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

2.7.6　個々の試験のまとめ

キッセイ薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験（PA1101） 4
2.7.6.2 健康男女を対象とした海外第 I 相臨床試験（VIT-CI-01/2） 13
2.7.6.3 海外臨床薬理試験（鉄吸収）（Q-24120） 21
2.7.6.4 海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム）（PA-DDI-001） 27
2.7.6.5 海外薬物相互作用試験（フロセミド）（PA-DDI-002） 35
2.7.6.6 海外薬物相互作用試験（オメプラゾール）（PA-DDI-003） 41
2.7.6.7 海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）（PA-DDI-004） 49
2.7.6.8 海外薬物相互作用試験（ワルファリン）（PA-DDI-005） 56
2.7.6.9 血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験（PA1201） 65
2.7.6.10 血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験（PA1301） 103
2.7.6.11 血液透析患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A） 141
2.7.6.12 血液透析及び腹膜透析患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A） 153
2.7.6.13 血液透析患者を対象とした長期投与試験（PA1302） 184
2.7.6.14 腹膜透析患者を対象とした第 III 相臨床試験（PA1303） 234
2.7.6.15 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） 261
2.7.6.16 血液透析及び腹膜透析患者を対象とした海外長期投与試験（PA-CL-05A/PA-CL-05B） 282

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験（PA1101）

添付資料 5.3.3.1.1

健康成人男性を対象として，PA21 1 回 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを単回経口投与したときの安全性について検討した。また，PA21 1 回 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを 1 日 3 回，7 日間反復経口投与したときの安全性について検討した。

治験の概要（治験総括報告書「2.概要」）を表 2.7.6.1-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，症例数設定の根拠，被験者背景，薬力学的評価項目及び安全性の主な結果を表 2.7.6.1-2～表 2.7.6.1-6 及び図 2.7.6.1-1～図 2.7.6.1-8 に示した。なお，本治験は PA21 1 回用量で示した。

本治験の結果，検討したいずれの用法・用量においても臨床的に問題となる所見は認められず，本薬の忍容性は良好であることが確認された。

表 2.7.6.1-1　概要（PA1101/5.3.3.1.1）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
キッセイ薬品工業株式会社</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
PA21 の健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（薬剤番号：101～104）
（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（薬剤番号：301～310）
（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
健康成人男性を対象として，PA21 を単回経口投与したときの安全性について検討する。また，同様に，1 日 3 回，7 日間反復経口投与したときの安全性について検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
PA21 1 回 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与する。また，同一被験者において，1 回 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 7 日間反復経口投与する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
被験者数を表 1 に示した。
1)　目標症例数：各ステップ 10 例（最大 40 例）
2)　登録症例数：30 例
3)　解析対象症例数：

表 1　被験者数
<table>
<tr><th>群</th><th>治験薬投与例</th><th>完了例</th><th>薬力学的評価項目解析対象集団</th><th>安全性解析対象集団</th></tr>
<tr><td>1.25 g 群</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td>2.5 g 群</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td>5 g 群</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

診断及び組み入れ基準：
本治験の参加に文書で同意の得られた健康な成人男性のうち，以下の選択基準を満たし，かつ除外基準に抵触しない被験者を対象とする。
1. 選択基準
事前検査時（治験薬投与前 28 日以内）に以下の選択基準を満たすことを確認する。
1) 年齢 20 歳以上 35 歳以下（同意取得時）の健康な日本人男性
2) BMI[#]：18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満
Body Mass Index = 体重〔kg〕/（身長〔m〕）^{2}
2. 除外基準
・事前検査時（治験薬投与前 28 日以内）に確認する事項
1) 診察及び諸検査（生理学的検査，12 誘導心電図及び臨床検査）において異常所見（たとえば，臨床検査値が基準値を逸脱していた場合など）があり，治験責任医師が臨床上問題ありと判断した者
2) 特殊検査（HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒血清反応，HIV 抗原・抗体）が陽性であった者
3) 薬物アレルギーの既往がある者
4) 1 日平均純アルコールで 40 g を超えるアルコールを毎日摂取している常習飲酒者
5) 尿中乱用薬物検査が陽性であった者
6) 治験薬投与前 28 日以内に行われる 2 回の便検査において，1 回でも潜血の陽性が認められた者
7) 胃腸疾患の既往がある者（外科的処置を含む）
8) 開腹手術の既往がある者
・治験薬投与前までに確認する事項
9) 治験薬投与前 12 週間以内に喫煙又はニコチンパッチ／ガムを摂取した者
10) 治験薬投与前 1 週間以内に他の薬剤を使用した者
11) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者
12) 治験薬投与前 4 週間以内に 200 mL，16 週間以内に 400 mL を超えるような採血（全血，血漿成分又は血小板成分献血など）を行った者
13) 治験薬投与前 1 週間以内に疲労，筋肉痛を伴う過度の運動を行った者
14) その他，治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適格と判断された者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 1.25 g 錠；1 錠中に PA21 を 1.25 g（鉄（III）として 250 mg 相当）含有する茶色のチュアブル錠（Lot No.：[redacted]）
2) PA21 プラセボ錠；1 錠中に PA21 を 0 g を含有する茶色のチュアブル錠（Lot No.：[redacted]）
用法・用量：
投与量及び投与方法を表 2 に示した。
PA21 1 回 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与する。また，同一被験者において，1 回 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 7 日間反復経口投与する。

1) 治験薬投与 1 日目（Day 1）
朝空腹時に，単回経口投与する。
2) 治験薬投与 2～3 日目（Day 2～3）
未投与
3) 治験薬投与 4～10 日目（Day 4～10）
1 日 3 回，毎食直前（食事摂取開始前 30 秒以内）に反復経口投与する。なお，昼及び夕の投与時刻は，朝投与時刻を基点とし，5 及び 10 時間後とする。

表 2　投与量及び投与方法

ステップ	1 回投与量	1 日投与量	1 日投与錠数	投与方法				被験者数（例）	
				スケジュール	朝	昼	夕	PA21 群	プラセボ群
1	1.25 g	1.25 g	1.25 g 錠 1 錠	1 日目	○	－	－	8	2
		（0～24 時間までの安全性評価）		2～3 日目	－	－	－		
		3.75 g	1.25 g 錠 3 錠	4～10 日目	○	○	○		
ステップ移行判定									
2	2.5 g	2.5 g	1.25 g 錠 2 錠	1 日目	○	－	－	8	2
		（0～24 時間までの安全性評価）		2～3 日目	－	－	－		
		7.5 g	1.25 g 錠 6 錠	4～10 日目	○	○	○		
ステップ移行判定									
3	5 g	5 g	1.25 g 錠 4 錠	1 日目	○	－	－	8	2
		（0～24 時間までの安全性評価）		2～3 日目	－	－	－		
		15 g	1.25 g 錠 12 錠	4～10 日目	○	○	○		

投与期間：
単回及び 7 日間

評価基準：
1) 安全性
(1) 有害事象の発現状況（Primary SOC(MedDRA 器官別大分類)別，PT(MedDRA 基本語)別）
(2) 副作用の発現状況（Primary SOC(MedDRA 器官別大分類)別，PT(MedDRA 基本語)別）
(3) 生理学的検査（血圧，脈拍数，体温）
(4) 体重
(5) 12 誘導心電図
(6) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，鉄関連検査，血液凝固関連検査，ビタミン関連検査，内分泌学的検査，尿検査，血清（カルシウム，リン，鉄）及び尿（カルシウム，リン），便検査）
2) 薬力学的評価項目
(1) 血清（カルシウム，リン，鉄）
(2) 尿（カルシウム，リン）

統計手法：
1) 安全性
群ごとの有害事象及び副作用の発現状況の頻度集計（Primary SOC 別及び PT 別）を行う。また，被験者ごとの有害事象の発現や生理学的検査，臨床検査などの経時的な推移を示す。さらに，生理学的検査値及び臨床検査値の推移は，測定時期ごとに各検査項目の測定値の要約統計量（尿定性検査については各測定時点の頻度集計）を算出する。
2) 薬力学的評価項目
血清（カルシウム，リン，鉄）及び尿（カルシウム，リン）について，群ごとに各時点の測定値の要約統計量を算出する。

要約・結論：
1) 薬力学的評価項目の結果：
(1) PA21 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを空腹時に単回経口投与，及び 1 日 3 回毎食直前に 7 日間反復経口投与したときの血清カルシウム濃度，血清リン濃度及び血清鉄濃度は，いずれの本薬群においてもプラセボ群とほぼ同様の推移を示し，本薬投与に起因した変化は認められなかった。
(2) PA21 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを空腹時に単回経口投与，及び 1 日 3 回毎食直前に 7 日間反復経口投与したときの尿中カルシウム排泄量は，いずれの本薬群においてもプラセボ群とほぼ同様の推移を示し，本薬投与に起因した変化は認められなかった。
(3) PA21 1.25, 2.5, 5 g 又はプラセボを空腹時に単回経口投与，及び 1 日 3 回毎食直前に 7 日間反復経口投与したときの尿中リン排泄量は，1 日 3 回投与により，プラセボ群と比較して本薬の用量に依存した排泄量の低下傾向が認められた。
2) 安全性の結果：
(1) 有害事象発現例数は，PA21 1.25 g 群 5/8 例（62.5%），2.5 g 群 7/8 例（87.5%），5 g 群 6/8 例（75.0%）及びプラセボ群 4/6 例（66.7%）であった。PA21 投与群のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は，「腹痛」（1.25 g 群 0 例 0 件，2.5 g 群 2 例 3 件，5 g 群 1 例 3 件及びプラセボ群 0 例 0 件），「下痢」（1.25 g 群 1 例 1 件，2.5 g 群 3 例 3 件，5 g 群 5 例 11 件及びプラセボ群 3 例 3 件），「変色便」（1.25 g 群 2 例 2 件，2.5 g 群 3 例 3 件，5 g 群 3 例 5 件及びプラセボ群 0 例 0 件），「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」（1.25 g 群 0 例 0 件，2.5 g 群 2 例 2 件，5 g 群 1 例 1 件及びプラセボ群 0 例 0 件），「便潜血陽性」（1.25 g 群 1 例 1 件，2.5 g 群 2 例 2 件，5 g 群 1 例 1 件及びプラセボ群 1 例 1 件）であった。
(2) 副作用発現例数は，PA21 1.25 g 群 2/8 例（25.0%），2.5 g 群 3/8 例（37.5%），5 g 群 4/8 例（50.0%）及びプラセボ群 0/6 例（0.0%）であった。PA21 投与群のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は，「下痢」（1.25 g 群 0 例 0 件，2.5 g 群 2 例 2 件，5 g 群 3 例 8 件及びプラセボ群 0 例 0 件），「変色便」（1.25 g 群 2 例 2 件，2.5 g 群 3 例 3 件，5 g 群 3 例 5 件及びプラセボ群 0 例 0 件）であった。
(3) 本治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。
(4) 本治験において，重篤な有害事象及び重要な有害事象（治験中止の原因となった有害事象）は認められなかった。
(5) いずれの本薬群においても，臨床的に問題となる臨床検査値及び生理学的検査値の変動は認められなかった。また，臨床的に問題となる 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。
3) 結論：
健康成人男性を対象として，PA21 1.25, 2.5 又は 5 g 単回経口投与，並びに PA21 3.75, 7.5 又は 15 g/日，1 日 3 回 7 日間反復経口投与した結果，いずれの用法・用量においても，臨床的に問題となる所見は認められず，本薬の忍容性は良好であることが確認された。

報告書の日付：
（西暦）[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.1-2　用法・用量の設定根拠

海外第 I 相試験（VIT-Cl-01/2）において，健康成人男性へ 1 回用量 1.25～5 g, 1 日投与量として 3.75～12.5 g を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与が実施され，用量に依存した臨床的に問題となる副作用及び重篤な副作用も認められず，本薬の忍容性が確認されていることを踏まえ，本治験の用法・用量として 1 回 1.25, 2.5 及び 5 g, 1 日 1 回単回投与及び 1 日 3 回 7 日間反復投与を設定した。なお，本治験の実施に際しては，1 回 1.25 g, 1 日 1 回単回投与から検討を開始し，安全性を確認後，同一被験者を対象に 1 日 3 回 7 日間の反復経口投与を実施することとした。また，次ステップへの移行については，単回及び反復経口投与における安全性を確認後，実施することとした。なお，さらに詳細な検討が必要と判断された場合には，次ステップへの移行手順に従い，1 回投与量 3.75 g のステップ追加を考慮することとした。

表 2.7.6.1-3　症例数設定の根拠

本治験の目標症例数は，検出力計算に基づいて算出されているものではない。第 I 相臨床試験において一般的に用いられる症例数として，各ステップ 10 例の被験者（プラセボ 2 例を含む）を設定した。

表 2.7.6.1-4　被験者背景

（Source: 5.3.3.1.1, Table 11.2-1）

	Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
年齢 (歳)	PA21 1.25 g	8	27.8	4.9	21	29	35
	PA21 2.5 g	8	26.5	3.5	22	27	33
	PA21 5 g	8	24.4	4.2	20	24	33
	プラセボ	6	28.5	3.7	24	29	33
身長 (cm)	PA21 1.25 g	8	170.64	5.59	166.4	169.3	184.0
	PA21 2.5 g	8	171.89	6.06	160.2	172.6	178.7
	PA21 5 g	8	172.26	5.51	162.9	171.5	179.9
	プラセボ	6	170.97	5.08	164.4	170.6	179.2
体重 (kg)	PA21 1.25 g	8	62.34	5.72	56.3	61.6	72.0
	PA21 2.5 g	8	64.84	9.26	53.7	61.9	78.9
	PA21 5 g	8	63.96	7.46	56.0	62.8	77.1
	プラセボ	6	66.12	5.97	59.9	65.2	72.8
BMI (kg/m^2)	PA21 1.25 g	8	21.39	1.40	19.6	21.0	23.5
	PA21 2.5 g	8	21.86	1.98	18.9	21.4	24.8
	PA21 5 g	8	21.53	1.90	19.0	22.1	24.0
	プラセボ	6	22.60	1.60	20.2	22.7	24.4

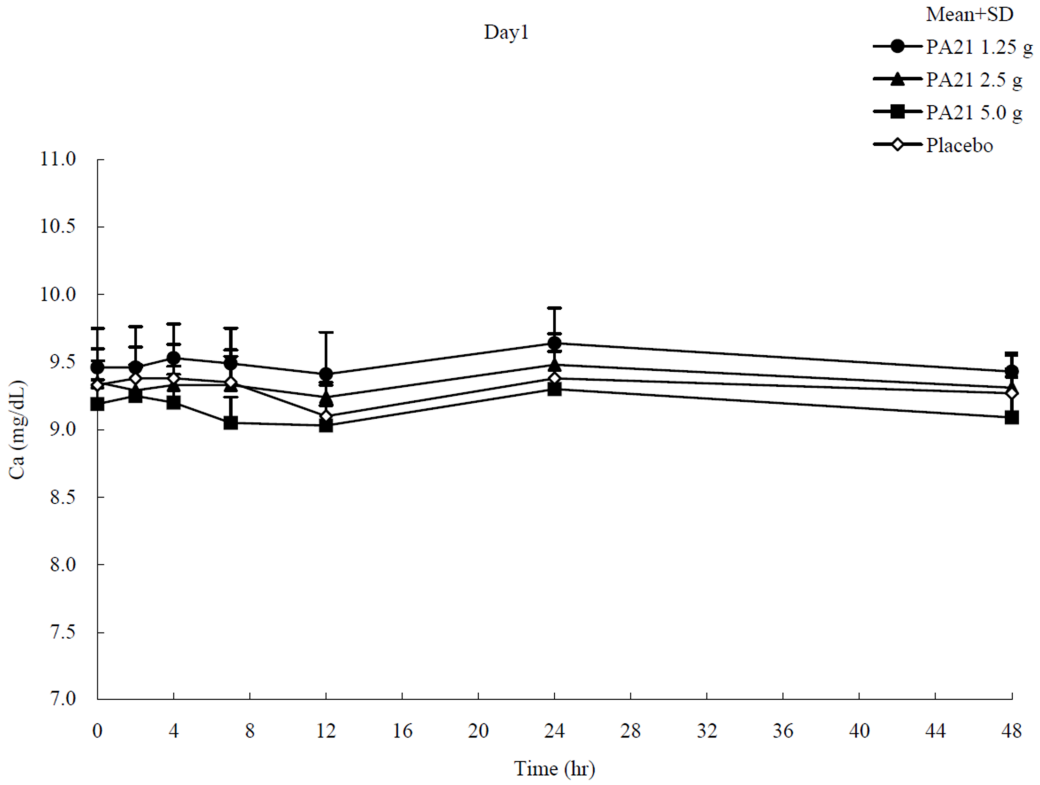


図 2.7.6.1-1　血清カルシウム濃度の推移（Day1）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6

（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-1）

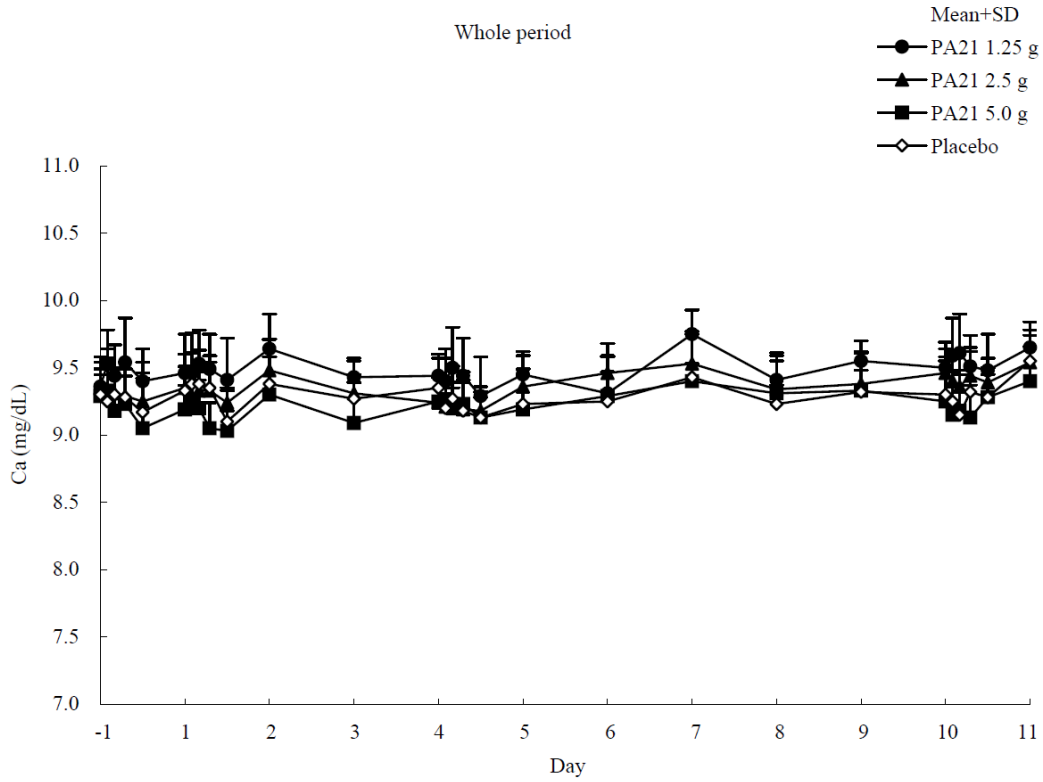


図 2.7.6.1-2　血清カルシウム濃度の推移（Day−1～Day10）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6

（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-7）

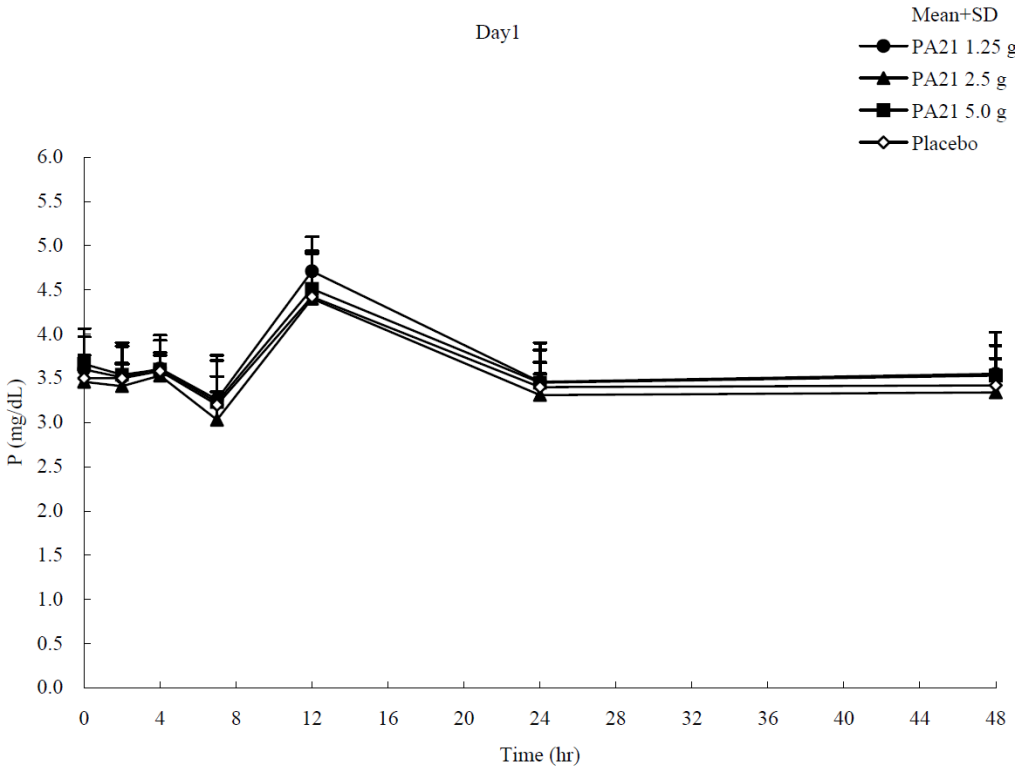


図 2.7.6.1-3　血清リン濃度の推移（Day1）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6
（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-2）

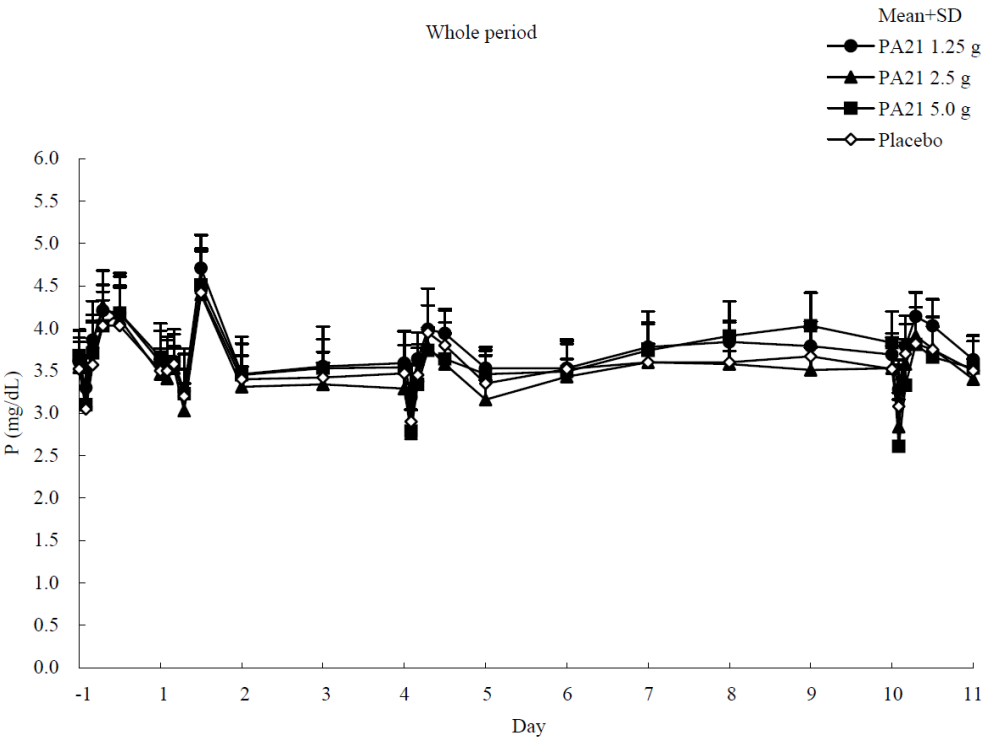


図 2.7.6.1-4　血清リン濃度の推移（Day−1～Day10）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6
（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-8）

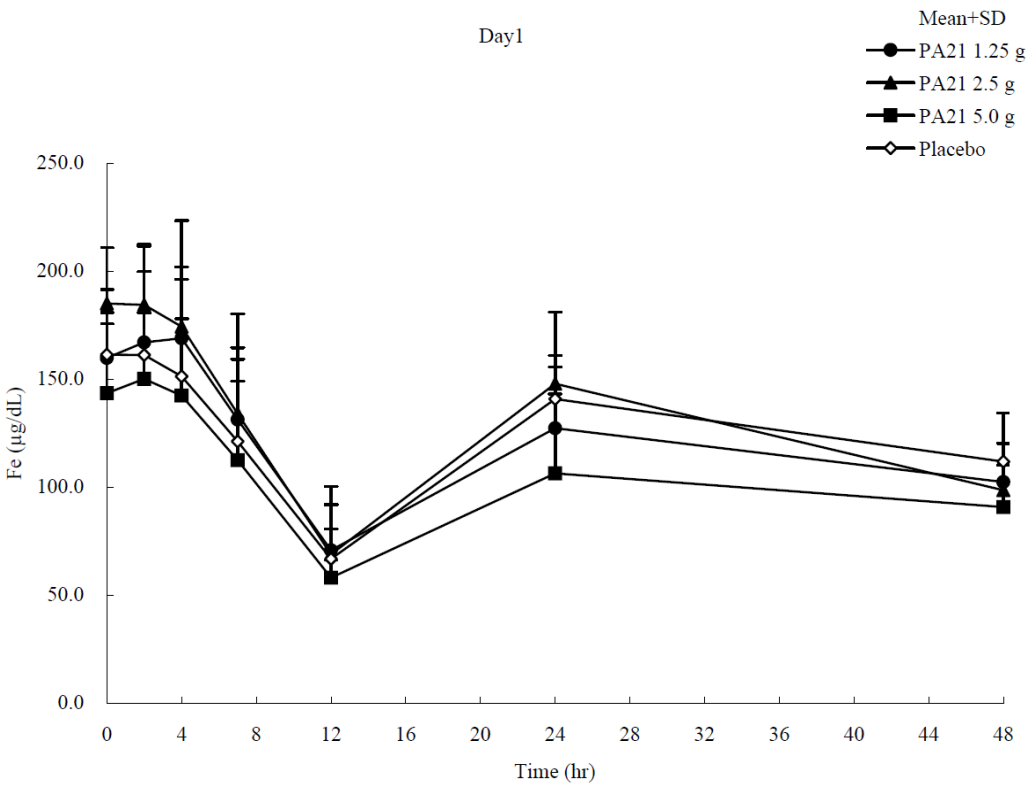


図 2.7.6.1-5　血清鉄濃度の推移（Day1）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6
（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-3）

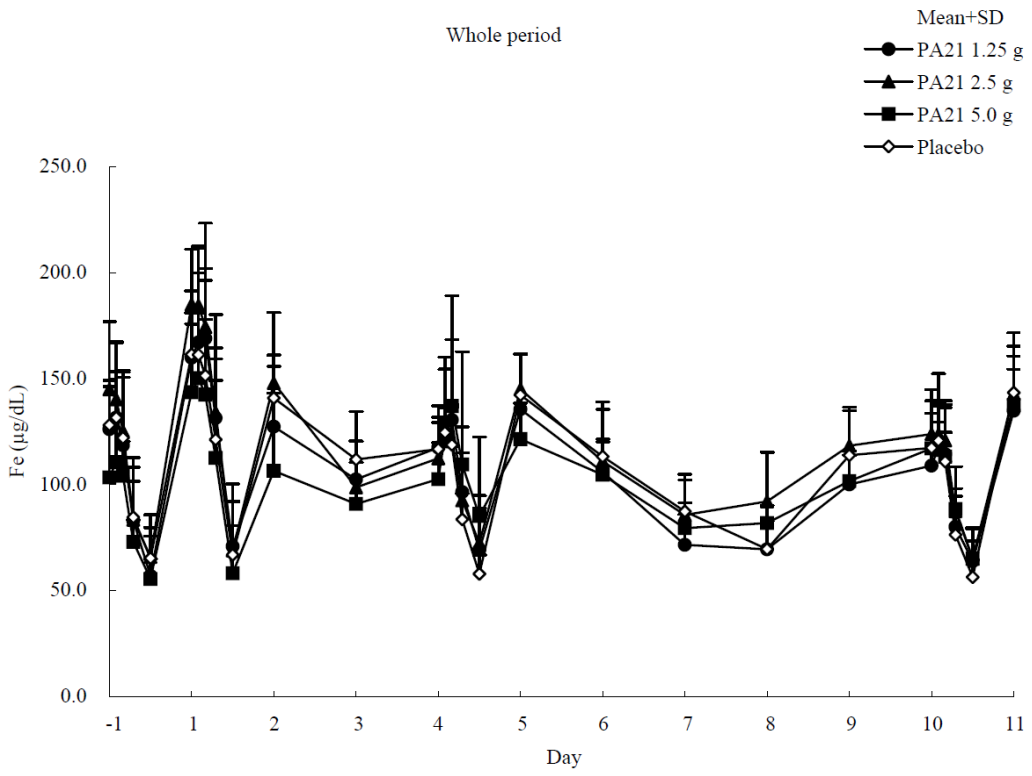


図 2.7.6.1-6　血清鉄濃度の推移（Day−1～Day10）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6
（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-9）

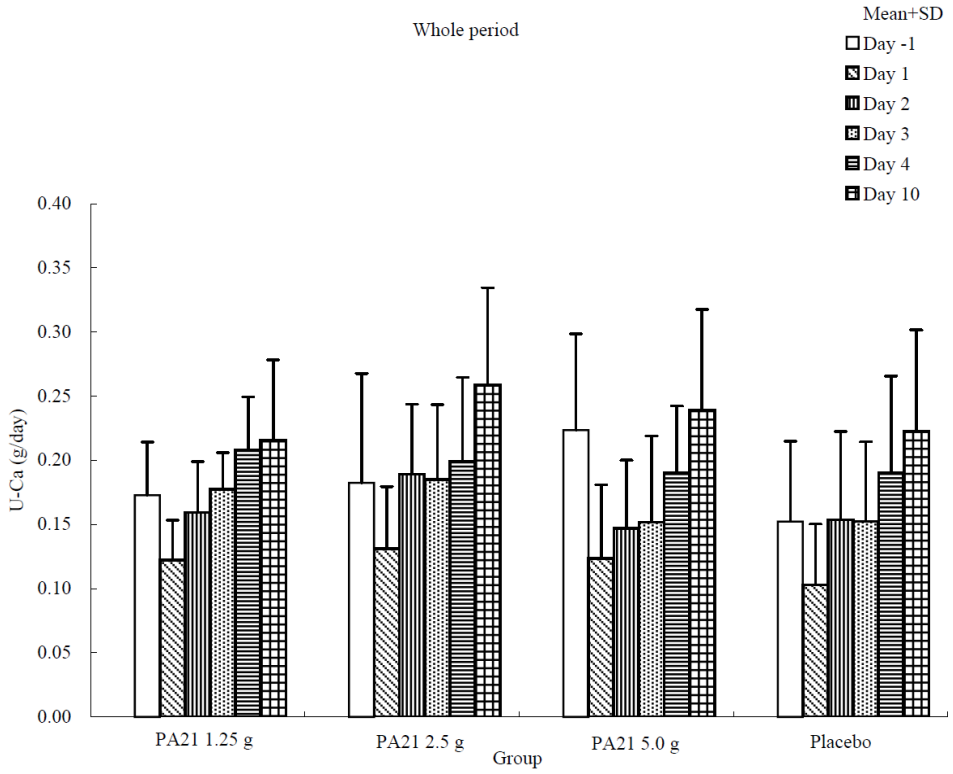


図 2.7.6.1-7　尿中カルシウム排泄量の推移（Day−1～Day10）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6

（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-22）

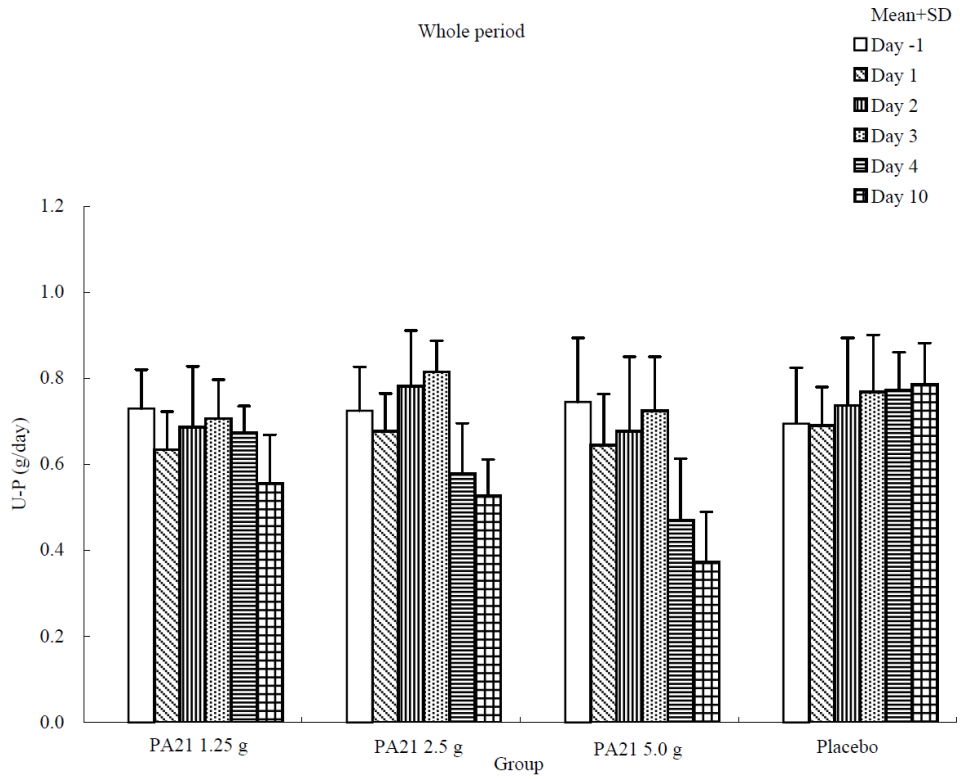


図 2.7.6.1-8　尿中リン排泄量の推移（Day−1～Day10）

PA21 1.25 g N=8, 2.5 g N=8, 5 g N=8, プラセボ N=6

（Source: 5.3.3.1.1, Figure 14.2.1-23）

表 2.7.6.1-5　有害事象の発現状況

（Source: 5.3.3.1.1, Table 12.2-1）

Group	PA21 1.25 g			PA21 2.5 g			PA21 5 g			プラセボ		
N	8			8			8			6		
Primary SOC, PT	Number of events	n	Incidence rate (%)	Number of events	n	Incidence rate (%)	Number of events	n	Incidence rate (%)	Number of events	n	Incidence rate (%)
Total	9	5	62.5	19	7	87.5	23	6	75.0	4	4	66.7
感染症および寄生虫症	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	37.5	13	3	37.5	19	5	62.5	3	3	50.0
腹部膨満	0	0	0.0	2	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	3	2	25.0	3	1	12.5	0	0	0.0
下痢	1	1	12.5	3	3	37.5	11	5	62.5	3	3	50.0
変色便	2	2	25.0	3	3	37.5	5	3	37.5	0	0	0.0
硬便	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0
肛門出血	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
臨床検査	4	2	25.0	5	5	62.5	3	3	37.5	1	1	16.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	2	2	25.0	1	1	12.5	0	0	0.0
C－反応性蛋白増加	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	0	0	0.0
好中球百分率増加	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ球百分率減少	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	1	1	12.5	2	2	25.0	1	1	12.5	1	1	16.7

表 2.7.6.1-6　副作用の発現状況

（Source: 5.3.3.1.1, Table 12.2-2）

Group	PA21 1.25 g			PA21 2.5 g			PA21 5 g			プラセボ		
N	8			8			8			6		
Primary SOC, PT	Number of events	n	Incidence rate (%)	Number of events	n	Incidence rate (%)	Number of events	n	Incidence rate (%)	Number of events	n	Incidence rate (%)
Total	2	2	25.0	8	3	37.5	16	4	50.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	25.0	8	3	37.5	16	4	50.0	0	0	0.0
腹部膨満	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	1	1	12.5	3	1	12.5	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	2	2	25.0	8	3	37.5	0	0	0.0
変色便	2	2	25.0	3	3	37.5	5	3	37.5	0	0	0.0
硬便	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0

2.7.6.2 健康男女を対象とした海外第 I 相臨床試験（VIT-CI-01/2）

添付資料 5.3.3.1.2（参考資料）

健康男女に対して，PA21 を 1 日 3 回，1 日間経口投与したときの安全性について検討した。また，同様に，1 日 3 回，7 日間反復経口投与したときの安全性について検討した。

治験の概要（治験総括報告書「3.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.2-1 に示した。補足情報として，被験者背景，安全性の主な結果を表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示した。

本治験の結果，PA21 3.75～12.5 g の単日及び反復投与は，健康男女において安全であり，忍容性は良好であることが確認された。

表 2.7.6.2-1　概要（VIT-CI-01/2/5.3.3.1.2）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
Vifor
商品名：
未定
有効成分名：
PA21</td><td>各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td>（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
健康男女を対象に経口リン吸着薬 PA21 の安全性及び忍容性を評価する単日及び反復投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2006 年 2 月 23 日
（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：2006 年 7 月 20 日
（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
主要目的：
・健康男女を対象に PA21 の単日及び反復投与の安全性及び忍容性を評価する
副次目的：
・健康男女を対象に血清及び尿中リン濃度に対する PA21 の反復投与の影響を評価する
・健康男女を対象に血清ビタミン（A, D, E 及び K），カルシウム代謝並びに鉄パラメータに対する PA21 の反復投与の影響を評価する</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
本試験は，単施設，無作為化，二重盲検の単日及び反復投与試験であり，理想的には性別の分布が等しい（可能であれば各群に女性 3 例以上）56 例の健康男女を対象として計画した。各群 8 例（PA21 6 例，プラセボ 2 例）の 7 つの投与群を計画し，各群に対して順に PA21 1 日 3 回投与を行うものとした。1 日投与量は，3.75, 5, 7.5, 8.75, 10, 11.25 及び 12.5 g/日であった。単回投与の安全性結果を入手した後は，PA21 の投与を並行して行うことができるものとした。適格な被験者が，−2 日目の朝から 10 日目の朝まで Clinical Pharmacology Research Unit (CPRU)に入院した。すべての投与群で，朝食，昼食及び夕食とともに投与を行い，各投与群の最高用量は，昼食とともに投与した。</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：56 例
2) 登録症例数：57 例
3) 解析対象症例数：
(1) Safety population：57 例（3.75 g 群：6 例，5 g 群：6 例，7.5 g 群：7 例，8.75 g 群：6 例，10 g 群：6 例，11.25 g 群：6 例，12.5 g 群：6 例，プラセボ群：14 例）
(2) Target laboratory population：56 例（3.75 g 群：6 例，5 g 群：6 例，7.5 g 群：6 例，8.75 g 群：6 例，10 g 群：6 例，11.25 g 群：6 例，12.5 g 群：6 例，プラセボ群：14 例）</td></tr>
<tr><td colspan="3">診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1) 年齢 18 歳以上 60 歳以下の健康白人男女
(2) 体重が 45 kg 以上 100 kg 以下，BMI が 18 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下
(3) 既往歴，診察，バイタルサイン，12 誘導心電図及び臨床検査によって全体的に健康と判断された者</td></tr>
</table>

(4) 臨床所見，検査所見，血圧，心拍数及び 12 誘導心電図が正常である者。安全性検査項目（血中）を除き，わずかな基準値からの逸脱は臨床的に重要ではないと判断する。
(5) クレアチニンクリアランスが以下の基準に該当する者
・ 40 歳以下：>80 mL/min
・～50 歳以下：≥72 mL/min
・～60 歳以下：≥64 mL/min
(6) 本試験に参加する資格がある女性：
a) 出産の可能性がない女性（例：月経がなく少なくとも 1 年は月経の閉止した女性，子宮摘出術，卵巣摘出術又は卵管結紮術が確認された女性を含む生理学的に妊娠になりえない女性）
b) 出産の可能性があり，性交中に二重障壁避妊法を使用している女性（例：男性パートナーはコンドームを使用，女性被験者は子宮内避妊器具を使用）。全ての女性被験者は，スクリーニング時に血清妊娠検査で陰性，投与前に尿妊娠検査で陰性でなければならない。
(7) 同意説明文書を理解する能力があり，サインする意思がある者

2) 除外基準
(1) スクリーニング時に以下の臨床検査項目（血液学的検査及び血液生化学的検査）において，基準値からの逸脱が認められる者
・血清リン，カルシウム，ALP，PTH
・血清鉄，フェリチン，トランスフェリン，TSAT，Hb
(2) 貧血，腎機能障害，及び便障害（乳糖不耐性を含む）を引き起こすような胃腸障害などの臨床検査値の変動に影響を及ぼす可能性のある臨床所見を有する者，又は既往のある者
(3) 消化器疾患，持続性の心臓血管疾患，頭蓋内疾患，又は神経学的疾患/精神病を含むその他重要な疾患の既往のある者
(4) 治験薬投与 1 日目前 2 週間以内に薬物治療を受けた被験者，又は CPRU に入室中に治験薬以外を服用した被験者（1 日最大 1000 mg のパラセタモール（アセトアミノフェン）は除く）
(5) 本治験開始前 8 週間以内に他の治験薬を服用した被験者，又は本治験実施中に他の治験薬の服用が予定されている被験者
(6) 過去 8 週間に献血又は同等な失血をした者
(7) 鎮痛薬，アルコール，精神安定剤，オピオイドの慢性乱用の既往を有する被験者，薬物依存の被験者，又は薬剤スクリーニング，アルコール尿検査で陽性の被験者
(8) 適量以上のアルコール摂取（通常の 5%未満のビール 3～4 リットルに相当する，週に 200 g 以上のアルコール）の既往を有する被験者
(9) 薬剤に対してアレルギー反応の既往を有する又はアレルギー反応がある被験者
(10) HIV-1/2 抗体，HBs 抗原及び HCV 抗体検査が陽性の被験者
(11) 1 日 10 本以上又は相当本数の喫煙者
(12) 厳格な菜食主義者
(13) 乳糖不耐症の者
(14) CPRU に入室前過去 7 日間以内に 1 日 3 回以上の排便回数又は下痢の者
(15) 治験薬投与 1 ヵ月前から試験終了までに下剤を服用した者
(16) 適切に協力することができない過去又は疑いがある者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 1.25 g 錠：チュアブル錠（Lot No.：525110B11）
2) プラセボ錠：PA21 1.25 g 錠と識別不能（Lot No.：629000B11）
用法・用量：
表 1 に従い，1 日目及び 3～9 日目（7 日間），食事時に経口投与する。

表 1 投与量及び投与方法

投与群	1 日投与量（g）	1 回投与量（g）			被験者数（例）	
		朝	昼	晩	PA21 群	プラセボ群
1	3.75	1.25	1.25	1.25	6	2
2	5	1.25	2.5	1.25	6	2
3	7.5	2.5	2.5	2.5	6	2
4	8.75	2.5	3.75	2.5	6	2
5	10	2.5	5	2.5	6	2
6	11.25	3.75	3.75	3.75	6	2
7	12.5	3.75	5	3.75	6	2

投与期間：
1 日及び 7 日間

評価基準：
1) 安全性評価項目-1
リン（血清及び 24 時間尿），血清鉄，フェリチン，Hb, トランスフェリン，TSAT, カルシウム（血清及び 24 時間尿），ALP, PTH，ビタミン A, D (25 (OH) D, 1,25 $(OH)_2D$), E 及び K
2) 安全性評価項目-2
臨床検査（血清及び尿），有害事象，12 誘導心電図，生理学的検査（血圧，心拍数）

統計手法：
安全性評価項目について，測定値及び変化量の要約統計量（平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）及び両側 95%信頼区間を算出した。安全性評価項目-1 において投与前値からの変化が示唆された場合，必要に応じて投与前値を共変量とした共分散分析を行った。

要約・結論：
1) 有効性の結果：
該当なし

2) 安全性評価項目-1 の結果：
・安全性評価項目-1 のベースラインから Day 10 までの平均変化（±SD）を下記の表に要約する。

リン（血清及び 24 時間尿），血清鉄，フェリチン，Hb，トランスフェリン及び TSAT のベースラインから 10 日目までの変化量

	投与群 PA21[g]/プラセボ							
	プラセボ	3.75	5	7.5	8.75	10	11.25	12.5
Phosphate (blood) (mmol/L)								
Mean change	0.044	0.007	0.067	0.120	0.012	0.167	0.108	0.062
SD	±0.114	±0.119	±0.166	±0.133	±0.086	±0.150	±0.093	±0.074
P-value	0.1684	0.8962	0.3697	0.0788	0.7528	0.0417*	0.0355*	0.0954
Phosphate (24-h urine) (mmol/day)								
Mean change	−4.16	−7.58	−5.83	−9.17	0.08	−1.47	−2.63	−9.42
SD	±8.65	±8.84	±11.23	±4.20	±17.60	±13.37	±5.13	±13.71
P-value	0.0951	0.0896	0.2592	0.0031**	0.9912	0.7988	0.2644	0.1533
Iron (μmol/L)								
Mean change	1.620	−2.402	−1.282	6.265	1.813	0.758	2.452	3.835
SD	4.636	5.174	4.630	3.791	4.079	3.086	5.034	4.162
P-value	0.2137	0.3071	0.5278	0.0098**	0.3258	0.5735	0.2864	0.0736
Ferritin (μg/L)								
Mean change	6.311	54.928	34.052	22.680	10.615	4.308	14.980	5.595
SD	11.091	62.509	31.542	19.653	14.678	9.037	10.490	12.875
P-value	0.0529	0.0840	0.0457*	0.0368*	0.1367	0.2955	0.0173*	0.3358
Haemoglobin (g/L)								
Mean change	2.2	1.8	4.2	−1.2	4.0	5.8	1.2	2.7
SD	6.1	6.1	5.3	3.8	7.3	2.6	3.8	4.3
P-value	0.1978	0.4977	0.1105	0.4877	0.2384	0.0029**	0.4819	0.1870
Transferrin (g/L)								
Mean change	0.112	−0.052	−0.042	0.155	0.107	0.057	−0.047	0.043
SD	0.141	0.172	0.194	0.128	0.133	0.127	0.142	0.145
P-value	0.0108*	0.4951	0.6216	0.0314*	0.1065	0.3234	0.4585	0.4970
Transferrin saturation (%)								
Mean change	1.587	−3.528	−1.228	8.562	0.890	0.275	4.382	6.102
SD	6.891	10.025	10.498	6.630	7.208	4.632	8.215	6.269
P-value	0.4045	0.4280	0.7859	0.0210*	0.7745	0.8901	0.2483	0.0628

Paired T-Test * P-value <0.05, ** P-value <0.01

カルシウム（血清及び 24 時間尿），ALP 及び PTH のベースラインから 10 日目までの変化量

	投与群 PA21[g]/プラセボ							
	プラセボ	3.75	5	7.5	8.75	10	11.25	12.5
Calcium (blood) (mmol/L)								
Mean change	0.038	−0.048	−0.007	0.062	0.030	0.027	0.040	0.037
SD	0.089	0.088	0.079	0.060	0.048	0.040	0.055	0.048
P-value	0.1356	0.2382	0.8442	0.0546	0.1876	0.1663	0.1357	0.1229
Calcium (24-h urine) (mmol/day)								
Mean change	−1.725	−0.820	−1.912	−0.203	−0.508	−0.203	1.222	−1.070
SD	1.351	1.154	1.533	1.279	2.453	2.291	1.332	2.281
P-value	0.0004***	0.1422	0.0283*	0.7129	0.6334	0.8365	0.0746	0.3024
ALP (37°C) (U/L)								
Mean change	4.38	1.93	7.40	11.12	−0.28	2.13	3.18	0.17
SD	4.62	8.98	7.80	15.60	6.38	3.90	2.07	4.44
P-value	0.0036**	0.6204	0.0678	0.1413	0.9176	0.2381	0.0130*	0.9303
PTH (pg/mL)								
Mean change	2.62	2.18	4.27	−2.82	0.75	1.52	−1.47	0.52
SD	6.57	5.27	2.41	2.67	3.99	9.23	3.01	5.67
P-value	0.1592	0.3564	0.0074**	0.0492*	0.6646	0.7040	0.2863	0.8321

Paired T-Test * P-value <0.05, ** P-value <0.01, *** P-value <0.001

ビタミン A，D（25 (OH) D）及び D（1,25 $(OH)_2D$）のベースラインから 10 日目までの変化量

	投与群 PA21[g]/プラセボ							
	プラセボ	3.75	5	7.5	8.75	10	11.25	12.5
Vitamin A (μg/L)								
Mean change	−64.6	−63.8	194.8	−164.7	315.2	−81.7	−60.2	−436.0
SD	395.8	165.7	100.1	277.1	105.3	243.3	529.0	152.6
P-value	0.5521	0.3887	0.0050**	0.2053	0.0007***	0.4483	0.7917	0.0009***
Vitamin D (25 (OH) D) (ng/mL)								
Mean change	1.50	3.88	3.30	−0.57	−2.62	2.68	0.23	−0.43
SD	2.56	1.23	2.80	3.37	1.15	2.25	2.29	1.96
P-value	0.0470*	0.0006***	0.0344*	0.6974	0.0025**	0.0328*	0.8127	0.6112
Vitamin D (1,25 $(OH)_2D$) (pg/mL)								
Mean change	3.19	8.12	5.58	−1.78	−2.15	4.67	0.75	−14.60
SD	22.58	14.06	3.69	6.61	4.15	5.27	13.81	26.80
P-value	0.6065	0.2166	0.0139*	0.5377	0.2605	0.0822	0.8994	0.2396

Paired T-Test * P-value <0.05, ** P-value <0.01, *** P-value <0.001

ビタミン E 及び K のベースラインから 10 日目までの変化量

	投与群 PA21[g]/プラセボ							
	プラセボ	3.75	5	7.5	8.75	10	11.25	12.5
Vitamin E (mg/L)								
Mean change	−0.70	−2.33	3.05	−0.67	1.33	0.67	−2.27	−5.23
SD	5.37	1.86	1.34	3.44	1.37	3.39	5.00	2.43
P-value	0.6341	0.0278*	0.0026**	0.6554	0.0624	0.6500	0.3176	0.0032**
Vitamin K (μg/L)								
N	9	0	6	5	2	3	6	5
Mean change	0.007	n.d.	0.373	−0.120	−0.020	1.363	0.217	−0.046
SD	0.410	n.d.	0.126	0.198	0.170	1.705	0.136	0.074
P-value	0.9623	n.d.	0.0008***	0.2476	0.8949	0.3004	0.0114*	0.2352

Paired T-Test * P-value <0.05, ** P-value <0.01, *** P-value <0.001
n.d.= no data available

・安全性評価項目-1 では，明らかに薬剤が関連した変動は認められなかった。しかし，これらのパラメータの一部に，本薬の影響を示す可能性のある変動が認められた。平均血清リン濃度は，全投与群で，ベースラインの 1.0～1.2 mmol/L から 10 日目の 1.2～1.3 mmol/L へと経時的に上昇した。これはおそらく標準高リン食が原因である。しかし，実薬群とプラセボ群で，血清リン濃度に顕著な差は認められなかった。同時に，尿中リン濃度は，経時的に低下する傾向があった。プラセボ群と比較して，この低下は，PA21 12.5 g 群でもっとも顕著であ

り，統計学的有意性は示されなかったものの（p>0.05），これは本薬の有効性を示している可能性がある。
・鉄，フェリチン，Hb，トランスフェリン及び TSAT については，PA21 投与群とプラセボ群との差で，統計学的に有意と判定されるものがあったが（p<0.05），主に低用量群に限定された。さらに，これらのいずれについても，プラセボ群と比較して PA21 投与群で，一貫した傾向は認められなかった。2 つの低用量群でフェリチンの上昇が顕著であったのは，一部の被験者の感染症の影響を受けたものだと思われた。
・10 日目の尿中カルシウム濃度は，11.25 g までの PA21 投与群で，プラセボ群と比較して上昇していたが，これらの差はプラセボ群での偶発的な大きな低下によるバイアスの影響を受けていた（p=0.0004）。血清カルシウム濃度については，PA21 投与群とプラセボ群の間に大きな差は認められなかった。PA21 高用量群の ALP 及び PTH 活性は，プラセボ群より低かったが，これらの差はプラセボ群でのベースラインからの上昇によるバイアスの影響を受けていた。さらに，明らかな用量相関は認められず，PA21 投与群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。
・ビタミン A, D (25 (OH) D), D (1,25 $(OH)_2D$), E 及び K については，プラセボ群と比較して PA21 投与群に，一貫した傾向は認められなかった。PA21 12.5 g 群のビタミン A 値及びビタミン E 値は，プラセボ群と比較して統計学的に有意に低かったが，低用量レベルで用量依存性の兆候は認められなかったため，治験薬との関連は疑わしいと思われた。

3) 安全性評価項目-2 の結果：
･PA21 3.75～12.5 g/日での 8 日間の単日及び反復投与は，健康な男女の被験者において良好な忍容性を示した。有害事象の発現率及び発現件数は，プラセボ群より PA21 投与群の方が大きかったが，これは主として「変色便」によるものであり，本薬で予想されるものであった。有害事象の件数が用量とともに増加することはなかったが，例外として，最も高い 2 用量では「胃腸障害」（特に「鼓腸」及び「下痢」）が低用量群及びプラセボ群と比べて高頻度でみられた。死亡，重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった。発現した有害事象 143 件の重症度は主に軽度（131 件）であり，残りは中等度（12 件）であった。有害事象のために治験を中止した被験者はいなかった。
･臨床検査値は，いずれの投与群でも経時的に有意な傾向は認められず，異常値のいずれも薬剤との関連性は認められなかった。しかし，2～10 日目まで，PA21 10 g 群では，ヘモグロビン濃度，RBC 数及びヘマトクリット値に，ベースラインからのわずかな上昇が認められた。フォローアップの時点では，これらの値はベースライン近くに戻っていた。他の PA21 投与群又はプラセボ群には比較できる傾向は認められなかったため，この群における一時的な上昇の理由は不明であった。個々の臨床検査値異常はいずれも，治験責任医師により臨床的に重要とは判断されなかった。しかし，7.5 g 群の女性被験者 1 例が「肝酵素 GPT, γ-GT 及び GLDH の一時的上昇」を示し，本薬との関連性がある軽度から中等度の有害事象と判断された。
･SBP, DBP 又は脈拍数には，PA21 投与群とプラセボ群の間で明らかな差は認められなかった。個々のバイタルサイン異常の件数は PA21 投与群のほとんどでプラセボ群より多かったが，いずれも，治験責任医師により臨床的に重要とは判断されなかった。しかし，用量依存性は認められなかった。
･ECG パラメータの平均値の変化には，PA21 投与群とプラセボ群との間で経時的に大きな差は認められなかった。12 誘導心電図の異常の件数は PA21 投与群でプラセボ群より多かったが，臨床的に意味のある異常は認められなかった。しかし，用量依存性は認められなかった。

4) 結論：
･PA21 3.75～12.5 g での 8 日間の単日及び反復投与は，健康な男女の被験者において安全であり，忍容性は良好であった。
･薬剤との関連性が probable の有害事象は「変色便」のみだった。薬剤との関連性が possibly の胃腸の有害事象（「鼓腸」や「下痢」など）は PA21 11.25 g 及び 12.5 g で増加した。その他の有害事象はまれであり，用量依存性は認められなかった。
･臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び身体検査のいずれにも，臨床的に重要な変化は認められなかった。安全性に関する臨床検査，バイタルサイン又は心電図パラメータのいずれにも，治験薬と関連する経時的な変化は認められなかった。
･安全性評価項目-1 の臨床検査には，PA21 投与群とプラセボ群との間で大きな差は認められなかった。本薬の影響を示す可能性のある PA21 投与群とプラセボ群との差は，尿中リン濃度の低下のみであった。一方，12.5 g 投与後に認められたビタミン A 及び E 値の低下は，低用量レベルで用量依存性は認められなかったことから治験薬との関連は疑わしいと思われた。PA21 高用量群の ALP 及び PTH 活性はプラセボ群より低かったが，これらの差はプラセボ群でのベースラインからの上昇によるバイアスの影響を受けていた。さらに，明らかな用量相関は認められず，PA21 投与群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.2-2　被験者背景

(Source: 5.3.3.1.2, Table 5)

項目		統計値	プラセボ	PA21							Total
				3.75 g	5 g	7.5 g	8.75 g	10 g	11.25 g	12.5 g	
性別	男性	n (%)	5 (35.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (42.9)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	32 (56.1)
	女性	n (%)	9 (64.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (57.1)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	25 (43.9)
年齢 (歳)		N	14	6	6	7	6	6	6	6	57
		Mean	44.4	40.0	44.7	40.7	37.8	38.2	40.2	41.8	41.5
		SD	12.5	11.1	12.2	10.1	14.6	12.3	9.2	14.6	11.7
		Min	20	25	24	23	20	24	24	20	20
		Max	60	57	59	52	51	51	52	57	60
身長 (cm)		N	14	6	6	7	6	6	6	6	57
		Mean	170.1	176.0	171.2	171.7	177.5	177.0	174.2	171.8	173.1
		SD	9.3	8.1	7.1	11.0	8.0	9.3	5.7	9.1	8.6
		Min	156	164	160	154	163	166	167	159	154
		Max	185	185	182	183	187	191	180	186	191
体重 (kg)		N	14	6	6	7	6	6	6	6	57
		Mean	71.31	81.23	72.95	71.63	79.72	73.50	77.58	71.28	74.34
		SD	8.56	7.63	9.05	7.73	13.37	14.42	8.20	11.86	10.14
		Min	52.0	73.5	60.1	61.7	63.2	55.2	67.5	54.4	52.0
		Max	85.5	94.3	84.9	82.1	97.3	97.6	87.5	86.2	97.6
BMI (kg/m^2)		N	14	6	6	7	6	6	6	6	57
		Mean	24.66	26.32	24.88	24.31	25.15	23.23	25.48	24.03	24.74
		SD	3.00	2.57	2.62	1.85	2.50	2.23	1.25	2.79	2.48
		Min	21.1	21.5	21.0	21.7	20.9	20.0	24.2	21.1	20.0
		Max	28.9	28.7	27.7	27.1	27.8	26.8	27.6	28.1	28.9

表 2.7.6.2-3　有害事象及び副作用の発現状況

(Source: 5.3.3.1.2, Table 11)

Primary SOC, PT		プラセボ群 (N=14)			PA21								
					3.75 g 群 (N=6)			5 g 群 (N=6)			7.5 g 群 (N=7)		
		件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)
全体		16 (12)	7 (7)	50 (50)	16 (8)	6 (6)	100 (100)	11 (5)	5 (5)	83.3 (83.3)	16 (14)	6 (6)	85.7 (85.7)
胃腸障害	腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	14.3
	下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	14.3 (14.3)
	上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	14.3 (14.3)
	便秘	2 (2)	2 (2)	14.3 (14.3)	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	0	0	0	0	0	0
	下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)	28.6 (28.6)
	消化不良	1 (1)	1 (1)	7.1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変色便	1 (1)	1 (1)	7.1 (7.1)	6 (6)	6 (6)	100 (100)	5 (5)	5 (5)	83.3 (83.3)	5 (5)	5 (5)	71.4 (71.4)
	鼓腸	4 (4)	4 (4)	28.6 (28.6)	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)	28.6 (28.6)
	悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	無力症	1 (1)	1 (1)	7.1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	疲労	1 (1)	1 (1)	7.1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発熱	1	1	7.1	1	1	16.7	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1	1	7.1	4	4	66.7	3	3	50.0	0	0	0
	尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	14.3
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	14.3 (14.3)
	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	14.3 (14.3)
	グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	14.3 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1	7.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	浮動性めまい	1 (1)	1 (1)	7.1 (7.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	味覚異常	0	0	0	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	0	0	0	0	0	0
	頭痛	1 (1)	1 (1)	7.1 (7.1)	0	0	0	3	2	33.3	0	0	0
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	1	7.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0	0	2	2	33.3	0	0	0	0	0	0
	咽喉頭疼痛	0	0	0	1	1	16.7	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（ ）には治験薬との因果関係が否定できない有害事象を示した。

表 2.7.6.2-3　有害事象及び副作用の発現状況

(Source: 5.3.3.1.2, Table 11)

Primary SOC, PT		PA21											
		8.75 g 群 (N=6)			10 g 群 (N=6)			11.25 g 群 (N=6)			12.5 g 群 (N=6)		
		件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)
全体		20 (20)	6 (6)	100 (100)	10 (10)	6 (6)	100 (100)	26 (23)	6 (6)	100 (100)	28 (28)	6 (6)	100 (100)
胃腸障害	腹部不快感	0	0	0	2 (2)	2 (2)	33.3 (33.3)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)
	腹痛	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	0	0	0	2 (2)	2 (2)	33.3 (33.3)	0	0	0
	下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	上腹部痛	0	0	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)	33.3 (33.3)	0	0	0
	便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下痢	3 (3)	2 (2)	33.3 (33.3)	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	4 (4)	3 (3)	50.0 (50.0)	11 (11)	5 (5)	83.3 (83.3)
	消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変色便	6 (6)	6 (6)	100 (100)	6 (6)	6 (6)	100 (100)	6 (6)	6 (6)	100 (100)	6 (6)	6 (6)	100 (100)
	鼓腸	4 (4)	4 (4)	66.7 (66.7)	0	0	0	9 (9)	5 (5)	83.3 (83.3)	7 (7)	6 (6)	100 (100)
	悪心	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	無力症	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	疲労	2 (2)	2 (2)	33.3 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	グルタミン酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	背部痛	0	0	0	0	0	0	1	1	16.7	0	0	0
神経系障害	浮動性めまい	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	頭痛	0	0	0	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	1	1	16.7	3 (3)	1 (1)	16.7 (16.7)
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	1	1	16.7	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	多汗症	1 (1)	1 (1)	16.7 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（ ）には治験薬との因果関係が否定できない有害事象を示した。

