## 2.7.6.13 血液透析患者を対象とした長期投与試験（PA1302）

添付資料 5.3.5.2.1

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 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する長期投与試験を実施した。

治験の概要（治験総括報告書「2.概要」）を表 2.7.6.13-1 に示した。補足情報として，用法・用量設定の根拠，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 2.7.6.13-2～表 2.7.6.13-25 及び図 2.7.6.13-1～図 2.7.6.13-6 に示した。

高リン血症を有する血液透析患者を対象に PA21 を 52 週間投与した結果，血清リン濃度は治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値の範囲で推移し，長期に亘り安定した血清リン濃度低下作用が確認された。安全性に関しては，長期投与によって副作用発現率の上昇は認められず，長期投与時の忍容性が確認された。

表 2.7.6.13-1　概要（PA1302/5.3.5.2.1）

<table>
<tr><td>治験依頼者名：<br>キッセイ薬品工業株式会社</td><td rowspan="3">各試験の要約表<br><br>申請資料中の該当箇所<br>分冊番号：<br>ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：<br>未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：<br>PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：<br>PA21 の高リン血症を有する血液透析患者を対象とした長期投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：<br>[redacted] など計 15 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献（引用文献）：<br>該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：<br>治験開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）<br>（被験者識別コード：C 01 ，C 02 ，C 03 ，C 04 ，C 05 ，<br>C 06 ）<br>治験終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）<br>（被験者識別コード：C 12 ，C 13 ，C 14 ，C 15 ，C 16 ，<br>C 17 ，C 37 ，C 38 ，C 39 ，C 40 ，C 46 ，<br>C 49 ，C 50 ，C 51 ）</td><td>開発のフェーズ：<br>第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：<br>高リン血症を有する血液透析患者を対象に，PA21 を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：<br>1) 観察期<br>治療期開始前に，被験者のスクリーニング期間を 2 週間設ける。<br>高リン血症治療薬を服用している場合は，観察期開始前に服用している高リン血症治療薬の用量を変更せずに観察期終了時まで投与を継続する。高リン血症治療薬を服用していない場合は，観察期間中も高リン血症治療薬を服用しない。<br>2) 治療期<br>PA21 を 1 日 3 回，毎食直前に 52 週間経口投与する。なお，観察期に服用していた高リン血症治療薬は服用を中止する。<br>(1) 開始用量<br>PA21 1 回 1.25 g, 1 日 3 回，毎食直前<br>(2) 用量調整範囲<br>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。また，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。<br>(3) 用量調整方法<br>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</td></tr>
</table>

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。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調整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，血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲に維持されるよう，用量調整基準（表 1）を参考として，用量の維持・増量又は減量を決定する。

用量の増量又は減量を行う場合は，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，1 回あたりの用量調整幅は 3.75 g とし，投与錠剤及び投与錠数は表 2 に従う。

表 1　用量調整基準

| 前回の週はじめの血清リン濃度 | PA21 |
|---|---|
| 6.1 mg/dL 以上 | 1 日 3.75 g 増量 |
| 3.5 mg/dL～6.0 mg/dL | 用量維持 |
| 3.4 mg/dL 以下 | 1 日 3.75 g 減量 |

表 2　投与錠剤及び投与錠数

| 1 日用量 | PA21 1.25 g 錠 | PA21 2.5 g 錠 | 1 回あたりの投与錠数 |
|---|---|---|---|
| 3.75 g/日 | 1 錠/回 | - | ◎ |
| 7.5 g/日 | - | 1 錠/回 | ● |
| 11.25 g/日 | 1 錠/回 | 1 錠/回 | ◎● |
| 15 g/日 | - | 2 錠/回 | ●● |

◎：1.25 g 錠　●：2.5 g 錠

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 目標症例数：52 週間投与例として 100 例
2) 同意取得症例数：181 例
3) 治療期移行症例数：161 例
4) 解析対象症例数：
 (1) Full Analysis Set　：160 例
 (2) Safety Set　：161 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，観察期開始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) 高リン血症治療薬を服用している場合，観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬の用量を変更しておらず，観察期開始時の週はじめの透析前血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上，かつ 10.0 mg/dL 以下の患者，又は高リン血症治療薬を服用していない場合，観察期開始前 4 週間以上未服薬であり，観察期開始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
 (3) 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) 観察期開始時（−2 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（−2 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））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 の治験に参加したことがあり，副作用により PA21 の投与を中止した患者
(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], [redacted]）
2) PA21 2.5 g 錠　：1 錠中に PA21 を 2.5 g（鉄（III）として 500 mg）含有する茶色のチュアブル錠
（Lot No. : [redacted], [redacted], [redacted]）
用法・用量：
PA21 1 回 1.25～5 g を 1 日 3 回，毎食直前に 52 週間経口投与する。

投与期間：
52 週間

評価基準：
1) 安全性に関する評価項目
・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，骨代謝関連検査）
・生理学的検査（血圧，脈拍数，体重）
・12 誘導心電図
2) 有効性に関する評価項目
・血清リン濃度
・補正血清カルシウム濃度
・Ca×P 積
・血清 intact-PTH 濃度

統計手法：
1) 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し，以下の解析を行う。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し，変色便を含む解析と含まない解析を行う。
(1) 有害事象及び副作用について，発現件数及び発現例数を求め，発現率を算出する。
(2) 有害事象及び副作用を全体，Primary SOC 及び PT に分類し，発現例数及び発現率を求める。発現時期別にも同様の解析を行う。さらに，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。
(3) 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，Kaplan-Meier 図を作成する。
(4) 臨床検査項目について，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。なお，フェリチンについては，要約統計量に加えて四分位点も算出する。また，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。
(5) 生理学的検査項目について，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。
2) 有効性
本治験の有効性に関する評価項目は血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積及び血清 intact-PTH 濃度とし，以下の解析を行う。
(1) 有効性評価項目について，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。
(2) 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，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。
(3) 血清リン濃度について，各評価時期における測定値を 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，分布を示す。

要約・結論：
1) 有効性の結果：
(1) 血清リン濃度の測定値は，0 週時 5.46±1.06 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時

4.84±1.01 mg/dL, 28 週時 5.02±0.94 mg/dL, 52 週時 4.89±0.97 mg/dL, 最終評価時 5.00±1.17 mg/dL であり，3 週時以降は 0 週時より低値で推移しており，かつ治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲で維持された。また，治療期における平均 1 日投与量及び平均 1 日投与錠数は，5.704±2.459 g/日及び 3.3±0.8 錠/日であった。最終評価時における 1 日投与量及び 1 日投与錠数は，6.328±3.038 g/日及び 3.4±1.1 錠/日であった。

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

(3) 補正血清カルシウム濃度は，0 週時 9.28±0.70 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 9.16±0.58 mg/dL, 28 週時 8.98±0.61 mg/dL, 52 週時 9.05±0.61 mg/dL 及び最終評価時 9.05±0.70 mg/dL であった。観察期に比較して治療期は低値であったが，大きな変動はなく推移した。

(4) Ca×P 積は，0 週時 50.00±10.81（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 43.63±9.40, 28 週時 44.34±8.78, 52 週時 43.55±9.12 及び最終評価時 44.40±11.03 であり，長期に亘って良好に維持された。

(5) 血清 intact-PTH 濃度は，0 週時 196.9±138.8 pg/mL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 209.2±128.7 pg/mL, 28 週時 252.7±142.5 pg/mL, 52 週時 259.9±147.7 pg/mL 及び最終評価時 251.6±151.4 pg/mL であった。また，中央値は，0 週時 178 pg/mL, 12 週時 190 pg/mL, 28 週時 227 pg/mL, 52 週時 231 pg/mL 及び最終評価時 220 pg/mL であった。

2) 安全性の結果：

(1) 有害事象発現率は 94.4%（152/161 例），副作用発現率は 32.9%（53/161 例）であった。

(2) 高頻度に認められた有害事象（発現率 5%以上）は，「鼻咽頭炎」59.6%, 「下痢」37.3%, 「挫傷」17.4%, 「処置による低血圧」9.3%, 「四肢痛」及び「擦過傷」各 8.7%, 「関節痛」及び「背部痛」各 7.5%,「胃腸炎」及び「創傷」各 6.2%, 「便秘」，「齲歯」，「湿疹」及び「シャント閉塞」各 5.6%, 「咽頭炎」5.0%であった。高頻度に認められた副作用（発現率 2%以上）は，「下痢」22.4%及び「便秘」2.5%であった。なお，「変色便」は有害事象，副作用ともに 5.0%であった。

(3) 副作用の程度別の発現状況は，「軽度」84 件，「中等度」8 件及び「高度」1 件であった。高度であった事象は，「イレウス」であった。中等度であった事象は，「下痢」6 件，「悪心」及び「胃腸の炎症」各 1 件であった。

(4) 特定の時期に有害事象発現率が高くなることはなかった。また，ほとんどの副作用は投与早期に発現しており，長期投与に伴い発現率が上昇することはなかった。

(5) 本治験において死亡した症例は，「胃腸出血」，「心室細動」及び「くも膜下出血」の 3 例であったが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(6) 死亡を除く重篤な有害事象は 27 例 38 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，「イレウス」1 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，15 例 16 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，「下痢」6 件，「痒疹」，「腹部不快感」，「胃腸の炎症」，「悪心」，「血清フェリチン増加」，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」各 1 件であった。

(8) 臨床検査において，フェリチンは，本薬の投与開始から 24 週時にかけ上昇傾向を認め，その後，顕著な変動なく推移した。TSAT は，本薬の投与開始から 2 週時まで上昇傾向を認め，その後一定の推移を示した。ヘモグロビンは，本薬の投与開始から 12 週時にかけ増加傾向を認め，その後一定の推移を示した。

(9) 臨床検査，生理学的検査及び 12 誘導心電図において，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 15 g/日の範囲で 52 週間投与した結果，血清リン濃度は治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値の範囲で推移し，長期に亘り安定した血清リン濃度低下作用が確認された。安全性に関しては，長期投与によって副作用発現率の上昇は認められず，長期投与時の忍容性が確認された。

報告書の日付：

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

### 表 2.7.6.13-2　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。
本治験は，本薬の長期投与による安全性を評価するために，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（厚生省薬務局審査課長通知薬審第 592 号平成 7 年 5 月 24 日付）に基づき，投与期間を 52 週間と設定した。

### 表 2.7.6.13-3　症例数設定の根拠

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」のガイドライン（薬審第 592 号（平成 7 年 5 月 24 日）課長通知）を参考に設定した。

## 表 2.7.6.13-4　観察・検査・評価スケジュール

（Source: 5.3.5.2.1, Table 9.5-1）

| 週数 | 観察期 | | | 治療期 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | -2 週 | -1 週 | 0 週 | 1 週 | 2 週 | 3 週 | 4 週 | 5 週 | 6 週 | 7 週 | 8 週 | 10 週 | 12 週 | 14 週 | 16 週 | 18 週 | 20 週 | 22 週 | 24 週 | 26 週 | 28 週 |
| 被験者同意 | ●[a)] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 適格性確認 | ● | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 一次登録 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 二次登録 | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬処方 | | | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |
| 服薬遵守状況 | | | | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |
| 血清リン濃度<br>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<br>血液凝固能検査 | | | ● | | | | | | | | | | ● | | | | | | | | ● |
| 骨代謝関連検査 | | | ● | | | | | | | | | | | | | | | | | | ● |
| 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, 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，−2, −1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 及び 52 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，−2, 0, 28 及び 52 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，−2, 0, 12, 28 及び 52 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) −2, 0, 28 及び 52 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

表 2.7.6.13-4　観察・検査・評価スケジュール

| 週数 | 治療期 | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30週 | 32週 | 34週 | 36週 | 38週 | 40週 | 42週 | 44週 | 46週 | 48週 | 50週 | 52週 | 中止時 |
| 治験薬処方 | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| 服薬遵守状況 | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |
| 血清リン濃度<br>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<br>血液凝固能検査 | | | | | | ● | | | | | | ● | ● |
| 骨代謝関連検査 | | | | | | | | | | | | ● | ● |
| 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，併用療法，食事療法確認 | ← | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |

b) アルブミンは，−2, −1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 及び 52 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，−2, 0, 28 及び 52 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，−2, 0, 12, 28 及び 52 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) −2, 0, 28 及び 52 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

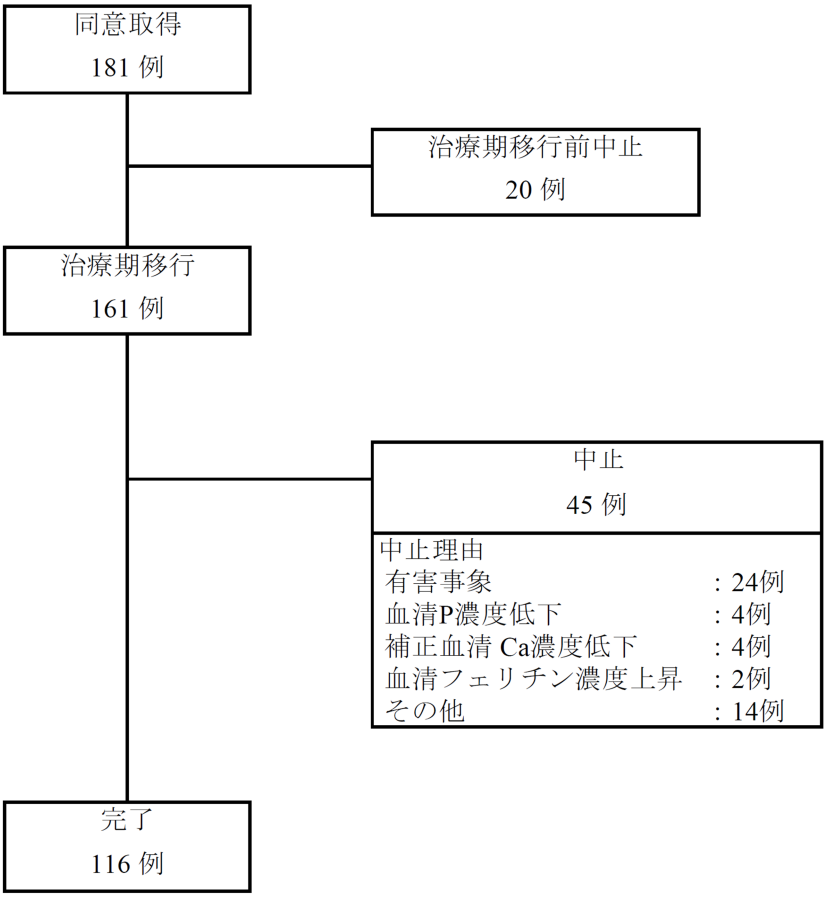



**図 2.7.6.13-1　症例の内訳**

（Source: 5.3.5.2.1, Figure 10.1-1）

**表 2.7.6.13-5　中止の有無及び中止理由**

（Source: 5.3.5.2.1, Table 10.1-1）

| Analysis Set | Category | n | % |
|---|---|---|---|
| All allocated subjects | --- | 161 | --- |
| Study completion | 完了 | 116 | 72.0 |
| | 中止 | 45 | 28.0 |
| Reason for discontinuation | 有害事象 | 24 | --- |
| | 血清 P 濃度上昇 | 0 | --- |
| | 血清 P 濃度低下 | 4 | --- |
| | 補正血清 Ca 濃度低下 | 4 | --- |
| | 血清フェリチン濃度上昇 | 2 | --- |
| | その他 | 14 | --- |
| | 被験者の申し出 | 8 | --- |
| | Hb, Ht の上昇 | 2 | --- |
| | Hb の上昇 | 1 | --- |
| | 肺炎 | 1 | --- |
| | 転居に伴う転院 | 1 | --- |
| | 血清 P 濃度及び鉄関連項目のコントロール状況 | 1 | --- |

### 表 2.7.6.13-6　解析対象集団

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.1-6）

| Analysis Set | Category | n | % |
|---|---|---|---|
| All allocated subjects | --- | 161 | --- |
| Full Analysis Set | Included | 160 | 99.4 |
| | Excluded | 1 | 0.6 |
| Safety Set | Included | 161 | 100.0 |
| | Excluded | 0 | 0.0 |

### 表 2.7.6.13-7　被験者背景～分布～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.2-1）

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| N | | 160 | --- |
| 性別 | 男性 | 113 | 70.6 |
| | 女性 | 47 | 29.4 |
| 原疾患 | 糖尿病性腎症 | 55 | --- |
| | 慢性糸球体腎炎 | 63 | --- |
| | 腎硬化症 | 16 | --- |
| | 多発性嚢胞腎 | 10 | --- |
| | 慢性腎盂腎炎 | 0 | --- |
| | その他 | 6 | --- |
| | 不明 | 11 | --- |
| 透析方法 | HD | 157 | 98.1 |
| | HDF | 3 | 1.9 |
| 年齢<br>（歳） | <65 | 109 | 68.1 |
| | 65≤ | 51 | 31.9 |
| 透析歴<br>（月） | <60 | 71 | 44.4 |
| | 60≤ | 89 | 55.6 |
| P<br>(mg/dL) | <3.5 | 3 | 1.9 |
| | 3.5≤　≤6 | 104 | 65.0 |
| | 6<　<8 | 52 | 32.5 |
| | 8≤ | 1 | 0.6 |
| Ca<br>(mg/dL) | <8.4 | 13 | 8.1 |
| | 8.4≤　≤10 | 127 | 79.4 |
| | 10< | 20 | 12.5 |
| Ca×P<br>(---) | <60.0 | 128 | 80.0 |
| | 60.0≤ | 32 | 20.0 |
| intact-PTH<br>(pg/mL) | <60 | 19 | 11.9 |
| | 60≤　≤240 | 91 | 56.9 |
| | 240< | 50 | 31.3 |

表 2.7.6.13-8　被験者背景～要約統計量～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.2-2）

| | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢（歳） | 160 | 58.5 | 11.1 | 21 | 61 | 83 |
| 透析歴（月） | 160 | 85.3 | 63.2 | 8 | 64 | 313 |
| ドライウェイト（kg） | 160 | 60.04 | 13.22 | 35.5 | 59.5 | 115.0 |
| P (mg/dL) | 160 | 5.46 | 1.06 | 3.3 | 5.4 | 9.5 |
| Ca (mg/dL) | 160 | 9.28 | 0.70 | 8.0 | 9.3 | 11.7 |
| Ca×P (---) | 160 | 50.00 | 10.81 | 26.4 | 49.6 | 84.6 |
| intact-PTH (pg/mL) | 160 | 196.9 | 138.8 | 5 | 178 | 1130 |

表 2.7.6.13-9　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.2-3）

| N | 160 | |
|---|---|---|
| Generic name | n | % |
| 沈降炭酸カルシウム | 125 | 78.1 |
| セベラマー塩酸塩 | 18 | 11.3 |
| 炭酸ランタン水和物 | 70 | 43.8 |
| ビキサロマー | 8 | 5.0 |

表 2.7.6.13-10　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳（組み合わせ）～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.2-4）

| N | 160 | |
|---|---|---|
| Generic name | n | % |
| 沈降炭酸カルシウム | 67 | 41.9 |
| セベラマー塩酸塩 | 7 | 4.4 |
| 炭酸ランタン水和物 | 24 | 15.0 |
| 沈降炭酸カルシウム + セベラマー塩酸塩 | 10 | 6.3 |
| 沈降炭酸カルシウム + 炭酸ランタン水和物 | 42 | 26.3 |
| 沈降炭酸カルシウム + ビキサロマー | 3 | 1.9 |
| セベラマー塩酸塩 + ビキサロマー | 1 | 0.6 |
| 炭酸ランタン水和物 + ビキサロマー | 1 | 0.6 |
| 沈降炭酸カルシウム + 炭酸ランタン水和物 + ビキサロマー | 3 | 1.9 |
| なし | 2 | 1.3 |

表 2.7.6.13-11　投与期間～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.3-1）

Unit: days

| N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| 160 | 300.8 | 116.2 | 7 | 365 | 366 |

表 2.7.6.13-12　服薬状況～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.3-2）

| N | 90%≤ | | 75%≤ <90% | | <75% | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| 160 | 150 | 93.8 | 8 | 5.0 | 2 | 1.3 |

表 2.7.6.13-13　平均 1 日投与量～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.3-3）

Unit: g/day

| N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| 160 | 5.704 | 2.459 | 3.75 | 4.63 | 13.50 |

表 2.7.6.13-14　1 日投与量の推移～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.3-4）

