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

2.7.4　臨床的安全性

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.3 臨床検査値の評価 40
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 65
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 66
2.7.4.6 市販後データ 74
2.7.4.7 付録 75

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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本薬の安全性は，国内で実施した第 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），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 試験で評価した。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。なお，腹膜透析患者対象試験は，治療期は 12 週まで，継続投与期は 28 週までの集計とした。

海外で実施された 10 試験を参考資料とした。

安全性評価対象試験の内訳及び投与例数を表 2.7.4.1-1 に示した。安全性の統合解析における解析対象集団は，安全性解析対象集団/Safety Set（SS）とした。また，参考資料の内訳及び投与例数を表 2.7.4.1-2 に示した。

表 2.7.4.1-1　評価対象試験及び投与例数（評価資料）

試験群		治験実施計画書番号/添付資料番号	投与例数
透析患者対象試験（5 試験）			PA21 群：494 例 セベラマー塩酸塩群：105 例 プラセボ群：37 例
	第 II 相臨床試験	PA1201/5.3.5.1.1	PA21 群：146 例 プラセボ群：37 例
	第 III 相比較臨床試験	PA1301/5.3.5.1.2	PA21 群：108 例 セベラマー塩酸塩群：105 例
	長期投与試験	PA1302/5.3.5.2.1	PA21 群：161 例
	腹膜透析患者対象試験	PA1303/5.3.5.2.2	PA21 群：治療期 44 例，継続投与期 23 例
	炭酸カルシウム併用試験	PA1304/5.3.5.2.3	PA21 群：35 例
第 I 相臨床試験		PA1101/5.3.3.1.1	PA21 群：24 例 プラセボ群：6 例

表 2.7.4.1-2　評価対象試験及び投与例数（参考資料）

試験群	治験実施計画書番号/添付資料番号	投与例数
海外第 I 相臨床試験	VIT-CI-01/2/5.3.3.1.2	PA21 群：43 例 プラセボ群：14 例
海外第 II 相臨床試験	PA-CL-03A/5.3.5.1.3	PA21 群：128 例 セベラマー塩酸塩群：26 例
海外第 III 相臨床試験	PA-CL-05A/5.3.5.1.4	PA21 群：707 例 セベラマー炭酸塩群：348 例
海外長期投与試験	PA-CL-05A/PA-CL-05B/5.3.5.2.4	PA21 群：707 例 セベラマー炭酸塩群：348 例
海外臨床薬理試験（鉄吸収）	Q-24120/5.3.3.2.1	PA21 群：24 例
海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム）	PA-DDI-001/5.3.3.4.1	PA21 群：41 例
海外薬物相互作用試験（フロセミド）	PA-DDI-002/5.3.3.4.2	PA21 群：41 例
海外薬物相互作用試験（オメプラゾール）	PA-DDI-003/5.3.3.4.3	PA21 群：43 例
海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）	PA-DDI-004/5.3.3.4.4	PA21 群：42 例
海外薬物相互作用試験（ワルファリン）	PA-DDI-005/5.3.3.4.5	PA21 群：43 例

本薬の安全性は有害事象，副作用，臨床検査，生理学的検査，12 誘導心電図及び排便状況（PA1304 試験のみ）に基づいて評価した。また，用量別解析は最高用量を用いて行った。

有害事象は，症例報告書に記載された症状・項目名を「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」に準じて基本語へ読み替えた。MedDRA/J のバージョンは，透析患者対象試験では Ver.16.0，第 I 相臨床試験では Ver.14.0 をそれぞれ使用した。また，海外で実施された臨床試験における有害事象は，MedDRA/J を参考に邦訳した。MedDRA/J のバージョンは，海外第 I 相臨床試験では Ver.8.0，海外第 II 相臨床試験では Ver.11.1，海外第 III 相臨床試験，海外長期投与試験及び海外薬物相互作用試験では Ver.13.1，海外臨床薬理試験（鉄吸収）では Ver.8.1 をそれぞれ使用した。

有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない，又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む），症状，又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。また，治験薬投与前に発現した事象のうち，治験薬投与後に症状又は検査値が悪化した場合も，新たに発現した有害事象として扱った。

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。

本邦で実施した臨床試験において，有害事象と治験薬との因果関係は，「有」，「疑い」又は「無」の 3 段階で評価し，「無」以外を副作用とした。海外第 I 相臨床試験，海外第 II 相臨床試験及び海外臨床薬理試験（鉄吸収）において，有害事象と治験薬との因果関係は，「確実に関連あり（Certainly related）」，「おそらく関連あり（Probably related）」，「関連あるかもしれない（Possibly related）」，「おそらく関連なし（Unlikely related）」又は「関連なし（Unrelated）」の 5 段階で評価され，「確実に関連あり」，「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。海外第 III 相臨床試験，海外長期投与試験及び海外薬物相互作用試験において，有害事象と治験薬との因果関係は，「関連あり（Related）」又は「関連なし（Not related）」の 2 段階で評価され，「関連あり」を副作用とした。

有害事象の程度は，「軽度（mild）」，「中等度（moderate）」又は「高度（severe）」の 3 段階で評価された。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 透析患者対象試験の曝露状況

透析患者対象試験における投与期間を表 2.7.4.1-3 に，1 日投与量を表 2.7.4.1-4 に，最高用量の分布を表 2.7.4.1-5 に示した。

第 II 相臨床試験は各群固定用量で実施し，その他の試験については CKD-MBD の診療ガイドラインにおける血清リン濃度の管理目標値（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た。

本薬が投与された期間は，4 週以下 49 例（9.9%），4 週超過 12 週以下 276 例（55.9%），12 週超過 24 週以下 19 例（3.8%），24 週超過 36 週以下 27 例（5.5%），36 週超過 48 週以下 5 例（1.0%），48 週超過 118 例（23.9%）であった。

PA21 群における治療期の平均 1 日投与量（平均値±標準偏差）は，第 III 相比較臨床試験 1174±434 mg/日，長期投与試験 1138±491 mg/日，腹膜透析患者対象試験治療期 1169±487 mg/日及び継続投与期を含む全期間 1220±499 mg/日，炭酸カルシウム併用試験 780±118 mg/日であった。

PA21 群における最高用量の分布は，750 mg/日 191 例（38.7%），1500 mg/日 163 例（33.0%），2250 mg/日 84 例（17.0%），3000 mg/日 56 例（11.3%）であった。

表 2.7.4.1-3　投与期間

試験	PA1201										PA1301				PA1302		PA1303		PA1304		全体	
群	750 mg/日		1500 mg/日		2250 mg/日		3000 mg/日		プラセボ		PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		PA21		PA21		PA21 合計	
対象例数	39		36		35		36		37		108		105		161		44		35		494	
投与期間（週）	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤4	1	2.6	4	11.1	9	25.7	15	41.7	4	10.8	6	5.6	8	7.6	8	5.0	4	9.1	2	5.7	49	9.9
4< ≤12	38	97.4	32	88.9	26	74.3	21	58.3	33	89.2	102	94.4	96	91.4	11	6.8	13	29.5	33	94.3	276	55.9
12< ≤24	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	14	8.7	5	11.4	0	0.0	19	3.8
24< ≤36	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.1	22	50.0	0	0.0	27	5.5
36< ≤48	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.1	0	0.0	0	0.0	5	1.0
48<	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	118	73.3	0	0.0	0	0.0	118	23.9

表 2.7.4.1-4　1 日投与量～安全性

単位: mg/日

試験	群	N	1 日投与量					
			最終評価時		平均 1 日投与量		最高用量	
			Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
PA1201	750 mg/日	39	750	---	750	---	750	---
	1500 mg/日	36	1500	---	1500	---	1500	---
	2250 mg/日	35	2250	---	2250	---	2250	---
	3000 mg/日	36	3000	---	3000	---	3000	---
	プラセボ	37	0	---	0	---	0	---
PA1301	PA21	108	1361	650	1174	434	1417	635
	セベラマー塩酸塩	105	4614	1730	4366	1519	4679	1733
PA1302	PA21	161	1262	607	1138	491	1402	661
PA1303	PA21（治療期）	44	1347	734	1169	487	1398	734
	PA21（全体）	44	1432	756	1220	499	1534	758
PA1304	PA21	35	814	213	780	118	814	213

表 2.7.4.1-5　最高用量の分布

試験	N	最高用量（mg/日）							
		750		1500		2250		3000	
		n	%	n	%	n	%	n	%
全体	494	191	38.7	163	33.0	84	17.0	56	11.3
PA1201	146	39	26.7	36	24.7	35	24.0	36	24.7
PA1301	108	39	36.1	48	44.4	15	13.9	6	5.6
PA1302	161	65	40.4	61	37.9	26	16.1	9	5.6
PA1303	44	16	36.4	15	34.1	8	18.2	5	11.4
PA1304	35	32	91.4	3	8.6	0	0.0	0	0.0

2.7.4.1.2.2 第 I 相臨床試験の曝露状況

第 I 相臨床試験（PA1101/5.3.3.1.1）において，健康成人男性を対象に本薬 250, 500, 1000 mg 又はプラセボを単回経口投与した。また，同一被験者において，1 回 250, 500, 1000 mg 又はプラセボを 1 日 3 回，7 日間反復経口投与した。本薬 250, 500 又は 1000 mg を投与された被験者は各 8 例，プラセボを投与された被験者は 6 例であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 透析患者対象試験の人口統計学的特性及びその他の特性

透析患者対象試験における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-6 に示した。

PA21 群における性別は「男性」66.6%（329/494 例）及び「女性」33.4%（165/494 例）であった。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 ヵ月であった。主な原疾患は，「糖尿病性腎症」149 例，「慢性糸球体腎炎」196 例，「腎硬化症」61 例，「多発性嚢胞腎」23 例であった（重複症例あり）。透析患者対象試験における被験者の人口統計学的特性は，2012 年末の日本透析医学会の統計調査と大きな差異はなかった[2)]。

なお，合併症のうち，「高血圧」は 93.5%（462/494 例），「糖尿病」は 36.4%（180/494 例），

「便秘」は 45.5%（225/494 例）であった（重複症例あり）。併用薬のうち，「シナカルセト塩酸塩」は 27.1%（134/494 例），「活性型ビタミン D 製剤」は 79.6%（393/494 例），「静注鉄剤」は 5.5%（27/494 例），「赤血球造血刺激因子製剤（ESA）」は 89.7%（443/494 例）の被験者で使用された（重複症例あり）。

表 2.7.4.1-6　被験者の人口統計学的特性～安全性

試験		PA1201										PA1301				PA1302		PA1303		PA1304		全体			
群		750 mg/日		1500 mg/日		2250 mg/日		3000 mg/日		プラセボ		PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		PA21		PA21		PA21合計		全合計	
対象例数		39		36		35		36		37		108		105		161		44		35		494		636	
検査項目		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
性別	男性	27	69.2	23	63.9	24	68.6	20	55.6	23	62.2	76	70.4	61	58.1	113	70.2	25	56.8	21	60.0	329	66.6	413	64.9
	女性	12	30.8	13	36.1	11	31.4	16	44.4	14	37.8	32	29.6	44	41.9	48	29.8	19	43.2	14	40.0	165	33.4	223	35.1
年齢（歳）	平均，標準偏差	59.4	10.4	64.1	11.9	62.4	10.7	61.2	10.9	60.8	10.2	61.1	11.8	61.0	12.0	58.5	11.1	62.7	9.6	63.7	8.0	60.8	11.0	60.8	11.1
	最小値，最大値	31	79	37	83	39	81	36	82	35	81	27	84	27	81	21	83	32	82	46	82	21	84	21	84
	<65	26	66.7	20	55.6	22	62.9	22	61.1	24	64.9	65	60.2	56	53.3	109	67.7	24	54.5	19	54.3	307	62.1	387	60.8
	65≤	13	33.3	16	44.4	13	37.1	14	38.9	13	35.1	43	39.8	49	46.7	52	32.3	20	45.5	16	45.7	187	37.9	249	39.2
原疾患 a)	糖尿病性腎症	14	---	10	---	5	---	10	---	14	---	35	---	23	---	55	---	10	---	10	---	149	---	186	---
	慢性糸球体腎炎	12	---	8	---	13	---	16	---	11	---	45	---	46	---	64	---	18	---	20	---	196	---	253	---
	腎硬化症	7	---	6	---	6	---	1	---	3	---	14	---	10	---	16	---	8	---	3	---	61	---	74	---
	多発性嚢胞腎	2	---	2	---	2	---	1	---	3	---	3	---	8	---	10	---	2	---	1	---	23	---	34	---
	慢性腎盂腎炎	0	---	0	---	1	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	1	---	0	---	2	---	2	---
	その他	0	---	2	---	3	---	3	---	3	---	5	---	4	---	6	---	2	---	0	---	21	---	28	---
	不明	4	---	8	---	6	---	5	---	3	---	9	---	14	---	11	---	5	---	1	---	49	---	66	---
透析歴（月）	平均，標準偏差	77.6	67.5	85.6	59.9	93.8	80.0	92.0	60.4	71.0	45.0	103.0	77.7	108.7	97.1	86.2	63.9	42.3	29.2	111.1	87.5	88.0	69.5	90.4	74.1
	最小値，最大値	4	237	3	222	8	371	15	227	10	210	9	353	5	409	8	313	8	177	8	373	3	373	3	409
	<60	21	53.8	16	44.4	15	42.9	12	33.3	17	45.9	38	35.2	41	39.0	71	44.1	37	84.1	11	31.4	221	44.7	279	43.9
	60≤	18	46.2	20	55.6	20	57.1	24	66.7	20	54.1	70	64.8	64	61.0	90	55.9	7	15.9	24	68.6	273	55.3	357	56.1
ドライウェイト b) (kg)	平均，標準偏差	62.10	13.37	55.84	10.17	54.12	10.22	59.05	10.12	58.15	10.18	57.98	12.68	56.46	13.73	59.98	13.20	60.75	10.66	58.43	11.17	58.88	12.23	58.44	12.40
	最小値，最大値	46.0	119.0	35.5	78.0	34.5	75.0	42.0	79.4	44.0	82.5	32.4	92.5	29.7	97.6	35.5	115.0	41.1	86.2	40.7	77.5	32.4	119.0	29.7	119.0
	<60	20	51.3	23	63.9	24	68.6	19	52.8	22	59.5	65	60.2	69	65.7	84	52.2	22	50.0	18	51.4	275	55.7	366	57.5
	60≤	19	48.7	13	36.1	11	31.4	17	47.2	15	40.5	43	39.8	36	34.3	77	47.8	22	50.0	17	48.6	219	44.3	270	42.5
前治療薬（高リン血症治療薬） a)	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0	2	0.4	2	0.3
	有	39	100.0	36	100.0	35	100.0	36	100.0	37	100.0	108	100.0	105	100.0	159	98.8	44	100.0	35	100.0	492	99.6	634	99.7
	炭酸カルシウム	33	84.6	30	83.3	27	77.1	28	77.8	32	86.5	78	72.2	83	79.0	126	78.3	29	65.9	35	100.0	386	78.1	501	78.8
	セベラマー塩酸塩	9	23.1	10	27.8	9	25.7	12	33.3	11	29.7	37	34.3	32	30.5	18	11.2	12	27.3	35	100.0	142	28.7	185	29.1
	炭酸ランタン	12	30.8	12	33.3	8	22.9	18	50.0	10	27.0	49	45.4	48	45.7	71	44.1	22	50.0	0	0.0	192	38.9	250	39.3
	ビキサロマー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	7.4	8	7.6	8	5.0	2	4.5	0	0.0	18	3.6	26	4.1