2.7.6.3 海外臨床薬理試験（鉄吸収）（Q-24120）

添付資料 5.3.3.2.1（参考資料）

透析前 CKD 患者（ステージ 3～4），血液透析患者及び健康人を対象として，^{59}Fe-PA21 を経口投与したときの鉄吸収を評価した。また，PA21 の安全性及び忍容性を評価し，鉄代謝，血清リン濃度及びビタミン D 代謝への影響を検討した。

治験の概要（治験総括報告書「1.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.3-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，被験者背景，薬物動態及び安全性の主な結果を表 2.7.6.3-2～表 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-1 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。

表 2.7.6.3-1　概要（Q-24120/5.3.3.2.1）

治験依頼者名： Vifor	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： PA21		
治験の標題： ^{59}Fe-PA21 の CKD 患者及び健康人を対象とした非盲検安全性試験		
治験実施医療機関・治験責任医師名： J.J. Berzelius Clinical Research Center AB, [redacted]		
公表文献： Geisser P, Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. Clinical Nephrology 2010; 74: 4-11		
治験期間： 治験開始日：2005 年 6 月 7 日 治験終了日：2005 年 10 月 27 日		開発のフェーズ： 第 I 相

目的：
主目的：透析前 CKD 患者（ステージ 3～4），血液透析患者及び鉄貯蔵が低い健康人（若い女性，菜食主義者など）を対象として，^{59}Fe-PA21 を経口投与したときの鉄吸収を評価する。
副次目的：PA21 の安全性及び忍容性を評価し，鉄代謝（血清フェリチン，トランスフェリン及び血清鉄），血清リン濃度及びビタミン D 代謝（intact-PTH, 1.25-OH D_3, 25-OH D_3）への影響を検討する。

治験方法：
表 1 に従い，食事時に水 100 mL とともに経口投与する。

表 1　投与量及び投与方法

対象	1 日投与量 a)	投与方法				被験者数（例）
		投与日	朝	昼	夕	
健康人	10 g	1 日目	○	○	○	8
		2～6 日目	●	●	●	
		7 日目	●	●	●	
透析前 CKD 患者	10 g	1 日目	●	●	●	8
		2～6 日目	●	●	●	
		7 日目	○	○	○	
血液透析患者	10 g	1 日目	●	●	●	8
		2～6 日目	●	●	●	
		7 日目	○	○	○	

a) 朝 2.5 g，昼 5 g，夕 2.5 g
○：^{59}Fe-PA21，●：PA21

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：透析前 CKD 患者，血液透析患者及び鉄貯蔵が低い健康人各 8 例，計 24 例
2) 解析対象症例数：
(1) 有効性解析対象集団：24 例（透析前 CKD 患者：8 例，血液透析患者：8 例，健康人：8 例）
(2) 安全性解析対象集団：24 例（透析前 CKD 患者：8 例，血液透析患者：8 例，健康人：8 例）

診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1) 年齢 18～75 歳
(2) GFR（Cockcroft–Gault 算出値）が 60 mL/min 未満，及び Hb 濃度が 100 g/L を超えている透析前 CKD 患者（ステージ 3～4）
(3) 血液学的検査及び鉄関連検査において，TSAT 20～50%又はフェリチン 200～800 μg/L，及び Hb 濃度が 100 g/L を超えている血液透析患者
(4) フェリチンが 100 μg/L 未満の健康人
(5) 既往歴，身体所見，12 誘導心電図，臨床検査から医師に健康な状態であると判断された健康人及び CKD 患者
(6) 文書及び口頭で説明を受け，試験について質問する機会を与えられた者
(7) 試験の参加に文書による同意が得られた者
2) 除外基準
(1) CKD 患者の基礎疾患以外で，試験開始前 2 週間以内に試験の評価に影響を及ぼす臨床的に重要な疾患があると医師により判断された者
(2) 過去 2 年間に重要な心疾患，肝疾患又は内分泌疾患の既往を有する者
(3) ヘモクロマトーシスの既往を有する者
(4) 溶血性貧血の既往を有する者
(5) 過去 2 年間に重要な慢性炎症性腸疾患（クローン病，潰瘍性大腸炎），胃炎又は潰瘍の既往を有する者
(6) 臨床症状又は臨床検査値から，高度の炎症又は感染を有すると医師により判断された者
(7) 酸化鉄又は水酸化鉄に対して過敏症を有する患者
(8) 試験開始前 3 ヵ月以内に 450 mL を超える献血を行った者
(9) 試験開始前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者
(10) HIV 検査が陽性の者
(11) B 型肝炎表面抗原陽性又は C 型ウイルス抗体陽性の者
(12) 妊婦又は授乳婦
(13) アルコール試験が陽性の者，アルコール又は薬物乱用者
(14) 妊娠可能な女性であって有効な避妊方法（避妊リング，経口避妊薬など）を適切に実施しない者

<u>透析前 CKD 患者のみに対する除外基準</u>
(1) CKD の進行が速い患者（3 ヵ月以内に血清クレアチニンが 20%以上増加するなど）
(2) 3 ヵ月以内に透析療法の施行が予想される患者

<u>血液透析患者のみに対する除外基準</u>
(1) 治験薬投与前 1 週間以内にリン吸着薬を服用した患者
(2) 治験薬投与前 5 日以内に非経口性鉄剤を使用した患者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 粉末：1 包中に PA21 として 2.5 g を含有する粉末（Lot No.：42900）
2) ^{59}Fe-PA21 粉末：1 包中に ^{59}Fe で標識した PA21 として 2.5 g を含有する粉末（Lot No：050530（健康人），Lot No：050824（CKD 患者））
用法・用量：1 日 10 g の PA21 を食事時に水 100 mL とともに 7 日間経口投与する。

投与期間：7 日間

評価基準：
1) 薬物動態
血中 ^{59}Fe
2) 薬力学的パラメータ/有効性
鉄関連検査（フェリチン，トランスフェリン，血清鉄），血清リン，ビタミン D 関連検査（intact-PTH, 1.25-OH D_3, 25-OH D_3）
3) 安全性
有害事象，生理学的検査，12 誘導心電図，臨床検査

統計手法：
記述統計を用いて，^{59}Fe, フェリチン，トランスフェリン，血清鉄，intact-PTH, 1.25-OH D_3 及び 25-OH D_3 を評価する。

要約・結論：

1) 薬物動態の結果：

健康人における血中 ^{59}Fe 吸収率は全ての被験者で経時的に増加し，投与後約 2 週間で定常状態に達した。吸収率は，投与後 21 日において 0.43%（中央値）（範囲：0.16～1.25%）（以下同様）であった。血漿中への取り込みは低く，^{59}Fe は赤血球に限定されることが示された。

健康人に比較して，患者では血中 ^{59}Fe 吸収率が低かった。CKD 患者では，吸収率は投与後 21 日において 0.04%（0～0.44%）であり，健康人と比較して約 1/10 であった。血液透析患者及び透析前 CKD 患者の吸収率は，それぞれ 0.02%（0～0.04%），0.06%（0.008～0.44%）であった。CKD 患者においても血漿中への取り込みは低かった。

2) 薬力学的パラメータ/有効性の結果：

CKD 患者では，他のリン吸着薬を投与しない washout 期間の 1 週間に血清リン濃度の上昇が認められた。1 例を除いた全ての血液透析患者において，PA21 投与後 1 週間で血清リン濃度が低下した。

PA21 の投与中，フェリチン，トランスフェリン，血清鉄，intact-PTH, 1.25-OH D_3 及び 25-OH D_3 に傾向は認められなかった。

3) 安全性の結果：

重篤な有害事象は，1 例に「心筋梗塞」が認められたが，治験薬との因果関係は否定された。最も発現率が高かった有害事象は「下痢」であり，重症度は軽度又は中等度で，すべての投与群で認められた。有害事象の程度は，2 件を除いて軽度又は中等度であった。高度と判定された「低血糖症」及び「心筋梗塞」はいずれも治験薬との因果関係は否定された。臨床検査異常値は，臨床的に問題となる変動でない又は被験者の基礎疾患によるものであった。

4) 結論：

PA21 10 g 投与後の鉄吸収率は低かった。リン吸着薬による高リン血症治療の対象となる CKD 患者において，PA21 10 g を投与した時の吸収率 0.1%は，2 mg の鉄に相当し，推奨されている 1 日 5 mg 未満である。したがって，長期治療中に 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る。

本治験の投与期間は短かったにもかかわらず，患者の血清リン濃度は低下する傾向がみられた。鉄又はビタミン D への PA21 の影響は，治療期間が短かったため明確な結論を出すことはできなかった。

本治験の 1 週間の投与期間中，大きな安全性の問題は認められなかった。患者及び健康人で下痢が発現したが，投与量が高用量（10 g/日）であったためである可能性が考えられた。

報告書の日付：

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.3-2　用法・用量設定の根拠

1 日投与量 10 g（朝 2.5 g, 昼 5 g, 夕 2.5 g）は，リン吸着に十分な用量であると判断した。

表 2.7.6.3-3　被験者背景

（Source: 5.3.3.2.1, Table 5 及び Table 6）

項目			健康人 (N=8)	透析前 CKD 患者 (N=8)	血液透析患者 (N=8)
性別	男性	n (%)	1 (4)	6 (25)	6 (25)
	女性	n (%)	7 (29)	2 (8)	2 (8)
年齢 (歳)		n	8	8	8
		Mean	30.5	61.5	57.0
		SD	9.7	7.9	12.9
		Min	21	50	39
		Median	25.0	60.5	59.0
		Max	44	72	72
身長 (cm)		n	8	8	8
		Mean	170.0	172.8	173.1
		SD	5.3	8.0	8.1
		Min	163	161	160
		Median	172.5	172.5	171.5
		Max	175	185	185
体重 (kg)		n	8	8	8
		Mean	71.6	84.1	74.4
		SD	18.2	11.6	13.1
		Min	57	68	57
		Median	66.2	82.7	73.9
		Max	114	105	91
BMI (kg/m^2)		n	8	8	8
		Mean	24.7	28.2	24.8
		SD	5.7	3.2	3.8
		Min	20	23	19
		Median	23.3	28.8	24.3
		Max	38	32	30

-

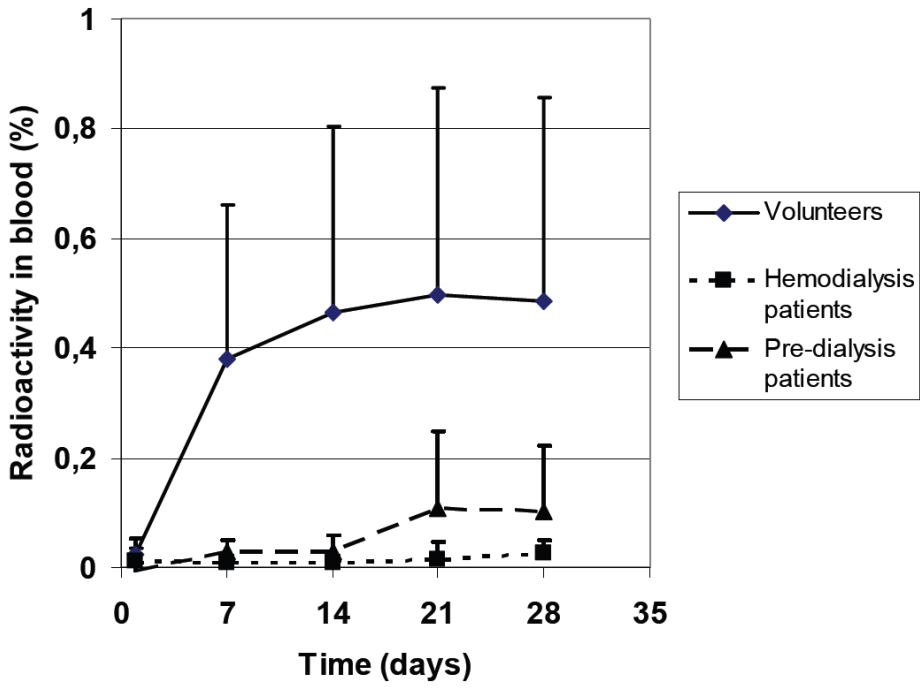


図 2.7.6.3-1　血中 ^{59}Fe 吸収率

Mean+SD

（Source: 5.3.3.2.1, Figure 2）

表 2.7.6.3-4　有害事象及び副作用の発現状況

（Source: 5.3.3.2.1, Table 3, Table 4 及び Appendex 13.2.7）

Primary SOC, PT		健康人 (N=8)			透析前 CKD 患者 (N=8)			血液透析患者 (N=8)		
		件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)
全体		18 (8)	5 (5)	63 (63)	6 (3)	4 (3)	50 (38)	17 (11)	6 (5)	75 (63)
心臓障害	心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1	1	13
	動悸	1	1	13	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	13 (13)
	上腹部痛	3 (3)	3 (3)	38 (38)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	13 (13)
	下痢	3 (3)	3 (3)	38 (38)	2 (2)	2 (2)	25 (25)	4 (4)	4 (4)	50 (50)
	変色便	0	0	0	1 (1)	1 (1)	13 (13)	0	0	0
	鼓腸	1 (1)	1 (1)	13 (13)	0	0	0	2 (2)	2 (2)	25 (25)
	胃食道逆流性疾患	1	1	13	0	0	0	0	0	0
	悪心	3 (1)	1 (1)	13 (13)	0	0	0	2 (2)	2 (2)	25 (25)
免疫系障害	過敏症	1	1	13	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	クロストリジウム感染	0	0	0	0	0	0	1	1	13
	耳感染	1	1	13	0	0	0	0	0	0
	鼻咽頭炎	1	1	13	1	1	13	2	2	25
	皮膚感染	0	0	0	0	0	0	1	1	13
	膣真菌症	1	1	13	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	低血糖症	0	0	0	0	0	0	1	1	13
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	0	0	0	1	1	13	0	0	0
神経系障害	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	13 (13)
	頭痛	2	1	13	1	1	13	0	0	0

（ ）には治験薬との因果関係が否定できない有害事象を示した。

2.7.6.4 海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム）（PA-DDI-001）

添付資料 5.3.3.4.1（参考資料）

健康成人男女を対象として PA21 をロサルタンカリウムと同時投与及び 2 時間前投与したときの薬物相互作用について検討した。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.4-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，被験者背景，安全性の主な結果を表 2.7.6.4-2～表 2.7.6.4-5 に示した。

本治験の結果，PA21 はロサルタンカリウムとの同時投与及び 2 時間前投与において，ロサルタンカリウムの全身曝露に影響を及ぼさず，良好な忍容性を示した。

表 2.7.6.4-1　概要（PA-DDI-001/5.3.3.4.1）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
Vifor
商品名：
未定
有効成分名：
PA21</td><td>各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td>（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
健康成人男女を対象とした単施設，非盲検，3 期試験によるロサルタンカリウムの薬物動態に対する PA21 の影響</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted]
Peter J Winkle, [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
E Chong, V Kalia, S Willsie, P Winkle. Drug-drug interactions between sucroferric oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. J Nephrol. 2014 April 4.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2011 年 3 月 22 日
（最初の被験者の初回来院日）
治験終了日：2011 年 8 月 2 日
（最後の被験者の最終来院日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
1) 主要目的
ロサルタンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2）に対する PA21 の影響を評価する。
2) 副次目的
ロサルタンの活性代謝物（EXP 3174）の血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2）並びに $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び Cmax に関する EXP 3174/ロサルタンの代謝物比に対する PA21 の影響を評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
本試験は第 I 相，単施設，非盲検，無作為化，3 群 3 期のクロスオーバー試験である。被験者は 3 群のいずれかに無作為割付けされ，以下の試験スケジュールに従って Treatment（Trt）1～3 を受ける。

<u>試験スケジュール</u>
<table><tr><th>群</th><th>Day –21～–2</th><th>1 期
Day –1～3</th><th>Day 4～10</th><th>2 期
Day 11～14</th><th>Day 15～21</th><th>3 期
Day 22～25</th><th>2 週後</th></tr><tr><td>Trt 1 先行群</td><td rowspan="3">Screening 期間</td><td>Trt 1</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 2</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 3</td><td rowspan="3">Follow-up 来院</td></tr><tr><td>Trt 2 先行群</td><td>Trt 2</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td></tr><tr><td>Trt 3 先行群</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td><td>Trt 2</td></tr></table>・Trt 1：期の初日に PA21 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 PA21 の同時投与を行う
・Trt 2：期の初日に PA21 を投与せずに翌日の朝食時にロサルタンカリウムの単独投与を行う
・Trt 3：期の初日に PA21 を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時に PA21 の投与を行い，その 2 時間後かつ次の食事の 1 時間以上前にロサルタンカリウムの投与を行う</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：36 例（各群 12 例）
2) 割付け症例数：41 例
3) 解析対象症例数</td></tr>
</table>

(1)　薬物動態解析対象集団：36 例
(2)　安全性解析対象集団　：41 例

診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳以下の健康男女
(2)　BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の者
(3)　治験開始時から治験薬最終投与の 30 日後まで，効果的な避妊をすることに同意した者
(4)　治験の要件を理解して制約事項を守ることができ，評価のための来院に同意した者
(5)　適切な同意書を提出した者
2) 除外基準
(1)　スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬又は治験医療機器の臨床試験に参加した者
(2)　臨床的に重要な胃腸障害，心血管障害，筋骨格障害，内分泌障害，神経学的障害，血液学的障害，精神障害，腎障害，肝障害，気管支肺障害，アレルギー性障害又は脂質代謝障害，もしくは薬物過敏症の既往歴を有する者
(3)　PA21，ロサルタンカリウム又はこれらの製剤のいずれかの成分に対する過敏症を有する者
(4)　スクリーニング前 30 日以内に再発性感染性疾患又は重大な疾病の既往歴を有する者
(5)　Day –1 の前 30 日以内にニコチンを摂取した者
(6)　スクリーニング評価（血液学的検査，生化学的検査，尿検査，ECG，バイタルサイン，身体検査又は既往歴）のいずれかに関する臨床的に重要な異常所見を有する者
(7)　Day –1 の前 2 週以内に何らかの併用薬剤（ハーブ療法及びビタミンを含む）を使用した者
(8)　薬物又はアルコールの乱用，依存症に関する臨床的に重要な既往歴を有すると治験責任医師が判断した者
(9)　スクリーニング時又は Day –1 の乱用薬物検査（フェンシクリジン，ベンゾジアゼピン，コカイン，アンフェタミン，カンナビノイド，オピオイド，バルビツール酸），ニコチン検査又はアルコール検査で陽性だった者
(10)　HIV の血清陽性が既知である，もしくはスクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎 RNA 検査が陽性であった者
(11)　Day –1 の前 3 ヵ月以内に重大な失血をした又は献血を行った者
(12)　平均して男性で 1 週間あたり約 21 単位，女性で 1 週間あたり 14 単位を超えるアルコール摂取をしている者（1 単位のアルコールとは，半パイントのビール（285 mL）又はグラス 1 杯の蒸留酒（25 mL）又はグラス 1 杯のワイン（125 mL）である）
(13)　妊娠中（ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性など）又は授乳中である，もしくは妊娠する可能性がある場合に適切な避妊対策をとっていない者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 2.5 g 錠
1 錠中に PA21 として 2.5 g を含有するチュアブル錠（Lot No.：991200D11）
2) ロサルタンカリウム 100 mg 錠
1 錠中にロサルタンカリウムとして 100 mg を含有するフィルムコート錠（Lot No.：G001380 及び Z1351）
用法・用量：
PA21 5 g 及びロサルタンカリウム 100 mg を，群ごとに以下の投与スケジュールに従って投与する。

投与スケジュール

群	1 回投与量	1 期		2 期		3 期	
		Day –1	Day 1	Day 11	Day 12	Day 22	Day 23
Trt 1 先行群	PA21 5g ロサルタン カリウム 100 mg	Trt 1 1 日 3 回	朝食時 朝食時	Trt 2 投与なし	投与なし 朝食時	Trt 3 1 日 3 回	朝食時 PA21 投与 2 時間後
Trt 2 先行群	PA21 5g ロサルタン カリウム 100 mg	Trt 2 投与なし	投与なし 朝食時	Trt 3 1 日 3 回	朝食時 PA21 投与 2 時間後	Trt 1 1 日 3 回	朝食時 朝食時
Trt 3 先行群	PA21 5g ロサルタン カリウム 100 mg	Trt 3 1 日 3 回	朝食時 PA21 投与 2 時間後	Trt 1 1 日 3 回	朝食時 朝食時	Trt 2 投与なし	投与なし 朝食時

投与期間：
2 日

評価基準：
1) 薬物動態
(1) 主要評価項目
ロサルタンカリウムの AUC_{0-24}, AUC_{0-inf}, Cmax, Tmax 及び t1/2
(2) 副次評価項目
・EXP 3174 の AUC_{0-24}, AUC_{0-inf}, Cmax, Tmax 及び t1/2
・AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} 及び Cmax に関する EXP 3174/ロサルタンの代謝物比
2) 安全性
有害事象，臨床検査

統計手法：
1) 薬物動態解析
・ロサルタンカリウムの血漿中薬物動態パラメータ（PK パラメータ）を，薬物動態解析対象集団の全被験者の濃度-時間プロファイルから WinNonlin® Professional Version 5.1.1（Pharsight Corp., Mountain View, CA）を用いて，ノンコンパートメント法により推定した。算出した PK パラメータを Treatment 別に要約するために要約統計量（被験者数，平均値，SD，幾何平均値，変動係数（%CV），幾何%CV，中央値，最小値及び最大値）を用いた。なお，Tmax 及び t1/2 は幾何統計量を使用しなかった。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間を算出した。PK パラメータの欠測値は補完しなかった。
・治療，期間，シーケンス及びシーケンス内の被験者を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて，ロサルタンカリウムに対する PA21 の影響を調べた。この分析は対数変換した主要パラメータ（AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} 及び Cmax）について行い，副次パラメータ（EXP 3174 の AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} 及び Cmax）についても同様に行った。
・幾何平均値の比（Trt 1/Trt 2 及び Trt 3/Trt 2）を ANOVA から算出し，その 90%信頼区間を示した。Treatment 間差の対数変換した分析から得た点推定値及び 90%信頼区間限界値の真数を，点推定値及び 90%信頼区間限界値として使用し，AUC_{0-24}, AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} 及び Cmax についてその 90%信頼区間を示した。正式な仮説検定は行わなかった。
・対数変換したパラメータの生物学的同等性基準を 80～125%と定めた。Treatment 比の両側 90%信頼区間がこれらの生物学的同等性基準内であった場合は，臨床的に意味のある差は存在しないと結論づけた。
・Tmax 及び t1/2 は幾何平均値を使用しなかった。ロサルタンカリウム及び EXP 3174 のいずれについても，Tmax 及び t1/2 の解析にはノンパラメトリックな Wilcoxon 符号順位検定を使用した。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値，及び差の中央値の 90%信頼区間を算出した。
2) 安全性解析
・安全性評価項目（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査及び ECG パラメータ）を，連続変数については要約統計量を用いて，離散変数については頻度及びパーセンテージを用いて，安全性解析対象集団について要約した。
・全安全性データの要約表では，データを 3 つの Treatment 別に示した。正式な仮説検定は行わなかった。
・有害事象は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，有害事象が発現した被験者の例数及びパーセンテージについて示した。また，有害事象の発現率を重症度別（軽度，中等度及び高度）及び因果関係別（関連なし及び関連あり）に示した。各被験者において，最も重症度の高い事象もしくは最も関連性の高い事象を，各 Treatment につき 1 回のみカウントした。有害事象は表にまとめ，SOC のアルファベット順に，また各有害事象が発現した被験者の総数の多い順に PT 別に示した。
・バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，体温及び心拍数）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約した。
・身体検査は，本治験のいずれかの時点で前回の来院以降に異常所見が生じた被験者の例数及び割合を SOC 別に要約した。
・ECG パラメータ（HR, PR, QRS, QT, QTcB 及び QTcF）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量も示した。

要約・結論：
1) 薬物動態の結果
・ロサルタン及び EXP 3174 の血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表に示す。

	PK パラメータ	Trt 1 PA21 及びロサルタン 同時投与 （N=36）	Trt 2 ロサルタン単独投与 （N=34）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後 ロサルタン投与 （N=35）
		n Geometric Mean （Geometric Mean %CV）		
ロサルタン	Cmax (ng/mL)	36 290.9337 (103.8)	33 330.0747 (68.9)	35 385.4816 (73.9)
	AUC_{0-24} (h･ng/mL)	35 787.6274 (36.0)	32 808.9614 (38.1)	35 739.0773 (43.0)
	AUC_{0-t} (h･ng/mL)	36 704.1338 (78.2)	33 800.9903 (37.2)	35 729.0036 (43.3)
	AUC_{0-inf} (h･ng/mL)	35 788.6670 (36.1)	31 812.7578 (37.0)	35 740.3545 (43.1)
EXP 3174	Cmax (ng/mL)	36 588.78813 (74.5)	33 656.60624 (45.4)	35 676.87107 (43.2)
	AUC_{0-24} (h･ng/mL)	36 3920.4929 (54.4)	33 4245.7244 (30.4)	35 4139.3187 (28.7)
	AUC_{0-t} (h･ng/mL)	36 4198.4982 (54.9)	33 4612.9259 (28.1)	35 4434.4000 (28.0)
	AUC_{0-inf} (h･ng/mL)	36 4236.1598 (53.1)	33 4657.3419 (27.7)	35 4466.6741 (27.8)

・ロサルタン及び EXP 3174 の Cmax 及び AUC に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

	PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
		Trt 2 ロサルタン 単独投与	Trt 1 PA21 及びロサルタン同時投与	Trt 3 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)
EXP 3174	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

・PA21 はロサルタンの Cmax に対して，一貫した影響は認められなかった。PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合（Trt 3），ロサルタンカリウムの単独投与時（Trt 2）と比べ，ロサルタンの Cmax はわずかに上昇した。一方，PA21 及びロサルタンカリウムの同時投与（Trt 1）では，ロサルタンの Cmax はわずかに低下した。Trt 2 と Trt 3 及び Trt 2 と Trt 1 では，幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限又は上限が生物学的同等性の範囲（80～125%）外であり，Cmax の同等性に関して統計学的な結論を下すことはできなかった。
・ロサルタンの $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に関して，PA21 及びロサルタンカリウムの同時投与（Trt 1），あるいは PA21 投与 2 時間後のロサルタンカリウム投与（Trt 3）のいずれも，PA21 による影響は認められなかった。幾何平均値の比の 90%信頼区間はすべて生物学的同等性の範囲内であり，Treatment 間における同等性が示された。
・EXP 3174 の生成に関して，PA21 及びロサルタンカリウムの同時投与（Trt 1），あるいは PA21 投与 2 時間後のロサルタンカリウム投与（Trt 3）のいずれも，PA21 による影響は認められなかった。Cmax 及びすべての AUC パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は生物学的同等性の範囲内であった。
・ロサルタン及び EXP 3174 の Tmax 及び t1/2 に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

	PK パラメータ	Median			Median Difference（併用／単独）	90% CI of Median Difference	p-value（Wilcoxon 符号順位検定）
		Trt 2 ロサルタン単独投与	Trt 1 PA21 及びロサルタン同時投与	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ロサルタン投与			
ロサルタン	Tmax (h)	3.000	2.500	---	–1.000	(–1.250, –0.500)	0.0021
		3.000	---	2.000	–1.000	(–1.500, –0.735)	<0.0001
	t1/2 (h)	2.080	1.830	---	–0.245	(–0.460, –0.080)	0.0154
		2.080	---	1.970	–0.123	(–0.470, 0.125)	0.4774
EXP 3174	Tmax (h)	5.000	4.515	---	–0.500	(–1.000, 0.000)	0.0810
		5.000	---	4.000	–1.000	(–1.500, –0.500)	0.0019
	t1/2 (h)	6.940	6.550	---	–0.345	(–0.625, –0.090)	0.0415
		6.940	---	6.870	–0.187	(–0.495, 0.130)	0.3248

・PA21 及びロサルタンカリウムの同時投与（Trt 1），あるいは PA21 投与 2 時間後のロサルタンカリウム投与（Trt 3）のいずれも，ロサルタンの Tmax を短縮させた。PA21 投与 2 時間後のロサルタンカリウム投与（Trt 3）は EXP 3174 の Tmax を有意に短縮させたが，PA21 及びロサルタンカリウムの同時投与（Trt 1）では有意な短縮は認められなかった。
・PA21 及びロサルタンカリウムの同時投与（Trt 1）では，短時間ではあるがロサルタンの t1/2 の有意な短縮が認められたが，PA21 投与 2 時間後のロサルタンカリウム投与（Trt 3）では，有意な短縮は認められなかった。

2) 安全性の結果

・PA21 とロサルタンカリウムを併用投与した結果，健康な成人被験者（年齢 20 歳以上 50 歳以下）において良好な忍容性を示した。
・有害事象の発現率は，PA21 とロサルタンカリウムの併用投与を受けた被験者の方が（Trt 1 ; 36.8%, Trt 3 ; 29.7%），ロサルタンカリウムの単独投与を受けた被験者（Trt 2 ; 19.4%）より高かった。
・Trt 1 の被験者に 2 例以上報告された有害事象は，SOC 別では胃腸障害（8 例，21.1%），神経系障害（8 例，21.1%）及び精神障害（2 例，5.3%）であった。PT 別では「変色便」（4 例，10.5%），「頭痛」（6 例，15.8%），「腹部膨満」（2 例，5.3%），「悪心」（2 例，5.3%），「浮動性めまい」（2 例，5.3%）及び「不安」（2 例，5.3%）であった。
・Trt 2 の被験者に 2 例以上報告された有害事象は，SOC 別では胃腸障害（4 例，11.1%）及び神経系障害（3 例，8.3%）であった。PT 別では「頭痛」（2 例，5.6%）であり，その他のすべての有害事象の発現は 1 例のみであった。
・Trt 3 の被験者に 2 例以上報告された有害事象は，SOC 別では胃腸障害（7 例，18.9%），神経系障害（4 例，10.8%）及び精神障害（2 例，5.4%）であった。PT 別では「頭痛」（4 例，10.8%），「変色便」（2 例，5.4%），「腹部膨満」（2 例，5.4%），「悪心」（2 例，5.4%），「下痢」（2 例，5.4%）及び「不安」（2 例，5.4%）であった。
・PA21 とロサルタンカリウムの併用投与を受けた場合（Trt 1 及び Trt 3）には，「頭痛」（Trt 1; 6 例，15.8%・Trt 3; 4 例，10.8%）及び「変色便」（Trt 1; 4 例，10.5%・Trt 3; 2 例，5.4%）が多く認められた。有害事象の発現率は，PA21 をロサルタンカリウムと同時に投与した場合（Trt 1 ; 36.8%）の方が，ロサルタンカリウムを PA21 の 2 時間後に投与した場合（Trt 3; 29.7%）と比べて高かった。
・ほとんどの有害事象は軽度であり，PA21 及びロサルタンカリウムと関連がなかった。中等度であった「頭痛」，「悪心」，「腹部膨満」，「不安」及び「頻尿」はすべて併用投与で発現した（Trt 1; 3 例，Trt 3; 2 例）。
・高度の有害事象，重篤な有害事象，死亡，又は有害事象による治験の中止は報告されなかった。
・臨床検査値，バイタルサイン，ECG データ及び身体検査の結果は，ロサルタンカリウムと PA21 の併用投与の安全性に懸念を示すものではなかった。

3) 結論
・PA21 はロサルタンカリウムと同時投与した場合又は PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合のいずれも，ロサルタンカリウム及び EXP 3174 の全身曝露量に影響を及ぼさなかった。
・ロサルタンカリウムの Cmax は，PA21 をロサルタンカリウムと同時投与した場合は低下したが，PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合は上昇した。これはロサルタンカリウムについて知られている food-drug effect と一致する。
・EXP 3174 の Cmax は，PA21 をロサルタンカリウムと同時投与した場合又は PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合のいずれも，PA21 による影響を受けなかった。
・ロサルタンカリウムの Tmax は，PA21 をロサルタンカリウムと同時投与した場合（p=0.0021）及び PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合（p<0.0001）に有意に短縮した。EXP 3174 の Tmax は，PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合には有意に短縮した（p=0.0019）が，PA21 をロサルタンカリウムと同時投与した場合は有意な短縮は認められなかった。
・ロサルタン及び EXP 3174 の t1/2 は，PA21 をロサルタンカリウムと同時投与した場合に有意に短縮した（それぞれ p=0.0154 及び p=0.0415）。PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合には，ロサルタン及び EXP 3174 の t1/2 に有意な差は認められなかった。
・PA21 とロサルタンカリウムの併用投与の被験者に多く発現した有害事象は，SOC 別では胃腸障害及び神経系障害であった。胃腸障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合（Trt 3）も低下しなかった（Trt 1; 21.1%・Trt 3; 18.9%）。神経系障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウム投与を受けた被験者で低く（Trt 1; 21.1%・Trt 3; 10.8%），ロサルタンカリウムの単独投与を受けた被験者でも低かった（Trt 2; 8.3%）。PA21 とロサルタンカリウムの併用投与時の有害事象の発現率は，PA21 をロサルタンカリウムと同時投与したか，あるいは PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与したかにかかわらず，安全性上懸念されるものではなかった。
・生化学的パラメータ，血液学的パラメータ，尿検査パラメータ，身体検査及び ECG に関して，安全性に懸念を示すものではなかった。
・以上より，PA21 はロサルタンカリウムと同時投与又は PA21 投与 2 時間後にロサルタンカリウムを投与した場合に，ロサルタンカリウムへの全身曝露量に影響を及ぼさず，健康な被験者において良好な忍容性を示した。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.4-2 用法・用量設定の根拠

1) PA21
血液透析患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）において，1.25 g/日では最小限の効果しか示さなかったものの，5 g/日から 12.5 g/日の用量範囲では血清リン濃度を低濃度に維持する効果が認められた。また，最高用量の 12.5 g/日でも用量を制限するような副作用が何ら認められなかったことから，本試験の用量としては 15 g/日を設定し，PA21 の相互作用による効果を最大限に評価した。
2) ロサルタンカリウム
高血圧症に対して承認されている用量のうち，単回での最高用量であるロサルタンカリウムとして 100 mg を設定した。

表 2.7.6.4-3　被験者背景

（Source: 5.3.3.4.1, Table 14.1.2.1）

項目		Trt 1 先行群 (N=14)	Trt 2 先行群 (N=14)	Trt 3 先行群 (N=13)	Overall (N=41)
性別 - n (%)	男性	8 (57.1)	8 (57.1)	10 (76.9)	26 (63.4)
	女性	6 (42.9)	6 (42.9)	3 (23.1)	15 (36.6)
年齢 (歳)	Mean	28.93	33.36	33.31	31.83
	SD	8.905	10.233	9.223	9.476
	Median	28.00	31.00	33.00	29.00
	Min, Max	20.0, 49.0	20.0, 49.0	20.0, 50.0	20.0, 50.0
人種 - n (%)	白人	13 (92.9)	9 (64.3)	9 (69.2)	31 (75.6)
	黒人，アフリカ系米国人	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (15.4)	3 (7.3)
	アメリカ先住民, アラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	1 (7.1)	4 (28.6)	2 (15.4)	7 (17.1)
	ハワイ島先住民, 他の太平洋諸島先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長 (cm)	Mean	171.89	170.50	172.88	171.73
	SD	14.268	8.593	5.474	10.006
	Median	167.50	171.00	172.50	171.00
	Min, Max	151.0, 211.0	150.0, 182.0	165.0, 183.0	150.0, 211.0
体重 (kg)	Mean	75.98	71.39	80.61	75.88
	SD	17.692	9.506	11.062	13.496
	Median	73.65	72.05	81.20	74.20
	Min, Max	55.0, 124.4	49.3, 89.1	55.1, 95.7	49.3, 124.4
BMI (kg/m^2)	Mean	25.42	24.19	26.82	25.44
	SD	3.089	2.372	3.118	3.002
	Median	24.40	24.10	27.50	24.80
	Min, Max	21.0, 31.9	21.3, 28.9	19.4, 31.1	19.4, 31.9

表 2.7.6.4-4　有害事象の発現状況

（Source: 5.3.3.4.1, Table 20）

SOC／PT	Trt 2 ロサルタン 単独投与 （N=36）	Trt 1 PA21 及びロサルタン同時投与 （N=38）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後 ロサルタン投与 （N=37）
	例数（%）		
Total	7 (19.4)	14 (36.8)	11 (29.7)
胃腸障害	4 (11.1)	8 (21.1)	7 (18.9)
変色便	0 (0.0)	4 (10.5)	2 (5.4)
腹部膨満	1 (2.8)	2 (5.3)	2 (5.4)
悪心	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.4)
下痢	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.4)
腹部不快感	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
神経系障害	3 (8.3)	8 (21.1)	4 (10.8)
頭痛	2 (5.6)	6 (15.8)	4 (10.8)
浮動性めまい	1 (2.8)	2 (5.3)	1 (2.7)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.4)
不安	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (5.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
呼吸部，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
鼻閉	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4-5　副作用の発現状況

（Source: 5.3.3.4.1, Table 21）

SOC／PT	Trt 2 ロサルタン 単独投与 （N=36）	Trt 1 PA21 及びロサルタン同時投与 （N=38）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後 ロサルタン投与 （N=37）
	例数（%）		
Total	1 (2.8)	6 (15.8)	4 (10.8)
胃腸障害	1 (2.8)	3 (7.9)	3 (8.1)
変色便	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.4)
下痢	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.7)
下腹部痛	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	5 (13.2)	2 (5.4)
頭痛	0 (0.0)	4 (10.5)	2 (5.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.6.5 海外薬物相互作用試験（フロセミド）（PA-DDI-002）

添付資料 5.3.3.4.2（参考資料）

健康成人男女を対象として，PA21 をフロセミドと同時投与及び 2 時間前投与したときの薬物相互作用について検討した。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.5-1 に示した。補足情報として，用法・用量の設定根拠，被験者背景，安全性の主な結果を表 2.7.6.5-2～表 2.7.6.5-5 に示した。

本治験の結果，PA21 はフロセミドとの同時投与及び 2 時間前投与において，フロセミドの全身曝露に影響を及ぼさず，良好な忍容性を示した。

表 2.7.6.5-1　概要（PA-DDI-002/5.3.3.4.2）

治験依頼者名： Vifor 商品名： 未定 有効成分名： PA21	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）

治験の標題：
健康成人男女を対象とした単施設，非盲検，3 期試験によるフロセミドの薬物動態に対する PA21 の影響

治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted]
Peter J Winkle, [redacted]

公表文献：
E Chong, V Kalia, S Willsie, P Winkle. Drug-drug interactions between sucroferric oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. J Nephrol. 2014 April 4.

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2011 年 7 月 21 日 （最初の被験者の初回来院日） 治験終了日：2011 年 9 月 19 日 （最後の被験者の最終来院日）	第 I 相

目的：
フロセミドの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2）に対する PA21 の影響を評価する

治験方法：
本試験は第 I 相，単施設，非盲検，無作為化，3 群 3 期のクロスオーバー試験である。被験者は 3 群のいずれかに無作為割付けされ，以下の試験スケジュールに従って Treatment（Trt）1～3 を受ける。

試験スケジュール

群	Day –21～–2	1 期 Day –1～3	Day 4～10	2 期 Day 11～14	Day 15～21	3 期 Day 22～25	2 週後
Trt 1 先行群	Screening 期間	Trt 1	Washout 期間	Trt 2	Washout 期間	Trt 3	Follow-up 来院
Trt 2 先行群		Trt 2		Trt 3		Trt 1	
Trt 3 先行群		Trt 3		Trt 1		Trt 2	

・Trt 1：期の初日に PA21 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 PA21 の同時投与を行う
・Trt 2：期の初日に PA21 を投与せずに翌日の朝食時にフロセミドの単独投与を行う
・Trt 3：期の初日に PA21 を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時に PA21 の投与を行い，その 2 時間後かつ次の食事の 1 時間以上前にフロセミドの投与を行う

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：42 例
2) 割付け症例数：42 例
3) 解析対象症例数
　(1)　薬物動態解析対象集団：41 例
　(2)　安全性解析対象集団　：41 例

診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳以下の健康男女
(2)　BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の者

(3) 治験開始時から治験薬最終投与の 30 日後まで，効果的な避妊をすることに同意した者
(4) 治験の要件を理解して制約事項を守ることができ，評価のための来院に同意した者
(5) 適切な同意書を提出した者
2) 除外基準
(1) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬又は治験医療機器の臨床試験に参加した者
(2) 臨床的に重要な胃腸障害，心血管障害，筋骨格障害，内分泌障害，神経学的障害，血液学的障害，精神障害，腎障害，肝障害，気管支肺障害，アレルギー性障害又は脂質代謝障害，もしくは薬物過敏症の既往歴を有する者
(3) PA21，フロセミド又はこれらの製剤のいずれかの成分に対する過敏症を有する者
(4) スクリーニング前 30 日以内に再発性感染性疾患又は重大な疾病の既往歴を有する者
(5) Day –1 の前 30 日以内にニコチンを摂取した者
(6) スクリーニング評価（血液学的検査，生化学的検査，尿検査，ECG，バイタルサイン，身体検査又は既往歴）のいずれかに関する臨床的に重要な異常所見を有する者
(7) Day –1 の前 2 週以内に何らかの併用薬剤（ハーブ療法及びビタミンを含む）を使用した者
(8) 薬物又はアルコールの乱用，依存症に関する臨床的に重要な既往歴を有すると治験責任医師が判断した者
(9) スクリーニング時又は Day –1 の乱用薬物検査（フェンシクリジン，ベンゾジアゼピン，コカイン，アンフェタミン，カンナビノイド，オピオイド，バルビツール酸），ニコチン検査又はアルコール検査で陽性だった者
(10) HIV の血清陽性が既知である，もしくはスクリーニング時に B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎 RNA 検査が陽性であった者
(11) Day –1 の前 3 ヵ月以内に重大な失血をした又は献血を行った者
(12) 平均して男性で 1 週間あたり約 21 単位，女性で 1 週間あたり 14 単位を超えるアルコール摂取をしている者（1 単位のアルコールとは，半パイントのビール（285 mL）又はグラス 1 杯の蒸留酒（25 mL）又はグラス 1 杯のワイン（125 mL）である）
(13) 妊娠中（ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性など）又は授乳中である，もしくは妊娠する可能性がある場合に適切な避妊対策をとっていない者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 2.5 g 錠
1 錠中に PA21 として 2.5 g を含有するチュアブル錠（Lot No.：991200D11）
2) フロセミド 40 mg 錠
40 mg のフロセミドを含有する白色，円形，モノグラム入り分割錠（Lot No.：BR4984）
用法・用量：
PA21 5 g 及びフロセミド 40 mg を，群ごとに以下の投与スケジュールに従って投与する。

投与スケジュール

群	1 回投与量	1 期 Day –1	1 期 Day 1	2 期 Day 11	2 期 Day 12	3 期 Day 22	3 期 Day 23
		Trt 1		Trt 2		Trt 3	
Trt 1 先行群	PA21 5g	1 日 3 回	朝食時	投与なし	投与なし	1 日 3 回	朝食時
	フロセミド 40 mg		朝食時		朝食時		PA21 投与 2 時間後
		Trt 2		Trt 3		Trt 1	
Trt 2 先行群	PA21 5g	投与なし	投与なし	1 日 3 回	朝食時	1 日 3 回	朝食時
	フロセミド 40 mg		朝食時		PA21 投与 2 時間後		朝食時
		Trt 3		Trt 1		Trt 2	
Trt 3 先行群	PA21 5g	1 日 3 回	朝食時	1 日 3 回	朝食時	投与なし	投与なし
	フロセミド 40 mg		PA21 投与 2 時間後		朝食時		朝食時

投与期間：
2 日

評価基準：
1) 薬物動態
フロセミドの $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2
2) 安全性

有害事象，臨床検査

統計手法：

1) 薬物動態解析

・フロセミドの血漿中薬物動態パラメータ（PK パラメータ）を，薬物動態解析対象集団の全被験者の濃度-時間プロファイルから，WinNonlin® Professional Version 5.2 以降（Pharsight Corp., Mountain View, CA）を用いて，ノンコンパートメント法により推定した。算出した PK パラメータを Treatment 別に要約するために要約統計量（被験者数，平均値，SD，幾何平均値，変動係数（%CV），幾何%CV，中央値，最小値及び最大値）を用いた。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間を算出した。PK パラメータの欠測値は補完しなかった。

・治療，期間，シーケンス及びシーケンス内の被験者を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて，フロセミドに対する PA21 の影響を調べた。この分析は対数変換した主要パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び Cmax）について行った。

・幾何平均値の比（Trt 1/Trt 2 及び Trt 3/Trt 2）を ANOVA から算出し，その 90%信頼区間を示した。Treatment 間差の対数変換した分析から得た点推定値及び 90%信頼区間限界値の真数を，点推定値及び 90%信頼区間限界値として使用し，$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び Cmax について 90%信頼区間を示した。正式な仮説検定は行わなかった。

・対数変換したパラメータの生物学的同等性基準を 80～125%と定めた。Treatment 比の 90%信頼区間がこれらの生物学的同等性基準内であった場合は，臨床的に意味のある差は存在しないと結論づけた。

・Tmax 及び t1/2 は幾何平均値を使用しなかった。Tmax 及び t1/2 については，Hodges-Lehmann 推定量を用いて Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び 90%信頼区間を算出し，Treatment 別の中央値及び p 値を，Wilcoxon 符号順位検定を用いて算出した。

2) 安全性解析

・安全性評価項目を，連続変数については要約統計量を用いて，離散変数については頻度及びパーセンテージを用いて，安全性解析対象集団について要約した。

・全安全性データの要約表では，データを 3 つの Treatment 別に示した。正式な仮説検定は行わなかった。

・有害事象及び重篤な有害事象（SAE）は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表に示した。また，有害事象の発現率を重症度別（軽度，中等度及び高度）及び因果関係別（関連なし及び関連あり）に要約した。各被験者において，最も重症度の高い事象もしくは最も関連性の高い事象を，各 Treatment につき 1 回のみカウントした。有害事象は表にまとめ，SOC のアルファベット順に，また各有害事象が発現した被験者の総数の多い順に PT 別に示した。

・バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，体温及び心拍数）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約した。

・身体検査は，本治験のいずれかの時点で前回の来院以降に異常所見が生じた被験者の例数及び割合を SOC 別に要約した。

・ECG パラメータ（HR, PR, QRS, QT, QTcB 及び QTcF）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量も示した。

要約・結論：

1) 薬物動態の結果

・フロセミドの Cmax 及び AUC に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	Trt 2 フロセミド単独投与	Trt 1 PA21 及びフロセミド同時投与	Trt 3 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)
$AUC_{0\text{-}24}$ (h・ng/mL)	2083.94	1851.81	---	0.889	(0.844, 0.935)
	2083.94	---	2003.20	0.961	(0.913, 1.012)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (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

・PA21 はフロセミドの Cmax に対して，一貫した影響は認められなかった。PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した場合（Trt 3），フロセミドの単独投与時（Trt 2）と比べてフロセミドの Cmax は上昇した。一方，PA21 及びフロセミドの同時投与（Trt 1）では，フロセミドの Cmax が低下した。Trt 2 と Trt 3 及び Trt 2 と Trt 1 のいずれの比較でも幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の範囲（80～125%）外であり，Cmax の同等性に関して統計学的な結論を下すことはできなかった。

・フロセミドの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に関して，PA21 及びフロセミドの同時投与（Trt 1），あるいは PA21 投与 2 時間後のフロセミド投与（Trt 3）のいずれも，PA21 による影響は認められなかった。幾何平均値の比の 90%信頼区間はすべて生物学的同等性の範囲内であり，Treatment 間における同等性が示された。

・フロセミドの Tmax 及び t1/2 に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

PK パラメータ	Median			Median Difference（併用／単独）	90% CI of Median Difference	p-value（Wilcoxon 符号順位検定）
	Trt 2 フロセミド単独投与	Trt 1 PA21 及びフロセミド同時投与	Trt 3 PA21 投与 2 時間後フロセミド投与			
Tmax (h)	3.000	3.000	---	–0.450	(–0.750, 0.000)	0.1004
	3.000	---	2.000	–1.250	(–1.715, –0.750)	<0.0001
t1/2 (h)	2.880	5.770	---	2.020	(0.795, 3.230)	0.0044
	2.880	---	2.835	0.215	(–1.310, 1.840)	0.7003

・PA21 及びフロセミドの同時投与（Trt 1）はフロセミドの Tmax に有意な影響を及ぼさなかった。一方，PA21 投与 2 時間後のフロセミド投与（Trt 3）は，フロセミドの Tmax を有意に短縮させた（p<0.0001）。
・PA21 及びフロセミドの同時投与（Trt 1）は，フロセミドの t1/2 の有意な延長をもたらした（p=0.0044）。一方，PA21 投与 2 時間後のフロセミド投与（Trt 3）は，フロセミドの t1/2 に対する影響は認められなかった。

2) 安全性の結果

・PA21 とフロセミドと併用投与した結果，健康な成人被験者（年齢 20 歳以上 50 歳以下）において良好な忍容性を示した。
・有害事象の発現率は Trt 3 の 42.5%で最も高く，Trt 1 及び Trt 2 ではそれぞれ 39.0%及び 19.5%であった。発現率が最も高かった SOC は神経系障害（46.3%）であり，次いで胃腸障害（29.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（7.3%）であった。
・Trt 1 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では神経系障害（10 例，24.4%）及び胃腸障害（9 例，22.0%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「頭痛」（10 例，24.4%），「変色便」（4 例，9.8%）及び「便秘」（3 例，7.3%）が認められた。
・Trt 2 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では神経系障害（6 例，14.6%）であり，次いで胃腸障害（2 例，4.9%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「頭痛」（3 名，7.3%）が認められた。その他すべての有害事象は PT カテゴリーあたり 1 例のみの発現であった。
・Trt 3 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では神経系障害（11 例，27.5%）及び胃腸障害（7 例，17.5%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「頭痛」（8 例，20.0%），「失神寸前の状態」（3 例，7.5%），「変色便」（2 例，5.0%），「便秘」（2 例，5.0%）及び「悪心」（2 例，5.0%）が認められた。
・治験薬に関連した有害事象が発現した被験者の割合は，PA21 とフロセミドの併用投与（Trt 1; 8 例，19.5%・Trt 3; 6 例，15.0%）で，フロセミドの単独投与（Trt 2; 3 例，7.3%）と比べて高かった。SOC 別では神経系障害（8 例，19.5%）及び胃腸障害（6 例，14.6%）が多く認められた。
・重症度については，いずれの Treatment でも高度の有害事象は発現せず，有害事象の大部分は軽度であった。2 例（4.9%）に中等度の「頭痛」（Trt 1; 1 例，2.4%）及び「悪心」（Trt 3; 1 例，2.5%）が認められた。いずれも PA21 とフロセミドの併用投与時に報告されたが，治験薬との関連性なしと判断された。
・高度の有害事象，重篤な有害事象，死亡，又は有害事象による治験の中止は報告されなかった。
・臨床検査値，バイタルサイン，ECG データ及び身体検査の結果は，フロセミドと PA21 の併用投与の安全性に懸念を示すものではなかった。

3) 結論

・PA21 はフロセミドと同時投与した場合又は PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した場合のいずれも，フロセミドの全身曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。
・フロセミドの Cmax は，PA21 をフロセミドと同時投与した場合は低下したが，PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した場合は上昇した。これはフロセミドについて知られている food-drug effect と一致する。
・フロセミドの Tmax は，PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した場合は有意に短縮されたが（p<0.0001），PA21 をフロセミドと同時投与した場合には短縮は認められなかった。
・フロセミドの t1/2 は，PA21 をフロセミドと同時投与した場合は有意に延長したが（p=0.0044），PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した場合には影響を受けなかった。
・PA21 とフロセミドの併用投与時に最も多く発現した有害事象は，SOC では胃腸障害及び神経系障害であった。胃腸障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した場合（Trt 3）も低下しなかった（Trt 1; 22%に対し Trt 3; 17.5%）。神経系障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した被験者で高く（Trt 1; 24.4%に対し Trt 3; 27.5%），フロセミドを単独投与した被験者で低かった（Trt 2; 14.6%）。PA21 をフロセミドと併用投与した場合の有害事象の発現率は，PA21 をフロセミドと同時投与したか，あるいは PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与したかにかかわらず，安全性上懸念されるものではなかった。
・生化学的パラメータ，血液学的パラメータ，尿検査パラメータ，身体検査及び ECG に関して，安全性上懸念されるものではなかった。
・以上より，PA21 はフロセミドと同時投与した場合又は PA21 投与 2 時間後にフロセミドを投与した場合に，フロセミドへの全身曝露量に影響を及ぼさず，健康な被験者において良好な忍容性を示した。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.5-2　用法・用量設定の根拠

1) PA21
血液透析患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）において，1.25 g/日では最小限の効果しか示さなかったものの，5 g/日から 12.5 g/日の用量範囲では血清リン濃度を低濃度に維持する効果が認められた。また，最高用量の 12.5 g/日でも用量を制限するような副作用が何ら認められなかったことから，本試験の最高用量は 15 g/日を設定し，PA21 の相互作用による効果を最大限に評価した。
2) フロセミド
高血圧症に対して承認されている用量のうち，単回での最高用量であるフロセミドとして 40 mg を設定した。

表 2.7.6.5-3　被験者背景

（Source: 5.3.3.4.2, Table 14.1.2.1）

項目		Trt 1 先行群 (N=14)	Trt 2 先行群 (N=13)	Trt 3 先行群 (N=14)	Overall (N=41)
性別 - n (%)	男性	10 (71.4)	9 (69.2)	9 (64.3)	28 (68.3)
	女性	4 (28.6)	4 (30.8)	5 (35.7)	13 (31.7)
年齢 (歳)	Mean	32.57	29.85	32.71	31.76
	SD	9.866	7.744	7.888	8.461
	Median	30.00	26.00	30.00	30.00
	Min, Max	22.0, 50.0	23.0, 48.0	22.0, 49.0	22.0, 50.0
人種 - n (%)	白人	9 (64.3)	9 (69.2)	8 (57.1)	26 (63.4)
	黒人，アフリカ系米国人	2 (14.3)	1 (7.7)	2 (14.3)	5 (12.2)
	アメリカ先住民, アラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	3 (21.4)	3 (23.1)	4 (28.6)	10 (24.4)
	ハワイ島先住民, 他の太平洋諸島先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長 (cm)	Mean	170.53	172.27	169.46	170.72
	SD	10.426	11.245	10.278	10.437
	Median	171.00	173.00	170.25	172.00
	Min, Max	152.0, 193.4	158.0, 195.0	152.0, 188.0	152.0, 195.0
体重 (kg)	Mean	72.64	77.59	82.69	77.64
	SD	12.192	18.824	11.975	14.795
	Median	71.60	78.20	79.75	76.40
	Min, Max	57.5, 96.0	51.2, 114.5	58.5, 106.7	51.2, 114.5
BMI (kg/m^2)	Mean	24.95	25.75	28.93	26.56
	SD	2.280	3.762	3.052	3.471
	Median	25.35	26.10	30.25	26.10
	Min, Max	20.9, 29.4	19.8, 31.3	24.8, .32.0	19.8, 32.0

表 2.7.6.5-4　有害事象の発現状況

（Source: 5.3.3.4.2, Table 16）

SOC／PT	Trt 2 フロセミド 単独投与 （N=41）	Trt 1 PA21 及びフロ セミド同時投与 （N=41）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後 フロセミド投与 （N=40）
	例数（%）		
Total	8 (19.5)	16 (39.0)	17 (42.5)
胃腸障害	2 (4.9)	9 (22.0)	7 (17.5)
変色便	0 (0.0)	4 (9.8)	2 (5.0)
便秘	0 (0.0)	3 (7.3)	2 (5.0)
悪心	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (5.0)
嘔吐	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (5.0)
無力症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
口渇	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	6 (14.6)	10 (24.4)	11 (27.5)
頭痛	3 (7.3)	10 (24.4)	8 (20.0)
失神寸前の状態	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (7.5)
浮動性めまい	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.5)
感覚鈍麻	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

表 2.7.6.5-5　副作用の発現状況

（Source: 5.3.3.4.2, Table 17）

SOC／PT	Trt 2 フロセミド 単独投与 （N=41）	Trt 1 PA21 及びフロ セミド同時投与 （N=41）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後 フロセミド投与 （N=40）
	例数（%）		
Total	3 (7.3)	8 (19.5)	6 (15.0)
胃腸障害	0 (0.0)	4 (9.8)	4 (10.0)
変色便	0 (0.0)	3 (7.3)	1 (2.5)
便秘	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (5.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	3 (7.3)	5 (12.2)	3 (7.5)
頭痛	1 (2.4)	5 (12.2)	3 (7.5)
浮動性めまい	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.6.6 海外薬物相互作用試験（オメプラゾール）（PA-DDI-003）

添付資料 5.3.3.4.3（参考資料）

健康成人男女を対象として，PA21 をオメプラゾールと同時投与及び 2 時間前投与したときの薬物相互作用について検討した。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.6-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，被験者背景，安全性の主な結果を表 2.7.6.6-2～表 2.7.6.6-5 に示した。

本治験の結果，PA21 はオメプラゾールとの同時投与及び 2 時間前投与において，オメプラゾールの全身曝露に影響を及ぼさず，良好な忍容性を示した。

表 2.7.6.6-1　概要（PA-DDI-003/5.3.3.4.3）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
Vifor</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
健康成人男女を対象とした単施設，非盲検，3 期試験によるオメプラゾールの薬物動態に対する PA21 の影響</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted]
Peter J Winkle, [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
E Chong, V Kalia, S Willsie, P Winkle. Drug-drug interactions between sucroferric oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. J Nephrol. 2014 April 4.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2011 年 9 月 14 日
（最初の被験者の初回来院日）
治験終了日：2011 年 12 月 18 日
（最後の被験者の最終来院日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
オメプラゾールの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2）に対する PA21 の影響を評価する</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
本試験は第 I 相，単施設，非盲検，無作為化，3 群 3 期のクロスオーバー試験である。被験者は 3 群のいずれかに無作為割付けされ，以下の試験スケジュールに従って Treatment（Trt）1～3 を受ける。

<u>試験スケジュール</u>
<table><tr><th>群</th><th>Day –21～–2</th><th>1 期
Day –1～3</th><th>Day 4～10</th><th>2 期
Day 11～14</th><th>Day 15～21</th><th>3 期
Day 22～25</th><th>2 週後</th></tr><tr><td>Trt 1 先行群</td><td rowspan="3">Screening 期間</td><td>Trt 1</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 2</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 3</td><td rowspan="3">Follow-up 来院</td></tr><tr><td>Trt 2 先行群</td><td>Trt 2</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td></tr><tr><td>Trt 3 先行群</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td><td>Trt 2</td></tr></table>・Trt 1：期の初日に PA21 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 PA21 の同時投与を行う
・Trt 2：期の初日に PA21 を投与せずに翌日の朝食時にオメプラゾールの単独投与を行う
・Trt 3：期の初日に PA21 を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時に PA21 の投与を行い，その 2 時間後かつ次の食事の 1 時間以上前にオメプラゾールの投与を行う</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：42 例
2) 割付け症例数：45 例
3) 解析対象症例数
(1) 薬物動態解析対象集団：39 例
(2) 安全性解析対象集団 ：43 例</td></tr>
<tr><td colspan="3">診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳以下の健康男女
(2) BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の者</td></tr>
</table>

(3) 治験開始時から治験薬最終投与の 30 日後まで，効果的な避妊をすることに同意した者
(4) 治験の要件を理解して制約事項を守ることができ，評価のための来院に同意した者
(5) 適切な同意書を提出した者
2) 除外基準
(1) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬又は治験医療機器の臨床試験に参加した者
(2) 臨床的に重要な胃腸障害，心血管障害，筋骨格障害，内分泌障害，神経学的障害，血液学的障害，精神障害，腎障害，肝障害，気管支肺障害，アレルギー性障害又は脂質代謝障害，もしくは薬物過敏症の既往歴を有する者
(3) PA21，オメプラゾール又はこれらの製剤のいずれかの成分に対する過敏症を有する者
(4) スクリーニング前 30 日以内に再発性感染性疾患又は重大な疾病の既往歴を有する者
(5) Day –1 の前 30 日以内にニコチンを摂取した者
(6) スクリーニング評価（血液学的検査，生化学的検査，尿検査，ECG，バイタルサイン，身体検査又は既往歴）のいずれかに関する臨床的に重要な異常所見を有する者
(7) Day –1 の前 2 週以内に何らかの併用薬剤（ハーブ療法及びビタミンを含む）を使用した者
(8) 薬物又はアルコールの乱用，依存症に関する臨床的に重要な既往歴を有すると治験責任医師が判断した者
(9) スクリーニング時又は Day –1 の乱用薬物検査（フェンシクリジン，ベンゾジアゼピン，コカイン，アンフェタミン，カンナビノイド，オピオイド，バルビツール酸），ニコチン検査又はアルコール検査で陽性だった者
(10) HIV の血清陽性が既知である，もしくはスクリーニング時に B 型肝炎表面抗原，C 型肝炎抗体又は C 型肝炎 RNA 検査が陽性であった者
(11) Day –1 の前 3 ヵ月以内に重大な失血をした又は献血を行った者
(12) 平均して男性で 1 週間あたり約 21 単位，女性で 1 週間あたり 14 単位を超えるアルコール摂取をしている者（1 単位のアルコールとは，半パイントのビール（285 mL）又はグラス 1 杯の蒸留酒（25 mL）又はグラス 1 杯のワイン（125 mL）である）
(13) 妊娠中（ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性など）又は授乳中である，もしくは妊娠する可能性がある場合に適切な避妊対策をとっていない者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 2.5 g 錠
1 錠中に PA21 として 2.5 g を含有するチュアブル錠（Lot No.：097101B11）
2) オメプラゾール 40 mg カプセル
キャップに 743，本体に Prilosec 40 と刻印されたゼラチンカプセル（Lot No.：E007002）
用法・用量：
PA21 5 g 及びオメプラゾール 40 mg を，群ごとに以下の投与スケジュールに従って投与する。