Unit: g/day

| Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 160 | 3.750 | 0.000 | 3.75 | 3.75 | 3.75 |
| 2 | 158 | 3.750 | 0.000 | 3.75 | 3.75 | 3.75 |
| 3 | 158 | 4.818 | 1.698 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| 4 | 154 | 5.138 | 1.817 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| 5 | 153 | 5.564 | 2.512 | 3.75 | 3.75 | 11.25 |
| 6 | 152 | 5.724 | 2.659 | 3.75 | 3.75 | 11.25 |
| 7 | 150 | 5.950 | 3.016 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 8 | 148 | 6.081 | 3.197 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 10 | 146 | 6.113 | 3.267 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 12 | 144 | 6.068 | 3.259 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 14 | 142 | 6.048 | 3.277 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 16 | 141 | 6.090 | 3.218 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 18 | 141 | 6.117 | 3.182 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 20 | 137 | 6.022 | 3.096 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 22 | 135 | 6.056 | 3.174 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 24 | 132 | 6.051 | 3.165 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 26 | 128 | 6.006 | 3.134 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 28 | 127 | 5.965 | 3.075 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 30 | 125 | 5.970 | 3.090 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 32 | 124 | 5.988 | 3.096 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 34 | 124 | 6.079 | 3.084 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 36 | 123 | 6.006 | 3.065 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 38 | 123 | 6.098 | 3.052 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 40 | 123 | 6.280 | 3.093 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| 42 | 122 | 6.270 | 3.066 | 3.75 | 5.63 | 15.00 |
| 44 | 120 | 6.344 | 3.028 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| 46 | 120 | 6.375 | 3.020 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| 48 | 118 | 6.356 | 2.922 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| 50 | 118 | 6.324 | 2.970 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| 52 | 117 | 6.314 | 2.981 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| Endpoint | 160 | 6.328 | 3.038 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |

表 2.7.6.13-15　平均 1 日投与錠数～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.3-5）
Unit: tablets/day

| N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| 160 | 3.3 | 0.8 | 3 | 3 | 6 |

表 2.7.6.13-16　平均 1 日投与錠数の推移～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.3-6）
Unit: tablets/day

| Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 160 | 3.0 | 0.0 | 3 | 3 | 3 |
| 2 | 158 | 3.0 | 0.0 | 3 | 3 | 3 |
| 3 | 158 | 3.0 | 0.0 | 3 | 3 | 3 |
| 4 | 154 | 3.0 | 0.0 | 3 | 3 | 3 |
| 5 | 153 | 3.3 | 0.9 | 3 | 3 | 6 |
| 6 | 152 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 7 | 150 | 3.4 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |
| 8 | 148 | 3.5 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |
| 10 | 146 | 3.5 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |
| 12 | 144 | 3.4 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |
| 14 | 142 | 3.4 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |
| 16 | 141 | 3.4 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |
| 18 | 141 | 3.4 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |
| 20 | 137 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 22 | 135 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 24 | 132 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 26 | 128 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 28 | 127 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 30 | 125 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 32 | 124 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 34 | 124 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 36 | 123 | 3.3 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 38 | 123 | 3.3 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 40 | 123 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 42 | 122 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 44 | 120 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 46 | 120 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 48 | 118 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 50 | 118 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| 52 | 117 | 3.4 | 1.0 | 3 | 3 | 6 |
| Endpoint | 160 | 3.4 | 1.1 | 3 | 3 | 6 |

表 2.7.6.13-17　1 日投与量の分布～FAS

（Source: 5.3.5.2.1, Table 14.1-11）

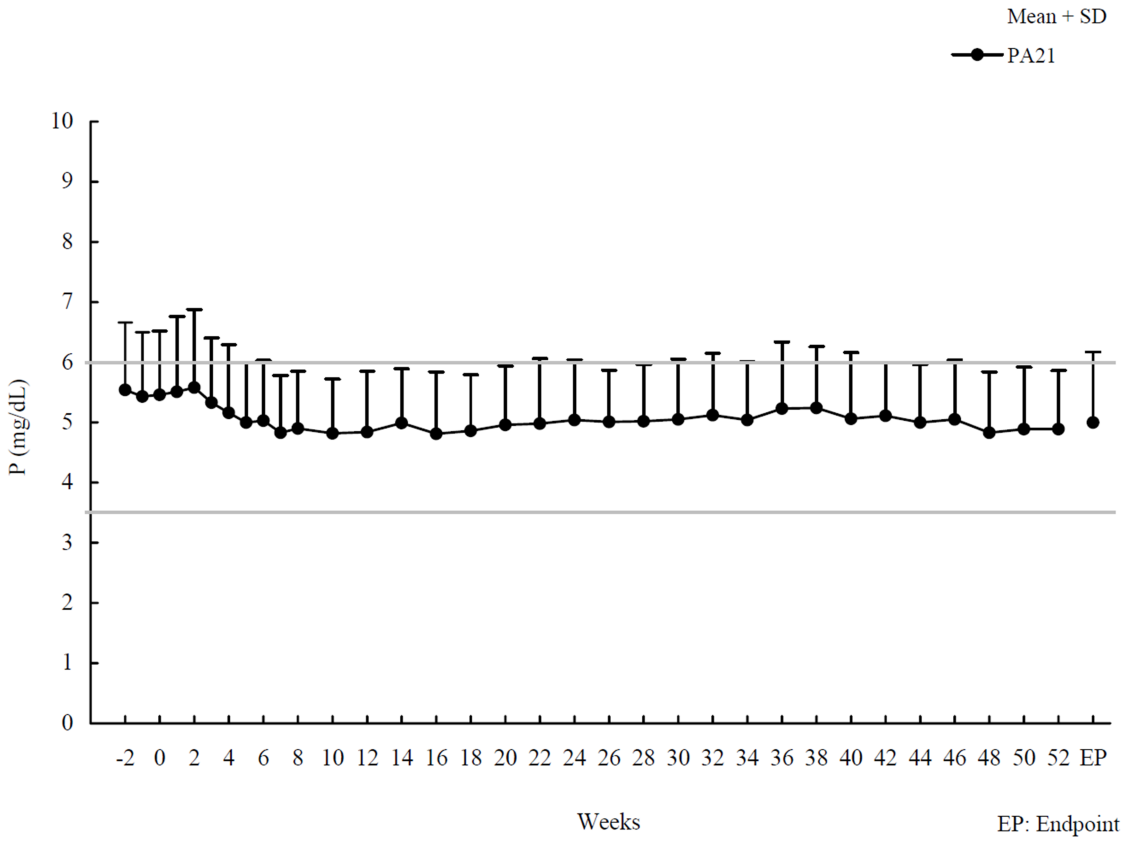
| Daily dose (g/day) | N | 3.75 | | 7.5 | | 11.25 | | 15 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Weeks | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 1 | 160 | 160 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 2 | 158 | 158 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 3 | 158 | 113 | 71.5 | 45 | 28.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 4 | 154 | 97 | 63.0 | 57 | 37.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 5 | 153 | 94 | 61.4 | 44 | 28.8 | 15 | 9.8 | 0 | 0.0 |
| 6 | 152 | 91 | 59.9 | 42 | 27.6 | 19 | 12.5 | 0 | 0.0 |
| 7 | 150 | 88 | 58.7 | 40 | 26.7 | 18 | 12.0 | 4 | 2.7 |
| 8 | 148 | 86 | 58.1 | 38 | 25.7 | 18 | 12.2 | 6 | 4.1 |
| 10 | 146 | 85 | 58.2 | 37 | 25.3 | 17 | 11.6 | 7 | 4.8 |
| 12 | 144 | 84 | 58.3 | 39 | 27.1 | 13 | 9.0 | 8 | 5.6 |
| 14 | 142 | 84 | 59.2 | 37 | 26.1 | 13 | 9.2 | 8 | 5.6 |
| 16 | 141 | 81 | 57.4 | 39 | 27.7 | 14 | 9.9 | 7 | 5.0 |
| 18 | 141 | 79 | 56.0 | 42 | 29.8 | 13 | 9.2 | 7 | 5.0 |
| 20 | 137 | 78 | 56.9 | 41 | 29.9 | 12 | 8.8 | 6 | 4.4 |
| 22 | 135 | 77 | 57.0 | 40 | 29.6 | 11 | 8.1 | 7 | 5.2 |
| 24 | 132 | 75 | 56.8 | 40 | 30.3 | 10 | 7.6 | 7 | 5.3 |
| 26 | 128 | 73 | 57.0 | 40 | 31.3 | 8 | 6.3 | 7 | 5.5 |
| 28 | 127 | 73 | 57.5 | 39 | 30.7 | 9 | 7.1 | 6 | 4.7 |
| 30 | 125 | 72 | 57.6 | 38 | 30.4 | 9 | 7.2 | 6 | 4.8 |
| 32 | 124 | 71 | 57.3 | 38 | 30.6 | 9 | 7.3 | 6 | 4.8 |
| 34 | 124 | 68 | 54.8 | 41 | 33.1 | 9 | 7.3 | 6 | 4.8 |
| 36 | 123 | 69 | 56.1 | 40 | 32.5 | 8 | 6.5 | 6 | 4.9 |
| 38 | 123 | 66 | 53.7 | 43 | 35.0 | 8 | 6.5 | 6 | 4.9 |
| 40 | 123 | 62 | 50.4 | 45 | 36.6 | 10 | 8.1 | 6 | 4.9 |
| 42 | 122 | 61 | 50.0 | 46 | 37.7 | 9 | 7.4 | 6 | 4.9 |
| 44 | 120 | 58 | 48.3 | 46 | 38.3 | 11 | 9.2 | 5 | 4.2 |
| 46 | 120 | 57 | 47.5 | 47 | 39.2 | 11 | 9.2 | 5 | 4.2 |
| 48 | 118 | 55 | 46.6 | 48 | 40.7 | 11 | 9.3 | 4 | 3.4 |
| 50 | 118 | 57 | 48.3 | 45 | 38.1 | 12 | 10.2 | 4 | 3.4 |
| 52 | 117 | 57 | 48.7 | 44 | 37.6 | 12 | 10.3 | 4 | 3.4 |
| Endpoint | 160 | 79 | 49.4 | 58 | 36.3 | 17 | 10.6 | 6 | 3.8 |

表 2.7.6.13-18　血清リン濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.4-1）

Unit: mg/dL

| Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max | Two-Sided 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| -2 | 160 | 5.54 | 1.12 | 3.6 | 5.4 | 9.5 | 5.37 | 5.72 |
| -1 | 160 | 5.43 | 1.07 | 3.4 | 5.3 | 10.8 | 5.26 | 5.59 |
| 0 | 160 | 5.46 | 1.06 | 3.3 | 5.4 | 9.5 | 5.30 | 5.63 |
| 1 | 160 | 5.51 | 1.25 | 3.1 | 5.5 | 10.2 | 5.32 | 5.71 |
| 2 | 158 | 5.58 | 1.30 | 2.9 | 5.4 | 9.6 | 5.37 | 5.78 |
| 3 | 155 | 5.33 | 1.07 | 3.2 | 5.3 | 8.9 | 5.16 | 5.50 |
| 4 | 154 | 5.16 | 1.13 | 2.8 | 5.1 | 9.6 | 4.98 | 5.34 |
| 5 | 152 | 5.00 | 0.99 | 2.4 | 5.0 | 8.3 | 4.84 | 5.16 |
| 6 | 150 | 5.03 | 1.00 | 2.5 | 4.9 | 7.6 | 4.87 | 5.19 |
| 7 | 149 | 4.83 | 0.95 | 2.6 | 4.9 | 7.7 | 4.68 | 4.99 |
| 8 | 146 | 4.90 | 0.95 | 2.9 | 4.9 | 7.5 | 4.74 | 5.05 |
| 10 | 145 | 4.82 | 0.90 | 2.8 | 4.8 | 7.2 | 4.68 | 4.97 |
| 12 | 142 | 4.84 | 1.01 | 2.5 | 4.8 | 7.9 | 4.67 | 5.01 |
| 14 | 141 | 4.99 | 0.90 | 3.1 | 5.0 | 7.4 | 4.84 | 5.14 |
| 16 | 141 | 4.81 | 1.03 | 2.8 | 4.8 | 8.5 | 4.64 | 4.98 |
| 18 | 140 | 4.86 | 0.93 | 2.8 | 4.8 | 7.8 | 4.71 | 5.02 |
| 20 | 135 | 4.96 | 0.98 | 3.0 | 4.9 | 8.7 | 4.79 | 5.13 |
| 22 | 133 | 4.98 | 1.08 | 2.4 | 4.9 | 8.2 | 4.79 | 5.16 |
| 24 | 128 | 5.04 | 1.00 | 2.2 | 5.0 | 7.7 | 4.87 | 5.22 |
| 26 | 127 | 5.01 | 0.86 | 2.8 | 5.0 | 7.7 | 4.86 | 5.16 |
| 28 | 126 | 5.02 | 0.94 | 2.9 | 4.9 | 8.3 | 4.86 | 5.19 |
| 30 | 125 | 5.05 | 1.00 | 3.3 | 5.0 | 7.7 | 4.87 | 5.23 |
| 32 | 124 | 5.12 | 1.03 | 3.0 | 5.1 | 8.3 | 4.94 | 5.30 |
| 34 | 122 | 5.04 | 0.97 | 2.9 | 5.0 | 8.3 | 4.86 | 5.21 |
| 36 | 121 | 5.23 | 1.11 | 2.7 | 5.3 | 8.5 | 5.03 | 5.43 |
| 38 | 123 | 5.24 | 1.02 | 3.0 | 5.1 | 9.5 | 5.06 | 5.43 |
| 40 | 122 | 5.06 | 1.10 | 2.9 | 4.9 | 10.7 | 4.86 | 5.26 |
| 42 | 121 | 5.11 | 0.88 | 3.1 | 5.1 | 7.4 | 4.95 | 5.27 |
| 44 | 120 | 5.00 | 0.96 | 3.1 | 5.0 | 7.4 | 4.82 | 5.17 |
| 46 | 119 | 5.05 | 0.99 | 2.8 | 5.0 | 8.0 | 4.87 | 5.23 |
| 48 | 118 | 4.83 | 1.01 | 2.9 | 4.8 | 9.0 | 4.65 | 5.01 |
| 50 | 117 | 4.89 | 1.03 | 2.7 | 4.8 | 7.9 | 4.70 | 5.08 |
| 52 | 116 | 4.89 | 0.97 | 3.1 | 4.9 | 7.5 | 4.72 | 5.07 |
| Endpoint | 160 | 5.00 | 1.17 | 2.4 | 4.9 | 10.2 | 4.81 | 5.18 |




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

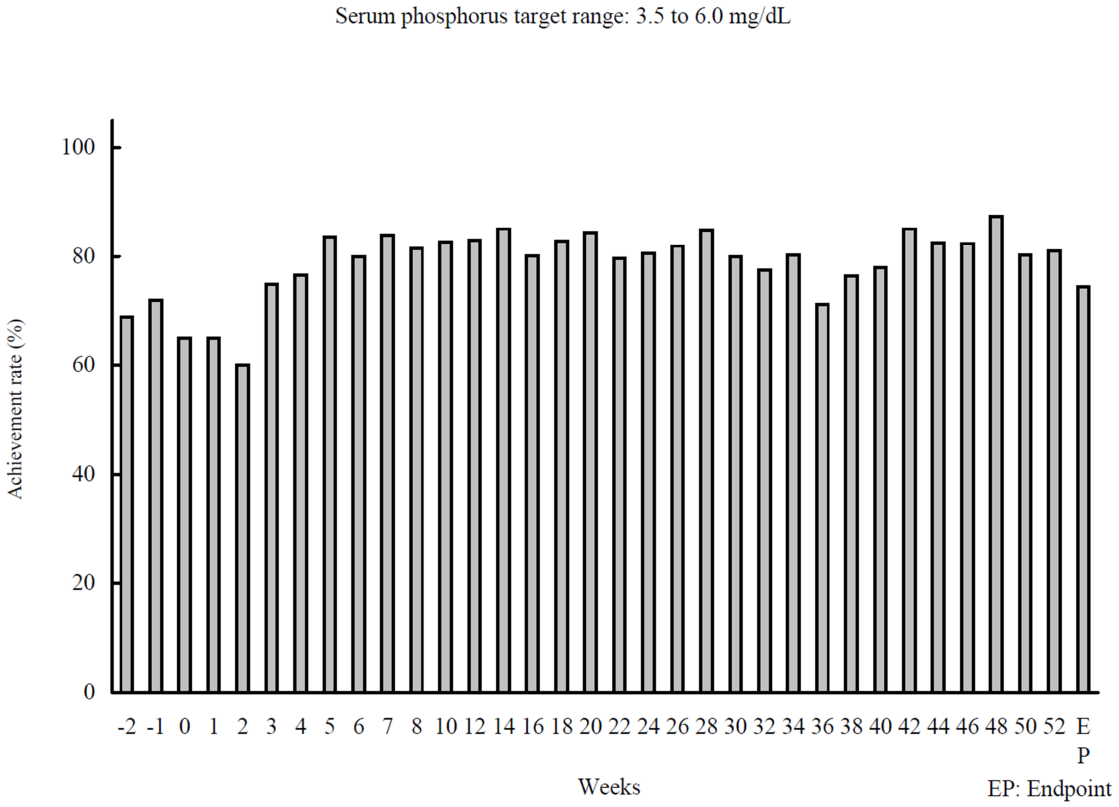
図 2.7.6.13-2　血清リン濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.1, Figure 11.4-1）

表 2.7.6.13-19　血清リン濃度の目標達成率

（Source: 5.3.5.2.1, Table 11.4-2）

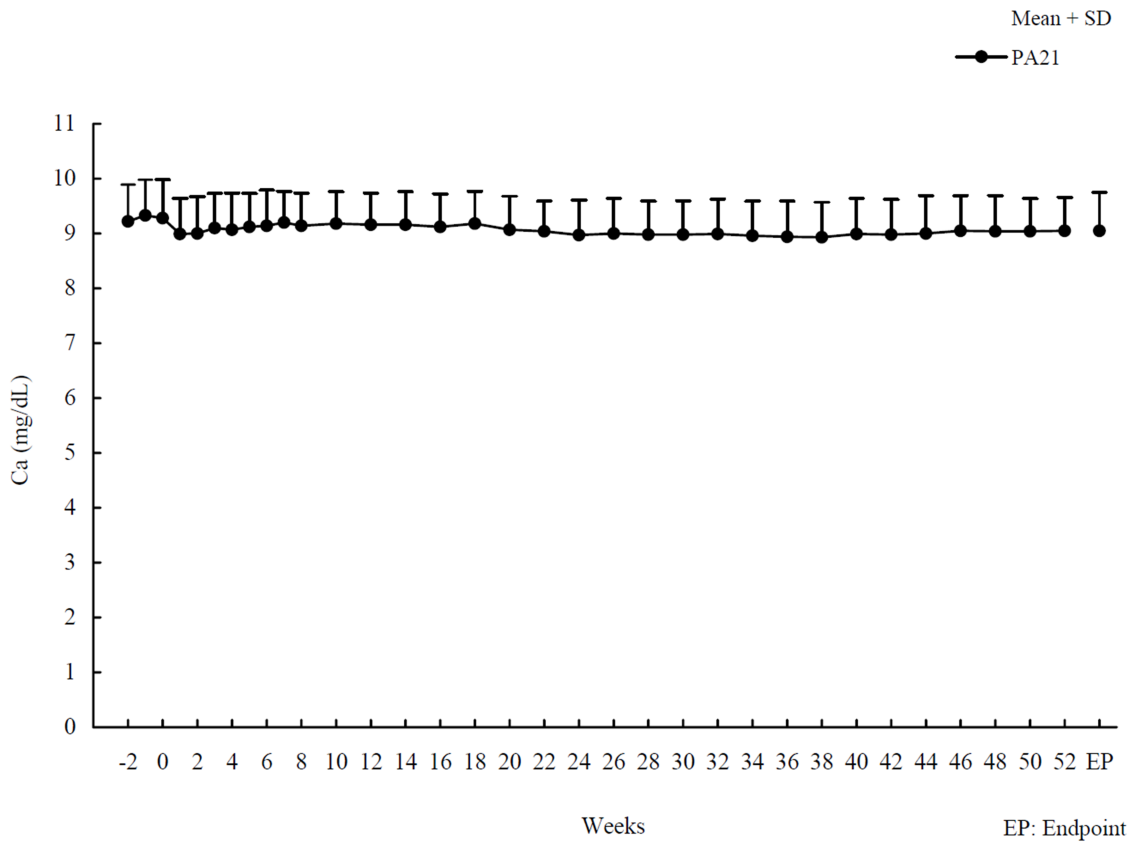
| Weeks | N | P (mg/dL) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <3.5 | | 3.5≤ ≤6.0 | | | | 6.0< | |
| | | n | % | n | % | Two-Sided 95% Confidence Interval | | n | % |
| -2 | 160 | 0 | 0.0 | 110 | 68.8 | 61.0 | 75.8 | 50 | 31.3 |
| -1 | 160 | 1 | 0.6 | 115 | 71.9 | 64.2 | 78.7 | 44 | 27.5 |
| 0 | 160 | 3 | 1.9 | 104 | 65.0 | 57.1 | 72.4 | 53 | 33.1 |
| 1 | 160 | 7 | 4.4 | 104 | 65.0 | 57.1 | 72.4 | 49 | 30.6 |
| 2 | 158 | 8 | 5.1 | 95 | 60.1 | 52.0 | 67.8 | 55 | 34.8 |
| 3 | 155 | 3 | 1.9 | 116 | 74.8 | 67.2 | 81.5 | 36 | 23.2 |
| 4 | 154 | 7 | 4.5 | 118 | 76.6 | 69.1 | 83.1 | 29 | 18.8 |
| 5 | 152 | 8 | 5.3 | 127 | 83.6 | 76.7 | 89.1 | 17 | 11.2 |
| 6 | 150 | 5 | 3.3 | 120 | 80.0 | 72.7 | 86.1 | 25 | 16.7 |
| 7 | 149 | 8 | 5.4 | 125 | 83.9 | 77.0 | 89.4 | 16 | 10.7 |
| 8 | 146 | 12 | 8.2 | 119 | 81.5 | 74.2 | 87.4 | 15 | 10.3 |
| 10 | 145 | 9 | 6.2 | 120 | 82.8 | 75.6 | 88.5 | 16 | 11.0 |
| 12 | 142 | 8 | 5.6 | 118 | 83.1 | 75.9 | 88.9 | 16 | 11.3 |
| 14 | 141 | 5 | 3.5 | 120 | 85.1 | 78.1 | 90.5 | 16 | 11.3 |
| 16 | 141 | 10 | 7.1 | 113 | 80.1 | 72.6 | 86.4 | 18 | 12.8 |
| 18 | 140 | 10 | 7.1 | 116 | 82.9 | 75.6 | 88.7 | 14 | 10.0 |
| 20 | 135 | 5 | 3.7 | 114 | 84.4 | 77.2 | 90.1 | 16 | 11.9 |
| 22 | 133 | 6 | 4.5 | 106 | 79.7 | 71.9 | 86.2 | 21 | 15.8 |
| 24 | 128 | 5 | 3.9 | 103 | 80.5 | 72.5 | 86.9 | 20 | 15.6 |
| 26 | 127 | 5 | 3.9 | 104 | 81.9 | 74.1 | 88.2 | 18 | 14.2 |
| 28 | 126 | 5 | 4.0 | 107 | 84.9 | 77.5 | 90.7 | 14 | 11.1 |
| 30 | 125 | 5 | 4.0 | 100 | 80.0 | 71.9 | 86.6 | 20 | 16.0 |
| 32 | 124 | 6 | 4.8 | 96 | 77.4 | 69.0 | 84.4 | 22 | 17.7 |
| 34 | 122 | 7 | 5.7 | 98 | 80.3 | 72.2 | 87.0 | 17 | 13.9 |
| 36 | 121 | 5 | 4.1 | 86 | 71.1 | 62.1 | 79.0 | 30 | 24.8 |
| 38 | 123 | 3 | 2.4 | 94 | 76.4 | 67.9 | 83.6 | 26 | 21.1 |
| 40 | 122 | 4 | 3.3 | 95 | 77.9 | 69.5 | 84.9 | 23 | 18.9 |
| 42 | 121 | 2 | 1.7 | 103 | 85.1 | 77.5 | 90.9 | 16 | 13.2 |
| 44 | 120 | 5 | 4.2 | 99 | 82.5 | 74.5 | 88.8 | 16 | 13.3 |
| 46 | 119 | 4 | 3.4 | 98 | 82.4 | 74.3 | 88.7 | 17 | 14.3 |
| 48 | 118 | 6 | 5.1 | 103 | 87.3 | 79.9 | 92.7 | 9 | 7.6 |
| 50 | 117 | 8 | 6.8 | 94 | 80.3 | 72.0 | 87.1 | 15 | 12.8 |
| 52 | 116 | 6 | 5.2 | 94 | 81.0 | 72.7 | 87.7 | 16 | 13.8 |
| Endpoint | 160 | 11 | 6.9 | 119 | 74.4 | 66.9 | 80.9 | 30 | 18.8 |