a) 内訳は重複集計とした。
b) PA1303 ではドライウェイトの代わりに体重を用いた。

表 2.7.4.1-6　被験者の人口統計学的特性～安全性

試験		PA1201										PA1301				PA1302		PA1303		PA1304		全体			
群		750 mg/日		1500 mg/日		2250 mg/日		3000 mg/日		プラセボ		PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		PA21		PA21		PA21合計		全合計	
対象例数		39		36		35		36		37		108		105		161		44		35		494		636	
検査項目		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
併用薬 [a]	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	有	39	100.0	36	100.0	35	100.0	36	100.0	37	100.0	108	100.0	105	100.0	161	100.0	44	100.0	35	100.0	494	100.0	636	100.0
	シナカルセト	8	20.5	7	19.4	8	22.9	7	19.4	6	16.2	32	29.6	30	28.6	48	29.8	15	34.1	9	25.7	134	27.1	170	26.7
	ビタミン D 製剤	27	69.2	27	75.0	26	74.3	28	77.8	29	78.4	92	85.2	87	82.9	132	82.0	32	72.7	29	82.9	393	79.6	509	80.0
	経口	15	38.5	17	47.2	8	22.9	15	41.7	17	45.9	52	48.1	51	48.6	61	37.9	32	72.7	22	62.9	222	44.9	290	45.6
	静注	13	33.3	10	27.8	18	51.4	13	36.1	12	32.4	42	38.9	40	38.1	78	48.4	0	0.0	7	20.0	181	36.6	233	36.6
	静注鉄剤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.4	7	6.5	16	15.2	20	12.4	0	0.0	0	0.0	27	5.5	45	7.1
	ESA	35	89.7	31	86.1	31	88.6	31	86.1	32	86.5	94	87.0	96	91.4	150	93.2	42	95.5	29	82.9	443	89.7	571	89.8
合併症 [a]	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	有	39	100.0	36	100.0	35	100.0	36	100.0	37	100.0	108	100.0	105	100.0	161	100.0	44	100.0	35	100.0	494	100.0	636	100.0
	高血圧	39	100.0	32	88.9	32	91.4	29	80.6	33	89.2	99	91.7	95	90.5	154	95.7	43	97.7	34	97.1	462	93.5	590	92.8
	糖尿病	17	43.6	15	41.7	6	17.1	13	36.1	15	40.5	40	37.0	30	28.6	65	40.4	11	25.0	13	37.1	180	36.4	225	35.4
	便秘	21	53.8	19	52.8	18	51.4	16	44.4	16	43.2	46	42.6	54	51.4	73	45.3	10	22.7	22	62.9	225	45.5	295	46.4
Kt/V (---)	平均，標準偏差	1.419	0.292	1.471	0.294	1.480	0.291	1.498	0.284	1.430	0.247	1.526	0.301	1.546	0.296	1.434	0.343	---	---	1.549	0.270	1.475	0.312	1.485	0.307
	最小値，最大値	0.88	2.19	1.03	2.25	0.88	2.29	0.91	2.10	0.97	1.92	0.97	2.42	1.00	2.34	0.68	2.62	---	---	1.07	2.19	0.68	2.62	0.68	2.62
PCR (g/kg/day)	平均，標準偏差	0.939	0.121	1.007	0.140	0.982	0.162	0.937	0.153	0.951	0.166	0.887	0.129	0.908	0.149	0.873	0.148	---	---	0.879	0.115	0.907	0.146	0.910	0.148
	最小値，最大値	0.70	1.26	0.68	1.23	0.74	1.40	0.70	1.46	0.55	1.23	0.62	1.29	0.50	1.43	0.57	1.49	---	---	0.68	1.13	0.57	1.49	0.50	1.49

a) 内訳は重複集計とした。
b) PA1303 ではドライウェイトの代わりに体重を用いた。

2.7.4.1.3.2 第 I 相臨床試験の人口統計学的特性及びその他の特性

第 I 相臨床試験（PA1101/5.3.3.1.1）における被験者の人口統計学的特性を 5.3.3.1.1 Table 11.2-1 に示した。

健康成人男性 30 例（PA21 250 mg/回群，500 mg/回群及び 1000 mg/回群各 8 例，プラセボ群 6 例）を対象とした第 I 相臨床試験において，PA21 250 mg/回群，500 mg/回群，1000 mg/回群及びプラセボ群の年齢はそれぞれ 27.8±4.9（平均値±標準偏差，以下同様），26.5±3.5，24.4±4.2 及び 28.5±3.7 歳であった。

2.7.4.1.3.3 除外基準により治験対象としなかった患者

透析患者対象試験において，以下に示す患者は除外基準に設定し，治験の対象患者とはしなかった。

- 観察期開始前 24 週以内に副甲状腺摘出術（PTx）又は経皮的エタノール注入療法（PEIT）を施行した患者，もしくは観察期開始時から治療期終了時に PTx 又は PEIT を予定している患者
- ヘモクロマトーシス又はその他の鉄蓄積障害の既往を有する患者，又は観察期開始時の週はじめの透析前血清フェリチン濃度が 800 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者
- 臨床的に重要な胃腸障害（活動性の消化性潰瘍，クローン病，潰瘍性大腸炎，過敏性腸症候群，腸運動障害（症候性胃不全麻痺（治療中又は未治療），腸閉塞症，高度の便秘，偽性腸閉塞，巨大結腸又は機械的閉塞など））を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者
- 臨床的に重要な消化管手術（胃又は腸切除など）の既往を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者
- 臨床的に重要な肝障害を有する患者（観察期開始時において，ALT 又は AST が 100 U/L 以上，又は総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上の患者など）
- 高度の脳・心血管系疾患（心筋梗塞，不安定狭心症，脳梗塞（無症候性脳梗塞は除く），脳出血など）を有する患者
- 悪性腫瘍を有する患者
- HIV 感染患者
- 高度の常習飲酒者又はアルコール中毒の既往歴を有する患者
- 鉄剤に対してアレルギーを有する患者，もしくは高度の薬物過敏症の既往を有する患者
- 妊婦，授乳中の女性又は同意取得時から治療期終了時に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

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

透析患者対象試験（統合解析），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）において比較的よくみられる有害事象及び副作用を本項に記載した。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。

透析患者対象試験における有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 に，有害事象及び副作用の程度別集計をそれぞれ表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示した。

2.7.4.2.1.1.1 透析患者における有害事象及び副作用

2.7.4.2.1.1.1.1 透析患者における有害事象及び副作用

透析患者対象試験の PA21 群において発現率が 2%以上であった有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示した。

透析患者対象試験の PA21 群において，有害事象の発現率は 79.8%（394/494 例），副作用の発現率は 32.2%（159/494 例）であった。

発現率 5%以上の有害事象は，「鼻咽頭炎」31.2%（154/494 例），「下痢」30.8%（152/494 例），「挫傷」7.7%（38/494 例）であった。

有害事象の程度は，「軽度」1398 件，「中等度」104 件，「高度」24 件であり，高度と判定された事象は「シャント閉塞」6 件，「腹膜炎」，「くも膜下出血」及び「うっ血性心不全」各 2 件，「肝膿瘍」，「結腸癌」，「脳梗塞」，「脳幹梗塞」，「心室細動」，「血腫」，「急性肺水腫」，「胃腸出血」，「イレウス」，「腎嚢胞破裂」，「血清フェリチン増加」及び「白血球数増加」各 1 件であった。

発現率 2%以上の副作用は，「下痢」22.7%（112/494 例），「便秘」2.0%（10/494 例）であった。

副作用の程度は，「軽度」210 件，「中等度」21 件，「高度」3 件であり，高度と判定された事象は「うっ血性心不全」，「急性肺水腫」及び「イレウス」各 1 件であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象発現状況～透析患者対象試験

群	PA21	
対象例数	494	
PT	n	%
全体	394	79.8
鼻咽頭炎	154	31.2
下痢	152	30.8
挫傷	38	7.7
四肢痛	22	4.5
関節痛	20	4.0
便秘	18	3.6
背部痛	17	3.4
擦過傷	17	3.4
処置による低血圧	17	3.4
創傷	15	3.0
咽頭炎	14	2.8
齲歯	13	2.6
皮下出血	13	2.6
胃腸炎	12	2.4
嘔吐	12	2.4
湿疹	11	2.2
シャント閉塞	11	2.2
腹部不快感	10	2.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	2.0
血清フェリチン増加	10	2.0
シャント狭窄	10	2.0

発現率 2%以上の事象

表 2.7.4.2-2　副作用発現状況～透析患者対象試験

群	PA21	
対象例数	494	
PT	n	%
全体	159	32.2
下痢	112	22.7
便秘	10	2.0

発現率 2%以上の事象

2.7.4.2.1.1.1.2 最高用量別の有害事象及び副作用

透析患者対象試験における PA21 の最高用量別の有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4.7-5 及び表 2.7.4.7-6 に，第 III 相臨床試験における PA21 の最高用量別の有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-8 に示した。

透析患者対象試験の PA21 群における最高用量別の有害事象発現率は 750 mg/日 80.1%（153/191 例），1500 mg/日 78.5%（128/163 例），2250 mg/日 82.1%（69/84 例）及び 3000 mg/日 78.6%（44/56 例）であった。副作用発現率は 750 mg/日 25.7%（49/191 例），1500 mg/日 34.4%

（56/163 例），2250 mg/日 34.5%（29/84 例）及び 3000 mg/日 44.6%（25/56 例）であり，用量依存的な発現率の増加が認められた。

2.7.4.2.1.1.2 用量間及びプラセボ群との比較における有害事象及び副作用

第 II 相臨床試験において，PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象の発現率は，プラセボ群 54.1%（20/37 例）に対して，本薬 750 mg 群 61.5%（24/39 例），1500 mg 群 44.4%（16/36 例），2250 mg 群 77.1%（27/35 例）及び 3000 mg 群 72.2%（26/36 例）であった。

PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は，「下痢」15.4, 16.7, 37.1, 41.7 及び 18.9%（本薬 750 mg 群，1500 mg 群，2250 mg 群，3000 mg 群，プラセボ群の順，以下同様），「挫傷」0.0, 0.0, 0.0, 11.1 及び 0.0%，「鼻咽頭炎」12.8, 13.9, 8.6, 8.3 及び 10.8%，「便秘」0.0, 2.8, 5.7, 5.6 及び 2.7%，「腹痛」0.0, 0.0, 0.0, 5.6 及び 0.0%，「不眠症」5.1, 0.0, 0.0, 0.0 及び 0.0%，「痔核」0.0, 0.0, 5.7, 0.0 及び 0.0%，「四肢痛」0.0, 2.8, 5.7, 0.0 及び 0.0%，「上気道の炎症」5.1, 0.0, 0.0, 0.0 及び 0.0%であった。

有害事象の程度は，「軽度」48, 30, 37, 44 及び 35 件，「中等度」4, 14, 3, 4 及び 2 件，「高度」2, 3, 1, 0 及び 0 件であり，高度と判定された事象は「肝膿瘍」，「脳幹梗塞」，「脳梗塞」，「うっ血性心不全」，「白血球数増加」及び「血清フェリチン増加」各 1 件であった。

副作用の発現率は，プラセボ群 10.8%（4/37 例）に対して，本薬 750 mg 群 23.1%（9/39 例），1500 mg 群 13.9%（5/36 例），2250 mg 群 40.0%（14/35 例）及び 3000 mg 群 44.4%（16/36 例）であった。

PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は，「下痢」10.3, 11.1, 34.3, 33.3 及び 8.1%（本薬 750 mg 群，1500 mg 群，2250 mg 群，3000 mg 群，プラセボ群の順，以下同様），「便秘」0.0, 2.8, 5.7, 2.8 及び 0.0%であった。

副作用の程度は，「軽度」10, 4, 15, 15 及び 5 件，「中等度」1, 1, 2, 4 及び 0 件であり，「高度」の事象はいずれの群でも認められなかった。

表 2.7.4.2-3　有害事象発現状況～第 II 相臨床試験

群	750 mg		1500 mg		2250 mg		3000 mg		プラセボ	
対象例数	39		36		35		36		37	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	24	61.5	16	44.4	27	77.1	26	72.2	20	54.1
下痢	6	15.4	6	16.7	13	37.1	15	41.7	7	18.9
挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	11.1	0	0.0
鼻咽頭炎	5	12.8	5	13.9	3	8.6	3	8.3	4	10.8
便秘	0	0.0	1	2.8	2	5.7	2	5.6	1	2.7
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.6	0	0.0
四肢痛	0	0.0	1	2.8	2	5.7	0	0.0	0	0.0
痔核	0	0.0	0	0.0	2	5.7	0	0.0	0	0.0
不眠症	2	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道の炎症	2	5.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた事象

表 2.7.4.2-4　副作用発現状況～第 II 相臨床試験

群	750 mg		1500 mg		2250 mg		3000 mg		プラセボ	
対象例数	39		36		35		36		37	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	9	23.1	5	13.9	14	40.0	16	44.4	4	10.8
下痢	4	10.3	4	11.1	12	34.3	12	33.3	3	8.1
便秘	0	0.0	1	2.8	2	5.7	1	2.8	0	0.0

PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた事象

2.7.4.2.1.1.3 セベラマー塩酸塩群との比較における有害事象及び副作用

第 III 相比較臨床試験において，いずれかの群で発現率が 2%以上であった有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示した。

有害事象の発現率は PA21 群 75.0%（81/108 例），セベラマー塩酸塩群 66.7%（70/105 例），副作用の発現率は PA21 群 26.9%（29/108 例），セベラマー塩酸塩群 26.7%（28/105 例）であった。

いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象は，「下痢」25.0 及び 2.9%（PA21 群及びセベラマー塩酸塩，以下同様），「鼻咽頭炎」22.2 及び 22.9%，「便秘」1.9 及び 18.1%であった。

有害事象の程度は，「軽度」154 及び 137 件，「中等度」12 及び 15 件，「高度」4 及び 1 件であり，高度と判定された事象は，PA21 群「結腸癌」，「うっ血性心不全」，「腎嚢胞破裂」及び「急性肺水腫」各 1 件，セベラマー塩酸塩群「憩室炎」1 件であった。

いずれかの群で発現率 2%以上の副作用は，「下痢」21.3 及び 1.0%，「便秘」0.0 及び 18.1%，「腹部不快感」0.0 及び 2.9%，「腹部膨満」0.0 及び 2.9%であり，いずれも胃腸障害の事象であった。

副作用の程度は，「軽度」41 及び 27 件，「中等度」3 及び 6 件，「高度」2 及び 1 件であり，高度と判定された事象は，PA21 群「うっ血性心不全」及び「急性肺水腫」各 1 件，セベラマー塩酸塩群「憩室炎」1 件であった。

表 2.7.4.2-5　有害事象発現状況～第 III 相比較臨床試験

群	PA21		セベラマー塩酸塩	
対象例数	108		105	
PT	n	%	n	%
全体	81	75.0	70	66.7
下痢	27	25.0	3	2.9
鼻咽頭炎	24	22.2	24	22.9
上気道の炎症	4	3.7	3	2.9
四肢痛	4	3.7	1	1.0
咽頭炎	4	3.7	0	0.0
口内炎	4	3.7	0	0.0
挫傷	3	2.8	3	2.9
関節痛	3	2.8	2	1.9
便秘	2	1.9	19	18.1
悪心	2	1.9	3	2.9
腹部不快感	1	0.9	5	4.8
シャント狭窄	1	0.9	3	2.9
腹部膨満	0	0.0	3	2.9
筋痙縮	0	0.0	3	2.9

