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

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.4 特別な試験 9
2.7.2.5 付録 9

略号一覧表

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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

該当なし。

2.7.2.1.2 臨床試験

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。本薬の臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験の要約（参考資料）

試験	試験番号	投与例数	添付資料番号
海外臨床薬理試験（鉄吸収）	Q-24120	PA21 群：24 例	5.3.3.2.1
海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム）	PA-DDI-001	PA21 群：41 例	5.3.3.4.1
海外薬物相互作用試験（フロセミド）	PA-DDI-002	PA21 群：41 例	5.3.3.4.2
海外薬物相互作用試験（オメプラゾール）	PA-DDI-003	PA21 群：43 例	5.3.3.4.3
海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）	PA-DDI-004	PA21 群：42 例	5.3.3.4.4
海外薬物相互作用試験（ワルファリン）	PA-DDI-005	PA21 群：43 例	5.3.3.4.5

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

該当なし。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 海外臨床薬理試験（鉄吸収）

添付資料 5.3.3.2.1

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。血中 ^{59}Fe 吸収率を図 2.7.2.2-1 に示した。

本治験の結果，長期間の治療中に PA21 からの鉄吸収が鉄過剰をもたらすリスクは低いと考えられた。

-

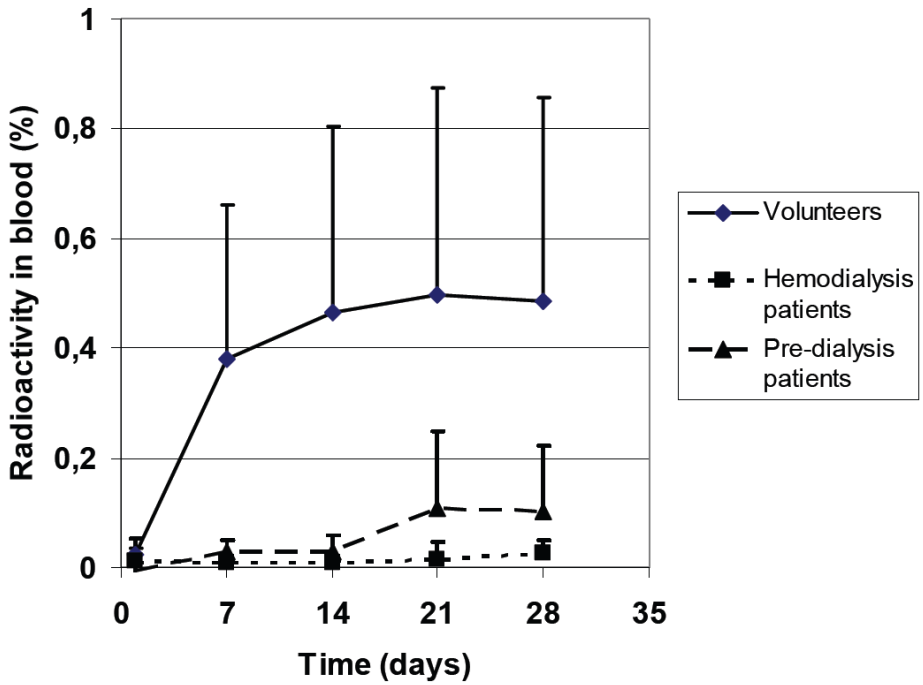


図 2.7.2.2-1　血中 ^{59}Fe 吸収率

Mean+SD
（Source: 5.3.3.2.1, Figure 2）

2.7.2.2.2.2 海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム）

添付資料 5.3.3.4.1

健康成人男女 36 例を対象として，PA21 を投与せずに翌日の朝食時にロサルタンカリウム（100 mg）の単独投与，本薬 3000 mg/日を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時にロサルタンカリウムと本薬（1000 mg）の同時投与又は PA21 投与 2 時間後ロサルタンカリウム投与を実施し，各投与時における血漿中ロサルタン及び活性代謝物である EXP3174 の薬物動態を評価した。ロサルタンカリウムの薬物動態に対する PA21 の影響を表 2.7.2.2-1 に示した。

ロサルタンカリウム単独投与と比較して，ロサルタンカリウムと PA21 の併用投与により臨床的に影響のある相互作用は認められなかった。なお，PA21 投与 2 時間後ロサルタンカリウム投与で，ロサルタンの Cmax に影響がみられたものの，これは既に知られているロサルタンカリウムの薬物動態に及ぼす食事による影響と考えられた。