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

図 2.7.6.13-3　血清リン濃度の目標達成率

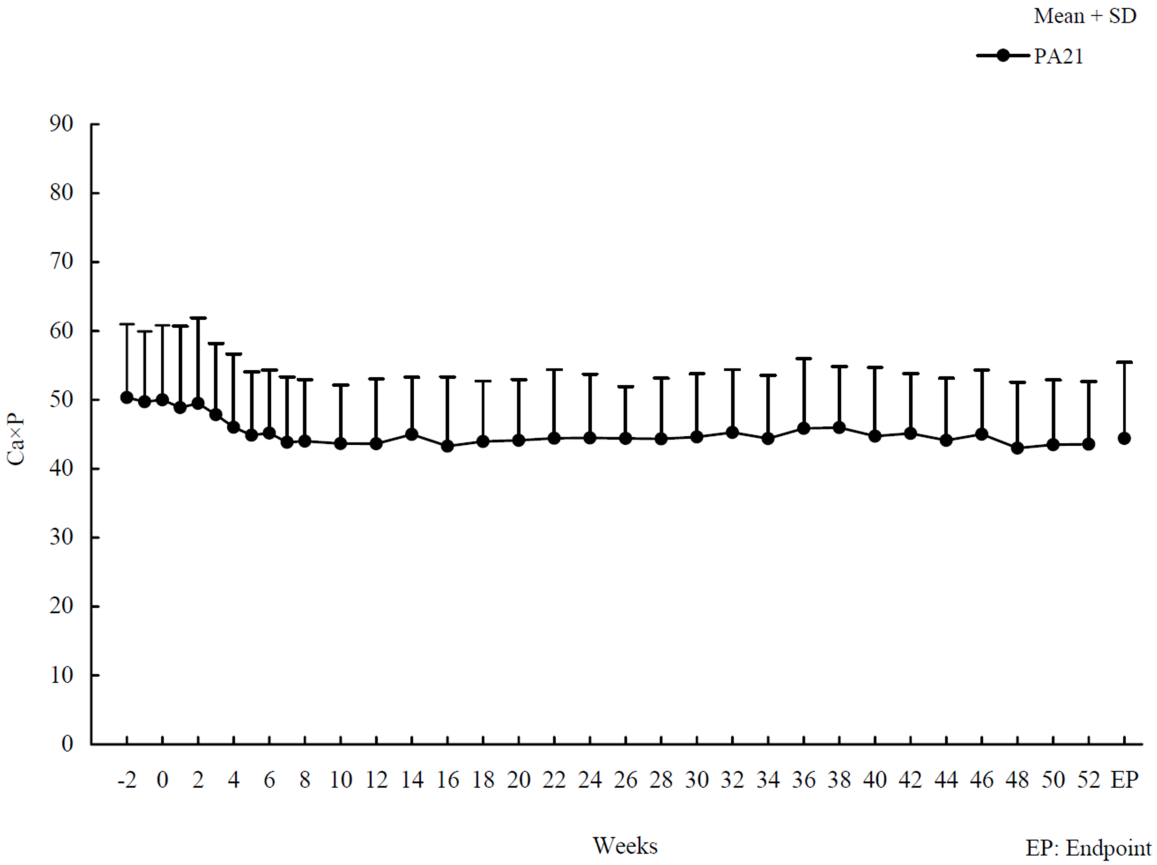
（Source: 5.3.5.2.1, Figure 11.4-2）




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

図 2.7.6.13-4　補正血清カルシウム濃度の推移

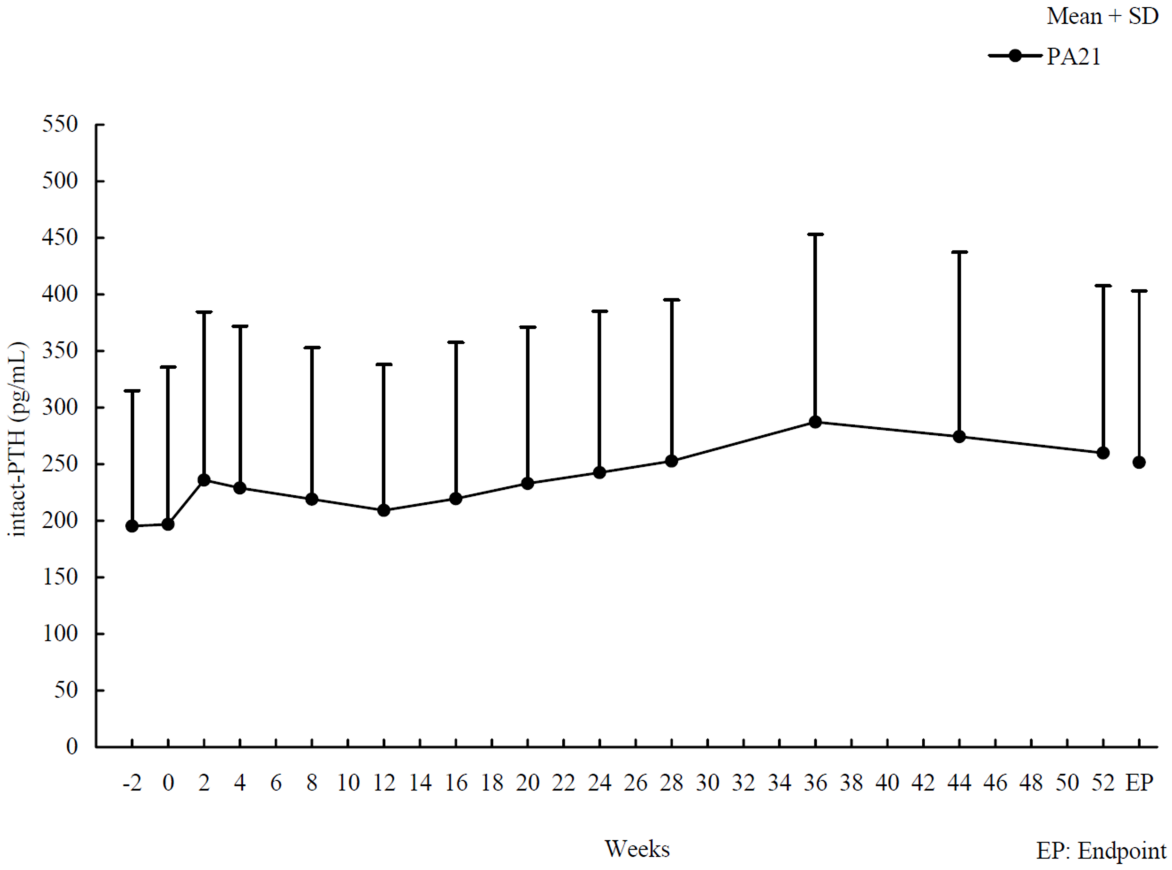
（Source: 5.3.5.2.1, Figure 11.4-3）




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

図 2.7.6.13-5　Ca×P 積の推移

（Source: 5.3.5.2.1, Figure 11.4-4）




| Weeks | -2 | 0 | 2 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 36 | 44 | 52 | Endpoint |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 160 | 160 | 158 | 154 | 146 | 142 | 141 | 135 | 128 | 126 | 121 | 120 | 116 | 158 |

図 2.7.6.13-6　血清 intact-PTH 濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.1, Figure 11.4-5）

表 2.7.6.13-20　有害事象及び副作用の発現率

（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.2-1）

| Type of adverse event | N | Number of events | n | Incidence rate (%) |
|---|---|---|---|---|
| Adverse event | 161 | 972 | 152 | 94.4 |
| Adverse drug reaction | 161 | 93 | 53 | 32.9 |

※本薬の有効成分に由来する着色事象（舌変色）を含む集計結果である。

## 表 2.7.6.13-21　有害事象及び副作用の発現状況

（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.2-2）

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 161 | | 161 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| Total | 152 | 94.4 | 53 | 32.9 |
| 感染症および寄生虫症 | 109 | 67.7 | 0 | 0.0 |
| 鼻咽頭炎 | 96 | 59.6 | 0 | 0.0 |
| 胃腸炎 | 10 | 6.2 | 0 | 0.0 |
| 咽頭炎 | 8 | 5.0 | 0 | 0.0 |
| 歯周炎 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| インフルエンザ | 5 | 3.1 | 0 | 0.0 |
| 毛包炎 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 鼻炎 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 口腔ヘルペス | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 膀胱炎 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 歯肉炎 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 皮下組織膿瘍 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 尿路感染 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 腎嚢胞感染 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 気管支炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 気管支肺炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 蜂巣炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 帯状疱疹 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 外耳炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 肺炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 腎盂腎炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 副鼻腔炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 皮膚感染 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 足部白癬 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 穿刺部位膿瘍 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 眼瞼毛包炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 感染性腸炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| ウイルス性腸炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 化膿 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 手白癬 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血管穿刺部位感染 | 1 | 0.6 | 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 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 脂肪腫 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 肺の悪性新生物 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 貧血 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 溶血性貧血 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| リンパ節炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 脾臓病変 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.13-21　有害事象及び副作用の発現状況

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 161 | | 161 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| 免疫系障害 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 季節性アレルギー | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 薬物過敏症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 代謝および栄養障害 | 7 | 4.3 | 0 | 0.0 |
| 高尿酸血症 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 低カルシウム血症 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 低血糖症 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 脱水 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 精神障害 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 不眠症 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 神経系障害 | 21 | 13.0 | 0 | 0.0 |
| 頭痛 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 下肢静止不能症候群 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 脳梗塞 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 感覚鈍麻 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| くも膜下出血 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 意識変容状態 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 頚髄症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 浮動性めまい | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 体位性めまい | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 神経根障害 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 緊張性頭痛 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 一過性脳虚血発作 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 第 7 脳神経麻痺 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 頚動脈硬化症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 眼障害 | 23 | 14.3 | 0 | 0.0 |
| 結膜炎 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| アレルギー性結膜炎 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 眼瞼炎 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 結膜出血 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 眼精疲労 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 白内障 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 乱視 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 霰粒腫 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 複視 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 緑内障 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 眼充血 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 網膜出血 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 硝子体出血 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 眼そう痒症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 瞼裂斑炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 黄斑線維症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.13-21　有害事象及び副作用の発現状況

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 161 | | 161 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| 耳および迷路障害 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 頭位性回転性めまい | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 心臓障害 | 12 | 7.5 | 0 | 0.0 |
| 狭心症 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| うっ血性心不全 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 不整脈 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 冠動脈硬化症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 第一度房室ブロック | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 左脚ブロック | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 右脚ブロック | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 上室性期外収縮 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 上室性頻脈 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 頻脈 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 心室細動 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血管障害 | 15 | 9.3 | 0 | 0.0 |
| 高血圧 | 7 | 4.3 | 0 | 0.0 |
| 血腫 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 低血圧 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 血栓性静脈炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 静脈狭窄 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 末梢動脈瘤 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 17 | 10.6 | 0 | 0.0 |
| 口腔咽頭痛 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| アレルギー性鼻炎 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 咳嗽 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 鼻出血 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 呼吸困難 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| しゃっくり | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血管運動性鼻炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 上気道の炎症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 口腔咽頭不快感 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 胃腸障害 | 92 | 57.1 | 48 | 29.8 |
| 下痢 | 60 | 37.3 | 36 | 22.4 |
| 便秘 | 9 | 5.6 | 4 | 2.5 |
| 齲歯 | 9 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| 嘔吐 | 7 | 4.3 | 1 | 0.6 |
| 腹部不快感 | 6 | 3.7 | 3 | 1.9 |
| 腹痛 | 5 | 3.1 | 1 | 0.6 |
| 痔核 | 5 | 3.1 | 0 | 0.0 |
| 悪心 | 4 | 2.5 | 1 | 0.6 |
| 口内炎 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 | 1.2 | 1 | 0.6 |
| 歯周病 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.13-21　有害事象及び副作用の発現状況

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 161 | | 161 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| 大腸ポリープ | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 排便回数増加 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| イレウス | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| 舌変色 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| 胃腸の炎症 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| 下腹部痛 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 口唇炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 口内乾燥 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 消化不良 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 胃炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 胃腸出血 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 口腔内不快感 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 肛門周囲炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 痔出血 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 肝胆道系障害 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 胆道仙痛 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 脂肪肝 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 過形成性胆嚢症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 肝障害 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 47 | 29.2 | 2 | 1.2 |
| 湿疹 | 9 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| 接触性皮膚炎 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| 皮下出血 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| 皮膚剥脱 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| そう痒症 | 4 | 2.5 | 1 | 0.6 |
| 紅斑 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 発疹 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 皮膚嚢腫 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 薬疹 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 過角化 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 皮膚亀裂 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 痒疹 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| 紅色汗疹 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 嵌入爪 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 皮膚硬化症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 皮膚潰瘍 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 蕁麻疹 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 全身性そう痒症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.13-21　有害事象及び副作用の発現状況

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 161 | | 161 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 56 | 34.8 | 0 | 0.0 |
| 四肢痛 | 14 | 8.7 | 0 | 0.0 |
| 関節痛 | 12 | 7.5 | 0 | 0.0 |
| 背部痛 | 12 | 7.5 | 0 | 0.0 |
| 筋痙縮 | 7 | 4.3 | 0 | 0.0 |
| 筋骨格痛 | 7 | 4.3 | 0 | 0.0 |
| 筋肉痛 | 7 | 4.3 | 0 | 0.0 |
| 頚部痛 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 関節炎 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 変形性関節症 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 側腹部痛 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 出血性関節症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 顎骨嚢胞 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 関節腫脹 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 結節性変形性関節症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 変形性脊椎症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 腱鞘炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 筋骨格硬直 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 椎間板障害 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 腎および尿路障害 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| 血尿 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 腎嚢胞出血 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 尿路結石 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 萎縮性外陰腟炎 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 女性化乳房 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 25 | 15.5 | 0 | 0.0 |
| 穿刺部位疼痛 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| 発熱 | 5 | 3.1 | 0 | 0.0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 5 | 3.1 | 0 | 0.0 |
| 胸痛 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 末梢性浮腫 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 胸部不快感 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 倦怠感 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 腫瘤 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 口渇 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 21 | 13.0 | 7 | 4.3 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 | 3.1 | 1 | 0.6 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 血清フェリチン増加 | 3 | 1.9 | 3 | 1.9 |
| 血中カリウム増加 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| C-反応性蛋白増加 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.13-21　有害事象及び副作用の発現状況

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 161 | | 161 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 血中鉄増加 | 2 | 1.2 | 2 | 1.2 |
| 血中酸性ホスファターゼ増加 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| 心電図 QT 延長 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| ヘモグロビン増加 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| ビタミン E 増加 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血圧低下 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血中尿酸増加 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血小板凝集亢進 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 白血球数増加 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 73 | 45.3 | 0 | 0.0 |
| 挫傷 | 28 | 17.4 | 0 | 0.0 |
| 処置による低血圧 | 15 | 9.3 | 0 | 0.0 |
| 擦過傷 | 14 | 8.7 | 0 | 0.0 |
| 創傷 | 10 | 6.2 | 0 | 0.0 |
| シャント閉塞 | 9 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| シャント狭窄 | 7 | 4.3 | 0 | 0.0 |
| シャント機能不全 | 6 | 3.7 | 0 | 0.0 |
| 靭帯捻挫 | 4 | 2.5 | 0 | 0.0 |
| 皮下血腫 | 3 | 1.9 | 0 | 0.0 |
| 動物咬傷 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 肋骨骨折 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 熱傷 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 関節損傷 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 四肢損傷 | 2 | 1.2 | 0 | 0.0 |
| 動物による引っかき傷 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 節足動物刺傷 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 凍瘡 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 転倒 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 足骨折 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 裂傷 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 外傷性血腫 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 血管処置合併症 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 上肢骨折 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 眼窩周囲挫傷 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| シャント瘤 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 処置による疼痛 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 爪損傷 | 1 | 0.6 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.13-22　死亡及び重篤な有害事象の叙述

1) 被験者識別コード：C 02

- 性別：男性
- 年齢：57 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：腎梗塞
- 既往歴：急性根尖性歯周炎，出血性胃潰瘍，うっ血性心不全，胸腹部大動脈瘤，全身性湿疹
- 合併症：高カリウム血症，腎性貧血，腎結石，高血圧，透析時低血圧
- 併用薬剤：
  ディオバン（内），カルブロック（内），ヘパリンナトリウム（注），生理食塩液（注），ヒシヨード（外），メインテート（内），エポジン注 750（注）
- その他の有害事象：鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：胃腸出血
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 重篤な有害事象発現の経緯：
  投与57日目　深夜[redacted]病院にて死亡との連絡あり。
  投与58日目　[redacted]病院 Dr へ TEL 確認。投与56日目夜路上で吐血して倒れる。救急車要請。救急車の中で心肺停止となる。22 時 23 分[redacted]病院到着。蘇生処置するも 投与57日目 0 時 28 分死亡確認。消化管出血だろうとのこと。
- 処置：治験薬の中止，二次救命処置，SB チューブ挿入，輸血
- 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
- 転帰：死亡（発現 2 日目）

2) 被験者識別コード：C 10

- 性別：女性
- 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120日目
- 原疾患名：不明
- 既往歴：頭位変換性めまい
- 合併症：
  不眠症，腎性骨症，下肢クランプ，常時低血圧症，陳旧性多発性脳梗塞，穿刺部痛，閉塞性動脈硬化症，浮腫，上室性期外収縮，慢性胃炎，続発性副甲状腺機能亢進症，逆流性食道炎，透析時低血圧症，腎性貧血，狭心症，慢性結膜炎，うっ血性心不全，鉄欠乏性貧血，便秘症
- 併用薬剤：
  マーズレン S（内），ペンレス（外），クラビット（外），ニフラン（外），アローゼン（内），ドプス OD（内），生理食塩液（注），ハルシオン（内），キシロカイン（外），シグマート（内），ラシックス（内），ニトロール R（内），タケプロン（内），バイアスピリン（内），プリンク（注），ローヘパ（注），リズミック（内），ブドウ糖（注），サブラッド BSG（注），消毒用エタノール（外），マスキン（外），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（内），セフメタゾン（注），ブスコパン（注），セファメジン α（注），プリンペラン（注），ガスター（注），ビタミン C（注），ビタメジン（注），ソリタ-T1