いずれかの群で発現率 2%以上の事象

表 2.7.4.2-6　副作用発現状況～第 III 相比較臨床試験

群	PA21		セベラマー塩酸塩	
対象例数	108		105	
PT	n	%	n	%
全体	29	26.9	28	26.7
下痢	23	21.3	1	1.0
便秘	0	0.0	19	18.1
腹部不快感	0	0.0	3	2.9
腹部膨満	0	0.0	3	2.9

いずれかの群で発現率 2%以上の事象

2.7.4.2.1.1.4 長期投与における有害事象及び副作用

2.7.4.2.1.1.4.1 長期投与における有害事象及び副作用

長期投与試験において，発現率が 2%以上であった有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示した。

有害事象の発現率は 94.4%（152/161 例），副作用の発現率は 32.3%（52/161 例）であった。

発現率 5%以上の有害事象は，「鼻咽頭炎」59.6%，「下痢」37.3%，「挫傷」17.4%，「処置による低血圧」9.3%，「四肢痛」及び「擦過傷」各 8.7%，「関節痛」及び「背部痛」各 7.5%，「胃腸炎」及び「創傷」各 6.2%，「便秘」，「齲歯」，「湿疹」及び「シャント閉塞」各 5.6%，「咽頭炎」5.0%であった。

有害事象の程度は，「軽度」912 件，「中等度」47 件，「高度」12 件であり，高度と判定された事象は「シャント閉塞」6 件，「くも膜下出血」2 件，「血腫」，「心室細動」，「イレウス」及

び「胃腸出血」各 1 件であった。

発現率 2%以上の副作用は，「下痢」22.4%，「便秘」2.5%であった。

副作用の程度は，「軽度」83 件，「中等度」8 件，「高度」1 件であり，高度と判定された事象は「イレウス」であった。

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況～長期投与試験

対象例数	161	
PT	N	%
全体	152	94.4
鼻咽頭炎	96	59.6
下痢	60	37.3
挫傷	28	17.4
処置による低血圧	15	9.3
四肢痛	14	8.7
擦過傷	14	8.7
関節痛	12	7.5
背部痛	12	7.5
胃腸炎	10	6.2
創傷	10	6.2
便秘	9	5.6
齲歯	9	5.6
湿疹	9	5.6
シャント閉塞	9	5.6
咽頭炎	8	5.0
高血圧	7	4.3
嘔吐	7	4.3
筋痙縮	7	4.3
筋骨格痛	7	4.3
筋肉痛	7	4.3
シャント狭窄	7	4.3
歯周炎	6	3.7
口腔咽頭痛	6	3.7
腹部不快感	6	3.7
皮下出血	6	3.7
接触性皮膚炎	6	3.7
皮膚剥脱	6	3.7
穿刺部位疼痛	6	3.7
シャント機能不全	6	3.7
インフルエンザ	5	3.1
腹痛	5	3.1
痔核	5	3.1
発熱	5	3.1
血管穿刺部位内出血	5	3.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	3.1
毛包炎	4	2.5
鼻炎	4	2.5

発現率 2%以上の事象

表 2.7.4.2-7　有害事象発現状況～長期投与試験

対象例数	161	
PT	N	%
頭痛	4	2.5
下肢静止不能症候群	4	2.5
結膜炎	4	2.5
アレルギー性結膜炎	4	2.5
口内炎	4	2.5
悪心	4	2.5
そう痒症	4	2.5
発疹	4	2.5
紅斑	4	2.5
頚部痛	4	2.5
胸痛	4	2.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2.5
靭帯捻挫	4	2.5

発現率 2%以上の事象

表 2.7.4.2-8　副作用発現状況～長期投与試験

対象例数	161	
PT	n	%
全体	52	32.3
下痢	36	22.4
便秘	4	2.5

発現率 2%以上の事象

2.7.4.2.1.1.4.2 有害事象の発現時期

長期投与試験における発現時期別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.2-9，表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に，Kaplan-Meier 推定を図 2.7.4.7-1 及び図 2.7.4.7-2 に示した。

時期別の有害事象発現率に違いは認められなかった。また，時期別の副作用発現率は，投与早期が，それ以降に比較して高く，長期投与に伴う発現率の上昇は認められなかった。

表 2.7.4.2-9　有害事象及び副作用の発現率～発現時期別～長期投与試験

発現時期（週）	≤4（重複集計）		0< ≤12		12< ≤24		24< ≤36		36< ≤48		48<	
対象例数	161		161		143		128		123		118	
区分	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象	62	38.5	117	72.7	106	74.1	92	71.9	87	70.7	46	39.0
副作用	24	14.9	35	21.7	15	10.5	6	4.7	7	5.7	3	2.5

2.7.4.2.1.1.5 腹膜透析患者における有害事象及び副作用

2.7.4.2.1.1.5.1 腹膜透析患者における有害事象及び副作用

腹膜透析患者対象試験において，治療期・継続投与期全体で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示した。

治療期における有害事象の発現率は 75.0%（33/44 例），副作用の発現率は 40.9%（18/44 例）

であった。

治療期において 3 例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。

有害事象の程度は，「軽度」75 件，「中等度」6 件，「高度」2 件であり，高度と判定された事象は「腹膜炎」2 件であった。

治療期において 2 例以上に認められた副作用は，「下痢」20.5%，「便秘」，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 4.5%であった。

副作用の程度は，「軽度」21 件，「中等度」2 件であり，高度と判定された事象は認められなかった。

治療期・継続投与期全体における有害事象の発現率は 90.9%（40/44 例），副作用の発現率は 52.3%（23/44 例）であった。

治療期・継続投与期全体において 3 例以上に認められた有害事象は，「下痢」25.0%，「鼻咽頭炎」18.2%，「カテーテル留置部位感染」13.6%，「腹膜炎」，「胃食道逆流性疾患」及び「血清フェリチン増加」各 6.8%であった。

有害事象の程度は，「軽度」111 件，「中等度」11 件，「高度」2 件であり，高度と判定された事象は「腹膜炎」2 件であった。

治療期・継続投与期全体において 2 例以上に認められた副作用は，「下痢」22.7%，「血清フェリチン増加」6.8%，「便秘」，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 4.5%であった。

副作用の程度は，「軽度」27 件，「中等度」2 件であり，高度と判定された事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-10　有害事象発現状況～腹膜透析患者対象試験

	治療期		継続投与期		全体	
対象例数	44		23		44	
PT	n	%	n	%	n	%
全体	33	75.0	17	73.9	40	90.9
下痢	10	22.7	1	4.3	11	25.0
鼻咽頭炎	5	11.4	4	17.4	8	18.2
カテーテル留置部位感染	6	13.6	0	0.0	6	13.6
腹膜炎	3	6.8	0	0.0	3	6.8
胃食道逆流性疾患	3	6.8	0	0.0	3	6.8
血清フェリチン増加	0	0.0	3	13.0	3	6.8
不眠症	2	4.5	0	0.0	2	4.5
便秘	2	4.5	0	0.0	2	4.5
齲歯	2	4.5	0	0.0	2	4.5
そう痒症	2	4.5	0	0.0	2	4.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	4.5	0	0.0	2	4.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	4.5	0	0.0	2	4.5
萎縮性胃炎	1	2.3	1	4.3	2	4.5
皮下出血	1	2.3	1	4.3	2	4.5
関節痛	1	2.3	1	4.3	2	4.5
腎疾患による浮腫	0	0.0	2	8.7	2	4.5
挫傷	0	0.0	2	8.7	2	4.5

全体で 2 例以上に認められた事象

表 2.7.4.2-11　副作用発現状況～腹膜透析患者対象試験

	治療期		継続投与期		全体	
対象例数	44		23		44	
PT	n	%	n	%	n	%
全体	18	40.9	5	21.7	23	52.3
下痢	9	20.5	1	4.3	10	22.7
血清フェリチン増加	0	0.0	3	13.0	3	6.8
便秘	2	4.5	0	0.0	2	4.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	4.5	0	0.0	2	4.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	4.5	0	0.0	2	4.5

全体で 2 例以上に認められた事象

2.7.4.2.1.1.5.2 有害事象の発現時期

腹膜透析患者対象試験における発現時期別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.2-12, 表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示した。

治療期と継続投与期で有害事象発現率に違いは認められなかった。また，治療期に比較して継続投与期の副作用発現率は低く，長期投与による発現率の上昇は認められなかった。

表 2.7.4.2-12　有害事象及び副作用の発現率～発現時期別～腹膜透析患者対象試験

発現時期	≤4 週（重複集計）		治療期		継続投与期	
対象例数	44		44		23	
区分	n	%	n	%	n	%
有害事象	21	47.7	33	75.0	17	73.9
副作用	14	31.8	18	40.9	5	21.7

2.7.4.2.1.1.6 炭酸カルシウム併用投与における有害事象及び副作用

炭酸カルシウム併用試験において，2 例以上に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した。

有害事象の発現率は 80.0%（28/35 例），副作用の発現率は 31.4%（11/35 例）であった。

2 例以上に認められた有害事象は，「下痢」40.0%，「鼻咽頭炎」28.6%，「接触性皮膚炎」，「皮下出血」，「背部痛」及び「創傷」各 5.7%であった。

有害事象の程度は，「軽度」62 件，「中等度」9 件であり，高度と判定された事象は認められなかった。

2 例以上に認められた副作用は，「下痢」31.4%であった。

副作用の程度は，「軽度」15 件であり，中等度及び高度と判定された事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-13　有害事象発現状況～炭酸カルシウム併用試験

対象例数	35	
PT	n	%
全体	28	80.0
下痢	14	40.0
鼻咽頭炎	10	28.6
接触性皮膚炎	2	5.7
皮下出血	2	5.7
背部痛	2	5.7
創傷	2	5.7

2 例以上に認められた事象

表 2.7.4.2-14　副作用発現状況～炭酸カルシウム併用試験

対象例数	35	
PT	n	%
全体	11	31.4
下痢	11	31.4

2 例以上に認められた事象

2.7.4.2.1.1.7 第 I 相臨床試験における有害事象及び副作用

第 I 相臨床試験における有害事象及び副作用発現状況を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

有害事象発現例数は，本薬 250 mg/回群 5/8 例（62.5%），500 mg/回群 7/8 例（87.5%），1000

mg/回群 6/8 例（75.0%）及びプラセボ群 4/6 例（66.7%）であった。PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は，「腹痛」（250 mg/回群 0 例，500 mg/回群 2 例，1000 mg/回群 1 例及びプラセボ群 0 例），「下痢」（250 mg/回群 1 例，500 mg/回群 3 例，1000 mg/回群 5 例及びプラセボ群 3 例），「変色便」（250 mg/回群 2 例，500 mg/回群 3 例，1000 mg/回群 3 例及びプラセボ群 0 例），「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（250 mg/回群 0 例，500 mg/回群 2 例，1000 mg/回群 1 例及びプラセボ群 0 例），「便潜血陽性」（250 mg/回群 1 例，500 mg/回群 2 例，1000 mg/回群 1 例及びプラセボ群 1 例）であった。

副作用発現例数は，本薬 250 mg/回群 2/8 例（25.0%），500 mg/回群 3/8 例（37.5%），1000 mg/回群 4/8 例（50.0%）及びプラセボ群 0/6 例（0.0%）であった。PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は，「下痢」（250 mg/回群 0 例，500 mg/回群 2 例，1000 mg/回群 3 例及びプラセボ群 0 例），「変色便」（250 mg/回群 2 例，500 mg/回群 3 例，1000 mg/回群 3 例及びプラセボ群 0 例）であった。

第 I 相臨床試験において認められた有害事象及び副作用は，すべて軽度と判定された。

2.7.4.2.1.2 死亡

国内臨床試験の死亡状況を表 2.7.4.2-15 に示した。

国内臨床試験において，死亡は，長期投与試験で 3 例（「胃腸出血」，「心室細動」及び「くも膜下出血」各 1 例）に認められた。

被験者識別コード　C 02　は 57 歳男性であり，投与 56 日目に「胃腸出血」が発現した。有害事象発現時の治験薬投与量は本薬 2250 mg/日であり，投与 56 日目に路上で吐血し倒れ，救急車の中で心肺停止となり，投与 57 日目に死亡が確認された。当該被験者は，2007 年に胸腹部大動脈瘤切迫破裂にて置換術，2010 年に上行～下行大動脈グラフト置換術を施行しており，その後も胸部大動脈瘤拡大が観察され，大動脈瘤の発現しやすい体質又は状態（遺伝，動脈硬化，高血圧，血管脆弱化など）であったと考えられた。また，2008 年には出血性胃潰瘍の既往もあり，もともと胃の血管についても脆弱であったことが推測された。その後 2008 年より透析を導入しているが，一般的に透析により動脈血管の石灰化，動脈硬化などを誘発することが知られており，当該被験者は更に血管の硬化並びに脆弱化が進んでいた可能性がある。何らかの機序で胃粘膜血管が破れ，大量の吐血をきたしたものと考えられた。2008 年 6 月以後，胃腸障害の臨床症状がなく，症状の発症が突然であったこと，治験薬服用開始から 8 週間が経過しており，かつ治験薬服用中に胃腸障害の臨床症状は確認されなかったことより治験薬との因果関係は否定された。

被験者識別コード　C 10　は 83 歳女性であり，投与 138 日目（治験中止 16 日後）に「心室細動」により死亡した。投与 119 日目に重篤な有害事象「イレウス」が発現し，病態改善に至らず 122 日目に治験中止となった。投与 138 日目（治験中止 16 日後）に突発的な心室細動により死亡に至った。イレウスの経過は遷延していたが，透析直後に発現したことから，透析による負荷そのものが心室細動の誘因となったと考えられ，治験薬との因果関係は否定された。

被験者識別コード　C 24　は，43 歳男性であり，投与 274 日目に「くも膜下出血」を発症した。治験薬内服を開始してから 9 ヵ月程度経過しており，治験期間中に問題となる血圧の変動及びヘモグロビン及びヘマトクリット値の増加は認められていなかった。一方，透析導

入から約 20 年が経過している他，喫煙の習慣もあり，血管の石灰化や脆弱化等が進行し，脳血管が損傷しやすい状態であった可能性が考えられた。また，コントロールは良好であったが合併症「高血圧症」を有しており，加えて自己管理（食事療法及び体重管理）不足が多数認められていることから，くも膜下出血を誘発したことが考えられた。以上より，治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-15　死亡一覧～国内臨床試験

試験番号 被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名 (MedDRA16.0/PT)	発現時期 発現時投与量	程度	重篤度	治験薬の処置	転帰	因果関係
PA1302 C 02	PA21	日本人 男性 57 歳	胃腸出血	投与 56 日目 2250 mg/日	高度	重篤	中止	死亡 (発現 2 日目)	無
PA1302 C 10	PA21	日本人 女性 83 歳	心室細動	投与 138 日目 (治験中止 16 日後) 750 mg/日 a)	高度	重篤	無	死亡 (発現 1 日目)	無
PA1302 C 24	PA21	日本人 男性 43 歳	くも膜下出血	投与 274 日目 1500 mg/日	高度	重篤	中止	死亡 (発現 2 日目)	無

a) 中止時投与量

海外臨床試験の死亡一覧を表 2.7.4.7-13 及び表 2.7.4.7-14 に示した。

海外臨床試験において，死亡は，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 相臨床試験（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%），セベラマー塩酸塩群で 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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