表 2.7.2.2-1　ロサルタンカリウムの薬物動態に対する PA21 の影響

（Source: 5.3.3.4.1, Table 12 and Table 15）

PK パラメータ		Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
		ロサルタン単独投与	PA21 及びロサルタン同時投与	PA21 投与 2 時間後ロサルタン投与		
ロサルタン	Cmax (ng/mL)	313.90	290.93	---	0.927	(0.761, 1.129)
		313.90	---	382.76	1.219	(1.000, 1.487)
	AUC_{0-24} (h･ng/mL)	782.00	773.60	---	0.989	(0.927, 1.056)
		782.00	---	742.27	0.949	(0.889, 1.013)
	AUC_{0-t} (h･ng/mL)	754.68	704.13	---	0.933	(0.827, 1.053)
		754.68	---	733.65	0.972	(0.861, 1.098)
	AUC_{0-inf} (h･ng/mL)	786.87	774.71	---	0.985	(0.923, 1.050)
		786.87	---	743.86	0.945	(0.886, 1.009)
EXP3174	Cmax (ng/mL)	631.26	588.79	---	0.933	(0.808, 1.077)
		631.26	---	659.77	1.045	(0.904, 1.208)
	AUC_{0-24} (h･ng/mL)	4104.09	3920.49	---	0.955	(0.857, 1.065)
		4104.09	---	4071.18	0.992	(0.889, 1.107)
	AUC_{0-t} (h･ng/mL)	4452.49	4198.50	---	0.943	(0.845, 1.052)
		4452.49	---	4367.54	0.981	(0.878, 1.096)
	AUC_{0-inf} (h･ng/mL)	4500.93	4236.16	---	0.941	(0.847, 1.046)
		4500.93	---	4399.30	0.977	(0.878, 1.088)

LS = Least squares

2.7.2.2.2.3 海外薬物相互作用試験（フロセミド）

添付資料 5.3.3.4.2

健康成人男女 41 例を対象として，PA21 を投与せずに翌日の朝食時にフロセミド（40 mg）単独投与，本薬 3000 mg/日を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時にフロセミドと本薬（1000 mg）の同時投与又は PA21 投与 2 時間後フロセミド投与を実施し，各投与時における血漿中フロセミドの薬物動態を評価した。フロセミドの薬物動態に対する PA21 の影響を表 2.7.2.2-2 に示した。

フロセミド単独投与と比較して，フロセミドと PA21 の併用投与により臨床的に影響のある相互作用は認められなかった。なお，PA21 投与 2 時間後フロセミド投与でフロセミドの Cmax に影響がみられたものの，これは既に知られているフロセミドの薬物動態に及ぼす食事による影響と考えられた。

表 2.7.2.2-2　フロセミドの薬物動態に対する PA21 の影響

（Source: 5.3.3.4.2, Table 12）

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	フロセミド単独投与	PA21 及びフロセミド同時投与	PA21 投与 2 時間後フロセミド投与		
C_{max} (ng/mL)	585.22	497.44	---	0.850	(0.766, 0.944)
	585.22	---	682.49	1.166	(1.050, 1.296)
AUC_{0-24} (h･ng/mL)	2083.94	1851.81	---	0.889	(0.844, 0.935)
	2083.94	---	2003.20	0.961	(0.913, 1.012)
AUC_{0-inf} (h･ng/mL)	2159.70	2030.60	---	0.940	(0.886, 0.998)
	2159.70	---	2103.79	0.974	(0.920, 1.031)

LS = Least squares

2.7.2.2.2.4 海外薬物相互作用試験（オメプラゾール）

添付資料 5.3.3.4.3

健康成人男女 39 例を対象として，PA21 を投与せずに翌日の朝食時にオメプラゾール（40 mg）単独投与，本薬 3000 mg/日を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時にオメプラゾールと本薬（1000 mg）の同時投与又は PA21 投与 2 時間後オメプラゾール投与を実施し，各投与時における血漿中オメプラゾールの薬物動態を評価した。オメプラゾールの薬物動態に対する PA21 の影響を表 2.7.2.2-3 に示した。

オメプラゾール単独投与と比較して，オメプラゾールと PA21 の併用投与により臨床的に影響のある相互作用は認められなかった。なお，PA21 投与 2 時間後オメプラゾール投与でオメプラゾールの AUC_{0-8} に対して PA21 の影響がみられたものの，その程度はわずかであった。また，PA21 投与 2 時間後オメプラゾール投与でオメプラゾールの Cmax に影響がみられたものの，これは既に知られているオメプラゾールの薬物動態に及ぼす食事による影響と考えられた。