投与スケジュール

群	1 回投与量	1 期 Day –1	1 期 Day 1	2 期 Day 11	2 期 Day 12	3 期 Day 22	3 期 Day 23
		Trt 1		Trt 2		Trt 3	
Trt 1 先行群	PA21 5g	1 日 3 回	朝食時	投与なし	投与なし	1 日 3 回	朝食時
	オメプラゾール 40 mg		朝食時		朝食時		PA21 投与 2 時間後
		Trt 2		Trt 3		Trt 1	
Trt 2 先行群	PA21 5g	投与なし	投与なし	1 日 3 回	朝食時	1 日 3 回	朝食時
	オメプラゾール 40 mg		朝食時		PA21 投与 2 時間後		朝食時
		Trt 3		Trt 1		Trt 2	
Trt 3 先行群	PA21 5g	1 日 3 回	朝食時	1 日 3 回	朝食時	投与なし	投与なし
	オメプラゾール 40 mg		PA21 投与 2 時間後		朝食時		朝食時

投与期間：
2 日

評価基準：
1) 薬物動態
オメプラゾールの $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び tl/2
注：$AUC_{0\text{-}24}$ を計画したが，オメプラゾールの濃度はすべての被験者で 8～12 時間後には定量限界未満であった

ため，AUC_{0-24} の代わりに AUC_{0-8} を算出した。

2) 安全性

有害事象，臨床検査

統計手法：

1) 薬物動態解析

・オメプラゾールの薬物動態パラメータ（PK パラメータ）を，薬物動態解析対象集団の全被験者の濃度-時間プロファイルから，WinNonlin® Professional Version 5.1.1（Pharsight Corp., Mountain View, CA）を用いて，ノンコンパートメント法により推定した。算出した PK パラメータを Treatment 別に要約するために要約統計量（被験者数，平均値，SD，幾何平均値，変動係数（%CV），幾何%CV，中央値，最小値及び最大値）を用いた。なお，Tmax 及び t1/2 は幾何統計量を使用しなかった。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間を算出した。PK パラメータの欠測値は補完しなかった。

・治療，期間，シーケンス，及びシーケンス内の被験者を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて，オメプラゾールに対する PA21 の影響を調べた。この分析は対数変換した主要パラメータ（AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} 及び Cmax）について行った。

・幾何平均値の比（Trt 1/Trt 2 及び Trt 3/Trt 2）を ANOVA から算出し，その 90%信頼区間を示した。Treatment 間差の対数変換分析から得た点推定値及び 90%信頼区間限界値の真数を，点推定値及びその 90%信頼区間限界値として使用し，AUC_{0-24}, AUC_{0-inf} 及び Cmax について 90%信頼区間を示した。正式な仮説検定は行わなかった。

・対数変換したパラメータの生物学的同等性基準を 80～125%と定めた。Treatment 比の 90%信頼区間がこれらの生物学的同等性基準内であった場合は，臨床的に意味のある差は存在しないと結論づけた。

・Tmax 及び t1/2 は幾何平均値を使用しなかった。オメプラゾールの Tmax 及び t1/2 の解析にはノンパラメトリックな Wilcoxon 符号順位検定を使用した。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間は，Hodges-Lehmann 推定量を用いて算出した。

2) 安全性解析

・安全性評価項目（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査及び ECG パラメータ）を，連続変数については要約統計量を用いて，離散変数については頻度及びパーセンテージを用いて，安全性解析対象集団について要約した。

・全安全性データの要約表では，データを 3 つの Treatment 別に示した。正式な仮説検定は行わなかった。

・有害事象は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，有害事象が発現した被験者の例数及びパーセンテージについて要約した。また，有害事象を重症度別（軽度，中等度及び高度）及び因果関係別（関連なし及び関連あり）に示した。各被験者において，最も重症度の高い事象もしくは最も関連性の高い事象を，各 Treatment につき 1 回のみカウントした。有害事象は表にまとめ，SOC のアルファベット順に，また各有害事象が発現した被験者の総数の多い順に PT 別に示した。

・バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，体温及び心拍数）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約した。

・身体検査は，本治験のいずれかの時点で前回の来院以降に異常所見が生じた被験者の例数及び割合を SOC 別に要約した。

・ECG パラメータ（HR, PR, QRS, QT, QTcB 及び QTcF）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量も示した。

要約・結論：

1) 薬物動態の結果

・オメプラゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表に示す。

PK パラメータ	Trt 2 オメプラゾール単独投与 （N=38）	Trt 1 PA21 及び オメプラゾール同時投与 （N=39）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後 オメプラゾール投与 （N=39）
	n Genometric Mean （Genometric Mean %CV）		
Cmax (ng/mL)	38 569.9891 (70.4)	39 491.3757 (87.5)	39 736.0478 (67.7)
AUC_{0-8} (h･ng/mL)	31 1511.304 (70.3)	36 1354.040 (70.6)	39 1486.036 (79.5)
AUC_{0-inf} (h･ng/mL)	18 1983.074 (68.4)	18 1783.147 (80.4)	37 1591.461 (81.5)

N＝各 Treatment で投与を受け，薬物動態解析対象集団に含まれた被験者の数

・オメプラゾールの Cmax 及び AUC に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	Trt 2 オメプラゾール 単独投与	Trt 1 PA21 及び オメプラゾール 同時投与	Trt 3 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

・オメプラゾールの Cmax に関して，PA21 及びオメプラゾールを同時投与した場合（Trt 1），オメプラゾールの単独投与時（Trt 2）と比べて 14%低かった。一方，PA21 投与 2 時間後のオメプラゾール投与（Trt 3）では 30%高かった。Trt 1 と Trt 2 の Cmax の比較では幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限が 0.754 であり，Trt 3 と Trt 2 の比較では 90%信頼区間の上限が 1.492 であった。いずれも生物学的同等性の範囲（80～125%）外であり，Cmax については生物学的同等性に関する結論を下すことはできなかった。
・オメプラゾールの AUC_{0-8} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は，各 Treatment 間で基本的にはほぼ同程度であった。AUC_{0-inf}に関しては，すべて生物学的同等性の範囲内であった。AUC_{0-8} に関しては，Trt 1 と Trt 2 の幾何平均値の比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内に含まれたことから，生物学的同等性が結論づけられた。一方，Trt 3 と Trt 2 の比較では，90%信頼区間の上限（1.282）が生物学的同等性の範囲外であったため，生物学的に同等とは結論されなかった。
・オメプラゾールの Tmax 及び t1/2 に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

PK パラメータ	Median			Median Difference（併用／単独）	90% CI of Median Difference	p-value（Wilcoxon 符号順位検定）
	Trt 2 オメプラゾール 単独投与	Trt 1 PA21 及び オメプラゾール 同時投与	Trt 3 PA21 投与 2 時間後オメプラゾール投与			
Tmax (h)	4.00	5.00	---	0.500	(0.000, 1.000)	0.2142
	4.00	---	2.50	–1.750	(–2.250, –1.250)	<0.0001
t1/2 (h)	1.00	1.09	---	0.002	(–0.130, 0.175)	1.000
	1.00	---	0.92	–0.013	(–0.110, 0.055)	0.6889

・PA21 及びオメプラゾールを同時投与した場合（Trt 1），オメプラゾールの Tmax の中央値は 5 時間であり，オメプラゾールの単独投与時（Trt 2）の中央値の 4 時間と比較して有意な差は認められなかった（p=0.2142）。一方，PA21 投与 2 時間後のオメプラゾール投与（Trt 3）では，Tmax の中央値は 2.5 時間に短縮され，オメプラゾールの単独投与時（Trt 2）と比較して有意差があった（p≤0.0001）。
・PA21 及びオメプラゾールを同時投与した場合（Trt 1）は，PA21 投与 2 時間後のオメプラゾール投与（Trt 3）と比較して，Cmax は低く，Tmax は遅延した。Cmax 及び Tmax のこれらの変化は，オメプラゾールの PK について知られている食物の影響と一致する。
・オメプラゾールの t1/2 は 1.00～1.09 時間の範囲であり，3 つの Treatment 間に有意な差は認められなかった。

2) 安全性の結果

・PA21 とオメプラゾールを併用投与した結果，健康な成人被験者（年齢 20 歳以上 50 歳以下）において良好な忍容性を示した。
・有害事象の発現率は Trt 3 の 40.0%で最も高く，Trt 1 及び Trt 2 ではそれぞれ 23.8%及び 7.9%であった。有害事象の発現率が最も高かった SOC は胃腸障害（32.6%）であり，次いで神経系障害（20.9%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（11.6%）が多かった。
・Trt 1 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では胃腸障害（8 例，19.0%）及び神経系障害（4 例，9.5%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「変色便」（5 例，11.9%）及び「頭痛」（4 例，9.5%）が認められた。
・Trt 2 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では呼吸器，胸郭および縦隔障害（2 例，5.3%）であったが，5%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）は「咳嗽」（2 例，5.3%）のみであった。その他の有害事象は「腹痛」（1 例，2.6%）のみであった。
・Trt 3 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では胃腸障害（11 例，27.5%），神経系障害（6 例，15.0%）及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（3 例，7.5%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「頭痛」（5 例，12.5%），「悪心」（5 例，12.5%），「変色便」（4 例，10.0%），「上腹部痛」（2 例，5.0%）及び「浮動性めまい」（2 例，5.0%）が認められた。
・治験薬に関連した有害事象が発現した被験者の割合は，PA21 とオメプラゾールの併用投与（Trt 1; 7 例，16.7%・Trt 3; 11 例，27.5%）で，オメプラゾール単独投与（Trt 2; 1 例，2.6%）と比べて高かった。SOC 別では

胃腸障害（11 例，27.5%）及び神経系障害（6 例，15.0%）が多く認められた。
・すべての有害事象は軽度であった。
・高度の有害事象，重篤な有害事象，死亡，又は有害事象による治験の中止は報告されなかった。
・臨床検査値，バイタルサイン，ECG データ及び身体検査の結果は，オメプラゾールと PA21 の併用投与の安全性に懸念を示すものではなかった。

3) 結論
・PA21 投与 2 時間後にオメプラゾールを投与した場合，オメプラゾールを単独投与した場合と比べ，オメプラゾールの Cmax はわずかに上昇した。一方，PA21 及びオメプラゾールを同時投与した場合，オメプラゾールの Cmax はわずかに低下した。
・PA21 及びオメプラゾールを同時投与した場合の Tmax は，オメプラゾールを単独投与した場合とほぼ同じであった。一方，PA21 投与 2 時間後にオメプラゾールを投与した場合，Tmax は有意に短縮した。
・PA21 及びオメプラゾールを同時投与した場合，PA21 投与 2 時間後にオメプラゾールを投与した場合と比較して，Cmax は低く，Tmax は遅延した。Cmax 及び Tmax のこれらの変化は，オメプラゾールの PK について知られている食物の影響と一致する。
・$AUC_{0\text{-}8}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，オメプラゾールを PA21 と同時に投与したか 2 時間後に投与したかに関係なく，PA21 の存在による影響を受けないか，又は中程度に影響を受けた。
・PA21 とオメプラゾールの併用投与時に最も多く発現した有害事象は，SOC では胃腸障害及び神経系障害であり，これは特に「変色便」（Trt 1; 11.9%，Trt 3; 10.0%），「悪心」（Trt 1; 4.8%，Trt 3; 12.5%），「頭痛」（Trt 1; 9.5%，Trt 3; 12.5%），「浮動性めまい」（Trt 3; 5.0%）及び「上腹部痛」（Trt 3; 5.0%）の発現率が高かったことによる。
・胃腸障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にオメプラゾールを投与した場合も低下はしなかった（Trt 1; 19.0%に対し Trt 3; 27.5%）。オメプラゾールを単独投与した場合は 1 例（2.6%）に胃腸障害の有害事象が発現した。神経系障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にオメプラゾールを投与した被験者で高かった（Trt 1; 9.5%に対し Trt 3; 15.0%）。オメプラゾールを単独投与した被験者には神経系障害は発現しなかった。
・PA21 をオメプラゾールと併用投与した場合の有害事象の発現率は，オメプラゾールと同時投与したか，あるいは 2 時間後にオメプラゾールを投与したかにかかわらず，安全性上懸念されるものではなかった。
・生化学的パラメータ，血液学的パラメータ，尿検査パラメータ，身体検査及び ECG に関して，安全性上懸念されるものではなかった。
・以上より，PA21 はオメプラゾールを同時投与又は 2 時間後に投与した場合に，オメプラゾールへの全身曝露量に影響を及ぼさず，健康な被験者において良好な忍容性を示した。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.6-2　用法・用量設定の根拠

1) PA21
血液透析患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）において，1.25 g/日では最小限の効果しか示さなかったものの，5 g/日から 12.5 g/日の用量範囲では血清リン濃度を低濃度に維持する効果が認められた。また，最高用量の 12.5 g/日でも用量を制限するような副作用が何ら認められなかったことから，本試験の用量としては 15 g/日を設定し，PA21 の相互作用による効果を最大限に評価した。

2) オメプラゾール
活動期良性胃潰瘍に対して承認されている用量のうち，単回での最高用量であるオメプラゾールとして 40 mg を設定した。

表 2.7.6.6-3　被験者背景

（Source: 5.3.3.4.3, Table 14.1.2.1）

項目		Trt 1 先行群 (N=14)	Trt 2 先行群 (N=14)	Trt 3 先行群 (N=15)	Overall (N=43)
性別 - n (%)	男性	7 (50.0)	9 (64.3)	6 (40.0)	22 (51.2)
	女性	7 (50.0)	5 (35.7)	9 (60.0)	21 (48.8)
年齢 (歳)	Mean	32.14	32.36	29.87	31.42
	SD	10.295	9.873	9.195	9.617
	Median	29.00	29.50	28.00	28.00
	Min, Max	21.0, 46.0	22.0, 49.0	20.0, 47.0	20.00, 49.00
人種 - n (%)	白人	10 (71.4)	9 (64.3)	11 (73.3)	30 (69.8)
	黒人，アフリカ系米国人	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (6.7)	5 (11.6)
	アメリカ先住民, アラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (13.3)	7 (16.3)
	ハワイ島先住民, 他の太平洋諸島先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.3)
身長 (cm)	Mean	169.57	168.18	165.93	167.85
	SD	7.562	9.206	8.504	8.389
	Median	170.00	168.50	165.00	167.00
	Min, Max	159.0, 188.0	148.0, 183.0	153.0, 181.0	148.0, 188.0
体重 (kg)	Mean	71.87	76.63	71.70	73.36
	SD	10.718	14.212	13.992	12.985
	Median	74.60	75.65	73.20	74.80
	Min, Max	55.6, 86.6	55.9, 100.5	54.1, 104.0	54.1, 104.0
BMI (kg/m^2)	Mean	24.87	27.08	25.86	25.93
	SD	2.889	3.828	4.410	3.797
	Median	25.00	27.40	24.50	25.70
	Min, Max	20.4, 31.0	20.7, 31.8	19.8, 31.8	19.8, 31.8

表 2.7.6.6-4　有害事象の発現状況

（Source: 5.3.3.4.3, Table 16）

SOC／PT	Trt 2 オメプラゾール 単独投与 （N=38）	Trt 1 PA21 及びオメプラゾール同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後オメプラゾール投与 （N=40）
	例数（%）		
Total	3 (7.9)	10 (23.8)	16 (40.0)
胃腸障害	1 (2.6)	8 (19.0)	11 (27.5)
変色便	0 (0.0)	5 (11.9)	4 (10.0)
悪心	0 (0.0)	2 (4.8)	5 (12.5)
嘔吐	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.5)
腹部不快感	1 (2.6)	1 (2.4)	1 (2.5)
腹痛	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
下痢	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.5)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
障害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
交通事故	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
神経系障害	0 (0.0)	4 (9.5)	6 (15.0)
頭痛	0 (0.0)	4 (9.5)	5 (12.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
錯感覚	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.5)
咳嗽	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
咽喉刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

表 2.7.6.6-5　副作用の発現状況

（Source: 5.3.3.4.3, Table 17）

SOC／PT	Trt 2 オメプラゾール 単独投与 （N=38）	Trt 1 PA21 及びオメプラゾール同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後オメプラゾール投与 （N=40）
	例数（%）		
Total	1 (2.6)	7 (16.7)	11 (27.5)
胃腸障害	1 (2.6)	6 (14.3)	9 (22.5)
変色便	0 (0.0)	5 (11.9)	4 (10.0)
悪心	0 (0.0)	2 (4.8)	4 (10.0)
嘔吐	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
下痢	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (7.1)	4 (10.0)
頭痛	0 (0.0)	3 (7.1)	3 (7.5)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
鼻部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

2.7.6.7 海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）（PA-DDI-004）

添付資料 5.3.3.4.4（参考資料）

健康成人男女を対象として，PA21 をジゴキシンと同時投与及び 2 時間前投与したときの薬物相互作用について検討した。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.7-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，被験者背景，安全性の主な結果を表 2.7.6.7-2～表 2.7.6.7-5 に示した。

本治験の結果，PA21 はジゴキシンとの同時投与及び 2 時間前投与において，ジゴキシンの全身曝露に影響を及ぼさず，良好な忍容性を示した。

表 2.7.6.7-1　概要（PA-DDI-004/5.3.3.4.4）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
Vifor</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
健康成人男女を対象とした単施設，非盲検，3 期試験によるジゴキシンの薬物動態に対する PA21 の影響</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted]
Peter J Winkle, [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
E Chong, V Kalia, S Willsie, P Winkle. Drug-drug interactions between sucroferric oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. J Nephrol. 2014 April 4.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2011 年 11 月 10 日
（最初の被験者の初回来院日）
治験終了日：2012 年 1 月 2 日
（最後の被験者の最終来院日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
ジゴキシンの血漿中薬物濃度（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2）に対する PA21 の影響を評価する</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
本試験は第 I 相，単施設，非盲検，無作為化，3 群 3 期のクロスオーバー試験である。被験者は 3 群のいずれかに無作為割付けされ，以下の試験スケジュールに従って Treatment（Trt）1～3 を受ける。

<u>試験スケジュール</u>
<table><tr><th>群</th><th>Day –21～–2</th><th>1 期
Day –1～5</th><th>Day 6～10</th><th>2 期
Day 11～16</th><th>Day 17～21</th><th>3 期
Day 22～27</th><th>2 週後</th></tr><tr><td>Trt 1 先行群</td><td rowspan="3">Screening 期間</td><td>Trt 1</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 2</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 3</td><td rowspan="3">Follow-up 来院</td></tr><tr><td>Trt 2 先行群</td><td>Trt 2</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td></tr><tr><td>Trt 3 先行群</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td><td>Trt 2</td></tr></table>・Trt 1：期の初日に PA21 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 PA21 の同時投与を行う
・Trt 2：期の初日に PA21 を投与せずに翌日の朝食時にジゴキシンの単独投与を行う
・Trt 3：期の初日に PA21 を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時に PA21 の投与を行い，その 2 時間後かつ次の食事の 1 時間以上前にジゴキシンの投与を行う</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：42 例（各群 12 名以上）
2) 割付け症例数：42 例
3) 解析対象症例数
(1)　薬物動態解析対象集団：42 例
(2)　安全性解析対象集団　：42 例</td></tr>
<tr><td colspan="3">診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳以下の健康男女
(2)　BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の者</td></tr>
</table>

(3) 治験開始時から治験薬最終投与の 30 日後まで，効果的な避妊をすることに同意した者
(4) 治験の要件を理解して制約事項を守ることができ，評価のための来院に同意した者
(5) 適切な同意書を提出した者
2) 除外基準
(1) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬又は治験医療機器の臨床試験に参加した者
(2) 臨床的に重要な胃腸障害，心血管障害，筋骨格障害，内分泌障害，神経学的障害，血液学的障害，精神障害，腎障害，肝障害，気管支肺障害，アレルギー性障害又は脂質代謝障害，もしくは薬物過敏症の既往歴を有する者
(3) PA21，ジゴキシン又はこれらの製剤のいずれかの成分に対する過敏症を有する者
(4) スクリーニング前 30 日以内に再発性感染性疾患又は重大な疾病の既往歴を有する者
(5) Day –1 の前 30 日以内にニコチンを摂取した者
(6) スクリーニング評価（血液学的検査，生化学的検査，尿検査，ECG，バイタルサイン，身体検査又は既往歴）のいずれかに関する臨床的に重要な異常所見を有する者
(7) Day –1 の前 2 週以内に何らかの併用薬剤（ハーブ療法及びビタミンを含む）を使用した者
(8) 薬物又はアルコールの乱用，依存症に関する臨床的に重要な既往歴を有すると治験責任医師が判断した者
(9) スクリーニング時又は Day –1 の乱用薬物検査（フェンシクリジン，ベンゾジアゼピン，コカイン，アンフェタミン，カンナビノイド，オピオイド，バルビツール酸），ニコチン検査又はアルコール検査で陽性だった者
(10) HIV の血清陽性が既知である，もしくはスクリーニング時に B 型肝炎表面抗原，C 型肝炎抗体又は C 型肝炎 RNA 検査が陽性であった者
(11) Day –1 の前 3 ヵ月以内に重大な失血をした又は献血を行った者
(12) 平均して男性で 1 週間あたり約 21 単位，女性で 1 週間あたり 14 単位を超えるアルコール摂取をしている者（1 単位のアルコールとは，半パイントのビール（285 mL）又はグラス 1 杯の蒸留酒（25 mL）又はグラス 1 杯のワイン（125 mL）である）
(13) 妊娠中（ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性など）又は授乳中である，もしくは妊娠する可能性がある場合に適切な避妊対策をとっていない者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 2.5 g 錠
1 錠中に PA21 として 2.5 g を含有するチュアブル錠（Lot No.：097101B11）
2) ジゴキシン 0.25 mg 錠
Lanoxin®及び X3A と刻印された割線入り 0.25 mg 錠（Lot No.：A78594）
用法・用量：
PA21 5 g 及びジゴキシン 0.5 mg を，群ごとに以下の投与スケジュールに従って投与する。

投与スケジュール

群	1 回投与量	1 期 Day –1	1 期 Day 1	2 期 Day 11	2 期 Day 12	3 期 Day 22	3 期 Day 23
Trt 1 先行群	PA21 5g + ジゴキシン 0.5 mg	Trt 1 1 日 3 回	朝食時 朝食時	Trt 2 投与なし	投与なし 朝食時	Trt 3 1 日 3 回	朝食時 PA21 投与 2 時間後
Trt 2 先行群	PA21 5g + ジゴキシン 0.5 mg	Trt 2 投与なし	投与なし 朝食時	Trt 3 1 日 3 回	朝食時 PA21 投与 2 時間後	Trt 1 1 日 3 回	朝食時 朝食時
Trt 3 先行群	PA21 5g + ジゴキシン 0.5 mg	Trt 3 1 日 3 回	朝食時 PA21 投与 2 時間後	Trt 1 1 日 3 回	朝食時 朝食時	Trt 2 投与なし	投与なし 朝食時

投与期間：
2 日

評価基準：
1) 薬物動態
ジゴキシンの $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び tl/2
2) 安全性

有害事象，臨床検査

統計手法：

1) 薬物動態解析

・ジゴキシンの薬物動態パラメータ（PK パラメータ）を，薬物動態解析対象集団の全被験者の濃度-時間プロファイルから，WinNonlin® Professional Version 5.1.1（Pharsight Corp., Mountain View, CA）を用いて，ノンコンパートメント法により推定した。算出した PK パラメータを Treatment 別に要約するために要約統計量（被験者数，平均値，SD，幾何平均値，変動係数（%CV），幾何%CV，中央値，最小値及び最大値）を用いた。なお，Tmax 及び t1/2 は幾何統計量を使用しなかった。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間を算出した。PK パラメータの欠測値は補完しなかった。

・治療，期間，シーケンス，及びシーケンス内の被験者を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて，ジゴキシンに対する PA21 の影響を調べた。この分析は対数変換した主要パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$及び Cmax）について行った。

・幾何平均値の比（Trt 1/Trt 2 及び Trt 3/Trt 2）を ANOVA から算出し，その 90%信頼区間を示した。Treatment 間差の対数変換した分析から得た点推定値及び 90%信頼区間限界値の真数を，点推定値及びその 90%信頼区間限界値として使用し，$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}inf}$及び Cmax について 90%信頼区間を示した。正式な仮説検定は行わなかった。

・対数変換したパラメータの生物学的同等性基準を 80～125%と定めた。Treatment 比の 90%信頼区間がこれらの生物学的同等性基準内であった場合は，臨床的に意味のある差は存在しないと結論づけた。

・Tmax 及び t1/2 は幾何平均値を使用しなかった。ジゴキシンの Tmax 及び t1/2 の解析にはノンパラメトリックな Wilcoxon 符号順位検定を使用した。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間は，Hodges-Lehmann 推定量を用いて算出した。

2) 安全性解析

・安全性評価項目（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査及び ECG パラメータ）を，連続変数については要約統計量を用いて，離散変数については頻度及びパーセンテージを用いて，安全性解析対象集団について要約した。

・全安全性データの要約表では，データを 3 つの Treatment 別に示した。正式な仮説検定は行わなかった。

・有害事象は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，有害事象が発現した被験者の例数及びパーセンテージについて要約した。また，有害事象を重症度別（軽度，中等度及び高度）及び因果関係別（関連なし及び関連あり）に示した。各被験者において，最も重症度の高い事象もしくは最も関連性の高い事象を，各 Treatment につき 1 回のみカウントした。有害事象は表にまとめ，SOC のアルファベット順に，また各有害事象が発現した被験者の総数の多い順に PT 別に示した。

・バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，体温及び心拍数）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約した。

・身体検査は，本治験のいずれかの時点で前回の来院以降に異常所見が生じた被験者の例数及び割合を SOC 別に要約した。

・ECG パラメータ（HR, PR, QRS, QT, QTcB 及び QTcF）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量も示した。

要約・結論：

1) 薬物動態の結果

・ジゴキシンの Cmax 及び AUC に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	Trt 2 ジゴキシン 単独投与	Trt 1 PA21 及び ジゴキシン 同時投与	Trt 3 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

・ジゴキシンの Cmax は，PA21 及びジゴキシンを同時投与した場合（Trt 1），ジゴキシンの単独投与時（Trt 2）と比べてわずかに上昇した。PA21 投与 2 時間後のジゴキシン投与（Trt 3）では，ジゴキシンの Cmax はさらに上昇し，幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限（135%）は生物学的同等性の範囲（80～125%）外であった。

・ジゴキシンの $AUC_{0\text{-}24}$及び $AUC_{0\text{-}inf}$は，PA21 と同時投与したか（Trt 1），PA21 投与 2 時間後に投与したか（Trt 3）にかかわらず変化がなかった。幾何平均値の比の 90%信頼区間はすべて生物学的同等性の範囲内であった。

・ジゴキシンの Tmax 及び t1/2 に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

PK パラメータ	Median			Median Difference（併用／単独）	90% CI of Median Difference	p-value（Wilcoxon 符号順位検定）
	Trt 2 ジゴキシン単独投与	Trt 1 PA21 及びジゴキシン同時投与	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ジゴキシン投与			
Tmax (h)	1.500	2.00	---	0.015	(0.000, 0.250)	0.2445
	1.500	---	1.500	–0.500	(–0.500, –0.250)	0.0006
t1/2 (h)	39.520	38.120	---	–2.125	(–5.020, 1.255)	0.4022
	39.520	---	35.930	–2.795	(–5.320, –0.145)	0.0854

・ジゴキシンの Tmax は，PA21 投与 2 時間後にジゴキシン投与した場合（Trt 3），ジゴキシン単独投与（Trt 2）と比べて，わずかだが有意に短縮した。PA21 及びジゴキシンの同時投与（Trt 1）では，ジゴキシンの Tmax に変化はなかった。
・ジゴキシンの t1/2 は，PA21 をジゴキシンと併用投与したかどうかにかかわらず，ほぼ同じであった。ジゴキシンの t1/2 は，PA21 投与 2 時間後のジゴキシン投与（Trt 3）において，PA21 及びジゴキシンの同時投与（Trt 1）と比べてわずかに短縮されたが，この差は有意ではなかった。

2) 安全性の結果
・PA21 とジゴキシンを併用投与した結果，健康な成人被験者（年齢 20 歳以上 50 歳以下）において全般に良好な忍容性を示した。
・有害事象の発現率は Trt 3 の 38.1%で最も高く，Trt 1 及び Trt 2 ではそれぞれ 35.7%及び 14.3%であった。有害事象の発現率が最も高かった SOC は胃腸障害（38.1%）であり，次いで神経系障害（31.0%）であった。
・Trt 1 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では胃腸障害（7 例，16.7%）及び神経系障害（6 例，14.3%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「頭痛」（4 例，9.5%）及び「変色便」（3 例，7.1%）が認められた。
・Trt 2 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では神経系障害（4 例，9.5%）であったが，PT 別に 5%以上発現した有害事象は「頭痛」（4 例，9.5%）のみであった。その他に「下痢」，「排尿困難」及び「動悸」が各 1 例ずつ認められた。
・Trt 3 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では胃腸障害（11 例，26.2%），神経系障害（6 例，14.3%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（1 例，2.4%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「頭痛」（5 例，11.9%），「変色便」（5 例，11.9%）及び「下痢」（3 例，7.1%）が認められた。
・治験薬に関連した有害事象が発現した被験者の割合は，PA21 とジゴキシンの併用投与（Trt 1; 10 例，23.8%・Trt 3; 11 例，26.2%）で，ジゴキシン単独投与（Trt 2; 5 例，11.9%）と比べて高かった。SOC 別では胃腸障害（14 例，33.3%）及び神経系障害（6 例，14.3%）が多く認められた。
・すべての有害事象は軽度であった。
・重篤な有害事象，死亡，又は有害事象による治験の中止は報告されなかった。
・Trt 1 で 1 例（2.4%）に「肝機能検査異常」が発現し，副作用と判断された。重症度は軽度と判断され，治験終了前に消失した。Trt 2 では 1 例（2.4%）に「動悸」が発現し，副作用と判断されたが，重症度は軽度と判断され，治験終了前に消失した。
・バイタルサイン，ECG 及び身体検査の結果は，ジゴキシンと PA21 の併用投与の安全性に懸念を示すものではなかった。

3) 結論
・PA21 投与 2 時間後にジゴキシン投与した場合，ジゴキシンの Cmax は上昇し，幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限（135%）は生物学的同等性の範囲（80～125%）外であった。
・ジゴキシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については，ジゴキシンを PA21 と同時投与したか，PA21 投与 2 時間後に投与したかにかかわらず，単独投与と差はなかった。
・ジゴキシンの Tmax は，PA21 投与 2 時間後にジゴキシン投与した場合，ジゴキシンを単独投与した場合と比べて，わずかだが有意に短縮した。PA21 をジゴキシンと同時投与した場合，ジゴキシンの Tmax に変化はなかった。
・ジゴキシンの t1/2 は，PA21 をジゴキシンと併用投与したか否かにかかわらず，ほぼ同じであった。ジゴキシンの t1/2 は，PA21 投与 2 時間後にジゴキシンを投与した場合に，PA21 をジゴキシンと同時投与した場合と比べてわずかに短縮したが，この差は有意ではなかった。
・PA21 とジゴキシンの併用投与を受けた被験者に特に多く発現した有害事象は，SOC 別では胃腸障害及び神経系障害であった。胃腸障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にジゴキシンを投与した場合も大きく低下しなかった（Trt 1; 16.7%に対し Trt 3; 26.2%）。ジゴキシンを単独投与した場合では 1 例（2.6%）に胃腸障害が発現した。神経系障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にジゴキシン投与を受けた被験者と，PA21 とジゴキシンの同時投与を受けた被験者とで同じであった（いずれも 14.3%）。ジゴキシンを単独投与した場合は 4 例（9.5%）に発現した。PA21 をジゴキシンと同時投与した場合の有害事象の発現率は，PA21 をジゴキシンと同時投与したか，あるいは PA21 投与 2 時間後にジゴキシンを投与したかにかかわらず，安全性上懸念されるものではなかった。

・Trt 1 で治験薬に関連した有害事象として，1 例（2.4%）に「肝機能検査異常」が発現した。Trt 2 では 1 例（2.4%）に「動悸」が発現し，治験薬に関連した有害事象と判断されたが，いずれの被験者も重症度は軽度と判断され，治験終了前に消失した。
・血液学的パラメータ，尿検査パラメータ，身体検査，バイタルサイン又は ECG に関してその他の安全性上懸念される所見はなかった。
・以上より，PA21 はジゴキシンを同時投与又は 2 時間後に投与した場合に，ジゴキシンの全身曝露量に影響を及ぼさず，健康な被験者において良好な忍容性を示した。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.7-2 用法・用量設定の根拠

1) PA21
血液透析患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）において，1.25 g/日では最小限の効果しか示さなかったものの，5 g/日から 12.5 g/日の用量範囲では血清リン濃度を低濃度に維持する効果が認められた。また，最高用量の 12.5 g/日でも用量を制限するような副作用が何ら認められなかったことから，本試験の用量としては 15 g/日を設定し，PA21 の相互作用による効果を最大限に評価した。
2) ジゴキシン
心不全や正常洞調律患者の多くで一般的に治療効果が認められ，毒性リスクの低いジゴキシンの用量として 0.5 mg を設定した。

表 2.7.6.7-3 被験者背景

（Source: 5.3.3.4.4, Table 14.1.2.1）

項目		Trt 1 先行群 (N=14)	Trt 2 先行群 (N=14)	Trt 3 先行群 (N=14)	Overall (N=42)
性別 - n (%)	男性	7 (50.0)	8 (57.1)	6 (42.9)	21 (50.0)
	女性	7 (50.0)	6 (42.9)	8 (57.1)	21 (50.0)
年齢 (歳)	Mean	32.29	32.57	29.57	31.48
	SD	8.588	8.733	8.759	8.589
	Median	35.00	30.00	28.00	31.00
	Min, Max	20.0, 46.0	21.0, 47.0	20.0, 49.0	20.0, 49.0
人種 - n (%)	白人	7 (50.0)	13 (92.9)	7 (50.0)	27 (64.3)
	黒人，アフリカ系米国人	4 (28.6)	1 (7.1)	5 (35.7)	10 (23.8)
	アメリカ先住民, アラスカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	3 (21.4)	0 (0.0)	1 (7.1)	4 (9.5)
	ハワイ島先住民, 他の太平洋諸島先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (2.4)
身長 (cm)	Mean	170.64	169.29	168.14	169.36
	SD	9.279	8.446	9.710	8.993
	Median	170.50	170.00	166.00	169.50
	Min, Max	155.0, 192.0	150.0, 180.5	156.0, 190.0	150.0, 192.0
体重 (kg)	Mean	75.31	77.77	76.97	76.69
	SD	6.883	12.210	16.161	12.091
	Median	75.75	78.95	79.80	78.85
	Min, Max	65.7, 85.1	56.9, 98.5	54.8, 107.2	54.8, 107.2
BMI (kg/m^2)	Mean	25.93	26.81	27.06	26.60
	SD	3.432	2.282	4.091	3.307
	Median	27.15	27.10	28.15	27.55
	Min, Max	19.9, 30.5	23.2, 30.4	19.5, 32.2	19.5, 32.2

表 2.7.6.7-4　有害事象の発現状況

（Source: 5.3.3.4.4, Table 15）

SOC／PT	Trt 2 ジゴキシン単独投与 （N=42）	Trt 1 PA21 及びジゴキシン同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ジゴキシン投与 （N=42）
	例数（%）		
Total	6 (14.3)	15 (35.7)	16 (38.1)
心臓障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.4)	7 (16.7)	11 (26.2)
変色便	0 (0.0)	3 (7.1)	5 (11.9)
下痢	1 (2.4)	2 (4.8)	3 (7.1)
悪心	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (4.8)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.8)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
臨床検査	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
神経系障害	4 (9.5)	6 (14.3)	6 (14.3)
頭痛	4 (9.5)	4 (9.5)	5 (11.9)
失神寸前の状態	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (2.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)
着色尿	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
排尿困難	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-5　副作用の発現状況

（Source: 5.3.3.4.4, Table 16）

SOC／PT	Trt 2 ジゴキシン単独投与 （N=42）	Trt 1 PA21 及びジゴキシン同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ジゴキシン投与 （N=42）
	例数（%）		
Total	5 (11.9)	10 (23.9)	11 (26.2)
心臓障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.4)	6 (14.3)	10 (23.8)
変色便	0 (0.0)	3 (7.1)	4 (9.5)
下痢	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (7.1)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.8)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
臨床検査	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
神経系障害	3 (7.1)	3 (7.1)	2 (4.8)
頭痛	3 (7.1)	2 (4.8)	2 (4.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

2.7.6.8 海外薬物相互作用試験（ワルファリン）（PA-DDI-005）

添付資料 5.3.3.4.5（参考資料）

健康成人男女を対象として，PA21 をワルファリンと同時投与及び 2 時間前投与したときの薬物相互作用について検討した。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.8-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，被験者背景，安全性の主な結果を表 2.7.6.8-2～表 2.7.6.8-5 に示した。

本治験の結果，PA21 はワルファリンとの同時投与及び 2 時間前投与において，ワルファリンの全身曝露に影響を及ぼさず，良好な忍容性を示した。

表 2.7.6.8-1　概要（PA-DDI-005/5.3.3.4.5）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
Vifor</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
健康成人男女を対象とした単施設，非盲検，3 期試験によるワルファリンの薬物動態に対する PA21 の影響</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted]
Sandra K. Willsie, [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
E Chong, V Kalia, S Willsie, P Winkle. Drug-drug interactions between sucroferric oxyhydroxide and losartan, furosemide, omeprazole, digoxin and warfarin in healthy subjects. J Nephrol. 2014 April 4.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2011 年 11 月 9 日
（最初の被験者の初回来院日）
治験終了日：2012 年 2 月 8 日
（最後の被験者の最終来院日）</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
ワルファリンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2）に対する PA21 の影響を評価する</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
本試験は第 I 相，単施設，非盲検，無作為化，3 群 3 期のクロスオーバー試験である。被験者は 3 群のいずれかに無作為割付けされ，以下の試験スケジュールに従って Treatment（Trt）1～3 を受ける。

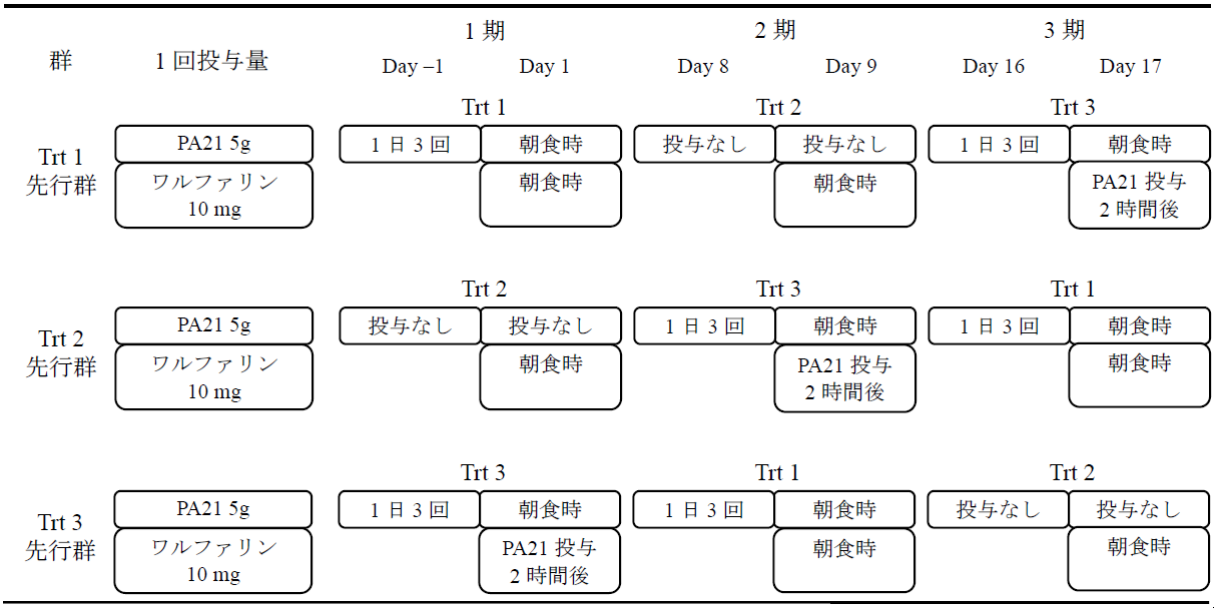
<u>試験スケジュール</u>

<table>
<tr><th>群</th><th>Day –21～–2</th><th>1 期
Day –1～2</th><th>Day 3～7</th><th>2 期
Day 8～10</th><th>Day 11～15</th><th>3 期
Day 16～18</th><th>2 週後</th></tr>
<tr><td>Trt 1 先行群</td><td rowspan="3">Screening 期間</td><td>Trt 1</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 2</td><td rowspan="3">Washout 期間</td><td>Trt 3</td><td rowspan="3">Follow-up 来院</td></tr>
<tr><td>Trt 2 先行群</td><td>Trt 2</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td></tr>
<tr><td>Trt 3 先行群</td><td>Trt 3</td><td>Trt 1</td><td>Trt 2</td></tr>
</table>
・Trt 1：期の初日に PA21 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 PA21 の同時投与を行う
・Trt 2：期の初日に PA21 を投与せずに翌日の朝食時にワルファリンの単独投与を行う
・Trt 3：期の初日に PA21 を 1 日 3 回食事時投与した翌日の朝食時に PA21 の投与を行い，その 2 時間後かつ次の食事の 1 時間以上前にワルファリンの投与を行う</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：42 例（各群 12 名以上）
2) 割付け症例数：43 例
3) 解析対象症例数
(1)　薬物動態解析対象集団：42 例
(2)　安全性解析対象集団　：43 例</td></tr>
<tr><td colspan="3">診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 50 歳以下の健康男女
(2)　BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の者</td></tr>
</table>

(3) 治験開始時から治験薬最終投与の 30 日後まで，効果的な避妊をすることに同意した者
(4) 治験の要件を理解して制約事項を守ることができ，評価のための来院に同意した者
(5) 適切な同意書を提出した者
2) 除外基準
(1) スクリーニング前 3 ヵ月以内に治験薬又は治験医療機器の臨床試験に参加した者
(2) 臨床的に重要な胃腸障害，心血管障害，筋骨格障害，内分泌障害，神経学的障害，血液学的障害，精神障害，腎障害，肝障害，気管支肺障害，アレルギー性障害又は脂質代謝障害，もしくは薬物過敏症の既往歴を有する者
(3) PA21，ワルファリン又はこれらの製剤のいずれかの成分に対する過敏症を有する者
(4) スクリーニング前 30 日以内に再発性感染性疾患又は重大な疾病の既往歴を有する者
(5) Day –1 の前 30 日以内にニコチンを摂取した者
(6) スクリーニング評価（血液学的検査，生化学的検査，尿検査，ECG，バイタルサイン，身体検査又は既往歴）のいずれかに関する臨床的に重要な異常所見を有する者
(7) Day –1 の前 2 週以内に何らかの併用薬剤（ハーブ療法及びビタミンを含む）を使用した者
(8) 薬物又はアルコールの乱用，依存症に関する臨床的に重要な既往歴を有すると治験責任医師が判断した者
(9) スクリーニング時又は Day –1 の乱用薬物検査（フェンシクリジン，ベンゾジアゼピン，コカイン，アンフェタミン，カンナビノイド，オピオイド，バルビツール酸），ニコチン検査又はアルコール検査で陽性だった者
(10) HIV の血清陽性が既知である，もしくはスクリーニング時に B 型肝炎表面抗原，C 型肝炎抗体又は C 型肝炎 RNA 検査が陽性であった者
(11) Day –1 の前 3 ヵ月以内に重大な失血をした又は献血を行った者
(12) 平均して男性で 1 週間あたり約 21 単位，女性で 1 週間あたり 14 単位を超えるアルコール摂取をしている者（1 単位のアルコールとは，半パイントのビール（285 mL）又はグラス 1 杯の蒸留酒（25 mL）又はグラス 1 杯のワイン（125 mL）である）
(13) 妊娠中（ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性など）又は授乳中である，もしくは妊娠する可能性がある場合に適切な避妊対策をとっていない者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 2.5 g 錠
1 錠中に PA21 として 2.5 g を含有するチュアブル錠（Lot No.：097101B11）
2) ワルファリン 10 mg 錠
Coumadin®と刻印された割線入り 10 mg 錠（Lot No.：1E67414A）
用法・用量：
PA21 5 g 及びワルファリン 10 mg を，群ごとに以下の投与スケジュールに従って投与する。

投与スケジュール



投与期間：
2 日

評価基準：
1) 薬物動態
ワルファリンの $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, Cmax, Tmax 及び t1/2
2) 安全性

有害事象，臨床検査

統計手法：

1) 薬物動態解析

・ラセミ体ワルファリン（R-ワルファリン及び S-ワルファリン，以下ワルファリンとする）の薬物動態パラメータ（PK パラメータ）を，薬物動態解析対象集団の全被験者の濃度-時間プロファイルから，WinNonlin® Professional Version 5.1.1（Pharsight Corp., Mountain View, CA）を用いてノンコンパートメント法により推定した。算出した PK パラメータを Treatment 別に要約するために要約統計量（被験者数，平均値，SD，幾何平均値，変動係数（%CV），幾何%CV，中央値，最小値及び最大値）を用いた。なお，Tmax 及び t1/2 は幾何統計量を使用しなかった。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間を算出した。解析のために PK パラメータの欠測値を補完することはなかった。

・治療，期間，シーケンス，及びシーケンス内の被験者を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて，ワルファリンに対する PA21 の影響を調べた。この分析は対数変換した $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$及び Cmax について行った。

・幾何平均値の比（Trt 1/Trt 2 及び Trt 3/Trt 2）を ANOVA から算出し，その 90%信頼区間を示した。Treatment 間差の対数変換した分析から得た点推定値及び 90%信頼区間限界値の真数を点推定値及びその 90%信頼区間限界値として使用し，$AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}inf}$及び Cmax について 90%信頼区間を示した。正式な仮説検定は行わなかった。

・対数変換したパラメータの生物学的同等性基準を 80～125%と定めた。Treatment 比の 90%信頼区間がこれらの生物学的同等性基準内であった場合は，臨床的に意味のある差は存在しないと結論づけた。

・幾何平均値の解析にはノンパラメトリックな Wilcoxon の符号順位検定を使用した。Treatment 間の差（Trt 1 と Trt 2 の差及び Trt 3 と Trt 2 の差）の中央値及び差の中央値の 90%信頼区間は，Hodges-Lehmann 推定量を用いて算出した。

2) 安全性解析

・安全性評価項目（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査及び ECG パラメータ）を，連続変数については要約統計量を用いて，離散変数については頻度及びパーセンテージを用いて，安全性解析対象集団について要約した。

・全安全性データの要約表では，データを 3 つの Treatment に分けた。正式な仮説検定は行わなかった。

・有害事象は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，有害事象が発現した被験者の数及びパーセンテージについて示した。また，有害事象の発現率を重症度別（軽度，中等度及び高度）及び因果関係別（関連なし及び関連あり）に示した。各被験者において，最も重症度の高い事象もしくは最も関連性の高い事象を，各 Treatment につき 1 回のみカウントした。有害事象は表にまとめ，SOC のアルファベット順に，また各有害事象が発現した被験者の総数の多い順に PT 別に示した。

・バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，体温及び心拍数）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約した。

・身体検査は，本治験のいずれかの時点で前回の来院以降に異常所見が生じた被験者の例数及び割合を SOC 別に要約した。

・ECG パラメータ（HR, PR, QRS, QT, QTcB 及び QTcF）は，Treatment 別及び測定時点別に要約統計量を用いて要約し，ベースラインからの変化量も示した。

要約・結論：

1) 薬物動態の結果

・R-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表に示す。

PK パラメータ	Trt 2 ワルファリン 単独投与 （N=41）	Trt 1 PA21 及びワルファリン同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ワルファリン投与 （N=41）
	n Genometric Mean （Genometric Mean %CV）		
Cmax (ng/mL)	41 1083.232 (19.7)	42 1081.186 (19.6)	41 1178.980 (16.4)
$AUC_{0\text{-}24}$ (h･ng/mL)	41 19094.37 (18.9)	42 18981.66 (18.0)	41 19689.59 (16.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h･ng/mL)	40 68411.02 (27.0)	42 68603.59 (26.8)	41 69725.68 (27.7)

決定係数 R^2が 0.8 未満，外挿面積が 20%以上である場合には，$AUC_{0\text{-}inf}$を求めなかった。幾何%CV は sqrt(exp(SD^2)-1)･100%として算出した。

・R-ワルファリンへの全身曝露量を Cmax，AUC_{0-24} 及び AUC_{0-inf} により測定した。ワルファリン 10 mg を単独投与した場合（Trt 2），R-ワルファリンの Cmax の幾何平均値（幾何%CV）は 1083.232（19.7）ng/mL であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 1081.186（19.6）ng/mL, PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 1178.980（16.4）ng/mL であった。
・ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2），R-ワルファリンの AUC_{0-inf} の幾何平均値（幾何%CV）は 68411.02（27.0）h･ng/mL であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 68603.59（26.8）h･ng/mL, PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 69725.68（27.7）h･ng/mL であった。

・S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータの要約を以下の表に示す。

PK パラメータ	Trt 2 ワルファリン 単独投与 （N=41）	Trt 1 PA21 及びワルファリン同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ワルファリン投与 （N=41）
	n Genometric Mean （Genometric Mean %CV）		
Cmax (ng/mL)	41 1028.710 (20.7)	42 1032.264 (18.6)	41 1166.021 (15.2)
AUC_{0-24} (h･ng/mL)	41 15706.44 (22.8)	42 15722.26 (23.2)	41 16103.34 (17.3)
AUC_{0-inf} (h･ng/mL)	40 44216.19 (38.9)	42 45512.21 (48.2)	41 45728.93 (36.7)

決定係数 R^2 が 0.8 未満，外挿面積が 20%以上である場合には，AUC_{0-inf} を求めなかった。幾何%CV は sqrt(exp(SD^2)-1)･100%として算出した。

・ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2），S-ワルファリンの Cmax の幾何平均値（幾何%CV）は 1028.710（20.7）ng/mL であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 1032.264（18.6）ng/mL, PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 1166.021 (15.2) ng/mL であった。
・ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2），S-ワルファリンの AUC_{0-inf} の幾何平均値（幾何%CV）は 44216.19（38.9）h･ng/mL であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 45512.21（48.2）h･ng/mL, PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 45728.93（36.7）h･ng/mL であった。

・R-ワルファリン及び S-ワルファリンの Cmax 及び AUC に対する PA21 の影響を以下の表に示す。

PK パラメータ	Geometric LS Mean			Geometric LS Mean Ratio（併用／単独）	90% CI of Geometric Mean Ratio
	Trt 2 ワルファリン 単独投与	Trt 1 PA21 及びワルファリン同時投与	Trt 3 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_{0-24} (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-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_{0-24} (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-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

・Trt 3 と Trt 2 の比較及び Trt 1 と Trt 2 の比較の両方で，R-ワルファリンの Cmax, AUC_{0-24} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値の比はすべて 1 に近く，0.999～1.087 の範囲であった。3 つのパラメータすべての 90%信頼区間が 80～125%の生物学的同等性の範囲内であった。これは PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）又は PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）の R-ワルファリンの全身曝露量は，PA21 を投与しなかった場合（Trt 2）と同じであったことを示すものである。
・同じことが S-ワルファリンについても認められた。すなわち，Cmax, AUC_{0-24} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗平均値の比はすべて 1 に近く，0.992～1.130 の範囲であり，90%信頼区間はすべて 80～125%の同等性の範囲内であった。これは PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）又は PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）の S-ワルファリンの全身曝露量は，PA21 を投与しなかった場合（Trt 2）と同じであったことを示すものである。

PK パラメータ	Median			Median Difference（併用／単独）	90% CI of Median Difference	p-value（Wilcoxon 符号順位検定）
	Trt 2 ワルファリン単独投与	Trt 1 PA21 及びワルファリン同時投与	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ワルファリン投与			
R-ワルファリン						
Tmax (h)	3.080	4.000	---	0.250	(–0.500, 0.750)	0.7835
	3.080	---	2.000	–1.500	(–2.250, –1.000)	<0.0001
t1/2 (h)	48.600	48.430	---	0.400	(–0.945, 1.825)	0.5520
	48.600	---	48.310	–0.322	(–1.565, 0.990)	0.6775
S-ワルファリン						
Tmax (h)	3.000	3.510	---	0.250	(–0.250, 0.510)	0.4823
	3.000	---	1.500	–1.250	(–1.500, -1.000)	<0.0001
t1/2 (h)	40.100	40.550	---	0.300	(–0.320, 0.985)	0.3817
	40.100	---	40.440	–0.738	(–1.585, 0.295)	0.2612

・ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2），R-ワルファリンは Tmax の中央値（最小値，最大値）が 3.080（0.25, 8.02）時間であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 4.000（1.00, 8.00）時間，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 2.000（1.00, 8.00）時間であった。
・ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2），R-ワルファリンの t1/2 の中央値（最小値，最大値）は 48.600（37.14, 67.80）時間であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 48.430（36.78, 77.68）時間，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 48.310（36.49, 70.37）時間であった。
・ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2），S-ワルファリンは Tmax の中央値（最小値，最大値）が 3.000（0.25, 6.00）時間であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 3.510（1.00, 8.00）時間，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 1.500（1.00, 4.03）時間であった。
・ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2），S-ワルファリンの t1/2 の中央値（最小値，最大値）は 40.100（30.24, 72.66）時間であった。また，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1）は 40.550（30.64, 119.9）時間，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は 40.440（31.12, 120.5）時間であった。
・PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1），R-ワルファリンの Tmax は 4.000 時間であったのに対し，ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2）は 3.08 時間であった。これとは対照的に，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は，Tmax の中央値は 2.00 時間であり，ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2）の 3.08 時間と比較して統計学的に有意差があった。
・PA21 及びワルファリンを同時投与した場合（Trt 1），S-ワルファリンの Tmax は 3.51 時間であったのに対し，ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2）は 3.00 時間であった。これとは対照的に，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合（Trt 3）は，Tmax の中央値は 1.500 時間であり，ワルファリンを単独投与した場合（Trt 2）の 3.00 時間と比較して統計学的に有意差があった。
・R-ワルファリンの t1/2 は 48.310～48.6000 の範囲であり，3 つ Treatment 間に有意差は認められなかった。S-ワルファリンの t1/2 は 40.100～40.550 の範囲であり，PA21 とワルファリンを併用投与した両群でワルファリン単独投与と比べて統計学的有意差は認められなかった。

2) 安全性の結果

・PA21 とワルファリンと併用投与した結果，健康な成人被験者（年齢 20 歳以上 50 歳以下）において全般に良好な忍容性を示した。
・有害事象の発現率は Trt 3（53.7%）で最も高く，Trt 1 及び Trt 2 ではそれぞれ 50.0%及び 26.8%であった。有害事象の発現率が特に高かった SOC は胃腸障害（62.8%），神経系障害（16.3%）及び感染症および寄生虫症（14.0%）であった。

・Trt 1 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では胃腸障害（15 例，35.7%）及び神経系障害（4 例，9.5%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「変色便」（13 例，31.0%），「頭痛」（4 例，9.5%）及び「便秘」（3 例，7.1%）が認められた。
・Trt 2 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では胃腸障害（4 例，9.5%）であった。PT 別の有害事象で，5%以上発現した事象はなかった。
・Trt 3 の被験者に発現率が高かった有害事象は，SOC 別では胃腸障害（11 例，26.2%），神経系障害（4 例，9.8%）及び感染症および寄生虫症（3 例，7.3%）であった。PT 別では被験者の 5%以上で「変色便」（10 例，24.4%），「便秘」（3 例，7.3%），「ウイルス性上気道感染」（3 例，7.3%）及び「頭痛」（3 例，7.3%）が認められた。
・治験薬に関連した有害事象が発現した被験者の割合は，PA21 とワルファリンの併用投与（Trt 1; 16 例，38.1%・Trt 3; 12 名，29.3%）で，ワルファリン単独投与（Trt 2; 0 例，0.0%）と比べて高かった。SOC 別では胃腸障害（25 例，58.1%）が多く認められた。
・有害事象の過半数（65.1%）は軽度であった。5 例（11.6%）に中等度の有害事象に発現した（Trt 1; 3 名，7.1%・Trt 3; 2 名，4.9%）。そのうち Trt 3「頭痛」，Trt 1「悪心」の 2 例は治験薬と関連ありと報告された。その他の中等度の有害事象はすべて，治験薬との関連なしと判断された。
・Trt 1 で，1 例（2.4%）に臨床検査値異常「アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加」が認められた。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連ありと判断された。
・Trt 1 で 1 例（2.4%）に 1 件の有害事象「横紋筋融解症」が発現し，重篤かつ高度であるが治験薬との関連はなしと判断された。この被験者への治験薬投与は中止された。いずれの Treatment にも，これ以外に高度又は重篤な有害事象は発現しなかった。
・バイタルサイン，ECG，及び身体検査の結果は，ワルファリンと PA21 の併用投与の安全性に懸念を示すものではなかった。

3) 結論

・R-ワルファリン及び S-ワルファリンの Cmax は，PA21 及びワルファリンを同時投与した場合と，ワルファリンを単独投与した場合とでほぼ同程度であった。PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合，R-ワルファリン及び S-ワルファリンの Cmax は，ワルファリンを単独投与した場合又は PA21 及びワルファリンを同時投与した場合と比べてわずかに上昇した。
・R-ワルファリン及び S-ワルファリンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については，PA21 及びワルファリンを同時投与したか，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与したかにかかわらず，単独投与との間に差は認められなかった。
・PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合は，R-ワルファリン及び S-ワルファリンの Tmax が短縮した。
・R-ワルファリン及び S-ワルファリンの t1/2 は，3 つの Treatment すべてで変化はなかった。
・PA21 とワルファリンの併用投与時に特に多く発現した有害事象は，SOC 別では胃腸障害及び神経系障害であった。胃腸障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与した場合も大きく低下しなかった（Trt 1; 35.7%に対し Trt 3; 26.8%）。ワルファリンを単独投与した場合では 4 例（9.5%）に胃腸障害が発現した。神経系障害の発現率は，PA21 投与 2 時間後にワルファリン投与を受けた被験者と PA21 とワルファリンの同時投与を受けた被験者とで同程度であった（Trt 3; 9.8%に対して Trt 1; 9.5%）。ワルファリンを単独投与した 2 例（4.8%）に神経系障害が発現した。PA21 及びワルファリンを併用投与した場合の有害事象の発現率は，PA21 及びワルファリンを同時投与したか（Trt 1），あるいは PA21 投与 2 時間後にワルファリンを投与したか（Trt 3）にかかわらず安全性上懸念されるものではなかった。
・Trt 1 で 1 例（2.4%）に有害事象として臨床検査値異常「ALT 増加」及び「AST 増加」が認められ，治験薬との関連ありと判断された。
・Trt 1 で 1 例（2.4%）に有害事象として「横紋筋融解症」が発現し，これは重篤かつ高度であるが，治験薬との関連はなしと判断された。治験薬投与は中止され，本事象は治験終了前に消失した。
・血液学的パラメータ，尿検査パラメータ，身体検査，バイタルサイン，又は ECG に関して安全性上懸念されるものではなかった。
・以上より，PA21 はワルファリンを同時投与又は 2 時間後に投与した場合に，ワルファリンの全身曝露量に影響を及ぼさず，健康な被験者において良好な忍容性を示した。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.8-2　用法・用量設定の根拠

1) PA21
血液透析患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）において，1.25 g/日では最小限の効果しか示さなかったものの，5 g/日から 12.5 g/日の用量範囲では血清リン濃度を低濃度に維持する効果が認められた。また，最高用量の 12.5 g/日でも用量を制限するような副作用が何ら認められなかったことから，本試験の用量としては 15 g/日を設定し，PA21 の相互作用による効果を最大限に評価した。
2) ワルファリン
一般的に治療効果が認められ，毒性リスクも低いワルファリンとして 10 mg を設定した。