透析患者対象試験における死亡を除く重篤な有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.2-16 に，発現状況を表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に，国内臨床試験における被験者ごとの死亡を除く重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-17～表 2.7.4.2-21 に示した。

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%），死亡を除く重篤な副作用は PA21 群 2 例 3 件（0.4%），セベラマー塩酸塩群 1 例 1 件（1.0%）であり，プラセボ群では認められなかった。

表 2.7.4.2-16　死亡を除く重篤な有害事象及び副作用の発現率～透析患者対象試験

群	PA21			セベラマー塩酸塩			プラセボ		
対象例数	494			105			37		
区分	n	%	件数	n	%	件数	n	%	件数
有害事象	44	8.9	58	5	4.8	5	1	2.7	1
副作用	2	0.4	3	1	1.0	1	0	0.0	0

死亡を除く重篤な有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は，PA21 群「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」（被験者識別コード　B 12　），「イレウス」（被験者識別コード　C 10　），セベラマー塩酸塩群「憩室炎」（被験者識別コード　B 07　）

の計 4 件であった。また，厚生労働大臣に報告した事象は PA21 群の「急性肺水腫」，「うっ血性心不全」及び「イレウス」の計 3 件であった。

被験者識別コード　　B 12　　は，65 歳男性で，投与 51 日目に「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」を発症した。本事象以前に下痢症状があり，水分コントロール状態の悪化による本事象の発現が推測される経緯から，本薬の影響は小さいと考えるものの，本薬の投与により高頻度に発現する下痢が持続したことによる体重減少及びドライウェイト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。

被験者識別コード　　C 10　　は，83 歳女性で，投与 119 日目に「イレウス」を発症した。本被験者は，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の状態にあり，治験開始以前から透析時に腹痛を訴えていたこと，すでに 3 ヵ月以上の服用歴があることを鑑みると治験薬との因果関係は希薄と推定された。しかしながら，本薬が消化管内で作用を示すことを考慮すると，消化器症状については原則として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。

被験者識別コード　B 07　　は，50 歳男性で，投与 3 日目に「憩室炎」を発症した。セベラマー塩酸塩投与で便秘が悪化したことにより本事象が発現したと考え，因果関係は「有」と判断された。

なお，第 I 相臨床試験において，死亡を除く重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-17　死亡を除く重篤な有害事象一覧～第 II 相臨床試験

試験番号 被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名 (MedDRA16.0/PT)	発現時期 発現時投与量	程度	重篤度	治験薬の処置	転帰	因果関係
PA1201 A 03	750 mg	日本人 男性 67 歳	うっ血性心不全	投与 42 日目 750 mg/日	高度	重篤	中止	軽快 (発現 37 日目)	無
			脳梗塞	投与 44 日目 750 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 22 日目)	無
PA1201 A 02	1500 mg	日本人 男性 60 歳	前立腺癌	投与 56 日目 1500 mg/日	軽度	重篤	無	未回復 (発現 57 日目)	無
PA1201 A 18	1500 mg	日本人 女性 73 歳	肝膿瘍	投与 40 日目 1500 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 43 日目)	無
PA1201 A 01	2250 mg	日本人 男性 69 歳	脳幹梗塞	投与 37 日目 2250 mg/日	高度	重篤	中止	軽快 (発現 16 日目)	無
PA1201 A 04	2250 mg	日本人 男性 62 歳	頭蓋内動脈瘤	投与 37 日目 2250 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 57 日目)	無
PA1201 A 15	3000 mg	日本人 男性 82 歳	狭心症	投与 9 日目 3000 mg/日	軽度	重篤	中止	回復 (発現 15 日目)	無
PA1201 A 17	プラセボ	日本人 男性 58 歳	末梢動脈閉塞性疾患	投与 17 日目 プラセボ	中等度	重篤	中止	回復 (発現 9 日目)	無

表 2.7.4.2-18　死亡を除く重篤な有害事象一覧～第 III 相比較臨床試験

試験番号 被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名 (MedDRA16.0/PT)	発現時期 発現時投与量	程度	重篤度	治験薬の処置	転帰	因果関係
PA1301 B 05	PA21	日本人 女性 60 歳	結腸癌	投与 108 日目 750 mg/日	高度	重篤	無	未回復 (発現 69 日目)	無
PA1301 B 09	PA21	日本人 女性 42 歳	腎嚢胞破裂	投与 79 日目 750 mg/日	高度	重篤	無	軽快 (発現 28 日目)	無
PA1301 B 12	PA21	日本人 男性 65 歳	急性肺水腫	投与 51 日目 750 mg/日	高度	重篤	中止	回復 (発現 4 日目)	有
			うっ血性心不全	投与 51 日目 750 mg/日	高度	重篤	中止	回復 (発現 4 日目)	有
PA1301 B 18	PA21	日本人 男性 63 歳	上室性頻脈	投与 21 日目 1500 mg/日	軽度	重篤	無	回復 (発現 2 日目)	無
PA1301 B 20	PA21	日本人 男性 58 歳	肺水腫	投与 64 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 2 日目)	無
PA1301 B 21	PA21	日本人 男性 83 歳	肺炎	投与 38 日目 2250 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 20 日目)	無
PA1301 B 06	セベラマー塩酸塩	日本人 男性 66 歳	胃癌	投与 58 日目 4.5 g/日	中等度	重篤	中止	回復 (発現 1 日目)	無
PA1301 B 07	セベラマー塩酸塩	日本人 男性 50 歳	憩室炎	投与 3 日目 6 g/日	高度	重篤	中止	回復 (発現 13 日目)	有
PA1301 B 10	セベラマー塩酸塩	日本人 男性 68 歳	脳梗塞	投与 32 日目 3 g/日	中等度	重篤	中止	軽快 (発現 23 日目)	無
PA1301 B 13	セベラマー塩酸塩	日本人 女性 67 歳	シャント狭窄	投与 59 日目 3 g/日	軽度	重篤	無	回復 (発現 16 日目)	無
PA1301 B 17	セベラマー塩酸塩	日本人 男性 63 歳	椎間板突出	投与 59 日目 4.5 g/日	中等度	重篤	無	軽快 (発現 61 日目)	無

表 2.7.4.2-19　死亡を除く重篤な有害事象一覧～長期投与試験

試験番号 被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名 (MedDRA16.0/PT)	発現時期 発現時投与量	程度	重篤度	治験薬の処置	転帰	因果関係
PA1302 C 07	PA21	日本人 男性 77 歳	静脈狭窄	投与 140 日目 750 mg/日	軽度	重篤	無	回復 (発現 204 日目)	無
PA1302 C 08	PA21	日本人 女性 76 歳	血腫	投与 347 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 17 日目)	無
			挫傷	投与 347 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 17 日目)	無
PA1302 C 09	PA21	日本人 女性 62 歳	腎盂腎炎	投与 305 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 10 日目)	無
PA1302 C 10	PA21	日本人 女性 83 歳	イレウス	投与 119 日目 750 mg/日	高度	重篤	中止	未回復 (発現 20 日目)	疑い
PA1302 C 11	PA21	日本人 男性 66 歳	意識変容状態	投与 15 日目 1500 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 2 日目)	無
PA1302 C 18	PA21	日本人 男性 64 歳	発熱	投与 109 日目 1500 mg/日	中等度	重篤	休薬	回復 (発現 9 日目)	無
PA1302 C 19	PA21	日本人 女性 38 歳	腎嚢胞出血	投与 96 日目 3000 mg/日	中等度	重篤	中止	回復 (発現 81 日目)	無
PA1302 C 20	PA21	日本人 男性 70 歳	肺の悪性新生物	投与 113 日目 1500 mg/日	軽度	重篤	中止	未回復 (発現 67 日目)	無
PA1302 C 21	PA21	日本人 男性 57 歳	うっ血性心不全	投与 239 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 2 日目)	無
			冠動脈硬化症	投与 261 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 43 日目)	無
PA1302 C 22	PA21	日本人 男性 56 歳	腎嚢胞感染	投与 79 日目 750 mg/日	中等度	重篤	中止	回復 (発現 147 日目)	無
PA1302 C 26	PA21	日本人 女性 51 歳	くも膜下出血	投与 75 日目 1500 mg/日	高度	重篤	中止	軽快 (発現 70 日目)	無
PA1302 C 27	PA21	日本人 男性 64 歳	シャント閉塞	投与 213 日目 1500 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 18 日目)	無
PA1302 C 28	PA21	日本人 男性 63 歳	シャント閉塞	投与 115 日目 2250 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 18 日目)	無
			シャント閉塞	投与 192 日目 2250 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 17 日目)	無
			シャント閉塞	投与 248 日目 2250 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 37 日目)	無
			血腫	投与 332 日目 1500 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 6 日目)	無
PA1302 C 30	PA21	日本人 以外の アジア 人 男性 21 歳	シャント閉塞	投与 221 日目 2250 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 12 日目)	無

表 2.7.4.2-19　死亡を除く重篤な有害事象一覧～長期投与試験

試験番号 被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名 (MedDRA16.0/PT)	発現時期 発現時投与量	程度	重篤度	治験薬の処置	転帰	因果関係
PA1302 C 31	PA21	日本人 女性 65 歳	シャント機能不全	投与 61 日目 1500 mg/日	軽度	重篤	無	回復 (発現 356 日目)	無
PA1302 C 32	PA21	日本人 女性 66 歳	シャント瘤	投与 276 日目 2250 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 21 日目)	無
			シャント瘤	投与 276 日目 2250 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 21 日目)	無
PA1302 C 33	PA21	日本人 男性 69 歳	シャント狭窄	投与 89 日目 750 mg/日	軽度	重篤	無	回復 (発現 7 日目)	無
PA1302 C 34	PA21	日本人 男性 75 歳	シャント狭窄	投与 17 日目 750 mg/日	軽度	重篤	無	回復 (発現 9 日目)	無
PA1302 C 35	PA21	日本人 女性 65 歳	一過性脳虚血発作	投与 338 日目 1500 mg/日	軽度	重篤	中止	回復 (発現 35 日目)	無
PA1302 C 36	PA21	日本人 男性 66 歳	黄斑線維症	投与 212 日目 1500 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 177 日目)	無
			白内障	投与 212 日目 1500 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 177 日目)	無
PA1302 C 37	PA21	日本人 男性 60 歳	網膜出血	投与 142 日目 1500 mg/日	中等度	重篤	無	軽快 (発現 191 日目)	無
			硝子体出血	投与 142 日目 1500 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 35 日目)	無
PA1302 C 41	PA21	日本人 男性 68 歳	狭心症	投与 119 日目 1500 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 3 日目)	無
PA1302 C 42	PA21	日本人 男性 69 歳	シャント機能不全	投与 20 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 3 日目)	無
			シャント機能不全	投与 30 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 7 日目)	無
PA1302 C 44	PA21	日本人 女性 66 歳	狭心症	投与 65 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 30 日目)	無
			シャント機能不全	投与 283 日目 750 mg/日	中等度	重篤	中止	回復 (発現 27 日目)	無
PA1302 C 47	PA21	日本人 男性 42 歳	シャント機能不全	投与 314 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 19 日目)	無
PA1302 C 48	PA21	日本人 男性 64 歳	顎骨嚢胞	投与 284 日目 3000 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 81 日目)	無
PA1302 C 51	PA21	日本人 女性 48 歳	シャント閉塞	投与 118 日目 750 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 4 日目)	無
			第 7 脳神経麻痺	投与 234 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	軽快 (発現 146 日目)	無

表 2.7.4.2-20　死亡を除く重篤な有害事象一覧～腹膜透析患者対象試験

試験番号 被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名 (MedDRA16.0/PT)	発現時期 発現時投与量	程度	重篤度	治験薬の処置	転帰	因果関係
PA1303 D 02	PA21	日本人 女性 72 歳	嘔吐	投与 65 日目 750 mg/日	軽度	重篤	休薬	回復 (発現 2 日目)	無
			下痢	投与 65 日目 750 mg/日	軽度	重篤	休薬	回復 (発現 2 日目)	無
PA1303 D 05	PA21	日本人 男性 71 歳	腹膜炎	投与 15 日目 750 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 11 日目)	無
PA1303 D 06	PA21	日本人 男性 79 歳	鼠径ヘルニア	投与 99 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 132 日目)	無
PA1303 D 08	PA21	日本人 男性 51 歳	腹膜炎	投与 54 日目 1500 mg/日	高度	重篤	無	回復 (発現 15 日目)	無

表 2.7.4.2-21　死亡を除く重篤な有害事象一覧～炭酸カルシウム併用試験

試験番号 被験者識別コード	投与群	人種 性別 年齢	有害事象名 (MedDRA16.0/PT)	発現時期 発現時投与量	程度	重篤度	治験薬の処置	転帰	因果関係
PA1304 E 08	PA21	日本人 男性 65 歳	急性肝炎	投与 28 日目 750 mg/日	中等度	重篤	無	回復 (発現 44 日目)	無

海外臨床試験における被験者ごとの死亡を除く重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-17～表 2.7.4.7-20 に示した。

海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A/5.3.5.1.3）における重篤な有害事象の発現率は，PA21 群 6.3%（8/128 例），セベラマー塩酸塩群 7.7%（2/26 例）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外第 III 相臨床試験（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）における重篤な有害事象の発現率は，PA21 群 26.6%（188/707 例）及びセベラマー炭酸塩群 29.6%（103/348 例）であった。このうち治験薬との因果関係が「有」と判断された事象は，PA21 群「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），セベラマー炭酸塩群「胃腸出血」1 例であった。また，海外第 III 相臨床試験第 2 期における重篤な有害事象の発現率は，PA21 維持用量群 4.4%（2/45 例）及び PA21 低用量群 12.2%（6/49 例）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外臨床薬理試験（鉄吸収）（Q-24120/5.3.3.2.1）において，重篤な有害事象は血液透析患者で 1 例に認められたが，治験薬との因果関係は否定された。

海外薬物相互作用試験（ワルファリン）（PA-DDI-005/5.3.3.4.5）において，重篤な有害事象は 1 例に認められたが，治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験の中止の原因となった有害事象を重要な有害事象と定義した。

2.7.4.2.1.4.1 試験中止状況

透析患者対象試験の PA21 群における中止状況を表 2.7.4.2-22 に，試験別の中止状況を表 2.7.4.2-23 に示した。

透析患者対象試験において，中止例は PA21 群 112 例（22.7%）であり，そのうち有害事象による中止は PA21 群 55 例であった。

第 II 相臨床試験において，中止例は本薬 750 mg 群 2 例（5.1%），1500 mg 群 5 例（13.9%），2250 mg 群 12 例（34.3%），3000 mg 群 21 例（58.3%）及びプラセボ群 7 例（18.9%）であり，そのうち有害事象による中止は 750 mg 群 1 例，1500 mg 群 2 例，2250 mg 群 9 例，3000 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例であった。

第 III 相比較臨床試験において，中止例は PA21 群 14 例（13.0%）及びセベラマー塩酸塩群 18 例（17.1%）であり，そのうち有害事象による中止は PA21 群 7 例及びセベラマー塩酸塩群 10 例であった。