号（注），大建中湯（内），グリセリン（外），ワンアルファ（内）
- その他の有害事象：脳梗塞，挫傷

- 重篤な有害事象：心室細動
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 重篤な有害事象発現の経緯

投与119日目 夕食後より嘔吐，腹痛出現したため救急車にて救急外来を受診した。診察の結果，緊急性を認めないと判断しグリセリン浣腸施行ののち帰宅す。
投与120日目 透析のため来院，腹痛が持続するため入院治療となった。
投与121日目 麻痺性イレウスと診断し胃管を留置。
投与122日目 病態改善に至らず，PA21 試験中止とす。
投与138日目 イレウスは保存的治療が行われていたが病状は遷延していた。透析終了後，突発的に心室細動に至り心肺停止状態となる。蘇生を試みるも回復せず，同日死亡を確認した。突発的な心室細動により死亡に至った。

- 処置：心臓マッサージ
- 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
- 転帰：死亡（発現 1 日目）

- 重篤な有害事象：イレウス
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 重篤な有害事象発現の経緯：「心室細動」の同項参照
- 処置：
  治験薬の中止，薬剤投与（グリセリン，プリンペラン，大建中湯），イレウス管挿入，NG 管挿入，酸素吸入
- 有害事象の程度：高度
- 治験薬との因果関係：疑い
- 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
- 転帰：未回復（発現 20 日目）

3) 被験者識別コード：C 24

- 性別：男性
- 年齢：43 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267日目
- 原疾患名：形成不全腎
- 既往歴：自然気胸，飛蚊症，シャント感染，急性腸炎
- 合併症：
  高血圧症，二次性副甲状腺機能亢進症，皮膚掻痒症，便秘症，高カリウム血症，うつ病，突発性難聴，アレルギー性鼻炎，腎性貧血，花粉症
- 併用薬剤：
  ロカルトロール（注），レグパラ（内），ネスプ（注），カプトリル（内），アプレース（内），デジレル（内），ソラナックス（内），アルドメット（内），アダラート L（内），オノン（内），オルメテック（内），ザンタック（内），カリメート（内），生理食塩液（注），クロルヘキシジングルコン酸塩（外），イソジン（外），ヘパリン Na（注），ゲンタシン（外），PL（内），インフルエンザ HA ワクチン（注）

- その他の有害事象：鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：くも膜下出血
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 重篤な有害事象発現の経緯

1994/4　血液透析導入。
[redacted]　治験薬 PA21「1.25 g 錠」投与開始。3.75 g/日。
投与15日目　増量基準に合致したため，治験薬 PA21「2.5 g 錠」へ増量。7.5 g/日。
投与274日目 他院より午前 8 時 20 分頃電話にて，今朝心肺停止状態で救急搬送された旨の連絡あり。他院 ER 科担当医へ電話により連絡し，状況を確認したところ「くも膜下出血」との診断を確認。
投与276日目 他院より詳細情報を入手。（以下参照）投与274日目 午前 7 時頃起床してこない患者を起こしに母親が部屋へ行くと，嘔吐痕あり反応がないため救急要請，救急隊現着（7:06）には心肺停止であったため，心肺蘇生を開始し他院へ搬送となる。他院到着時に（7:33）も心静止の状態で心肺蘇生を続行。アドレナリン 2A 使用後，7:43 に自己心拍再開となる。蘇生後に行った精査で動脈瘤に伴うくも膜下出血を認めた。最短でも 43 分以上の心静止時間があり，年齢的に考慮し脳室ドレナージを緊急で行い ICU に入院となる。現時点での意識レベルは JCS300。
投与276日目 午後 12 時 15 分頃家族より電話で，昨日（投与275日目）午後 5 時 55 分永眠されたとの連絡を受ける。

- 処置：治験薬の中止，脳室ドレナージ
- 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
- 転帰：死亡（発現 2 日目）

4) 被験者識別コード：C 07

- 性別：男性
- 年齢：77 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365日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：出血性胃潰瘍，脳梗塞
- 合併症：
  糖尿病性神経障害，高コレステロール血症，皮膚そう痒症，透析時低血圧，白内障，糖尿病性網膜症，糖尿病，便秘，高血圧，狭心症，腎性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，脳梗塞後遺症
- 併用薬剤：
  センノシド（内），イオヘキソール（注），プルゼニド（内），アムロジン OD（内），カルデナリン（内），レスタミン（外），シグマート（内），ヒシヨード（外），生理食塩液（注），オイグルコン（内），ヘパリンナトリウム（注），ハッカ油（外），チモール（外），l-メントール（外），カンフル（外），ノボラピッド（注），ドキサゾシン M（内），ニコランマート（内），ガスターD（内），バイアスピリン（内），プラビックス（内），ウレパール（外），アムロジピン（内），エスポー注射液（注），ロカルトロール（内），リピトール（内），エポエチンアルファ BS（注），インフルエンザ HA ワクチン（注），ソリタ-T1 号（注）
- その他の有害事象：シャント機能不全，鼻咽頭炎，高血圧

- 重篤な有害事象：静脈狭窄
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：PTA，ステント留置術

- 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 204 日目）

5) 被験者識別コード：C 08

- 性別：女性
- 年齢：76 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365日目
- 原疾患名：腎硬化症
- 既往歴：敗血症，白内障，左大腿骨頚部骨折，右後葉脳梗塞，右胸腔内血腫
- 合併症：
  腎性貧血，鉄欠乏性貧血，多発性脳梗塞，高血圧症，僧帽弁閉鎖不全，逆流性食道炎，便秘症，甲状腺機能低下症，睡眠時無呼吸症候群，浮腫，不眠症，慢性結膜炎，慢性膀胱炎，水腎症，緑内障，穿刺部痛， 血尿，腎性骨症
- 併用薬剤：
  ネスプ（注），チラーヂン S 錠（内），フェジン（注），ワンアルファ（内），生理食塩液（注），ローヘパ（注），サアミオン（内），ラシックス（内），パリエット（内），アダラート CR（内），プルゼニド（内），ベンザリン（内），デパス（内），ディオバン（内），AZ（外），タプロス（外），ロキソニン（内），ムコスタ（内），芍薬甘草湯（内），ゲンタシン（外），モーラス（外），マスキン（外），ソリターT1 号（注），セファメジン α（注），コアヒビター（注），ブドウ糖（注），キシロカイン（外），ウログラフイン（注），インフルエンザ HA ワクチン（注），消毒用エタノール（外），SP（外），ペンレス（外），カロナール（内），ミカルディス（内），ヘパリンナトリウム（注），イオパミドール（注），イソジン（外），クロマイ（外），リズミック（内），ドプス OD（内），生理食塩液（外）
- その他の有害事象：筋痙縮，頭痛，背部痛，擦過傷，便秘，萎縮性外陰腟炎，口腔咽頭痛，処置による低血圧，四肢損傷

- 重篤な有害事象：血腫
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：抗凝固剤変更，安静，リハビリテーション
- 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 17 日目）

- 重篤な有害事象：挫傷
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：安静，リハビリテーション
- 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 17 日目）

6) 被験者識別コード：C 09

- 性別：女性
- 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365日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：うっ血性心不全，虫垂炎
- 合併症：
  腎性貧血，続発性副甲状腺機能亢進症，鉄欠乏性貧血，高血圧症，透析時低血圧症，便秘症，逆流性食道炎，アレルギー性結膜炎，アレルギー性鼻炎，末梢動脈閉塞症，仮面うつ病，筋痙攣，血尿，腎結石，難聴，不眠症，緑内障，穿刺部痛，腰椎すべり症，皮膚そう痒症，透析時頭痛，腎性骨症
- 併用薬剤：
  ワンアルファ（内），エポエチンアルファ BS（注），フェジン（注），生理食塩液（注），ローヘパ（注），ヒアレイン（外），パリエット（内），リリカ（内），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（内），プルゼニド（内），オパルモン（内），セロケン（内），アダラート CR（内），オノン（内），ミカルディス（内），パタノール（外），フルメトロン（外），キサラタン（外），グランダキシン（内），パキシル CR（内），マイスリー（内），レンドルミン D（内），ドプス OD（内），モーラス（外），ボルタレンサポ（外），フロモックス（内），リンデロン-VG（外），ペンレス（外），アスパラカリウム（注），キシロカインポンプスプレー（外），インフルエンザ HA ワクチン（注），10%塩化ナトリウム（注），消毒用エタノール（外），カロナール（内），トランサミン（内），SP（外），リドカイン（外），メロペネム（注），ソリタ-T1 号（注），ブドウ糖（注），キシロカイン（外），ウログラフイン（注），カルボカイン（注），ロセフィン（注）
- その他の有害事象：背部痛，膀胱炎，咽頭炎，湿疹，口内乾燥，四肢痛

- 重篤な有害事象：腎盂腎炎
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：尿管ステント留置，薬剤投与（メロペネム，ロセフィン）
- 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 10 日目）

7) 被験者識別コード：C 11

- 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31日目
- 原疾患名：不明
- 既往歴：慢性中耳炎
- 合併症：
  高尿酸血症，続発性副甲状腺機能亢進症，白内障，不眠，皮膚そう痒症，レストレスレッグス症候群，浮腫，脂質異常症，穿刺部痛，ふらつき，高血圧症，末梢動脈閉塞症，高カリウム血症，腎性骨症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，逆流性食道炎，筋痙攣
- 併用薬剤：
  ラシックス（内），生理食塩液（注），バイアスピリン（内），パリエット（内），ザイロリック（内），ペンレス（外），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（内），アーガメイト（内），ハチアズレ（外），リンデロン-VG（外），ニュープロ（外），リボトリール（内），マイスリー（内），ロキソニン（外），ヘパリンナトリウム（注），アダラート（内），リンデロン A〔点眼・点鼻用〕（外），クラビット（外），

アルロイド G（内），ビ・シフロール（内），モーラス（外），ロキソニン（内），フロモックス（内），ブロナック（外），キシロカインポンプスプレー（外），消毒用エタノール（外），ロカルトロール（内），クレストール（内），ネスプ（注）

- その他の有害事象：なし

- 重篤な有害事象：意識変容状態
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：入院の上症状観察
- 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 2 日目）

8) 被験者識別コード：C 18

- 性別：男性
- 年齢：64 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364日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：なし
- 合併症：
  腎原性続発性副甲状腺機能亢進症，皮膚そう痒症，鉄欠乏性貧血，花粉症，気管支喘息，高カリウム血症，高血圧症，腎性貧血，高脂血症，肺動脈弁閉鎖不全症
- 併用薬剤：
  ヘパリンナトリウム（注），ツムラ小青竜湯エキス顆粒（医療用）（内），ポビドンヨード（外），アダラート CR（内），生理食塩液（注），クラビット（内），ユナシン S（注），セフトリアキソン Na（注），カロナール（内），PL（内），マイザー（外），ムコダイン（内），アルドメット（内），ホクナリン：テープ（外），セフタック（内），エピナスチン塩酸塩（内），アストミン（内），メチスタ（内），セフジトレン ピボキシル（内），ディオバン（内），マイスリー（内），エポエチンアルファ BS（注），レグパラ（内），メバロチン（内），ロカルトロール（注），メジコン（内），生食（注），キシロカインシリンジ（注），オムニパーク 350（注），レスタミン（外），ウレパール（外），ハッカ油（外），インフルエンザ HA ワクチン（注）
- その他の有害事象：不眠症，鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：発熱
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：治験薬の休薬，薬剤投与（PL, カロナール，セフトリアキソンナトリウム水和物，ユナシン S）
- 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）

9) 被験者識別コード：C 19

- 性別：女性
- 年齢：38 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127日目
- 原疾患名：多発性嚢胞腎
- 既往歴：妊娠高血圧症，妊娠中毒症，産褥後心筋症
- 合併症：
  嚢胞腎出血，尿酸結石（尿路），良性発作性頭位眩暈（BPPV），胃痛，変形性膝関節症，逆流性食道炎，子宮内膜症，胆石，高カリウム血症，頭痛，腎性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，鉄欠乏性貧血，高血圧症，高尿酸血症
- 併用薬剤：
  ベタヒスチンメシル酸塩（内），デカリニウム塩化物（外），PL（内），ロキソプロフェンナトリウム水和物（内），フロセミド（内），ラベプラゾールナトリウム（内），カンデサルタン　シレキセチル（内），リドカイン（外），一般用医薬品（外），ビフィズス菌製剤（1）（内），アムロジピンベシル酸塩（内），アセトアミノフェン（内），ペンタゾシン（注），レバミピド（内），ナファモスタットメシル酸塩（注），ダルテパリンナトリウム（注），ロキソプロフェンナトリウム水和物（外），生理食塩液（注），テプレノン（内），ヘパリンナトリウム（注），アルファカルシドール（内），エポエチンアルファ BS（注），ネスプ（注）
- その他の有害事象：鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：腎嚢胞出血
- 発現時投与量：PA21 15 g
- 処置：
  治験薬の中止，薬剤投与（アセトアミノフェン，ペンタゾシン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，エポエチンアルファ BS），アムロジピンベシル酸塩及びカンデサルタンシレキセチルの中止
- 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：回復（発現 81 日目）

10) 被験者識別コード：C 20

- 性別：男性
- 年齢：70 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145日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：管状アポクリン腺腫（切除術），左腎出血
- 合併症：
  皮膚そう痒症，糖尿病性網膜症，白内障，便秘症，鉄欠乏性貧血，高カリウム血症，肩関節周囲炎，高脂血症，慢性動脈閉塞症，頸椎症性神経根症，透析時低血圧症，腎性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，糖尿病，高血圧症，前立腺肥大症
- 併用薬剤：
  ミドドリン塩酸塩（内），リンデロン-VG（外），ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（内），ロキソプロフェンナトリウム水和物（内），ファモチジン（内），ダルテパリンナトリウム（注），一般用医薬品（外），リドカイン（外），インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）（注），インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）（注），オルメサルタン　メドキソミル（内），生理食塩液（注），サルポグレラート塩酸塩（内），フロセミド（内），タムスロシン塩酸塩（内），メコバラミン（内），ベニジピン塩酸塩（内），フルデオキシグルコース (18F)（注），プレガバリン（内），MS 温シップ（外），カルシトリオール（注），エポエチンアルファ BS（注）

- その他の有害事象：胃炎

- 重篤な有害事象：肺の悪性新生物
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：治験薬の中止
- 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：死亡のおそれ
- 転帰：未回復（発現 67 日目）

11) 被験者識別コード：C 21

- 性別：男性
- 年齢：57 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365日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：うっ血性心不全，突発性難聴
- 合併症：
  透析シャント狭窄症，逆流性食道炎，高血圧症，糖尿病，非アルコール性脂肪肝，糖尿病性網膜症，慢性胃炎，二次性副甲状腺機能亢進症，鉄欠乏性貧血，腎性貧血，便秘症，足白癬，閉塞性動脈硬化症，腰痛症，変形性関節症，皮膚掻痒症
- 併用薬剤：
  エポエチンアルファ BS（注），含糖酸化鉄（注），アトルバスタチンカルシウム水和物（内），フェジン（注），ヘパリンナトリウム（注），一般用医薬品（外），アルプロスタジル（注），インスリンアスパルト（遺伝子組換え）（注），フロセミド（内），オルメサルタンメドキソミル （内），アムロジピンベシル酸塩（内），ランソプラゾール OD（内），カリジノゲナーゼ（内），カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物（内），尿素（外），デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 （内），ピーエイ（内），アクリノール水和物（外），ケトプロフェン（外），モサプリドクエン酸塩水和物（内），レバミピド（内），生理食塩液（注），セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（内），アセトアミノフェン（内），アンブロキソール塩酸塩（内），インフルエンザ HA ワクチン（注），酸素（外），X 線造影剤（注），フェキソフェナジン塩酸塩（内），クロピドグレル硫酸塩（内），アスピリン（内），ビフィズス菌製剤（1）（内），フェロベリン（内）
- その他の有害事象：鼻咽頭炎，四肢痛，蜂巣炎，処置による低血圧，そう痒症，血尿，下痢

- 重篤な有害事象：うっ血性心不全
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：HDF，BIPAP，薬剤投与（酸素）
- 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 2 日目）

12) 被験者識別コード：C 22

- 性別：男性
- 年齢：56 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81日目
- 原疾患名：多発性嚢胞腎
- 既往歴：左結膜出血
- 合併症：
  高血圧症，多発性肝のう胞，花粉症，皮膚掻痒症，肩痛，便秘症，鉄欠乏性貧血，腎性貧血，高カリウム血症
- 併用薬剤：
  生理食塩液（注），アローゼン（内），ペンレス（外），ヘパリン Na（注），一般用医薬品（外），一般用医薬品（内），カルデナリン（内），ロキソニン（外），ウレパール（外），アジルバ（内），ケイキサレート（内），アダラート CR（内），エポエチンアルファ BS（注），アルファロール（内）
- その他の有害事象：なし

- 重篤な有害事象：腎嚢胞感染
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：
  治験薬の中止，薬剤投与（生理食塩液，一般用医薬品，ビタメジン，アスコルビン酸，ブドウ糖，セファメジン α，カシワドール，ロキソニン，セフメタゾールナトリウム，シプロキサン，フラジール），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：入院又は入院期間の延長
- 転帰：回復（発現 147 日目）

13) 被験者識別コード：C 26

- 性別：女性
- 年齢：51 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74日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：大腸ポリープ，帯状疱疹，左腎癌（根治的摘出術施行），子宮筋腫（子宮全摘術施行）
- 合併症：
  腎性貧血，皮膚そう痒症，便秘症，高尿酸血症，腰痛症，結腸憩室，骨粗鬆症，腓腹筋攣縮，二次性副甲状腺機能亢進症，両肩痛，花粉症，肝臓血管腫，胆嚢ポリープ，両肩こり，高血圧症
- 併用薬剤：
  生理食塩液（注），アローゼン（内），ヘパリンナトリウム（注），アーチスト（内），ロキソニン（内），ムコスタ（内），エタノール（外），芍薬甘草湯（内），センナリド（内），アプレゾリン（内），パタノール（外），イルベタン（内），ペンレス（外），フェブリク（内），アムロジン OD（内），ネスプ（注），ロカルトロール（注）
- その他の有害事象：なし

- 重篤な有害事象：くも膜下出血
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：
  治験薬の中止，PA1302 試験終了後の処置（ニカルジピン注射液，エリル点滴注射，セルシン注射液アレビアチン注，デパケンシロップ 5%，ロキソニン錠，カロナール錠），脳動脈瘤頚部クリッピング術，脳動脈瘤被包術
- 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 70 日目）

14) 被験者識別コード：C 27

- 性別：男性
- 年齢：64 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311日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：左基底核梗塞
- 合併症：
  2 型糖尿病，高血圧症，二次性副甲状腺機能亢進症，高尿酸血症，低蛋白血症，低カルシウム血症，腎性貧血，関節痛
- 併用薬剤：
  ワンアルファ（内），エポジン注 1500・3000（注），沈降炭酸カルシウム（内），フルイトラン（内），ラシックス（内），ディオバン（内），ケルロング（内），キドミン（注），ヘパリンナトリウム（注），生理食塩液（注），フロモックス（内），クロルヘキシジングルコン酸塩（外），沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）（注），ミルタックス（外），ソセゴン（注），アタラックス-P（注），ヘキザック（外），キシロカインシリンジ（注），ソリタ-T1 号（注），アルメタ（外），ジスロマック（内），ムコダイン（内），カロナール（内），コルドリン（内），ペンレス（外）
- その他の有害事象：皮膚剥脱，鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：シャント閉塞
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：内シャント設置術
- 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 18 日目）

15) 被験者識別コード：C 28

- 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364日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：
  胃炎，第一胸椎棘突起骨折，急性硬膜外血腫，左多発肋骨骨折，うっ血性心不全，左肩甲骨骨折
- 合併症：
  両腎結石，二次性副甲状腺機能亢進症，僧帽弁閉鎖不全症，レストレスレッグス症候群，胆嚢ポリープ，逆流性食道炎，花粉症，内痔核，高血圧症，腰部脊柱管狭窄症，高尿酸血症，腎性貧血，便秘症，不眠症，高カリウム血症，両眼高血圧性網膜症，両足白癬
- 併用薬剤：
  フルイトラン（内），クロルヘキシジングルコン酸塩（外），バイアスピリン（内），センナリド（内），ヘパフラッシュ（注），モーラステープ（外），ビ・シフロール（内），キシロカインシリンジ（注），ネキシウム（内），ケイキサレート（内），ラシックス（内），フェブリク（内），ディオバン（内），ロヒ