表 2.7.6.8-3　被験者背景

（Source: 5.3.3.4.5, Table 14.1.2.1）

項目		Trt 1 先行群 (N=15)	Trt 2 先行群 (N=14)	Trt 3 先行群 (N=14)	Overall (N=43)
性別 - n (%)	男性	9 (60.0)	8 (57.1)	9 (64.3)	26 (60.5)
	女性	6 (40.0)	6 (42.9)	5 (35.7)	17 (39.5)
年齢 (歳)	Mean	31.53	28.14	30.36	30.05
	SD	6.105	8.977	8.400	7.825
	Median	31.00	24.00	28.50	29.00
	Min, Max	21.0, 46.0	20.0, 50.0	20.0, 47.0	20.0, 50.0
人種 - n (%)	白人	5 (33.3)	11 (78.6)	10 (71.4)	26 (60.5)
	黒人，アフリカ系米国人	8 (53.3)	3 (21.4)	4 (28.6)	15 (34.9)
	アメリカ先住民, アラスカ先住民	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	アジア人	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
	ハワイ島先住民, 他の太平洋諸島先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長 (cm)	Mean	173.39	174.14	174.96	174.15
	SD	7.983	8.498	7.006	7.695
	Median	171.50	173.50	177.75	176.00
	Min, Max	160.0, 186.0	163.4, 189.7	161.4, 183.1	160.0, 189.7
体重 (kg)	Mean	75.57	76.13	76.53	76.07
	SD	12.510	13.986	13.873	13.132
	Median	77.80	74.50	80.00	77.60
	Min, Max	54.4, 97.2	51.6, 95.8	55.4, 97.0	51.6, 97.2
BMI (kg/m^2)	Mean	25.00	25.14	25.09	25.07
	SD	3.484	3.445	4.409	3.707
	Median	26.70	25.60	25.95	26.00
	Min, Max	18.9, 29.4	19.3, 30.6	19.7, 31.1	18.9, 31.1

表 2.7.6.8-4　有害事象の発現状況

（Source: 5.3.3.4.5, Table 18）

SOC／PT	Trt 2 ワルファリン単独投与 （N=42）	Trt 1 PA21 及びワルファリン同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ワルファリン投与 （N=41）
	例数（%）		
Total	11 (26.2)	21 (50.0)	22 (53.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.9)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
頻脈	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
眼障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)
流涙増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (9.5)	15 (35.7)	11 (26.8)
変色便	0 (0.0)	13 (31.0)	10 (24.4)
便秘	1 (2.4)	3 (7.1)	3 (7.3)
腹痛	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)
悪心	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
胸痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	3 (7.1)	3 (7.3)
ウイルス性上気道感染	1 (2.4)	2 (4.8)	3 (7.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
臨床検査	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
神経系障害	2 (4.8)	4 (9.5)	4 (9.8)
頭痛	1 (2.4)	4 (9.5)	3 (7.3)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
浮動性めまい	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.9)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
膣分泌物	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
外陰膣乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

表 2.7.6.8-5　副作用の発現状況

（Source: 5.3.3.4.5, Table 19）

SOC／PT	Trt 2 ワルファリン単独投与 （N=42）	Trt 1 PA21 及びワルファリン同時投与 （N=42）	Trt 3 PA21 投与 2 時間後ワルファリン投与 （N=41）
	例数（%）		
Total	0 (0.0)	16 (38.1)	12 (29.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	14 (33.3)	11 (26.8)
変色便	0 (0.0)	13 (31.0)	10 (24.4)
便秘	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
腹痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)

2.7.6.9 血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験（PA1201）

添付資料 5.3.5.1.1

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，PA21 1 回 1.25, 2.5, 3.75 又は 5 g を 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与したときの有効性の用量反応性及び安全性を評価するために，プラセボを対照とした第 II 相臨床試験を実施した。

治験の概要（治験総括報告書「2.概要」）を表 2.7.6.9-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，主要評価項目設定の根拠，症例数設定の根拠，観察・検査・評価スケジュール，症例の内訳，中止の有無及び中止理由，解析対象集団，被験者背景，有効性及び安全性の主な結果を表 2.7.6.9-2～表 2.7.6.9-28 及び図 2.7.6.9-1～図 2.7.6.9-7 に示した。

本治験の結果，有効性の主要評価項目である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は，いずれの PA21 群においてもプラセボと比較して有意な低下が確認された。また，PA21 群の血清リン濃度の低下は用量依存的であった。安全性については，主な副作用として胃腸障害が認められたが，変色便を除き PA21 3.75 及び 7.5 g 群の発現率はプラセボとほぼ同程度であった。また，重篤な副作用及び高度な事象は認められなかった。

以上より，本薬の用法・用量を，開始用量 1 回 1.25 g, 1 日 3 回投与（3.75 g/日），用量調整範囲 1 回 5 g, 1 日 3 回投与（15 g/日）までと設定することは妥当と考えられた。

表 2.7.6.9-1　概要（PA1201/5.3.5.1.1）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
キッセイ薬品工業株式会社</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
PA21 の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</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted] など計 14 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2012 年 1 月 11 日（被験者識別コード： A 06 ， A 07 ， A 08 ，A 09 ， A 10 ， A 11 ，A 12 ，A 13 ，A 14 ）
（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：2012 年 7 月 3 日（被験者識別コード： A 05 ，A 16 ）
（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：
第 II 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
高リン血症を有する血液透析患者を対象として，PA21 1 回 1.25, 2.5, 3.75 又は 5 g を 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与したときの有効性の用量反応性及び安全性について，プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較法により検討する。</td></tr>
</table>

治験方法：
1) 観察期
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 期間を設ける。
2) 治療期
表 1 に従い，PA21 1 回 1.25, 2.5, 3.75, 5 g 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与する。

表 1　投与方法

投与群（1 回投与量）	治療期		
	朝	昼	晩
PA21 3.75 g 群（1 回 1.25 g）	●	●	●
PA21 7.5 g 群（1 回 2.5 g）	●●	●●	●●
PA21 11.25 g 群（1 回 3.75 g）	●●●	●●●	●●●
PA21 15 g 群（1 回 5 g）	●●●●	●●●●	●●●●
プラセボ群 a)	○	○	○

a) プラセボ群については，1 回 1, 2, 3 又は 4 錠のいずれか，治療期を通じて一定の錠数を服薬する。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：各群 30 例，計 150 例
2) 同意取得例数：313 例
3) 割付け症例数：183 例（PA21 3.75 g 群：39 例，PA21 7.5 g 群：36 例，PA21 11.25 g 群：35 例，PA21 15 g 群：36 例，プラセボ群：37 例）
4) 解析対象症例数：
(1) 最大の解析対象集団：178 例（PA21 3.75 g 群：39 例，PA21 7.5 g 群：35 例，PA21 11.25 g 群：33 例，PA21 15 g 群：34 例，プラセボ群：37 例）
(2) 有効性解析対象集団：129 例（PA21 3.75 g 群：36 例，PA21 7.5 g 群：30 例，PA21 11.25 g 群：21 例，PA21 15 g 群：14 例，プラセボ群：28 例）
(3) 安全性解析対象集団：183 例（PA21 3.75 g 群：39 例，PA21 7.5 g 群：36 例，PA21 11.25 g 群：35 例，PA21 15 g 群：36 例，プラセボ群：37 例）

診断及び組み入れ基準：
慢性腎不全と診断された高リン血症を有する血液透析患者のうち，本治験の参加に本人から文書による同意が得られ，以下の選択基準を満たし，かつ，除外基準に抵触しない患者を対象とする。
1) 選択基準
(1) 観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，治験期間中同様の血液透析を継続する予定の患者
(2) 観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬を服用しており，用量を変更していない患者
(3) 観察期（−1 週時）の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者
(4) 活性型ビタミン D 製剤，カルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）又は骨粗鬆症治療薬の投与を受けている場合は，観察期開始前 4 週間以上，用量を変更していない患者
(5) 観察期開始前 4 週間以上，透析液カルシウム濃度を変更していない患者
(6) 高リン血症治療薬を観察期 3 週間中止することが可能と考えられる患者
(7) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない
2) 除外基準
(1) 観察期（−1 週時）の週はじめの透析前補正血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 以下，又は 11.0 mg/dL を超えている患者
(2) 観察期開始時（−3 週時）の週はじめの透析前血清 intact-PTH 濃度が 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
(3) 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，もしくは治験期間中に PTx 又は PEIT を予定している患者
(4) 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値が 800 ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者
(5) 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
(6) 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
(7) 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）
(8) 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
(9) 悪性腫瘍を有する患者
(10) HIV 感染患者
(11) 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
(12) 高度の薬物過敏症の既往を有する患者，又は鉄剤に対してアレルギーを有する患者
(13) 妊婦，授乳中又は治験期間中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
(14) 観察期開始前 12 週以内に他の治験薬を投与された患者
(15) その他，治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適切と判断された患者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 1.25 g 錠：1 錠中に PA21 を 1.25 g 含有する茶色のチュアブル錠（Lot No.：[redacted]）
2) PA21 プラセボ錠：1 錠中に PA21 を 0 g 含有する茶色のチュアブル錠（Lot No.：[redacted]）
用法・用量：
PA21 1 回 1.25, 2.5, 3.75, 5 g 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与する。

投与期間：6 週間

評価基準：
1) 有効性
(1) 主要評価項目
・血清リン濃度
・主要評価変数：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
・その他評価変数：測定値，変化量，目標値（「3.5 mg/dL 以上，かつ 6.0 mg/dL 以下」及び「6.0 mg/dL 以下」）の累積達成率，目標値達成時期
(2) 副次評価項目
・補正血清カルシウム濃度
・Ca×P 積
・血清 intact-PTH 濃度
2) 安全性
・有害事象の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別，PT（MedDRA 基本語）別）
・副作用の発現状況（Primary SOC（MedDRA 器官別大分類）別，PT（MedDRA 基本語）別）
・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，鉄関連検査，ビタミン関連検査）
・生理学的検査（血圧，脈拍数，体重）
・12 誘導心電図

統計手法：
1) 有効性
(1) 有効性の主解析
本治験の有効性に関する主要評価項目は血清リン濃度とし，主要評価変数は「最終評価時の血清リン濃度の変化量（最終評価時の血清リン濃度－0 週時の血清リン濃度)」とする。
主要評価変数である最終評価時における変化量について，群ごとに要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）と平均値の両側 95%信頼区間を求める。また，主要評価変数について，群を固定効果，0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析を行い，以下に示す対比に対して，閉手順を適用して多重性を考慮したプラセボに対する優越性の確認を行う。
a）PA21 15 g 群のプラセボ群に対する優越性を検討する。
b）PA21 11.25 g 群のプラセボ群に対する優越性を検討する。
c）PA21 7.5 g 群のプラセボ群に対する優越性を検討する。
d）PA21 3.75 g 群のプラセボ群に対する優越性を検討する。
閉手順は，a）の比較を行い有意差が認められた場合に，b）の比較を行う。手順 c）以降も同様に，前の手順で有意差が認められた場合に，次の手順の検討を行う。また，プラセボ群と PA21 各群の群間差とその両側 95%信頼区間を算出する。
また，主要評価項目に対するその他の評価として，以下の解析を行う。
a） 各時点の血清リン濃度について，群ごとに各評価時期における測定値及び 0 週時からの変化量の要約統計量と平均値の両側 95%信頼区間を算出する。また，変化量について，2 標本 t 検定を用いてプラセボ群と PA21 各群の比較を行い，群間差とその両側 95%信頼区間を算出する。
b） 血清リン濃度について，目標値を血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上，かつ 6.0 mg/dL 以下として，群毎に各評価時点における累積達成率とその両側 95%信頼区間を求める。また，Cochran-Armitage 検定を用いて傾向性の解析を行い，Fisher の直接確率計算法を用いてプラセボ群と PA21 各群との対比較を行う。また，プラセボ群と PA21 各群の累積達成率の群間差とその両側 95%信頼区間を算出する。血清リン濃度 6.0 mg/dL 以下の累積達成率について同様に検討する。
c） 血清リン濃度の目標値達成時期について，Kaplan-Meier 図を作成する。
(2) 有効性の副次解析
有効性に関する副次評価項目は，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度とする。副次評価項目について，それぞれ，群ごとに各評価時期における測定値及び 0 週時からの変化量の要約統計量と平均値の両側 95%信頼区間を算出する。また，変化量について，2 標本 t 検定を用いてプラセボ群と PA21 各群の比較を行い，群間差とその両側 95%信頼区間を算出する。
2) 安全性
有害事象及び副作用を Primary SOC 別及び PT 別に分類し，群ごとに発現例数及び発現率を求め，Cochran-Armitage 検定を用いて傾向性の解析を行い，Fisher 直接確率計算法を用いてプラセボ群と PA21 各群との対比較を行う。有意水準は両側 5%とする。また，プラセボ群との発現率の差とその両側 95%信頼区間を求める。
有害事象及び副作用を Primary SOC 及び PT に分類し，群ごとにそれぞれ発現例数及び発現率を求める。さらに，群ごとに程度・因果関係別の発現件数を求める。変色便を除いた有害事象及び副作用について，同様の検討を行う。
臨床検査項目について，群ごとに各評価時期における測定値の要約統計量を求め，投与前後の散布図を作成する。また，群ごとに投与前値に対する投与後最大値及び投与後最小値のシフトテーブルを作成する。
生理学的検査項目について，群ごとに各評価時期における測定値の要約統計量を求め，投与前後の散布図を作成する。
その他，必要に応じて各評価項目の探索的解析を行う。

要約・結論：

1) 有効性の結果：

(1) 主要評価変数である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（投与開始時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）は，プラセボ群 0.14 mg/dL に対して，PA21 3.75 g 群−1.84 mg/dL, 7.5 g 群−2.59 mg/dL, 11.25 g 群−3.17 mg/dL 及び 15 g 群−3.78 mg/dL であり，いずれの PA21 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（投与開始時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析：各群 P<0.001）。また，PA21 群の血清リン濃度の低下は用量依存的であった。

(2) 最終評価時における血清リン濃度の測定値は，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，PA21 3.75 g 群 5.57±1.58 mg/dL, 7.5 g 群 4.99±1.19 mg/dL, 11.25 g 群 4.27±1.14 mg/dL 及び 15 g 群 3.74±1.17 mg/dL であり，いずれの PA21 群においても平均値は 6 mg/dL 以下を示した。

(3) 最終評価時における血清リン濃度累積達成率（6 mg/dL 以下）は，プラセボ群 35.5%に対して，PA21 3.75 g 群 80.6%, 7.5 g 群 93.8%, 11.25 g 群 96.9%及び 15 g 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 PA21 各群との比較を行った結果，すべての PA21 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）。

(4) 補正血清カルシウム濃度は，−3 週時 8.83～9.06 mg/dL, 0 週時 8.49～8.69 mg/dL であり，最終評価時はプラセボ群 8.49 mg/dL に対して，PA21 群では 8.69～9.07 mg/dL であった。

(5) Ca×P 積は，−3 週時 47.13～50.41, 0 週時 60.80～64.44 であり，最終評価時はプラセボ群 61.70 に対して，PA21 群では 32.84～47.00 であった。

(6) 血清 intact-PTH 濃度は，−3 週時 169.3～249.8 pg/mL, 0 週時 262.1～345.0 pg/mL であり，最終評価時はプラセボ群 303.9 pg/mL に対して，PA21 群では 173.4～261.7 pg/mL であった。

2) 安全性の結果：

(1) 有害事象発現率は，プラセボ群 54.1%（20/37 例）に対して，PA21 3.75 g 群 69.2%（27/39 例），7.5 g 群 61.1%（22/36 例），11.25 g 群 82.9%（29/35 例）及び 15 g 群 75.0%（27/36 例）であった。

(2) 副作用発現率は，プラセボ群 10.8%（4/37 例）に対して，PA21 3.75 g 群 38.5%（15/39 例），7.5 g 群 36.1%（13/36 例），11.25 g 群 54.3%（19/35 例）及び 15 g 群 55.6%（20/36 例）であった。なお，変色便を除く副作用発現率は，プラセボ群 10.8%（4/37 例）に対して，PA21 3.75 g 群 23.1%（9/39 例），7.5 g 群 13.9%（5/36 例），11.25 g 群 42.9%（15/35 例）及び 15 g 群 44.4%（16/36 例）であった。

(3) 高頻度に認められた副作用（PA21 のいずれかの群で発現率 5%以上）は，「下痢」10.3%, 11.1%, 34.3%, 33.3%及び 8.1%（PA21 3.75 g 群，7.5 g 群，11.25 g 群，15 g 群，プラセボ群の順，以下同様），「変色便」25.6%, 30.6%, 28.6%, 27.8%及び 2.7%，「便秘」0.0%, 2.8%, 5.7%, 2.8%及び 0.0%，「舌変色」0.0%, 0.0%, 5.7%, 0.0%及び 0.0%であった。なお，胃腸障害以外で高頻度に認められた副作用はなかった。

(4) 副作用の程度は，PA21 群 軽度 87 件及び中等度 8 件，プラセボ群 軽度 6 件であり，高度の事象は認められなかった。中等度の事象の内訳は，「下痢」5 件（PA21 7.5 g 群 1 件，11.25 及び 15 g 群各 2 件），「腹部膨満」1 件（15 g 群），「心窩部不快感」1 件（15 g 群），「視力低下」1 件（3.75 g 群）であった。

(5) 治療期において，死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 7 例 8 件認められ，その内訳は，「脳梗塞」及び「うっ血性心不全」（PA21 3.75 g 群各 1 件），「肝膿瘍」及び「前立腺癌」（7.5 g 群各 1 件），「脳幹梗塞」及び「頭蓋内動脈瘤」（11.25 g 群各 1 件），「狭心症」（15 g 群 1 件），「閉塞性動脈硬化症」（プラセボ群 1 件）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(6) 重篤を除く重要な有害事象（中止又は休薬の原因となった有害事象）は 17 例 21 件認められ，その内訳は PA21 7.5 g 群 2 例 2 件，11.25 g 群 8 例 8 件，15 g 群 6 例 7 件及びプラセボ群 1 例 4 件であり，PA21 3.75 g 群では認められなかった。また，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，PA21 7.5 g 群 2 例 2 件（「下痢」2 件），11.25 g 群 7 例 7 件（「下痢」5 件，「便秘」及び「舌変色」各 1 件），15 g 群 6 例 7 件（「下痢」5 件，「腹部膨満」及び「心窩部不快感」各 1 件）であり，プラセボ群及び PA21 3.75 g 群では認められなかった。

(7) 臨床検査において，PA21 群ではフェリチン，TSAT, ヘモグロビンが上昇する傾向がみられたが，鉄関連検査以外の臨床検査項目において臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(8) 生理学的検査及び 12 誘導心電図について，いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動及び異常所見は認められなかった。

3) 結論：

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，PA21 1 回 1.25, 2.5, 3.75 又は 5 g を 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与した結果，主要評価項目である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は，いずれの PA21 群においてもプラセボと比較して有意な低下が確認された。また，PA21 群の血清リン濃度の低下は用量依存的であった。安全性については，主な副作用として胃腸障害が認められたが，変色便を除き PA21 3.75 及び 7.5 g 群の発現率はプラセボとほぼ同程度であった。また，PA21 1 日 3.75～15 g までの用量範囲において，重篤な副作用及び高度な事象は認められなかった。以上より，本薬の開始用量は 1 回 1.25 g, 1 日 3 回投与（3.75 g/日），用量調整範囲は 1 回 5 g, 1 日 3 回投与（15 g/日）までと設定することは妥当と考えられた。

報告書の日付：

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.9-2　用法・用量設定の根拠

健康成人男性を対象とした国内第 I 相臨床試験（PA1101 試験）として，1 回 1.25, 2.5 又は 5 g の 1 日 1 回単回投与及び 1 日 3 回 7 日間反復投与を実施した結果，臨床的に問題となる副作用及び重篤な副作用は認められず，本薬 1 回 5 g，1 日 3 回投与（15 g/日）までの忍容性が確認された。また，プラセボと比較して 3.75 g/日より尿中リン排泄量の低下傾向が認められた。なお，高リン血症を有する血液透析患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A 試験）の結果，血清リン濃度変化量，目標血清リン濃度達成率などにおいて血清リン濃度低下効果が認められており，5～12.5 g/日の用量範囲における有効性及び安全性が確認されている。

以上より，本邦における本薬の有効性の用量反応性及び安全性を検討するために，PA21 1 回 1.25, 2.5, 3.75 又は 5 g, 1 日 3 回投与（3.75, 7.5, 11.25 及び 15 g/日）を設定した。

また，本薬は食事に含まれるリンを吸着することから，毎食直前投与とした。

なお，観察期は，高リン血症患者における前治療薬の影響を回避する目的で，3 週間の washout 期間を設定した。また，治療期は，本薬の最大血清リン濃度低下効果を確認するために十分と考えられる期間を考慮し 6 週間と設定した。

表 2.7.6.9-3　主要評価項目設定の根拠

CKD-MBD で最も重要なことは血清リン濃度及び血清カルシウム濃度の管理である。両パラメータはいずれも「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」の管理目標値内に維持することが求められているが，生命予後をアウトカムとした臨床成績から，血清リン濃度の管理はより優先すべきとされている。本薬は消化管内で食物中のリンを吸着し，リンの吸収を抑制して，血清リン濃度を低下させることから，高リン血症に対する有効性を評価するために，血清リン濃度を主要評価項目とし，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を主要評価変数に設定した。

表 2.7.6.9-4　症例数設定の根拠

PA21 の海外臨床試験成績及び類薬の臨床試験成績から，有効性を示すために必要な血清リン濃度変化量のプラセボ群に対する群間差を−1.6 mg/dL, 標準偏差を 1.8 mg/dL として有意水準を両側 5%, 検出力を 90%とした場合の必要例数は 1 群 28 例となった。この症例数に対して，最大の解析対象集団除外例を考慮し，1 群あたり 30 例を目標症例数として設定した。

表 2.7.6.9-5　観察・検査・評価スケジュール

（Source: 5.3.5.1.1, 表 9.5-1）

治験期間	観察期			治療期							中止時
週数	−3 週	−2 週	−1 週	0 週	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	
被験者同意 [a)]	●										
被験者背景	●										
適格性確認	●		●	●							
1 次登録	●										
2 次登録				●							
治験薬処方				●	●	●	●	●	●		
服薬状況					●	●	●	●	●	●	●
血清リン濃度, 血清カルシウム濃度	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血清 intact-PTH 濃度	●			●		●		●		●	●
血液学的検査	●			●		●		●		●	●
血液生化学的検査 [b), c)]	●			●		●		●		●	●
鉄関連検査	●			●		●		●		●	●
ビタミン関連検査	●			●						●	●
血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重 [d)]	●			●						●	●
12 誘導心電図	●			●						●	●
妊娠検査 [e)]	●									●	●
有害事象	←										→
併用薬剤・併用療法, 透析実施状況, 食事療法確認	←										→

a) 被験者同意は，必ず観察期検査開始時までに取得する。
b) アルブミンは，−3〜6 週時の毎週はじめの透析前，又は中止時に測定する。
c) BUN は，−3, 0, 6 週時の週はじめの透析前後，又は中止時の透析前後に測定する。
d) −3, 0, 6 週時の週はじめの透析前後，又は中止時の透析前後に測定する。
e) 妊娠する可能性がある女性（子宮又は両側卵巣を摘出していない女性で，最終月経後 1 年以内の患者）のみ実施する。

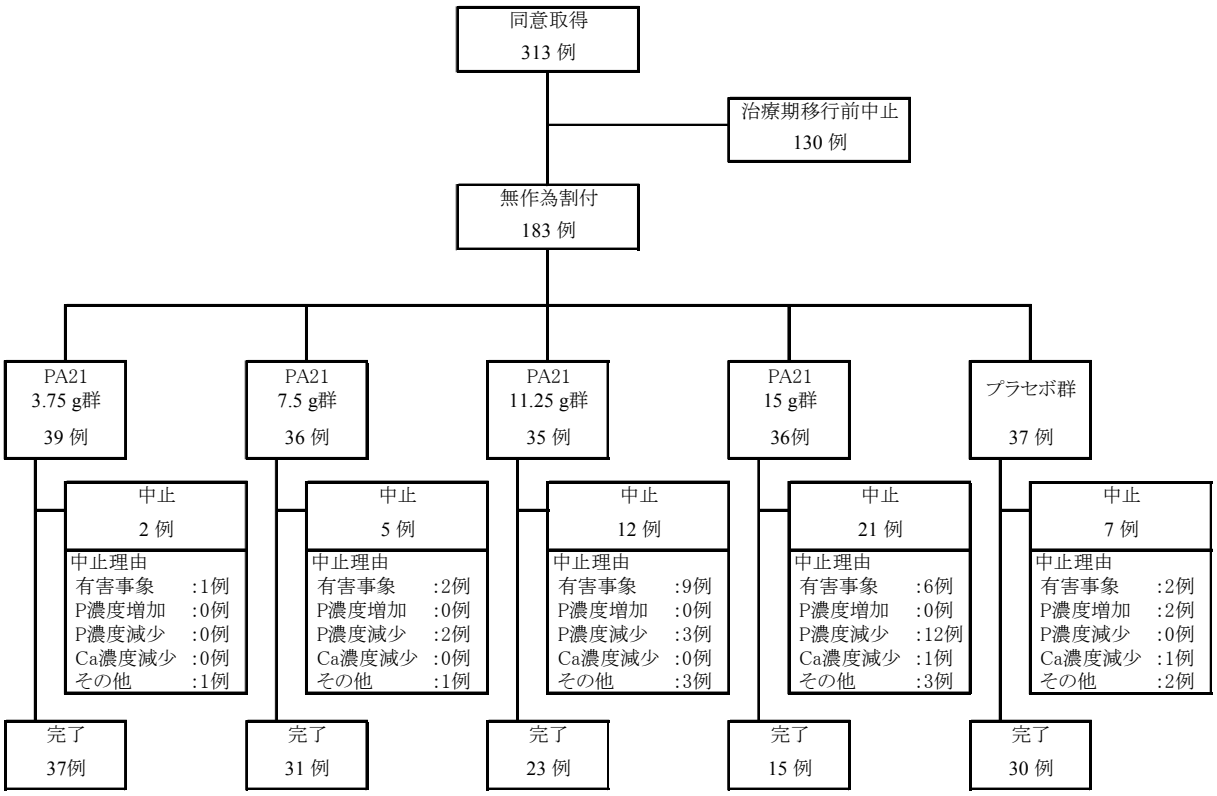


図 2.7.6.9-1　症例の内訳

（Source: 5.3.5.1.1, 図 10.1-1）

表 2.7.6.9-6　中止の有無及び中止理由

（Source: 5.3.5.1.1, 表 10.1-1）

Analysis Set	Category	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		Fisher's exact test
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
All allocated subjects	---	39	---	36	---	35	---	36	---	37	---	---
Study completion	完了	37	94.9	31	86.1	23	65.7	15	41.7	30	81.1	P<0.001
	中止	2	5.1	5	13.9	12	34.3	21	58.3	7	18.9	
Reason for discontinuation	有害事象	1	---	2	---	9	---	6	---	2	---	---
	血清 P 濃度上昇	0	---	0	---	0	---	0	---	2	---	
	血清 P 濃度低下	0	---	2	---	3	---	12	---	0	---	
	補正血清 Ca 濃度低下	0	---	0	---	0	---	1	---	1	---	
	その他	1	---	1	---	3	---	3	---	2	---	
	被験者の申し出	1	---	1	---	3	---	3	---	0	---	
	服薬コンプライアンス不良	0	---	0	---	0	---	0	---	1	---	
	貧血亢進	0	---	0	---	0	---	0	---	1	---	

表 2.7.6.9-7　解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.1-6）

Analysis Set	Category	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		Fisher's exact test
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
All allocated subjects	---	39	---	36	---	35	---	36	---	37	---	---
Full Analysis Set	Included	39	100.0	35	97.2	33	94.3	34	94.4	37	100.0	P=0.294
	Excluded	0	0.0	1	2.8	2	5.7	2	5.6	0	0.0	
Per Protocol Set	Included	36	92.3	30	83.3	21	60.0	14	38.9	28	75.7	P<0.001
	Excluded	3	7.7	6	16.7	14	40.0	22	61.1	9	24.3	
Safety Analysis Set	Included	39	100.0	36	100.0	35	100.0	36	100.0	37	100.0	P=---
	Excluded	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

表 2.7.6.9-8　被験者背景～分布～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.2-1）

		Overall		PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		Fisher's exact test
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
N		178	---	39	---	35	---	33	---	34	---	37	---	---
性別	男性	115	64.6	27	69.2	23	65.7	23	69.7	19	55.9	23	62.2	P=0.745
	女性	63	35.4	12	30.8	12	34.3	10	30.3	15	44.1	14	37.8	
原疾患	糖尿病性腎症	52	---	14	---	9	---	5	---	10	---	14	---	---
	慢性糸球体腎炎	56	---	12	---	8	---	11	---	14	---	11	---	
	腎硬化症	23	---	7	---	6	---	6	---	1	---	3	---	
	多発性嚢胞腎	10	---	2	---	2	---	2	---	1	---	3	---	
	慢性腎盂腎炎	1	---	0	---	0	---	1	---	0	---	0	---	
	その他	11	---	0	---	2	---	3	---	3	---	3	---	
	不明	26	---	4	---	8	---	6	---	5	---	3	---	
透析方法	HD	176	98.9	38	97.4	35	100.0	32	97.0	34	100.0	37	100.0	---
	HDF	2	1.1	1	2.6	0	0.0	1	3.0	0	0.0	0	0.0	
年齢	<65	111	62.4	26	66.7	20	57.1	21	63.6	20	58.8	24	64.9	---
(歳)	65≤	67	37.6	13	33.3	15	42.9	12	36.4	14	41.2	13	35.1	
透析歴	<60	79	44.4	21	53.8	16	45.7	14	42.4	11	32.4	17	45.9	---
(月)	60≤	99	55.6	18	46.2	19	54.3	19	57.6	23	67.6	20	54.1	
P	≤6	18	10.1	3	7.7	3	8.6	1	3.0	5	14.7	6	16.2	---
(mg/dL)	6< ≤7	55	30.9	14	35.9	8	22.9	13	39.4	8	23.5	12	32.4	
	7< ≤8	52	29.2	12	30.8	10	28.6	13	39.4	8	23.5	9	24.3	
	8< ≤9	34	19.1	6	15.4	8	22.9	5	15.2	8	23.5	7	18.9	
	9< ≤10	14	7.9	3	7.7	4	11.4	1	3.0	4	11.8	2	5.4	
	10<	5	2.8	1	2.6	2	5.7	0	0.0	1	2.9	1	2.7	
Ca	<8.4	66	37.1	16	41.0	9	25.7	15	45.5	11	32.4	15	40.5	---
(mg/dL)	8.4≤ <10	108	60.7	23	59.0	26	74.3	17	51.5	22	64.7	20	54.1	
	10≤	4	2.2	0	0.0	0	0.0	1	3.0	1	2.9	2	5.4	

表 2.7.6.9-8　被験者背景～分布～最大の解析対象集団

		Overall		PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		Fisher's exact test
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ca×P	<60.0	78	43.8	19	48.7	13	37.1	15	45.5	12	35.3	19	51.4	---
(---)	60.0≤	100	56.2	20	51.3	22	62.9	18	54.5	22	64.7	18	48.6	
intact-PTH	<60	7	3.9	2	5.1	2	5.7	0	0.0	2	5.9	1	2.7	---
(pg/mL)	60≤　≤240	77	43.3	16	41.0	18	51.4	12	36.4	14	41.2	17	45.9	
	240<	94	52.8	21	53.8	15	42.9	21	63.6	18	52.9	19	51.4	

表 2.7.6.9-9　被験者背景～要約統計量～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.2-2）

		N	Mean	SD	Min	Median	Max	One way ANOVA
年齢	Overall	178	61.4	10.9	31	62	83	
(歳)	PA21 3.75 g	39	59.4	10.4	31	62	79	P=0.524
	PA21 7.5 g	35	63.8	12.0	37	63	83	
	PA21 11.25 g	33	61.9	10.5	39	62	79	
	PA21 15 g	34	61.4	11.2	36	63	82	
	プラセボ	37	60.8	10.2	35	62	81	
透析歴	Overall	178	83.7	63.5	3	69	371	---
(月)	PA21 3.75 g	39	77.6	67.5	4	54	237	
	PA21 7.5 g	35	85.1	60.7	3	66	222	
	PA21 11.25 g	33	95.8	81.9	8	72	371	
	PA21 15 g	34	91.5	58.6	15	96	227	
	プラセボ	37	71.0	45.0	10	69	210	
ドライウェイト	Overall	178	58.22	11.08	35.5	56.3	119.0	---
(kg)	PA21 3.75 g	39	62.10	13.37	46.0	59.4	119.0	
	PA21 7.5 g	35	56.05	10.24	35.5	55.5	78.0	
	PA21 11.25 g	33	54.46	9.83	39.8	52.5	75.0	
	PA21 15 g	34	59.73	9.91	44.8	59.3	79.4	
	プラセボ	37	58.15	10.18	44.0	55.0	82.5	
P	Overall	178	7.46	1.22	3.7	7.4	11.0	
(mg/dL)	PA21 3.75 g	39	7.36	1.18	5.2	7.3	10.2	P=0.599
	PA21 7.5 g	35	7.69	1.32	4.9	7.6	11.0	
	PA21 11.25 g	33	7.42	0.87	5.6	7.3	9.2	
	PA21 15 g	34	7.57	1.33	5.3	7.6	10.3	
	プラセボ	37	7.26	1.35	3.7	7.3	10.2	
Ca	Overall	178	8.60	0.56	7.6	8.6	10.3	
(mg/dL)	PA21 3.75 g	39	8.49	0.46	7.8	8.4	9.6	P=0.583
	PA21 7.5 g	35	8.65	0.52	7.7	8.6	9.8	
	PA21 11.25 g	33	8.59	0.66	7.6	8.5	10.2	
	PA21 15 g	34	8.69	0.52	7.9	8.7	10.0	
	プラセボ	37	8.58	0.61	7.6	8.4	10.3	
Ca×P	Overall	178	62.37	10.77	32.6	61.4	93.5	
(---)	PA21 3.75 g	39	60.96	10.06	42.1	60.8	81.8	P=0.493
	PA21 7.5 g	35	64.44	11.64	42.6	61.9	93.5	
	PA21 11.25 g	33	62.06	8.73	46.0	60.3	81.9	
	PA21 15 g	34	63.86	11.26	42.4	63.2	87.4	
	プラセボ	37	60.80	11.85	32.6	59.9	87.7	
intact-PTH	Overall	178	285.3	151.1	24	247	678	
(pg/mL)	PA21 3.75 g	39	277.9	148.9	31	244	615	P=0.143
	PA21 7.5 g	35	262.1	139.7	53	219	509	
	PA21 11.25 g	33	345.0	176.1	76	291	678	
	PA21 15 g	34	262.8	143.3	24	260	624	
	プラセボ	37	282.4	140.5	53	256	605	

表 2.7.6.9-10　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.2-3）

Generic name	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
沈降炭酸カルシウム	33	84.6	29	82.9	25	75.8	27	79.4	32	86.5
セベラマー塩酸塩	9	23.1	10	28.6	9	27.3	12	35.3	11	29.7
炭酸ランタン	12	30.8	12	34.3	8	24.2	16	47.1	10	27.0

表 2.7.6.9-11　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳（組み合わせ）～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.2-4）

薬剤名	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
沈降炭酸カルシウム	19	48.7	16	45.7	17	51.5	8	23.5	16	43.2
セベラマー塩酸塩	2	5.1	2	5.7	5	15.2	3	8.8	2	5.4
炭酸ランタン	4	10.3	2	5.7	2	6.1	3	8.8	3	8.1
沈降炭酸カルシウム+セベラマー塩酸塩	6	15.4	5	14.3	3	9.1	7	20.6	9	24.3
沈降炭酸カルシウム+炭酸ランタン	7	17.9	7	20.0	5	15.2	11	32.4	7	18.9
セベラマー塩酸塩+炭酸ランタン	0	0.0	2	5.7	1	3.0	1	2.9	0	0.0
沈降炭酸カルシウム+セベラマー塩酸塩+炭酸ランタン	1	2.6	1	2.9	0	0.0	1	2.9	0	0.0
なし	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.9-12　投与期間～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.3-1）

Unit:days

Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	39	42.1	4.5	15	43	43
PA21 7.5 g	35	40.2	8.4	5	43	43
PA21 11.25 g	33	35.4	13.4	5	43	44
PA21 15 g	34	31.4	12.3	8	31	43
プラセボ	37	38.9	9.5	8	43	44

表 2.7.6.9-13　服薬状況～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.3-2）

Group	N	90%≤		75%≤ <90%		<75%	
		n	%	n	%	n	%
PA21 3.75 g	39	34	87.2	5	12.8	0	0.0
PA21 7.5 g	35	32	91.4	3	8.6	0	0.0
PA21 11.25 g	33	32	97.0	1	3.0	0	0.0
PA21 15 g	34	25	73.5	4	11.8	5	14.7
プラセボ	37	34	91.9	1	2.7	2	5.4

表 2.7.6.9-14　主要評価変数：血清リン濃度変化量～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-1）

Least Square Mean　　Unit: mg/dL

Group	N	Estimate	Two-Sided 95% Confidence Interval	
PA21 3.75 g	39	-1.84	-2.23	-1.44
PA21 7.5 g	35	-2.59	-3.01	-2.17
PA21 11.25 g	33	-3.17	-3.60	-2.74
PA21 15 g	34	-3.78	-4.20	-3.36
プラセボ	37	0.14	-0.26	0.55

Difference (PA21 - Placebo)

Group	Estimate	Two-Sided 95% Confidence Interval		ANCOVA[a)]
PA21 3.75 g	-1.98	-2.54	-1.41	P<0.001
PA21 7.5 g	-2.73	-3.31	-2.15	P<0.001
PA21 11.25 g	-3.31	-3.90	-2.72	P<0.001
PA21 15 g	-3.92	-4.51	-3.34	P<0.001

a) Closed testing procedure
Step (1) PA21 15 g – Placebo
Step (2) PA21 11.25 g – Placebo
Step (3) PA21 7.5 g – Placebo
Step (4) PA21 3.75 g – Placebo

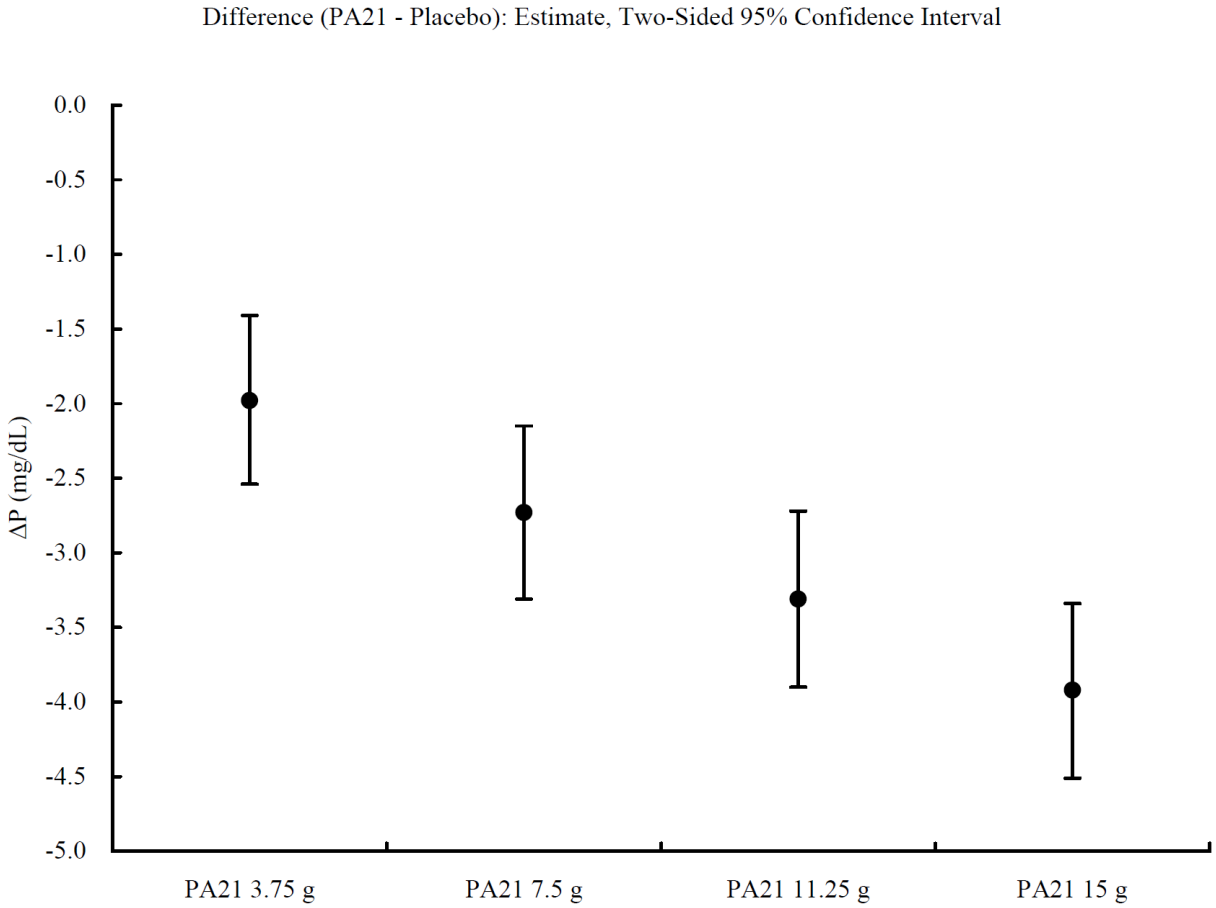


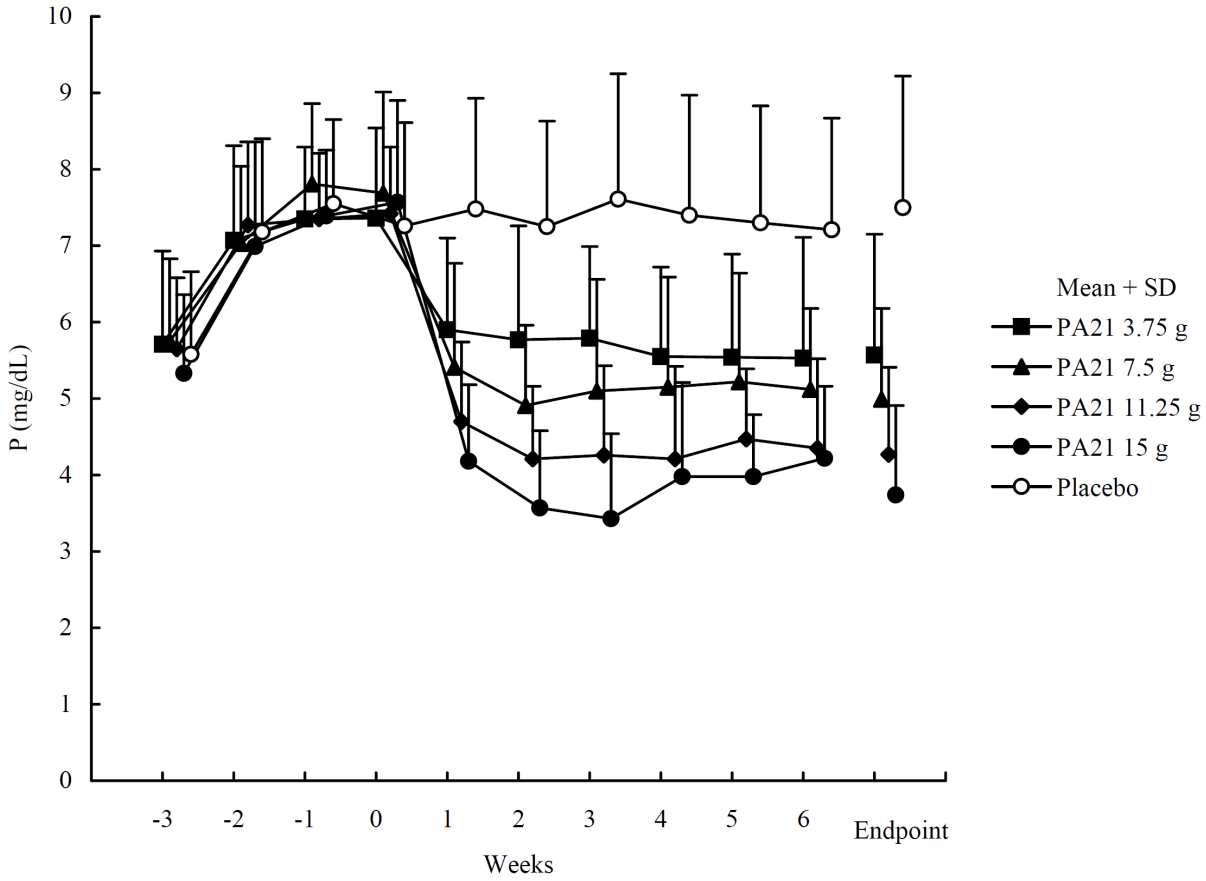
図 2.7.6.9-2　主要評価変数：血清リン濃度変化量群間差～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-1）

表 2.7.6.9-15　血清リン濃度の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-3）
Unit: mg/dL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	-3	39	5.71	1.22	3.5	5.6	8.9
	-2	39	7.07	1.24	5.2	6.8	10.1
	-1	39	7.35	0.94	6.2	7.2	9.6
	0	39	7.36	1.18	5.2	7.3	10.2
	1	39	5.90	1.20	4.1	5.5	8.6
	2	39	5.77	1.49	3.5	5.6	10.2
	3	38	5.79	1.20	3.7	5.6	9.4
	4	38	5.55	1.17	3.3	5.6	8.3
	5	38	5.54	1.35	2.6	5.4	8.6
	6	37	5.53	1.58	3.3	5.4	9.7
	Endpoint	39	5.57	1.58	3.3	5.4	9.7
PA21 7.5 g	-3	35	5.75	1.08	4.0	5.7	7.8
	-2	35	7.03	1.01	5.5	7.0	8.8
	-1	35	7.81	1.05	6.2	7.8	9.9
	0	35	7.69	1.32	4.9	7.6	11.0
	1	35	5.41	1.36	3.2	5.3	8.5
	2	33	4.91	1.05	2.6	4.8	6.9
	3	33	5.10	1.46	2.4	4.9	9.4
	4	31	5.15	1.44	2.9	5.0	8.1
	5	32	5.22	1.42	2.4	5.1	8.7
	6	31	5.12	1.06	3.3	5.2	7.8
	Endpoint	35	4.99	1.19	2.4	5.2	7.8
PA21 11.25 g	-3	33	5.65	0.93	3.8	5.7	7.5
	-2	33	7.27	1.09	5.0	7.2	9.1
	-1	33	7.35	0.86	6.2	7.2	9.3
	0	33	7.42	0.87	5.6	7.3	9.2
	1	33	4.70	1.04	3.1	4.6	8.4
	2	29	4.21	0.95	2.5	4.4	6.8
	3	27	4.26	1.17	2.5	4.1	8.5
	4	26	4.21	1.21	2.7	4.0	8.8
	5	24	4.47	0.92	2.9	4.5	7.5
	6	24	4.35	1.17	2.6	4.2	8.5
	Endpoint	33	4.27	1.14	2.6	4.2	8.5
PA21 15 g	-3	34	5.33	1.03	3.3	5.3	7.7
	-2	34	6.99	1.37	4.6	7.2	9.7
	-1	34	7.39	0.86	6.1	7.3	9.2
	0	34	7.57	1.33	5.3	7.6	10.3
	1	34	4.18	1.00	2.4	4.3	6.1
	2	30	3.57	1.01	1.6	3.4	5.9
	3	26	3.43	1.11	2.1	3.1	6.6
	4	22	3.98	1.23	2.2	3.9	6.3
	5	16	3.98	0.81	2.6	4.0	5.8
	6	15	4.22	0.94	2.9	4.1	6.2
	Endpoint	34	3.74	1.17	2.1	3.8	6.2
プラセボ	-3	37	5.58	1.08	4.1	5.4	8.5
	-2	37	7.18	1.22	4.5	7.4	9.4
	-1	37	7.55	1.10	6.1	7.3	9.8
	0	37	7.26	1.35	3.7	7.3	10.2
	1	37	7.48	1.45	4.3	7.2	9.9
	2	36	7.25	1.38	5.0	7.0	10.2
	3	33	7.61	1.64	4.9	7.2	11.5
	4	33	7.40	1.57	4.8	7.4	11.2
	5	32	7.30	1.53	4.8	7.0	10.6
	6	30	7.21	1.46	4.0	6.9	9.9
	Endpoint	37	7.50	1.72	4.0	7.0	11.2



Time (weeks)		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	Endpoint
N	PA21 3.75 g	39	39	39	39	39	39	38	38	38	37	39
	PA21 7.5 g	35	35	35	35	35	33	33	31	32	31	35
	PA21 11.25 g	33	33	33	33	33	29	27	26	24	24	33
	PA21 15 g	34	34	34	34	34	30	26	22	16	15	34
	プラセボ	37	37	37	37	37	36	33	33	32	30	37

図 2.7.6.9-3　血清リン濃度の推移～最大の解析対象集団

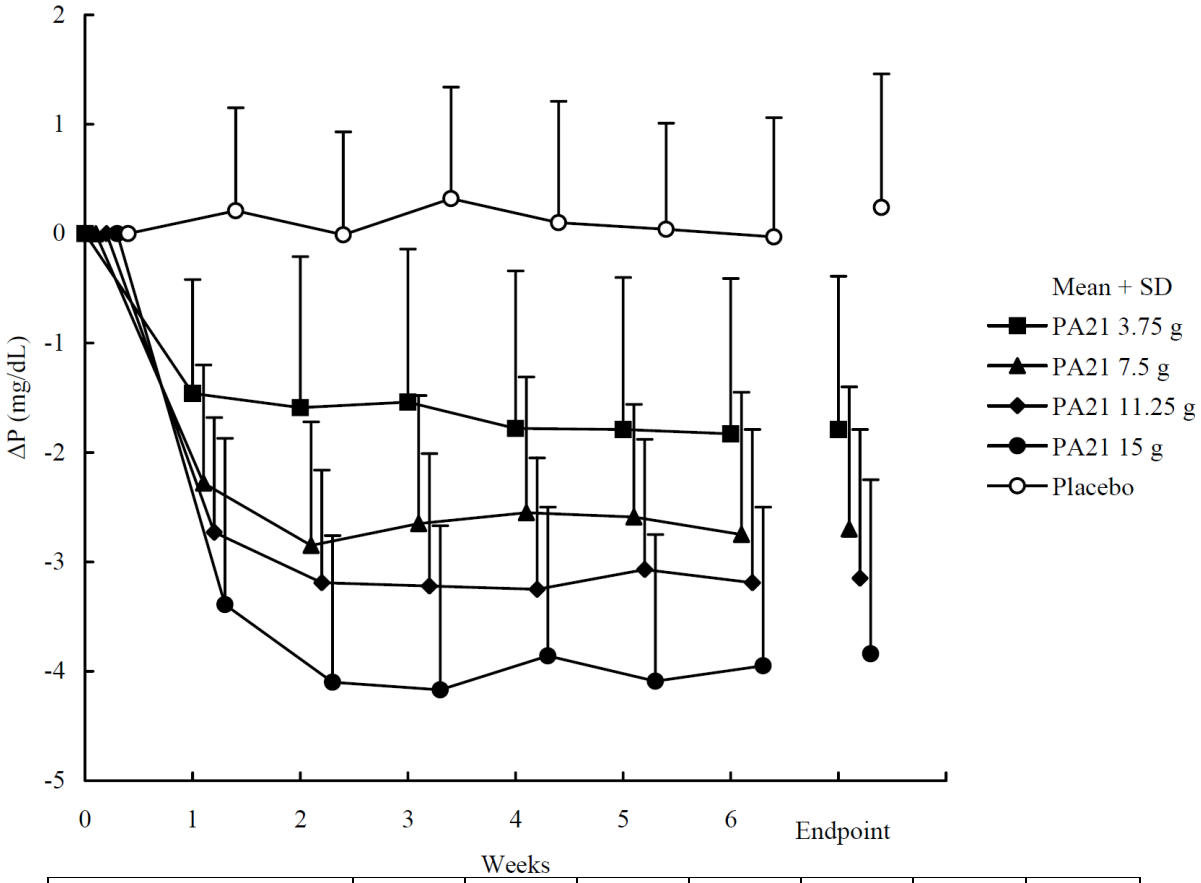
（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-3）

表 2.7.6.9-16　血清リン濃度変化量の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-2）

Unit: mg/dL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-Sided 95% Confidence Interval	
PA21 3.75 g	1	39	-1.46	1.04	-3.6	-1.5	1.1	-1.80	-1.12
	2	39	-1.59	1.38	-4.6	-1.7	1.1	-2.04	-1.14
	3	38	-1.54	1.40	-4.6	-1.7	2.1	-2.00	-1.08
	4	38	-1.78	1.44	-6.7	-1.7	1.2	-2.25	-1.31
	5	38	-1.79	1.39	-5.6	-1.8	1.0	-2.25	-1.33
	6	37	-1.83	1.42	-4.8	-2.0	1.5	-2.30	-1.36
	Endpoint	39	-1.79	1.40	-4.8	-1.8	1.5	-2.24	-1.33
PA21 7.5 g	1	35	-2.28	1.08	-4.2	-2.2	0.7	-2.65	-1.91
	2	33	-2.85	1.13	-5.4	-3.0	0.5	-3.25	-2.44
	3	33	-2.65	1.17	-5.4	-2.8	0.3	-3.07	-2.24
	4	31	-2.55	1.24	-4.7	-2.6	0.4	-3.00	-2.09
	5	32	-2.59	1.03	-4.8	-2.6	-0.7	-2.96	-2.22
	6	31	-2.75	1.30	-5.4	-2.8	0.8	-3.22	-2.27
	Endpoint	35	-2.70	1.30	-5.4	-2.8	0.8	-3.15	-2.26
PA21 11.25 g	1	33	-2.73	1.05	-4.6	-3.0	-0.1	-3.10	-2.36
	2	29	-3.19	1.03	-5.3	-3.2	-0.7	-3.58	-2.79
	3	27	-3.22	1.21	-5.1	-3.1	0.0	-3.70	-2.74
	4	26	-3.25	1.20	-5.6	-3.4	0.3	-3.73	-2.76
	5	24	-3.07	1.19	-6.0	-3.0	-1.0	-3.58	-2.57
	6	24	-3.19	1.40	-6.3	-3.4	0.0	-3.78	-2.60
	Endpoint	33	-3.15	1.36	-6.3	-3.4	0.0	-3.63	-2.67
PA21 15 g	1	34	-3.39	1.52	-7.0	-3.1	0.4	-3.92	-2.86
	2	30	-4.10	1.34	-7.4	-4.1	-1.5	-4.60	-3.60
	3	26	-4.17	1.50	-7.4	-4.1	1.0	-4.77	-3.56
	4	22	-3.86	1.36	-6.6	-4.0	0.3	-4.46	-3.26
	5	16	-4.09	1.34	-6.6	-4.0	-0.6	-4.81	-3.38
	6	15	-3.95	1.45	-5.6	-4.0	0.6	-4.75	-3.14
	Endpoint	34	-3.84	1.59	-7.4	-3.9	0.6	-4.39	-3.28
プラセボ	1	37	0.21	0.94	-1.3	0.2	2.3	-0.10	0.52
	2	36	-0.01	0.94	-2.0	0.0	2.2	-0.33	0.31
	3	33	0.32	1.02	-1.5	0.3	3.0	-0.05	0.68
	4	33	0.10	1.11	-2.3	0.0	3.0	-0.29	0.50
	5	32	0.04	0.97	-2.7	-0.1	2.1	-0.31	0.39
	6	30	-0.03	1.09	-2.6	0.1	1.9	-0.43	0.38
	Endpoint	37	0.24	1.22	-2.6	0.3	3.0	-0.17	0.64



Time (weeks)		1	2	3	4	5	6	Endpoint
N	PA21 3.75 g	39	39	38	38	38	37	39
	PA21 7.5 g	35	33	33	31	32	31	35
	PA21 11.25 g	33	29	27	26	24	24	33
	PA21 15 g	34	30	26	22	16	15	34
	プラセボ	37	36	33	33	32	30	37

図 2.7.6.9-4　血清リン濃度変化量の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-2）

表 2.7.6.9-17　血清リン濃度の累積達成率（P≤6.0 mg/dL）～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-4）

Weeks	Group	N	Cumulative percent (P≤6.0 mg/dL)				Difference (PA21 – プラセボ)				Cochran-Armitage
			n	%	Two-Sided 95% Confidence Interval		%	Two-Sided 95% Confidence Interval		Fisher's exact test	
1	PA21 3.75 g	36	19	52.8	35.5	69.6	43.1	23.8	62.4	P<0.001	P<0.001
	PA21 7.5 g	32	23	71.9	53.3	86.3	62.2	43.5	80.9	P<0.001	
	PA21 11.25 g	32	29	90.6	75.0	98.0	80.9	66.4	95.4	P<0.001	
	PA21 15 g	29	28	96.6	82.2	99.9	86.9	74.5	99.2	P<0.001	
	プラセボ	31	3	9.7	2.0	25.8	---	---	---	---	
2	PA21 3.75 g	36	24	66.7	49.0	81.4	50.5	30.4	70.7	P<0.001	P<0.001
	PA21 7.5 g	32	28	87.5	71.0	96.5	71.4	54.1	88.7	P<0.001	
	PA21 11.25 g	32	31	96.9	83.8	99.9	80.7	66.5	95.0	P<0.001	
	PA21 15 g	29	29	100.0	88.1	100.0	83.9	70.9	96.8	P<0.001	
	プラセボ	31	5	16.1	5.5	33.7	---	---	---	---	
3	PA21 3.75 g	36	27	75.0	57.8	87.9	55.6	35.8	75.5	P<0.001	P<0.001
	PA21 7.5 g	32	28	87.5	71.0	96.5	68.1	50.1	86.2	P<0.001	
	PA21 11.25 g	32	31	96.9	83.8	99.9	77.5	62.4	92.7	P<0.001	
	PA21 15 g	29	29	100.0	88.1	100.0	80.6	66.7	94.6	P<0.001	
	プラセボ	31	6	19.4	7.5	37.5	---	---	---	---	
4	PA21 3.75 g	36	28	77.8	60.8	89.9	52.0	31.4	72.5	P<0.001	P<0.001
	PA21 7.5 g	32	29	90.6	75.0	98.0	64.8	46.4	83.2	P<0.001	
	PA21 11.25 g	32	31	96.9	83.8	99.9	71.1	54.5	87.6	P<0.001	
	PA21 15 g	29	29	100.0	88.1	100.0	74.2	58.8	89.6	P<0.001	
	プラセボ	31	8	25.8	11.9	44.6	---	---	---	---	
5	PA21 3.75 g	36	29	80.6	64.0	91.8	51.5	31.0	72.1	P<0.001	P<0.001
	PA21 7.5 g	32	30	93.8	79.2	99.2	64.7	46.7	82.8	P<0.001	
	PA21 11.25 g	32	31	96.9	83.8	99.9	67.8	50.8	84.9	P<0.001	
	PA21 15 g	29	29	100.0	88.1	100.0	71.0	55.0	86.9	P<0.001	
	プラセボ	31	9	29.0	14.2	48.0	---	---	---	---	
6	PA21 3.75 g	36	29	80.6	64.0	91.8	45.1	23.8	66.3	P<0.001	P<0.001
	PA21 7.5 g	32	30	93.8	79.2	99.2	58.3	39.5	77.1	P<0.001	
	PA21 11.25 g	32	31	96.9	83.8	99.9	61.4	43.5	79.3	P<0.001	
	PA21 15 g	29	29	100.0	88.1	100.0	64.5	47.7	81.4	P<0.001	
	プラセボ	31	11	35.5	19.2	54.6	---	---	---	---	
Endpoint	PA21 3.75 g	36	29	80.6	64.0	91.8	45.1	23.8	66.3	P<0.001	P<0.001
	PA21 7.5 g	32	30	93.8	79.2	99.2	58.3	39.5	77.1	P<0.001	
	PA21 11.25 g	32	31	96.9	83.8	99.9	61.4	43.5	79.3	P<0.001	
	PA21 15 g	29	29	100.0	88.1	100.0	64.5	47.7	81.4	P<0.001	
	プラセボ	31	11	35.5	19.2	54.6	---	---	---	---	