長期投与試験において中止例は 45 例（28.0%）であり，そのうち有害事象による中止は 24 例であった。

腹膜透析患者対象試験において中止例は 8 例（18.2%）であり，そのうち有害事象による中止は 6 例であった。

炭酸カルシウム併用試験において中止例は 5 例（14.3%）であり，そのうち有害事象による中止は認められなかった。

なお，第 I 相臨床試験において中止例は認められなかった。

表 2.7.4.2-22　中止状況～透析患者対象試験

群		PA21 合計	
対象例数		494	
中止状況		n	%
中止	無	382	77.3
	有	112	22.7
中止 理由 （重複集計）	有害事象	55	---
	血清リン濃度上昇	0	---
	血清リン濃度低下	22	---
	補正血清カルシウム濃度上昇	2	---
	補正血清カルシウム濃度低下	7	---
	血清フェリチン上昇	4	---
	その他	31	---

表 2.7.4.2-23　中止状況～試験別

試験		PA1201										PA1301				PA1302		PA1303		PA1304	
群		750mg/日		1500mg/日		2250mg/日		3000mg/日		プラセボ		PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		PA21		PA21	
対象例数		39		36		35		36		37		108		105		161		44		35	
中止状況		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
中止	無	37	94.9	31	86.1	23	65.7	15	41.7	30	81.1	94	87.0	87	82.9	116	72.0	36	81.8	30	85.7
	有	2	5.1	5	13.9	12	34.3	21	58.3	7	18.9	14	13.0	18	17.1	45	28.0	8	18.2	5	14.3
中止理由(重複集計)	有害事象	1	---	2	---	9	---	6	---	2	---	7	---	10	---	24	---	6	---	0	---
	血清リン濃度上昇	0	---	0	---	0	---	0	---	2	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---
	血清リン濃度低下	0	---	2	---	3	---	12	---	0	---	0	---	0	---	4	---	0	---	1	---
	補正血清カルシウム濃度上昇	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	2	---
	補正血清カルシウム濃度低下	0	---	0	---	0	---	1	---	1	---	2	---	3	---	4	---	0	---	0	---
	血清フェリチン上昇	0	---	0	---	0	---	0	---	0	---	1	---	0	---	2	---	0	---	1	---
	その他	1	---	1	---	3	---	3	---	2	---	6	---	5	---	14	---	2	---	1	---

2.7.4.2.1.4.2 重要な有害事象

透析患者対象試験における重篤を除く重要な有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.2-24 に，発現状況を表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26 に示した。

重篤を除く重要な有害事象は PA21 群 41 例 45 件（8.3%），セベラマー塩酸塩群 7 例 9 件（6.7%）及びプラセボ群 1 例 4 件（2.7%）であった。重篤を除く重要な副作用は PA21 群 37 例 40 件（7.5%）及びセベラマー塩酸塩群 6 例 8 件（5.7%）であり，プラセボ群では認められなかった。

いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤を除く重要な有害事象は，「下痢」PA21 群 22 例及びセベラマー塩酸塩群 1 例，「便秘」PA21 群 2 例及びセベラマー塩酸塩群 3 例，「悪心」PA21 群 2 例及びセベラマー塩酸塩群 1 例，「血清フェリチン増加」PA21 群 2 例，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」PA21 群 2 例であり，プラセボ群では認められなかった。これらの事象は，いずれも副作用と判断された。

なお，着色事象による中止として，PA21 群「舌変色」1 例，セベラマー塩酸塩群「変色便」1 例が認められた。

表 2.7.4.2-24　重篤を除く重要な有害事象及び副作用の発現率～透析患者対象試験

群	PA21			セベラマー塩酸塩			プラセボ		
対象例数	494			105			37		
区分	n	%	件数	n	%	件数	n	%	件数
有害事象	41	8.3	45	7	6.7	9	1	2.7	4
副作用	37	7.5	40	6	5.7	8	0	0.0	0

表 2.7.4.2-25　重篤を除く重要な有害事象の発現状況～透析患者対象試験

群	PA21		セベラマー塩酸塩		プラセボ	
対象例数	494		105		37	
PT	n	%	n	%	n	%
全体	41	8.3	7	6.7	1	2.7
下痢	22	4.5	1	1.0	0	0.0
便秘	2	0.4	3	2.9	0	0.0
悪心	2	0.4	1	1.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	0.2	1	1.0	0	0.0
貧血	1	0.2	0	0.0	1	2.7
腹部膨満	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
溶血性貧血	1	0.2	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
耳鳴	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0
肝硬変	0	0.0	1	1.0	0	0.0
食欲減退	0	0.0	1	1.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	1	2.7
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	1	2.7
赤血球数減少	0	0.0	0	0.0	1	2.7

表 2.7.4.2-26　重篤を除く重要な副作用の発現状況～透析患者対象試験

群	PA21		セベラマー塩酸塩		プラセボ	
対象例数	494		105		37	
PT	n	%	n	%	n	%
全体	37	7.5	6	5.7	0	0.0
下痢	22	4.5	1	1.0	0	0.0
便秘	2	0.4	3	2.9	0	0.0
悪心	2	0.4	1	1.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン増加	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	0.2	1	1.0	0	0.0
腹部膨満	1	0.2	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.2	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	1	0.2	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	1	0.2	0	0.0	0	0.0
胃腸の炎症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0
食欲減退	0	0.0	1	1.0	0	0.0

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

透析患者対象試験において，発現率が 2%以上であった Primary SOC 別の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.2-28 に示した。

透析患者対象試験の PA21 群において，有害事象発現率 10%以上の Primary SOC は，「胃腸障害」44.3%，「感染症および寄生虫症」40.7%，「傷害，中毒および処置合併症」21.1%，「筋骨格系および結合組織障害」18.0%，「皮膚および皮下組織障害」14.6%であった。また，副作用発現率 5%以上の Primary SOC は，「胃腸障害」27.9%のみであった。

透析患者対象試験において，本薬に特徴的な事象である Primary SOC「胃腸障害」について，以下に詳細を記載した。また，比較的よくみられた有害事象及び副作用のうち，「軟便・下痢」について詳細を示した。

表 2.7.4.2-27　有害事象発現状況～Primary SOC～透析患者対象試験

群	PA21	
対象例数	494	
Primary SOC	n	%
全体	394	79.8
胃腸障害	219	44.3
感染症および寄生虫症	201	40.7
傷害、中毒および処置合併症	104	21.1
筋骨格系および結合組織障害	89	18.0
皮膚および皮下組織障害	72	14.6
臨床検査	49	9.9
一般・全身障害および投与部位の状態	39	7.9
神経系障害	35	7.1
眼障害	30	6.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29	5.9
血管障害	22	4.5
心臓障害	20	4.0
代謝および栄養障害	15	3.0
精神障害	10	2.0
腎および尿路障害	10	2.0

発現率 2%以上の事象

表 2.7.4.2-28　副作用発現状況～Primary SOC～透析患者対象試験

群	PA21	
対象例数	494	
Primary SOC	n	%
全体	159	32.2
胃腸障害	138	27.9
臨床検査	19	3.8

発現率 2%以上の事象

2.7.4.2.1.5.1 胃腸障害

2.7.4.2.1.5.1.1 透析患者対象試験における胃腸障害

透析患者対象試験の PA21 群において発現率 2%以上であった胃腸障害の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-29 及び表 2.7.4.2-30 に示した。

透析患者対象試験の PA21 群における胃腸障害の有害事象及び副作用の発現率はそれぞれ 44.3%及び 27.9%であった。

発現率 2%以上であった胃腸障害の有害事象は，「下痢」30.8%，「便秘」3.6%，「齲歯」2.6%，「嘔吐」2.4%，「腹部不快感」2.0%であった。また，発現率 2%以上であった胃腸障害の副作用は，「下痢」22.7%，「便秘」2.0%であった。

表 2.7.4.2-29　有害事象発現状況～胃腸障害～透析患者対象試験

対象例数	494	
Primary SOC, PT	n	%
胃腸障害	219	44.3
下痢	152	30.8
便秘	18	3.6
齲歯	13	2.6
嘔吐	12	2.4
腹部不快感	10	2.0

発現率 2%以上の事象

表 2.7.4.2-30　副作用発現状況～胃腸障害～透析患者対象試験

対象例数	494	
Primary SOC, PT	n	%
胃腸障害	138	27.9
下痢	112	22.7
便秘	10	2.0

発現率 2%以上の事象

2.7.4.2.1.5.1.2 第 III 相比較臨床試験における胃腸障害

第 III 相比較臨床試験においていずれかの投与群で発現率 2%以上であった胃腸障害の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-31 及び表 2.7.4.2-32 に示した。

第 III 相比較臨床試験における胃腸障害の有害事象発現率は 38.0 及び 29.5%（PA21 群及びセベラマー塩酸塩群，以下同様），副作用発現率は 24.1 及び 23.8%であった。

いずれかの投与群で発現率 2%以上であった胃腸障害の有害事象は，「下痢」25.0 及び 2.9%，「口内炎」3.7 及び 0.0%，「便秘」1.9 及び 18.1%，「悪心」1.9 及び 2.9%，「腹部不快感」0.9 及び 4.8%，「腹部膨満」0.0 及び 2.9%であった。また，いずれかの投与群で発現率 2%以上であった胃腸障害の副作用は，「下痢」21.3 及び 1.0%，「便秘」0.0 及び 18.1%，「腹部不快感」0.0 及び 2.9%，「腹部膨満」0.0 及び 2.9%であった。

両投与群の胃腸障害の有害事象及び副作用発現率に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-31　有害事象発現状況～胃腸障害～第 III 相比較臨床試験

群	PA21		セベラマー塩酸塩	
対象例数	108		105	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
胃腸障害	41	38.0	31	29.5
下痢	27	25.0	3	2.9
口内炎	4	3.7	0	0.0
便秘	2	1.9	19	18.1
悪心	2	1.9	3	2.9
腹部不快感	1	0.9	5	4.8
腹部膨満	0	0.0	3	2.9

いずれかの群で発現率 2%以上の事象

表 2.7.4.2-32　副作用発現状況～胃腸障害～第 III 相比較臨床試験

群	PA21		セベラマー塩酸塩	
対象例数	108		105	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
胃腸障害	26	24.1	25	23.8
下痢	23	21.3	1	1.0
便秘	0	0.0	19	18.1
腹部不快感	0	0.0	3	2.9
腹部膨満	0	0.0	3	2.9

いずれかの群で発現率 2%以上の事象

2.7.4.2.1.5.1.3 第 II 相臨床試験における胃腸障害

第 II 相臨床試験において PA21 のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた胃腸障害の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-33 及び表 2.7.4.2-34 に示した。

第 II 相臨床試験における胃腸障害の有害事象発現率は 23.1, 19.4, 45.7, 52.8 及び 27.0%（本薬 750 mg 群，1500 mg 群，2250 mg 群，3000 mg 群，プラセボ群の順，以下同様），副作用発現率は 10.3, 13.9, 40.0, 44.4 及び 10.8%であった。

胃腸障害の有害事象において PA21 のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は，「下痢」15.4, 16.7, 37.1, 41.7 及び 18.9%，「便秘」0.0, 2.8, 5.7, 5.6 及び 2.7%，「腹痛」0.0, 0.0, 0.0, 5.6 及び 0.0%，「痔核」0.0, 0.0, 5.7, 0.0 及び 0.0%であった。また，胃腸障害の副作用において PA21 のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は，「下痢」10.3, 11.1, 34.3, 33.3 及び 8.1%,「便秘」0.0, 2.8, 5.7, 2.8 及び 0.0%であった。

PA21 群における胃腸障害の有害事象及び副作用の発現率は用量依存的に増加した。また，本薬の低用量（750 及び 1500 mg 群）ではプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4.2-33　有害事象発現状況～胃腸障害～第 II 相臨床試験

群	有害事象									
	750 mg		1500 mg		2250 mg		3000 mg		プラセボ	
対象例数	39		36		35		36		37	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
胃腸障害	9	23.1	7	19.4	16	45.7	19	52.8	10	27.0
下痢	6	15.4	6	16.7	13	37.1	15	41.7	7	18.9
便秘	0	0.0	1	2.8	2	5.7	2	5.6	1	2.7
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.6	0	0.0
痔核	0	0.0	0	0.0	2	5.7	0	0.0	0	0.0

PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた事象

表 2.7.4.2-34　副作用発現状況～胃腸障害～第 II 相臨床試験

群	副作用									
	750 mg		1500 mg		2250 mg		3000 mg		プラセボ	
対象例数	39		36		35		36		37	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
胃腸障害	4	10.3	5	13.9	14	40.0	16	44.4	4	10.8
下痢	4	10.3	4	11.1	12	34.3	12	33.3	3	8.1
便秘	0	0.0	1	2.8	2	5.7	1	2.8	0	0.0

PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた事象

2.7.4.2.1.5.1.4 比較的よく見られる有害事象（軟便・下痢）における部分集団解析

1)　部分集団解析

透析患者対象試験の PA21 群で認められた「下痢」の詳細を表 2.7.4.2-35 に示した。なお，「下痢」を MedDRA の下層語（LLT）で分類した結果についても示した。

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%（152/494 例），副作用発現率は 22.7%（112/494 例）であった。最高用量別の有害事象発現率は 750 mg/日 27.7%（53/191 例），1500 mg/日 28.8%（47/163 例），2250 mg/日 34.5%（29/84 例）及び 3000 mg/日 41.1%（23/56 例）であった。最高用量別の副作用発現率は 750 mg/日 17.8%（34/191 例），1500 mg/日 22.1%（36/163 例），2250 mg/日 27.4%（23/84 例）及び 3000 mg/日 33.9%（19/56 例）であり，用量依存的な発現率の増加が認められた。

「下痢」は 152 例 200 件発現し，程度は「軽度」185 件，「中等度」15 件であり，高度と判定された事象は認められなかった。下痢の内訳は，LLT「下痢」115 例 134 件，LLT「軟便」54 例 59 件，LLT「下痢増悪」3 例 7 件であった。

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った。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」により投与中止となった被験者は 494 例中 22 例であった。このうち第 II 相臨床試験で投与中止となった被験者は 146 例中 11 例であった。その内訳は，本薬 1500 mg 群 2 例，2250 mg 群 5 例，3000 mg 群 4 例であり，高用量群（2250 mg 群及び 3000 mg 群）で中止例が多く認められた。これは，第 II 相臨床試験は固定用量で実施したため，高用量群では下痢を発現しても減量できなかったためであると考えられた。最低用量から投与開始し，用量調整が可能であった第 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において投与中止となった被験者は 348 例中 11 例であった。

下痢を発現した 152 例 200 件のうち，合併症である便秘の治療に使用している下剤を中止・減量したのは 23 件であった。このうち 20 件で本薬の投与継続中に下痢が回復した。

下痢は投与開始早期及び増量後早期に発現する傾向が認められ，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，多くが投与継続中の早期に回復し，症状が継続した症例や中止例においても，投与終了又は中止後速やかに回復した。