表 2.7.2.2-3　オメプラゾールの薬物動態に対する PA21 の影響

（Source: 5.3.3.4.3, Table 12）

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	オメプラゾール単独投与	PA21 及びオメプラゾール同時投与	PA21 投与 2 時間後オメプラゾール投与		
Cmax (ng/mL)	571.42	495.34	---	0.867	(0.754, 0.996)
	571.42	---	741.80	1.298	(1.130, 1.492)
AUC_{0-8} (h・ng/mL)	1295.43	1255.25	---	0.969	(0.869, 1.080)
	1295.43	---	1491.18	1.151	(1.034, 1.282)
AUC_{0-inf} (h・ng/mL)	1620.82	1479.14	---	0.913	(0.830, 1.003)
	1620.82	---	1592.40	0.982	(0.903, 1.069)

LS = Least squares

2.7.2.2.2.5 海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）

添付資料 5.3.3.4.4

健康成人男女 42 例を対象として，PA21 を投与せずに翌日の朝食時にジゴキシン（0.5 mg）単独投与，本薬 3000 mg/日を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時にジゴキシンと本薬（1000 mg）の同時投与又は PA21 投与 2 時間後ジゴキシン投与を実施し，各投与時における血漿中ジゴキシンの薬物動態を評価した。ジゴキシンの薬物動態に対する PA21 の影響を表 2.7.2.2-4 に示した。

ジゴキシン単独投与と比較して，ジゴキシンと PA21 の併用投与により臨床的に影響のある相互作用は認められなかった。なお，PA21 投与 2 時間後ジゴキシン投与時のジゴキシンの Cmax に対して PA21 の影響がみられたものの，その程度はわずかであった。

表 2.7.2.2-4　ジゴキシンの薬物動態に対する PA21 の影響

（Source: 5.3.3.4.4, Table 11）

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	ジゴキシン単独投与	PA21 及びジゴキシン同時投与	PA21 投与 2 時間後ジゴキシン投与		
Cmax (ng/mL)	1.62	1.80	---	1.109	(0.995, 1.236)
	1.62	---	1.98	1.218	(1.093, 1.356)
$AUC_{0\text{-}24}$ (h･ng/mL)	11.11	12.11	---	1.090	(1.014, 1.171)
	11.11	---	12.13	1.091	(1.015, 1.173)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h･ng/mL)	30.55	32.79	---	1.074	(0.998, 1.155)
	30.55	---	31.02	1.016	(0.944, 1.093)

LS = Least squares

2.7.2.2.2.6 海外薬物相互作用試験（ワルファリン）

添付資料 5.3.3.4.5

健康成人男女 42 例を対象として，PA21 を投与せずに翌日の朝食時にワルファリン（10 mg）単独投与，本薬 3000 mg/日を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時にワルファリンと本薬（1000 mg）の同時投与又は PA21 投与 2 時間後ワルファリン投与を実施し，各投与時における血漿中ワルファリン（R-及び S-ワルファリン）の薬物動態を評価した。ワルファリンの薬物動態に対する PA21 の影響を表 2.7.2.2-5 に示した。

ワルファリン単独投与と比較して，ワルファリンと PA21 の併用投与により臨床的に影響のある相互作用は認められなかった。

表 2.7.2.2-5　ワルファリンの薬物動態に対する PA21 の影響

（Source: 5.3.3.4.5, Table 14）

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	ワルファリン単独投与	PA21 及びワルファリン同時投与	PA21 投与 2 時間後ワルファリン投与		
R-ワルファリン					
Cmax (ng/mL)	1084.79	1084.43	---	1.000	(0.970, 1.030)
	1084.79	---	1179.19	1.087	(1.055, 1.120)
$AUC_{0\text{-}24}$ (h･ng/mL)	19061.33	19049.28	---	0.999	(0.981, 1.018)
	19061.33	---	19726.65	1.035	(1.016, 1.054)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h･ng/mL)	68552.25	68867.47	---	1.005	(0.975, 1.035)
	68552.25	---	69945.84	1.020	(0.991, 1.051)
S-ワルファリン					
Cmax (ng/mL)	1033.36	1035.07	---	1.002	(0.965, 1.040)
	1033.36	---	1168.21	1.130	(1.088, 1.174)
$AUC_{0\text{-}24}$ (h･ng/mL)	15836.22	15801.93	---	0.998	(0.976, 1.021)
	15836.22	---	16202.49	1.023	(1.000, 1.047)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h･ng/mL)	46174.66	45824.90	---	0.992	(0.960, 1.026)
	46174.66	---	46277.24	1.002	(0.969, 1.036)

LS = Least squares

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 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）。

2.7.2.3.2 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。

2.7.2.4 特別な試験

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代謝されないこと，及び，消化管においてリン吸着作用を示すこと，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。

2.7.2.5 付録

該当なし。