表 2.7.6.9-18　血清リン濃度の分布～最大の解析対象集団

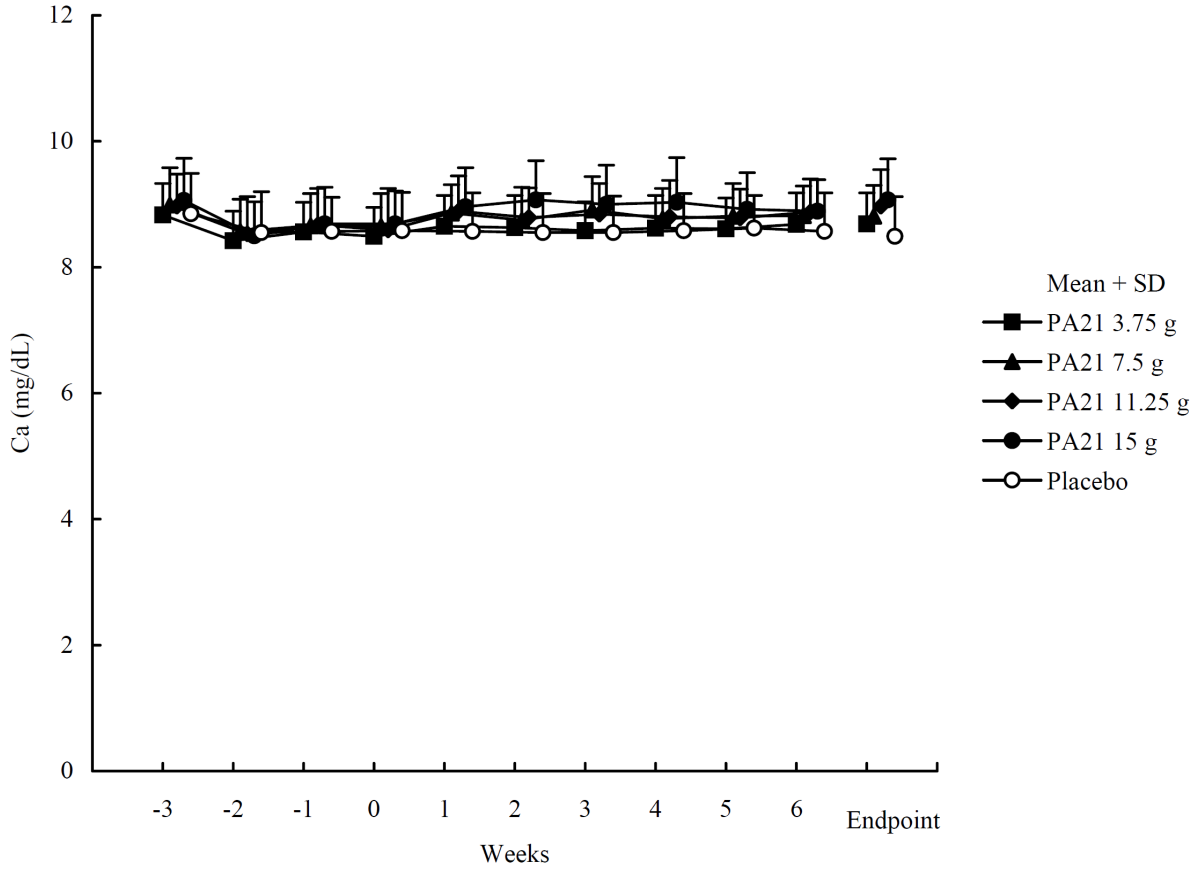
（Source: 5.3.5.1.1, 表 14.2-5）

Group	Weeks	N	P (mg/dL)					
			<3.5		3.5≤.55s/		6.0<	
			n	%	n	%	n	%
PA21 3.75 g	-3	39	0	0.0	28	71.8	11	28.2
	-2	39	0	0.0	10	25.6	29	74.4
	-1	39	0	0.0	0	0.0	39	100.0
	0	39	0	0.0	3	7.7	36	92.3
	1	39	0	0.0	22	56.4	17	43.6
	2	39	0	0.0	26	66.7	13	33.3
	3	38	0	0.0	28	73.7	10	26.3
	4	38	1	2.6	23	60.5	14	36.8
	5	38	2	5.3	27	71.1	9	23.7
	6	37	2	5.4	25	67.6	10	27.0
	Endpoint	39	2	5.1	26	66.7	11	28.2
PA21 7.5 g	-3	35	0	0.0	24	68.6	11	31.4
	-2	35	0	0.0	7	20.0	28	80.0
	-1	35	0	0.0	0	0.0	35	100.0
	0	35	0	0.0	3	8.6	32	91.4
	1	35	2	5.7	23	65.7	10	28.6
	2	33	2	6.1	26	78.8	5	15.2
	3	33	3	9.1	22	66.7	8	24.2
	4	31	2	6.5	23	74.2	6	19.4
	5	32	1	3.1	23	71.9	8	25.0
	6	31	1	3.2	25	80.6	5	16.1
	Endpoint	35	3	8.6	27	77.1	5	14.3
PA21 11.25 g	-3	33	0	0.0	22	66.7	11	33.3
	-2	33	0	0.0	5	15.2	28	84.8
	-1	33	0	0.0	0	0.0	33	100.0
	0	33	0	0.0	1	3.0	32	97.0
	1	33	4	12.1	26	78.8	3	9.1
	2	29	7	24.1	21	72.4	1	3.4
	3	27	4	14.8	21	77.8	2	7.4
	4	26	5	19.2	19	73.1	2	7.7
	5	24	2	8.3	21	87.5	1	4.2
	6	24	5	20.8	18	75.0	1	4.2
	Endpoint	33	8	24.2	24	72.7	1	3.0
PA21 15 g	-3	34	2	5.9	24	70.6	8	23.5
	-2	34	0	0.0	7	20.6	27	79.4
	-1	34	0	0.0	0	0.0	34	100.0
	0	34	0	0.0	5	14.7	29	85.3
	1	34	9	26.5	24	70.6	1	2.9
	2	30	16	53.3	14	46.7	0	0.0
	3	26	14	53.8	11	42.3	1	3.8
	4	22	8	36.4	13	59.1	1	4.5
	5	16	3	18.8	13	81.3	0	0.0
	6	15	3	20.0	11	73.3	1	6.7
	Endpoint	34	16	47.1	17	50.0	1	2.9
プラセボ	-3	37	0	0.0	28	75.7	9	24.3
	-2	37	0	0.0	9	24.3	28	75.7
	-1	37	0	0.0	0	0.0	37	100.0
	0	37	0	0.0	6	16.2	31	83.8
	1	37	0	0.0	6	16.2	31	83.8
	2	36	0	0.0	6	16.7	30	83.3
	3	33	0	0.0	5	15.2	28	84.8
	4	33	0	0.0	7	21.2	26	78.8
	5	32	0	0.0	7	21.9	25	78.1
	6	30	0	0.0	6	20.0	24	80.0
	Endpoint	37	0	0.0	7	18.9	30	81.1

表 2.7.6.9-19　補正血清カルシウム濃度の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-5）
Unit: mg/dL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	-3	39	8.83	0.50	7.8	8.8	10.0
	-2	39	8.42	0.47	7.6	8.4	9.5
	-1	39	8.56	0.47	7.8	8.5	10.0
	0	39	8.49	0.46	7.8	8.4	9.6
	1	39	8.65	0.49	7.8	8.6	9.9
	2	39	8.63	0.51	7.8	8.5	9.8
	3	38	8.58	0.46	7.8	8.5	9.6
	4	38	8.62	0.52	7.6	8.6	9.9
	5	38	8.61	0.49	7.7	8.5	9.5
	6	37	8.68	0.50	7.6	8.6	9.7
	Endpoint	39	8.69	0.49	7.6	8.6	9.7
PA21 7.5 g	-3	35	8.99	0.59	8.0	9.0	10.0
	-2	35	8.57	0.51	7.6	8.6	9.8
	-1	35	8.66	0.51	7.6	8.8	9.6
	0	35	8.65	0.52	7.7	8.6	9.8
	1	35	8.86	0.45	8.0	8.9	10.0
	2	33	8.75	0.52	7.9	8.7	10.1
	3	33	8.91	0.53	8.2	8.8	10.1
	4	31	8.77	0.48	8.1	8.6	10.1
	5	32	8.81	0.52	7.9	8.7	10.4
	6	31	8.82	0.47	8.2	8.8	10.3
	Endpoint	35	8.81	0.49	8.1	8.7	10.3
PA21 11.25 g	-3	33	8.97	0.51	8.1	8.9	10.4
	-2	33	8.53	0.59	7.7	8.3	9.8
	-1	33	8.67	0.58	7.7	8.6	9.8
	0	33	8.59	0.66	7.6	8.5	10.2
	1	33	8.89	0.56	7.9	8.9	10.2
	2	29	8.79	0.47	7.9	8.7	9.6
	3	27	8.84	0.49	8.2	8.8	10.0
	4	26	8.80	0.58	7.9	8.7	10.2
	5	24	8.78	0.46	7.8	8.8	9.7
	6	24	8.88	0.52	8.1	8.8	10.1
	Endpoint	33	8.97	0.58	7.9	8.9	10.2
PA21 15 g	-3	34	9.06	0.67	7.8	9.1	11.5
	-2	34	8.50	0.54	7.7	8.5	10.1
	-1	34	8.69	0.58	7.8	8.7	10.2
	0	34	8.69	0.52	7.9	8.7	10.0
	1	34	8.96	0.62	8.1	9.0	10.4
	2	30	9.07	0.62	8.3	9.0	10.7
	3	26	9.00	0.62	8.1	9.0	10.4
	4	22	9.03	0.71	7.9	8.9	10.7
	5	16	8.92	0.58	8.1	8.8	10.4
	6	15	8.89	0.50	8.4	8.7	10.2
	Endpoint	34	9.07	0.65	8.1	9.1	10.7
プラセボ	-3	37	8.85	0.64	7.6	8.7	10.4
	-2	37	8.55	0.65	7.7	8.4	10.4
	-1	37	8.57	0.54	7.6	8.4	9.9
	0	37	8.58	0.61	7.6	8.4	10.3
	1	37	8.57	0.61	7.7	8.4	10.3
	2	36	8.55	0.62	7.4	8.5	10.1
	3	33	8.55	0.58	7.6	8.5	10.1
	4	33	8.58	0.59	7.8	8.4	10.3
	5	32	8.62	0.52	7.8	8.6	9.9
	6	30	8.57	0.61	7.6	8.5	9.9
	Endpoint	37	8.49	0.63	7.4	8.4	9.9



Time (weeks)		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	Endpoint
N	PA21 3.75 g	39	39	39	39	39	39	38	38	38	37	39
	PA21 7.5 g	35	35	35	35	35	33	33	31	32	31	35
	PA21 11.25 g	33	33	33	33	33	29	27	26	24	24	33
	PA21 15 g	34	34	34	34	34	30	26	22	16	15	34
	プラセボ	37	37	37	37	37	36	33	33	32	30	37

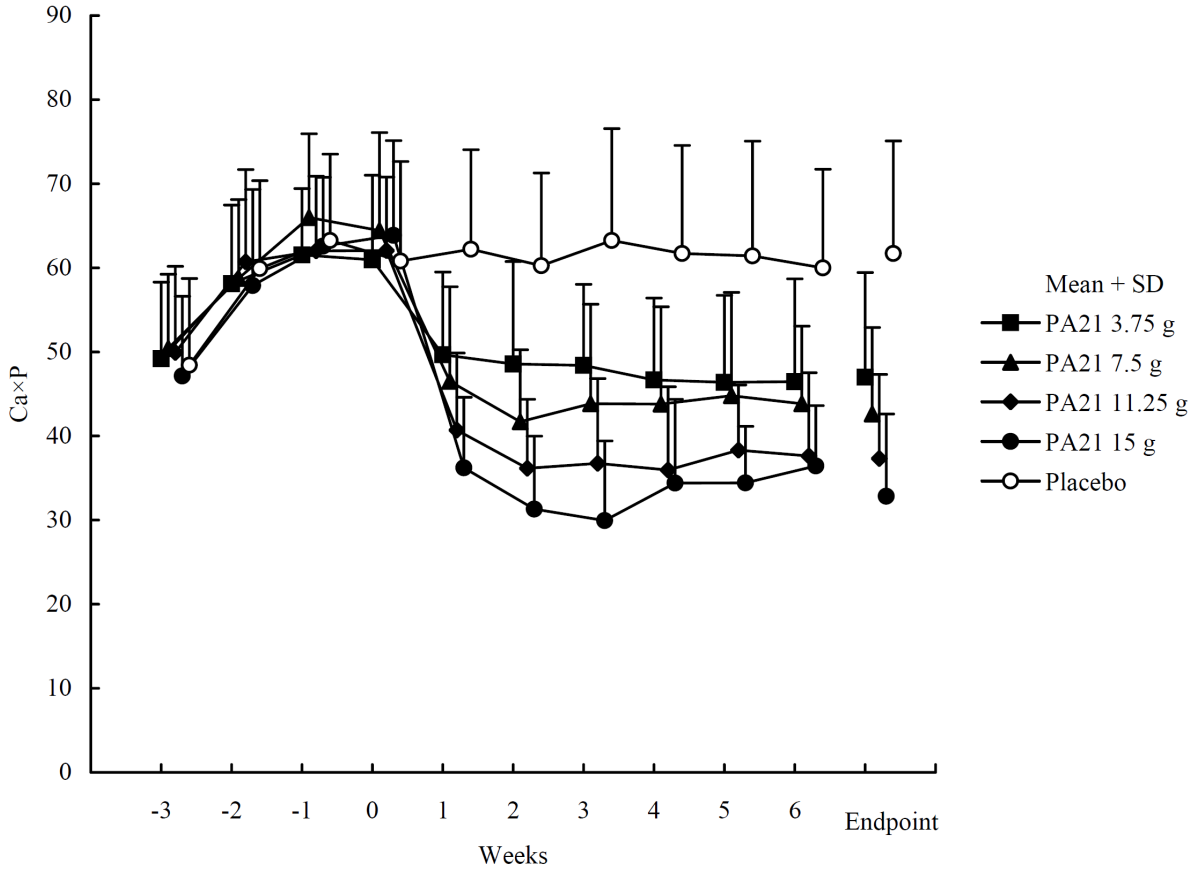
図 2.7.6.9-5　補正血清カルシウム濃度の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-5）

表 2.7.6.9-20　Ca×P 積の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-6）
Unit: ---

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	-3	39	49.20	9.11	34.0	48.0	73.9
	-2	39	58.12	9.35	40.6	57.5	87.9
	-1	39	61.55	7.88	50.1	61.6	78.7
	0	39	60.96	10.06	42.1	60.8	81.8
	1	39	49.66	9.84	34.4	47.7	72.2
	2	39	48.56	12.19	31.1	46.5	85.7
	3	38	48.40	9.63	30.0	46.6	76.1
	4	38	46.68	9.72	26.6	47.3	67.5
	5	38	46.39	10.35	22.9	45.6	68.8
	6	37	46.47	12.22	30.9	45.1	75.2
	Endpoint	39	47.00	12.45	30.9	45.1	75.2
PA21 7.5 g	-3	35	50.41	8.83	34.0	50.4	65.5
	-2	35	58.76	9.36	42.9	58.4	78.7
	-1	35	65.98	9.97	51.2	64.3	92.2
	0	35	64.44	11.64	42.6	61.9	93.5
	1	35	46.51	11.24	28.7	46.5	73.1
	2	33	41.71	8.54	24.7	41.0	59.0
	3	33	43.83	11.85	22.3	42.8	80.8
	4	31	43.79	11.58	23.2	42.8	68.0
	5	32	44.79	12.28	19.0	43.9	81.8
	6	31	43.83	9.24	27.4	43.0	69.4
	Endpoint	35	42.61	10.29	19.0	43.0	69.4
PA21 11.25 g	-3	33	49.93	10.24	31.2	48.5	73.5
	-2	33	60.70	10.99	42.5	59.8	85.5
	-1	33	62.02	8.88	47.3	61.8	83.7
	0	33	62.06	8.73	46.0	60.3	81.9
	1	33	40.70	9.16	24.8	40.9	72.2
	2	29	36.15	8.22	21.5	36.1	55.1
	3	27	36.74	10.09	19.8	35.5	71.4
	4	26	35.96	9.89	21.3	34.1	73.0
	5	24	38.32	7.75	28.1	37.6	63.0
	6	24	37.63	9.90	25.1	36.8	72.3
	Endpoint	33	37.33	10.00	21.3	37.0	72.3
PA21 15 g	-3	34	47.13	9.48	29.4	48.1	70.1
	-2	34	57.90	11.42	37.0	59.2	82.5
	-1	34	62.59	8.18	49.1	61.3	80.0
	0	34	63.86	11.26	42.4	63.2	87.4
	1	34	36.21	8.40	20.9	35.6	52.5
	2	30	31.32	8.67	13.8	30.4	53.1
	3	26	29.95	9.46	17.0	28.6	57.4
	4	22	34.41	9.95	18.3	32.8	55.4
	5	16	34.42	6.74	20.8	33.0	51.6
	6	15	36.44	7.18	25.2	35.3	51.5
	Endpoint	34	32.84	9.77	17.0	32.3	51.5
プラセボ	-3	37	48.43	10.31	33.4	49.0	82.5
	-2	37	59.91	10.46	36.0	61.6	81.0
	-1	37	63.25	10.27	43.3	62.3	82.8
	0	37	60.80	11.85	32.6	59.9	87.7
	1	37	62.21	11.84	38.3	62.7	81.8
	2	36	60.25	11.02	43.7	60.4	85.0
	3	33	63.26	13.29	34.8	60.7	94.3
	4	33	61.71	12.85	38.2	62.4	86.2
	5	32	61.41	13.65	37.4	58.3	93.3
	6	30	59.99	11.74	38.4	59.8	86.3
	Endpoint	37	61.70	13.38	38.4	60.8	93.3



Time (weeks)		-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	Endpoint
N	PA21 3.75 g	39	39	39	39	39	39	38	38	38	37	39
	PA21 7.5 g	35	35	35	35	35	33	33	31	32	31	35
	PA21 11.25 g	33	33	33	33	33	29	27	26	24	24	33
	PA21 15 g	34	34	34	34	34	30	26	22	16	15	34
	プラセボ	37	37	37	37	37	36	33	33	32	30	37

図 2.7.6.9-6　Ca×P 積の推移～最大の解析対象集団

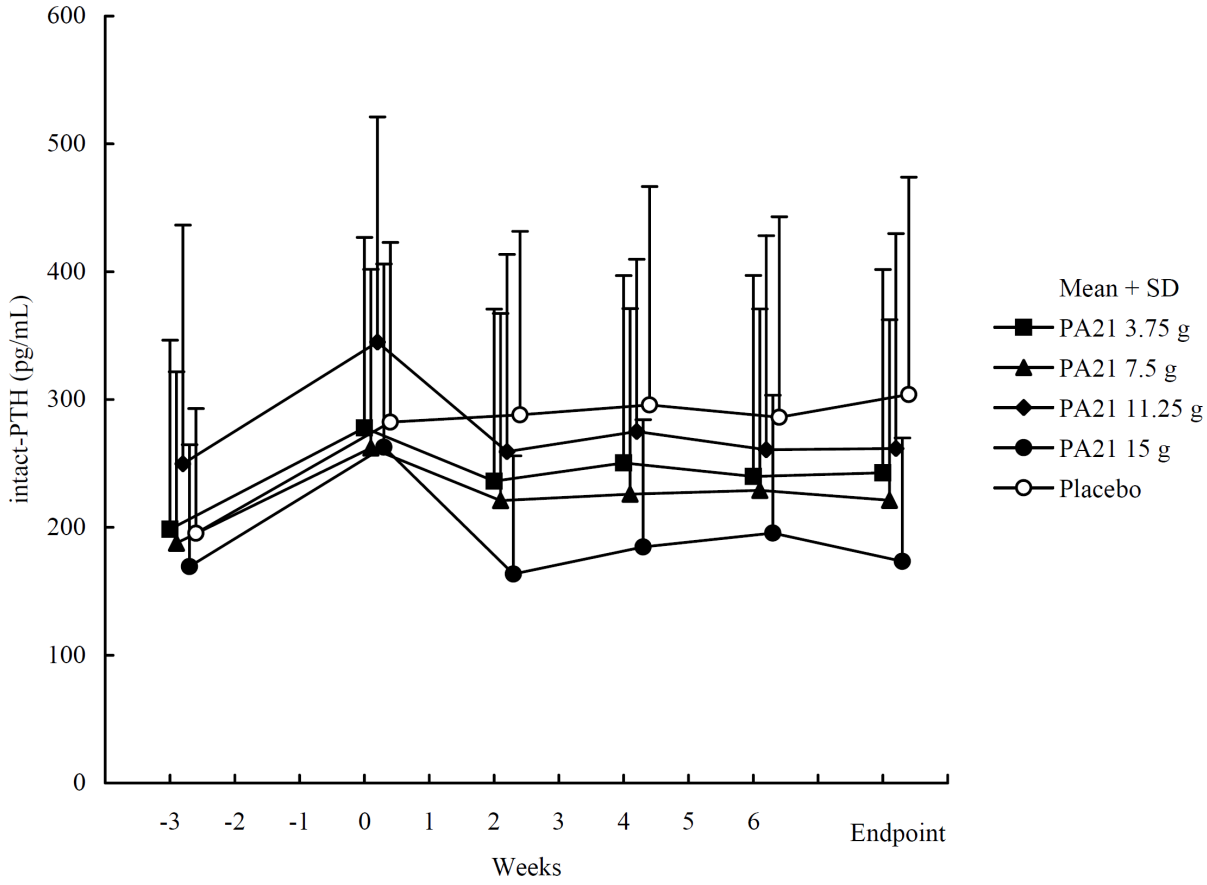
（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-6）

表 2.7.6.9-21　血清 intact-PTH 濃度の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 表 11.4-7）

Unit: pg/mL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	-3	39	198.5	147.9	33	152	761
	0	39	277.9	148.9	31	244	615
	2	39	236.2	134.5	47	206	648
	4	38	250.4	146.5	25	213	642
	6	37	239.9	157.2	20	198	831
	Endpoint	39	242.7	159.0	20	198	831
PA21 7.5 g	-3	35	187.7	134.0	11	152	545
	0	35	262.1	139.7	53	219	509
	2	33	221.0	146.3	19	201	651
	4	31	226.0	145.1	32	184	528
	6	31	229.0	141.9	53	206	573
	Endpoint	34	221.2	141.3	50	196	573
PA21 11.25 g	-3	33	249.8	186.7	21	192	693
	0	33	345.0	176.1	76	291	678
	2	29	259.3	154.2	66	213	626
	4	26	275.0	134.8	104	249	565
	6	24	260.7	167.5	81	196	679
	Endpoint	31	261.7	168.1	66	215	679
PA21 15 g	-3	34	169.3	95.4	6	158	423
	0	34	262.8	143.3	24	260	624
	2	30	163.5	92.5	15	158	370
	4	22	184.7	99.6	26	196	418
	6	15	195.6	107.8	54	194	414
	Endpoint	31	173.4	96.6	15	164	414
プラセボ	-3	37	195.4	97.5	46	199	460
	0	37	282.4	140.5	53	256	605
	2	36	288.1	143.5	88	267	573
	4	33	295.8	170.8	86	260	758
	6	30	286.1	156.9	97	258	742
	Endpoint	37	303.9	170.1	97	259	742



Time (weeks)		-3	0	2	4	6	Endpoint
N	PA21 3.75 g	39	39	39	38	37	39
	PA21 7.5 g	35	35	33	31	31	34
	PA21 11.25 g	33	33	29	26	24	31
	PA21 15 g	34	34	30	22	15	31
	プラセボ	37	37	36	33	30	37

図 2.7.6.9-7　血清 intact-PTH 濃度の推移～最大の解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.1, 図 11.4-7）

表 2.7.6.9-22　有害事象の発現率

（Source: 5.3.5.1.1, 表 12.2-1）

Group	N	Number of events	n	Incidence rate			PA21 – プラセボ Difference Two-Sided 95% CI				Cochran-Armitage
				(%)	Two-Sided 95% CI		(%)	Two-Sided 95% CI		Fisher's exact test	
PA21 3.75 g	39	64	27	69.2	52.4	83.0	15.2	-6.4	36.8	P=0.238	P=0.487
PA21 7.5 g	36	58	22	61.1	43.5	76.9	7.1	-15.6	29.7	P=0.637	
PA21 11.25 g	35	53	29	82.9	66.4	93.4	28.8	8.5	49.1	P=0.011	
PA21 15 g	36	58	27	75.0	57.8	87.9	20.9	-0.5	42.3	P=0.087	
プラセボ	37	38	20	54.1	36.9	70.5	---	---	---	---	

※本薬の有効成分に由来する着色事象（変色便，舌変色）を含む集計結果である。

表 2.7.6.9-23　副作用の発現率

（Source: 5.3.5.1.1, 表 12.2-2）

Group	N	Number of events	n	Incidence rate			PA21 – プラセボ Difference Two-Sided 95% CI				Cochran-Armitage
				(%)	Two-Sided 95% CI		(%)	Two-Sided 95% CI		Fisher's exact test	
PA21 3.75 g	39	21	15	38.5	23.4	55.4	27.7	9.4	45.9	P=0.007	P=0.154
PA21 7.5 g	36	16	13	36.1	20.8	53.8	25.3	6.7	43.9	P=0.013	
PA21 11.25 g	35	29	19	54.3	36.6	71.2	43.5	24.2	62.8	P<0.001	
PA21 15 g	36	29	20	55.6	38.1	72.1	44.7	25.7	63.8	P<0.001	
プラセボ	37	6	4	10.8	3.0	25.4	---	---	---	---	

※本薬の有効成分に由来する着色事象（変色便，舌変色）を含む集計結果である。

表 2.7.6.9-24　有害事象及び副作用の発現状況

（Source: 5.3.5.1.1, 表 12.2-3）

Group	Adverse event										Adverse drug reaction									
	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ	
N	39		36		35		36		37		39		36		35		36		37	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	27	69.2	22	61.1	29	82.9	27	75.0	20	54.1	15	38.5	13	36.1	19	54.3	20	55.6	4	10.8
感染症および寄生虫症	10	25.6	7	19.4	3	8.6	8	22.2	5	13.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	5	12.8	5	13.9	3	8.6	3	8.3	4	10.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	2.6	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	2.6	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
角膜感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝膿瘍	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	2.6	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
憩室炎	1	2.6	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
せつ	1	2.6	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
インフルエンザ	1	2.6	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
中耳炎	1	2.6	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
肛門膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺癌	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
真珠腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	2	5.1	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
不眠症	2	5.1	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
神経系障害	2	5.1	0	0.0	2	5.7	1	2.8	3	8.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脳幹梗塞	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭蓋内動脈瘤	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脳梗塞	1	2.6	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
失神	1	2.6	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
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
意識消失	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	1	2.6	1	2.8	1	2.9	1	2.8	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障	0	0.0	1	2.8	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜出血	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J V.14.1

表 2.7.6.9-24　有害事象及び副作用の発現状況

Group	Adverse event										Adverse drug reaction									
	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ	
N	39		36		35		36		37		39		36		35		36		37	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	1	2.9	1	2.8	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳鳴	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	2	5.1	0	0.0	1	2.9	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
狭心症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	2.6	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
うっ血性心不全	1	2.6	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
血管障害	0	0.0	1	2.8	1	2.9	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血腫	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
閉塞性動脈硬化症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	5.1	1	2.8	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻出血	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	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	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	15	38.5	15	41.7	21	60.0	22	61.1	10	27.0	12	30.8	13	36.1	19	54.3	20	55.6	4	10.8
下痢	6	15.4	6	16.7	13	37.1	15	41.7	7	18.9	4	10.3	4	11.1	12	34.3	12	33.3	3	8.1
変色便	10	25.6	11	30.6	10	28.6	10	27.8	1	2.7	10	25.6	11	30.6	10	28.6	10	27.8	1	2.7
便秘	0	0.0	1	2.8	2	5.7	2	5.6	1	2.7	0	0.0	1	2.8	2	5.7	1	2.8	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	1	2.9	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.9	1	2.8	0	0.0
嘔吐	1	2.6	0	0.0	0	0.0	1	2.8	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0
鼓腸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	2	5.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	2	5.4
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0
心窩部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0
舌変色	0	0.0	0	0.0	2	5.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	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	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	2.6	1	2.8	1	2.9	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0
歯痛	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
硬便	1	2.6	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
皮膚および皮下組織障害	4	10.3	2	5.6	3	8.6	0	0.0	1	2.7	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下出血	1	2.6	1	2.8	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発疹	1	2.6	0	0.0	1	2.9	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	2.6	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嵌入爪	1	2.6	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
皮膚剥脱	1	2.6	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

MedDRA/J V.14.1

表 2.7.6.9-24　有害事象及び副作用の発現状況

Group	Adverse event										Adverse drug reaction									
	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ	
N	39		36		35		36		37		39		36		35		36		37	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
筋骨格系および結合組織障害	3	7.7	1	2.8	5	14.3	1	2.8	3	8.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節痛	1	2.6	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢痛	0	0.0	1	2.8	2	5.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脊椎すべり症	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	2.6	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
筋痙縮	1	2.6	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
筋攣縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	1	2.8	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎炎	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血尿	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.6	2	5.6	1	2.9	0	0.0	2	5.4	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.9	0	0.0	0	0.0
顔面痛	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腫脹	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
穿刺部位反応	1	2.6	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
末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	4	10.3	3	8.3	1	2.9	2	5.6	1	2.7	3	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2.6	1	2.8	0	0.0	1	2.8	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	2.6	1	2.8	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球百分率増加	1	2.6	1	2.8	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球百分率減少	1	2.6	1	2.8	1	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	2.6	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.6	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン増加	1	2.6	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	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	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄減少	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧低下	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
総鉄結合能減少	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低比重リポ蛋白減少	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J V.14.1

表 2.7.6.9-24　有害事象及び副作用の発現状況

Group	Adverse event										Adverse drug reaction									
	PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ		PA21 3.75 g		PA21 7.5 g		PA21 11.25 g		PA21 15 g		プラセボ	
N	39		36		35		36		37		39		36		35		36		37	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
トランスフェリン飽和度低下	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄増加	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
トランスフェリン飽和度上昇	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	2.6	1	2.8	1	2.9	8	22.2	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
擦過傷	0	0.0	0	0.0	1	2.9	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
創傷	0	0.0	1	2.8	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	1	2.6	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
処置による低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口唇損傷	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
靭帯捻挫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J V.14.1

表 2.7.6.9-25　重篤な有害事象の叙述

1) 被験者識別コード：A 03

- 投与群：PA21 3.75 g 群
- 性別：男性
- 年齢：67 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与終了：投与42日目
- 原疾患名：不明
- 既往歴：脳梗塞（橋），心不全
- 合併症：糖尿病，高血圧，透析時低血圧，便秘，高カリウム血症，腎性貧血，逆流性食道炎，狭心症，大動脈弁狭窄症，閉塞性動脈硬化症，胆石，糖尿病性網膜症，不眠症，下肢筋痙攣，変形性腰椎症，心室性期外収縮，手関節痛，脂漏性皮膚炎
- 併用薬剤：
  [観察期]l－メントール（外），レスタミン（外），アダラート（内）
  [治療期]生理食塩液（注），ローヘパ（注），タケプロン（内），プラビックス（内），シグマート（内），セロケン（内），ディオバン（内），ノルバスク OD（内），ハルシオン（内），カリメート（内），リズミック（内），ドプス OD（内），リンデロン－VG（外），プルゼニド（内），アローゼン（内），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（内），スミルスチック（外），モーラステープ（外），パンデル：液（外），ペンレス（外），バイステージ 300（注），ヘパリンナトリウム（注），ロキソニン（内），ムコスタ（内），ボルタレンサポ（外），モーラス：60（外），サブラッド BSG（注）
- その他の有害事象：シャント狭窄，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフ

ェラーゼ増加

- 重篤な有害事象：うっ血性心不全
- 処置：治験薬の中止，治験薬投薬終了後の処置（NPPV（陽圧呼吸療法），体重設定の変更，緊急透析，CCB，ニトロール，タナトリル，アーチスト）
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：軽快（発現 37 日目）

- 重篤な有害事象：脳梗塞
- 重篤な有害事象発現の経緯：
- 処置：治験薬投薬終了後の処置（抗凝固療法，抗血栓療法（アスピリン他），リハビリテーション）。
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 22 日目）

2) 被験者識別コード：A 02

- 投与群：PA21 7.5 g 群
- 性別：男性
- 年齢：60 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与終了：投与43日目
- 既往歴：十二指腸潰瘍
- 合併症：発作性心房細動，僧帽弁閉鎖不全症，大動脈弁閉鎖不全，高血圧症，高尿酸血症，腎性貧血，不眠症，高 PSA 値症，慢性胃炎，腰痛，膝痛
- 併用薬剤：
  [観察期]なし
  [治療期]ネスプ（注），ザイロリック（内），ケルロング（内），オメプラール（内），バイアスピリン（内），ブロプレス（内），アダラート CR（内），アスペノン（内），プレタール（内），ミルタックス（外），レンドルミン（内），ワーファリン（内），生理食塩液（注），ヘパリンナトリウム（注）
- その他の有害事象：皮下出血，鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：前立腺癌
- 処置：無
- 有害事象の程度：軽度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：医学的に重要
- 転帰：未回復（発現 57 日目）

3) 被験者識別コード：A 18

- 投与群：PA21 7.5 g 群
- 性別：女性
- 年齢：73 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

- 投与終了：投与42日目
- 既往歴：眼底出血，胆嚢癌，肝膿瘍
- 合併症：僧帽弁閉鎖不全，ドライアイ，骨粗鬆症，変形性脊椎症，不眠症，腎性貧血，続発性副甲状腺機能亢進症，糖尿病，慢性胃炎，三尖弁閉鎖不全，眼精疲労
- 併用薬剤：
  [観察期]無
  [治療期]レグパラ（内），ロカルトロール（注），ネスプ（注），ボナロン錠 35 mg（内），ガスターD（内），アローゼン（内），ユーパッチ（外），ナボール：テープ 15 mg（外），レンドルミン（内），ティアバランス（点眼），ソフティア（点眼），ヘパフィルド（注），生理食塩液（注），PL（内），ソセゴン（注）
- その他の有害事象：便秘，変色便，腹部不快感，血圧低下，血中アルブミン減少，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血中アルカリホスファターゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，低比重リポ蛋白減少，血中鉄減少，総鉄結合能減少，血清フェリチン増加，白血球数増加，血小板数減少，好中球百分率増加，リンパ球百分率減少，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，トランスフェリン飽和度低下，四肢痛

- 重篤な有害事象：肝膿瘍
- 処置：PL, 治験終了後の処置（ドレナージ施行，セフメタゾールナトリウム，塩酸シプロフロキサシン処方）。
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 43 日目）

4) 被験者識別コード：A 01

- 投与群：PA21 11.25 g 群
- 性別：男性
- 年齢：69 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与終了：投与40日目
- 既往歴：糖尿病性増殖性網膜剥離，両眼白内障
- 合併症：腎性貧血，糖尿病，高血圧，高尿酸血症，高カリウム血症，透析時低血圧，労作性狭心症，両肩痛，腰痛，胆石症，便秘症，右足第 3 趾～5 趾切断
- 併用薬剤：
  [観察期]無
  [治療期]ネスプ（注），センナリド（内），ミルタックス（外），カリメート（内），フルイトラン（内），ラシックス（内），バイアスピリン（内），アダラート CR（内），ラジレス（内），ミカルディス（内），アローゼン（内），オザペン（注），生理食塩液（注），ヘパリンナトリウム（注），プラビックス（内），ホスレノール（内）
- その他の有害事象：無

- 重篤な有害事象：脳幹梗塞
- 処置：治験薬の中止，オザペン
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：軽快（発現 16 日目）

5) 被験者識別コード：A 04

- 投与群：PA21 11.25 g 群
- 性別：男性
- 年齢：62 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与終了：投与43日目
- 既往歴：脳梗塞，出血性胃潰瘍
- 合併症：高血圧，透析時低血圧，高カリウム血症，腎のう胞，高脂血症
- 併用薬剤：
  [観察期]生理食塩液（注）
  [治療期]ユベラ N（内），プロテカジン（内），パナルジン（内），ローコール（内），オルメテック（内），ヘパクロン（注），生理食塩液（注），ペンレス（外）
- その他の有害事象：無

- 重篤な有害事象：頭蓋内動脈瘤
- 処置：開頭クリッピング術
- 有害事象の程度：中等度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 57 日目）

6) 被験者識別コード：A 15

- 投与群：PA21 15 g 群
- 性別：男性
- 年齢：82 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与終了：投与12日目
- 既往歴：右前下行枝閉塞，虚血性急性心不全，右鼠径ヘルニア，虫垂炎，両白内障，虚血性視神経症
- 合併症：二次性副甲状腺機能亢進症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，両下肢閉塞性動脈硬化症，逆流性食道炎，心房細動，狭心症，慢性心不全，透析時低血圧
- 併用薬剤：
  [観察期]ペンレス（外）
  [治療期]オキサロール（注），エポジン注 1500・3000（注），ヘパフィルド（注），カーボスター・P（注），リドカイン（外），ポビドンヨード（外），ミヤ BM（内），タケプロン（内），ワーファリン（内），バイアスピリン（内），ニフェジピン（内），ソルデム 6（注），セファメジン α（注），クロルヘキシジングルコン酸塩（外），リプル（注），ビジパーク（注），局所麻酔剤（注），イオダイン（外），プロスタンディン（外）
- その他の有害事象：血中クレアチンホスホキナーゼ増加

- 重篤な有害事象：狭心症
- 処置：治験薬の中止，PCI 施行
- 有害事象の程度：軽度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長，医学的に重要
- 転帰：回復（発現 15 日目）

7) 被験者識別コード：A 17

- 投与群：プラセボ群
- 性別：男性
- 年齢：58 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与終了：投与15日目
- 既往歴：糖尿病性網膜症（両眼）
- 合併症：糖尿病，高血圧，続発性副甲状腺機能亢進症，透析時低血圧，高カリウム血症，脂質異常症，糖尿病性神経障害，腎性貧血，閉塞性動脈硬化症，足白癬（両足）
- 併用薬剤：
  [観察期]エポジン注 1500・3000（注），セフゾン（内）
  [治療期] フルスタン（内），エポエチンアルファ BS（注），ヘパフィルド（注），生理食塩液（注），アムロジピン OD（内），ラシックス（内），ブロプレス（内），ロレルコ（内），ケイキサレート（内），ゲーベン（外），ゼフナート（外），プレタール（内），タケプロン（内）
- その他の有害事象：無

- 重篤な有害事象：閉塞性動脈硬化症
- 処置：治験薬の中止，治験終了後の処置（ 経皮的血管形成術を実施　プレタール，ドルナー処方）
- 有害事象の程度：中等度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 9 日目）

表 2.7.6.9-26　臨床検査値の推移～鉄関連検査～Ferritin

（Source: 5.3.5.1.1, 表 12.4-3）

Unit: ng/mL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	-3	39	98.77	144.87	5.7	47.6	654.6
	0	39	92.80	134.42	4.9	39.9	629.4
	2	39	98.77	131.31	9.1	51.2	645.2
	4	38	102.36	127.21	9.6	57.5	609.4
	6	37	107.49	144.17	15.8	54.6	617.0
	Endpoint	39	103.78	141.25	15.8	54.4	617.0
PA21 7.5 g	-3	36	129.28	122.74	4.9	112.0	477.6
	0	36	111.39	116.36	5.3	85.0	500.6
	2	34	133.01	124.77	14.0	95.6	501.1
	4	32	130.77	123.94	13.7	97.1	544.9
	6	31	192.10	388.12	14.6	101.5	2191.8
	Endpoint	35	183.71	366.05	14.6	101.5	2191.8
PA21 11.25 g	-3	35	126.71	191.43	4.9	53.3	779.9
	0	35	118.82	204.72	4.9	43.1	1042.5
	2	29	108.30	163.96	12.7	54.4	816.6
	4	26	114.35	154.67	13.2	62.5	704.7
	6	24	120.00	153.78	11.1	59.1	638.4
	Endpoint	34	126.16	165.13	11.1	59.1	638.4
PA21 15 g	-3	36	112.60	148.11	9.4	63.0	774.4
	0	36	109.28	157.35	11.9	56.2	816.6
	2	32	126.66	162.29	20.0	69.3	814.9
	4	22	128.50	138.23	15.3	67.4	559.6
	6	15	157.85	123.88	24.5	117.0	453.9
	Endpoint	35	125.45	152.16	11.7	70.7	800.6
プラセボ	-3	37	113.66	96.19	11.4	77.6	419.2
	0	37	108.11	91.85	9.5	96.0	399.5
	2	36	97.88	89.07	4.9	76.6	393.9
	4	33	99.98	88.46	6.6	82.5	370.3
	6	30	91.54	88.16	7.4	59.3	346.7
	Endpoint	37	85.69	83.67	7.4	49.1	346.7

表 2.7.6.9-27　臨床検査値の推移～鉄関連検査～TSAT

（Source: 5.3.5.1.1, 表 12.4-4）

Unit: %

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	-3	39	23.5	9.0	7	23	41
	0	39	21.2	8.4	5	19	39
	2	39	27.9	13.4	7	25	83
	4	38	29.3	11.7	10	30	62
	6	37	28.2	12.4	4	26	58
	Endpoint	39	28.8	12.4	4	26	58
PA21 7.5 g	-3	36	23.8	9.1	9	22	44
	0	36	23.5	10.0	6	25	45
	2	34	29.5	11.3	13	28	61
	4	32	27.8	8.2	12	29	48
	6	31	24.8	8.5	5	24	46
	Endpoint	35	25.4	8.5	5	25	46
PA21 11.25 g	-3	35	22.3	10.7	6	20	49
	0	35	22.6	10.5	4	20	49
	2	29	30.2	13.9	9	28	75
	4	26	32.2	9.6	17	30	56
	6	24	30.2	7.4	16	30	44
	Endpoint	34	28.2	8.4	14	28	44
PA21 15 g	-3	36	19.6	5.7	10	18	34
	0	36	22.6	10.4	8	20	49
	2	32	25.7	12.1	8	24	66
	4	22	26.2	8.0	6	27	45
	6	15	27.1	8.4	16	26	49
	Endpoint	35	28.1	11.6	11	27	67
プラセボ	-3	37	23.1	10.7	4	22	49
	0	37	20.8	7.7	3	20	42
	2	36	21.3	8.6	3	20	47
	4	33	22.5	9.3	4	22	50
	6	30	20.8	7.3	9	20	49
	Endpoint	37	21.4	7.8	8	20	49

表 2.7.6.9-28　臨床検査値の推移～血液学的検査～Hb

（Source: 5.3.5.1.1, 表 14.3.1-6）
Unit: g/dL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21 3.75 g	-3	39	10.89	0.72	9.3	10.8	12.8
	0	39	10.55	0.86	8.6	10.5	12.9
	2	39	10.78	0.79	9.3	10.8	13.2
	4	37	10.99	0.92	9.5	10.9	13.6
	6	37	11.10	0.97	9.4	11.0	13.8
	Endpoint	39	11.08	0.95	9.4	11.0	13.8
PA21 7.5 g	-3	36	10.73	0.89	9.1	10.6	13.1
	0	36	10.54	1.11	7.4	10.6	13.7
	2	34	10.71	1.12	8.8	10.6	14.1
	4	32	10.82	1.10	9.2	10.7	13.8
	6	31	11.01	1.31	9.7	10.4	14.6
	Endpoint	35	11.05	1.28	9.7	10.6	14.6
PA21 11.25 g	-3	35	11.01	1.04	9.1	11.1	14.9
	0	35	10.84	1.15	7.9	10.7	14.4
	2	29	10.97	1.29	7.9	10.8	14.7
	4	26	11.21	1.35	9.2	11.0	15.3
	6	24	11.50	1.42	9.5	11.1	15.2
	Endpoint	34	11.37	1.33	9.3	11.2	15.2
PA21 15 g	-3	36	10.95	1.10	9.2	11.0	14.6
	0	36	10.64	1.05	8.8	10.7	13.8
	2	32	10.79	1.19	8.7	11.0	15.1
	4	22	10.98	1.38	9.0	11.1	15.7
	6	15	11.44	1.91	9.2	11.2	16.6
	Endpoint	35	11.20	1.45	9.2	11.2	16.6
プラセボ	-3	37	10.73	1.12	7.8	10.4	12.9
	0	37	10.46	1.09	7.3	10.4	12.9
	2	36	10.51	1.13	7.2	10.5	13.0
	4	33	10.38	1.11	6.8	10.2	12.8
	6	29	10.47	1.31	7.7	10.1	12.9
	Endpoint	37	10.39	1.35	6.7	10.2	12.9

2.7.6.10 血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験（PA1301）

添付資料 5.3.5.1.2

高リン血症を有する血液透析患者を対象に，PA21 3.75 g/日を開始用量とし，最大用量 15 g/日の範囲で用量調整して 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，安全性を比較する第 III 相比較臨床試験を実施した。

治験の概要（治験総括報告書「2.概要」）を表 2.7.6.10-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，対照薬設定の根拠，主要評価項目設定の根拠，症例数設定の根拠，観察・検査・評価スケジュール，症例の内訳，中止の有無及び中止理由，解析対象集団，被験者背景，有効性及び安全性の主な結果を表 2.7.6.10-2～表 2.7.6.10-30 及び図 2.7.6.10-1～図 2.7.6.10-8 に示した。

本治験の結果，主要評価変数である最終評価時の血清リン濃度において，PA21 のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証され，本治験の用法・用量における本薬の有効性が確認された。安全性については，投与群間で有害事象及び副作用の発現頻度に違いは認められず，15 g/日までの忍容性が確認された。

表 2.7.6.10-1　概要（PA1301/5.3.5.1.2）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
キッセイ薬品工業株式会社</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
PA21 の高リン血症を有する血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted] など計 31 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（被験者識別コード： B 01 , B 02 , B 03 , B 04 ）
（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（被験者識別コード： B 08 , B 14 , B 15 , B 16 , B 20 ）
（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
高リン血症を有する血液透析患者を対象に，PA21 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する。また，安全性の比較を行う。</td></tr>
</table>

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： PA21		

治験方法：

1) 観察期

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 期間を設ける。

2) 治療期

PA21 又はセベラマー塩酸塩を 1 日 3 回，毎食直前に 12 週間経口投与する。

(1) 開始用量

a) PA21 群

1 回 1.25 g，1 日 3 回，毎食直前

b) セベラマー塩酸塩群

・観察期（−1 週時）の透析前血清リン濃度が 8.0 mg/dL 未満

1 回 1 g，1 日 3 回，毎食直前

・観察期（−1 週時）の透析前血清リン濃度が 8.0 mg/dL 以上

1 回 2 g，1 日 3 回，毎食直前

(2) 用量調整範囲

いずれも治療期間を通して用法は変更せず，1 日 3 回の各回投与量は同一とする。

a) PA21 群

PA21 の用量調整範囲は 3.75 g/日（1 回 1.25 g, 1 日 3 回）から 15 g/日（1 回 5 g, 1 日 3 回）までとする。

b) セベラマー塩酸塩群

セベラマー塩酸塩の用量調整範囲は 3 g/日（1 回 1 g, 1 日 3 回）から 9 g/日（1 回 3 g, 1 日 3 回）までとする。

(3) 用量調整方法

治験責任医師又は治験分担医師は，投与 2 週時から 8 週時まで，前週はじめの透析前血清リン濃度を確認し，用量調整基準（表 1）に従い，用量の維持・増量又は減量を決定する。増量又は減量の場合は，週はじめの透析後の最初の投与から用量を変更し，2 週連続して用量調整は行わない。また，前週はじめの透析前血清リン濃度が用量調整基準に基づく増量又は減量に該当する場合でも，前々週はじめの透析前血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上かつ 6.0 mg/dL 以下であり，偶発的な変動と考えられる場合は，用量維持を可とする。なお，治験責任医師又は治験分担医師が，有害事象の発現により，用量調整基準に基づく用量変更又は維持が不可能と判断した場合は，用量維持又は随時減量を可とする。ただし，有害事象の回復に伴う用量変更は行わないものとし，有害事象回復後の用量の維持・増量又は減量は用量調整基準（表 1）に従い決定する。

治験責任医師又は治験分担医師は，投与 8 週時の週はじめの透析以降，投与終了までは用量を維持する。

表 1　用量調整基準

前週はじめの血清リン濃度	PA21 群	セベラマー塩酸塩群
6.1 mg/dL 以上	1 日 3.75 g 増量	1 日 0.75 g 又は 1.5 g 増量
3.5 mg/dL～6.0 mg/dL	用量維持	用量維持
3.4 mg/dL 以下	1 日 3.75 g 減量	1 日 0.75 g 又は 1.5 g 減量

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 目標症例数：200 例（各群 100 例）

2) 同意取得症例数：321 例

3) 割付け症例数：213 例

4) 解析対象症例数：

(1) Full Analysis Set：209 例（PA21 群：106 例，セベラマー塩酸塩群：103 例）

(2) Per Protocol Set：192 例（PA21 群：100 例，セベラマー塩酸塩群：92 例）

(3) Safety Set：213 例（PA21 群：108 例，セベラマー塩酸塩群：105 例）

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： PA21		

診断及び組み入れ基準：
慢性腎不全と診断された高リン血症を有する血液透析患者のうち，本治験の参加に本人から文書による同意が得られ，以下の選択基準を満たし，かつ，除外基準に抵触しない患者を対象とする。

1) 選択基準
(1) 観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，観察期開始時（−3 週時）から治療期終了時まで同様の血液透析を継続する予定の患者
(2) 観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬を服用しており，用量を変更していない患者
(3) 観察期（−1 週時）の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0 mg/dL を超えており，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者
(4) 活性型ビタミン D 製剤，カルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）又は骨粗鬆症治療薬の投与を受けている場合は，観察期開始前 4 週間以上，用量を変更していない患者
(5) 高リン血症治療薬を観察期 3 週間中止することが可能と考えられる患者
(6) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない

2) 除外基準
(1) 観察期（−1 週時）の週はじめの透析前補正血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 以下，又は 11.0 mg/dL を超えている患者
(2) 観察期開始時（−3 週時）の週はじめの透析前血清 intact-PTH 濃度が 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
(3) 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
(4) 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
(5) 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)），嚥下障害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
(6) 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
(7) 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）
(8) 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
(9) 悪性腫瘍を有する患者
(10) HIV 感染患者
(11) 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
(12) 鉄剤又はセベラマー塩酸塩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
(13) 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
(14) 観察期開始前 12 週間以内に他の治験薬を投与された患者
(15) 過去に PA21 の治験に参加し，PA21 を服用した患者
(16) その他，治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適切と判断された患者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 1.25 g 錠　：1 錠中に PA21 を 1.25 g（鉄（III）として 250 mg）含有する茶色のチュアブル錠（Lot No. : [redacted]）
2) セベラマー塩酸塩錠　：1 錠中にセベラマー塩酸塩を 250 mg 含有する白色～微黄白色のフィルムコーティング錠（Lot No. : [redacted]）

用法・用量：
PA21 1 回 1.25～5 g 又はセベラマー塩酸塩 1 回 1～3 g を 1 日 3 回，毎食直前に 12 週間経口投与する。

投与期間：
12 週間

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： PA21		

評価基準：

1) 有効性

(1) 主要評価項目：

・血清リン濃度

・主要評価変数　　：最終評価時における血清リン濃度

・その他評価変数　：変化量，目標値（3.5 mg/dL 以上かつ 6.0 mg/dL 以下）の達成率及び累積達成率，目標値達成時期

(2) 副次評価項目：

・補正血清カルシウム濃度

・Ca×P 積

・血清 intact-PTH 濃度

2) 安全性

・有害事象の発現状況（Primary SOC 別，PT 別）

・副作用の発現状況（Primary SOC 別，PT 別）

・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，鉄関連検査，ビタミン関連検査，血液凝固能検査）

・生理学的検査（血圧，脈拍数，体重）

・12 誘導心電図

統計手法：

1) 有効性

(1) 有効性の主解析

本治験の有効性に関する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とする。

主要評価変数である最終評価時における血清リン濃度について，群を固定効果，0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析を行い，対照薬に対する非劣性の検証を行う。群間差（PA21 群−対照薬群）の調整済み平均とその両側 95%信頼区間を算出する。非劣性マージンを 1.0 mg/dL とし，両側 95%信頼区間上限が非劣性マージン以下の場合，非劣性が検証されたものとする。また，主要評価変数について，群ごとに調整済み平均値とその両側 95%信頼区間を算出する。

また，主要評価項目に対するその他の評価として，以下の解析を行う。

a) 血清リン濃度について，群ごとに各評価時期における測定値及び 0 週時からの変化量の要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）と平均値の両側 95%信頼区間を算出する。

b) 血清リン濃度について，群ごとに各評価時点における測定値を 3.5 mg/dL 未満，3.5 mg/dL 以上かつ 6.0 mg/dL 以下，6.0 mg/dL 超過の 3 区分に区切り，被験者の分布を示す。目標値を血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上かつ 6.0 mg/dL 以下として，群ごとに各評価時点における達成率とその両側 95%信頼区間を求める。

c) 血清リン濃度について，治験薬初回投与日と血清リン濃度測定日から血清リン濃度目標値達成時経過日数を求め，Kaplan-Meier 推定を行う。対象評価時点における At risk 数及び目標値達成率の Kaplan-Meier 推定値（目標値累積達成率）とその両側 95%信頼区間を算出し，群を重ね合わせた Kaplan-Meier 図を作成する。

(2) 有効性の副次解析

有効性に関する副次評価項目は，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とする。副次評価項目について，群ごとに各評価時期における測定値及び 0 週時からの変化量の要約統計量と平均値の両側 95%信頼区間を算出する。

2) 安全性

安全性に関する評価項目は，有害事象及び副作用，臨床検査及び生理学的検査とする。有害事象及び副作用の解析においては，治験薬投与以降に発現したものを解析対象とする。変色便を含む解析と含まない解析を行う。

有害事象及び副作用について，群ごとに発現件数，発現例数及び発現率を求め，Fisher の直接確率計算法を用いて群間の比較を行う。有意水準は両側 5%とする。また，群間の発現率の差とその両側 95%信頼区間を求める。

有害事象及び副作用を Primary SOC 及び PT に分類し，群ごとにそれぞれ発現例数及び発現率を求める。さらに，群ごとに程度別，因果関係別及び発現時投与量別の発現件数を求める。

有害事象及び副作用について，治験薬初回投与日と発現日から発現時経過日数を求め，Kaplan-Meier 推定を行う。対象評価時点における At risk 数及び Kaplan-Meier 推定値を表示し，群を重ね合わせた Kaplan-Meier 図を作成する。

臨床検査項目について，群ごとに各評価時期における測定値の要約統計量を求め，投与前後の散布図を作成す

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： PA21		

る。また，群ごとに投与前値に対する投与後最大値及び投与後最小値のシフトテーブルを作成する。
生理学的検査項目について，群ごとに各評価時期における測定値の要約統計量を求め，投与前後の散布図を作成する。

要約・結論：

1) 有効性の結果：

(1) PPS におけ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）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，PA21 群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が検証された。さらに，セベラマー塩酸塩に比較して 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）。

(2) FAS におけ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）は，PA21 群 5.05 mg/dL, セベラマー塩酸塩群 5.35 mg/dL であった。また，群間差及びその両側 95%信頼区間は，−0.30 mg/dL [−0.59, −0.02]であり，FAS においても PA21 群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が検証された（0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析：P=0.036）。

(3) 最終評価時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）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。なお，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 6.025±2.176 g/日（平均値±標準偏差，以下同様）及び 4.8±1.7 錠/日，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。

(4) 血清リン濃度変化量（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 1 週時−1.68±1.03 及び−1.62±1.16 mg/dL, 最終評価時−2.78±1.63 及び−2.26±1.40 mg/dL であり，両投与群で投与 1 週時から血清リン濃度低下が認められ，投与期間を通して維持された。

(5) 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。PA21 群では投与 6 週時以降，いずれも 80%以上の目標値達成率であった。

(6) 投与 2 週時の血清リン濃度目標値累積達成率は，PA21 群 63.4%, セベラマー塩酸塩群 68.3%であり，開始用量の効果に違いは認められなかった。

(7) 補正血清カルシウム濃度（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−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。

(8) Ca×P 積（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−3 週時 50.96±7.90 及び 49.73±10.66, 0 週時 68.01±12.79 及び 65.88±11.39, 最終評価時 44.67±9.56 及び 46.50±10.03 であった。

(9) 血清 intact-PTH 濃度（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−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。

2) 安全性の結果：

(1) 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）であり，2 群間の比較を行った結果，有害事象発現率に有意差は認められなかった（Fisher の直接確率計算法：P=0.227）。

(2) 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）であり，2 群間の比較を行った結果，副作用発現率に有意差は認められなかった（Fisher の直接確率計算法：P=1.000）。

(3) 高頻度に認められた有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）は，「下痢」25.0 及び 2.9%（PA21 群及びセベラマー塩酸塩群の順，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。

(4) 高頻度に認められた副作用（いずれかの群で発現率 2%以上）は，「下痢」21.3 及び 1.0%（PA21 群及びセベラマー塩酸塩群の順，以下同様），「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。なお，「変色便」は 16.7 及び 1.0%であった。

(5) 副作用の程度別の発現状況は「軽度」PA21 群 41 件及びセベラマー塩酸塩群 27 件，「中等度」PA21 群 3 件及びセベラマー塩酸塩群 6 件，「高度」PA21 群 2 件及びセベラマー塩酸塩群 1 件であった。程度が高度であった事象は，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。また，中等度であった事象は，PA21 群「下痢」2 件，「胃腸炎」1 件，セベラマー塩酸塩群「便秘」3 件，「食欲減退」，「下痢」及び「腹部不快感」各 1 件であった。

(6) 本治験において死亡例は認められなかった。治療期における重篤な有害事象は，PA21 群 6 例 7 件（「結腸癌」，「腎嚢胞破裂」，「急性肺水腫」，「うっ血性心不全」，「上室性頻脈」，「肺水腫」及び「肺炎」各 1 件，「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」は同一症例），セベラマー塩酸塩群 5 例 5 件（「胃癌」，「憩室炎」，「脳梗塞」，「シャント狭窄」，「椎間板突出」各 1 件）認められた。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，PA21 群「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」各 1 件，セベラマー塩酸塩群「憩室炎」1

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： PA21		

件であった。

(7) 重篤を除く重要な有害事象（中止の原因となった有害事象）は，PA21 群 6 例 6 件（「下痢」4 件，「胃腸炎」及び「ヘモグロビン増加」各 1 件），セベラマー塩酸塩群 7 例 10 件（「便秘」3 件，「肝硬変」，「腹痛」，「下痢」，「悪心」，「変色便」，「食欲減退」及び「腹部不快感」各 1 件，「腹痛」，「下痢」，「悪心」，「変色便」は同一症例）認められた。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，PA21 群「下痢」4 件，「胃腸炎」及び「ヘモグロビン増加」各 1 件，セベラマー塩酸塩群「便秘」3 件，「腹痛」，「下痢」，「悪心」，「変色便」，「食欲減退」及び「腹部不快感」各 1 件であった。

(8) 臨床検査において，PA21 群でフェリチン及び TSAT の上昇傾向並びにヘモグロビンの増加傾向が認められた。PA21 群において重炭酸イオン濃度の低下は認められなかった。一方，セベラマー塩酸塩群では総コレステロール及び LDL-コレステロールの低下が認められた。鉄関連検査及びコレステロール以外の検査項目において，投与群間に差異は認められなかった。いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(9) 生理学的検査及び 12 誘導心電図について，いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動及び異常所見は認められなかった。

3) 結論：

高リン血症を有する血液透析患者を対象に，PA21 3.75 g/日を開始用量とし，最大用量 15 g/日の範囲で用量調整して 12 週間投与した結果，主要評価変数である最終評価時の血清リン濃度において，PA21 のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証され，本治験の用法・用量における本薬の有効性が確認された。安全性については，投与群間で有害事象及び副作用の発現頻度に違いは認められず，15 g/日までの忍容性が確認された。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.10-2　用法・用量設定の根拠

高リン血症を有する血液透析患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（PA1201 試験）において，PA21 1 回 1.25 g, 2.5 g, 3.75 g 及び 5 g 又はプラセボを 1 日 3 回（PA21 3.75 g/日，7.5 g/日，11.25 g /日，15 g/日），毎食直前に 6 週間経口投与した結果，主要評価項目である血清リン濃度変化量は，いずれの投与群においてもプラセボ群と比較して有意な低下が確認された。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。安全性については，主な副作用として胃腸障害が認められたが，変色便を除き本薬 3.75 g 及び 7.5 g 群の発現率はプラセボ群とほぼ同程度であった。また，いずれの投与群においても重篤な副作用は認められなかった。

以上より，本薬はいずれの用量においてもプラセボに対して有意な血清リン濃度低下効果が認められ，その効果は用量依存的であったことから，副作用発現リスクを可能な限り低減させるため，最小用量である 1 回 1.25 g，1 日 3 回投与（3.75 g/日）を開始用量とし，1 回 5 g，1 日 3 回投与（15 g/日）までの範囲で，被験者の血清リン濃度を確認しながら 1 回の増減量を 3.75 g/日として用量調整を行うこととした。また，本薬は食事に含まれるリンを吸着することから，毎食直前投与とした。

一方，セベラマー塩酸塩は，承認用法・用量に従うこととした。

本治験では，血清リン濃度に応じて本薬及びセベラマー塩酸塩の用量調整を行うため，それぞれの用量調整範囲を考慮し用量調整期間として 8 週間，用量調整後に維持用量における一定の投与期間として 4 週間を設定し，投与期間を 12 週間とした。なお，観察期は，高リン血症患者における前治療薬の影響を回避する目的で，3 週間の washout 期間を設定した。

表 2.7.6.10-3　対照薬設定の根拠

血液透析患者に対する PA21 の有効性及び安全性を比較する目的で，本薬と同様の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セベラマー塩酸塩を対照薬として設定した。

表 2.7.6.10-4　主要評価項目設定の根拠

CKD-MBD で最も重要なことは血清リン濃度及び血清カルシウム濃度の管理である。両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」の管理目標値内に維持することが求められているが，生命予後をアウトカムとした臨床成績から，血清リン濃度の管理はより優先すべきとされている。本薬は消化管内で食物中のリンを吸着し，リンの吸収を抑制して，血清リン濃度を低下させることから，高リン血症に対する有効性を評価するために，血清リン濃度を主要評価項目とし，最終評価時における血清リン濃度を主要評

価変数に設定した。

表 2.7.6.10-5　症例数設定の根拠

本治験と同様の試験デザインで実施されたセベラマー塩酸塩及び類薬の第 III 相比較臨床試験において，目標症例数設定における想定標準偏差は 1.5～2.0 mg/dL とされており，非劣性マージンは 1.0 mg/dL であった。また，本薬の第 II 相臨床試験（PA1201）における最終評価時の血清リン濃度測定値の標準偏差は 1.14～1.58 mg/dL であった。

以上より，セベラマー塩酸塩との標準偏差を 1.7 mg/dL とした。本治験は PA21 とセベラマー塩酸塩の効果は同等と仮定し，群間差は 0 mg/dL とした。また，非劣性を示すために必要な血清リン濃度のセベラマー塩酸塩に対する非劣性マージンは，1.0 mg/dL と設定した。