表 2.7.4.2-35　比較的よくみられる有害事象～軟便・下痢

群		PA21							
対象例数		494		494		494		494	
区分		PT:下痢		LLT:下痢		LLT:下痢増悪		LLT:軟便	
因果関係		有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
総発現	発現例数	152	112	115	80	3	2	54	47
	発現率	30.8	22.7	23.3	16.2	0.6	0.4	10.9	9.5
	発現件数	200	152	134	94	7	6	59	52
LLT	下痢	134	94	---	---	---	---	---	---
	下痢増悪	7	6	---	---	---	---	---	---
	軟便	59	52	---	---	---	---	---	---
重症度	軽度	185	139	119	81	7	6	59	52
	中等度	15	13	15	13	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0
発現時期（週）	≤1	76	71	49	44	2	2	25	25
	1< ≤2	10	7	8	6	0	0	2	1
	2< ≤4	32	24	22	15	1	1	9	8
	4< ≤8	27	20	16	10	1	1	10	9
	8< ≤12	11	6	7	4	1	1	3	1
	12< ≤24	16	11	11	6	1	1	4	4
	24< ≤48	25	12	18	8	1	0	6	4
	48<	3	1	3	1	0	0	0	0
発現時投与量の投与開始からの経過週（週）	≤1	107	99	72	65	3	3	32	31
	1< ≤2	20	17	13	11	0	0	7	6
	2< ≤4	16	9	11	4	0	0	5	5
	4< ≤8	20	13	12	7	3	3	5	3
	8< ≤12	9	4	4	1	0	0	5	3
	12< ≤24	15	7	11	4	0	0	4	3
	24< ≤48	11	3	9	2	1	0	1	1
	48<	2	0	2	0	0	0	0	0
転帰	回復	199	152	134	94	6	6	59	52
	未回復	1	0	0	0	1	0	0	0
回復時期 [a)]	治験薬投与中	140	97	105	68	6	6	29	23
	治験薬投与終了又は中止後	59	55	29	26	0	0	30	29
回復までの期間 [a)]（週）（全事象）	≤1	86	44	74	37	4	4	8	3
	1< ≤2	31	27	22	19	1	1	8	7
	2< ≤4	31	30	21	21	1	1	9	8
	4< ≤8	26	26	13	13	0	0	13	13
	8<	25	25	4	4	0	0	21	21
回復までの期間 [a)]（週）(治験薬投与中回復)	≤1	73	35	62	28	4	4	7	3
	1< ≤2	25	21	19	16	1	1	5	4
	2< ≤4	24	23	16	16	1	1	7	6
	4< ≤8	12	12	5	5	0	0	7	7
	8<	6	6	3	3	0	0	3	3
治験薬投与終了又は中止から回復までの期間 [a)]（週）	≤1	55	51	27	24	0	0	28	27
	1< ≤2	4	4	2	2	0	0	2	2
	2< ≤4	0	0	0	0	0	0	0	0
	4< ≤8	0	0	0	0	0	0	0	0
	8<	0	0	0	0	0	0	0	0

a) 転帰が「回復」となった事象のみ対象とし，転帰日が投与終了日以前の場合に治験薬投与中とした
b) 処置が複数行われた場合，以下の基準でより上位の処置として集計した
　治験薬の中止＞治験薬の減量＞治験薬の休薬
c) 処置が「治験薬の中止」となった事象のみ対象とした

表 2.7.4.2-35　比較的よくみられる有害事象～軟便・下痢

群		PA21							
対象例数		494		494		494		494	
区分		PT:下痢		LLT:下痢		LLT:下痢増悪		LLT:軟便	
因果関係		有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
治験薬の処置 b)	治験薬の中止	22	22	18	18	0	0	4	4
	治験薬の減量	12	12	9	9	1	1	2	2
	治験薬の休薬	7	5	6	4	0	0	1	1
	無	159	113	101	63	6	5	52	45
その他の処置	無	80	59	48	30	2	2	30	27
	有	120	93	86	64	5	4	29	25
	併用薬の使用	96	75	69	53	4	3	23	19
	下剤の中止・減量	23	17	17	11	1	1	5	5
	その他の薬剤の中止・減量	8	3	7	2	0	0	1	1
	治験薬の維持	8	8	4	4	0	0	4	4
治験中止時期 c)（週）	≤1	7	7	6	6	0	0	1	1
	1< ≤2	5	5	4	4	0	0	1	1
	2< ≤4	4	4	3	3	0	0	1	1
	4< ≤8	4	4	4	4	0	0	0	0
	8< ≤12	1	1	1	1	0	0	0	0
	12<	1	1	0	0	0	0	1	1

a) 転帰が「回復」となった事象のみ対象とし，転帰日が投与終了日以前の場合に治験薬投与中とした
b) 処置が複数行われた場合，以下の基準でより上位の処置として集計した
　治験薬の中止＞治験薬の減量＞治験薬の休薬
c) 処置が「治験薬の中止」となった事象のみ対象とした

2)　排便状況調査

炭酸カルシウム併用試験において，0 週時及び最終評価時の便秘状況及び排便状況の満足度を調査し，その結果を表 2.7.4.2-36 及び表 2.7.4.2-37 に示した。

便秘状況では，便秘で全然困らなかった被験者は 0 週時 15 例から最終評価時 26 例に増加した。このうち，便秘合併例では 0 週時 8 例から最終評価時 14 例に増加した。排便状況の満足度では，排便状況に満足している被験者は 0 週時 21 例から最終評価時 28 例に増加しており，排便状況の満足度は向上した。一方，下痢発現例においても PA21 の服薬は継続可能であり，排便状況の満足度は低下しておらず，本薬で認められた下痢は排便状況の満足度に悪影響を与えるものではないと考えられた。

表 2.7.4.2-36　便秘状況～炭酸カルシウム併用試験

		全然困らなかった	あまり困らなかった	少し困った	かなり困った	大変困った
全体 N=35	0 週時	15	14	2	4	0
	最終評価時	26	5	2	2	0
便秘合併例 N=22	0 週時	8	10	0	4	0
	最終評価時	14	4	2	2	0
下痢発現例 N=14	0 週時	9	3	1	1	0
	最終評価時	11	1	1	1	0

※排便状況（便秘状況）：過去 1 週間のうち，便秘で困ったことはありましたか？
1.全然困らなかった，2.あまり困らなかった，3.少し困った，4.かなり困った，5.我慢できないくらい困った

表 2.7.4.2-37　排便状況の満足度～炭酸カルシウム併用試験

		大変満足している /満足している	どちらとも 言えない	不満である /大変不満である
全体 N=35	0 週時	21	8	6
	最終評価時	28	5	2
便秘合併例 N=22	0 週時	11	6	5
	最終評価時	17	4	1
下痢発現例 N=14	0 週時	9	3	2
	最終評価時	10	2	2

※排便状況の満足度：現在の排便状況に満足していますか？
1.大変満足している，2.満足している，3.どちらとも言えない，4.不満である，5.大変不満である

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

被験者ごとの重篤な有害事象一覧は 5.3.7.3 に，重要な有害事象は被験者ごとの有害事象一覧 5.3.7.2 に記載しており，参照先の添付資料番号を一覧中にあわせて記載した。また，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の詳細は，各添付資料（治験総括報告書）の「12.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」の項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

透析患者対象試験，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）における臨床検査値の評価について検討した。

2.7.4.3.1 臨床検査値の有害事象

2.7.4.3.1.1 透析患者対象試験における臨床検査値の有害事象

透析患者対象試験における有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 に示した。また，有害事象及び副作用の程度別集計をそれぞれ表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示した。

透析患者対象試験における臨床検査値の有害事象のうち，PA21 群で発現率 2%以上の検査項目は「血清フェリチン増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」各 2.0%（10/494 例）であった。

透析患者対象試験における臨床検査値の副作用のうち，PA21 群で発現率 2%以上の検査項目はなかった。

2.7.4.3.1.2 第 I 相臨床試験における臨床検査値の有害事象

第 I 相臨床試験（PA1101/5.3.3.1.1）における有害事象及び副作用発現状況を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

第 I 相臨床試験における臨床検査値の有害事象のうち，PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた検査項目は，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（250 mg/回群 0 例，500 mg/回群 2 例，1000 mg/回群 1 例及びプラセボ群 0 例），「便潜血陽性」（250 mg/回群 1 例，500 mg/回群 2 例，1000 mg/回群 1 例及びプラセボ群 1 例）であった。

第 I 相臨床試験における臨床検査値の副作用のうち，PA21 のいずれかの群で 2 例以上に認められた検査項目はなかった。

2.7.4.3.2 注目すべき臨床検査値

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）における臨床検査値の要約統計量（0 週時及び最終評価時）を表 2.7.4.7-22～表 2.7.4.7-68 に示した。

本薬は，有効成分に酸化水酸化鉄（III）を含有することから，血清フェリチン，TSAT 及びヘモグロビンについて以下に詳述した。また，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ることから [3)]，肝機能検査について検討した。さらに，セベラマー塩酸塩で懸念されているアシドーシスのリスク評価のため，血清 Cl 及び重炭酸イオンについて検討した。

2.7.4.3.2.1 血清フェリチン

第 III 相比較臨床試験における血清フェリチンの測定値の推移を表 2.7.4.3-1 に示した。血清

フェリチン（平均値±標準偏差）は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ 0 週時 92.40±124.25 及び 102.20±126.69 ng/mL，12 週時 130.20±130.48 及び 80.32±92.26 ng/mL，最終評価時 135.48±144.23 及び 93.08±118.83 ng/mL，中央値は 0 週時 42.5 及び 56.1 ng/mL，12 週時 90.3 及び 50.5 ng/mL，最終評価時 90.0 及び 52.8 ng/mL であり，PA21 群で上昇傾向が認められた。

長期投与試験における血清フェリチンの測定値の推移を表 2.7.4.3-2 及び図 2.7.4.3-1 に，変化量の推移を表 2.7.4.3-3 に，最高用量別の測定値の推移を表 2.7.4.7-21 及び図 2.7.4.3-2 に示した。血清フェリチン（平均値±標準偏差）は，0 週時 71.07±83.29 ng/mL，28 週時 152.68±102.23 ng/mL，52 週時 179.30±129.07 ng/mL，最終評価時 172.89±145.99 ng/mL，中央値は 0 週時 42.4 ng/mL，28 週時 128.5 ng/mL，52 週時 139.5 ng/mL，最終評価時 130.0 ng/mL であり，投与開始から 24 週にかけて上昇傾向を認め，その後，顕著な変動なく推移した。また，最高用量が高い集団では低い集団に比較して高値を示した。

腹膜透析患者対象試験における血清フェリチンの測定値の推移を表 2.7.4.3-4 に示した。血清フェリチン（平均値±標準偏差）は，0 週時 99.36±82.67 ng/mL，12 週時 190.86±104.10 ng/mL，治療期最終評価時 170.29±107.94 ng/mL，28 週時 269.04±113.30 ng/mL，継続投与期最終評価時 273.91±113.13 ng/mL，中央値は 0 週時 86.3 ng/mL，12 週時 169.0 ng/mL，治療期最終評価時 157.5 ng/mL，28 週時 260.0 ng/mL，継続投与期最終評価時 263.0 ng/mL であり，投与開始から 22 週にかけて上昇傾向を認め，その後一定の推移を示した。

炭酸カルシウム併用試験における血清フェリチンの測定値の推移を表 2.7.4.3-5 に示した。血清フェリチン（平均値±標準偏差）は，0 週時 104.68±102.14 ng/mL，12 週時 100.04±81.39 ng/mL，最終評価時 120.17±127.45 ng/mL，中央値は 0 週時 57.5 ng/mL，12 週時 62.3 ng/mL，最終評価時 73.8 ng/mL であり，上昇傾向は認められなかった。

治験期間を通して，血液透析患者の血清フェリチンは腹膜透析患者に比較して低い値であった。これは，血液透析患者では，血液透析時の回路内残血により血液を喪失する影響などが考えられた。また，炭酸カルシウム併用試験で血清フェリチンの上昇が認められなかったのは，大部分の被験者が PA21 の開始用量で投与継続したことが理由のひとつであると考えられた。

血清フェリチンが 800 ng/mL を超えたため中止基準に該当し，治験中止となった被験者は 4 例（長期投与試験 2 例，第 III 相比較臨床試験及び炭酸カルシウム併用試験各 1 例）であった。被験者識別コード　B 19　は，投与 2 週時に 882 ng/mL となり治験中止となったが，0 週時より 635 ng/mL と高値であり，異常変動に該当しないと判断された。被験者識別コード　C 30　は投与 32 週時，被験者識別コード　C 34　は投与 24 週時に中止基準に該当し，いずれも有害事象と判断された。被験者識別コード　E 08　は，投与 4 週時に中止基準に該当し有害事象と判断されたが，「急性肝炎」に伴う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。また，「血清フェリチン増加」の有害事象により投与中止となったのは 2 例（被験者識別コード：　C 34　，　D 01　）であった。被験者識別コード　D 01　は，血清フェリチンが 800 ng/mL を超えていなかったものの，医師の判断で投与中止となった。有害事象として「血清フェリチン増加」が 494 例中 10 例（2.0%）（第 II 相臨床試験本薬 750 mg 群及び 1500 mg 群各 1 例，第 III 相比較臨床試験 PA21 群 1 例，長期投与試験 3 例，腹膜透析患者対象試験 3 例，炭酸カルシウム併用試験 1 例）認められた。このうち副作用と判定されたのは 7 例（1.4%）であった。鉄過剰によると考えられる有

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。

表 2.7.4.3-1　血清フェリチンの測定値～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.4-1）

単位: ng/mL

群	週	N	Mean	SD	Min	Q1[a)]	Median	Q3[b)]	Max
PA21	-3	108	108.25	139.38	4.8	23.5	54.8	136.5	692.0
	0	108	92.40	124.25	3.6	19.3	42.5	113.5	635.0
	2	105	105.42	135.20	9.0	33.4	59.5	112.0	882.0
	4	103	98.47	108.72	12.8	37.3	62.3	108.0	583.0
	6	101	108.96	114.31	15.5	42.3	68.0	120.0	593.0
	8	97	109.90	110.34	15.8	44.3	69.0	132.0	588.0
	10	96	121.23	126.20	14.9	44.3	78.2	138.5	601.0
	12	93	130.20	130.48	15.0	47.0	90.3	138.0	643.0
	最終評価時	108	135.48	144.23	14.2	47.2	90.0	139.0	854.0
セベラマー塩酸塩	-3	105	112.22	137.26	2.8	24.7	67.7	133.0	720.0
	0	105	102.20	126.69	4.5	20.0	56.1	129.0	710.0
	2	99	97.27	104.43	4.9	20.5	60.6	127.0	509.0
	4	97	93.25	99.77	4.1	24.4	55.4	128.0	522.0
	6	93	86.93	86.01	3.7	19.6	58.7	119.0	458.0
	8	90	84.52	93.82	3.1	18.6	53.8	112.0	485.0
	10	89	83.88	98.10	4.4	20.7	50.8	103.0	488.0
	12	87	80.32	92.26	1.0	24.2	50.5	101.0	424.0
	最終評価時	105	93.08	118.83	1.0	24.8	52.8	103.0	593.0

a) Q1: 25%点

b) Q3: 75%点

表 2.7.4.3-2　血清フェリチンの測定値～長期投与試験

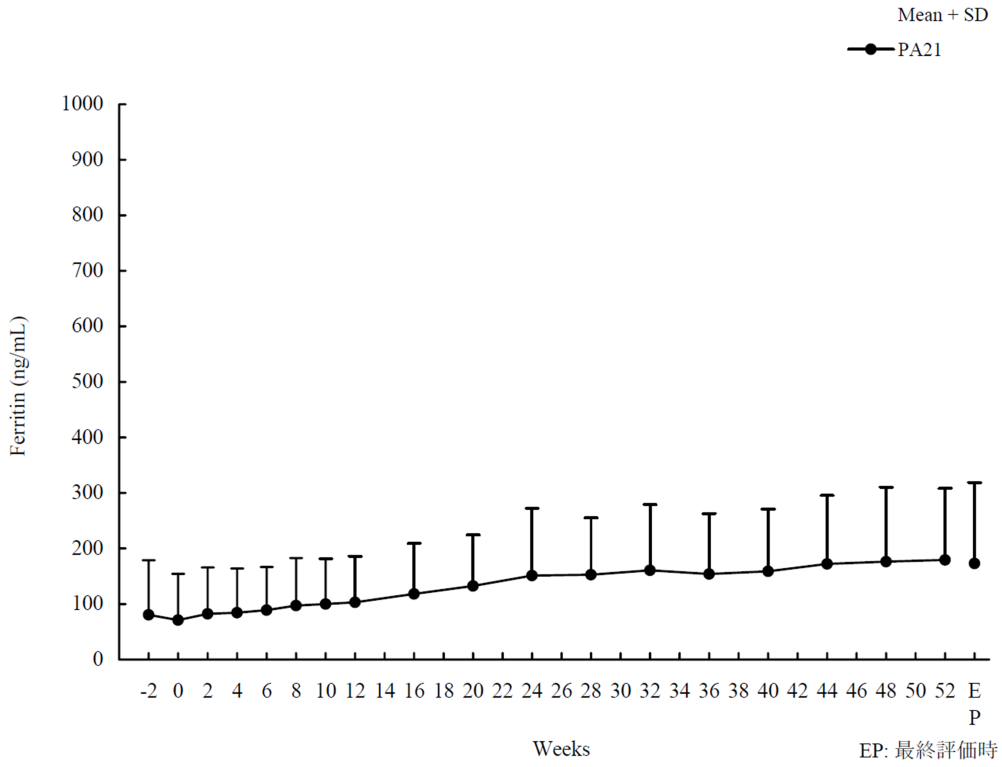
（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.4-1）