プノール（内），オパルモン（内），ヒアレイン（外），ポステリザン〔強力〕（外），セルベックス（内），生理食塩液（注），ラミシール（外），メチコバール（内），ミルタックス（外），ソリタ-T1 号（注），ヘパリンナトリウム（注），ヘキザックアルコール（外），エタノール（外），ネスプ（注），オキサロール（注），アルプロスタジル（注），ペンレス（外），ロゼレム（内），レンドルミン D（内），テルネリン（内），ムコスタ（内），ロキソニン（内），ソセゴン（注），アタラックス-P（注），リリカ（内），アレロック（内），パタノール（外），ザイザル（内），ニカルジピン塩酸塩（注），アドナ（注），オイパロミン 370（注），ムコダイン（内），PL（内），コアヒビター（注），クラリス（内），レスタミン（外），ミドリン P（外）

- その他の有害事象：下痢，頚髄症，そう痒症，血圧低下，悪心，四肢痛，鼻咽頭炎，感覚鈍麻

- 重篤な有害事象：シャント閉塞
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 処置：シャント設置術
- 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 18 日目）

- 重篤な有害事象：シャント閉塞
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 処置：シャント設置術
- 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 17 日目）

- 重篤な有害事象：シャント閉塞
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 処置：シャント設置術
- 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 37 日目）

- 重篤な有害事象：血腫
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：圧迫固定，薬剤投与（ニカルジピン塩酸塩，アドナ，ソリターT1 号）
- 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 6 日目）

16) 被験者識別コード：C 30

- 性別：男性
- 年齢：21 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227日目

- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：なし
- 合併症：
  腎性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，高尿酸血症
- 併用薬剤：
  オキサロール（注），エポジン注 1500・3000　（注），エタノール（外），沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）（注），フェブリク（内），ヘパリンナトリウム（注），生理食塩液（注）
- その他の有害事象：脂肪肝，血清フェリチン増加

- 重篤な有害事象：シャント閉塞
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 処置：内シャント設置術
- 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 12 日目）

17) 被験者識別コード：C 31

- 性別：女性
- 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365日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：腹膜炎，PD カテーテル出口部感染胃癌
- 合併症：
  高尿酸血症，二次性副甲状腺機能亢進症，高血圧症，高脂血症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，花粉症，透析時筋けいれん，痔核，白内障，味覚障害
- 併用薬剤：
  リピトール（内），ネスプ（注），ロカルトロール（注），レグパラ（内），沈降炭酸カルシウム（内），ワンアルファ（内），ハイシー（内），アロシトール（内），エースコール（内），ノルバスク OD（内），アーチスト（内），ペンレス（外），ヘパフィルド（注），ヒビテン（外），ダルテパリン Na（注），生食（注），ステリクロン R（外），オムニパーク 140（注），PL（内），SP（外），アズノールうがい液（外），ビオフェルミン（内），アズノール（外），デキサルチン（外），ミカルディス（内），インフルエンザ HA ワクチン（注），ムコソルバン（内），ジスロマック（内），ムコダイン（内），クラリシッド（内），ガスターD（内），ビオフェルミン（内），プリンペラン（内），アダラート（内），アダラート CR（内），ネキシウム（内），ロキソニン（外），リドカイン塩酸塩（外），ガスコン（内），プロナーゼ MS（内），炭酸水素ナトリウム（内），生食（外）
- その他の有害事象：
  挫傷，変形性関節症，鼻咽頭炎，気管支肺炎，胃腸炎，高血圧，背部痛，消化不良，擦過傷

- 重篤な有害事象：シャント機能不全
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：左前腕内シャント血管結紮術
- 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 356 日目）

18) 被験者識別コード：C 32

- 性別：女性
- 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365日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：
  帯状疱疹，湿疹，子宮脱（経膣的子宮摘出術，整復術後），直腸脱（整復術後），左下顎腫瘍（摘出術後），左肩皮膚腫瘍（摘出術後），肺うっ血，急性胃炎
- 合併症：
  甲状腺機能亢進症，高カリウム血症，便秘症，高尿酸血症，腎性貧血，皮膚掻痒症，脾腫大，両腎結石，透析時低血圧，不均衡症候群，右前腕シャント瘤，頭痛，腰痛症
- 併用薬剤：
  エポジン注 1500・3000（注），メルカゾール（内），プラビックス（内），カリメート（内），プルゼニド（内），フェブリク（内），ロキソニン（内），モーラステープ（外），イソジンガーグル（外），SP（外），アルメタ（外），生理食塩液（注），ヘパリン Na（注），イオパミドール（注），ヘキザック（外），レスタミン（外），アレグラ（内），ヒルドイド（外），イナビル（外），カロナール（内），メジコン（内），アタラックス-P（注），ソリタ-T4 号（注），セファメジン（注），ゲンタシン（外），ヘパフラッシュ（注），ポビドンヨード（外），プラビックス（内），クラビット（内），コアヒビター（注），ブドウ糖（注），キシロカイン（注）
- その他の有害事象：
  関節痛，鼻咽頭炎，インフルエンザ，挫傷

- 重篤な有害事象：シャント瘤
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 処置：シャント瘤切除術
- 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 21 日目）

- 重篤な有害事象：シャント瘤
- 発現時投与量：PA21 11.25 g
- 処置：シャント瘤切除術
- 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 21 日目）

19) 被験者識別コード：C 33

- 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365日目
- 原疾患名：腎硬化症

- 既往歴：胃癌（内視鏡的粘膜下層剥離術施行後）
- 合併症：
  両眼脂，睡眠時無呼吸症候群，二次性副甲状腺機能亢進症，腎性貧血，皮脂欠乏性湿疹，透析時低血圧，両白内障，胆嚢結石，萎縮性胃炎，胃ポリープ，食道裂孔ヘルニア，高血圧症
- 併用薬剤：
  ブロナック（外），生理食塩液（注），ニフラン（外），ボルタレン（外），ラシックス（内），イオパミドール（注），ヘパリンナトリウム（注），カルボカイン（注），ヘパフラッシュ（注），ユーパッチ（外），ゲンタシン（外），カリーユニ（外），リズミック（内），アルロイド G（内），バイアスピリン（内），ローヘパ（注），ポビドンヨード（外），タケプロン（内），エポジン注 1500・3000（注），オキサロール（注），レグパラ（内），PL（内），ラクリミン（外），アーガメイト（内），D-ソルビトール（内）
- その他の有害事象：関節痛，嘔吐，擦過傷，四肢痛，鼻咽頭炎，血中カリウム増加

- 重篤な有害事象：シャント狭窄
- 発現時投与量：PA21 3.75 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 7 日目）

20) 被験者識別コード：C 34

- 性別：男性
- 年齢：75 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172日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：皮下出血，右白内障（眼内レンズ挿入術後），腹壁ヘルニア，尿管結石（術後）
- 合併症：
  脊柱管狭窄症，両糖尿病性網膜症，左白内障，左前腕シャント狭窄，両慢性結膜炎，両糖尿病黄斑症，2 型糖尿病，高血圧症，大腸ポリープ，内痔核，便秘症，多発性関節炎，腎性貧血，高カリウム血症，低血糖症，末梢性神経障害，陳旧性脳梗塞
- 併用薬剤：
  ノボラピッド 30 ミックス（注），オルメテック（内），ユーパッチ（外），リンデロン-VG（外），ヘパリンナトリウム（注），カルボカイン（注），生理食塩液（注），オパルモン（内），モーラステープ（外），アローゼン（内），アーガメイト（内），プレタール OD（内），プレドニン（内），ベイスン OD（内），ヘパフラッシュ（注），ポビドンヨード（外），トレシーバ（注），ランタス（注），ヘパリン Na（注），ブドウ糖（内），ブドウ糖（注），イオパミドール（注），ブロナック（外），ヒューマログ（注），PL（内），糖液（注），ネスプ（注）
- その他の有害事象：血清フェリチン増加，鼻咽頭炎，下痢

- 重篤な有害事象：シャント狭窄
- 発現時投与量：PA21 3.75 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 9 日目）

21) 被験者識別コード：C 35

- 性別：女性
- 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340日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：なし
- 合併症：
  腎性貧血，高血圧症，高尿酸血症，二次性副甲状腺機能亢進症，腰痛，皮膚掻痒症，皮脂欠乏症，左肩関節周囲炎，表層性胃炎，不眠，大腸ポリープ，高カリウム血症，左手掌側皮膚炎，飛蚊症，白内障，陳旧性脳小梗塞，巨大シャント，花粉症，薬剤アレルギー（ミノマイシン）
- 併用薬剤：
  エポエチンアルファ BS（注），オキサロール（注），レグパラ（内），レバミピド（内），アルドメット（内），アロプリノール（内），アジルバ（内），カリメート（内），デパス（内），ヘパリンナトリウム（注），ペンレス（外），ヘキザックアルコール（外），カーミパック生食（注），カリーユニ（外），アダラート（内），X 線造影剤（注），一般用医薬品（外），ミドリン P（外），インフルエンザ HA ワクチン（注），シンラック（内），ニフレック（内），グルカゴン G（注），ロペミン（内），アミティーザ（内），セルタッチ（外），リンデロン-VG（外），10%塩化ナトリウム（注），フォルセニッド（内），リズミック（内），ワソラン（注），酸素（吸入），アダラート CR（内），バイアスピリン（内），タケプロン（内）
- その他の有害事象：
  下痢，便秘，接触性皮膚炎，処置による低血圧，上室性頻脈，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，齲歯，不眠症

- 重篤な有害事象：一過性脳虚血発作
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：治験薬の中止，薬剤投与（バイアスピリン），安静加療，PA1302 試験終了後の処置（ワーファリン錠）
- 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 35 日目）

22) 被験者識別コード：C 36

- 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365日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：
  大腸ポリープ，虫垂炎，胆のう炎，痛風，右腎出血，十二指腸潰瘍，黄斑上膜，シャント瘤，急性咽頭蓋炎
- 合併症：
  高血圧症，慢性胃炎，食道アカントーシス，続発性副甲状腺機能亢進症，皮脂欠乏性湿疹，慢性副鼻腔炎，腎性貧血，ラクナ梗塞，高カリウム血症，不眠症，透析時下肢痙攣，右眼精疲労，高尿酸血症，シャント狭

窄，便秘症

- 併用薬剤：
  オキサロール（注），エポジン注 750（注），エポジン注 1500・3000（注），エポジン注 6000（注），ディオバン（内），アムロジン OD（内），マイスリー（内），ファモスタジン D（内），メインテート（内），アダラート CR（内），カリメート（内），ガチフロ（外），ブロナック（外），リンデロン（外），タリビッド（外），ミオピン（外），プルゼニド（内），ヘパフィルド（注），カーミパック生食（注），消毒用アルコール（外），インフルエンザ HA ワクチン（注），酸素（吸入），タミフル（内），フスコデ（内），ビソルボン（内），PL（内），アストミン（内），ゾルピデム酒石酸塩（内），ミドリン P（外），カルナクリン（内），オドメール（外）
- その他の有害事象：
  下痢，鼻咽頭炎，胸痛，インフルエンザ，肝障害，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，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，右脚ブロック

- 重篤な有害事象：黄斑線維症
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：薬剤投与（カルナクリン，オドメール），治験後外科的手術
- 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：回復（発現 177 日目）

- 重篤な有害事象：白内障
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：治験後外科的手術
- 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：回復（発現 177 日目）

23) 被験者識別コード：C 37

- 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364日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：
  胃潰瘍，化膿性胸鎖関節炎，C4 棘突起剥離骨折，腰椎圧迫骨折，右デュプイトラン拘縮，上室性期外収縮，食道裂孔ヘルニア，痛風，帯状疱疹，出血性十二指腸潰瘍，急性膵炎，腸腰筋膿瘍，眼底出血
- 合併症：
  糖尿病性神経障害，糖尿病，後発白内障，趾間白癬，高血圧症，高尿酸血症，腎性貧血，続発性副甲状腺機能亢進症，慢性膵炎，高カリウム血症，アレルギー性鼻炎，逆流性食道炎，糖尿病性網膜症，左第 1 趾陥入爪，便秘症，不眠症，透析時低血圧，慢性胃炎，アレルギー性結膜炎，肩関節周囲炎，皮脂欠乏性湿疹
- 併用薬剤：
  ツムラ大建中湯エキス顆粒（医療用）（内），ヘパフィルド（注），カーミパック生食（注），コニール（内），アムロジン OD（内），D-ソルビトール（内），アレロック OD（内），生理食塩液（注），ラキソベロン（内），アダラート CR（内），オルメテック（内），ロキソニン（外），エクア（内），タケプロン（内），リボスチン（外），消毒用アルコール（外），キシロカイン（注），アンテベート：クリーム（

外），ミドリン P（外），セルタッチ（外），ヒルドイド（外），ユーパッチ（外），ベノキシール点眼（外），キシロカイン（外），マーカイン（注），デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（注），リンデロン（外），ナファモスタット（注），ヘパリンナトリウム（注），クラビット（外），ブロナック　（外），サンベタゾン（外），タリビッド（外），ソセゴン（注），セファゾリン Na（注），ソルデム 1（注），アタラックス-P（注），セフジニル（内），エポジン注 1500・3000（注），アルファロール（内），オキサロール（注），エポジン注 6000（注），フルメトロン（外），ガスコン（内），キシロカインポンプスプレー（外），炭酸水素ナトリウム（内），プロナーゼ MS（内），アダラート（内），ブロプレス（内），ピコスルファートナトリウム水和物（内），ロキソプロフェンナトリウム水和物（外），アムロジピン OD（内）

- その他の有害事象：変色便，穿刺部位疼痛，下痢，悪心，挫傷，筋痙縮，接触性皮膚炎

- 重篤な有害事象：硝子体出血
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：
  手術（硝子体手術：硝子体手術中に血管瘤を焼却）。本事象より 投与144日目 ナファモスタット，投与147日目～ヘパリンナトリウム注 N を使用した。（透析中）
- 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 35 日目）

- 重篤な有害事象：網膜出血
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：
  手術（硝子体手術：硝子体手術中に血管瘤を焼却）。本事象より 投与144日目 ナファモスタット，投与147日目～ヘパリンナトリウム注 N を使用した。（透析中）
- 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 191 日目）

24) 被験者識別コード：C 41

- 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365日目
- 原疾患名：腎硬化症
- 既往歴：
  虫垂炎，胃潰瘍，シャント閉塞（経皮的血管形成術施行）
- 合併症：
  両膝痛，下肢筋痙攣，頸動脈硬化症，両肩痛，両）白内障，表在性皮膚感染症（頭部），変形性脊椎症，痔核，閉塞性動脈硬化症，高血圧症，慢性胃炎，二次性副甲状腺機能亢進症，腎性貧血，高カリウム血症，高尿酸血症，糖尿病，白癬（足，爪），便秘症
- 併用薬剤：
  メキシチール（内），ムコスタ（内），セフゾン（内），ポンタール（内），バイアスピリン（内），アンプラーグ（内），プロサイリン（内），フェロベリン（内），トロンビン（胃内部散布），塩プロ（注），アンテベート（外），キシロカイン（外），ヘパリン Na（注），アクアチム（外），ゼフナート（外），

ガスモチン（内），リンデロン-VG（外），ポリヨードン（外），ユーパッチ（外），ガスコン（内），ミンクリア（胃内部散布），ノボ・硫酸プロタミン（注），ビジパーク（注），ヘパリンナトリウム（注），PL（内），アダラート CR（内），ダイアコート（外），ヒルドイド（外），カリーユニ（外），タリビッド：液（外），キシロカインポンプスプレー（外），インフルエンザ HA ワクチン（注），生理食塩液（注），ラポテックアルコール（外），オルメテック（内），セレスタミン（内），ベンコール（内），ロキソニン（内），ヘパフィルド（注），オキサロール（外），トラゼンタ（内），ボルタレン：ローション（外），モーラステープ（外），ランソプラゾール OD（内），プラビックス（内），エポエチンアルファ BS（注），アルファロール（内），レスタミン（外），ノボ・ヘパリン（注），オイパロミン 300（注），白色ワセリン（外），タリオン OD（内），酸素（吸入），セレコックス（内），パセトシン（内），SP（外），デルモベートスカルプ（外），タリビッド耳科用（外），10%塩化ナトリウム（注），リドメックス（外），歯科用局所麻酔剤（注）

- その他の有害事象：
  皮膚嚢腫，皮脂欠乏性湿疹，下痢，蕁麻疹，頭痛，結膜炎，鼻咽頭炎，筋肉痛，シャント狭窄，処置による低血圧，化膿，咽頭炎，外耳炎，齲歯

- 重篤な有害事象：狭心症
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：冠動脈ステント留置術
- 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 3 日目）

25) 被験者識別コード：C 42

- 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117日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：
  慢性胃炎，帯状疱疹，左)白内障，左過大シャント（シャント閉鎖術（左前腕）施行），逆流性食道炎，十二指腸びらん
- 合併症：
  腎性貧血，便秘症，高血圧症，高カリウム血症，高尿酸血症，胆石症，二次性副甲状腺機能亢進症，頸動脈硬化症，鉄欠乏性貧血，十二指腸ポリープ，食道裂孔ヘルニア，腰椎椎間板ヘルニア，透析時低血圧，右)白内障
- 併用薬剤：
  オルメテック（内），ガスコン（内），ロルカム（内），ゲンタシン（外），ロセフィン（注），セフゾン（内），白色ワセリン（外），生理食塩液（外），ムコダイン（内），イソジンガーグル（外），アスベリン（内），キシロカイン（外），ガスモチン（内），ノボ・ヘパリン（注），塩プロ（注），ポリヨードン（外），ランソプラゾール OD（内），センノシド（内），ヘパリン Na（注），ラポテックアルコール（外），アムロジピン OD（内），リンデロン-VG（外），ツムラ六君子湯エキス顆粒（医療用）（内），エピナスチン塩酸塩（内），ロキソプロフェンナトリウム水和物（外），PL（内），SP（外），ネスプ（注），オキサロール（注），レグパラ（内），生理食塩液（注）
- その他の有害事象：
- 穿刺部位膿瘍，鼻咽頭炎，挫傷，胃食道逆流性疾患

- 重篤な有害事象：シャント機能不全
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：止血術，シャント再建術
- 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 3 日目）

- 重篤な有害事象：シャント機能不全
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：血栓除去術，右シャント再建術，グラフト置換術，アロンアルファ A
- 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 7 日目）

26) 被験者識別コード：C 44

- 性別：女性
- 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288日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：鉄欠乏性貧血
- 合併症：
  足白癬，両側椎骨動脈動脈硬化症，両側内頚動脈動脈硬化症，爪白癬，糖尿病性末梢神経障害，腎性貧血，二次性副甲状腺機能亢進症，糖尿病，白内障，高 LDL コレステロール血症，便秘症，高血圧症，狭心症，透析時低血圧，両踵部乾皮症，冠動脈硬化症
- 併用薬剤：
  イオダイン（外），ウレパール（外），バイアスピリン（内），ヘパリンナトリウム（注），ペンレス（外），プラビックス（内），フォルセニッド（内），アテレック（内），アーチスト（内），ワーファリン（内），生理食塩液（注），インフルエンザ HA ワクチン（注），ヤクバン（外），イオヘキソール（注），ヘパリン Na（注），リンパック TA3（注），ダルテパリン Na（注），ラキソベロン（内），アローゼン（内），ヒルドイド（外），ドプス（内），酸素（吸入），ロカルトロール（注），ネスプ（注），レグパラ（内），リンデロン-VG（外），ドプス OD（内），局所麻酔剤（注），セファピコール（注），フサン（注），KN1 号（注），赤血球濃厚液-LR（注），生理食塩液（外）
- その他の有害事象：皮下血腫，眼窩周囲挫傷，処置による低血圧，挫傷

- 重篤な有害事象：狭心症
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：PCI
- 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 30 日目）

- 重篤な有害事象：シャント機能不全
- 発現時投与量：PA21 3.75 g

- 処置：
  治験薬の中止，左内シャント閉鎖，右内シャント造設，右内シャント造設は PA1302 試験終了後の処置
- 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 27 日目）

27) 被験者識別コード：C 47

- 性別：男性
- 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365日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：なし
- 合併症：
  花粉症，末梢神経障害，二次性副甲状腺機能亢進症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，高カリウム血症，不眠症，頸部痛，下痢症，高血圧症，胆嚢ポリープ，胃ポリープ
- 併用薬剤：
  レグパラ（内），オキサロール（注），ミルセラ（注），プロテカジン（内），セルベックス（内），メチコバール（内），ノイロトロピン（内），アダラート CR（内），モーラステープ（外），マイスリー（内），ラックビー（内），ヘパリンナトリウム（注），ロペミン（内），オイラックス（外），一般用医薬品（外），生理食塩液（注），キンダリー2E（注），キンダリー4E（注），インフルエンザ HA ワクチン（注），キシロカイン（外），ムコダイン（内），l-メントール（外），硫酸バリウム（内），PL（内），プルゼニド（内），クラリチンレディタブ（内），ブスコパン（注），フロモックス（内），フラベリック（内），カロナール（内），セフタジジム水和物（注），SP（外），カーボスター・P（注），キシロカイン（注），バイステージ 370（注），サワシリン（内），ミヤ BM（内），アナペイン（注），カルボカイン（注），アレジオン（内），テプレノン（内），ニフェジピン CR（内），ステリクロン（外），ウロキナーゼ（注）
- その他の有害事象：下痢，熱傷，腹痛，穿刺部位疼痛，咽頭炎，鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：シャント機能不全
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：薬剤投与（ウロキナーゼ），左内シャント設置術
- 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 19 日目）