有意水準を両側 5%，検出力を 90%とした場合の必要例数は 1 群 62 例となった。この症例数に対して，主たる解析対象集団である PPS からの除外例及び安全性評価を考慮し，1 群あたり 100 例を目標症例数として設定した。

表 2.7.6.10-6　観察・検査・評価スケジュール

（Source: 5.3.5.1.2, 表 9.5-1）

週数	観察期				治療期												
	−3 週	−2 週	−1 週	0 週	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	9 週	10 週	11 週	12 週	中止時
被験者同意	●[a)]																
被験者背景	●																
適格性確認	●		●	●													
1 次登録	●																
2 次登録				●													
治験薬処方				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
服薬遵守状況確認					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血清リン濃度, 血清カルシウム濃度	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血清 intact-PTH 濃度	●			●		●		●		●		●		●		●	●
血液学的検査	●			●		●		●		●		●		●		●	●
血液生化学的検査 [b), c), d)]	●			●		●		●		●		●		●		●	●
鉄関連検査	●			●		●		●		●		●		●		●	●
ビタミン関連検査, 血液凝固能検査				●												●	●
血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重 [e)]	●			●												●	●
12 誘導心電図	●			●												●	●
妊娠検査 [f)]	●															●	●
有害事象	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
併用薬剤・併用療法, 食事療法確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

a) 被験者同意は，必ず観察期検査開始時までに取得する。
b) アルブミンは，−3〜12 週時の毎週はじめの透析前に測定する。また，中止時も同様に測定する。
c) BUN は，−3, 0, 12 週時は，週はじめの透析前後に測定する。また，中止時も同様に測定する。
d) 重炭酸イオンは，−3, 0, 12 週時の週はじめの透析前に測定する。また，中止時も同様に測定する。
e) −3, 0, 12 週時の週はじめの透析前後に測定する。また，中止時も同様に測定する。
f) 妊娠する可能性がある女性（最終月経後 1 年以内の女性，子宮又は両側卵巣を摘出していない女性）のみ実施する。

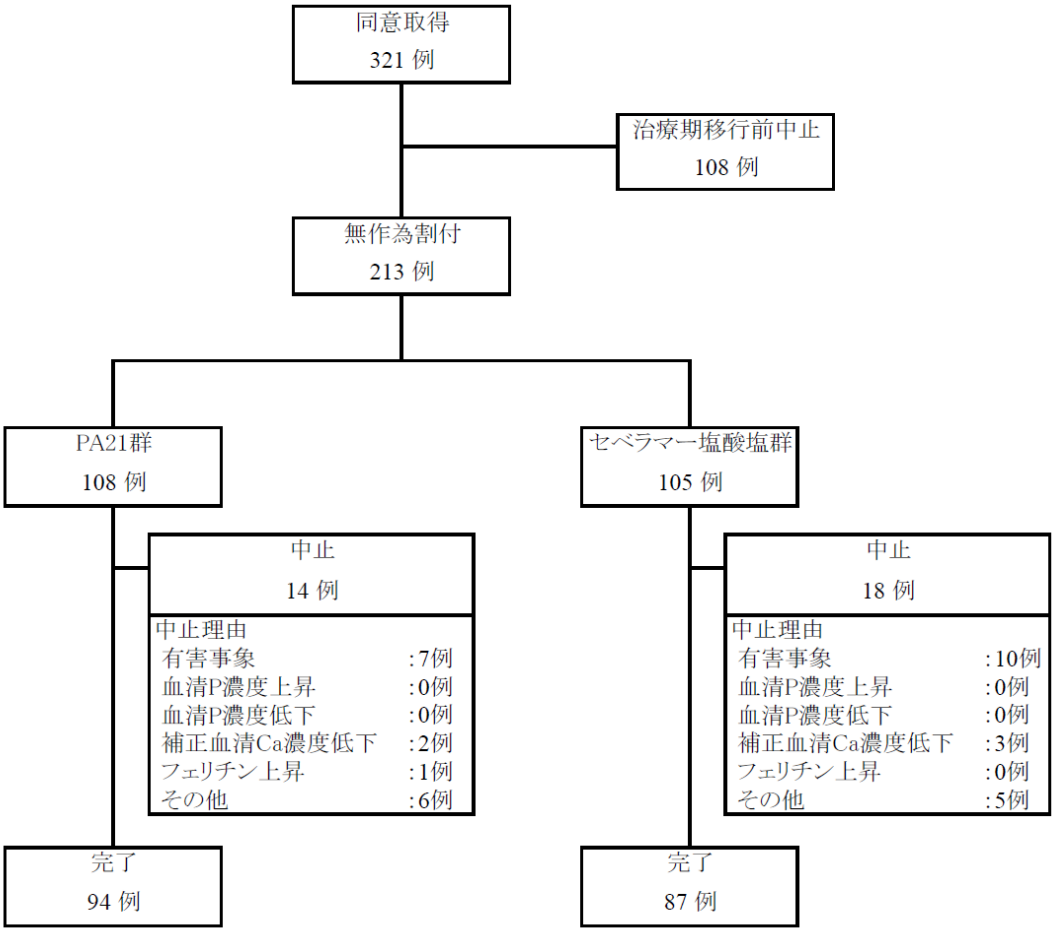


図 2.7.6.10-1　症例の内訳

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 10.1-1）

表 2.7.6.10-7　中止の有無及び中止理由

（Source: 5.3.5.1.2, Table 10.1-1）

Analysis set	Category	PA21		セベラマー塩酸塩		Fisher's exact test
		n	%	n	%	
All allocated subjects	---	108	---	105	---	---
Study completion	完了	94	87.0	87	82.9	P=0.445
	中止	14	13.0	18	17.1	
Reason for discontinuation	有害事象	7	---	10	---	---
	血清 P 濃度上昇	0	---	0	---	
	血清 P 濃度低下	0	---	0	---	
	補正血清 Ca 濃度低下	2	---	3	---	
	血清フェリチン濃度上昇	1	---	0	---	
	その他	6	---	5	---	
	被験者の申し出	4	---	4	---	
	併用禁止薬の使用	1	---	1	---	
	Hb, Ht の過剰な上昇	1	---	0	---	

表 2.7.6.10-8　解析対象集団

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.1-6）

Analysis set	Category	PA21		セベラマー塩酸塩		Fisher's exact test
		n	%	n	%	
All allocated subjects	---	108	---	105	---	---
Full Analysis Set	Included	106	98.1	103	98.1	P=1.000
	Excluded	2	1.9	2	1.9	
Per Protocol Set	Included	100	92.6	92	87.6	P=0.256
	Excluded	8	7.4	13	12.4	
Safety Set	Included	108	100.0	105	100.0	P=---
	Excluded	0	0.0	0	0.0	

表 2.7.6.10-9　被験者背景～分布～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.2-1）

		Overall		PA21		セベラマー塩酸塩		Fisher's exact test
		n	%	n	%	n	%	
N		192	---	100	---	92	---	---
性別	男性	125	65.1	72	72.0	53	57.6	P=0.048
	女性	67	34.9	28	28.0	39	42.4	
原疾患	糖尿病性腎症	52	---	32	---	20	---	---
	慢性糸球体腎炎	85	---	43	---	42	---	
	腎硬化症	22	---	13	---	9	---	
	多発性嚢胞腎	8	---	3	---	5	---	
	慢性腎盂腎炎	0	---	0	---	0	---	
	その他	8	---	4	---	4	---	
	不明	20	---	8	---	12	---	
透析方法	HD	169	88.0	87	87.0	82	89.1	---
	HDF	23	12.0	13	13.0	10	10.9	
年齢 (歳)	<65	110	57.3	60	60.0	50	54.3	---
	65≤	82	42.7	40	40.0	42	45.7	
透析歴 (月)	<60	72	37.5	35	35.0	37	40.2	---
	60≤	120	62.5	65	65.0	55	59.8	
P (mg/dL)	3.5≤ ≤6	17	8.9	7	7.0	10	10.9	---
	6< <8	101	52.6	51	51.0	50	54.3	
	8≤	74	38.5	42	42.0	32	34.8	
Ca (mg/dL)	<8.4	26	13.5	13	13.0	13	14.1	---
	8.4≤ ≤10	162	84.4	84	84.0	78	84.8	
	10<	4	2.1	3	3.0	1	1.1	
Ca×P (---)	<60.0	62	32.3	29	29.0	33	35.9	---
	60.0≤	130	67.7	71	71.0	59	64.1	
intact-PTH (pg/mL)	<60	5	2.6	4	4.0	1	1.1	---
	60≤ ≤240	76	39.6	47	47.0	29	31.5	
	240<	111	57.8	49	49.0	62	67.4	

表 2.7.6.10-10　被験者背景～要約統計量～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.2-2）

		N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two sample t-test
年齢 (歳)	Overall	192	60.9	11.8	27	63	84	
	PA21	100	61.0	11.7	27	63	84	P=0.890
	Sevelamer	92	60.8	12.0	27	64	81	
透析歴 (月)	Overall	192	103.7	84.8	5	80	409	---
	PA21	100	104.9	79.7	9	79	353	
	Sevelamer	92	102.4	90.6	5	80	409	
ドライウェイト (kg)	Overall	192	57.39	13.20	31.5	55.6	97.6	---
	PA21	100	58.37	12.64	33.5	57.3	92.5	
	Sevelamer	92	56.33	13.77	31.5	53.6	97.6	
P (mg/dL)	Overall	192	7.69	1.30	4.8	7.6	12.7	
	PA21	100	7.78	1.38	5.0	7.7	12.7	P=0.301
	Sevelamer	92	7.59	1.20	4.8	7.5	10.7	
Ca (mg/dL)	Overall	192	8.91	0.56	7.4	8.9	10.6	
	PA21	100	8.95	0.58	7.6	8.9	10.6	P=0.308
	Sevelamer	92	8.87	0.54	7.4	8.8	10.1	
Ca×P (---)	Overall	192	66.99	12.16	38.4	66.7	105.6	
	PA21	100	68.01	12.79	43.9	66.2	105.6	P=0.226
	Sevelamer	92	65.88	11.39	38.4	66.9	102.7	
intact-PTH (pg/mL)	Overall	192	284.3	159.7	15	269	1030	
	PA21	100	267.4	153.6	15	235	934	P=0.126
	Sevelamer	92	302.6	164.9	42	282	1030	

表 2.7.6.10-11　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.2-3）

	PA21		セベラマー塩酸塩	
N	100		92	
Generic name	n	%	n	%
沈降炭酸カルシウム	71	71.0	73	79.3
セベラマー塩酸塩	33	33.0	30	32.6
炭酸ランタン水和物	47	47.0	43	46.7
ビキサロマー	8	8.0	8	8.7

表 2.7.6.10-12　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳（組み合わせ）～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.2-4）

	PA21		セベラマー塩酸塩	
N	100		92	
Generic name	n	%	n	%
沈降炭酸カルシウム	21	21.0	18	19.6
セベラマー塩酸塩	11	11.0	7	7.6
炭酸ランタン水和物	12	12.0	7	7.6
ビキサロマー	2	2.0	0	0.0
沈降炭酸カルシウム + セベラマー塩酸塩	15	15.0	19	20.7
沈降炭酸カルシウム + 炭酸ランタン水和物	26	26.0	30	32.6
沈降炭酸カルシウム + ビキサロマー	4	4.0	4	4.3
セベラマー塩酸塩 + 炭酸ランタン水和物	3	3.0	3	3.3
セベラマー塩酸塩 + ビキサロマー	0	0.0	1	1.1
炭酸ランタン水和物 + ビキサロマー	1	1.0	1	1.1
沈降炭酸カルシウム + セベラマー塩酸塩 + 炭酸ランタン水和物	4	4.0	0	0.0
沈降炭酸カルシウム + 炭酸ランタン水和物 + ビキサロマー	1	1.0	2	2.2

表 2.7.6.10-13　投与期間～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.3-1）

Unit: days

Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21	100	82.1	10.6	29	85	85
セベラマー塩酸塩	92	81.5	11.7	31	85	86

表 2.7.6.10-14　服薬状況～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.3-2）

Group	N	90%≤		75%≤ <90%		<75%		Fisher's exact test
		n	%	n	%	n	%	
PA21	100	98	98.0	2	2.0	0	0.0	P=1.000
セベラマー塩酸塩	92	90	97.8	2	2.2	0	0.0	

表 2.7.6.10-15　平均 1 日投与量～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.3-3）

Unit: g/day

Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21	100	6.025	2.176	3.75	6.09	11.25
セベラマー塩酸塩	92	4.401	1.545	3.00	3.81	7.75

表 2.7.6.10-16　1 日投与量の推移～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.3-4）

Unit: g/day

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21	1	100	3.750	0.000	3.75	3.75	3.75
	2	100	3.750	0.000	3.75	3.75	3.75
	3	100	5.438	1.875	3.75	3.75	7.50
	4	100	5.513	1.881	3.75	3.75	7.50
	5	99	6.212	2.578	3.75	7.50	11.25
	6	98	6.429	2.692	3.75	7.50	11.25
	7	97	6.804	3.171	3.75	7.50	15.00
	8	95	6.868	3.220	3.75	7.50	15.00
	9	95	6.947	3.281	3.75	7.50	15.00
	10	94	6.981	3.281	3.75	7.50	15.00
	11	93	6.976	3.299	3.75	7.50	15.00
	12	92	7.011	3.299	3.75	7.50	15.00
	Endpoint	100	7.013	3.271	3.75	7.50	15.00
セベラマー塩酸塩	1	92	3.913	1.388	3.00	3.00	6.00
	2	92	3.913	1.388	3.00	3.00	6.00
	3	92	4.198	1.446	3.00	3.75	7.50
	4	92	4.215	1.432	3.00	3.75	7.50
	5	92	4.394	1.575	3.00	3.75	8.25
	6	89	4.500	1.571	3.00	3.75	8.25
	7	88	4.628	1.703	3.00	4.13	8.25
	8	86	4.631	1.707	3.00	4.50	8.25
	9	86	4.735	1.794	3.00	4.50	9.00
	10	85	4.729	1.804	3.00	4.50	9.00
	11	85	4.729	1.804	3.00	4.50	9.00
	12	83	4.681	1.763	3.00	4.50	9.00
	Endpoint	92	4.671	1.776	3.00	4.50	9.00

表 2.7.6.10-17　平均 1 日投与錠数～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.3-5）

Unit: tablets/day

Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21	100	4.8	1.7	3	5	9
セベラマー塩酸塩	92	17.6	6.2	12	15	31

表 2.7.6.10-18　1 日投与錠数の推移～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.3-6）

Unit: tablets/day

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max
PA21	1	100	3.0	0.0	3	3	3
	2	100	3.0	0.0	3	3	3
	3	100	4.4	1.5	3	3	6
	4	100	4.4	1.5	3	3	6
	5	99	5.0	2.1	3	6	9
	6	98	5.1	2.2	3	6	9
	7	97	5.4	2.5	3	6	12
	8	95	5.5	2.6	3	6	12
	9	95	5.6	2.6	3	6	12
	10	94	5.6	2.6	3	6	12
	11	93	5.6	2.6	3	6	12
	12	92	5.6	2.6	3	6	12
	Endpoint	100	5.6	2.6	3	6	12
セベラマー塩酸塩	1	92	15.7	5.6	12	12	24
	2	92	15.7	5.6	12	12	24
	3	92	16.8	5.8	12	15	30
	4	92	16.9	5.7	12	15	30
	5	92	17.6	6.3	12	15	33
	6	89	18.0	6.3	12	15	33
	7	88	18.5	6.8	12	17	33
	8	86	18.5	6.8	12	18	33
	9	86	18.9	7.2	12	18	36
	10	85	18.9	7.2	12	18	36
	11	85	18.9	7.2	12	18	36
	12	83	18.7	7.1	12	18	36
	Endpoint	92	18.7	7.1	12	18	36

表 2.7.6.10-19　1 日投与量の分布～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 14.1-11）

Group	PA21									セベラマー塩酸塩																	
Daily dose (g/day)	N	3.75		7.5		11.25		15		N	3		3.75		4.5		5.25		6		6.75		7.5		8.25		9	
Weeks		n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	100	100	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	92	64	69.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28	30.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
2	100	100	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	92	64	69.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	28	30.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
3	100	55	55.0	45	45.0	0	0.0	0	0.0	92	40	43.5	23	25.0	2	2.2	0	0.0	16	17.4	10	10.9	1	1.1	0	0.0	0	0.0
4	100	53	53.0	47	47.0	0	0.0	0	0.0	92	37	40.2	26	28.3	3	3.3	0	0.0	14	15.2	11	12.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0
5	99	46	46.5	41	41.4	12	12.1	0	0.0	92	37	40.2	15	16.3	13	14.1	0	0.0	15	16.3	3	3.3	8	8.7	1	1.1	0	0.0
6	98	43	43.9	40	40.8	15	15.3	0	0.0	89	32	36.0	13	14.6	17	19.1	0	0.0	14	15.7	4	4.5	8	9.0	1	1.1	0	0.0
7	97	40	41.2	40	41.2	12	12.4	5	5.2	88	31	35.2	13	14.8	12	13.6	5	5.7	13	14.8	3	3.4	5	5.7	6	6.8	0	0.0
8	95	39	41.1	38	40.0	13	13.7	5	5.3	86	31	36.0	11	12.8	12	14.0	7	8.1	11	12.8	3	3.5	5	5.8	6	7.0	0	0.0
9	95	38	40.0	39	41.1	12	12.6	6	6.3	86	30	34.9	9	10.5	14	16.3	7	8.1	11	12.8	3	3.5	5	5.8	4	4.7	3	3.5
10	94	37	39.4	39	41.5	12	12.8	6	6.4	85	30	35.3	9	10.6	14	16.5	6	7.1	11	12.9	3	3.5	5	5.9	4	4.7	3	3.5
11	93	37	39.8	38	40.9	12	12.9	6	6.5	85	30	35.3	9	10.6	14	16.5	6	7.1	11	12.9	3	3.5	5	5.9	4	4.7	3	3.5
12	92	36	39.1	38	41.3	12	13.0	6	6.5	83	30	36.1	9	10.8	13	15.7	6	7.2	11	13.3	3	3.6	5	6.0	4	4.8	2	2.4
Endpoint	100	39	39.0	41	41.0	14	14.0	6	6.0	92	34	37.0	9	9.8	15	16.3	7	7.6	12	13.0	3	3.3	5	5.4	4	4.3	3	3.3

表 2.7.6.10-20　主要評価変数：血清リン濃度～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-1）

Adjusted mean　　Unit: mg/dL

Group	N	Estimate	Two-sided 95% confidence interval	
PA21	100	5.00	4.80	5.19
セベラマー塩酸塩	92	5.34	5.13	5.55

Difference

Group	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		ANCOVA
PA21 – セベラマー塩酸塩	-0.34	-0.63	-0.05	P=0.020

Covariate: Serum phosphate levels (Baseline)

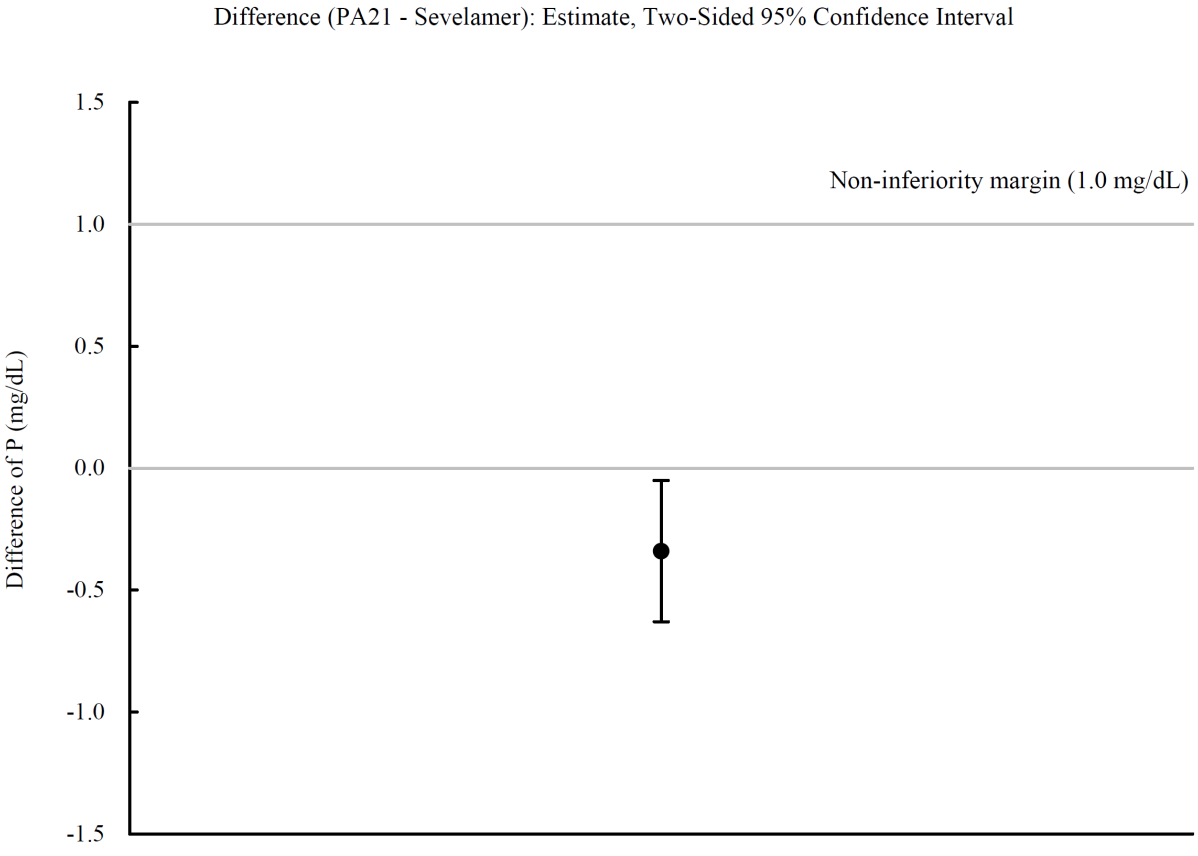


図 2.7.6.10-2　主要評価変数：血清リン濃度群間差～PPS

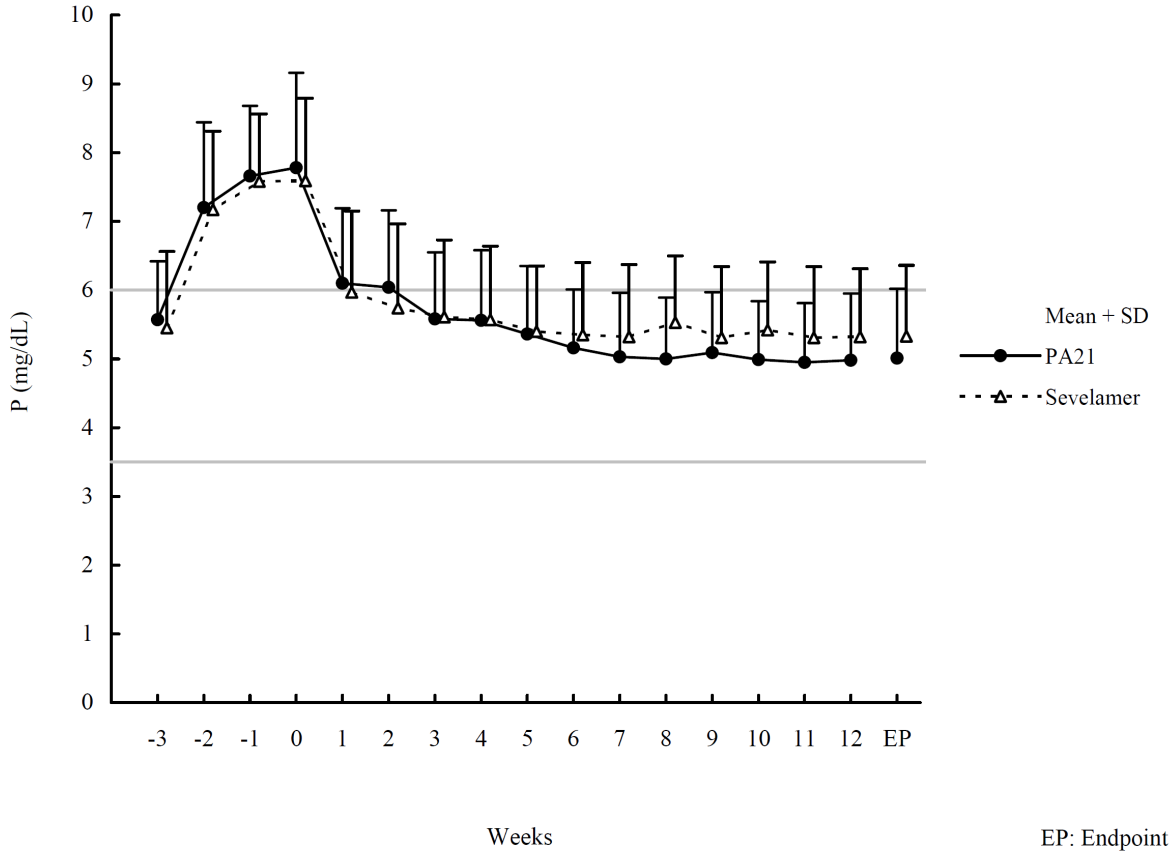
（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-1）

表 2.7.6.10-21　血清リン濃度の推移～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-2）

Unit: mg/dL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-sided 95% confidence interval	
PA21	-3	100	5.57	0.85	3.2	5.5	8.0	5.40	5.74
	-2	99	7.20	1.24	4.6	7.0	10.8	6.95	7.45
	-1	100	7.66	1.02	6.1	7.5	9.9	7.45	7.86
	0	100	7.78	1.38	5.0	7.7	12.7	7.51	8.06
	1	100	6.10	1.09	3.8	5.9	9.2	5.89	6.32
	2	100	6.04	1.12	3.8	5.9	9.1	5.81	6.26
	3	100	5.58	0.97	3.5	5.5	8.4	5.39	5.78
	4	100	5.56	1.02	3.5	5.5	9.7	5.36	5.76
	5	98	5.36	0.99	3.0	5.2	8.3	5.16	5.56
	6	98	5.16	0.85	2.7	5.2	7.3	4.99	5.33
	7	96	5.03	0.93	2.9	5.0	8.0	4.84	5.22
	8	95	5.00	0.89	2.6	5.1	7.4	4.81	5.18
	9	94	5.09	0.88	2.9	5.1	7.7	4.91	5.27
	10	93	4.99	0.85	3.4	4.9	7.9	4.81	5.16
	11	93	4.95	0.86	3.1	4.9	7.7	4.77	5.13
	12	92	4.98	0.97	2.3	5.0	8.1	4.78	5.19
	Endpoint	100	5.01	1.01	2.3	5.0	8.1	4.81	5.21
セベラマー塩酸塩	-3	92	5.45	1.11	3.1	5.3	9.2	5.22	5.68
	-2	92	7.17	1.14	4.7	7.1	10.4	6.94	7.41
	-1	92	7.58	0.98	6.1	7.5	10.0	7.37	7.78
	0	92	7.59	1.20	4.8	7.5	10.7	7.34	7.84
	1	92	5.97	1.18	3.8	5.8	10.1	5.73	6.22
	2	91	5.74	1.22	3.1	5.5	9.2	5.49	5.99
	3	92	5.61	1.12	3.0	5.5	8.9	5.38	5.84
	4	92	5.57	1.07	3.1	5.6	7.8	5.35	5.79
	5	90	5.40	0.95	3.3	5.4	8.5	5.20	5.60
	6	89	5.35	1.05	2.9	5.4	8.5	5.13	5.57
	7	87	5.32	1.05	2.9	5.4	7.5	5.10	5.55
	8	86	5.53	0.97	3.5	5.7	8.1	5.32	5.74
	9	85	5.31	1.03	2.5	5.4	7.8	5.09	5.53
	10	85	5.42	0.99	3.3	5.3	8.9	5.20	5.63
	11	84	5.31	1.03	2.9	5.4	7.8	5.08	5.53
	12	83	5.32	0.99	2.2	5.3	7.3	5.10	5.53
	Endpoint	92	5.33	1.03	2.2	5.3	7.5	5.11	5.54



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 2.7.6.10-3　血清リン濃度の推移～PPS

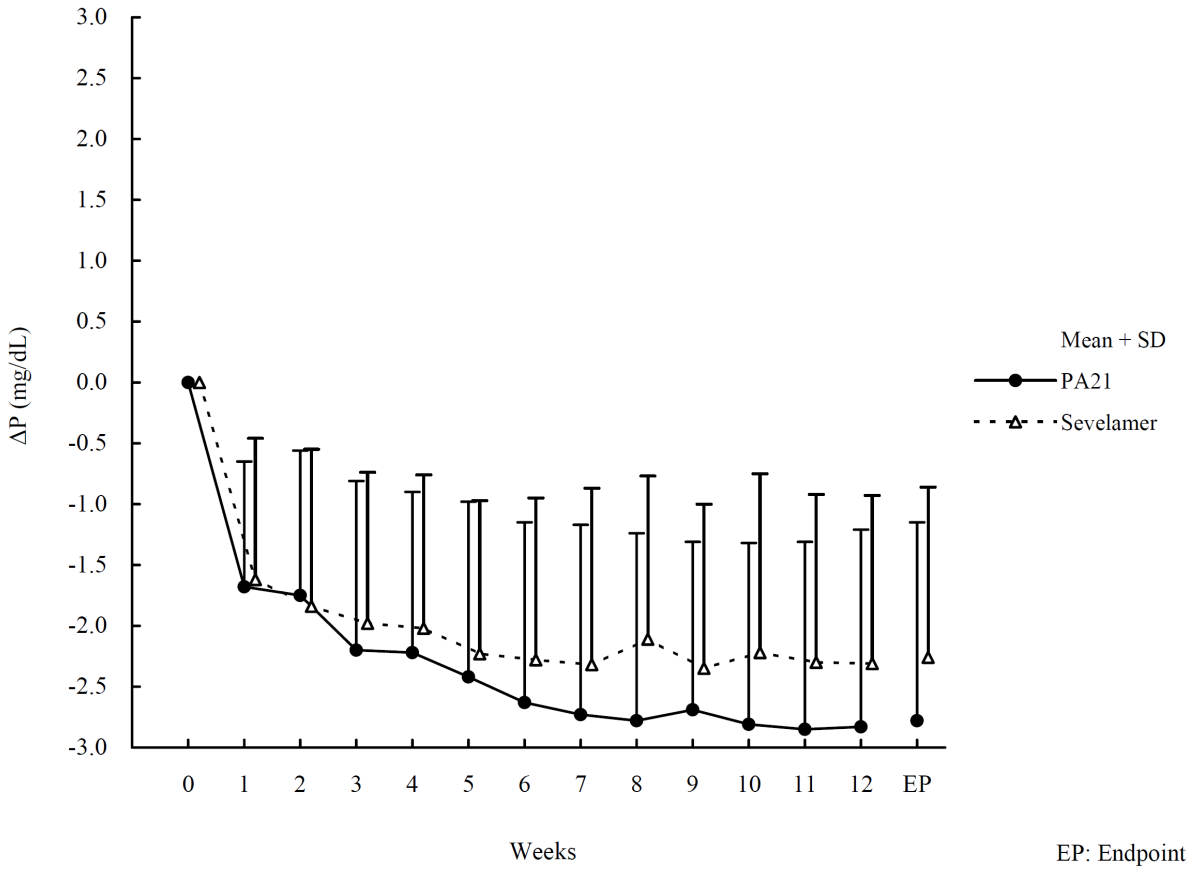
（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-2）

表 2.7.6.10-22　血清リン濃度変化量の推移～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-3）

Unit: mg/dL

Group	Weeks	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Two-sided 95% confidence interval	
PA21	1	100	-1.68	1.03	-4.4	-1.6	1.2	-1.88	-1.47
	2	100	-1.75	1.19	-4.5	-1.8	2.1	-1.98	-1.51
	3	100	-2.20	1.39	-7.3	-2.0	1.7	-2.47	-1.92
	4	100	-2.22	1.32	-5.9	-2.1	1.2	-2.48	-1.96
	5	98	-2.42	1.44	-6.1	-2.1	0.4	-2.71	-2.14
	6	98	-2.63	1.48	-7.4	-2.7	0.1	-2.92	-2.33
	7	96	-2.73	1.56	-7.5	-2.7	1.0	-3.05	-2.41
	8	95	-2.78	1.54	-7.4	-2.7	1.1	-3.09	-2.46
	9	94	-2.69	1.38	-6.1	-2.7	0.3	-2.97	-2.41
	10	93	-2.81	1.49	-7.8	-2.9	1.6	-3.12	-2.51
	11	93	-2.85	1.54	-7.5	-3.0	1.4	-3.16	-2.53
	12	92	-2.83	1.62	-9.1	-2.8	0.5	-3.17	-2.50
	Endpoint	100	-2.78	1.63	-9.1	-2.7	1.4	-3.10	-2.45
セベラマー塩酸塩	1	92	-1.62	1.16	-4.6	-1.6	1.2	-1.86	-1.38
	2	91	-1.84	1.29	-5.3	-1.9	1.9	-2.11	-1.57
	3	92	-1.98	1.24	-5.9	-1.8	1.9	-2.24	-1.72
	4	92	-2.02	1.26	-5.2	-1.9	1.1	-2.28	-1.76
	5	90	-2.23	1.26	-5.4	-2.2	0.0	-2.49	-1.96
	6	89	-2.28	1.33	-5.0	-2.3	0.3	-2.56	-2.00
	7	87	-2.32	1.45	-5.4	-2.4	1.4	-2.63	-2.01
	8	86	-2.11	1.34	-5.5	-1.9	0.4	-2.40	-1.82
	9	85	-2.35	1.35	-5.7	-2.3	1.3	-2.64	-2.06
	10	85	-2.22	1.47	-5.4	-2.1	0.8	-2.54	-1.90
	11	84	-2.30	1.38	-5.5	-2.0	1.1	-2.60	-2.01
	12	83	-2.31	1.38	-5.2	-2.3	0.5	-2.62	-2.01
	Endpoint	92	-2.26	1.40	-5.2	-2.2	1.1	-2.55	-1.97



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

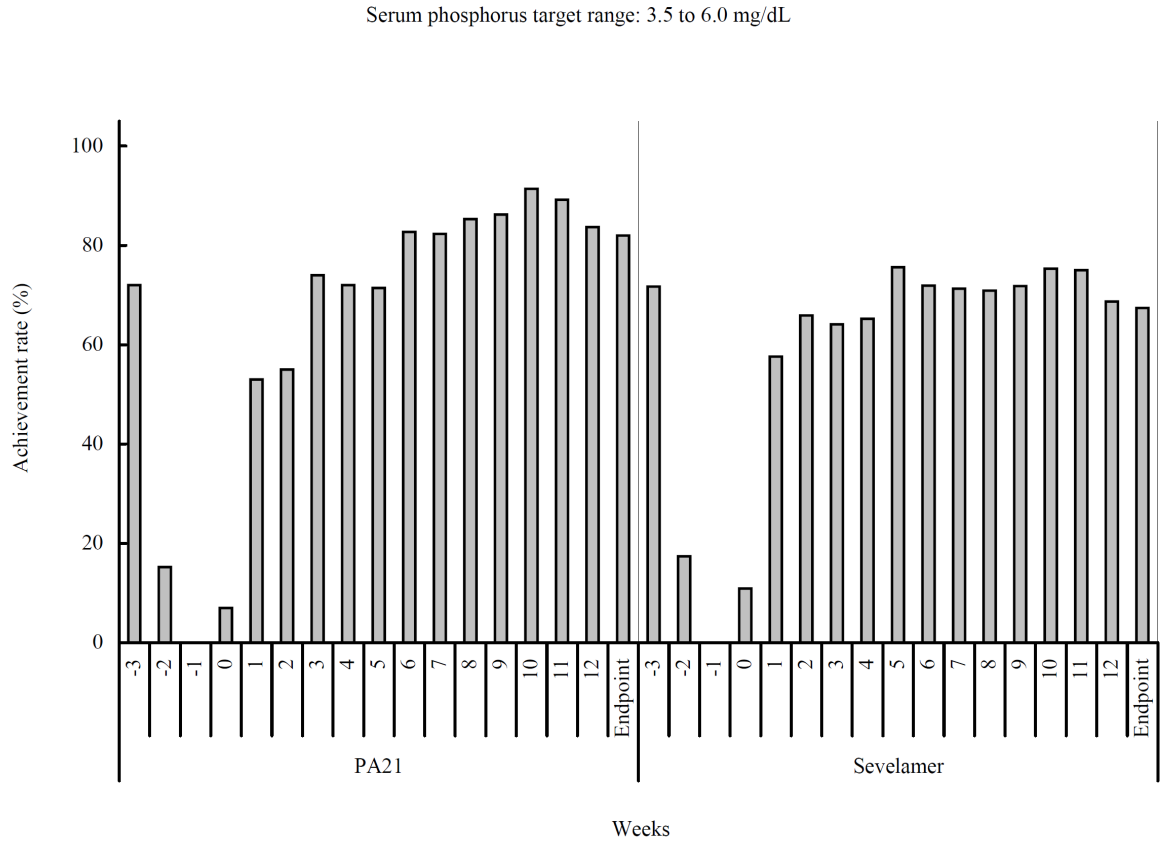
図 2.7.6.10-4　血清リン濃度変化量の推移～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-3）

表 2.7.6.10-23　血清リン濃度の目標達成率～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Table 11.4-4）

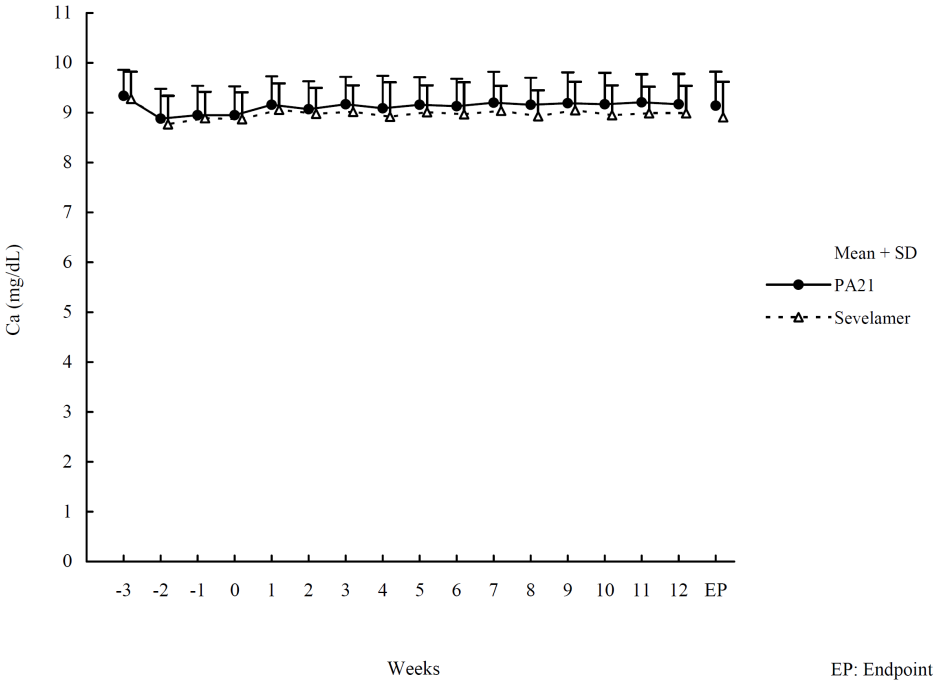
Group	Weeks	N	P (mg/dL)							
			<3.5		3.5≤ ≤6.0				6.0<	
			n	%	n	%	Two-sided 95% confidence interval		n	%
PA21	-3	100	1	1.0	72	72.0	62.1	80.5	27	27.0
	-2	99	0	0.0	15	15.2	8.7	23.8	84	84.8
	-1	100	0	0.0	0	0.0	0.0	3.6	100	100.0
	0	100	0	0.0	7	7.0	2.9	13.9	93	93.0
	1	100	0	0.0	53	53.0	42.8	63.1	47	47.0
	2	100	0	0.0	55	55.0	44.7	65.0	45	45.0
	3	100	0	0.0	74	74.0	64.3	82.3	26	26.0
	4	100	0	0.0	72	72.0	62.1	80.5	28	28.0
	5	98	1	1.0	70	71.4	61.4	80.1	27	27.6
	6	98	2	2.0	81	82.7	73.7	89.6	15	15.3
	7	96	4	4.2	79	82.3	73.2	89.3	13	13.5
	8	95	5	5.3	81	85.3	76.5	91.7	9	9.5
	9	94	1	1.1	81	86.2	77.5	92.4	12	12.8
	10	93	1	1.1	85	91.4	83.8	96.2	7	7.5
	11	93	3	3.2	83	89.2	81.1	94.7	7	7.5
	12	92	6	6.5	77	83.7	74.5	90.6	9	9.8
	Endpoint	100	7	7.0	82	82.0	73.1	89.0	11	11.0
セベラマー塩酸塩	-3	92	3	3.3	66	71.7	61.4	80.6	23	25.0
	-2	92	0	0.0	16	17.4	10.3	26.7	76	82.6
	-1	92	0	0.0	0	0.0	0.0	3.9	92	100.0
	0	92	0	0.0	10	10.9	5.3	19.1	82	89.1
	1	92	0	0.0	53	57.6	46.9	67.9	39	42.4
	2	91	1	1.1	60	65.9	55.3	75.5	30	33.0
	3	92	1	1.1	59	64.1	53.5	73.9	32	34.8
	4	92	2	2.2	60	65.2	54.6	74.9	30	32.6
	5	90	1	1.1	68	75.6	65.4	84.0	21	23.3
	6	89	5	5.6	64	71.9	61.4	80.9	20	22.5
	7	87	3	3.4	62	71.3	60.6	80.5	22	25.3
	8	86	0	0.0	61	70.9	60.1	80.2	25	29.1
	9	85	4	4.7	61	71.8	61.0	81.0	20	23.5
	10	85	1	1.2	64	75.3	64.7	84.0	20	23.5
	11	84	4	4.8	63	75.0	64.4	83.8	17	20.2
	12	83	4	4.8	57	68.7	57.6	78.4	22	26.5
	Endpoint	92	4	4.3	62	67.4	56.8	76.8	26	28.3



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 2.7.6.10-5　血清リン濃度の目標達成率～PPS

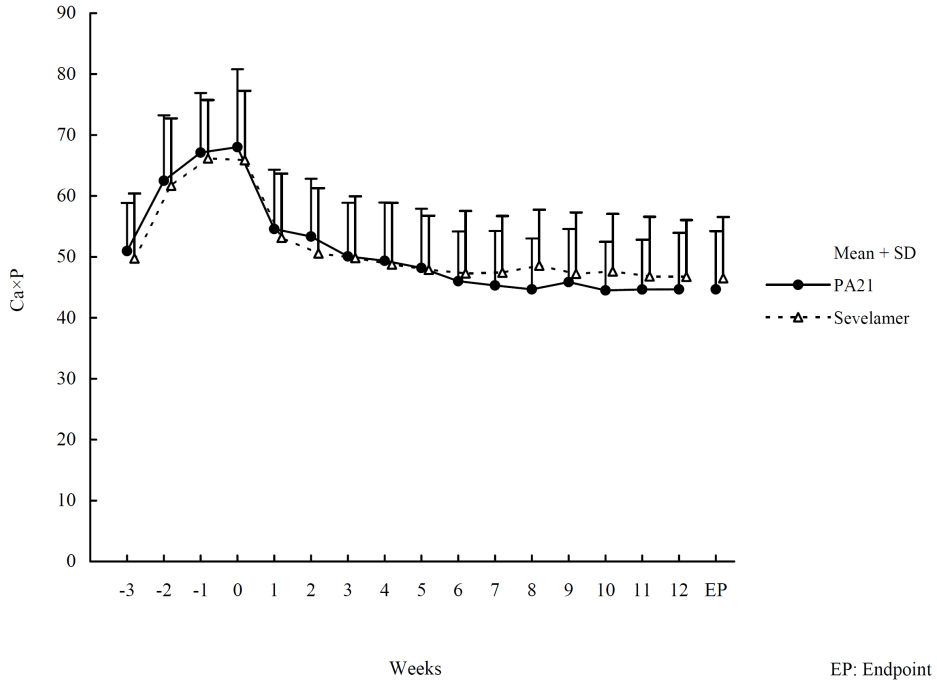
（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-4）



	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 2.7.6.10-6　補正血清カルシウム濃度の推移～PPS

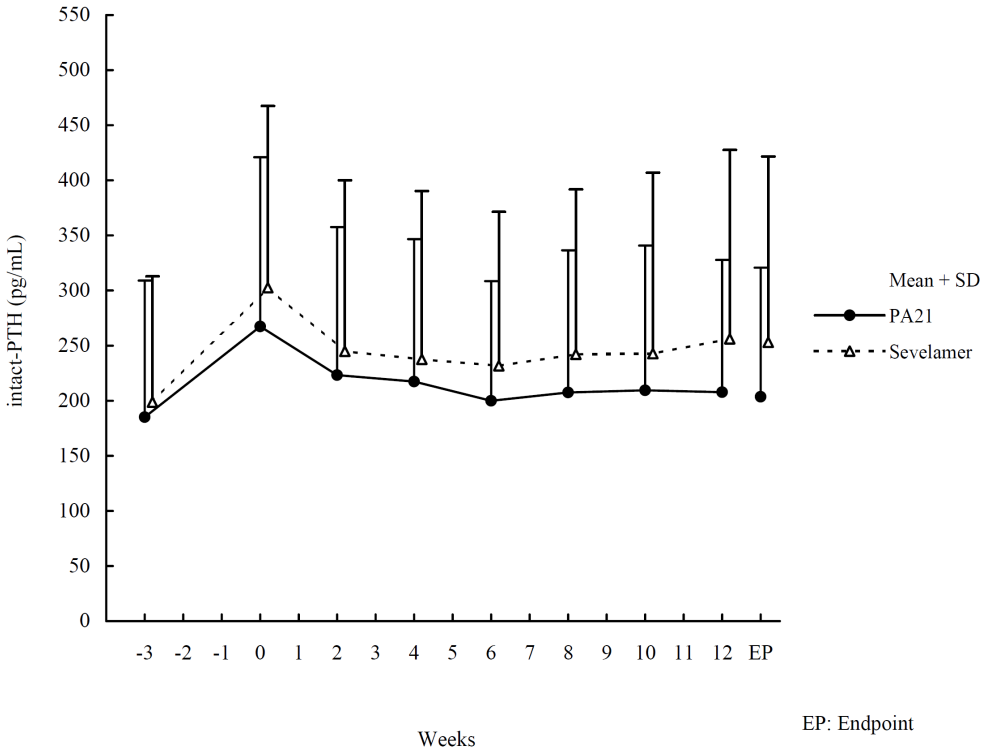
（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-5）



	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 2.7.6.10-7　Ca×P 積の推移～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-6）



Weeks		-3	0	2	4	6	8	10	12	Endpoint
N	PA21	100	100	100	100	98	95	93	92	100
	Sevelamer	92	92	92	92	89	86	85	83	92

図 2.7.6.10-8　血清 intact-PTH 濃度の推移～PPS

（Source: 5.3.5.1.2, Figure 11.4-7）

表 2.7.6.10-24　有害事象の発現率

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.2-1）

Group	N	Number of events	n	Incidence rate			Difference (PA21 - セベラマー塩酸塩)			
				(%)	Two-sided 95% CI		(%)	Two-sided 95% CI		Fisher's exact test
PA21	108	170	81	75.0	65.7	82.8	8.3	-3.8	20.5	P=0.227
セベラマー塩酸塩	105	153	70	66.7	56.8	75.6	---	---	---	---

表 2.7.6.10-25　副作用の発現率

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.2-2）

Group	N	Number of events	n	Incidence rate			Difference (PA21 -セベラマー塩酸塩)			
				(%)	Two-sided 95% CI		(%)	Two-sided 95% CI		Fisher's exact test
PA21	108	46	29	26.9	18.8	36.2	0.2	-11.7	12.1	P=1.000
セベラマー塩酸塩	105	34	28	26.7	18.5	36.2	---	---	---	---

表 2.7.6.10-26　有害事象及び副作用の発現状況

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.2-3）

	Adverse event				Adverse drug reaction			
Group	PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		セベラマー塩酸塩	
N	108		105		108		105	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	81	75.0	70	66.7	29	26.9	28	26.7
感染症および寄生虫症	32	29.6	29	27.6	1	0.9	1	1.0
鼻咽頭炎	24	22.2	24	22.9	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	4	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	2	1.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
爪カンジダ症	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯周炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯髄炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白癬感染	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
憩室炎	0	0.0	2	1.9	0	0.0	1	1.0
毛包炎	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
鼻炎	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	1.9	1	1.0	1	0.9	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
結腸癌	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃癌	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	3	2.8	3	2.9	1	0.9	1	1.0
低リン酸血症	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
低血糖症	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
食欲減退	0	0.0	2	1.9	0	0.0	1	1.0
高カリウム血症	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	3	2.8	1	1.0	0	0.0	0	0.0
不眠症	2	1.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
不快気分	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	5	4.6	6	5.7	0	0.0	0	0.0
頭痛	2	1.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傾眠	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
脳梗塞	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
坐骨神経痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
声帯麻痺	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	3	2.8	2	1.9	0	0.0	0	0.0
結膜炎	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜出血	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
後嚢部混濁	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
硝子体浮遊物	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.10-26　有害事象及び副作用の発現状況

	Adverse event				Adverse drug reaction			
Group	PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		セベラマー塩酸塩	
N	108		105		108		105	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
耳および迷路障害	1	0.9	2	1.9	0	0.0	0	0.0
耳痛	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳介腫脹	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
耳垢栓塞	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	2	1.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
うっ血性心不全	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
上室性頻脈	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
出血	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢動脈閉塞性疾患	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	7.4	5	4.8	1	0.9	1	1.0
上気道の炎症	4	3.7	3	2.9	0	0.0	0	0.0
急性肺水腫	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
鼻出血	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺水腫	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咳嗽	0	0.0	1	1.0	0	0.0	1	1.0
口腔咽頭痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	41	38.0	31	29.5	26	24.1	25	23.8
下痢	27	25.0	3	2.9	23	21.3	1	1.0
口内炎	4	3.7	0	0.0	1	0.9	0	0.0
便秘	2	1.9	19	18.1	0	0.0	19	18.1
悪心	2	1.9	3	2.9	1	0.9	1	1.0
腹痛	2	1.9	1	1.0	1	0.9	1	1.0
齲歯	2	1.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
歯痛	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	2	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	1	0.9	5	4.8	0	0.0	3	2.9
十二指腸潰瘍	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
痔核	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
腸炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
びらん性胃炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血便排泄	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	3	2.9	0	0.0	3	2.9
胃食道逆流性疾患	0	0.0	1	1.0	0	0.0	1	1.0
上腹部痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
歯肉痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
口唇腫脹	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
肝硬変	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.10-26　有害事象及び副作用の発現状況

	Adverse event				Adverse drug reaction			
Group	PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		セベラマー塩酸塩	
N	108		105		108		105	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚および皮下組織障害	4	3.7	8	7.6	1	0.9	1	1.0
皮膚嚢腫	1	0.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
発疹	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
糖尿病性神経障害性潰瘍	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過角化	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	0	0.0	1	1.0	0	0.0	1	1.0
接触性皮膚炎	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
皮下出血	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
紅色汗疹	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
嵌入爪	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	10	9.3	12	11.4	0	0.0	0	0.0
四肢痛	4	3.7	1	1.0	0	0.0	0	0.0
関節痛	3	2.8	2	1.9	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	0.9	2	1.9	0	0.0	0	0.0
椎間板突出	1	0.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	0	0.0	3	2.9	0	0.0	0	0.0
関節障害	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
脊柱管狭窄症	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
滑液嚢腫	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋膜疼痛症候群	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎嚢胞破裂	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺炎	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	2.8	6	5.7	1	0.9	0	0.0
胸痛	1	0.9	1	1.0	1	0.9	0	0.0
穿刺部位腫脹	1	0.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
穿刺部位疼痛	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位炎症	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	2	1.9	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.10-26　有害事象及び副作用の発現状況

	Adverse event				Adverse drug reaction			
Group	PA21		セベラマー塩酸塩		PA21		セベラマー塩酸塩	
N	108		105		108		105	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
臨床検査	6	5.6	2	1.9	2	1.9	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
血清フェリチン増加	1	0.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球百分率増加	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	1.0	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	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
血圧低下	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	11	10.2	12	11.4	0	0.0	0	0.0
挫傷	3	2.8	3	2.9	0	0.0	0	0.0
節足動物刺傷	2	1.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	1	0.9	3	2.9	0	0.0	0	0.0
擦過傷	1	0.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
創傷	1	0.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
処置による低血圧	1	0.9	1	1.0	0	0.0	0	0.0
靭帯捻挫	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント閉塞	1	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動物咬傷	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
手骨折	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
筋損傷	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0
熱傷	0	0.0	1	1.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.10-27　重篤な有害事象の叙述

1) 被験者識別コード：B 05

- 投与群：PA21 群
- 性別：女性
- 年齢：60 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与85日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：虫垂炎，胃潰瘍
- 合併症：腺腫様甲状腺腫，脂質異常症，じんま疹，慢性心不全，カルニチン欠乏症，二次性副甲状腺機能亢進症，卵アレルギー，アレルギー性咽頭炎，花粉症，腎性貧血，便秘症，高血圧
- 併用薬剤：
  オキサロール（注），レグパラ（内），エポジン注 1500・3000（注），ヘパリンナトリウム（注），キンダリー2E（注），ポビドンヨード（外），ラジレス（内），アジルバ（内），アレグラ（内），アローゼン（内），エルカルチン（内），フロセミド（内）
- その他の有害事象：無

- 重篤な有害事象：結腸癌
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：無
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：死亡のおそれ
- 転帰：未回復（発現 69 日目）

2) 被験者識別コード：B 09

- 投与群：PA21 群
- 性別：女性
- 年齢：42 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与85日目
- 原疾患名：妊娠中毒症
- 既往歴：麻痺性イレウス，感染性胃腸炎，急性腸炎
- 合併症：腰痛症，胆石，腺腫様甲状腺腫，慢性胃炎，続発性副甲状腺機能亢進症，鉄欠乏性貧血，狭心症，腎性貧血，腎結石，高血圧症，下痢症，腎嚢胞
- 併用薬剤：
  ネスプ（注），オキサロール（注），セフタック（内），バイアスピリン（内），ミヤ BM（内），モーラステープ：L（外），ペンレス（外），ヘパフィルド（注），カーボスター・P（注），エタノール（外），テプレノン（内），ダルテパリン Na（注），キンダリーAF2 号（注），フサン（注），セフトリアキソン Na（注），糖液（注），生理食塩液（注），生食溶解液キット（注），セルタッチ（外）
- その他の有害事象：無

- 重篤な有害事象：腎嚢胞破裂
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：フサン，治験中：バイアスピリン中止，治験終了後：フェジン投与
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：軽快（発現 28 日目）

3) 被験者識別コード：B 12

- 投与群：PA21 群
- 性別：男性
- 年齢：65 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与51日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：無
- 合併症：膵頭部嚢胞状腫瘍，腎性貧血，変形性腰椎症，下肢痙攣，2 型糖尿病，狭心症，両眼単純糖尿病性網膜症，高血圧症，老人性乾皮症，鉄欠乏性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症
- 併用薬剤：
  ロカルトロール（注），エポジン注 1500・3000（注），リバロ（内），ネスプ（注），アムロジピン（内），テノーミン（内），ブロプレス（内），ボグリボース OD（内），パリエット（内），トラゼンタ

（内），バイアスピリン（内），プラビックス（内），ヘパリンナトリウム（注），生理食塩液（注），生食（注），エタノール（外），ユーパッチ（外），ロペミン（内），リプラス 1（注），ラベプラゾール Na（内），リバオール（外），MS 冷シップ（外），キンダリー2E（注）

- その他の有害事象：下痢

- 重篤な有害事象：急性肺水腫
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 重篤な有害事象発現の経緯：

[redacted] 同意取得，同日観察期（−3W）開始。

[redacted] 治験薬 PA21 群に割り付け，治験薬 PA21 3.75 g/日　当日昼食前より服用開始。

投与8日目　治療期 1W 来院透析実施，朝より水様便状下痢発現ありロペミン処方。

投与12日目　下痢症状回復。

投与42日目　夜軟便様下痢症状 1 回あり。

投与48日目　夜より水様便状下痢発現。

投与50日目　治療期 7W 来院透析実施，前々日夜からの下痢継続中（4〜5 回/日）のためロペミン処方。聞き取りにてまともに食事，水分摂取できていないとのことであったが，当日の院内血清リン値 7.3 mg/dL。ドライウエイト 64.5 kg に対し，透析前体重 64.5 kg にて増加 0 のため，除水せず。治験薬 PA21　3.75 g/日 7 日分処方。

投与51日目　夜中 2 時ごろから呼吸苦発現。17 時より呼吸苦悪化にて救急要請し，17 時 33 分搬送。BP：200/130　P：108　KT：36.4℃　SPO2：76%　酸素開始。検体検査，胸部レントゲン検査，点滴（リプラス 1 号 200 mL）実施。溢水にて緊急透析（ECUM3.5 時間，3.5 L 除水目標）実施。急性肺水腫，うっ血性心不全にて入院加療となる。治験は中止。

投与52日目　臨時 ECUM にて呼吸苦改善 SPO2：98%。透析間体重増加も顕著に多くなく，食事摂取量も安定していることから，誘因がはっきりせず。ドライウエイト不適合を考慮し，調整と酸素投与中止を目標とし加療。下痢症状は回復。胸部レントゲン，12 誘導心電図検査，治験中止時検査，透析実施。　院内検体検査にて　CRP　投与51日目：（5+）6.7 mg/dL　　投与52日目（5+）8.0 mg/dL のため。CRP 基準値：（−）0.0〜0.4 mg/dL。クラビット錠処方あり。当日 500 mg，投与54, 57日目 に250 mg。

投与53日目　呼吸苦なく経過。

投与54日目　透析実施後，退院。

- 処置：治験薬の中止，酸素投与，緊急除水体外循環治療
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：有
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 4 日目）

- 重篤な有害事象：うっ血性心不全
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 重篤な有害事象発現の経緯：

[redacted] 同意取得，同日観察期（−3W）開始。

[redacted] 治験薬 PA21 群に割り付け，治験薬 PA21 3.75 g/日　当日昼食前より服用開始。

投与8日目　治療期 1W 来院透析実施，朝より水様便状下痢発現ありロペミン処方。

投与12日目　下痢症状回復。

投与42日目　夜軟便様下痢症状 1 回あり。

投与48日目　夜より水様便状下痢発現。

投与50日目　治療期 7W 来院透析実施，前々日夜からの下痢継続中（4〜5 回/日）のためロペミン処方。聞き取りにてまともに食事，水分摂取できていないとのことであったが，当日の院内血清リン値

7.3 mg/dL。ドライウエイト 64.5 kg に対し，透析前体重 64.5 kg にて増加 0 のため，除水せず。治験薬 PA21　3.75 g/日 7 日分処方。

投与51日目　夜中 2 時ごろから呼吸苦発現。17 時より呼吸苦悪化にて救急要請し，17 時 33 分搬送。BP：200/130　P：108　KT：36.4℃　SPO2：76%　酸素開始。検体検査，胸部レントゲン検査，点滴（リプラス 1 号 200 mL）実施。溢水にて緊急透析（ECUM3.5 時間，3.5 L 除水目標）実施。急性肺水腫，うっ血性心不全にて入院加療となる。治験は中止。

投与52日目　臨時 ECUM にて呼吸苦改善　SPO2：98%。透析間体重増加も顕著に多くなく，食事摂取量も安定していることから，誘因がはっきりせず。ドライウエイト不適合を考慮し，調整と酸素投与中止を目標とし加療。下痢症状は回復。胸部レントゲン，12 誘導心電図検査，治験中止時検査，透析実施。　院内検体検査にて　CRP　投与51日目：（5+）6.7 mg/dL　　投与52日目（5+）8.0 mg/dL のため。CRP 基準値：（−）0.0〜0.4 mg/dL。クラビット錠処方あり。当日 500 mg，投与54, 57日目 に250 mg。

投与53日目　呼吸苦なく経過。

投与54日目　透析実施後，退院。

- 処置：治験薬の中止
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：有
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 4 日目）

4) 被験者識別コード：B 18

- 投与群：PA21 群
- 性別：男性
- 年齢：63 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与42日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：大動脈弁閉鎖不全，石灰沈着性膵炎，ミオクローヌス，発作性心房細動，左女性化乳房，胸腺腫
- 合併症：不眠症，うっ血性心不全，萎縮性胃炎，高カリウム血症，2 型糖尿病，高コレステロール血症，痛風，顔面発疹，睡眠時無呼吸症候群，狭心症，痔核，維持療法の必要な難治性逆流性食道炎，胆嚢ポリープ，こむら返り，透析時低血圧症，左中頭蓋窩くも膜のう胞，不整脈，横行結腸ポリープ，腰痛症，続発性副甲状腺機能亢進症，鉄欠乏性貧血，膵管内乳頭粘液性腫，腎性貧血，アレルギー性鼻炎，便秘症，高血圧症
- 併用薬剤：
  アルファロール（内），ネスプ（注），フェジン（注），リピトール（内），アイトロール（内），ザイロリック（内），アスペノン（内），タケプロン（内），メインテート（内），バイアスピリン（内），マイスリー（内），ケイキサレート（内），モーラステープ：L（外），モーラステープ（外），PL（内），SP（外），エピナスチン塩酸塩（内），シングレア（内），アクアチム（外），消毒用エタノール（外），ダルテパリン Na（注），生理食塩液（注），芍薬甘草湯（内）
- その他の有害事象：不眠症，鼻咽頭炎，咽頭炎