単位: ng/mL

週	N	Mean	SD	Min	Q1[a)]	Median	Q3[b)]	Max
-2	161	80.42	98.50	7.8	22.3	44.1	98.0	686.0
0	161	71.07	83.29	5.0	20.8	42.4	92.9	490.0
2	158	82.16	83.55	10.6	30.3	49.7	100.0	510.0
4	154	84.23	79.75	11.2	36.2	57.5	106.0	499.0
6	150	88.89	77.75	12.1	38.1	67.6	122.0	503.0
8	146	97.17	85.61	12.5	39.0	69.0	123.0	569.0
10	146	99.91	81.57	14.4	41.6	73.2	135.0	451.0
12	142	102.88	82.98	12.2	44.2	74.7	136.0	546.0
16	140	118.13	90.72	15.2	55.9	100.0	158.5	623.0
20	137	132.36	91.73	18.4	70.7	108.0	166.0	550.0
24	130	151.20	120.92	17.7	76.1	120.0	185.0	818.0
28	126	152.68	102.23	19.2	76.3	128.5	194.0	550.0
32	124	160.77	118.19	19.9	86.6	133.0	206.0	803.0
36	121	154.04	108.90	16.9	81.2	132.0	202.0	604.0
40	122	158.95	111.65	23.3	80.3	117.5	223.0	565.0
44	120	172.27	123.02	18.9	80.8	139.5	239.5	597.0
48	118	176.36	133.80	22.7	73.2	132.0	250.0	680.0
52	116	179.30	129.07	16.0	79.9	139.5	258.0	609.0
最終評価時	161	172.89	145.99	15.2	73.7	130.0	245.0	890.0

a) Q1: 25%点

b) Q3: 75%点



週	-2	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終評価時
N	161	161	158	154	150	146	146	142	140	137	130	126	124	121	122	120	118	116	161

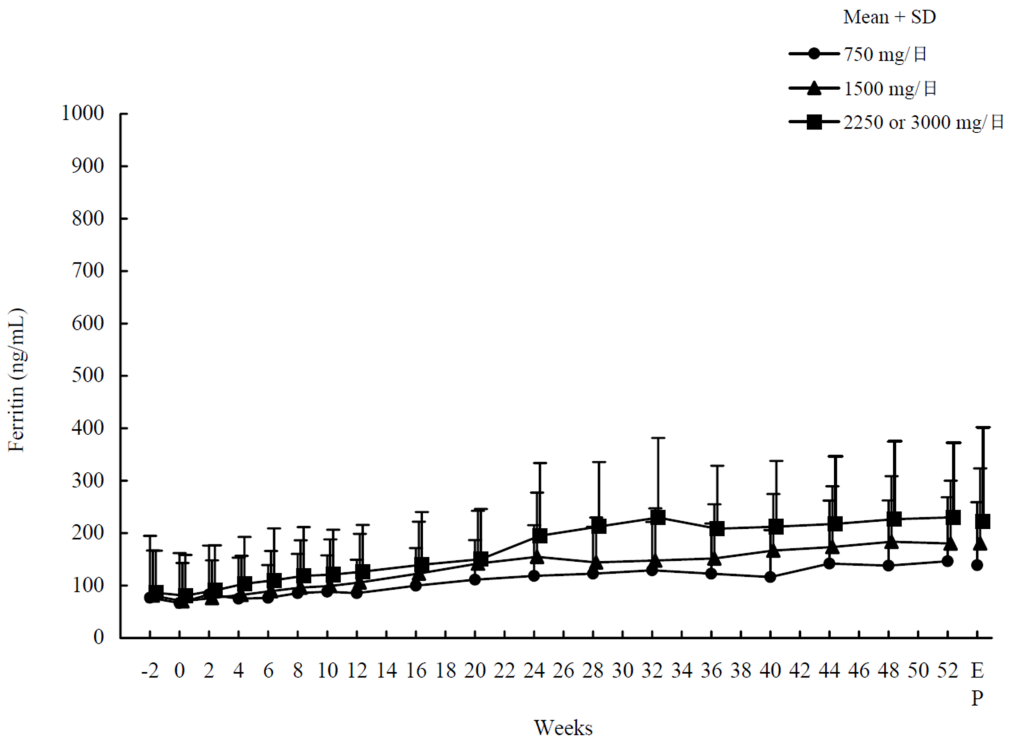
図 2.7.4.3-1　血清フェリチンの測定値の推移～長期投与試験

表 2.7.4.3-3　血清フェリチンの変化量～長期投与試験

単位: ng/mL

週	N	Mean	SD	Min	Q1[a)]	Median	Q3[b)]	Max
2	158	10.54	25.68	-60.0	0.5	8.0	19.5	199.0
4	154	15.24	28.90	-71.0	4.9	14.5	29.0	162.0
6	150	19.02	41.95	-163.0	3.4	17.0	37.1	210.0
8	146	27.60	50.15	-145.0	5.6	21.9	48.0	239.9
10	146	30.34	58.16	-194.0	10.2	24.6	50.8	375.9
12	142	35.45	66.26	-214.0	6.3	28.1	60.3	308.9
16	140	51.03	76.56	-271.0	7.0	34.2	86.9	296.6
20	137	63.95	88.14	-292.0	17.7	53.1	99.3	470.0
24	130	80.54	117.50	-316.0	21.9	60.4	110.8	800.0
28	126	82.49	100.31	-313.0	23.0	74.0	129.8	430.7
32	124	90.11	110.34	-309.0	19.8	73.2	139.2	664.0
36	121	83.37	100.58	-315.0	20.8	64.0	133.3	494.7
40	122	88.82	106.69	-353.9	26.8	69.0	137.8	457.7
44	120	101.40	114.32	-321.0	30.0	76.7	158.7	542.7
48	118	105.01	124.20	-347.4	27.2	81.4	158.7	551.7
52	116	107.23	121.79	-362.2	34.9	83.4	182.0	558.7
最終評価時	161	101.81	136.21	-362.2	22.0	68.6	152.4	817.0

a) Q1: 25%点
b) Q3: 75%点



EP: 最終評価時

週	最高用量	-2	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終評価時
N	750	65	65	62	59	58	56	56	54	53	51	46	46	45	45	45	44	44	43	65
	1500	61	61	61	60	59	57	57	55	54	55	54	50	49	48	48	48	47	46	61
	2250 or 3000	35	35	35	35	33	33	33	33	33	31	30	30	30	28	29	28	27	27	35

図 2.7.4.3-2　血清フェリチンの測定値の推移～最高用量別～長期投与試験

表 2.7.4.3-4　血清フェリチンの測定値～腹膜透析患者対象試験

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.4-1）

単位: ng/mL

期	週	N	Mean	SD	Min	Q1[a)]	Median	Q3[b)]	Max
治療期	観察期開始時	44	118.63	87.22	11.2	46.1	87.9	168.0	315.0
	0	44	99.36	82.67	11.8	38.0	86.3	125.5	367.0
	2	44	125.29	115.62	19.4	47.7	85.8	160.0	528.0
	4	42	121.91	88.28	13.5	59.0	97.0	173.0	418.0
	6	39	140.01	99.23	33.2	61.7	123.0	190.0	393.0
	8	38	153.20	107.96	20.8	81.5	125.5	199.0	599.0
	10	37	181.09	105.92	35.6	98.2	153.0	250.0	425.0
	12	37	190.86	104.10	36.2	115.0	169.0	253.0	461.0
	最終評価時	44	170.29	107.94	13.5	86.6	157.5	243.0	461.0
継続投与期	14	23	201.33	93.49	46.5	138.0	207.0	243.0	391.0
	16	23	212.75	105.45	73.5	168.0	193.0	233.0	516.0
	18	23	243.03	101.10	68.5	164.0	258.0	327.0	433.0
	20	22	241.37	101.67	83.2	168.0	226.0	303.0	461.0
	22	22	268.75	101.67	93.4	200.0	252.0	346.0	446.0
	24	22	250.69	93.18	95.1	185.0	230.0	323.0	414.0
	26	22	255.50	94.94	124.0	179.0	246.5	286.0	438.0
	28	22	269.04	113.30	77.9	185.0	260.0	303.0	492.0
	最終評価時	23	273.91	113.13	77.9	185.0	263.0	367.0	492.0
投与後	最終評価時	44	214.60	124.65	13.5	117.0	194.0	291.5	492.0

a) Q1: 25%点

b) Q3: 75%点

表 2.7.4.3-5　血清フェリチンの測定値～炭酸カルシウム併用試験

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.4-1）

単位: ng/mL

週	N	Mean	SD	Min	Q1[a)]	Median	Q3[b)]	Max
-2	35	109.71	94.86	8.3	35.2	81.8	168.0	396.0
0	35	104.68	102.14	7.3	27.7	57.5	146.0	428.0
2	35	117.77	104.30	16.8	35.4	88.8	187.0	443.0
4	33	224.14	679.77	20.9	39.9	67.5	204.0	3980.0
6	32	108.67	89.37	9.3	35.8	80.0	159.5	364.0
8	31	110.70	93.21	23.3	31.3	72.7	192.0	352.0
10	31	99.89	80.92	25.2	37.8	66.5	165.0	305.0
12	30	100.04	81.39	22.3	38.0	62.3	164.0	280.0
最終評価時	35	120.17	127.45	22.3	38.2	73.8	183.0	702.0

a) Q1: 25%点

b) Q3: 75%点

2.7.4.3.2.2 TSAT

TSAT の推移を表 2.7.4.3-6～表 2.7.4.3-9 及び図 2.7.4.3-3 に示した。第 III 相比較臨床試験では，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ 0 週時 22.89±9.50（平均値±標準偏差，以下同様）及び 23.31±10.20%，12 週時 30.70±13.35 及び 22.05±9.61%，最終評価時 29.86±13.51 及び

22.09±9.96%であった。長期投与試験では，0 週時 23.17±9.14%, 28 週時 30.94±9.96%, 52 週時 30.12±10.20%, 最終評価時 30.03±10.57%であった。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%, 治療期最終評価時 36.51±14.76%, 28 週時 41.47±14.53%, 継続投与期最終評価時 40.90±14.46%であった。炭酸カルシウム併用試験では，0 週時 24.39±7.76%, 12 週時 28.01±8.48%, 最終評価時 27.72±8.27%であった。いずれの試験においても TSAT は投与 2 週にかけ上昇傾向を示し，その後は一定に推移した。

表 2.7.4.3-6　TSAT～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.4-2）

単位: %

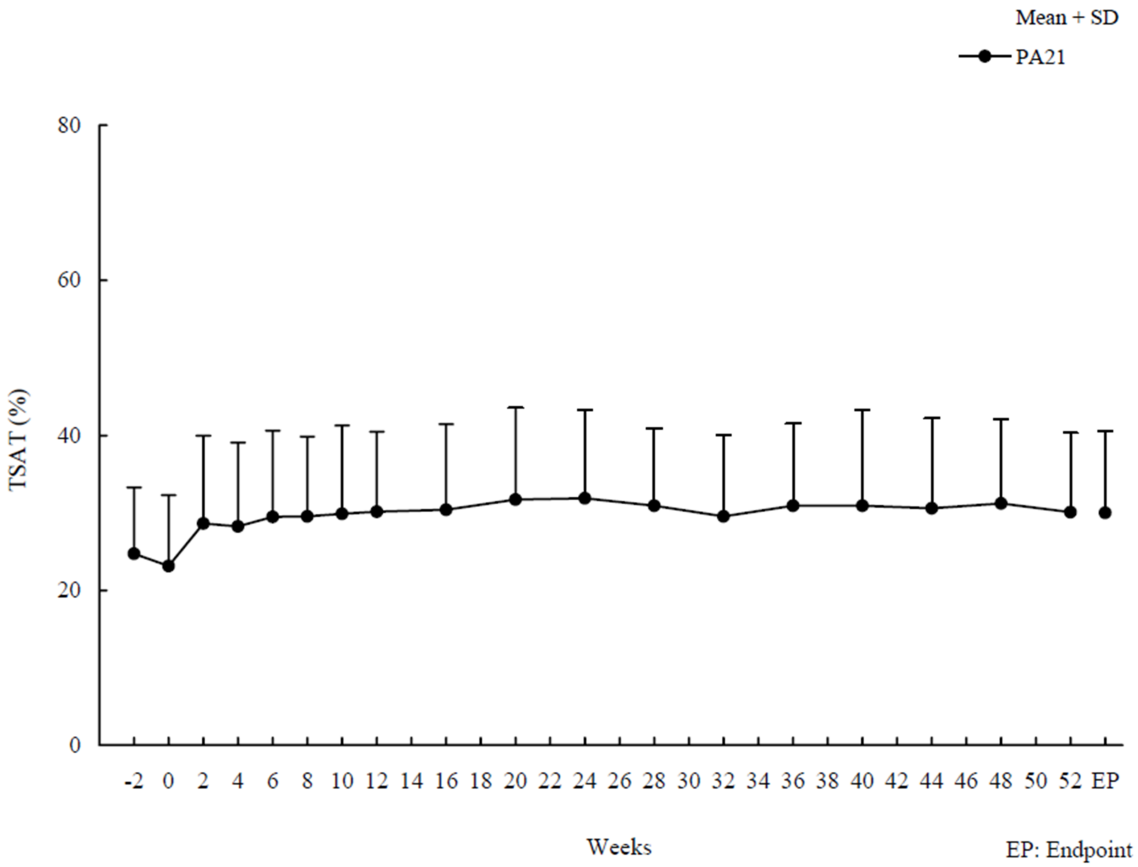
群	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21	-3	108	22.93	9.25	5.0	22.1	48.1
	0	108	22.89	9.50	5.9	21.9	51.9
	2	105	29.01	12.15	6.2	27.8	87.9
	4	103	29.16	11.00	7.8	29.0	59.3
	6	101	28.86	10.73	8.1	27.3	60.5
	8	97	27.92	10.46	6.9	27.1	58.1
	10	96	30.67	11.94	10.4	28.0	62.4
	12	93	30.70	13.35	6.5	28.4	85.9
	最終評価時	108	29.86	13.51	6.5	27.7	85.9
セベラマー塩酸塩	-3	105	24.10	10.49	5.7	22.3	50.0
	0	105	23.31	10.20	6.6	21.6	50.3
	2	99	22.76	9.80	6.0	21.3	49.3
	4	97	21.81	9.66	4.9	20.7	46.0
	6	93	21.84	9.39	4.9	20.3	43.7
	8	90	21.67	9.54	5.1	20.4	56.0
	10	89	21.11	8.56	5.0	19.3	40.3
	12	87	22.05	9.61	5.7	20.5	54.4
	最終評価時	105	22.09	9.96	5.7	20.1	54.4