28) 被験者識別コード：C 48

- 性別：男性
- 年齢：64 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364日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：なし
- 合併症：

非定型抗酸菌感染，慢性胃炎，高血圧症，二次性副甲状腺機能亢進症，腎性貧血，鉄欠乏性貧血，花粉症，皮膚掻痒症，不眠症，腰痛，頸部痛，頭痛，肝のう胞，肝血管腫，胆のうポリープ，左室肥大，シャント狭窄，高カリウム血症，嘔吐症，右上腕骨外側上顆炎

- 併用薬剤：
  レグパラ（内），オキサロール（注），ミルセラ（注），パリエット（内），カルデナリン（内），アダラート CR（内），アーチスト（内），ミカルディス（内），ムコスタ（内），リンデロン-VG（外），レンドルミン（内），イドメシン（外），ロキソニン（内），ガスモチン（内），ナウゼリン（内），ケイキサレート（内），ステリクロン（外），モーラステープ（外），ヘパリンナトリウム（注），一般用医薬品（外），生理食塩液（注），キンダリー2E（注），キンダリー4E（注），インフルエンザ HA ワクチン（注），SP（外），イソジンガーグル（外），ゲンタシン（外），リンパック TA1（注），消毒用エタノール（外），イソジン（外），ムコダイン（内），ザーネ（外），アレジオン（内），カーボスター・P（注），ペリオドン（外），アジスロマイシン水和物（内），PL（内），クラビット（内），フラベリック（内），トランサミン（注），アドナ（注），スルバシリン（注），ヴィーン 3G（注），ラクテック（注），リンデロン A〔点眼・点鼻用〕（外），ニフェジピン CR（内），キンダリーAF2P 号（注）
- その他の有害事象：皮膚剥脱，創傷，口腔咽頭痛，背部痛，四肢痛，皮膚亀裂，齲歯，鼻咽頭炎

- 重篤な有害事象：顎骨嚢胞
- 発現時投与量：PA21 15 g
- 処置：薬剤投与（アジスロマイシン水和物），右上顎洞根本術
- 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 81 日目）

29) 被験者識別コード：C 51

- 性別：女性
- 年齢：48 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365日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：子宮発達不全（再建術）
- 合併症：
  鉄欠乏性貧血，慢性胃炎，シャント狭窄，下肢痙攣，高血圧症，卵巣のう胞，高カリウム血症，二次性副甲状腺機能亢進症，腎性貧血，不眠症
- 併用薬剤：
  一般用医薬品（外），プロテカジン（内），PL（内），カーボスター・P（注），イソジンガーグル（外），ヘパリンナトリウム（注），ケイキサレート（内），ユーパッチ（外），アダラート CR（内），ミカルディス（内），マイスリー（内），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（内），10%塩化ナトリウム（注），ロキソニン（内），ムコスタ（内），生理食塩液（注），アダラート（内），インフルエンザ HA ワクチン（注），インサイドパップ（外），ウロキナーゼ（注），フラベリック（内），サンコバ（外），イオパミドール（注），キシロカイン（注），ヒルドイド（外），ミルセラ（注），オキサロール（注），エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）（注），オルメテック（内），ヒアレイン（外），フラビタン（外），メチコバール（内），アデホス（内），バルトレックス（内），プレドニン（注），デパス（内），プレドニン（内），キンダリー4E（注），キシロカイン（外），フサン（注），D ドライ 3.0（注），カロナール（内），フロモックス（内），フェンタニル（注），アルチバ（注），ディプリバン（注），エスラックス（注），エフェドリン（注），ネオシネジン（注），セファメジン（注），リドカイ

ン（注），フェブリク（内），ゾルピデム酒石酸塩（内），ニフェジピン（内），一般用医薬品（内），ニフェジピン CR（内）
- その他の有害事象：胃腸炎，皮膚亀裂，眼精疲労，鼻咽頭炎，口腔咽頭痛，筋骨格痛，紅斑，高尿酸血症，下痢，穿刺部位疼痛，緊張性頭痛

- 重篤な有害事象：シャント閉塞
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：薬剤投与（ウロキナーゼ），PTA
- 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 4 日目）

- 重篤な有害事象：第 7 脳神経麻痺
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：薬剤投与（メチコバール，アデホス，バルトレックス，プレドニン），顔面神経麻痺減荷術
- 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 146 日目）

表 2.7.6.13-23　臨床検査値の推移～フェリチン

（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.4-1）
Unit: ng/mL

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

a) Q1: 25th percentile
b) Q3: 75th percentile

表 2.7.6.13-24　臨床検査値の推移～TSAT

（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.4-2）
Unit: %

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

表 2.7.6.13-25　臨床検査値の推移～ヘモグロビン

（Source: 5.3.5.2.1, Table 12.4-3）
Unit: g/dL

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

## 2.7.6.14 腹膜透析患者を対象とした第 III 相臨床試験（PA1303）

添付資料 5.3.5.2.2

高リン血症を有する腹膜透析患者を対象に，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及び安全性を確認するために腹膜透析患者対象試験を実施した。

治験の概要（治験総括報告書「2.概要」）を表 2.7.6.14-1 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 2.7.6.14-2～表 2.7.6.14-26 及び図 2.7.6.14-1～図 2.7.6.14-7 に示した。

本治験の結果，腹膜透析患者においても血液透析患者と同一の用法・用量による本薬の有効性，安全性が確認された。また，12 週間の投与完了後，継続投与の基準を満たす被験者について 28 週まで継続投与した結果，血清リン濃度低下作用の持続が確認された。また，安全性において 28 週間までの継続投与においても有害事象の発現頻度が上昇することはなく，本薬 15 g/日までの忍容性が確認された。

**表 2.7.6.14-1　概要（PA1303/5.3.5.2.2）**

<table>
<tr><td>治験依頼者名：<br>キッセイ薬品工業株式会社</td><td rowspan="3">各試験の要約表<br><br>申請資料中の該当箇所<br>分冊番号：<br>ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：<br>未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：<br>PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：<br>PA21 の高リン血症を有する腹膜透析患者を対象とした第 III 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：<br>[redacted] など計 15 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：<br>該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：<br>治験開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（被験者識別コード： D 04 ）<br>（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（被験者識別コード： D 07 ）<br>（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：<br>第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：<br>高リン血症を有する腹膜透析患者を対象に，PA21 を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する（治療期）。また，継続投与の基準を満たす被験者については，28 週まで継続投与したときの安全性及び有効性を確認する（継続投与期）。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：<br>1) 観察期<br>治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 2 週間の washout 期間を設ける。Washout 開始 2 週後に血清リン濃度及び血清カルシウム濃度を測定し，治療期移行の適否を確認する。ただし，washout 開始 2 週後の血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下であった場合に限り，最大 4 週間までの washout を可とする。<br>2) 治療期<br>PA21 1 回 1.25～5 g を 1 日 3 回，毎食直前に 12 週間経口投与する。<br>(1) 開始用量<br>1 回 1.25 g，1 日 3 回，毎食直前<br>(2) 用量調整範囲<br>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。また，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。<br>(3) 用量調整方法</td></tr>
</table>

治験責任医師又は治験分担医師は，来院ごとに血清リン濃度を確認し，用量調整基準（表）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，来院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，来院時の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，前回来院時の血清リン濃度が 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）に従い決定する。

表　用量調整基準

| 来院時の血清リン濃度 | PA21 |
|---|---|
| 6.1 mg/dL 以上 | 1 日 3.75 g 増量 |
| 3.5 mg/dL～6.0 mg/dL | 用量維持 |
| 3.4 mg/dL 以下 | 1 日 3.75 g 減量 |

3) 継続投与期

投与 12 週来院時までに継続投与期移行基準をすべて満たす被験者については，PA21 を 1 日 3 回，毎食直前に 28 週まで投与する。治験責任医師又は治験分担医師は，血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲に維持されるよう，用量調整基準（表）を参考として，用量の維持・増量又は減量を決定する。

被験者数（計画時及び解析時）：

1) 目標症例数：40 例
2) 登録症例数：66 例（治療期組み入れ：44 例，継続投与期移行：23 例）
3) 解析対象症例数：
 (1) Full Analysis Set (FAS)：44 例
 (2) Safety Set (SS)：44 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腹膜透析患者のうち，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。また，継続投与期においては，本試験において 12 週間の治療期を終了した被験者のうち，以下の継続投与期移行基準を満たした患者を対象とする。

1) 選択基準
 (1) 観察期開始前 12 週間以上，安定した腹膜透析を受けており，観察期開始時から治療期終了時又は継続投与期終了時まで同様の腹膜透析を継続する予定の患者（血液透析を併用している患者は除く）
 (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) 観察期終了時（0 週時）の血清リン濃度が 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間中（2～4 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) 観察期開始前 4 週間以内，又は観察期中に腹膜炎，カテーテルトラブル（トンネル感染など）などを発症し，腹膜透析の継続に支障があると考えられる患者
 (2) 観察期終了時（0 週時）の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
 (3) 観察期開始時の血清 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
 (4) 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又は継続投与期終了時に PTx 又は PEIT を予定している患者
 (5) 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
 (6) 臨床的に重要な胃腸障害（活動性の消化性潰瘍，クローン病，潰瘍性大腸炎，過敏性腸症候群，腸運動障害（症候性胃不全麻痺（治療中又は未治療），腸閉塞症，高度の便秘，偽性腸閉塞，巨大結腸又は機械的閉塞など））を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者
 (7) 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
 (8) 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）
 (9) 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
 (10)悪性腫瘍を有する患者
 (11)HIV 感染患者
 (12)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
 (13)鉄剤に対してアレルギーを有する患者，もしくは高度の薬物過敏症の既往を有する患者
 (14)妊婦，授乳中の女性又は同意取得時から治療期終了時又は継続投与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
(15)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
(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
3) 継続投与期移行基準
(1) 治験薬の服薬コンプライアンスが良好と判断される被験者
(2) その他治験責任医師又は治験分担医師が継続投与を問題ないと判断した被験者
(3) 文書による継続投与に関する同意が得られている被験者

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
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]）
用法・用量：
PA21 を 1 日 3 回，毎食直前に 12 週間経口投与する。

投与期間：28 週間（治療期：12 週間，継続投与期：16 週間）

評価基準：
1) 有効性に関する評価項目
・血清リン濃度
・補正血清カルシウム濃度
・Ca×P 積
・血清 intact-PTH 濃度
2) 安全性に関する評価項目
・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
本治験の有効性に関する評価項目は血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度とする。
(1) 血清リン濃度
a) 各評価時点における測定値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，平均値の推移図を作成する。
b) 各評価時点における変化量（各評価時点血清リン濃度－0 週時血清リン濃度）について要約統計量と平均値の両側 95%信頼区間を算出する。また，平均値の推移図を作成する。
c) 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，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。
d) 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 数及び目標達成率の Kaplan-Meier 推定値（累積目標達成率）とその両側 95%信頼区間を算出し，Kaplan-Meier 図を作成する。
(2) 補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度
上記血清リン濃度における a)及び b)と同様の解析を行う。

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，並びに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。また，変色便を含む解析と含まない解析を行う。
(1) 治療期における有害事象及び副作用について，発現件数及び発現例数を求め，発現率を算出する。また，継続投与期を含む，治療期・継続投与期全体について，同様の解析を行う。
(2) 有害事象及び副作用を全体，Primary SOC 及び PT に分類し，発現例数及び発現率を求める。発現時期別にも同様の解析を行う。さらに，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。
(3) 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，Kaplan-Meier 図を作成する。
(4) 臨床検査項目について各評価時期における測定値の要約統計量を求める。なお，フェリチンについては，要約統計量に加えて四分位点も算出する。投与前後の散布図，並び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。
(5) 生理学的検査項目について，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) 血清リン濃度（平均値±標準偏差）は，観察期開始時 5.56±1.10 mg/dL，0 週時 7.38±0.90 mg/dL，治療期最終評価時 5.34±0.89 mg/dL であり，本薬投与後に「CKD-MBD の診療ガイドライン」の管理目標値（3.5 mg/dL

以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲に低下した。治療期移行例 44 例のうち 23 例が継続投与期に移行し，継続投与期最終評価時の血清リン濃度は 4.92±0.95 mg/dL であった。また，治療期・継続投与期における投与後最終評価時 5.33±1.00 mg/dL であり，いずれも管理目標値の範囲であった。継続投与期を通して血清リン濃度は管理目標値の範囲に維持された。なお，平均 1 日投与量は，治療期 5.845±2.437 g/日，継続投与期 6.135±2.934 g/日，治療期・継続投与期全体で 6.101±2.495 g/日であった。

(2) 投与開始時からの血清リン濃度変化量（平均値±標準偏差）は，治療期最終評価時−2.04±1.30 mg/dL，継続投与期最終評価時−2.35±1.54 mg/dL，投与後最終評価時−2.05±1.42 mg/dL であった。投与 2 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。

(3) 血清リン濃度の目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，投与 8 週時以降，いずれも 80%以上であった。治療期最終評価時の血清リン濃度の目標値達成率は 75.0%であった。また，継続投与期の目標値達成率はいずれも 80%以上であり，継続投与期最終評価時は 91.3%であった。なお，投与後最終評価時の目標値達成率は 72.7%であった。

(4) 補正血清カルシウム濃度（平均値±標準偏差）は，観察期開始時 9.47±0.65 mg/dL，0 週時 9.08±0.80 mg/dL 及び治療期最終評価時 9.33±0.77 mg/dL であった。また，継続投与期最終評価時は 9.58±0.66 mg/dL，投与後最終評価時 9.34±0.81 mg/dL であった。

(5) Ca×P 積（平均値±標準偏差）は，観察期開始時 49.48±10.29，0 週時 62.86±10.22 及び治療期最終評価時 46.51±7.87 であった。また，継続投与期最終評価時 44.31±9.64，投与後最終評価時 46.76±9.23 であった。

(6) 血清 intact-PTH 濃度（平均値±標準偏差）は，観察期開始時 177.7±125.8 pg/mL，0 週時 263.4±187.9 pg/mL，治療期最終評価時 217.1±135.2 pg/mL であった。また，継続投与期最終評価時 182.9±98.3 pg/mL，投与後最終評価時 228.7±133.2 pg/mL であった。中央値は，観察期開始時 159 pg/mL，0 週時 205 pg/mL，治療期最終評価時 197 pg/mL，継続投与期最終評価時 182 pg/mL，投与後最終評価時 203 pg/mL であった。

2) 安全性の結果：

(1) 治療期における有害事象及び副作用発現率は，75.0%（33/44 例）及び 40.9%（18/44 例）であった。また，治療期・継続投与期全体における有害事象及び副作用発現率は，90.9%（40/44 例）及び 52.3%（23/44 例）であった。

(2) 治療期において高頻度に認められた有害事象（3 例以上に発現）は，「下痢」10 例，「カテーテル留置部位感染」6 例，「鼻咽頭炎」5 例，「腹膜炎」及び「胃食道逆流性疾患」各 3 例であった。また，治療期において高頻度に認められた副作用（2 例以上に発現）は，「下痢」9 例，「便秘」，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 2 例であった。なお，治療期における「変色便」5 例は，すべて副作用と判断された。

(3) 治療期・継続投与期全体において高頻度に認められた有害事象（3 例以上に発現）は，「下痢」11 例，「鼻咽頭炎」8 例，「カテーテル留置部位感染」6 例，「腹膜炎」，「胃食道逆流性疾患」及び「血清フェリチン増加」各 3 例であった。また，治療期・継続投与期全体において高頻度に認められた副作用（2 例以上に発現）は，「下痢」10 例，「血清フェリチン増加」3 例，「便秘」，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 2 例であった。なお，治療期・継続投与期全体における「変色便」5 例は，すべて副作用と判断された。

(4) 治療期における有害事象の程度別の発現状況は，「軽度」75 件，「中等度」6 件，「高度」2 件であった。程度が高度であった事象は，「腹膜炎」2 件，中等度であった事象は「腎嚢胞感染」，「第二度房室ブロック」，「うっ血性心不全」，「嘔吐」，「そう痒症」及び「血圧低下」各 1 件であった。また，治療期における副作用の程度別の発現状況は，「軽度」21 件，「中等度」2 件，「高度」0 件であった。程度が中等度であった事象は「そう痒症」及び「血圧低下」各 1 件であった。

(5) 治療期・継続投与期全体における有害事象の程度別の発現状況は，「軽度」111 件，「中等度」11 件，「高度」2 件であった。程度が「高度」であった事象は「腹膜炎」2 件，中等度であった事象は「挫傷」2 件，「腎嚢胞感染」，「失神」，「第二度房室ブロック」，「うっ血性心不全」，「低血圧」，「鼡径ヘルニア」，「嘔吐」，「そう痒症」及び「血圧低下」各 1 件であった。また，治療期・継続投与期全体における副作用の程度別発現状況は，「軽度」27 件，「中等度」2 件，「高度」0 件であった。程度が中等度であった事象は「そう痒症」及び「血圧低下」各 1 件であった。

(6) 治療期及び継続投与期，並びに治療期早期（4 週以下）における有害事象の発現率はそれぞれ 75.0%（33/44 例），73.9%（17/23 例）及び 47.7%（21/44 例）であった。副作用の発現率はそれぞれ 40.9%（18/44 例），21.7%（5/23 例）及び 31.8%（14/44 例）であった。

(7) 本治験において死亡例は認められなかった。本治験における重篤な有害事象は，4 例 5 件（「腹膜炎」2 件，「嘔吐」，「下痢」及び「鼡径ヘルニア」各 1 件）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(8) 本治験における重篤を除く重要な有害事象は 6 例 8 件認められた。このうち治療期における重要な有害事象は 5 例 7 件（「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」，「アラニン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」，「便秘」，「悪心」，「そう痒症」及び「下痢」各 1 件），継続投与期における重要な有害事象は 1 例 1 件（「血清フェリチン増加」）認められた。いずれの事象も，治験薬との因果関係は否定されなかった。

(9) 臨床検査において，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が，これらを含むいずれの臨床検査値も臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(10)血圧，脈拍数，体重及び 12 誘導心電図において，いずれ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腹膜透析患者を対象に，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，腹膜透析患者においても血液透析患者と同一の用法・用量による本薬の有効性，安全性が確認された。また，12 週間の投与完了後，継続投与の基準を満たす被験者について 28 週まで継続投与した結果，血清リン濃度低下作用の持続が確認された。さらに，安全性について 28 週までの継続投与においても，有害事象及び副作用の発現頻度が上昇することはなく，本薬 15 g/日までの忍容性が確認された。

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

## 表 2.7.6.14-2 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。

また，透析手法の違いによる有効性及び安全性の比較が可能となるよう，血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験（PA1301 試験）と同様に治療期を 12 週間と設定した。

さらに，腹膜透析が長期に渡る場合は，本薬が長期間投与される可能性があるため，本治験において 12 週間の投与が完了し，継続投与を希望する被験者では，最大 28 週間の投与を可として安全性及び有効性を検討することとした。

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，2 週間（最大 4 週間）の washout 期間を設定した。

## 表 2.7.6.14-3 症例数設定の根拠

腹膜透析患者に対する本薬の有効性及び安全性に関する情報が得られる症例数として，実施可能性を考慮し 40 例と設定した。

## 表 2.7.6.14-4　観察・検査・評価スケジュール

（Source: 5.3.5.2.2, 表 9.5-1）

| 週数 | 観察期 [a] | | 治療期 | | | | | | 継続投与期 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 開始時 | 0 週 | 2 週 | 4 週 | 6 週 | 8 週 | 10 週 | 12 週 | 14 週 | 16 週 | 18 週 | 20 週 | 22 週 | 24 週 | 26 週 | 28 週 | 中止時 |
| 被験者同意 | ● [b] | | | | | | ● | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 適格性確認 | ● | ● | | | | | ● | | | | | | | | | | |
| 1 次登録 | ● | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 次登録 | | ● | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬処方 | | ● [e] | ● | ● | ● | ● | ● | (●) [f] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | |
| 服薬遵守状況確認 | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 血清リン濃度,<br>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 [c] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 鉄関連検査 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| ビタミン関連検査,<br>血液凝固能検査 | | ● | | | | | | ● | | | | | | | | ● | ● |
| 血圧・脈拍数 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 体重 | ● | ● | | | | | | ● | | | | | | | | ● | ● |
| 12 誘導心電図 | ● | ● | | | | | | ● | | | | | | | | ● | ● |
| 妊娠検査 [d] | ● | | | | | | | ● | | | | | | | | ● | ● |
| 有害事象 | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |
| 併用薬剤・併用療法,<br>食事療法確認 | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |

a) Washout 開始 2 週後の血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下であった場合に限り，最大 4 週間までの washout を可とする。
b) 被験者同意は，必ず観察期検査開始時までに取得する。
c) 重炭酸イオンは，観察期開始時, 0, 12, 28 週時（中止時）に集中測定にて測定する。
d) 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。
e) 2 次症例登録確認書にて「可」であることを確認した後，処方を行う。
f) 継続投与の基準を満たす被験者において処方を行う。

