されており，本薬の用法・用量（1 日 3 回食直前投与）を考慮すると，併用投与されることはない。

表 2.5.6-1　*in vitro* 吸着試験において高い吸着が認められた薬剤

薬剤名	薬物相互作用の可能性
4) ピオグリタゾン	禁忌（次の患者には投与しないこと）として，重篤な腎機能障害のある患者が設定されていることから，慢性腎臓病患者/高リン血症を有する血液透析患者に使用されることはない。
5) アトルバスタチン	本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用において，LDL コレステロール濃度は，併用期間中，明らかな変動は認められず，HMG-CoA 還元酵素阻害剤の LDL コレステロール低下効果に変化を与えなかった（2.7.4.5.3.2 参照）。
6) パリカルシトール 7) ドキセルカルシフェロール	本薬と経口ビタミン D 製剤との併用において，血清 intact-PTH 濃度は，併用期間中，明らかな変動は認められず，経口ビタミン D 製剤の intact-PTH 低下効果に変化を与えなかった（2.7.4.5.3.3 参照）。
8) レボチロキシンナトリウム	本薬と結合し，吸収が減少する恐れがあるため，併用注意薬に記載する。
9) ドキシサイクリン	本薬と結合し，吸収が減少する恐れがあるため，併用注意薬に記載する。
10) セファレキシン 11) アセチルサリチル酸	*in vitro* 吸着試験において，摂食時における生理的条件を反映したリン酸緩衝液中では 30%以上の吸着は認められなかった。

一方，類薬であるクエン酸第二鉄水和物では，鉄キレートを形成し相手薬剤又は相互に吸収を阻害するとして，甲状腺ホルモン製剤，キノロン系抗菌剤，テトラサイクリン系抗生物質，セフジニル，抗パーキンソン剤及びエルトロンボパグ オラミンが添付文書上の併用注意薬として記載されている。これらの薬剤のうち，セフジニル，抗パーキンソン剤及びエルトロンボパグ オラミンは，本薬との薬物相互作用の可能性について検討を行った試験は実施していない。

これらのことから，テトラサイクリン系抗生物質（ドキシサイクリン塩酸塩水和物等），甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシンナトリウム水和物等），セフジニル，抗パーキンソン剤（ベンセラジド塩酸塩・レボドパ等）及びエルトロンボパグ オラミンについては，添付文書（案）の「使用上の注意 3. 相互作用」に併用注意薬として設定し，注意喚起することとした。

2.5.6.4 PA21 の医療上の位置付け

本邦では，高リン血症治療薬として，炭酸カルシウム，セベラマー塩酸塩，ビキサロマー，炭酸ランタン及びクエン酸第二鉄が用いられている。しかし，これらのリン吸着薬は，いずれも安全性や服薬コンプライアンスの点で何らかの課題を有しており，必ずしも満足できるものではない。本薬はこれらの問題点を克服もしくは軽減すべく開発された薬剤である。

臨床試験において，本薬は 250 mg 錠の 1 回 1 錠で投与 1 週から血清リン濃度低下効果を示しており，既存のリン吸着薬と比較して少ない錠数で血清リン濃度を良好にコントロールすることが可能であった。また，長期に亘り安定かつ強力な血清リン濃度低下効果と良好な管理目標値達成率を示した。さらに，ほとんどの患者が 1 回 1 錠で血清リン濃度低下効果を維持することが可能であり，本薬は高リン血症治療における大きな課題である服薬錠数負荷の軽減に貢献できるものと考えられる。本薬は，血液透析患者及び腹膜透析患者において，同様の用法・用量で同程度の血清リン濃度低下効果を示しており，また，炭酸カルシウムとの併用においては本薬の低用量で血清リン濃度を管理目標値に維持可能で，かつ炭酸カルシウムの減量も可能であった。

安全性について，本薬の投与で認められた主な副作用は下痢であったが，多くは軽度であり，長期投与で発現頻度が高くなる傾向はなく，ほとんどの事象は投与継続中に回復がみられた。また，下痢の発現は排便状況の満足度に悪影響を与えなかった。したがって，血液透析及び腹

膜透析患者のいずれにおいても，下痢の発現は本薬の安全性及び忍容性に大きな影響を与えるものではないと考えられた。本薬の臨床試験では，本薬の有効成分に含有される鉄のわずかな吸収によると考えられる血清フェリチンの上昇傾向，並びに一部吸収された鉄が造血に利用された結果によると考えられるヘモグロビンの増加傾向が認められた。これらは，透析患者では一般的に測定される検査項目であり，定期的に検査を実施し，必要に応じて ESA や静注鉄剤を調整することで，通常診療の中で管理が可能と考えられた。