- 重篤な有害事象：上室性頻脈
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：メインテート，ドライウェイト増量
- 有害事象の程度：軽度
- 治験薬との因果関係：無

- 重篤と判断した理由：入院または入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 2 日目）

5) 被験者識別コード：B 20

- 投与群：PA21 群
- 性別：男性
- 年齢：58 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与85日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：十二指腸潰瘍，カリニ肺炎
- 合併症：慢性胃炎，腰痛症，高血圧，慢性閉塞性動脈硬化症，腎性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，顎関節症，陳旧性脳梗塞
- 併用薬剤：
  ネスプ（注），オキサロール（注），糖液（注），マーズレン S（内），カルブロック（内），プレタール OD（内），テノーミン（内），MS 温シップ（外），モーラステープ（外），ロキソニン（内），セルベックス（内），アジルバ（内），炭酸水素ナトリウム（内），プロナーゼ MS（内），キシロカインポンプスプレー（外），キシロカイン（外），キシロカイン（内），ガスコン（内），ヘパリンナトリウム（注），ミニヘパ（注），生理食塩液（注），マスキン（外），ヘパリン Na ロック（注），PL（内），ロセフィン（注）
- その他の有害事象：鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：肺水腫
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：ロセフィン，ドライウエイト調節，酸素投与
- 有害事象の程度：中等度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院または入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 2 日目）

6) 被験者識別コード：B 21

- 投与群：PA21 群
- 性別：男性
- 年齢：83 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与50日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：胆石，右硝子体出血，大腸癌
- 合併症：狭心症，続発性副甲状腺機能亢進症，突発性肺繊維症，起立性低血圧，食道裂孔ヘルニア，間質性肺炎，大腸ポリープ，鉄欠乏性貧血，腎性貧血，皮膚そう痒症，腰痛症，便秘症，脂質異常症，糖尿病，腹壁瘢痕ヘルニア，萎縮性胃炎
- 併用薬剤：
  エポジン注 1500・3000（注），オキサロール（注），エポジン注 6000（注），メバロチン（内），バイアスピリン（内），ヘパリンナトリウム（注），J ヨード（外），ミニヘパ（注），フサン（注），モーラス（外），アクリノール水和物（外），ゲンタシン（外），レスタミン（外），プラビックス（内），トラゼンタ（内），アーチスト（内），ムコスタ（内），アローゼン（内），プルゼニド（内），オイラックス

（外），モーラステープ（外），ロセフィン（注），バンコマイシン（注），フィニバックス（注），生理食塩液（注），ロキソニン（内），セレコックス（内），ラキソベロン（内），カルボカイン（注），ヘパリン Na ロック（注），イソジン（外），糖液（注），ソルデム 1（注），アモバン（内），コデインリン酸塩水和物（内），ベネトリン（吸入），ムコダイン（内），クラリシッド（内），メジコン（内），PL（内）

- その他の有害事象：不眠症，下痢，好酸球百分率増加

- 重篤な有害事象：肺炎
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 処置：ロキソニン，フィニバックス，コデインリン酸塩水和物，ベネトリン，ムコダイン，クラリシッド，メジコン，PL, 酸素投与
- 有害事象の程度：中等度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院または入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 20 日目）

7) 被験者識別コード：B 06

- 投与群：セベラマー塩酸塩群
- 性別：男性
- 年齢：66 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与78日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：胃ポリープ（切除術後），痔核（手術），胃ポリープ（再発・切除術後），左鼠径ヘルニア（手術）
- 合併症：二次性副甲状腺機能亢進症，腎性骨異栄養症，心室性期外収縮，下肢つれ，左足第 3・4 中足骨骨折，右拇趾 I 度熱傷，皮脂欠乏症，便秘症，不眠症，腎性貧血，高血圧，脂質異常症，逆流性食道炎，高尿酸血症
- 併用薬剤：
  エポジン注 1500・3000（注），アルファカルシドール（内），リバロ（内），葛根湯（内），インフルエンザ HA ワクチン（注），ガスターD（内），アローゼン（内），ディオバン（内），フェブリク（内），マイスリー（内），レンドルミン（内），カルベジロール（内），ヒルドイド（外），ヒビテン（外），ビーソフテン（外），芍薬甘草湯（内），PL（内），メジコン（内），カロナール（内），SP（外），アムロジン（内），アムロジン OD（内），イソジンガーグル（外），ヘパクロン（注），ヘパリンナトリウム（注），キンダリー2E（注）
- その他の有害事象：上気道の炎症，鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：胃癌
- 発現時投与量：セベラマー塩酸塩 4.5 g
- 処置：治験薬の中止，切除
- 有害事象の程度：中等度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：医学的に重要
- 転帰：回復（発現 1 日目）

8) 被験者識別コード：B 07

- 投与群：セベラマー塩酸塩群
- 性別：男性

- 年齢：50 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与7日目
- 原疾患名：多発性嚢胞腎
- 既往歴：帯状疱疹，虫垂炎，うっ血性心不全，鼠径ヘルニア，イレウス，扁桃炎（扁桃腺摘出術），左肋骨骨折，陰部びらん，うつ病，嚢胞出血，腎結石，陰嚢水腫
- 合併症：大腸ポリープ，頭痛，腎性貧血，高カリウム血症，不眠症，季肋部痛，逆流性食道炎，慢性胃炎，高血圧症，結腸憩室，食道裂孔ヘルニア，レストレスレッグス症候群，皮膚掻痒症，透析困難症，高尿酸血症，多発肝嚢胞，便秘症，二次性副甲状腺機能亢進症，花粉症
- 併用薬剤：
  ネスプ（注），カルトール（内），タケプロン（内），アムロジピン（内），ディオバン（内），オルメテック（内），カリメート（内），マイスリー（内），ロキソプロフェン Na（内），ボルタレン（外），ケトプロフェン（外），セルベックス（内），レスタミン（外），消毒用アルコール（外），ヘパリン Na（注），ユーパッチ（外），生理食塩液（注），アダラート CR（内），ソセゴン（注），セフメタゾール Na（注），ソルデム 1（注）
- その他の有害事象：便秘

- 重篤な有害事象：憩室炎
- 発現時投与量：セベラマー塩酸塩 6 g
- 重篤な有害事象発現の経緯：

  [redacted]　観察期を開始し，同日より炭酸カルシウム，ホスレノール休薬開始。

  [redacted]　治験薬投与開始（セベラマー塩酸塩群：24 錠/日）。

  投与3日目　被験者より嘔吐，顔面浮腫の訴えあり。腹部 X-P を実施したが，胃内水分貯留のみで，イレウスの兆候なし。血液透析実施時に血圧上昇を認めたため，アダラート投与。嘔気発生時にプリンペラン服用指示にて経過観察とした。

  投与6日目　透析終了後より発熱（37.8℃），腹部痛が発現。

  投与7日目　前日からの腹部痛が悪化したため救急外来を受診。治験薬開始後より便秘傾向であった旨を聴取。血液検査，腹部 CT を実施し，上行結腸憩室炎の診断にて当院入院。補液，セフメタゾールにて治療開始。

  投与8日目　今後，上行結腸憩室炎の治療のため絶食・治験薬中断が必要であり，再発のリスクも考えられることから治験責任医師の判断にて治験中止。

  投与10日目　飲水開始。ビオフェルミン，ソルビトールの内服開始。

  投与11日目　腹部症状改善傾向。流動食の摂取開始。

  投与12日目　下痢が発現したためソルビトール内服中止。ビオフェルミンは投与継続。投与15日目時点で症状悪化無く，血液検査の結果が問題なければ退院予定。

  投与13日目　憩室炎は改善。セフメタゾール投与終了。

  投与15日目　腹部症状改善，血液検査にて炎症反応低下のため，透析実施後に退院。

  ＜検査項目：CRP＞単位:mg/dL　基準範囲:0.0～0.3　投与3日目:<0.05, 投与7日目:2.62, 投与8日目:5.79, 投与10日目: 3.93, 投与15日目: 0.52

  ＜検査項目：WBC＞単位:10*2/μL　基準範囲:45～85　投与12日前:52.2, 投与3日目:54.9, 投与7日目:101.5, 投与8日目:83.9, 投与10日目:42.1, 投与15日目:53.2
- 処置：験薬の中止，ソセゴン，セフメタゾール Na, ソルデム 1, 中止時検査以降の処置　レペタン坐剤：投与8～9日目
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：有
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

- 転帰：回復（発現 13 日目）

9) 被験者識別コード：B 10

- 投与群：セベラマー塩酸塩群
- 性別：男性
- 年齢：68 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与32日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：出血性胃潰瘍，糖尿病性網膜症
- 合併症：便秘症，腰痛症，両眼結膜炎，糖尿病，慢性気管支炎，アレルギー性鼻炎，高血圧症，右内頚動脈狭窄，両頚肩腕症候群，糖尿病性末梢神経障害，腎性貧血，慢性胃炎
- 併用薬剤：
  アルファロール（内），エポジン注 1500・3000（注），ガスターD（内），エクア（内），ムコダイン（内），メチコバール（内），ユベラ N（内），キシロカインシリンジ（注），ノボ・ヘパリン（注），オイパロミン 300（注），生理食塩液（注），ヘパリン Na（注），ヒシヨード（外），プラビックス（内），アレロック OD（内），プルゼニド（内），ニフラン（外），モーラステープ（外）
- その他の有害事象：嵌入爪，声帯麻痺

- 重篤な有害事象：脳梗塞
- 発現時投与量：セベラマー塩酸塩 3 g
- 処置：治験薬の中止
- 有害事象の程度：中等度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：軽快（発現 23 日目）

10) 被験者識別コード：B 13

- 投与群：セベラマー塩酸塩群
- 性別：女性
- 年齢：67 歳
- 同意取得：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
- 投与終了：投与85日目
- 原疾患名：不明
- 既往歴：シャント狭窄，胆嚢結石症（胆嚢摘出術），シャント閉塞
- 合併症：腎性浮腫，皮脂欠乏症，皮膚角化症，下肢痙攣，二次性副甲状腺機能亢進症，透析低血圧症，上室性頻脈，心房中隔欠損，鉄欠乏性貧血，頭痛，肩こり，アレルギー性結膜炎，腎性貧血，便秘症，腰痛症，不眠症，高血圧症，慢性心不全
- 併用薬剤：
  レグパラ（内），フェジン（注），エポエチンアルファ BS（注），ソルダナ（内），デパス（内），ダイアート（内），セルシン（内），メインテート（内），生食（注），ヘパリンナトリウム（注），生理食塩液（注），一般用医薬品（外），ユーパッチ（外），セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物（内），モーラステープ（外），ロキソニン（内），ナパゲルン：ローション（外），ケトプロフェン（外），芍薬甘草湯（内），PL（内），ブドウ糖（注），エスタゾラム（内），ゾルピデム酒石酸塩（内），プレタール OD（内），インフルエンザ HA ワクチン（注），オイパロミン 300（注），キシロカイン（注），AZ（外），ランソプラゾール（内），SP（外），ポピラール（外）

- その他の有害事象：腹部不快感，鼻咽頭炎，不眠症，上腹部痛

- 重篤な有害事象：シャント狭窄
- 発現時投与量：セベラマー塩酸塩 3 g
- 処置：PTA
- 有害事象の程度：軽度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 16 日目）

11) 被験者識別コード：B 17

- 投与群：セベラマー塩酸塩群
- 性別：男性
- 年齢：63 歳
- 同意取得：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与開始：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
- 投与終了：投与85日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：慢性膵炎，うっ血性心不全
- 合併症：腰痛症，カンジダ食道炎，腰椎椎間板ヘルニア，皮膚掻痒症，腎性貧血，胆嚢ポリープ，びらん性胃炎，十二指腸炎，痔核，続発性副甲状腺機能亢進症，狭心症，関節痛，不眠症，陳旧性心筋梗塞，食道裂孔ヘルニア，高血圧症，鉄欠乏性貧血
- 併用薬剤：
  ネスプ（注），フェジン（注），レンドルミン D（内），生理食塩液（注），センノサイド（内），モーラステープ（外），消毒用エタノール（外），ナイキサン（内），ヘパリン Na ロック（注），キシロカインポンプスプレー（外），キシロカイン（外），ガスコン（内），プロナーゼ MS（内），炭酸水素ナトリウム（内），セルシン（注），カロナール（内），ノイロトロピン（内），注射用水（注），ポステリザン〔強力〕（外），ユーパッチ（外），ロキソニン（内），アダラート CR（内），プラビックス（内），バイアスピリン（内），タナトリル（内），タガメット（内），アーチスト（内），オルメテック（内），カプトリル（内）
- その他の有害事象：便秘

- 重篤な有害事象：椎間板突出
- 発現時投与量：セベラマー塩酸塩 4.5 g
- 処置：ナイキサン，カロナール，ノイロトロピン，手術
- 有害事象の程度：中等度
- 治験薬との因果関係：無
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：軽快（発現 61 日目）

表 2.7.6.10-28　臨床検査値の推移～フェリチン

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.4-1）

Unit: ng/mL

Group	Weeks	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
	Endpoint	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
	Endpoint	105	93.08	118.83	1.0	24.8	52.8	103.0	593.0

a) Q1: 25th percentile

b) Q3: 75th percentile

表 2.7.6.10-29　臨床検査値の推移～TSAT

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.4-2）

Unit: %

Group	Weeks	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
	Endpoint	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
	Endpoint	105	22.09	9.96	5.7	20.1	54.4

表 2.7.6.10-30　臨床検査値の推移～ヘモグロビン

（Source: 5.3.5.1.2, Table 12.4-3）

Unit: g/dL

Group	Weeks	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
	Endpoint	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
	Endpoint	105	10.31	0.89	8.1	10.3	13.5

2.7.6.11 血液透析患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）

添付資料 5.3.5.1.3（参考資料）

高リン血症を有する血液透析患者に対して，PA21 1.25～12.5 g/日を投与した際の，血清リン濃度低下効果及び忍容性を評価するために，6 週間投与による用量設定試験を実施した。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.11-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，症例数設定の根拠，被験者背景，有効性及び安全性の主な結果を表 2.7.6.11-2～表 2.7.6.11-10 及び図 2.7.6.11-1 に示した。

高リン血症を有する血液透析患者に対する PA21 投与において，重篤な副作用はなく，1.25 g 群を除くすべての群でベースラインとの比較で統計学的に有意な血清リン濃度低下効果が認められたことから，PA21 は忍容性が良好であり，高リン血症の有効な治療法であることが確認された。

表 2.7.6.11-1　概要（PA-CL-03A/5.3.5.1.3）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
Vifor</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
血液透析を受けている慢性腎臓病患者を対象に PA21 の血清リン濃度低下効果及び忍容性を評価する，非盲検，無作為化，実薬対照，多施設共同第 II 相用量設定試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted] など計 50 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 280-9.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2009 年 1 月 28 日
（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：2009 年 10 月 13 日
（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：
第 II 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
主要目的：
血液透析を受けている慢性腎臓病（CKD）患者を対象として PA21 1.25～12.5 g/日を投与したときの血清リン濃度低下効果を調査する。
副次目的：
PA21 1.25～12.5 g/日を投与したときの有効性／安全性プロファイルを評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
投与期間は 6 週間とした。本治験中に用量調整は行われなかった。被験者は，下記の 6 つの投与群（PA21 5 群及びセベラマー塩酸塩群）の 1 つに無作為割り付けされた。

被験薬：1.25 g の PA21 を含有する PA21 チュアブル錠
PA21 1.25 g 群：1 日のうち最も量の多い食事とともに錠剤を服用する。
PA21 5 g 群：4 錠のうち 2 錠を 1 日のうち最も量の多い食事とともに服用し，1 日のうち量の少ない 2 回の食事とともに各 1 錠を服用する。
PA21 7.5 g 群：6 錠のうち 2 錠を 1 日の各食事とともに服用する。
PA21 10 g 群：8 錠のうち 4 錠を 1 日のうち最も量の多い食事とともに服用し，1 日のうち量の少ない 2 回の食事とともに各 2 錠を服用する。
PA21 12.5 g 群：10 錠のうち 4 錠を 1 日のうち最も量の多い食事とともに服用し，1 日のうち量の少ない 2 回の食事とともに各 3 錠を服用する。
計画した投薬は，1 日あたり 3 食であるという前提の下で有効とした。空腹時には治験薬を服用しないものとした。</td></tr>
</table>

実対照薬：800 mg のセベラマー塩酸塩を含有する Renagel®を Vifor が治験責任医師に提供した。セベラマー塩酸塩の投与量は 4.8 g/日（=6 錠/日），1 回の食事につき 2 錠とした。セベラマー塩酸塩錠は噛まずに服用し，空腹時には服用しないものとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：各群 22 例，132 例
2) 登録症例数：154 例
3) 解析対象症例数：
 (1) FAS：150 例（PA21 1.25 g 群 26 例，5 g 群 26 例，7.5 g 群 25 例，10 g 群 25 例，12.5 g 群 24 例，セベラマー塩酸塩群 24 例）
 (2) PPS：120 例（PA21 1.25 g 群 18 例，5 g 群 21 例，7.5 g 群 22 例，10 g 群 20 例，12.5 g 群 19 例，セベラマー塩酸塩群 20 例）
 (3) SS：154 例（PA21 1.25 g 群 26 例，5 g 群 26 例，7.5 g 群 25 例，10 g 群 27 例，12.5 g 群 24 例，セベラマー塩酸塩群 26 例）

診断及び組み入れ基準：
慢性腎臓病の血液透析患者のうち，本治験の参加に本人から文書による同意が得られ，以下の選択基準を満たし，かつ，除外基準に抵触しない患者を対象とする。
1) 選択基準
 (1) 文書による治験参加の同意が得られる患者
 (2) 年齢 18 歳以上の男女
 (3) スクリーニング前 3 ヵ月以上，週 3 回の安定した血液透析を受けている患者
 (4) スクリーニング時に低リン食を摂取しており，治験責任医師の指示に従い，治験期間中低リン食を継続し，かつ処方されたリン吸着薬を服用できる患者
 (5) スクリーニング前 1 ヵ月以上，リン吸着薬の用量を変更していない患者
 (6) ビタミン D, ビタミン D 代謝物又はカルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）の治療を受けている場合，スクリーニング前 1 ヵ月以上用量を変更せず，かつ治験期間中に用量を変更しない患者
 (7) スクリーニング前 1 ヵ月以上，透析液中のカルシウム濃度を変更していない患者
 (8) 治験方法を十分理解できる程度に読み書きでき，法的な同意を得ることができる患者
 (9) エリスロポエチンの治療を受けている場合，スクリーニング前 1 ヵ月以上用量を変更せず（スクリーニング時における用量の±25%以内の変更は可とする），かつ治験期間を通じて用量を変更しない患者（投与 1 週，1 回目の透析時における用量の±25%以内の変更は可とする）
 (10) 投与−1 週の 2 回目の透析時又は 3 回目の透析時において，血清リン濃度が 5.5 mg/dL を超えている患者。投与−1 週の 2 回目の透析時において血清リン濃度が 5.5 mg/dL を超えている場合，投与−1 週の 3 回目の透析時において 5.5 mg/dL 以下であっても投与−1 週の 2 回目の透析時の値に基づき，投与 1 週の 1 回目の透析時で無作為に割り付ける。
2) 除外基準
 (1) 既存のリン吸着薬ではコントロール不良の高リン血症を有する患者（スクリーニング時の血清リン濃度が 7.75 mg/dL を超えている患者）
 (2) 高カルシウム血症を有する患者（スクリーニング時又は Washout 期間の血清カルシウム濃度が 10.0 mg/dL を超えている患者）
 (3) スクリーニング時又は Washout 期間の血清カルシウム濃度が 7.6 mg/dL 未満の患者
 (4) 高度な副甲状腺機能亢進症を有する患者（スクリーニング時の iPTH が 600 ng/L を超えている患者）
 (5) 治験期間中にビタミン D, ビタミン D 代謝物又はカルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）の使用を開始する患者，又はビタミン D, ビタミン D 代謝物又はカルシウム受容体作動薬（Calcimimetics）の治療が安定していない患者
 (6) リン吸着薬抵抗性の既往を有する患者
 (7) PA21, セベラマー（セベラマー塩酸塩又はセベラマー炭酸塩），それらの賦形剤に対して過敏症を有する患者，又は鉄に対してアレルギーを有する患者
 (8) 妊娠又は授乳期の患者（偽陽性を避けるため，妊娠検査が陽性となり除外された場合，最初の妊娠検査の約 2 週間後に再スクリーニングすることも可とする）
 (9) 鉄欠乏性貧血と診断された患者（スクリーニング時の Hb 濃度が 10 g/dL 未満, 及びフェリチンが 100 ng/mL 未満又は TSAT が 20%未満の患者）
 (10) 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と治験責任医師により判断された患者
 (11) 効果的な避妊法を継続できない妊娠の可能性のある女性患者。本除外基準は，スクリーニング時に効果的な避妊法を用いない又は使用継続を希望しない男女，及び閉経後（少なくともスクリーニング前 1 年間は無月経症），外科的な不妊手術（卵管結紮又は子宮摘出），又は精管切除術（パートナー）を実施した場合を除き性的に禁欲できない男女を除外するものである。
 (12) 臨床上重要な胃腸障害（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，偽性閉塞，巨大結腸又は機械的閉塞）を含む）を有すると治験責任医師により判断された患者
 (13) スクリーニング前 5 年以内に大規模な消化管手術の既往を有すると治験責任医師により判断された患者

(14) 活動性 B 型肝炎（Hbs 抗原陽性のみ），活動性 C 型肝炎（HCV RNA 陽性のみ，HCV RNA 検査が陰性の患者は組入れ可とする）又はその他の臨床上重要な肝障害を有する患者（スクリーニング時において，ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えている患者）
(15) HIV の血清反応が陽性の患者
(16) スクリーニング時に活動性の感染症を有する又は抗生物質による治療を行っている患者（抗生物質の治療により除外された場合，感染症が回復又は抗生物質の治療が終了した時点で，再スクリーニングすることも可とする）
(17) 治験中に食事内容を変更する予定のある患者，及び低リン食を継続できない又は継続しないおそれのある患者
(18) スクリーニング前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール中毒の既往を有する患者
(19) スクリーニング前 1 ヵ月以内にアルミニウム又はマグネシウムを含む制酸剤を服用した患者
(20) スクリーニング前 1 ヵ月以内に経口鉄剤を服用した患者
(21) 重篤な症状，コントロール不良の全身性疾患，1 週間を超える長期入院を必要とする大規模な手術が予定される又は余命 12 ヵ月未満と治験責任医師により判断された患者
(22) 治験の方法を完全に理解する又は実行することができないと治験責任医師により判断された患者
(23) 治験中に他の治験薬を服用した患者又は他の治験薬服用後 30 日未満の患者
(24) 治験へ参加することができない又は治験を完了することができない可能性がある状態と治験責任医師により医学的に判断された患者
(25) 中等度から高度の不整脈及び発作性障害に対する治療薬を服用していると治験責任医師により判断された患者
(26) スクリーニング前 3 ヵ月以内にセベラマー（セベラマー塩酸塩又はセベラマー炭酸塩）を服用した患者
(27) 治験開始前に炭酸ランタン水和物を服用したことがある患者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
1) PA21 1.25 g 錠：1 錠中に PA21 として 1.25 g を含有するチュアブル錠（Lot No.：[redacted]（欧州）及び[redacted]（米国））
2) セベラマー塩酸塩 800 mg 錠：1 錠中にセベラマー塩酸塩として 800 mg を含有する Renagel®錠（Lot No.：[redacted] 及び[redacted]）

用法・用量：
1) スクリーニング期間
最大 1 週間のスクリーニング期間を設ける。
2) Washout 期間
スクリーニング後，治験開始前に服用しているリン吸着薬に対して 2 週間の Washout 期間を設ける。
3) 治療期間
以下の用量の PA21 又はセベラマー塩酸塩を 1 日 3 回，朝・昼・夕食時に 6 週間経口投与する。なお，1.25 g/日群については，1 日 1 回，6 週間経口投与する。
・1.25 g/日群（1.25 g）
・5 g/日群（1.25, 1.25 及び 2.5 g）
・7.5 g/日群（2.5, 2.5 及び 2.5 g）
・10 g/日群（2.5, 2.5 及び 5 g）
・12.5 g/日群（3.75, 3.75 及び 5 g）
・セベラマー塩酸塩 4.8 g/日群（1.6, 1.6 及び 1.6 g）
なお，朝・昼・夕食のうち最も食事量が多いときに高用量（1.25 g/日群については 1.25 g）を服用する。
4) Follow-up 期間
2 週間の Follow-up 期間を設ける（期間中はリン吸着薬による治療は行わない）。なお，血清リン濃度が 8.5 mg/dL を超えた場合は，Follow-up 期間を早期に中止する。また，2 週間の Follow-up 期間終了後は，治験責任医師の判断により既存のリン吸着薬による治療を再開することも可とする。

投与期間：
6 週間

評価基準：
1) 有効性評価項目
(1) 主要評価項目
最終評価時における血清リン濃度のベースラインからの変化量
(2) 副次評価項目
a) 各評価時点（最終評価時を除く）における血清リン濃度のベースラインからの変化量
b) 投与 1, 2, 3, 4, 5 及び 6 週時それぞれにおける目標血清リン濃度（3.5～5.5 mg/dL）達成率
c) 目標血清リン濃度への到達時期
d) 各評価時点における血清リン濃度の測定値
e) 各評価時点における Ca×P 積
f) 各評価時点における Ca×P 積のベースラインからの変化量
g) 各評価時点における血清 iPTH 濃度の測定値

h) 各評価時点における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化量

2) 安全性評価項目

有害事象，生理学的検査，体重，12 誘導心電図，臨床検査

統計手法：

1) 有効性解析：

有効性解析は，FAS（無作為割り付けされた被験者であって，治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けた者）及び PPS（FAS の被験者であって，重大な治験実施計画書違反がなかった者）を対象に行った。

投与終了時点での血清リン濃度のベースラインからの変化量を，各投与群内で一標本 t 検定により解析した。全体の α 水準を保持するため，閉手順を適用し，PA21 の最高用量（12.5 g/日）から最低用量（1.25 g/日）まで，全用量を検定するか，もしくは 0.05 を上回る最初の P 値が観察されるまで検定を行った。

ベースラインの血清リン濃度を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用い，多重比較の調整を行って（Dunnett），PA21 の各高用量の血清リン濃度のベースラインからの変化量を PA21 の最低用量（1.25 g/日）と比較した。

5 つの PA21 群で血清リン濃度のコントロールが得られた（3.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下）患者の割合を，有意水準 5%の両側 Cochran-Armitage 検定を用いて用量反応関係について解析した。また，PA21 投与群と対照としての最低用量の PA21 投与群との対比較を，χ^2 検定（両側，有意水準 5%）を用いて行った。これらの解析は 1, 2, 3, 4, 5 及び 6 週間の投与後について別々に行った。さらに，各群内で目標血清リン濃度達成率について，また PA21 5～12.5 g/日と PA21 の最低用量との間の差について，95%信頼区間を算出した。

最初に血清リン濃度のコントロールが得られるまでの期間について Kaplan-Meier 推定値を示した。PA21 5～12.5 g/日と最低用量との対比較ではログランク検定を行った。

その他の有効性変数は，測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表に示すことにより，投与群別に要約した。

2) 安全性解析：

安全性解析は SS（治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者）を対象に行った。

安全性データの要約を投与群別に示し，PA21 群についても示した。

治療下で発現した有害事象を度数分布表に要約した。身体検査の所見を度数分布表に示した。バイタルサイン及び安全性に関する連続臨床検査値を，測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を用いて表に示した。さらに，安全性に関する臨床検査変数について，正常範囲に対するシフトテーブルを作成した。安全性に関するカテゴリー臨床検査変数を度数分布表に要約した。

要約・結論：

1) 有効性の結果：

・本治験の有効性に関する主要及び副次評価項目は達成された。FAS 及び PPS のいずれも，PA21 5 g/日以上の全投与群及びセベラマー塩酸塩 4.8 g/日群において，投与終了時の血清リン濃度はベースラインからの有意な低下を示した（P＜0.016）。

・PA21 投与群における血清リン濃度の低下は用量依存的であった。

・FAS では，PA21 10 g/日及び 12.5 g/日群において，PA21 の最低用量（1.25 g/日）と比較して，血清リン濃度のベースラインからの低下は有意であった（P≤0.001）。PPS では，PA21 5 g/日以上の全投与群で，PA21 1.25 g/日群と比較して，血清リン濃度のベースラインからの低下は有意であった（P≤0.011）。

・PA21 投与の結果，1.25 g/日群を除く全投与群で血清リン濃度は速やかに低下した。FAS では，PA21 1.25 g/日群を除く全投与群で，投与 1 週時の平均血清リン濃度が低下した。PA21 1.25 g/日群では，投与期間を通じてベースラインからの変化はほとんど認められなかった。PA21 10 g/日群及び 12.5 g/日群は，ほとんどの時点で 5 g/日群及び 7.5 g/日群と比べて血清リン濃度のベースラインからの低下が大きかった。セベラマー塩酸塩群の血清リン濃度のベースラインからの平均変化量は，治験全体を通して PA21 5 g/日及び 7.5 g/日群と同様であった。リン吸着薬の投与を受けない 2 週間の Follow-up 期間中に平均血清リン濃度はベースラインレベルに戻った。

・目標血清リン濃度達成率は，PA21 1.25 g/日群を除く全 PA21 群で，投与 1 週時以降のほとんどの時点でベースライン時の割合を上回った。目標血清リン濃度達成率は PA21 12.5 g/日群で最も高く，PA21 1.25 g/日群で最も低かった。

・投与 2, 4, 5 及び 6 週時の目標血清リン濃度達成率及び治療期のいずれかの時点において血清リン濃度が目標値を達成した割合は，PA21 群において有意に用量依存的であった。投与 2 及び 5 週時の目標血清リン濃度達成率は，PA21 5 g/日以上の全投与群で PA21 1.25 g/日群と比較して有意であり，PA21 1.25 g/日群と比べて PA21 5 g/日以上の群では目標血清リン濃度達成率が高いことが示された。

2) 安全性の結果：

・治験薬の服薬遵守状況は良好であり，曝露状況の中央値は全投与群で治験実施計画書と一致していた。

・半数を超える被験者で有害事象が認められたが，重篤な有害事象（死亡又は高度の有害事象を含む）で PA21 の用量依存的な傾向は認められなかった。有害事象発現率が高かったのは，PA21 10 g/日群（66.7%）及び 12.5 g/日群（70.8%）であり，主に，予想された「低リン酸血症」の発現率上昇によるものであった。PA21 群とセベラマー塩酸塩群で有害事象発現率に差は認められず，高度又は重篤な有害事象で治験薬と関

連ありと判断されたものはなかった。
・有害事象により治験薬を中止した被験者及び/又は治験から離脱した被験者の割合は，PA21 群 21.1%及びセベラマー塩酸塩群 23.1%であった。PA21 10 g/日群（29.6%）の中止率は他の PA21 群より高く，これは主に「低リン酸血症」の発現率上昇によるものであった。
・PA21 5 g/日群の 1 例の被験者が，本治験中に「胃腸出血」及び「心停止」の後に死亡した。これらの事象は治験薬との関連なしと治験責任医師により判断された。
・PA21 群で有害事象の件数が最も多かった器官別大分類（SOC）は「代謝および栄養障害」であり，次いで「胃腸障害」であったのに対し，セベラマー塩酸塩群では「胃腸障害」，次いで「代謝および栄養障害」であった。PA21 群で特に多かった基本語（PT）別の有害事象は，「低リン酸血症」（23 例，18.0%），「変色便」（15 例，11.7%），「高リン酸塩血症」（10 例，7.8%）及び「筋痙縮」（8 例，6.3%）であった。セベラマー塩酸塩群で最も多かった PT 別の有害事象は「低リン酸血症」，「下痢」及び「低血圧」（各 3 例，11.5%）であり，次いで「高リン酸塩血症」及び「高カルシウム血症」（各 2 例，7.7%）であった。
・副作用発現率は，PA21 10 g/日群（12 例，44.4%）及び 12.5 g/日群（10 例，41.7%）で最も高く，これは「低リン酸血症」の発現率が高かったことによる（PA21 10 g/日群で 7 例（25.9%），12.5 g/日群で 5 例（20.8%））。副作用発現率が最も低かったのは PA21 1.25 g/日群（5 例，19.2%）であった。セベラマー塩酸塩群の副作用発現率（8 例，30.8%）は，PA21 5 g/日群（9 例，34.6%）及び 7.5 g/日群（8 例，32.0%）と同程度であった。高度又は重篤な副作用は認められなかった。
・副作用により治験薬を中止した被験者及び/又は治験から離脱した被験者の割合は，PA21 群（14 例，10.9%）及びセベラマー塩酸塩群（4 例，15.4%）で同程度であった。副作用により死亡した被験者は認められなかった。
・ほとんどの有害事象及び副作用は軽度から中等度であった。高度な有害事象は PA21 群 4 例（3.1%）7 件及びセベラマー塩酸塩群 1 例（3.8%）1 件で認められた。いずれの投与群も高度な副作用は認められなかった。

3) 結論：
・本治験の有効性の主要評価項目は血清リン濃度の低下であり，最低用量（1.25 g/日）群を除くすべての PA21 群で有意な低下が認められた。この低下は，PA21 5 g/日群及び 7.5 g/日群で実対照薬のセベラマー塩酸塩と同程度であった。PA21 群の血清リン濃度低下は速やかで用量依存的であり，投与終了によって急速に戻ることから，血清リン濃度低下と PA21 投与との関連性が明らかに認められた。Kidney Disease Outcomes Quality Initiative で定められたレベルでの血清リン濃度管理は，治療期中良好であった。
・最も多い有害事象である「低リン酸血症」は PA21 の治療効果と関連があり，PA21 10 g/日及び 12.5 g/日群でより高頻度に認められた。次に多かった有害事象は「胃腸障害」，主に「変色便」であり，用量に関連した傾向は認められなかった。
・本治験の結果は，透析施行中の CKD 患者の高リン血症管理において，PA21 が有効であることを示している。観察された安全性プロファイルから，副作用はほとんどなく，高度な副作用もなかった。
・本治験のデータを踏まえると，PA21 は忍容性が良好であり，血液透析施行中の CKD 患者の高リン血症に対して有効な治療である。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.11-2　用法・用量設定の根拠

健康人，透析前 CKD 患者及び血液透析患者を対象として実施した海外臨床薬理試験（Q-24120）において，10 g/日での安全性が確認されていること，及び健康人を対象として実施した海外第 I 相臨床試験（VIT-CI-01/2）において，12.5 g/日までの安全性が確認されていることから最高用量を 12.5 g/日と設定した。
セベラマー塩酸塩の用量については，添付文書における臨床推奨用量であり，また一般的に使用されている用量であること，及び治験期間中に用量調整は行わないことから 4.8 g/日と設定した。

表 2.7.6.11-3　症例数設定の根拠

投与後の血清リン濃度変化量について，閉手順を用いて最高用量から最低用量まで 1 標本 t 検定を用いて評価する。この際，血清リン濃度変化量を 2 mg/dL，標準偏差を 2.5 mg/dL とし，α=0.05，検出力 90%とした際に必要なサンプルサイズは 1 群あたり 19 例となった。

表 2.7.6.11-4　被験者背景～最大の解析対象集団

(Source: 5.3.5.1.3, Table 15 及び Table 16)

項目		統計値	PA21						セベラマー塩酸塩
			1.25 g N=26	5 g N=26	7.5 g N=25	10 g N=25	12.5 g N=24	Total N=126	N=24
性別	男性	n (%)	17 (65.4)	19 (73.1)	16 (64.0)	15 (60.0)	13 (54.2)	80 (63.5)	14 (58.3)
	女性	n (%)	9 (34.6)	7 (26.9)	9 (36.0)	10 (40.0)	11 (45.8)	46 (36.5)	10 (41.7)
年齢 (歳)		Mean	60.1	59.7	61.9	60.8	59.3	60.4	61.6
		SD	12.29	13.80	13.71	13.21	12.32	12.91	11.22
		Min	36	34	39	34	28	28	33
		Median	63.0	57.5	63.0	62.0	62.0	62.0	63.0
		Max	84	85	85	81	77	85	80
人種	白人	n (%)	24 (92.3)	26 (100.0)	24 (96.0)	22 (88.0)	24 (100.0)	120 (95.2)	23 (95.8)
	黒人	n (%)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	4 (3.2)	0 (0.0)
	アジア人	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (4.2)
	その他	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
身長 (cm)		Mean	169.5	169.3	168.6	166.8	170.0	168.8	166.4
		SD	10.93	8.97	11.65	7.29	9.45	9.69	9.70
		Min	152	153	139	152	152	139	151
		Median	171.0	169.0	172.0	167.0	170.5	170.0	166.0
		Max	193	182	188	178	185	193	185
原疾患	糸球体症	n (%)	7 (26.9)	4 (15.4)	6 (24.0)	8 (32.0)	5 (20.8)	30 (23.8)	7 (29.2)
	血管腎症	n (%)	7 (26.9)	4 (15.4)	5 (20.0)	7 (28.0)	3 (12.5)	26 (20.6)	3 (12.5)
	間質性腎症	n (%)	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (16.0)	3 (12.0)	4 (16.7)	15 (11.9)	3 (12.5)
	その他	n (%)	9 (34.6)	16 (61.5)	9 (36.0)	7 (28.0)	12 (50.0)	53 (42.1)	11 (45.8)
	不明	n (%)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.11-5　最終評価時における血清リン濃度のベースラインからの変化量～最大の解析対象集団

(Source: 5.3.5.1.3, Table 20)

項目		PA21					セベラマー塩酸塩 N=24
		1.25 g N=26	5 g N=26	7.5 g N=25	10 g N=25	12.5 g N=24	
Baseline (mg/dL)	Mean	6.822	6.609	6.847	6.767	6.468	6.940
	SD	1.644	1.078	1.152	1.750	1.186	1.606
	Min	3.44	4.21	4.52	4.27	4.15	4.06
	Median	6.966	6.563	6.718	6.718	6.610	7.043
	Max	10.28	8.30	9.04	9.26	9.16	12.04
End of treatment (mg/dL)	Mean	6.692	5.532	5.598	4.772	4.776	5.885
	SD	2.047	1.936	1.183	1.918	1.672	1.468
	Min	0.74	1.18	2.94	0.71	2.01	3.81
	Median	6.811	5.480	5.697	4.551	4.644	5.774
	Max	10.53	9.81	7.34	9.35	7.99	9.78
Change from baseline to end of treatment (mg/dL)	Mean	–0.130	–1.076	–1.250	–1.995	–1.692	–1.055
	SD	2.011	2.118	1.210	1.706	1.807	1.349
	Min	–5.14	–6.41	–3.90	–5.73	–5.73	–3.78
	Median	–0.031	–1.053	–1.579	–2.043	–1.440	–1.161
	Max	3.22	2.41	0.87	2.11	1.73	1.80
	P-value [a)]	0.7448	0.0157*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001

a) 両側 1 標本 t 検定；閉手順に従って P<0.05 の PA21 のみ*フラグを付けた

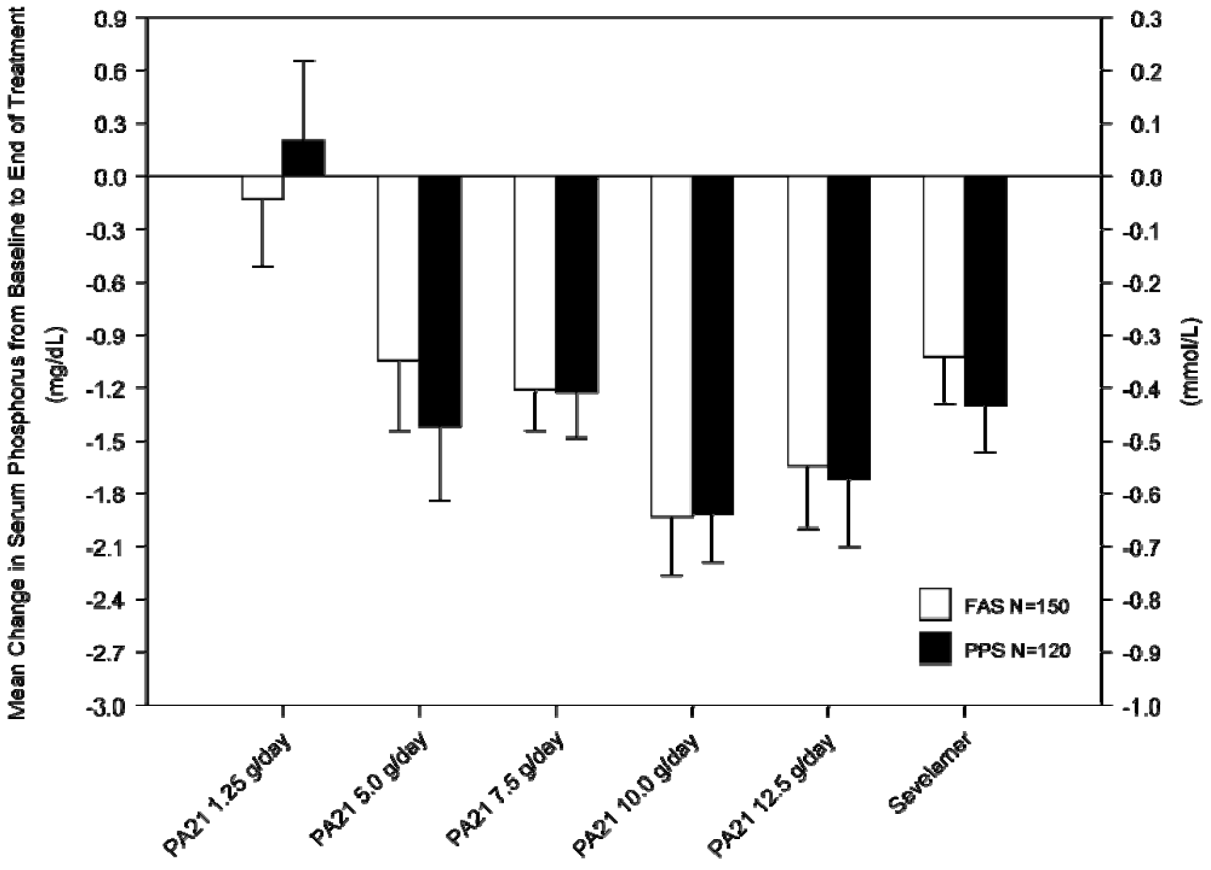


図 2.7.6.11-1　最終評価時における血清リン濃度のベースラインからの変化量

Mean±SE

(Source: 5.3.5.1.3, Figure 3)

表 2.7.6.11-6　有害事象の発現状況

(Source: 5.3.5.1.3, Table 5.2.2.1)

	Adverse event											
Group	PA21 1.25 g		PA21 5 g		PA21 7.5 g		PA21 10 g		PA21 12.5 g		セベラマー塩酸塩	
N	26		26		25		27		24		26	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	14	53.8	16	61.5	13	52.0	18	66.7	17	70.8	15	57.7
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1	3.8	3	12.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	0	0.0	0	0.0	3	12.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大赤血球症	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	2	7.7	1	3.8	1	4.0	2	7.4	0	0.0	0	0.0
狭心症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
心停止	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心不全	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻脈	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心室性期外収縮	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能亢進症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
糖尿病性網膜症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
眼瞼浮腫	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
強膜浮腫	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	4	15.4	6	23.1	6	24.0	8	29.6	5	20.8	7	26.9
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	1	3.8	1	4.0	2	7.4	0	0.0	0	0.0
下痢	1	3.8	2	7.7	2	8.0	1	3.7	1	4.2	3	11.5
憩室穿孔	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変色便	2	7.7	3	11.5	3	12.0	4	14.8	3	12.5	0	0.0
鼓腸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
胃炎	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
胃腸出血	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	1	3.8
膵炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
胃不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
舌変色	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	2	7.7	0	0.0	1	3.7	0	0.0	1	3.8
全身障害および投与局所様態	1	3.8	5	19.2	1	4.0	0	0.0	4	16.7	2	7.7
悪寒	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
疲労	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
異常高熱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
注射部位出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
倦怠感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
浮腫	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
疼痛	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
圧痕浮腫	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	4.2	1	3.8
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
胆石症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
感染症および寄生虫症	1	3.8	1	3.8	1	4.0	1	3.7	3	12.5	0	0.0
動静脈瘻部位感染	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈グラフト部位膿瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0

表 2.7.6.11-6　有害事象の発現状況

	Adverse event											
Group	PA21 1.25 g		PA21 5 g		PA21 7.5 g		PA21 10 g		PA21 12.5 g		セベラマー塩酸塩	
N	26		26		25		27		24		26	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
気管支肺炎	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	8.3	0	0.0
腹膜感染	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性気道感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性敗血症	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	3.8	0	0.0	0	0.0	2	7.4	3	12.5	1	3.8
動静脈瘻部位合併症	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻部位血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
動静脈瘻部位出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
動静脈グラフト部位血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
処置による頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
処置による高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	1	4.2	0	0.0
肋骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
臨床検査	1	3.8	0	0.0	3	12.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心雑音	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図異常 QRS 群	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	9	34.6	8	30.8	6	24.0	10	37.0	9	37.5	6	23.1
食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
脂質異常症	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
水分過負荷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
痛風	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	2	7.7	2	7.7	1	4.0	1	3.7	1	4.2	2	7.7
高カリウム血症	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高リン酸塩血症	5	19.2	3	11.5	1	4.0	1	3.7	0	0.0	2	7.7
低血糖症	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
低カリウム血症	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低リン酸血症	2	7.7	4	15.4	2	8.0	8	29.6	7	29.2	3	11.5
筋骨格系および結合組織障害	2	7.7	2	7.7	4	16.0	2	7.4	4	16.7	2	7.7
関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	1	4.2	0	0.0
背部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
骨痛	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
椎間板障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	3.8	1	3.8	2	8.0	1	3.7	3	12.5	0	0.0
四肢痛	1	3.8	1	3.8	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
神経系障害	0	0.0	1	3.8	1	4.0	1	3.7	1	4.2	1	3.8
平衡障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
頭痛	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
虚血性脳卒中	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不全単麻痺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
精神障害	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
子宮出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	7.7	0	0.0	1	4.0	1	3.7	0	0.0	1	3.8
喘息	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咳嗽	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
胸水	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.11-6　有害事象の発現状況

Group	Adverse event											
	PA21 1.25 g		PA21 5 g		PA21 7.5 g		PA21 10 g		PA21 12.5 g		セベラマー塩酸塩	
N	26		26		25		27		24		26	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	3.8	1	4.0	1	3.7	1	4.2	0	0.0
多汗症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
そう痒症	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
皮膚萎縮	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	1	3.8	2	7.7	2	8.0	0	0.0	3	12.5	4	15.4
高血圧	1	3.8	0	0.0	2	8.0	0	0.0	2	8.3	1	3.8
高血圧クリーゼ	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低血圧	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	11.5
起立性低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
創傷出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0

表 2.7.6.11-7　副作用の発現状況

(Source: 5.3.5.1.3, Table 5.2.3.1)

Group	Adverse drug reaction											
	PA21 1.25 g		PA21 5 g		PA21 7.5 g		PA21 10 g		PA21 12.5 g		セベラマー塩酸塩	
N	26		26		25		27		24		26	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	5	19.2	9	34.6	8	32.0	12	44.4	10	41.7	8	30.8
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大赤血球症	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
副甲状腺機能亢進症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	2	7.7	3	11.5	6	24.0	6	22.2	4	16.7	4	15.4
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	1	3.8	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下痢	0	0.0	1	3.8	2	8.0	1	3.7	1	4.2	3	11.5
変色便	2	7.7	3	11.5	3	12.0	4	14.8	3	12.5	0	0.0
鼓腸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
胃炎	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
胃不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
舌変色	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	0	0.0	2	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
疲労	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
疼痛	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	3	11.5	4	15.4	4	16.0	7	25.9	6	25.0	4	15.4
食欲不振	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2	0	0.0
脂質異常症	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高カルシウム血症	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
高リン酸塩血症	3	11.5	1	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8
低血糖症	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低リン酸血症	0	0.0	3	11.5	2	8.0	7	25.9	5	20.8	2	7.7

表 2.7.6.11-8　臨床検査値の推移～フェリチン

(Source: 5.3.5.1.3, Table 38)
Unit:ng/mL

Visit Parameter /Time Point [a)]		PA21 (N=128)		セベラマー塩酸塩 (N=26)	
		Actual	Change	Actual	Change
Baseline	n	128	---	26	---
	Mean (SD)	377.48 (279.48)	---	369.09 (237.43)	---
	Min	7.7	---	59.1	---
	Median	299.43	---	302.99	---
	Max	1338.4	---	820.9	---
Week 4	n	112	112	23	23
	Mean (SD)	375.12 (266.68)	5.53 (127.84)	341.42 (222.88)	2.40 (104.57)
	Min	19.7	–467.0	78.8	–269.8
	Median	298.24	–2.92	280.03	7.88
	Max	1222.8	783.0	781.7	258.2
	95%CI	---	–18.41, 29.4	---	–42.82, 47.6
Follow-up	n	90	90	19	19
	Mean (SD)	348.89 (247.55)	–4.71 (116.51)	365.25 (202.09)	62.68 (159.95)
	Min	12.7	–252.4	94.7	–243.4
	Median	266.16	–18.45	290.40	17.16
	Max	1129.5	404.1	659.8	504.9
	95%CI	---	–29.11, 19.7	---	–14.41, 139.7

a) 投与開始時を Week 1 とする

表 2.7.6.11-9　臨床検査値の推移～TSAT

(Source: 5.3.5.1.3, Table 38)
Unit:%

Visit Parameter /Time Point [a)]		PA21 (N=128)		セベラマー塩酸塩 (N=26)	
		Actual	Change	Actual	Change
Baseline	n	128	---	26	---
	Mean (SD)	25.79 (12.73)	---	23.31 (9.75)	---
	Min	4.9	---	7.3	---
	Median	24.30	---	21.78	---
	Max	85.5	---	52.4	---
Week 4	n	112	112	23	23
	Mean (SD)	24.85 (9.57)	–0.91 (9.66)	22.40 (8.96)	–1.34 (6.38)
	Min	5.6	–40.8	8.8	–10.3
	Median	23.44	0.16	21.00	–2.89
	Max	49.0	16.2	47.0	13.4
	95%CI	N/A	–2.72, 0.90	N/A	–4.09, 1.42
Follow-up	n	89	89	19	19
	Mean (SD)	25.34 (12.58)	0.06 (13.87)	24.14 (9.57)	2.34 (10.43)
	Min	5.6	–45.4	13.3	–19.5
	Median	23.09	–0.09	23.60	1.90
	Max	73.3	49.8	56.3	27.5
	95%CI	N/A	–2.86, 2.98	N/A	–2.69, 7.36

a) 投与開始時を Week 1 とする

表 2.7.6.11-10　臨床検査値の推移～Hb

(Source: 5.3.5.1.3, Table 9.5.1)
Unit:g/L

Visit Parameter /Time Point [a)]		PA21 (N=128)		セベラマー塩酸塩 (N=26)	
		Actual	Change	Actual	Change
Baseline	n	128	---	26	---
	Mean (SD)	113.51 (12.63)	---	114.89 (9.94)	---
	Min	62.0	---	93.1	---
	Median	115.05	---	115.05	---
	Max	163.1	---	135.0	---
Week 4	n	110	110	23	23
	Mean (SD)	113.65 (13.55)	–0.06 (8.10)	115.11 (9.71)	–0.01 (6.77)
	Min	66.1	–19.0	93.1	–16.0
	Median	114.57	0.00	115.05	0.00
	Max	152.1	24.0	130.0	11.9
	95%CI	N/A	–1.59, 1.47	N/A	–2.94, 2.91
Follow-up	n	88	88	19	19
	Mean (SD)	111.64 (14.64)	–2.18 (13.04)	116.82 (11.45)	1.64 (12.45)
	Min	50.1	–69.9	87.0	–35.1
	Median	113.12	–0.97	121.01	7.09
	Max	144.1	25.9	130.0	13.9
	95%CI	N/A	–4.94, 0.58	N/A	–4.36, 7.64

a) 投与開始時を Week 1 とする

2.7.6.12 血液透析及び腹膜透析患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A）

添付資料 5.3.5.1.4（参考資料）

高リン血症を有する透析患者（血液透析及び腹膜透析患者）を対象として，PA21 を 24 週間経口投与したときの安全性及び有効性を評価するために，セベラマー炭酸塩を対照とした第 III 相臨床試験を実施した（第 1 期）。また，高リン血症を有する血液透析患者を対象として，PA21 を 24 週間投与後に継続して 3 週間経口投与したときの PA21 低用量群に対する有効性を検討した（第 2 期）。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.12-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，対照薬設定の根拠，症例数設定の根拠，被験者背景，有効性及び安全性の主な結果を表 2.7.6.12-2～表 2.7.6.12-12 及び図 2.7.6.12-1 に示した。

本治験の結果，有効性の主要評価項目である第 2 期最終評価時における血清リン濃度の第 2 期投与開始時からの変化量は，PA21 低用量群と比較して PA21 維持用量群で有意な低下が確認された。また，投与 12 週時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量で，PA21 のセベラマー炭酸塩に対する非劣性が確認された。安全性については，主な副作用として胃腸障害，特に「下痢」及び「変色便」が認められたものの，鉄製剤に一般的にみられる事象であった。「下痢」の程度はほとんどが軽度であり，投与開始後早期に発現し，中止に至るものではなかった。

以上より，PA21 のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，本薬は高リン血症を有する透析患者に対して有用な薬剤であると考えられた。

表 2.7.6.12-1　概要（PA-CL-05A/5.3.5.1.4）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
Vifor</td><td rowspan="3">各試験の要約表

申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
高リン血症を有する透析患者を対象とした，PA21 の安全性及び有効性をセベラマー炭酸塩と比較する非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間，多施設共同第 III 相試験に続く，PA21 低用量に対する PA21 維持用量との無作為化比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：
[redacted] RWTH University of Aachen, [redacted] Jürgen Floege など計 161 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：
Floege J, Covic A, Ketteler M, Rastogi A, Chong E, Gaillard S. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. Kidney Int. 2014; 86: 638-47.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
治験開始日：2011 年 3 月 7 日
（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：2012 年 4 月 9 日
（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
</table>

目的：

有効性主要目的

・血液透析（HD）を受けている患者を対象として，PA21 を 24 週間投与後に続く 3 週間（第 2 期）における血清リン濃度の変化量を比較することによって，低用量群に対する維持量群のリン濃度低下維持作用の優越性を検討する。

安全性主要目的

・透析患者を対象として，PA21 を長期間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

・透析患者を対象として，投与 12 週後の血清リン濃度低下作用について，セベラマー炭酸塩に対する PA21 の非劣性を検討する。
・QOL を評価する。
・PA21 の安全性及び忍容性をセベラマー炭酸塩と比較する。

治験方法：

第 1 期

1) スクリーニング期間

同意を取得し，スクリーニング検査を実施する。

2) Washout 期間

スクリーニング後，治験開始前に服用しているリン吸着薬に対して 4 週間までの Washout 期間を設ける。

3) 用量調整期間

PA21 群

PA21 の初回投与量を 5 g/日として，有効性（目標血清リン濃度 2.5～5.5 mg/dL）及び安全性の理由から投与量を設定する期間を 8 週間設ける。2 週間ごとに投与量を 2.5 g/日増減することを可とする。PA21 の最高用量は 15 g/日（6 錠/日）及び最低用量は 5 g/日（2 錠/日）とする。なお，5 g/日については 1 日 2 回，7.5 g/日以上については 1 日 3 回それぞれ食事時に経口投与する。

なお，朝・昼・夕食のうち食事量が多い順に高用量（5 g/日については 2.5 g）を服用する。

セベラマー炭酸塩群

セベラマー炭酸塩については，初回投与量を 4.8 g/日として，有効性（目標血清リン濃度 2.5～5.5 mg/dL）及び安全性の理由から投与量を設定する期間を 8 週間設ける。2 週間ごとに投与量を 2.4 g/日増減することを可とする。セベラマー炭酸塩の最高用量は 14.4 g/日（18 錠/日）及び最低用量は 2.4 g/日（3 錠/日）とする。なお，いずれも 1 日 3 回，朝・昼・夕食時に経口投与する。

4) 用量維持期間

PA21 群及びセベラマー炭酸塩群のいずれも 8 週間の用量調整期間終了後，4 週間の用量維持期間を設けてそれぞれ一定用量を継続する。ただし，安全性の理由による用量の調整は可とする。また，投与 12 週から 24 週までそれぞれの治験薬の投与を継続するが，安全性及び有効性の理由による用量の調整はいずれも可とする。

第 2 期

・3 週間の有効性主要評価期間

投与 24 週時に，第 1 期を完了した PA21 群の血液透析患者 100 例を，PA21 維持用量群と PA21 低用量群に割り付け，維持用量群は投与 24 週時の用量，低用量群は 1.25 g/日を 3 週間食事時に投与する。なお，当該期間はいずれの投与群も用量変更を行わない。

試験終了時

第 2 期の PA21 維持用量群の患者は，その後 6 ヵ月間の長期継続投与試験（PA-CL-05B）に直接移行可能であるが，低用量群の患者は移行不可である。また，第 2 期に参加しなかった患者で第 1 期を終了した患者は，PA-CL-05B 試験に直接移行可能である。

Follow-up 期間

長期継続投与試験（PA-CL-05B）に参加しなかったすべての患者は 2 週間の Follow-up 期間を設ける。

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 目標症例数：第 1 期 940 例，第 2 期 100 例
2) 割付け症例数：第 1 期 1059 例，第 2 期 99 例
3) 解析対象症例数：
 (1) 第 1 期 FAS：1041 例（PA21 群：694 例，セベラマー炭酸塩群：347 例）
 (2) 第 2 期 PES：93 例（PA21 維持用量群：44 例，PA21 低用量群：49 例）
 (3) 第 1 期 SS：1055 例（PA21 群：707 例，セベラマー炭酸塩群：348 例）
 (4) 第 2 期 SS2：94 例（PA21 維持用量群：45 例，PA21 低用量群：49 例）

診断及び組み入れ基準：
1) 選択基準
(1) スクリーニング前 3 ヵ月以上，週 3 回の血液透析を受けており Kt/V が 1.2 以上の患者又は腹膜透析を受けており Kt/V が 1.7 以上の患者
ただし，自宅で血液透析又は夜間透析を受けている患者を除く。
(2) スクリーニング前 1 ヵ月以上，1 又は 2 剤のリン吸着薬を使用しており，用量を変更していない患者
(3) 年齢 18 歳以上の男女
(4) Washout 期間中の血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上の患者
(5) 治験責任医師の指示に従い，試験の要件を理解し，制限を遵守でき，必要な評価のために来院できる患者
(6) 文書による治験参加の同意が得られた患者
なお，文書同意は，スクリーニングを含む本治験で規定された検査を実施する前に取得する。
2) 除外基準
(1) スクリーニング時の血清 intact-PTH 濃度が 800 ng/L を超えている患者，又は 600 ng/L を超えており，安定していると治験責任医師により判断された患者
(2) 治験開始後 12 ヵ月以内に副甲状腺摘出術を予定している患者
(3) 試験手順の遵守，同意取得能力及び試験の評価に妨げがある，又は被験者のリスクが増大すると考えられるような手術が治験期間中に予定される患者
(4) スクリーニング前 3 年以内に以下の既往を有する患者
・リン吸着薬の投与の成績に影響を及ぼすことが予想される大規模な消化管手術の既往を有する患者
・顕著な消化管障害又は肝障害の既往を有する患者
(5) 以下に該当すると治験責任医師により判断された患者
・不安定狭心症の患者
・不安定高血圧の患者
・コントロール不良の糖尿病の患者
・余命 12 ヵ月未満の患者
・治験中に腎移植予定の患者
(6) HIV の血清反応が陽性の患者
(7) スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原陽性又は C 型肝炎ウィルス RNA 陽性の患者
(8) 試験手順の遵守，同意取得能力及び試験の評価に妨げがある，又は被験者のリスクが増大すると考えられるような重大な状態にあると判断される患者
(9) 以下に該当する患者
・鉄過剰症につながる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
・スクリーニング時の血清フェリチン値が 2000 μg/L を超えている患者
(10) 腹膜透析の患者で治験開始前 3 ヵ月以内に腹膜炎の既往を有する患者又は治験開始前 12 ヵ月以内に 3 回以上腹膜炎の既往を有する患者
(11) スクリーニング時に非カルシウム性リン吸着薬を投与している高カルシウム血症（血清カルシウム濃度が 10.5 mg/dL 超）の患者
(12) 低カルシウム血症（スクリーニング時の血清カルシウム濃度が 7.6 mg/dL 未満）の患者
(13) スクリーニング時に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えている患者
(14) 禁止薬物を服用している患者
(15) スクリーニング前に 3 剤以上のリン吸着薬を併用している患者又はスクリーニング前にリン吸着薬を使用していない患者
(16) スクリーニング前 2 年以内に薬物乱用又はアルコール中毒の既往を有する患者
(17) スクリーニング前 30 日以内に他の治験機器又は治験薬の試験に登録した又は終了した患者，あるいは他の治験薬を服用している患者
(18) 妊娠（例：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン検査陽性）又は授乳期の患者，妊娠可能な女性の場合は適切な避妊方法を使用しない患者
なお，適切な避妊方法とは，正しく行うことで妊娠率が年 1%未満となる方法であり，インプラント，注射剤，経口避妊薬の併用，子宮内避妊器具，禁欲又は精管切除（パートナー）といった方法である。
(19) 治験期間中に投与される治験薬に対して過敏症を有する患者
(20) 本試験又は他の PA21 試験において，過去に割付けされた又は PA21 を投与された患者
(21) 同意取得又は治験実施計画書を遵守するための能力を欠く疾患を有する患者
3) 第 2 期における選択基準
(1) 第 1 期に PA21 の投与を受けており，20 週時の血清リン濃度が 5.5 mg/dL 未満にコントロールされ，第 1 期が完了した血液透析患者