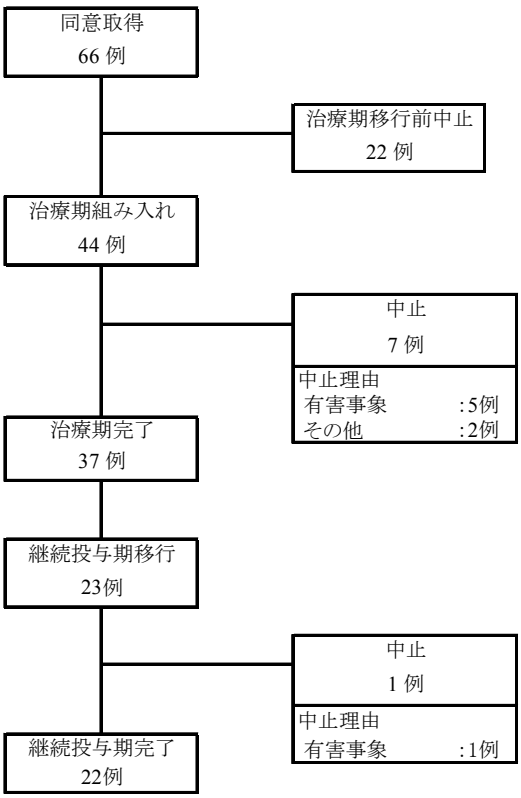



**図 2.7.6.14-1　症例の内訳**

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 10.1-1）

**表 2.7.6.14-5　中止の有無及び中止理由**

（Source: 5.3.5.2.2, Table 10.1-1）

| Period | Analysis Set | Category | n | % |
|---|---|---|---|---|
| Treatment | All allocated subjects | --- | 44 | --- |
| | Completion | 完了 | 37 | 84.1 |
| | | 中止 | 7 | 15.9 |
| | Reason for discontinuation | 有害事象 | 5 | --- |
| | | 血清 P 濃度上昇 | 0 | --- |
| | | 血清 P 濃度低下 | 0 | --- |
| | | 補正血清 Ca 濃度低下 | 0 | --- |
| | | 血清フェリチン濃度上昇 | 0 | --- |
| | | その他 | 2 | --- |
| | | 被験者の申し出 | 1 | --- |
| | | 透析条件変更 | 1 | --- |
| Extension | Continued subjects | --- | 23 | --- |
| | Completion | 完了 | 22 | 95.7 |
| | | 中止 | 1 | 4.3 |
| | Reason for discontinuation | 有害事象 | 1 | --- |
| | | 血清 P 濃度上昇 | 0 | --- |
| | | 血清 P 濃度低下 | 0 | --- |
| | | 補正血清 Ca 濃度低下 | 0 | --- |
| | | 血清フェリチン濃度上昇 | 0 | --- |
| | | その他 | 0 | --- |

表 2.7.6.14-6　解析対象集団

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.1-5）

| Analysis Set | Category | n | % |
|---|---|---|---|
| All allocated subjects | --- | 44 | --- |
| Full Analysis Set | Included | 44 | 100.0 |
| | Excluded | 0 | 0.0 |
| Safety Set | Included | 44 | 100.0 |
| | Excluded | 0 | 0.0 |

表 2.7.6.14-7　被験者背景～分布～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.2-1）

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| N | | 44 | --- |
| 性別 | 男性 | 25 | 56.8 |
| | 女性 | 19 | 43.2 |
| 原疾患 | 糖尿病性腎症 | 10 | --- |
| | 慢性糸球体腎炎 | 18 | --- |
| | 腎硬化症 | 8 | --- |
| | 多発性嚢胞腎 | 2 | --- |
| | 慢性腎盂腎炎 | 1 | --- |
| | その他 | 2 | --- |
| | 不明 | 5 | --- |
| 腹膜透析方法 | CAPD | 27 | 61.4 |
| | APD | 10 | 22.7 |
| | CAPD+APD | 7 | 15.9 |
| | Others | 0 | 0.0 |
| 年齢 (歳) | <65 | 24 | 54.5 |
| | 65≤ | 20 | 45.5 |
| 透析歴 (月) | <60 | 37 | 84.1 |
| | 60≤ | 7 | 15.9 |
| P (mg/dL) | 3.5≤ ≤6 | 0 | 0.0 |
| | 6< <8 | 32 | 72.7 |
| | 8≤ | 12 | 27.3 |
| Ca (mg/dL) | <8.4 | 11 | 25.0 |
| | 8.4≤ ≤10 | 27 | 61.4 |
| | 10< | 6 | 13.6 |
| Ca×P (---) | <60.0 | 18 | 40.9 |
| | 60.0≤ | 26 | 59.1 |
| intact-PTH (pg/mL) | <60 | 3 | 6.8 |
| | 60≤ ≤240 | 22 | 50.0 |
| | 240< | 19 | 43.2 |

表 2.7.6.14-8　被験者背景～要約統計量～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.2-2）

| | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | 44 | 62.7 | 9.6 | 32 | 64 | 82 |
| 透析歴 (月) | 44 | 42.3 | 29.2 | 8 | 39 | 177 |
| ドライウェイト (kg) | 44 | 60.75 | 10.66 | 41.1 | 60.0 | 86.2 |
| P (mg/dL) | 44 | 7.38 | 0.90 | 6.1 | 7.3 | 9.4 |
| Ca (mg/dL) | 44 | 9.08 | 0.80 | 7.7 | 9.3 | 10.4 |
| Ca×P (---) | 44 | 62.86 | 10.22 | 45.1 | 62.6 | 92.1 |
| intact-PTH (pg/mL) | 44 | 263.4 | 187.9 | 32 | 205 | 1120 |

表 2.7.6.14-9　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.2-3）

| N | 44 | |
|---|---|---|
| Generic name | n | % |
| 沈降炭酸カルシウム | 29 | 65.9 |
| セベラマー塩酸塩 | 12 | 27.3 |
| 炭酸ランタン水和物 | 22 | 50.0 |
| ビキサロマー | 2 | 4.5 |

表 2.7.6.14-10　前治療薬（高リン血症治療薬）の内訳（組み合わせ）～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.2-4）

| N | 44 | |
|---|---|---|
| Generic name | n | % |
| 沈降炭酸カルシウム | 13 | 29.5 |
| セベラマー塩酸塩 | 5 | 11.4 |
| 炭酸ランタン水和物 | 5 | 11.4 |
| 沈降炭酸カルシウム + セベラマー塩酸塩 | 3 | 6.8 |
| 沈降炭酸カルシウム + 炭酸ランタン水和物 | 12 | 27.3 |
| 沈降炭酸カルシウム + ビキサロマー | 1 | 2.3 |
| セベラマー塩酸塩 + 炭酸ランタン水和物 | 4 | 9.1 |
| 炭酸ランタン水和物 + ビキサロマー | 1 | 2.3 |

表 2.7.6.14-11　投与期間～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.3-1）

Unit: days

| Period | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | 44 | 76.4 | 20.7 | 15 | 85 | 87 |
| Whole | 44 | 133.9 | 68.1 | 15 | 161 | 204 |

表 2.7.6.14-12　服薬状況～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.3-2）

| Period | N | 90%≤ | | 75%≤ <90% | | <75% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % |
| Treatment | 44 | 40 | 90.9 | 3 | 6.8 | 1 | 2.3 |
| Extension | 23 | 22 | 95.7 | 1 | 4.3 | 0 | 0.0 |
| Whole | 44 | 41 | 93.2 | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 |

## 表 2.7.6.14-13　1 日投与量の推移～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.3-3）

Unit: g/day

| Period | Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | 2 | 44 | 3.750 | 0.000 | 3.75 | 3.75 | 3.75 |
| | 4 | 42 | 5.357 | 1.878 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 6 | 40 | 6.188 | 3.008 | 3.75 | 3.75 | 11.25 |
| | 8 | 38 | 7.105 | 3.572 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| | 10 | 37 | 6.993 | 3.662 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| | 12 | 37 | 6.892 | 3.803 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| | Endpoint | 44 | 6.733 | 3.669 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| Extension | 14 | 23 | 5.870 | 2.954 | 3.75 | 3.75 | 11.25 |
| | 16 | 23 | 5.707 | 2.495 | 3.75 | 3.75 | 11.25 |
| | 18 | 23 | 5.870 | 2.729 | 3.75 | 3.75 | 11.25 |
| | 20 | 22 | 5.625 | 3.007 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| | 22 | 22 | 5.966 | 3.405 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| | 24 | 22 | 6.136 | 3.383 | 3.75 | 3.75 | 15.00 |
| | 26 | 22 | 6.477 | 3.310 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| | 28 | 22 | 6.307 | 3.351 | 3.75 | 5.63 | 15.00 |
| | Endpoint | 23 | 6.522 | 3.433 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |
| Whole | Endpoint | 44 | 7.159 | 3.778 | 3.75 | 7.50 | 15.00 |

## 表 2.7.6.14-14　1 日投与量の分布～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.3-4）

| Period | Weeks | N | PA21 Daily dose (g/day) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 3.75 | | 7.5 | | 11.25 | | 15 | |
| | | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Treatment | 2 | 44 | 44 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| | 4 | 42 | 24 | 57.1 | 18 | 42.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| | 6 | 40 | 22 | 55.0 | 10 | 25.0 | 8 | 20.0 | 0 | 0.0 |
| | 8 | 38 | 17 | 44.7 | 10 | 26.3 | 9 | 23.7 | 2 | 5.3 |
| | 10 | 37 | 17 | 45.9 | 11 | 29.7 | 6 | 16.2 | 3 | 8.1 |
| | 12 | 37 | 19 | 51.4 | 8 | 21.6 | 7 | 18.9 | 3 | 8.1 |
| | Endpoint | 44 | 23 | 52.3 | 10 | 22.7 | 8 | 18.2 | 3 | 6.8 |
| Extension | 14 | 23 | 14 | 60.9 | 5 | 21.7 | 4 | 17.4 | 0 | 0.0 |
| | 16 | 23 | 13 | 56.5 | 8 | 34.8 | 2 | 8.7 | 0 | 0.0 |
| | 18 | 23 | 13 | 56.5 | 7 | 30.4 | 3 | 13.0 | 0 | 0.0 |
| | 20 | 22 | 14 | 63.6 | 6 | 27.3 | 1 | 4.5 | 1 | 4.5 |
| | 22 | 22 | 13 | 59.1 | 7 | 31.8 | 0 | 0.0 | 2 | 9.1 |
| | 24 | 22 | 12 | 54.5 | 8 | 36.4 | 0 | 0.0 | 2 | 9.1 |
| | 26 | 22 | 10 | 45.5 | 10 | 45.5 | 0 | 0.0 | 2 | 9.1 |
| | 28 | 22 | 11 | 50.0 | 9 | 40.9 | 0 | 0.0 | 2 | 9.1 |
| | Endpoint | 23 | 11 | 47.8 | 9 | 39.1 | 1 | 4.3 | 2 | 8.7 |
| Whole | Endpoint | 44 | 19 | 43.2 | 15 | 34.1 | 5 | 11.4 | 5 | 11.4 |

表 2.7.6.14-15　平均 1 日投与量～FAS

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.3-5）

Unit: g/day

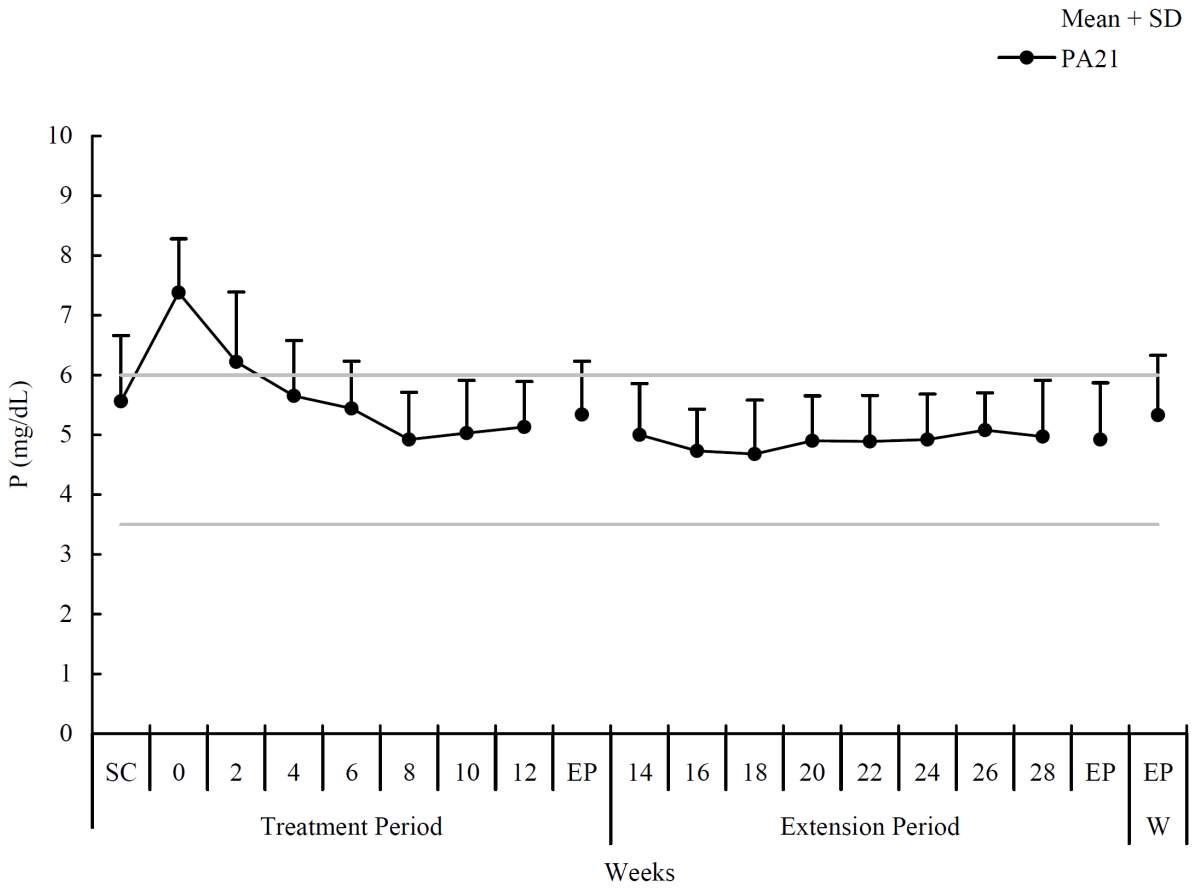
| Period | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | 44 | 5.845 | 2.437 | 3.75 | 5.00 | 11.25 |
| Extension | 23 | 6.135 | 2.934 | 3.75 | 4.69 | 13.13 |
| Whole | 44 | 6.101 | 2.495 | 3.75 | 5.36 | 11.52 |

表 2.7.6.14-16　血清リン濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.4-1）

Unit: mg/dL

| Period | Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max | Two-Sided 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Screening | 44 | 5.56 | 1.10 | 3.3 | 5.7 | 8.5 | 5.23 | 5.90 |
| | 0 | 44 | 7.38 | 0.90 | 6.1 | 7.3 | 9.4 | 7.10 | 7.65 |
| | 2 | 44 | 6.22 | 1.17 | 4.5 | 5.9 | 9.2 | 5.86 | 6.57 |
| | 4 | 42 | 5.65 | 0.93 | 3.7 | 5.6 | 7.9 | 5.36 | 5.94 |
| | 6 | 39 | 5.44 | 0.79 | 4.0 | 5.4 | 7.8 | 5.19 | 5.70 |
| | 8 | 38 | 4.92 | 0.79 | 3.3 | 4.8 | 6.9 | 4.66 | 5.18 |
| | 10 | 37 | 5.03 | 0.88 | 2.9 | 5.1 | 7.3 | 4.73 | 5.32 |
| | 12 | 37 | 5.13 | 0.76 | 3.6 | 5.1 | 6.8 | 4.87 | 5.38 |
| | Endpoint | 44 | 5.34 | 0.89 | 3.6 | 5.3 | 7.1 | 5.06 | 5.61 |
| Extension | 14 | 23 | 5.00 | 0.86 | 3.0 | 4.9 | 6.4 | 4.62 | 5.37 |
| | 16 | 23 | 4.73 | 0.70 | 3.6 | 4.5 | 6.2 | 4.42 | 5.03 |
| | 18 | 23 | 4.68 | 0.90 | 2.6 | 4.8 | 6.4 | 4.29 | 5.07 |
| | 20 | 22 | 4.90 | 0.75 | 3.7 | 4.8 | 6.7 | 4.56 | 5.23 |
| | 22 | 22 | 4.89 | 0.77 | 3.3 | 4.9 | 6.5 | 4.54 | 5.23 |
| | 24 | 22 | 4.92 | 0.76 | 3.8 | 4.8 | 6.6 | 4.59 | 5.26 |
| | 26 | 22 | 5.08 | 0.62 | 3.3 | 5.1 | 6.2 | 4.80 | 5.35 |
| | 28 | 22 | 4.97 | 0.94 | 3.5 | 5.0 | 7.8 | 4.55 | 5.39 |
| | Endpoint | 23 | 4.92 | 0.95 | 3.5 | 4.9 | 7.8 | 4.51 | 5.33 |
| Whole | Endpoint | 44 | 5.33 | 1.00 | 3.5 | 5.1 | 7.8 | 5.03 | 5.63 |




SC: Screening, EP: Endpoint, W: Whole

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Weeks | SC | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | Endpoint | |
| | N | 44 | 44 | 44 | 42 | 39 | 38 | 37 | 37 | 44 | |
| Extension | Weeks | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | Endpoint | Whole EP |
| | N | 23 | 23 | 23 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 23 | 44 |

図 2.7.6.14-2　血清リン濃度の推移

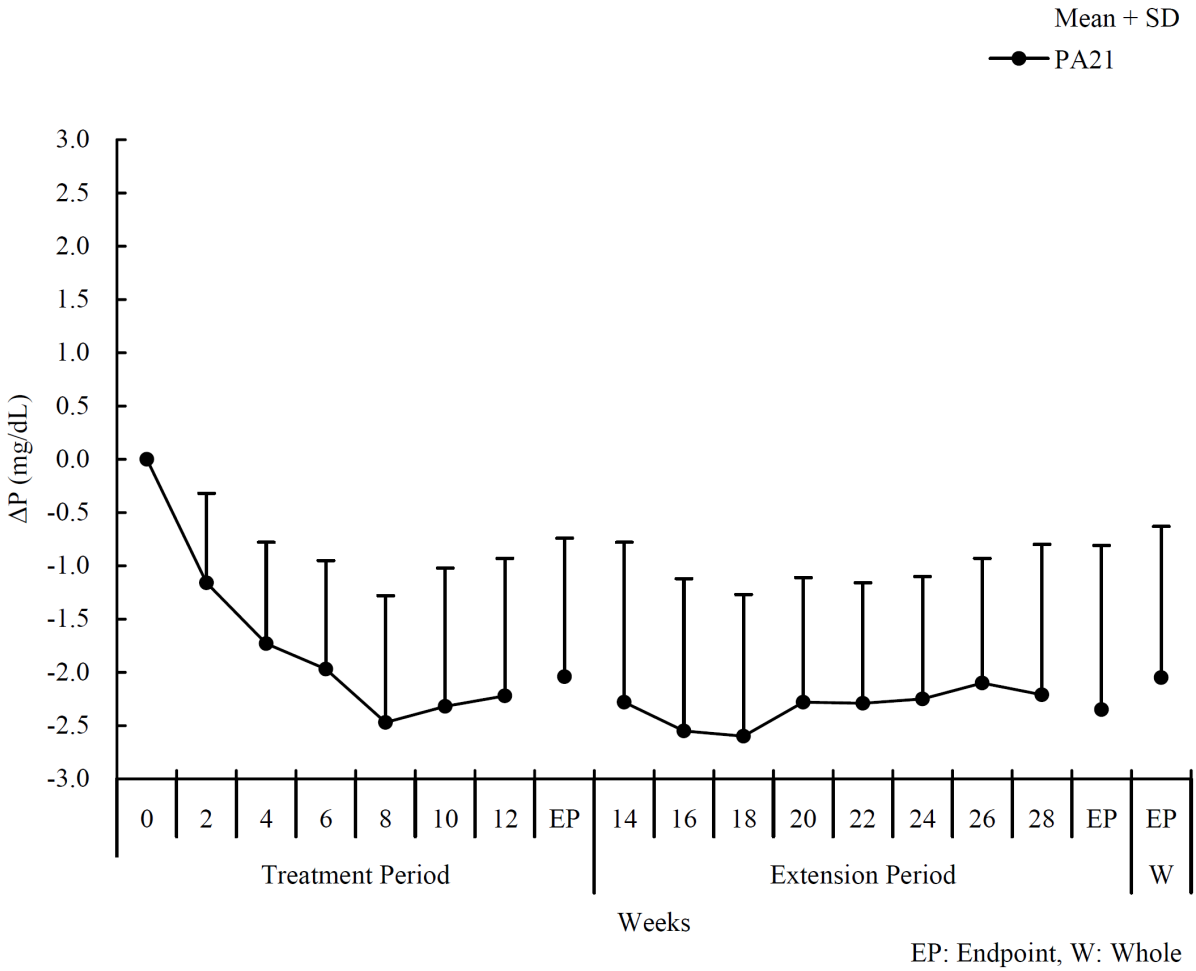
（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-1）