本薬はセベラマー塩酸塩やビキサロマーで高頻度に認められる便秘の悪化を引き起こしにくいと考えられ，便秘の緩和や排便状況の改善も期待できる。また，腸管穿孔などの重篤な副作用が発現する懸念は少ない。さらに，炭酸ランタンで高頻度に認められる悪心や嘔吐を引き起こしにくいと考えられる。また，非生理的金属を有効成分とする炭酸ランタンとは異なり，本薬の有効成分に含有される鉄は生理的金属であり，加えて，クエン酸第二鉄に比較して，投与後の血清フェリチンは低値であり，鉄過剰を引き起こす可能性は極めて低いと考えられる。本薬はカルシウム非含有の高リン血症治療薬であり，血清カルシウム濃度を上昇させないことから，高カルシウム血症を引き起こす懸念はない。また，本薬は血清 Cl に影響せず，重炭酸イオン濃度を低下させないことから，代謝性アシドーシスを悪化させる懸念は少ない。

以上より，本薬は，透析患者において，既存の高リン血症治療薬に比較して少ない服薬錠数で血清リン濃度のコントロールが可能で，かつ安全性上の懸念が少ない薬剤に位置づけられるものと考える。また，高リン血症治療のためのリン吸着薬の新たな選択肢として，既存のリン吸着薬からの切り替え，既存のリン吸着薬との併用，加えてリン吸着薬未投与の患者においても使用できる有用な薬剤であると考える。

2.5.6.5 結論

本薬は新規のカルシウム非含有・非ポリマーのリン吸着薬であり，透析患者において 1 回 1 錠の服薬で血清カルシウム濃度を上昇させることなく，長期に亘って血清リン濃度のコントロールが可能である。また，製剤は水なしでも服用可能で，かつ服用後は速やかに崩壊するチュアブル錠である。主な副作用として軟便・下痢が認められたが，ほとんどが軽度であり，本薬の安全性及び忍容性に問題は認められない。また，血清フェリチンの上昇傾向やヘモグロビンの増加傾向が認められたが，血液検査を定期的に実施することで通常診療の中で管理可能と考える。以上より，本薬のベネフィットはリスクを上回るものであり，本薬は血液透析患者及び腹膜透析患者における新たな高リン血症治療の選択肢として有用であると考える。

2.5.7 参考文献

1) 社団法人日本腎臓学会　編．CKD 診療ガイド 2012 東京: 株式会社東京医学社; 2012 年. p. 82-3.

2) Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis. 1990; 15: 458-82.

3) Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium×phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. Am J Kidney Dis. 1998; 31: 607-17.

4) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 2208-18.

5) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int. 2006; 70: 771-80.

6) Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, et al. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. Ther Apher Dial. 2008; 12: 49-54.

7) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2013; 17: 221-8.

8) Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7: 810-9.

9) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int. 2011; 79: 1370-8.

10) 社団法人 日本透析医学会．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．2006; 39: 1435-55.

11) 社団法人 日本透析医学会．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．2012; 45: 301-56.

12) 日本透析医学会統計調査委員会．わが国の慢性透析療法の現況（2012 年 12 月 31 日現在）．透析会誌．2014, 47: 1-56.

13) Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 1014-21.

14) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med. 2000; 342: 1478-83.

15) バイエル薬品株式会社．ホスレノール®チュアブル錠添付文書．2013 年 8 月改訂（第 8 版）．

16) バイエル薬品株式会社．ホスレノール®顆粒分包添付文書．2013 年 8 月改訂（第 2 版）．

17) Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, Masin-Spasovska J, Freemont T, Webster I, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2217-24.

18) Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. Ther Apher Dial. 2010; 15: 176-84.

19) 小林豊，北村修，鈴木豊秀，小林義典，榊間昌哲，米村克彦．透析時間を活用した服薬指

導に基づく処方提案の取り組み．日病薬誌．2012; 48: 429-33.

20) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4: 1089–96.

21) Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence?. J Nephrol 2010; 23: 525-34.

22) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol. 2007; 78: 487-94.

23) Del Vecchio L, Cavalli A, Locatelli F. Anemia management in patients on peritoneal dialysis. Contrib Nephrol. 2012;178:89-94.

24) 栗原功，斉藤喬雄．HCV 抗体陽性血液透析患者に対する鉄剤静注療法の意義．日腎会誌．2002: 44; 389-95.

25) 石井隆幸，山根建樹，鬼沢信明．持続的携行式腹膜透析患者における逆流性食道炎についての臨床的検討．慈恵医大誌．2000; 115: 665-76.

26) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Sawada K, Kumagai Y, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. J Ren Nutr. 2014; 24: 261-7.

27) 日本透析医学会統計調査委員会．わが国の慢性透析療法の現況（2009 年 12 月 31 日現在）．透析会誌．2011, 44: 1-36.

28) Brezina B, Qunibi WY, Nolan CR. Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: Mechanisms and clinical implications. Kidney Int. 2004; 66: S39-45.

29) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003; 42: S1-201.

30) 中外製薬株式会社．レナジェル®錠 250 mg 医薬品インタビューフォーム．2012 年 4 月改訂（第 11 版）．