治験薬，用量及び投与方法：
1) PA21 2.5 g 錠：1 錠中に PA21 として 2.5 g を含有する茶色のチュアブル錠
2) セベラマー炭酸塩 800 mg 錠：1 錠中にセベラマー炭酸塩として 800 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠
3) PA21 1.25 g 錠：1 錠中に PA21 として 1.25 g を含有する茶色のチュアブル錠
用法・用量：
治験方法参照

投与期間：
第 1 期 24 週間，第 2 期 3 週間

評価基準：
1) 有効性
(1) 主要評価項目：
27 週時における血清リン濃度の 24 週時からの変化量の PA21 維持用量群の低用量群（1.25 g/日）に対する優越性
(2) 副次評価項目：
a) 12 週時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量の PA21 群のセベラマー炭酸塩群に対する非劣性
b) 投与 1～8, 12, 16, 20 及び 24 週時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量
c) 12 及び 24 週時の達成率
・KDOQI ガイドライン目標範囲（3.5～5.5 mg/dL）の血清リン濃度達成率
・正常範囲（2.5～4.5 mg/dL）の血清リン濃度達成率
d) 正常範囲（2.5～4.5 mg/dL）の血清リン濃度達成時期
e) KDOQI ガイドライン目標範囲（3.5～5.5 mg/dL）の血清リン濃度達成時期
3) 安全性
有害事象，臨床検査，生理学的検査，12 誘導心電図

統計手法：
治験実施計画に規定した解析対象集団
・FAS
少なくとも 1 回無作為割付けされた治験薬の投与を受け，少なくとも 1 時点の有効性評価が可能なすべての被験者
・PPS
FAS に加えて，用量漸増期間（投与開始～12 週時）を完了し，12 週時あるいはその後の血清リン濃度が少なくとも 1 回得られており，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者
・安全性解析対象集団（SS）
少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての無作為割付けされた被験者
解析計画書に規定した追加の解析対象集団
・PES
第 2 期に無作為割付けされ，第 2 期において少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，第 2 期開始後少なくとも 1 時点の有効性評価が可能な被験者
・主要有効性解析対象集団（PEPPS）
第 2 期に無作為割付けされ，治験実施計画書から重大な逸脱をしてないすべての被験者
・第 2 期安全性解析対象集団（SS2）
第 2 期において，少なくとも 1 回，治験薬を服薬したすべての被験者
各解析対象集団における評価例数は以下の表に示した。

解析対象集団	第 1 期			第 2 期		
	PA21 群	セベラマー炭酸塩群	合計	PA21 維持用量群	PA21 低用量群	合計
無作為割付け	710	349	1059	50	49	99
FAS	694	347	1041	---	---	---
PPS	461	224	685	---	---	---
SS	707	348	1055	---	---	---
PES	---	---	---	44	49	93
PEPPS	---	---	---	31	27	58
SS2	---	---	---	45	49	94

FAS : Full analysis set, PEPPS : Primary efficacy per-protocol set, PES : Primary efficacy set, PPS : Per-protocol set, SS : Safety set, SS2 : Safety set（第 2 期）

被験者を血液透析と腹膜透析（第 1 期のみ）の部分集団に分けて，地域，性別，年齢，人種，民族性，セベラマー使用歴の有無（第 1 期のみ）を評価した。
第 1 期の FAS, PPS, SS 及び第 2 期の PES, PEPPS, SS2 における人口統計学的特性，疾患特性及び投与量を投与群

別で集計した。
服薬錠数に基づいた全体の投与量は，第 1 期と第 2 期におけるコンプライアンスカテゴリー（<70%, 70～120%, >120%）を示す記述統計及び頻度集計を用いて投与群別に要約した。
SS と SS2 における治験薬の曝露期間（日数）を投与群別に要約した。また，各投与法における平均用量，症例数及び割合を要約した。
1) 有効性
(1) 有効性の主解析
有効性の主要優越性解析では，24 週間の PA21 治療後（血液透析患者のみ）における 27 週時の 24 週時からの血清リン濃度の変化量を PA21 維持用量群と PA21 低用量群で比較した。この比較は，PES における 24 週時の血清リン濃度及び地域を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて評価した。
(2) 有効性の副次解析
有効性の副次非劣性解析では，PPS における PA21 群の 12 週時における投与開始時からの血清リン濃度の変化量をセベラマー炭酸塩群と比較した。副次及び補助解析として，FAS において同様に解析を実施した。当解析は，投与開始時の血清リン濃度，透析方法及び地域を共変量とした ANCOVA を行った。
PA21 群とセベラマー炭酸塩群の血清リン濃度の投与開始時からの変化量を比較するため，PPS 及び FAS 両集団に対して，1 週時から 8, 12, 16, 20 及び 24 週時までの反復測定データに対して混合モデルを用いた。
2) 安全性
主要安全性評価は，有害事象及び通常の生化学的検査・血液学的検査における有意な変動について行った。
有害事象は ICH 国際医薬用語集 Ver.13.1 を用いてコード化し，有害事象の発現率を器官別大分類及び基本語で要約した。また，重篤な有害事象（SAE），死亡に至った重篤な有害事象，中止に至った有害事象を要約し，一覧表で示した。文書による治験参加の同意が得られた時点あるいはその後に発現した有害事象及び併用薬のみを集計した。すべての有害事象集計は，最大投与量ごとに，各投与群における全被験者について行った。さらに，血液透析と腹膜透析の部分集団で有害事象を評価した。
臨床検査値，生理学的検査，身体所見及び心電図パラメータを，投与群別に記述統計及び/又はシフトテーブルを用いて要約した。
3) その他の解析
第 1 期と第 2 期における服薬量を，投与群別，治療期間ごとに集計した。
QOL は，標準な生活の質のアンケートである SF-36（Version 2.0）を使用して評価した。この SF-36 を Version 2.0 用の標準なアルゴリズムを用いて解析した。
リン吸着薬についての患者の好み及び患者の満足度評価には，一般のリッカート尺度を使用した。
QOL スコアにおける投与開始時からの変化量及びリン吸着薬についての患者の好みと患者の満足度スコアは，FAS のみに対して解析し，投与群別で要約した。
食習慣及び透析パラメータの変化量は，要約統計量とシフトテーブルを用いて，投与群及び 1 日最大用量ごとに要約した。

要約・結論：
1) 有効性の結果：
(1) 評価した被験者
・組み入れた被験者は，透析施行中の成人 CKD 患者集団を代表する患者であった。
・ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は，第 1 期の PA21 群とセベラマー炭酸塩群，第 2 期の PA21 維持用量群と低用量群のいずれにおいても同様であった。有効性の評価に影響する差は認められなかった。
(2) 第 2 期の有効性解析
・有効性の主要解析では，対照とした PA21 低用量群に対する PA21 維持用量群の優越性が確認された（p<0.001; ANCOVA-LOCF（共分散分析，最直前のデータを補完した））。
・地域，性別，年齢，人種，民族性，原疾患，透析歴，治験前に使ったリン吸着薬の数の影響はみられなかった。
・地域，性別，年齢，人種及び民族性に対する治療効果は各部分集団で一致した。
・27 週時で観察した症例に基づいた ANCOVA モデルと，すべての時点を使用するランダムな欠損した反復測定の混合効果モデル（MMRM-MAR）の解析にて，優越性を示した主要な ANCOVA-LOCF 解析を裏付けた。PA21 維持用量群において，すべての時点で PA21 低用量群と比較して有意差が認められた（p<0.001）。
・KDOQI と KDIGO 目標範囲に基づいた達成率の解析結果は，有効性の主要評価の結果を裏付けた。
・投与群間で総血清カルシウム値に有意な差は認められず（p=0.075），第 2 期では経時的な変化は認められなかった。
・PA21 低用量群では，血清 intact-PTH の増加に比例して血清リン濃度も上昇したが，PA21 維持用量群と PA21 低用量群の間に有意な差は認められなかった（p=0.067）。
・第 2 期では，PA21 維持用量群において 27 週まで血清リン濃度が維持された。
・PA21 低用量群では，第 2 期開始後速やかに血清リン濃度は維持できなくなり，上昇した。
(3) 第 1 期の有効性解析
・第 1 期の主な副次解析では，投与 12 週間時に血清リン濃度低下作用を示し，セベラマー炭酸塩に対する PA21 の非劣性が確認された。
・地域，性別，年齢，人種，民族性，原疾患，透析歴，治験前に使ったリン吸着薬の数及びセベラマーの使

用歴の影響はみられなかった。
・PA21 の効果は 24 週まで維持された。
・透析方法（血液透析又は腹膜透析），地域，性別，年齢，人種，民族性及びセベラマー炭酸塩の使用歴に対する治療効果は各部分集団で一致した。
・セベラマー炭酸塩群における最終 12 週までの投与開始時からの血清リン濃度の変化量は，これまでのセベラマー治験のものと同様であり，分析感度及び PA21 の結果の臨床的な意義が確立された。
・PA21 は，セベラマー炭酸塩に比較して，より少ない服薬錠数で有効性を示した。平均服薬錠数は，漸増期間（0～12 週）ではセベラマー炭酸塩群 7.6 錠/日に対して，PA21 群 2.8 錠/日，維持期間（12～24 週）では，それぞれ 8.7 錠/日及び 3.6 錠/日であった。
・両投与群において，血清リン濃度は，漸増期間初めの数週間で速やかに低下し，その後安定した。
・KDOQI と KDIGO 目標範囲に基づいた達成率の解析結果は，主な有効性の副次結果を裏付けた。KDOQI に基づく血清リン濃度の目標達成時期の中央値は，PA21 群 23.0 日及びセベラマー炭酸塩群 18.6 日であった（$p \leq 0.005$）が，この数日間の差には臨床的な意義はなかった。
・総血清カルシウムについて，投与群間で有意な差は認められず，経時的な変化も観察されなかった。Ca×P 積の変化量は，血清リン濃度の変化を反映するものであった。
・血清 intact-PTH 濃度は，両群で経時的に低下したが，投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。
・QOL，患者の好み及び患者の満足度の各スコアは，PA21 群とセベラマー炭酸塩群で同様であった。
・食習慣及び透析パラメーターにおいては，医学的な変化はなく，投与群間で差はみられなかった。

2) 安全性の結果：
(1) 総合的な忍容性と曝露
・PA21 群の忍容性は良好であり，セベラマー炭酸塩群と同様であった。
・血液透析及び腹膜透析患者の安全性及び忍容性は同様であった。
・第 1 期の曝露期間の平均値は，PA21 群 142.9 日（SD=51.56 日）及びセベラマー炭酸塩群 155.5 日（SD=37.41 日）であった。
・全治験実施期間（第 1 期及び第 2 期）の一日平均用量は，PA21 群 7.2 g/日（3.1 錠/日），セベラマー炭酸塩群 6.5 g/日（8.1 錠/日）であった。投与 12～24 週の維持期間中の一日平均用量は，PA21 群 9.0 g/日（3.6 錠/日），セベラマー炭酸塩群 7.0 g/日（8.7 錠/日）であった。

(2) 有害事象
・第 1 期における有害事象の発現率は，PA21 群とセベラマー炭酸塩群ともに高かった。
・PA21 群とセベラマー炭酸塩群で，高度の有害事象，重篤な有害事象及び死亡の発現率に差はみられなかった。
・有害事象発現率は，PA21 群 83.2%及びセベラマー炭酸塩群 76.1%であり，PA21 群がセベラマー炭酸塩群に比較して高かった。PA21 群において発現率が高かった有害事象は，主に胃腸障害であった。
・胃腸障害以外の有害事象発現率は投与群間で同様であった。セベラマー炭酸塩群に比較して，PA21 群の有害事象発現率が 2%以上高かった事象は，「高リン酸塩血症」（11.2 及び 7.8%, PA21 群及びセベラマー炭酸塩群の順，以下同様）と「製品の異味」（3.3 及び 0.6%）であった。セベラマー炭酸塩群では，「貧血」（1.8 及び 4.6%）が PA21 群に比べて発現率が高く，PA21 群における低い発現率は，PA21 からのわずかな鉄吸収のためと思われた。
・有害事象による中止率は，PA21 群 15.7%，セベラマー炭酸塩群 6.6%であり，PA21 群で高かった。両群で中止に至った有害事象のうち最も高頻度で認められた事象は胃腸障害であり，中止例に占める割合は，PA21 群 60/111 例（54%），セベラマー群 10/23 例（43.5%）であった。
・第 1 期の 24 週間における PA21 群の有害事象発現率（83.2%）に比較して，第 2 期の 3 週間における PA21 維持用量群の有害事象発現率（8.9%）は低かった。
・第 2 期の PA21 低用量群の有害事象発現率は 44.9%であり，最も高頻度で認められた「高リン酸塩血症」の発現率は 14.3%であった。
・PA21 維持用量群に比較して，PA21 低用量群において重篤及び高度の有害事象が高頻度に認められ，有害事象による中止も高頻度であった。
・PA21 低用量群の中止は 3 例であり，2 例は「高リン酸塩血症」，1 例は「腎移植」による中止であった。

(3) 胃腸障害
・PA21 群における胃腸障害（SOC）の発現率はセベラマー炭酸塩群に比較して高かった（45.1 及び 33.6%, PA21 群及びセベラマー炭酸塩群の順，以下同様）。
・PA21 群における胃腸障害の有害事象は，主に「下痢」（20.1 及び 7.5%）及び「変色便」（15.4 及び 0.3%）であった。しかし，PA21 群における「便秘」（3.8 及び 7.2%），「悪心」（7.2 及び 11.2%），「腹部膨満・不快感」（1.5 及び 4.0%）の発現率は，セベラマー炭酸塩群に比べて低かった。
・PA21 群で発現した「下痢」の 69%は軽度であり，高度及び重篤な下痢は，PA21 群ではそれぞれ 2 例（0.3%）のみであった。
・「下痢」は通常 PA21 投与開始直後に発現し，大半（80%）は投与継続中に回復した。PA21 群では 2.8%のみが「下痢」により投与を中止した。「下痢」を発現した被験者の 50%以上で，下痢による用量の変更はなかった。
・第 2 期では，胃腸障害の有害事象を発現した被験者は 4 例のみであり，そのうち 1 例（「下痢」及び「悪心」）は維持用量群，3 例（「腹痛」，「下痢」及び「消化不良」）は低用量群であった。

(4) 死亡及び重篤な有害事象
・重篤な有害事象は，PA21 群及びセベラマー炭酸塩群に同様な割合（18.2 及び 19.8%）で認められた。
・重篤な有害事象の発現率と最大用量との関連性は認められなかった。
・PA21 群で 2 例 2 件に重篤な副作用が認められた。セベラマー炭酸塩群では重篤な副作用は認められなかった。
・治験中又は治験薬の最終投与 30 日以内に致死的な有害事象を発現した症例は 21 例で，そのうち 14 例（2.0%）は PA21 群，7 例（2.0%）はセベラマー炭酸塩群であった。死亡例は，いずれも治験薬との因果関係は否定された。
(5) 臨床検査及びその他の安全性
・PA21 群において，フェリチン及び TSAT に有意な上昇，トランスフェリンに有意な低下が認められ，変動はセベラマー炭酸塩群に比較して有意であった。
・投与開始時に両群のフェリチンが上昇したが，これは治験開始前の定期的な鉄補充及び赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の併用療法によるものであると考えられた。
・PA21 群では，投与開始時から 24 週の最終評価時まで，統計的に有意な血清フェリチン（+123.5 ng/mL）及び TSAT（+4.8%）の上昇，また投与開始時から有意なトランスフェリン（0.5 g/L）の低下が観察され，セベラマー炭酸塩（フェリチン+40.9 ng/mL, TSAT−0.5%, トランスフェリン+1.8 g/L）と比較して有意な差が認められた。血清鉄の上昇がみられたが，投与群間に差は認められなかった。Hb 及び Ht については投与群間に差は認められなかった。
・鉄パラメータの変動は，PA21 からのわずかな鉄吸収の可能性を示し，非臨床及び第 I 相臨床試験の結果と一致した。
・総血清カルシウム濃度の平均値の上昇は両群で同程度であった。両群における「高カルシウム血症」の発現率は低かったが，PA21 群で若干高く（PA21 群 3.7%, セベラマー炭酸塩群 1.7%），持続性の高カルシウム血症の発現率は，両群で同程度（PA21 群 0.7%, セベラマー炭酸塩群 0.6%）であった。
・両群における被験者の大半で投与開始時の血清 intact-PTH 濃度が高値であり，両群ともわずかに非有意な低下がみられた。副甲状腺機能亢進症の有害事象が同様の発現率（セベラマー炭酸塩群 6.0%に対し PA21 群では 5.2%）で認められた。
・その他の検査値に臨床的に重要な変動はなかった。また，臨床検査において，投与群間で重要な差は認められなかった。
・両群において有意な FGF-23 低下がみられたが，投与群間で有意な差は認められなかった。
・両群において BAP の有意な上昇が認められたが，この上昇はセベラマー炭酸塩群で有意に高かった。
・生理学的検査，12 誘導心電図及び身体所見に対する有意な影響は認められず，投与群間で差は認められなかった。
3) 結論：
・米国，欧州及びその他の地域から，計 1059 例の血液透析及び腹膜透析施行中の CKD 患者が，本治験に無作為割付けされた。被験者の人口統計学的特性，病歴及び疾患の特性は，血液透析及び腹膜透析を受ける成人 CKD 患者集団と一致していた。また，これは投与群間，地域及び部分集団で偏りがなかった。被験者の 38%が過去 12 ヵ月の間にセベラマー炭酸塩を服薬し，71.8%が鉄補充療法を受け，85.6%が ESA 製剤を投与していた。
・24 週間投与後の，PA21 低用量群に対する PA21 維持用量群の優越性（$p<0.001$）の結果から，PA21 の長期の血清リン濃度低下作用が確認された。投与 12 週後において，PA21 は標準的な治療薬であるセベラマー炭酸塩に対して有効性の非劣性が示された。セベラマー炭酸塩の血清リン濃度低下作用は，これまでの試験と一致したことで，分析感度が示され，有効性の臨床的な意義が裏付けられた。
・PA21 は，評価したすべての部分集団（透析方法，地域，性別，年齢，人種，民族性，セベラマー炭酸塩の使用歴）で有効性を示し，人口統計学的特性及び疾患特性（地域，透析方法，性別，年齢，人種，民族性，原疾患，透析歴，治験前に使ったリン吸着薬の数及びセベラマー炭酸塩の使用歴）の影響を受けなかった。
・PA21 の血清リン濃度低下作用は，セベラマー炭酸塩と比較して少ない服薬錠数で 27 週まで維持された。
・その他の副次有効性パラメータ（KDOQI 及び KDIGO の目標範囲の血清リン濃度達成率など）は，平均血清リン濃度に基づいた有効性の結果と一致した。
・PA21 群とセベラマー炭酸塩群で，高度の有害事象，重篤な有害事象及び死亡の発現率に差はみられなかった。PA21 群で発現率が高かった有害事象は「胃腸障害」，特に「下痢」及び「変色便」であり，これは鉄含有製剤に認められる事象である。「下痢」の大半は，軽度で投与開始後早期に発現し，中止につながるものではなかった。セベラマー炭酸塩の副作用として知られている一部の胃腸障害（「便秘」，「悪心」，「腹部膨満・不快感」）は，セベラマー炭酸塩群に比較して PA21 群の発現率は低かった。
・鉄パラメータの変動は，PA21 からのわずかな鉄吸収の可能性を示唆し，非臨床データ及び第 I 相臨床試験データに一致した。投与開始時の両群のフェリチンが高値であったが，治験中の定期的な鉄補充及び赤血球造血刺激因子製剤の投与によるものと考えられた。鉄パラメータ関連の有害事象は，これらの併用療法に関連したものと考えられた。Hb 又は Ht の変動はみられなかった。したがって，一般に鉄欠乏で定期的に鉄及び ESA 療法を受ける患者が，PA21 から過度の鉄を吸収することにより鉄過剰を起こす危険性は低いと考えられる。なお，検査値及び血液パラメーターを定期的に監視することで，透析患者における過度の鉄吸収は早期発見可能である。

・PA21 のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり，セベラマー炭酸塩と比較して服薬錠数が少ないという利点を有する薬剤である。

報告書の日付：
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.12-2　用法・用量設定の根拠

第 1 期では，PA21 の初回投与量を 5 g/日とした。対照としたセベラマー炭酸塩は，初回投与量を 4.8 g/日とした。有効性と安全性の理由から用量を調整した。第 1 期の用量調整は，食習慣や透析などの多くの要因が血清リン濃度に影響することが知られているため，リン吸着薬の用量は被験者ごとに調整した。

第 2 期は 24 週に開始し，PA21 維持用量（有効性の理由から調整された用量）又は PA21 低用量（1.25 g/日の固定用量）を投与した。

PA21 の用量は血液透析患者を対象として実施した第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）の結果に基づいて選択した。PA-CL-03A において，1.25 g/日では最小限の効果しか示さなかったものの，5 g/日から 12.5 g/日の用量範囲では血清リン濃度を低濃度に維持する効果が認められた。また，最高用量の 12.5 g/日でも用量を制限するような副作用が何ら認められなかったことから，本試験の最高用量は 15 g/日と設定した。

セベラマー炭酸塩の用量は，承認されている用量に基づいて設定した。

表 2.7.6.12-3　対照薬設定の根拠

第 1 期は，透析患者における高リン血症の標準的な治療薬であるセベラマー炭酸塩を対照薬として設定した。
第 2 期は，第 II 相臨床試験（PA-CL-03）において効果を示さなかった PA21 低用量を対照薬として設定した。

表 2.7.6.12-4　症例数設定の根拠

第 1 期の症例数は，有効性の副次評価項目である「12 週時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量の PA21 のセベラマー炭酸塩群に対する非劣性」に基づいた。両投与群において，血清リン濃度平均変化量を 2.0 mg/dL，標準偏差を 1.96 mg/dL，検出力を 90%，非劣性マージン 0.6 mg/dL，無作為割付け比率を 2:1（PA21 群：セベラマー炭酸塩群）とした場合の必要例数は，PPS 計 507 例（PA21 群 338 例，セベラマー炭酸塩群 169 例）となった。PPS からの除外率を 20%と想定し，最小の必要症例数は 636 例（PA21 群 424 例，セベラマー炭酸塩群 212 例）となった。しかし，PA21 の安全性評価に十分な症例数を確保するために最大 940 例まで組み入れる計画に変更した。症例数が 636 例から 940 例に増加したことにより，セベラマー炭酸塩に対する PA21 の非劣性を示す検出力が少なくとも 95%まで上昇した。

第 2 期の症例数は，主要有効性評価項目である「27 週時における血清リン濃度の 24 週時からの変化量の PA21 維持用量群の PA21 低用量群に対する優越性」に基づいた。当解析に必要とする症例数は，群間差を 1.30 mg/dL，標準偏差を 1.96 mg/dL，検出力を 90%，有意水準を両側 0.05 と想定し，各群 50 例となった。したがって，第 2 期では，血液透析実施中で第 1 期 24 週間の PA21 投与を完了し，20 週時の血清リン濃度が<5.5 mg/dL の被験者を計 100 例無作為割付けすることを計画した。

表 2.7.6.12-5　被験者背景～第 1 期～FAS

（Source: 5.3.5.1.4，Table 18 及び Table 20）

項目			PA21 群 (N=694)	セベラマー炭酸塩群 (N=347)	Overall (N=1041)
性別	男性	n (%)	383 (55.2)	219 (63.1)	602 (57.8)
	女性	n (%)	311 (44.8)	128 (36.9)	439 (42.2)
年齢 (歳)		Mean	56.3	55.8	56.1
		SD	13.40	14.60	13.81
		Min	21.0	21.0	21.0
		Median	57.0	56.0	57.0
		Max	89.0	88.0	89.0

※Baseline は投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

表 2.7.6.12-5　被験者背景～第 1 期～FAS

項目			PA21 群 (N=694)	セベラマー炭酸塩群 (N=347)	Overall (N=1041)
人種	白人	n (%)	536 (77.2)	263 (75.8)	799 (76.8)
	黒人	n (%)	127 (18.3)	75 (21.6)	202 (19.4)
	アジア人	n (%)	9 (1.3)	6 (1.7)	15 (1.4)
	アメリカ先住民, アラスカ先住民	n (%)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ハワイ島先住民，他の太平洋諸島先住民	n (%)	6 (0.9)	1 (0.3)	7 (0.7)
	その他	n (%)	15 (2.2)	2 (0.6)	17 (1.6)
民族性	ラテン, ヒスパニック系	n (%)	88 (12.7)	38 (11.0)	126 (12.1)
	ラテン, ヒスパニック系以外	n (%)	606 (87.3)	309 (89.0)	915 (87.9)
体重 (kg)		Mean	83.1	84.0	83.4
		SD	20.91	20.79	20.87
		Min	38.9	45.3	38.9
		Median	80.0	81.2	80.5
		Max	168.0	163.9	168.0
原疾患	高血圧	n (%)	158 (22.8)	88 (25.4)	246 (23.6)
	糸球体腎炎	n (%)	155 (22.3)	87 (25.1)	242 (23.2)
	糖尿病	n (%)	196 (28.2)	94 (27.1)	290 (27.9)
	腎盂腎炎	n (%)	27 (3.9)	13 (3.7)	40 (3.8)
	多発性嚢胞腎	n (%)	66 (9.5)	21 (6.1)	87 (8.4)
	間接性腎炎	n (%)	18 (2.6)	10 (2.9)	28 (2.7)
	水腎症	n (%)	9 (1.3)	4 (1.2)	13 (1.2)
	先天性疾患	n (%)	9 (1.3)	5 (1.4)	14 (1.3)
	その他	n (%)	56 (8.1)	25 (7.2)	81 (7.8)
透析歴 (月)		n	694	347	1041
		Mean	51.5	53.6	52.2
		SD	48.83	55.04	50.97
		Min	0.7	3.4	0.7
		Median	36.0	38.3	37.0
		Max	310.7	396.8	396.8
透析方法	HD	n (%)	638 (91.9)	319 (91.9)	957 (91.9)
	PD	n (%)	56 (8.1)	28 (8.1)	84 (8.1)
Kt/V Baseline	HD	N	638	319	957
		Mean	1.6	1.6	1.6
		SD	0.29	0.27	0.29
		Min	1.2	1.2	1.2
		Median	1.5	1.5	1.5
		Max	3.4	2.9	3.4
	PD	N	56	28	84
		Mean	2.3	2.2	2.3
		SD	0.64	0.64	0.64
		Min	1.7	1.7	1.7
		Median	2.2	2.1	2.2
		Max	6.3	5.2	6.3

※Baseline は投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

表 2.7.6.12-6　被験者背景～第 2 期～PES

（Source: 5.3.5.1.4，Table 19 及び Table 21）

項目			PA21 維持用量群 (N=44)	PA21 低用量群 (N=49)	Overall (N=93)
性別	男性	n (%)	24 (54.5)	25 (51.0)	49 (52.7)
	女性	n (%)	20 (45.5)	24 (49.0)	44 (47.3)
年齢 (歳)		Mean	59.3	57.2	58.2
		SD	13.60	14.40	12.46
		Min	23.0	27.0	23.0
		Median	58.0	58.0	58.0
		Max	83.0	83.0	83.0
人種	白人	n (%)	28 (63.6)	30 (61.2)	58 (62.4)
	黒人	n (%)	14 (31.8)	18 (36.7)	32 (34.4)
	アジア人	n (%)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.1)
	アメリカ先住民，アラスカ先住民	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ハワイ島先住民，他の太平洋諸島先住民	n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
	その他	n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
民族性	ラテン，ヒスパニック系	n (%)	9 (20.5)	10 (20.4)	19 (20.4)
	ラテン，ヒスパニック系以外	n (%)	35 (79.5)	39 (79.6)	74 (79.6)
体重 (kg)		Mean	84.1	85.1	84.6
		SD	17.19	22.47	20.02
		Median	81.0	78.0	79.8
		Min	50.8	44.1	44.1
		Max	123.9	167.3	167.3
原疾患	高血圧	n (%)	12 (27.3)	16 (32.7)	28 (30.1)
	糸球体腎炎	n (%)	7 (15.9)	9 (18.4)	16 (17.2)
	糖尿病	n (%)	13 (29.5)	20 (40.8)	33 (35.5)
	腎盂腎炎	n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
	多発性嚢胞腎	n (%)	4 (9.1)	0 (0.0)	4 (4.3)
	間接性腎炎	n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
	水腎症	n (%)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (2.2)
	先天性	n (%)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
	その他	n (%)	3 (6.8)	4 (8.2)	7 (7.5)
透析歴 (月)		N	44	49	93
		Mean	73.8	59.9	66.5
		SD	79.47	45.97	64.05
		Min	6.4	6.7	6.4
		Median	45.9	48.3	48.3
		Max	381.6	243.8	381.6
Baseline HD Kt/V		N	44	49	93
		Mean	1.6	1.7	1.7
		SD	0.24	0.28	0.27
		Min	1.2	1.3	1.2
		Median	1.6	1.7	1.7
		Max	2.2	2.4	2.4

※Baseline は投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

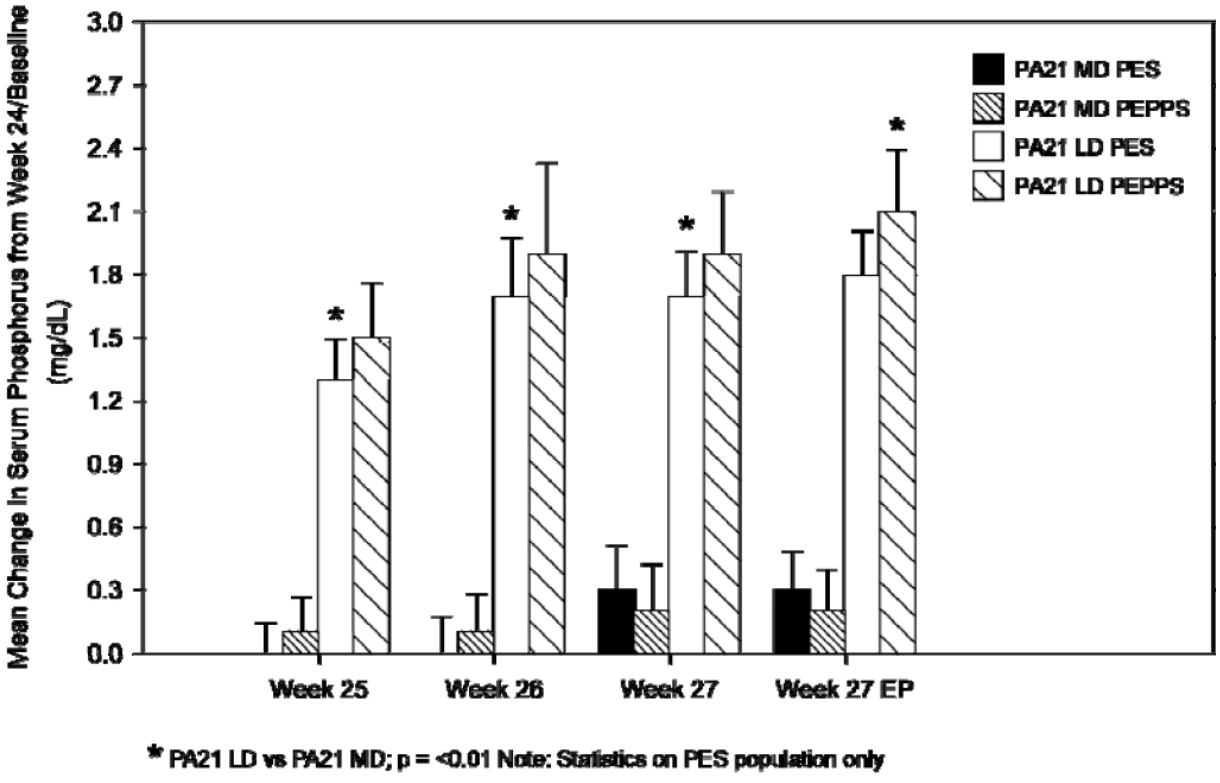
表 2.7.6.12-7　血清リン濃度及び変化量の推移～第 2 期～PES

（Source: 5.3.5.1.4，Table 31）

Unit: mg/dL

Time Point	Statistic	PA21 維持用量群 (N=44)		PA21 低用量群 (N=49)	
		Actual	Change	Actual	Change
第 2 期 baseline	n	44	---	49	---
	Mean	4.7	---	5.0	---
	SD	1.03	---	1.14	---
Week 25	n	42	42	46	46
	Mean	4.7	0.0	6.3	1.3
	SD	0.91	0.94	1.44	1.33
Week 26	n	42	42	45	45
	Mean	4.7	0.0	6.6	1.7
	SD	1.21	1.13	1.91	1.87
Week 27	n	38	38	46	46
	Mean	5.1	0.3	6.7	1.7
	SD	1.05	1.30	1.55	1.46
Endpoint	n	44	44	49	49
	Mean	5.0	0.3	6.8	1.8
	SD	1.07	1.22	1.63	1.47

※第 2 期 baseline は，24 週（24 週が欠測の場合は 24 週より前の最終の値）とした。



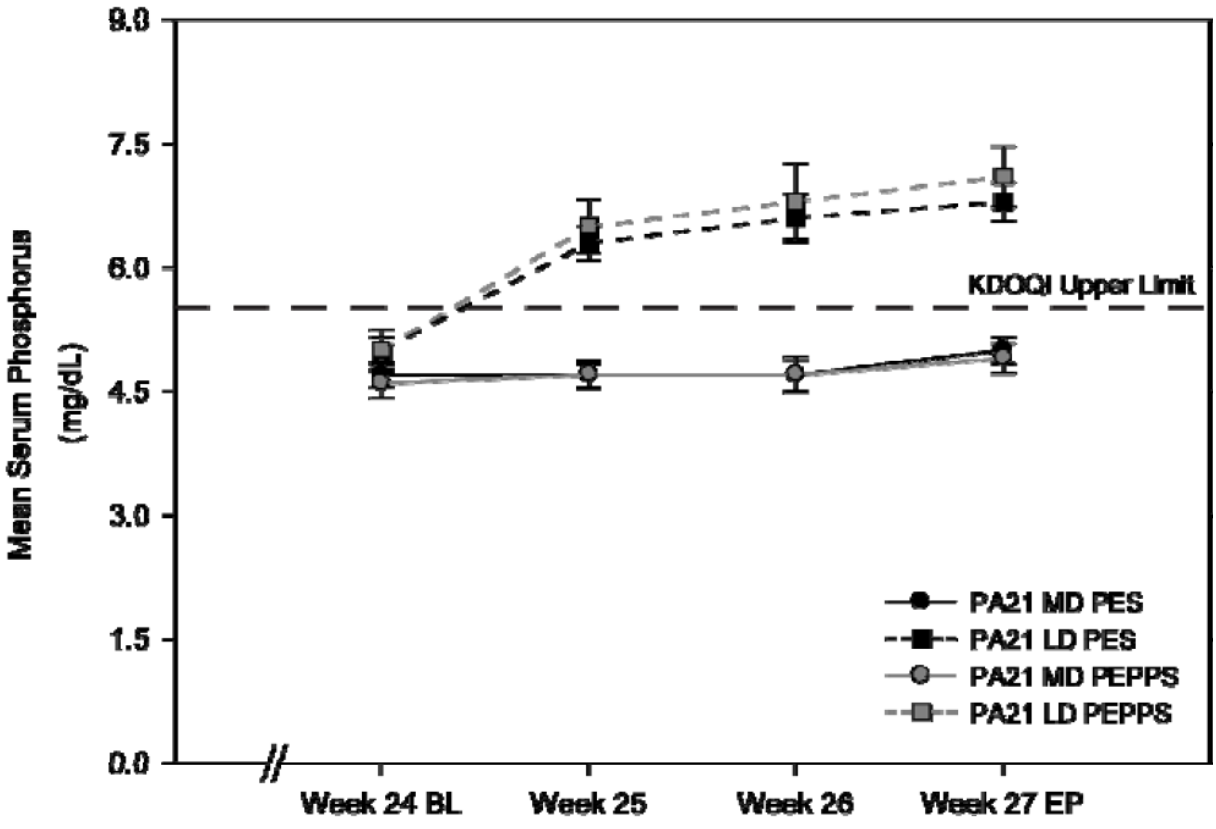


図 2.7.6.12-1　血清リン濃度の変化量及び推移～第 2 期

Mean±SE

（Source: 5.3.5.1.4，Figure 4）

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

（Source: 5.3.5.1.4，Table 14.3.4.1.1.2 及び Table 14.3.6.1.1）

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	588	83.2	265	76.1	280	39.6	69	19.8
胃腸障害	319	45.1	117	33.6	223	31.5	53	15.2
下痢	142	20.1	26	7.5	90	12.7	8	2.3
変色便	109	15.4	1	0.3	105	14.9	1	0.3
悪心	51	7.2	39	11.2	25	3.5	18	5.2
嘔吐	31	4.4	19	5.5	13	1.8	4	1.1
便秘	27	3.8	25	7.2	17	2.4	16	4.6
消化不良	20	2.8	11	3.2	13	1.8	5	1.4
腹痛	18	2.5	10	2.9	11	1.6	4	1.1
上腹部痛	18	2.5	7	2.0	7	1.0	5	1.4
胃炎	12	1.7	4	1.1	4	0.6	2	0.6
鼓腸	9	1.3	8	2.3	7	1.0	6	1.7
変色歯	9	1.3	0	0.0	9	1.3	0	0.0
腹部膨満	6	0.8	5	1.4	5	0.7	3	0.9
腹膜炎	6	0.8	2	0.6	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	6	0.8	0	0.0	5	0.7	0	0.0
腹部不快感	5	0.7	9	2.6	3	0.4	3	0.9
歯痛	5	0.7	4	1.1	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	5	0.7	0	0.0	2	0.3	0	0.0
十二指腸炎	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
舌変色	4	0.6	0	0.0	4	0.6	0	0.0
急性膵炎	4	0.6	0	0.0	1	0.1	0	0.0
口内乾燥	3	0.4	1	0.3	2	0.3	0	0.0
びらん性胃炎	2	0.3	3	0.9	0	0.0	0	0.0
嚥下障害	2	0.3	2	0.6	2	0.3	2	0.6
胃潰瘍	2	0.3	1	0.3	1	0.1	1	0.3
痔出血	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
裂孔ヘルニア	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
便意切迫	2	0.3	0	0.0	2	0.3	0	0.0
食道炎	2	0.3	0	0.0	1	0.1	0	0.0
食道潰瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性膵炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臍ヘルニア	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
閉塞性臍ヘルニア	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸出血	1	0.1	2	0.6	1	0.1	0	0.0
胃障害	1	0.1	1	0.3	1	0.1	1	0.3
出血性十二指腸潰瘍	1	0.1	1	0.3	1	0.1	0	0.0
おくび	1	0.1	1	0.3	0	0.0	1	0.3
痔核	1	0.1	1	0.3	0	0.0	1	0.3
結腸ポリープ	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
憩室	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃腸出血	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
びらん性食道炎	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
便失禁	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
硬便	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
消化器痛	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
胃食道括約筋機能不全	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
唾液変色	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
腹壁血腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便通不規則	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
虚血性大腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌叢異常症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸憩室	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
十二指腸瘢痕	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
出血性十二指腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
十二指腸胃逆流	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
びらん性十二指腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
吐血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
単径ヘルニア	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
マロリー・ワイス症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
メレナ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
レッチング	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	0	0.0	2	0.6	0	0.0	1	0.3
逆流性食道炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	1	0.3
閉塞を伴う腹部ヘルニア	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胃粘膜病変	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
消化管壊死	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食道痙攣	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
消化性潰瘍	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	197	27.9	93	26.7	41	5.8	15	4.3
高リン酸塩血症	79	11.2	27	7.8	13	1.8	3	0.9
高カリウム血症	24	3.4	12	3.4	1	0.1	0	0.0
低リン酸血症	23	3.3	17	4.9	14	2.0	6	1.7
低カルシウム血症	23	3.3	16	4.6	4	0.6	2	0.6
高カルシウム血症	20	2.8	6	1.7	1	0.1	0	0.0
食欲減退	11	1.6	11	3.2	3	0.4	4	1.1
水分過負荷	11	1.6	4	1.1	0	0.0	0	0.0
低血糖症	8	1.1	4	1.1	1	0.1	0	0.0
ビタミン D 欠乏	6	0.8	4	1.1	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	5	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血糖	4	0.6	3	0.9	1	0.1	0	0.0
2 型糖尿病	4	0.6	0	0.0	1	0.1	0	0.0
脱水	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体液貯留	2	0.3	3	0.9	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	2	0.3	2	0.6	0	0.0	0	0.0
カルシフィラキシス	2	0.3	0	0.0	1	0.1	0	0.0
アシドーシス	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
コントロール不良の糖尿病	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高コレステロール血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高脂血症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
糖尿病	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
代謝性アルカローシス	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
食欲亢進	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
鉄過剰	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
脂質異常症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耐糖能障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
1 型糖尿病	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
糖尿病性足病変	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	157	22.2	74	21.3	2	0.3	1	0.3
上気道感染	21	3.0	9	2.6	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	19	2.7	14	4.0	0	0.0	1	0.3
気管支炎	19	2.7	8	2.3	0	0.0	0	0.0
尿路感染	13	1.8	5	1.4	0	0.0	0	0.0
肺炎	11	1.6	6	1.7	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	10	1.4	3	0.9	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	7	1.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	5	0.7	3	0.9	0	0.0	0	0.0
敗血症	5	0.7	3	0.9	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	4	0.6	2	0.6	0	0.0	0	0.0
限局性感染	4	0.6	2	0.6	0	0.0	0	0.0
菌血症	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	4	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎嚢胞感染	4	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気道感染	3	0.4	4	1.1	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	3	0.4	2	0.6	1	0.1	0	0.0
蜂巣炎	3	0.4	2	0.6	0	0.0	0	0.0
壊疽	3	0.4	2	0.6	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	3	0.4	1	0.3	0	0.0	0	0.0
憩室炎	3	0.4	0	0.0	1	0.1	0	0.0
移植片感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
麦粒腫	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
敗血症症候群	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌感染	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢膿瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈グラフト部位感染	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支肺炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌感染	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	1	0.1	4	1.1	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	1	0.1	3	0.9	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
細菌感染	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳感染	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
骨髄炎	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
細菌性腹膜炎	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ウイルス性肺炎	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
シャント感染	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚感染	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性敗血症	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
急性扁桃炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌性敗血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
慢性副鼻腔炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心内膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸球菌性菌血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸菌性菌血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸菌性敗血症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
毛包炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
せつ	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
性器膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼡径部膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘリコバクター性胃炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝嚢胞感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C 型肝炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節膿瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クレブシエラ感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
壊死性筋膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
術後創感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎盂腎炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器モニリア症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
股部白癬	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気管気管支炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
泌尿生殖器トリコモナス症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性創感染	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻部位感染	0	0.0	4	1.1	0	0.0	0	0.0
虫垂炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
細菌尿	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
カンジダ症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
糖尿病性足感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ジアルジア症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘルペス眼感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
切開部位感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
爪真菌症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
急性骨髄炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
中耳炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性中耳炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性腎盂腎炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌性菌血症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
外陰腟真菌感染	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
一般・全身障害および投与部位の状態	108	15.3	52	14.9	34	4.8	4	1.1
発熱	24	3.4	8	2.3	0	0.0	0	0.0
製品の異味	23	3.3	2	0.6	22	3.1	2	0.6
胸痛	17	2.4	13	3.7	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	10	1.4	4	1.1	0	0.0	0	0.0
疲労	8	1.1	5	1.4	1	0.1	0	0.0
経口投与合併症	7	1.0	1	0.3	7	1.0	1	0.3
疼痛	6	0.8	1	0.3	0	0.0	0	0.0
無力症	5	0.7	7	2.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	5	0.7	2	0.6	0	0.0	0	0.0
製品剤型の問題	4	0.6	1	0.3	3	0.4	1	0.3
口渇	4	0.6	0	0.0	2	0.3	0	0.0
倦怠感	3	0.4	2	0.6	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位疼痛	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位痂皮	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
医療機器合併症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
製品品質の問題	1	0.1	1	0.3	1	0.1	1	0.3
医療機器コンポーネントの問題	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
医療機器閉塞	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
冷感	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
薬物不耐性	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
製品の開封困難	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
カテーテル留置部位紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
医療機器リーク	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不快感	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
医療機器関連眼合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歩行障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高熱	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位血管外漏出	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪寒	0	0.0	3	0.9	0	0.0	0	0.0
医療機器内血栓	0	0.0	3	0.9	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位出血	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
死亡	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	99	14.0	42	12.1	2	0.3	1	0.3
筋痙縮	25	3.5	12	3.4	0	0.0	1	0.3
背部痛	23	3.3	6	1.7	0	0.0	0	0.0
四肢痛	22	3.1	8	2.3	0	0.0	0	0.0
関節痛	15	2.1	5	1.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	6	0.8	2	0.6	0	0.0	0	0.0
筋力低下	6	0.8	0	0.0	1	0.1	0	0.0
頚部痛	2	0.3	4	1.1	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	2	0.3	2	0.6	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
出血性関節症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
咀嚼障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
反応性関節炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
椎間板変性症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋肉内出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨端症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨粗鬆症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節周囲炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性エリテマトーデス	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
肋軟骨炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
関節滲出液	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脊椎障害	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	92	13.0	52	14.9	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻部位合併症	24	3.4	15	4.3	0	0.0	0	0.0
転倒	13	1.8	1	0.3	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻血栓症	9	1.3	7	2.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	7	1.0	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血管グラフト血栓症	7	1.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻瘤	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
擦過傷	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻部位出血	4	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
移植血管合併症	4	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面損傷	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節捻挫	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	2	0.3	4	1.1	0	0.0	0	0.0
血管確保合併症	2	0.3	3	0.9	0	0.0	0	0.0
四肢損傷	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
シャント血栓症	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
関節脱臼	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋骨骨折	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液透析合併症	1	0.1	3	0.9	0	0.0	0	0.0
皮膚裂傷	1	0.1	3	0.9	0	0.0	0	0.0
移植片血栓症	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腹膜透析合併症	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脛骨骨折	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
偶発的過量投与	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻閉塞	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
節足動物刺傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸部損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
移植腎の合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼外傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腿骨骨折	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
足骨折	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尾骨骨折	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
切開部位合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
関節損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
裂傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢外傷性切断	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
開放創	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤骨折	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲血腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
処置後合併症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
橈骨骨折	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シャント閉塞	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
熱傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外傷性脳損傷	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上肢骨折	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
足関節部骨折	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
動静脈グラフト部位出血	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
第 2 度熱傷	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
気管内挿管合併症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
前腕骨折	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
下肢骨折	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳振盪後症候群	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
処置後出血	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
交通事故	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
シャント狭窄	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸骨骨折	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管偽動脈瘤	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
創傷	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
創合併症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
手首関節骨折	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
臨床検査	91	12.9	45	12.9	7	1.0	4	1.1
血中副甲状腺ホルモン増加	14	2.0	4	1.1	0	0.0	0	0.0
血清フェリチン増加	10	1.4	6	1.7	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	10	1.4	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血中リン増加	9	1.3	2	0.6	1	0.1	0	0.0
好中球数減少	7	1.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
C－反応性蛋白増加	6	0.8	3	0.9	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	5	0.7	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	5	0.7	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ビタミン D 減少	5	0.7	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	4	0.6	5	1.4	0	0.0	0	0.0
血中重炭酸塩減少	4	0.6	4	1.1	0	0.0	0	0.0
血中リン減少	4	0.6	3	0.9	2	0.3	3	0.9
血中 1，25－ジヒドロキシコレカルシフェロール減少	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中 25－ヒドロキシコレカルシフェロール減少	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム増加	4	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	3	0.4	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	0.4	1	0.3	0	0.0	1	0.3
ヘモグロビン減少	3	0.4	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中重炭酸塩増加	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
体重減少	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図異常	2	0.3	2	0.6	0	0.0	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トランスフェリン飽和度低下	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ビタミン K 減少	2	0.3	0	0.0	2	0.3	0	0.0
血中ナトリウム増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体温上昇	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
INR 増加	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
カルシウムイオン減少	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心雑音	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心カテーテル	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ビタミン A 増加	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
感覚レベル異常	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
眼瞼生検	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中カルシウム減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸音異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚動脈雑音	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
凝固検査異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球百分率数異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋虚血の心電図所見	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図 QRS 群延長	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図異常 T 波	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数不整	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
INR 減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
酸素飽和度低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
トランスフェリン減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ツベルクリン反応陽性	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房超音波検査異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿量減少	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
トランスフェリン飽和度上昇	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	0.3	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	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心電図再分極異常	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
瘻造影	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心拍数減少	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血小板数減少	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管障害	90	12.7	48	13.8	1	0.1	1	0.3
高血圧	45	6.4	26	7.5	0	0.0	1	0.3
低血圧	22	3.1	11	3.2	0	0.0	0	0.0
高血圧クリーゼ	4	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢動脈閉塞性疾患	3	0.4	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大動脈狭窄	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
静脈狭窄	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢血管障害	2	0.3	4	1.1	0	0.0	0	0.0
血腫	2	0.3	2	0.6	0	0.0	0	0.0
血管狭窄	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
出血性静脈瘤	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動脈狭窄	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
潮紅	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧緊急症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ルリーシュ症候群	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤静脈血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動脈硬化症	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
動脈瘤	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大動脈石灰化	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
四肢動脈血栓症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
間欠性跛行	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
末梢性虚血	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
静脈炎	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
出血性ショック	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	73	10.3	35	10.1	4	0.6	0	0.0
呼吸困難	17	2.4	12	3.4	2	0.3	0	0.0
咳嗽	16	2.3	6	1.7	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	6	0.8	3	0.9	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	6	0.8	2	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻出血	5	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸水	4	0.6	3	0.9	0	0.0	0	0.0
肺水腫	3	0.4	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支痙攣	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺うっ血	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
急性呼吸不全	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喘息	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
喀血	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
胸膜痛	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
誤嚥性肺炎	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ラ音	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
呼吸不全	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
口腔咽頭プラーク	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
無気肺	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
水気胸	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低換気	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺浸潤	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻茸	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔分泌過多	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺高血圧症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気道うっ血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道うっ血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
急性肺水腫	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
低酸素症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
副鼻腔血腫	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
心臓障害	68	9.6	33	9.5	1	0.1	0	0.0
心房細動	9	1.3	5	1.4	0	0.0	0	0.0
急性心筋梗塞	9	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
うっ血性心不全	8	1.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
狭心症	6	0.8	2	0.6	0	0.0	0	0.0
左室肥大	6	0.8	2	0.6	0	0.0	0	0.0
頻脈	4	0.6	4	1.1	0	0.0	0	0.0
徐脈	4	0.6	3	0.9	0	0.0	0	0.0
冠動脈疾患	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心停止	3	0.4	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心不全	2	0.3	3	0.9	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	2	0.3	3	0.9	0	0.0	0	0.0
心房粗動	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
不整脈	2	0.3	0	0.0	1	0.1	0	0.0
うっ血性心筋症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
左房拡張	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動悸	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心室性頻脈	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上室性頻脈	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
心肥大	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心タンポナーデ	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心肺停止	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
虚血性心筋症	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
僧帽弁石灰化	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性頻脈	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心室性期外収縮	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
急性左室不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不安定狭心症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大動脈弁閉鎖不全症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
完全房室ブロック	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
第一度房室ブロック	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
右脚ブロック	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性心不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心原性ショック	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
左室機能不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
僧帽弁狭窄症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心膜炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺動脈弁閉鎖不全症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リウマチ性心疾患	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
三尖弁閉鎖不全症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心室性不整脈	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大動脈弁石灰化	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
混合性大動脈弁疾患	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
大動脈弁狭窄	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
急性心不全	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心肺不全	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
冠動脈狭窄	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心室拡張	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
期外収縮	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
僧帽弁閉鎖不全症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心筋石灰化	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
心筋虚血	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	64	9.1	40	11.5	5	0.7	2	0.6
頭痛	27	3.8	12	3.4	3	0.4	1	0.3
浮動性めまい	14	2.0	9	2.6	2	0.3	1	0.3
錯感覚	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
痙攣	2	0.3	4	1.1	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	2	0.3	2	0.6	0	0.0	0	0.0
手根管症候群	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頚原性頭痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傾眠	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
失神	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脳血管発作	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ニューロパチー	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋緊張低下	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
坐骨神経痛	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
認知症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
構語障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
塞栓性脳卒中	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧性脳症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低血糖昏睡	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
意識消失	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経精神ループス	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
多発ニューロパチー	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外傷後頭痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
反射減弱	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
断端痛	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
脳出血	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
頚腕症候群	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ジスキネジー	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
精神的機能障害	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚および皮下組織障害	59	8.3	25	7.2	11	1.6	0	0.0
そう痒症	23	3.3	7	2.0	6	0.8	0	0.0
発疹	9	1.3	4	1.1	2	0.3	0	0.0
皮膚潰瘍	6	0.8	1	0.3	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	5	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	4	0.6	0	0.0	1	0.1	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	2	0.3	2	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	1	0.1	2	0.6	1	0.1	0	0.0
皮膚嚢腫	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
斑状出血	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
痒疹	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
ざ瘡	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性潰瘍	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅色汗疹	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嵌入爪	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
寝汗	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
爪破損	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
爪甲脱落症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嚢胞性ざ瘡	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乾性壊疽	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
ケロイド瘢痕	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮膚局面	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
皮下結節	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿毒症性そう痒症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	29	4.1	21	6.0	0	0.0	1	0.3
貧血	13	1.8	16	4.6	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	6	0.8	3	0.9	0	0.0	1	0.3
好中球減少症	6	0.8	2	0.6	0	0.0	0	0.0
凝血異常	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
出血性貧血	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大赤血球症	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
凝固亢進	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎性貧血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板増加症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	1	0.3
好酸球増加症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肺門リンパ節腫脹	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
縦隔リンパ節腫脹	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
精神障害	27	3.8	10	2.9	2	0.3	0	0.0
不眠症	14	2.0	4	1.1	1	0.1	0	0.0
不安	6	0.8	2	0.6	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
うつ病	1	0.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
パニック障害	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
感情障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
双極性障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
身体疾患による気分障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
夢遊症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	26	3.7	17	4.9	0	0.0	1	0.3
続発性副甲状腺機能亢進症	18	2.5	11	3.2	0	0.0	1	0.3
副甲状腺機能亢進症	6	0.8	6	1.7	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外科および内科処置	22	3.1	5	1.4	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻手術	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
足指切断	3	0.4	1	0.3	0	0.0	0	0.0
抜歯	3	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障手術	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎移植	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管グラフト	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管形成	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈グラフト	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈シャント手術	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胆嚢切除	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
結腸ポリープ切除	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃ポリープ切除	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎摘除	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃摘出	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
硝子体切除	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脊髄除圧	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼障害	15	2.1	5	1.4	0	0.0	0	0.0
結膜炎	3	0.4	1	0.3	0	0.0	0	0.0
眼痛	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼出血	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
白内障	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性眼病変	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性網膜症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
黄疸眼	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
霧視	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
硝子体出血	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
角膜沈着物	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
黄斑変性	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
腎および尿路障害	15	2.1	8	2.3	0	0.0	0	0.0
血尿	5	0.7	1	0.3	0	0.0	0	0.0
慢性腎不全	2	0.3	2	0.6	0	0.0	0	0.0
腎嚢胞出血	2	0.3	1	0.3	0	0.0	0	0.0
尿路結石	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
着色尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
排尿困難	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎嚢胞破裂	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎尿細管壊死	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿細管間質性腎炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
排尿躊躇	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿閉	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高窒素血症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎結石症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎仙痛	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎不全	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	10	1.4	4	1.1	2	0.3	0	0.0
胆道ジスキネジー	4	0.6	1	0.3	1	0.1	0	0.0
急性胆嚢炎	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胆石症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝臓痛	1	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0
肝嚢胞	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能異常	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝出血	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胆嚢炎	0	0.0	2	0.6	0	0.0	0	0.0
胆道仙痛	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	8	1.1	3	0.9	0	0.0	1	0.3
回転性めまい	5	0.7	1	0.3	0	0.0	0	0.0
耳痛	2	0.3	1	0.3	0	0.0	1	0.3
耳鳴	1	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0
聴力低下	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	1.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
大腸腺腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺新生物	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄線維症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
再発前立腺癌	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺腺腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
扁平上皮癌	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮平滑筋腫	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
基底細胞癌	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
腎細胞癌	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-8　有害事象及び副作用の発現状況～第 1 期～SS

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	PA21 群		セベラマー炭酸塩群		PA21 群		セベラマー炭酸塩群	
N	707		348		707		348	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
生殖系および乳房障害	8	1.1	2	0.6	0	0.0	0	0.0
乳房腫大	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
射精障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
勃起不全	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
閉経期症状	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経過多	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺炎	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精巣痛	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性前立腺肥大症	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
乳房腫脹	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	4	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
過敏症	2	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アナフィラキシー様反応	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
薬物過敏症	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	0	0.0	1	0.3	0	0.0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈奇形	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-9　有害事象及び副作用の発現状況～第 2 期～SS2

（5.3.5.1.4，Table 14.3.4.2 及び Table 14.3.6.2）

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	維持用量群		低用量群		維持用量群		低用量群	
N	45		49		45		49	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	4	8.9	22	44.9	0	0.0	6	12.2
胃腸障害	1	2.2	3	6.1	0	0.0	0	0.0
下痢	1	2.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0
悪心	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
消化不良	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	2	4.4	8	16.3	0	0.0	4	8.2
高リン酸塩血症	0	0.0	7	14.3	0	0.0	4	8.2
高カリウム血症	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性足病変	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0.0	4	8.2	0	0.0	0	0.0
医療機器関連感染	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
骨髄炎	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
足部白癬	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス感染	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
伝染性単核症	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	4.4	1	2.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
医療機器合併症	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	2.2	2	4.1	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
四肢痛	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格不快感	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	4.4	1	2.0	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻部位合併症	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
転倒	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻血栓症	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液透析合併症	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	1	2.2	2	4.1	0	0.0	2	4.1
血中リン増加	0	0.0	2	4.1	0	0.0	2	4.1
血中リン減少	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
低血圧	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.2	2	4.1	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
咳嗽	1	2.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭浮腫	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	3	6.1	0	0.0	0	0.0
心房細動	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
頻脈	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
急性冠動脈症候群	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	1	2.2	2	4.1	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ニューロパチー	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
精神的機能障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
中毒性脳症	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-9　有害事象及び副作用の発現状況～第 2 期～SS2

Group	Adverse event				Adverse drug reaction			
	維持用量群		低用量群		維持用量群		低用量群	
N	45		49		45		49	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	4	8.2	0	0.0	0	0.0
そう痒症	0	0.0	3	6.1	0	0.0	0	0.0
糖尿病性潰瘍	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	1	2.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外科および内科処置	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
腎移植	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
腎尿細管壊死	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.12-10　臨床検査値の推移～フェリチン～第 1 期～SS

（Source: 5.3.5.1.4, Table 119）

Unit: ng/mL

Time Point	Statistic	PA21 群 (N=707)		セベラマー炭酸塩群 (N=348)	
		Actual	Change	Actual	Change
Baseline	Mean	666.6	---	714.5	---
	SD	439.6	---	521.9	---
	Min	9.8	---	9.3	---
	Median	603.9	---	650.9	---
	Max	3043.2	---	4742.8	---
Endpoint	Mean	789.2	123.5*/**	752.8	40.9*
	SD	508.0	353.6	497.4	360.9
	Min	8.9	–2082	4.0	–3320.0
	Median	726.9	82.3	712.7	32.5
	Max	3279.0	2654.2	3061.8	1690.0

* ：最終評価時における投与開始時からの統計学的有意差を示した。
**：投与群間の統計学的有意差を示した。
※Baseline は投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

表 2.7.6.12-11　臨床検査値の推移～TSAT～第 1 期～SS

（Source: 5.3.5.1.4, Table 119）

Unit:%

Time Point	Statistic	PA21 群 (N=707)		セベラマー炭酸塩群 (N=348)	
		Actual	Change	Actual	Change
Baseline	Mean	26.6	---	27.8	---
	SD	13.7	---	13.8	---
	Min	2.0	---	3.0	---
	Median	24.0	---	25.5	---
	Max	95.0	---	117.0	---
Endpoint	Mean	31.3	4.8*/**	27.3	–0.5
	SD	16.1	17.8	15.3	17.0
	Min	4.0	4.0	4.0	–95.0
	Median	28.0	–66.0	24.0	–1.5
	Max	194.0	180.0	101.0	74.0

* ：最終評価時における投与開始時からの統計学的有意差を示した。
** ：投与群間の統計学的有意差を示した。
※Baseline は投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

表 2.7.6.12-12　臨床検査値の推移～Hb～第 1 期～SS

（Source: 5.3.5.1.4, Table 117）

Unit: g/L

Time Point	Statistic	PA21 群 (N=707)		セベラマー炭酸塩群 (N=348)	
		Actual	Change	Actual	Change
Baseline	Mean	113.15	---	113.33	---
	SD	12.98	---	13.47	---
	Min	63.0	---	59.0	---
	Median	114.0	---	114.0	---
	Max	161.0	---	172.0	---
Endpoint	Mean	113.85	0.76	112.04	–1.31
	SD	13.41	14.52	14.14	12.68
	Min	60.0	–47.0	54.0	54.0
	Median	114.0	1.0	113.0	–1.0
	Max	161.0	57.0	162.0	41.0

※Baseline は投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。