表 2.7.4.3-7　TSAT～長期投与試験

（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.4-2）

単位: %

週	N	Mean	SD	Min	Median	Max
-2	161	24.75	8.54	10.0	23.8	48.3
0	161	23.17	9.14	8.0	21.9	61.4
2	158	28.66	11.30	9.6	27.4	85.6
4	154	28.27	10.80	11.8	26.5	74.7
6	150	29.51	11.10	7.8	28.4	62.7
8	146	29.56	10.31	9.6	28.2	57.9
10	146	29.91	11.37	11.7	26.9	85.1
12	142	30.17	10.32	11.1	28.0	60.3
16	140	30.43	11.01	8.3	30.0	69.0
20	137	31.74	11.83	11.5	29.2	84.1
24	130	31.91	11.41	10.7	30.0	73.1
28	126	30.94	9.96	10.5	29.9	66.7
32	124	29.58	10.42	10.3	28.5	63.5
36	121	30.95	10.63	12.4	31.4	80.4
40	122	30.95	12.40	8.7	30.6	86.0
44	120	30.61	11.64	9.7	29.4	87.5
48	118	31.24	10.80	12.1	30.0	61.8
52	116	30.12	10.20	8.6	28.9	74.2
最終評価時	161	30.03	10.57	7.8	28.6	74.2



Weeks	-2	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	Endpoint
N	161	161	158	154	150	146	146	142	140	137	130	126	124	121	122	120	118	116	161

図 2.7.4.3-3　TSAT の推移～長期投与試験

表 2.7.4.3-8　TSAT～腹膜透析患者対象試験

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.4-2）
単位: %

期	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max
治療期	観察期開始時	44	31.59	10.51	13.3	32.7	50.0
	0	44	32.02	10.96	13.5	29.3	60.6
	2	44	31.53	11.80	10.4	29.4	62.8
	4	42	33.82	14.40	10.8	30.9	67.2
	6	39	34.93	11.75	17.0	34.3	62.3
	8	38	37.18	16.51	17.0	33.6	81.4
	10	37	35.01	12.44	18.7	33.7	79.1
	12	37	38.41	14.91	14.1	36.1	87.6
	最終評価時	44	36.51	14.76	14.1	32.3	87.6
継続投与期	14	23	40.63	13.72	21.0	39.1	88.3
	16	23	41.81	17.57	15.1	38.1	81.9
	18	23	42.00	16.74	19.9	37.0	87.4
	20	22	36.67	16.86	13.0	32.6	86.4
	22	22	41.98	15.31	20.2	41.2	85.9
	24	22	36.13	12.58	16.1	35.5	62.3
	26	22	35.08	9.71	18.1	35.4	61.0
	28	22	41.47	14.53	15.8	42.8	87.7
	最終評価時	23	40.90	14.46	15.8	42.4	87.7
投与後	最終評価時	44	37.69	15.13	15.8	37.2	87.7

表 2.7.4.3-9　TSAT～炭酸カルシウム併用試験

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.4-2）
単位: %

週	N	Mean	SD	Min	Median	Max
-2	35	23.64	6.99	8.6	24.0	39.6
0	35	24.39	7.76	8.6	24.2	38.7
2	35	26.01	8.17	14.2	25.2	55.3
4	32	25.57	7.45	6.9	24.9	39.8
6	32	27.79	8.73	1.8	26.6	50.5
8	31	28.09	9.19	15.1	26.9	55.6
10	31	27.95	9.47	12.1	27.3	63.7
12	30	28.01	8.48	16.7	26.1	50.5
最終評価時	35	27.72	8.27	15.3	26.2	50.5

2.7.4.3.2.3 ヘモグロビン

ヘモグロビンの測定値の推移を表 2.7.4.3-10, 表 2.7.4.3-12, 図 2.7.4.3-4, 表 2.7.4.3-14 及び表 2.7.4.3-15 に，静注鉄剤の併用状況を表 2.7.4.3-11 及び表 2.7.4.3-13 に示した。また，長期投与試験における ESA 投与量の推移を図 2.7.4.3-5～図 2.7.4.3-7 に示した。

第 III 相比較臨床試験において，ヘモグロビン（平均値±標準偏差）は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群でそれぞれ 0 週時 10.55±0.97 及び 10.64±0.97 g/dL, 12 週時 11.39±1.18 及び 10.26±0.91 g/dL, 最終評価時 11.41±1.25 及び 10.31±0.89 g/dL であり，PA21 群で増加傾向が認め

られた。投与後の各時期の静注鉄剤使用率は，PA21 群 1.0～2.9%，セベラマー塩酸塩群 3.9～12.6%であり，セベラマー塩酸塩群に比較して PA21 群では使用率は低かった。

長期投与試験において，ヘモグロビンは，0 週時 10.50±0.82 g/dL, 28 週時 10.97±1.13 g/dL, 52 週時 11.04±1.01 g/dL, 最終評価時 11.03±1.20 g/dL であり，12 週時にかけ増加傾向を認め，その後一定の推移を示した。ESA 投与量は，減少する傾向が認められた。本薬投与後の各時期の静注鉄剤使用率は 0.0～3.2%であった。

腹膜透析患者対象試験において，ヘモグロビンは，0 週時 11.03±1.07 g/dL, 12 週時 11.66±1.17 g/dL, 治療期最終評価時 11.60±1.11 g/dL, 28 週時 11.35±0.94 g/dL, 継続投与期最終評価時 11.30±0.95 g/dL であり，本薬の投与開始から 10 週時にかけ増加傾向を認め，その後一定の推移を示した。

炭酸カルシウム併用試験において，ヘモグロビンは，0 週時 10.61±1.02 g/dL, 12 週時 11.29±1.05 g/dL, 最終評価時 11.22±1.19 g/dL であり，増加傾向が認められた。

透析患者対象試験 5 試験において，有害事象として「ヘモグロビン増加」が 2 例（0.4%）に認められた。また，494 例中 6 例で，ヘモグロビン又はヘマトクリットが増加又はさらなる増加が懸念されたため治験中止となった。被験者識別コード　B 22　は有害事象と判断され，本薬の投与中止後，検査値は緩徐に減少する傾向が認められた。有害事象と判断されなかった 5 例（被験者識別コード：　B 11　，　C 23　，　C 25　，　C 29　，　C 43　）については，検査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，ヘモグロビン又はヘマトクリットの更なる増加を懸念して本薬の投与が中止された。なお，治験中止とされた6 例中 5 例はESA 未投与例であった。

表 2.7.4.3-10　ヘモグロビンの測定値～第 III 相比較臨床試験

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.4-3）

単位: g/dL

群	週	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21	-3	108	10.62	0.99	7.6	10.6	13.2
	0	108	10.55	0.97	7.6	10.4	13.3
	2	105	10.68	0.99	8.4	10.6	13.7
	4	103	10.89	1.10	8.2	10.7	14.3
	6	101	11.07	1.20	8.1	11.0	14.9
	8	97	11.25	1.21	8.3	11.0	15.1
	10	96	11.31	1.23	7.9	11.2	15.3
	12	93	11.39	1.18	8.5	11.2	15.3
	最終評価時	108	11.41	1.25	8.5	11.3	15.8
セベラマー塩酸塩	-3	105	10.81	0.99	8.7	10.7	14.1
	0	104	10.64	0.97	8.4	10.6	13.2
	2	99	10.58	0.98	8.2	10.6	13.1
	4	96	10.58	0.96	8.5	10.6	13.5
	6	93	10.49	0.94	8.3	10.3	13.6
	8	89	10.46	0.94	8.3	10.4	13.9
	10	89	10.35	0.90	8.3	10.2	13.3
	12	87	10.26	0.91	8.1	10.2	13.5
	最終評価時	105	10.31	0.89	8.1	10.3	13.5

表 2.7.4.3-11　静注鉄剤の併用状況～第 III 相比較臨床試験

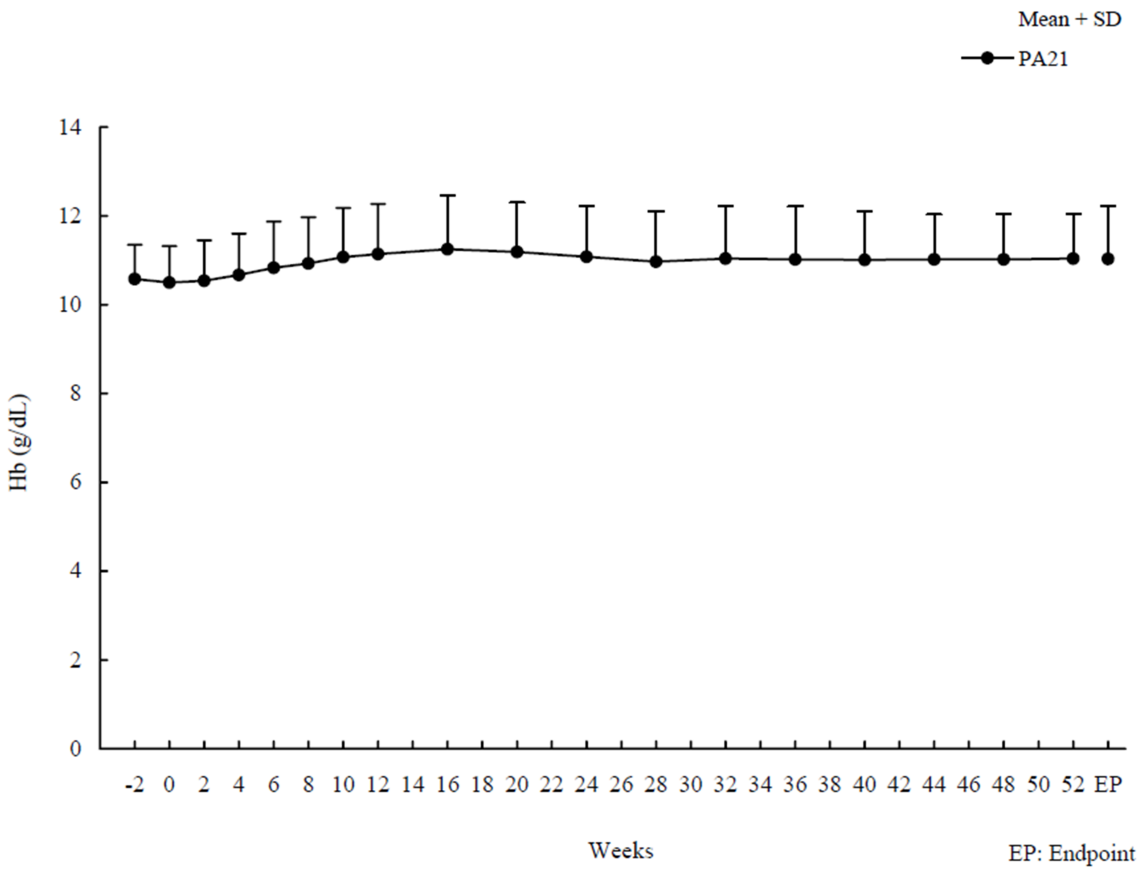
群	週	N	併用無		併用有	
			n	%	n	%
PA21	-3	108	103	95.4	5	4.6
	-2	107	101	94.4	6	5.6
	-1	108	103	95.4	5	4.6
	0	108	104	96.3	4	3.7
	1	106	103	97.2	3	2.8
	2	105	102	97.1	3	2.9
	3	103	100	97.1	3	2.9
	4	103	100	97.1	3	2.9
	5	101	99	98.0	2	2.0
	6	101	99	98.0	2	2.0
	7	99	97	98.0	2	2.0
	8	97	96	99.0	1	1.0
	9	96	95	99.0	1	1.0
	10	95	93	97.9	2	2.1
	11	95	93	97.9	2	2.1
	12	93	91	97.8	2	2.2
	最終評価時	106	104	98.1	2	1.9
セベラマー塩酸塩	-3	105	100	95.2	5	4.8
	-2	105	100	95.2	5	4.8
	-1	105	101	96.2	4	3.8
	0	105	103	98.1	2	1.9
	1	103	99	96.1	4	3.9
	2	99	93	93.9	6	6.1
	3	97	90	92.8	7	7.2
	4	97	89	91.8	8	8.2
	5	95	85	89.5	10	10.5
	6	93	86	92.5	7	7.5
	7	91	83	91.2	8	8.8
	8	90	83	92.2	7	7.8
	9	89	80	89.9	9	10.1
	10	89	79	88.8	10	11.2
	11	88	77	87.5	11	12.5
	12	87	76	87.4	11	12.6
	最終評価時	103	92	89.3	11	10.7

表 2.7.4.3-12　ヘモグロビンの測定値～長期投与試験

（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.4-3）

単位: g/dL

週	N	Mean	SD	Min	Median	Max
-2	161	10.58	0.77	8.8	10.5	12.8
0	161	10.50	0.82	8.4	10.6	12.4
2	158	10.54	0.91	7.1	10.6	12.6
4	154	10.67	0.93	8.5	10.7	13.4
6	150	10.83	1.04	7.9	10.8	14.0
8	146	10.93	1.04	8.3	10.9	14.3
10	146	11.07	1.11	8.6	11.1	14.1
12	142	11.14	1.13	8.6	11.1	14.5
16	139	11.25	1.21	7.9	11.3	14.9
20	137	11.19	1.11	7.5	11.1	14.8
24	129	11.08	1.13	8.7	10.9	14.6
28	125	10.97	1.13	7.7	10.8	14.3
32	124	11.04	1.19	7.9	10.9	14.7
36	121	11.02	1.20	8.3	10.9	14.9
40	121	11.01	1.08	9.0	10.8	14.4
44	120	11.02	1.01	8.9	10.9	14.0
48	118	11.02	1.03	8.7	11.1	14.2
52	115	11.04	1.01	8.8	11.0	14.1
最終評価時	161	11.03	1.20	7.1	11.0	14.3



Weeks	-2	0	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	Endpoint
N	161	161	158	154	150	146	146	142	139	137	129	125	124	121	121	120	118	115	161

図 2.7.4.3-4　ヘモグロビンの測定値の推移～長期投与試験