表 2.7.6.14-17　血清リン濃度変化量の推移

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.4-2）

Unit: mg/dL

| Period | Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max | Two-Sided 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | 2 | 44 | -1.16 | 0.84 | -3.6 | -1.0 | 0.8 | -1.41 | -0.90 |
| | 4 | 42 | -1.73 | 0.95 | -3.6 | -1.8 | 0.6 | -2.02 | -1.43 |
| | 6 | 39 | -1.97 | 1.02 | -4.2 | -1.9 | 0.0 | -2.30 | -1.64 |
| | 8 | 38 | -2.47 | 1.19 | -5.2 | -2.4 | 0.7 | -2.87 | -2.08 |
| | 10 | 37 | -2.32 | 1.30 | -4.8 | -2.1 | 1.2 | -2.75 | -1.89 |
| | 12 | 37 | -2.22 | 1.29 | -5.1 | -2.1 | 0.2 | -2.65 | -1.79 |
| | Endpoint | 44 | -2.04 | 1.30 | -5.1 | -2.0 | 0.6 | -2.43 | -1.64 |
| Extension | 14 | 23 | -2.28 | 1.50 | -5.6 | -2.1 | 0.3 | -2.93 | -1.63 |
| | 16 | 23 | -2.55 | 1.43 | -5.2 | -2.1 | -0.3 | -3.17 | -1.93 |
| | 18 | 23 | -2.60 | 1.33 | -5.5 | -2.4 | -0.3 | -3.17 | -2.02 |
| | 20 | 22 | -2.28 | 1.17 | -5.1 | -2.4 | 0.3 | -2.80 | -1.76 |
| | 22 | 22 | -2.29 | 1.13 | -4.5 | -2.3 | 0.0 | -2.79 | -1.79 |
| | 24 | 22 | -2.25 | 1.15 | -5.0 | -2.1 | -0.3 | -2.77 | -1.74 |
| | 26 | 22 | -2.10 | 1.17 | -4.8 | -1.7 | -0.7 | -2.62 | -1.58 |
| | 28 | 22 | -2.21 | 1.41 | -5.9 | -2.0 | 0.7 | -2.83 | -1.58 |
| | Endpoint | 23 | -2.35 | 1.54 | -5.9 | -2.2 | 0.7 | -3.02 | -1.69 |
| Whole | Endpoint | 44 | -2.05 | 1.42 | -5.9 | -1.7 | 0.7 | -2.48 | -1.61 |




| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Weeks | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | Endpoint | | | |
| | N | 44 | 42 | 39 | 38 | 37 | 37 | 44 | | | |
| Extension | Weeks | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | Endpoint | Whole EP |
| | N | 23 | 23 | 23 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 23 | 44 |

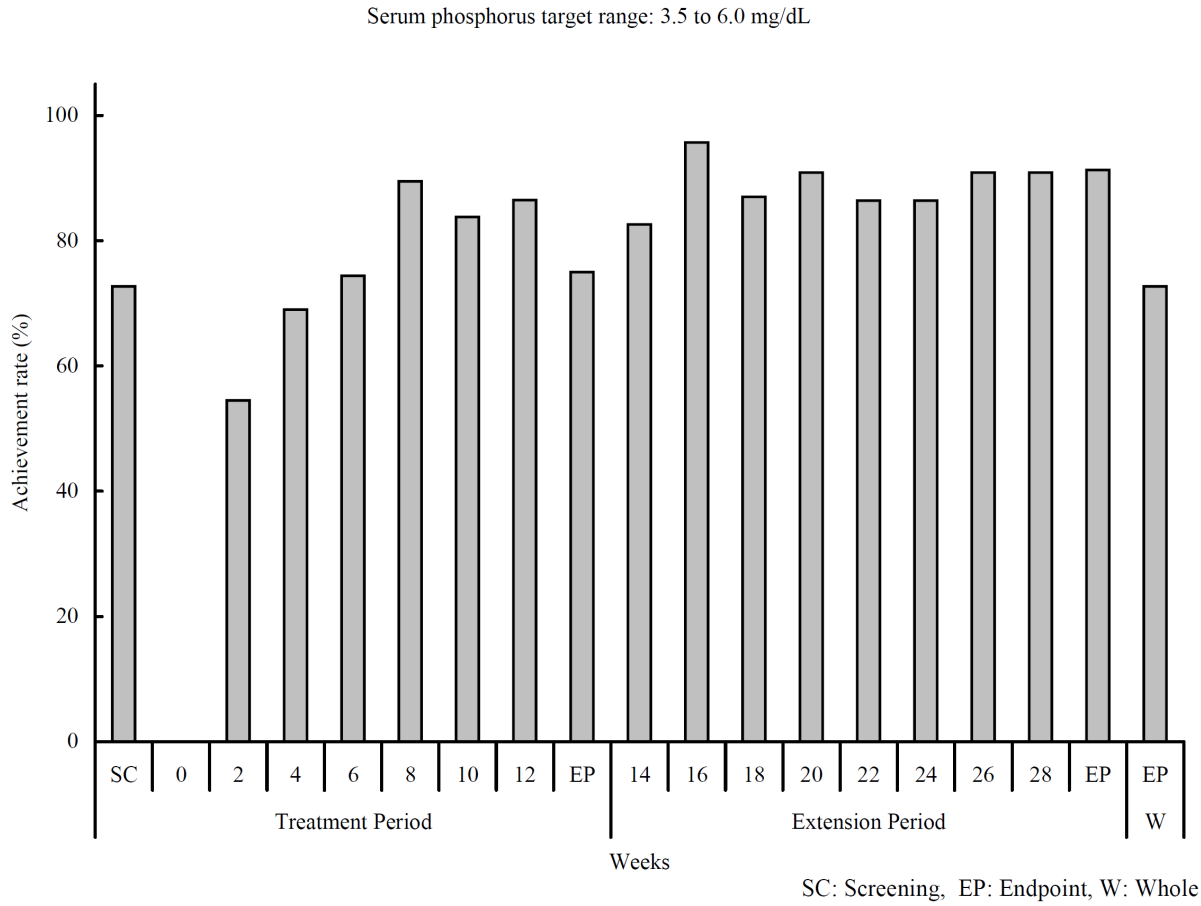
図 2.7.6.14-3　血清リン濃度変化量の推移

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-2）

表 2.7.6.14-18　血清リン濃度の目標達成率

（Source: 5.3.5.2.2, Table 11.4-3）

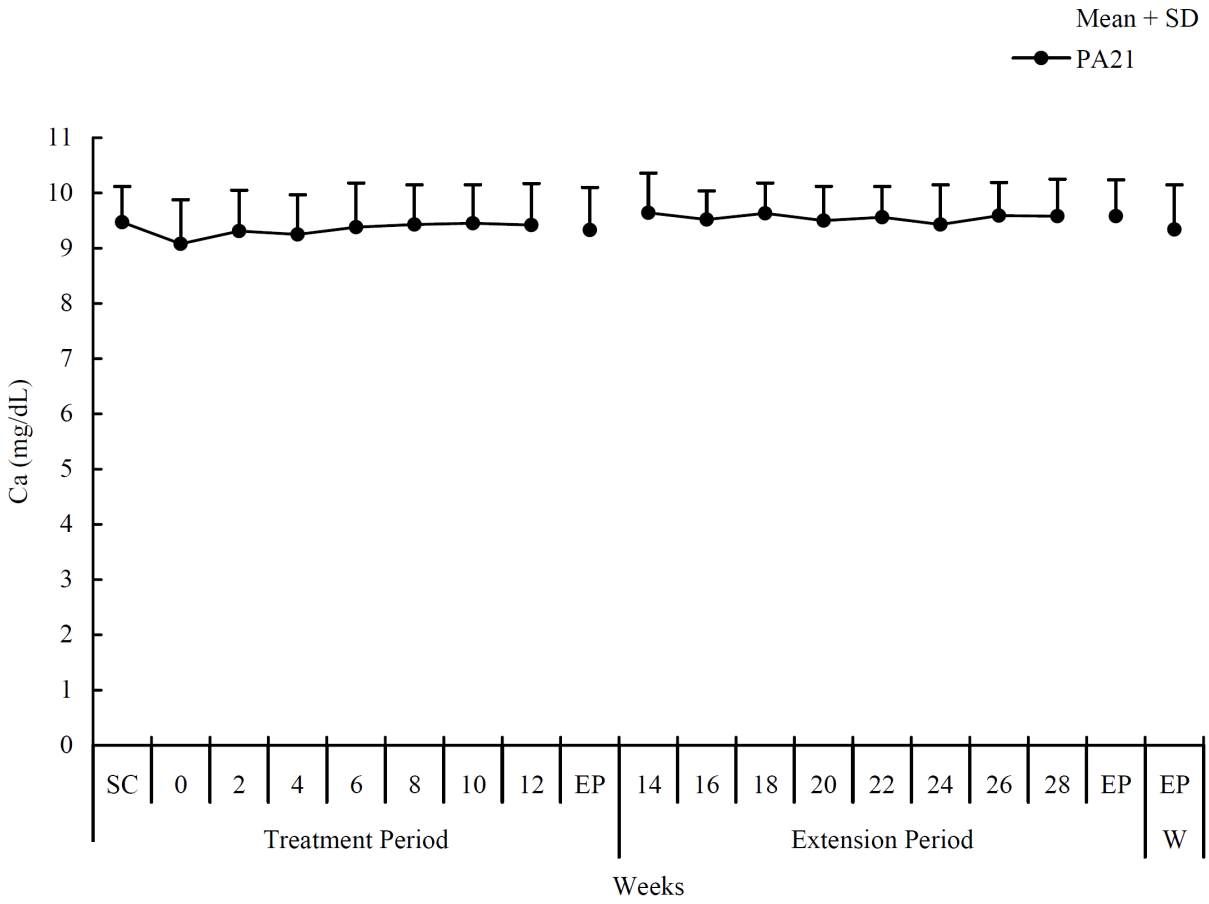
| Period | Weeks | N | P (mg/dL) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | <3.5 | | 3.5≤ ≤6.0 | | | | 6.0< | |
| | | | n | % | n | % | Two-Sided 95% Confidence Interval | | n | % |
| Treatment | Screening | 44 | 2 | 4.5 | 32 | 72.7 | 57.2 | 85.0 | 10 | 22.7 |
| | 0 | 44 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0.0 | 8.0 | 44 | 100.0 |
| | 2 | 44 | 0 | 0.0 | 24 | 54.5 | 38.8 | 69.6 | 20 | 45.5 |
| | 4 | 42 | 0 | 0.0 | 29 | 69.0 | 52.9 | 82.4 | 13 | 31.0 |
| | 6 | 39 | 0 | 0.0 | 29 | 74.4 | 57.9 | 87.0 | 10 | 25.6 |
| | 8 | 38 | 1 | 2.6 | 34 | 89.5 | 75.2 | 97.1 | 3 | 7.9 |
| | 10 | 37 | 2 | 5.4 | 31 | 83.8 | 68.0 | 93.8 | 4 | 10.8 |
| | 12 | 37 | 0 | 0.0 | 32 | 86.5 | 71.2 | 95.5 | 5 | 13.5 |
| | Endpoint | 44 | 0 | 0.0 | 33 | 75.0 | 59.7 | 86.8 | 11 | 25.0 |
| Extension | 14 | 23 | 2 | 8.7 | 19 | 82.6 | 61.2 | 95.0 | 2 | 8.7 |
| | 16 | 23 | 0 | 0.0 | 22 | 95.7 | 78.1 | 99.9 | 1 | 4.3 |
| | 18 | 23 | 2 | 8.7 | 20 | 87.0 | 66.4 | 97.2 | 1 | 4.3 |
| | 20 | 22 | 0 | 0.0 | 20 | 90.9 | 70.8 | 98.9 | 2 | 9.1 |
| | 22 | 22 | 1 | 4.5 | 19 | 86.4 | 65.1 | 97.1 | 2 | 9.1 |
| | 24 | 22 | 0 | 0.0 | 19 | 86.4 | 65.1 | 97.1 | 3 | 13.6 |
| | 26 | 22 | 1 | 4.5 | 20 | 90.9 | 70.8 | 98.9 | 1 | 4.5 |
| | 28 | 22 | 0 | 0.0 | 20 | 90.9 | 70.8 | 98.9 | 2 | 9.1 |
| | Endpoint | 23 | 0 | 0.0 | 21 | 91.3 | 72.0 | 98.9 | 2 | 8.7 |
| Whole | Endpoint | 44 | 0 | 0.0 | 32 | 72.7 | 57.2 | 85.0 | 12 | 27.3 |




| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Weeks | SC | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | Endpoint | |
| | N | 44 | 44 | 44 | 42 | 39 | 38 | 37 | 37 | 44 | |
| Extension | Weeks | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | Endpoint | Whole EP |
| | N | 23 | 23 | 23 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 23 | 44 |

図 2.7.6.14-4　血清リン濃度の目標達成率

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-3）

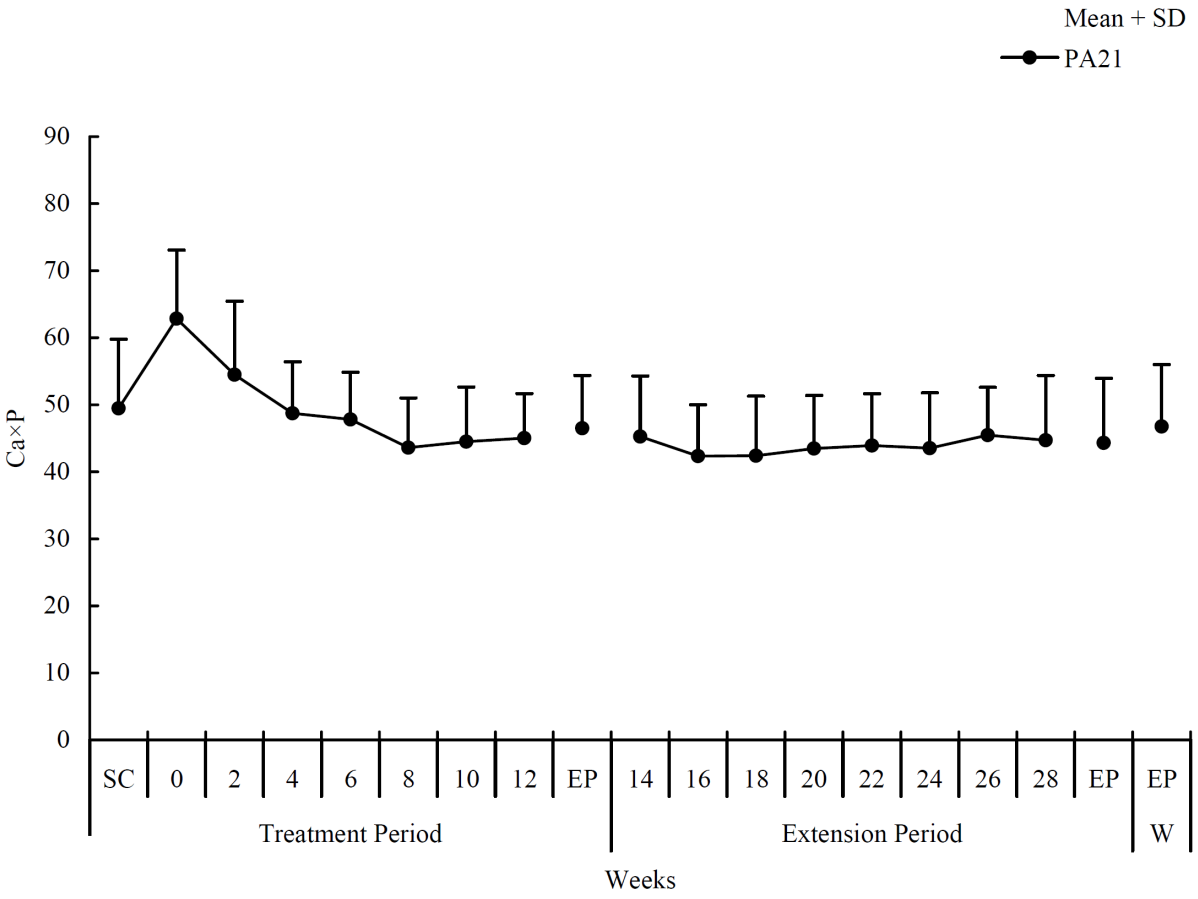



SC: Screening, EP: Endpoint, W: Whole

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Weeks | SC | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | Endpoint | |
| | N | 44 | 44 | 44 | 42 | 39 | 38 | 37 | 37 | 44 | |
| Extension | Weeks | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | Endpoint | Whole EP |
| | N | 23 | 23 | 23 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 23 | 44 |

図 2.7.6.14-5　補正血清カルシウム濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-4）

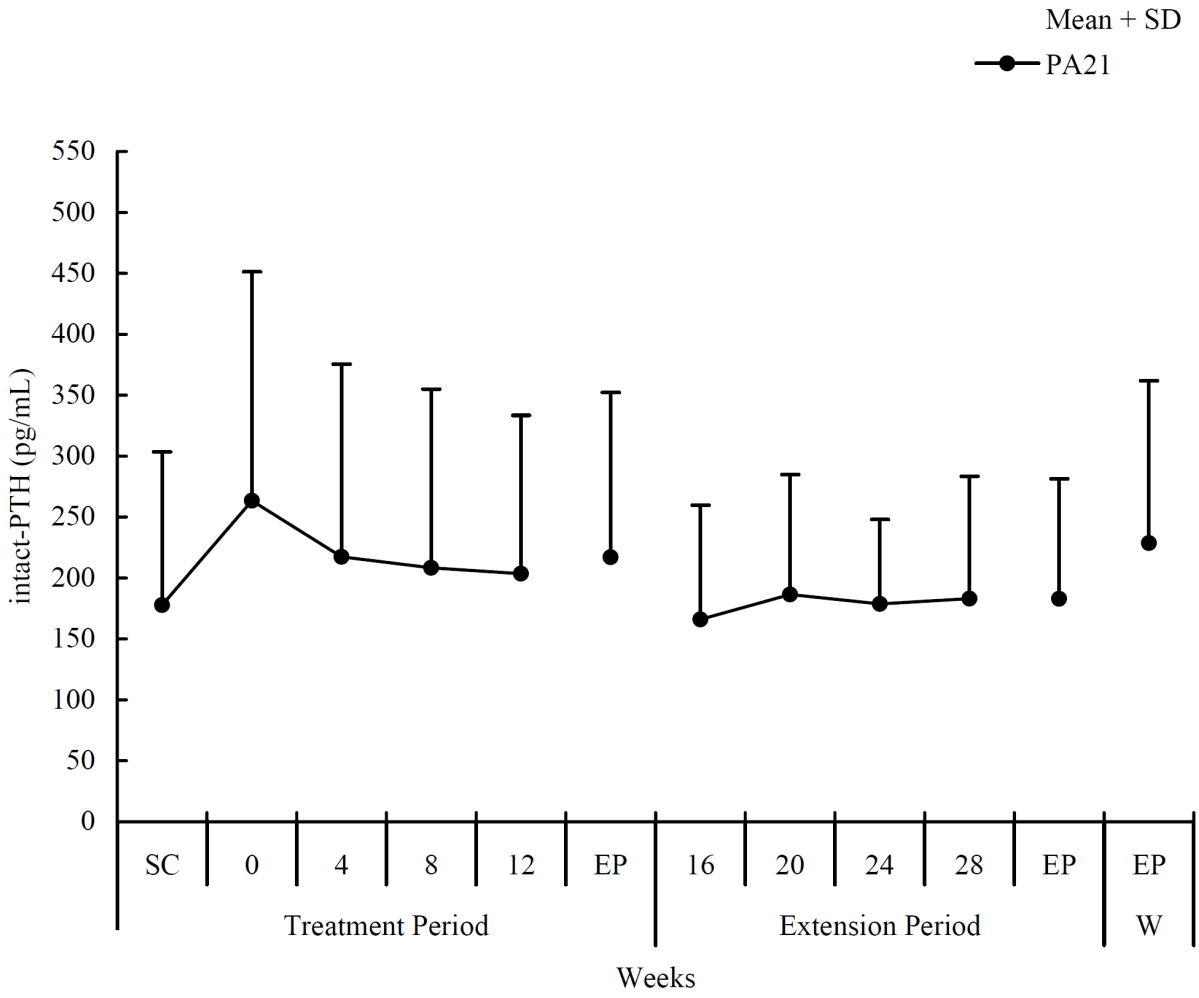



SC: Screening, EP: Endpoint, W: Whole

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Weeks | SC | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | Endpoint | |
| | N | 44 | 44 | 44 | 42 | 39 | 38 | 37 | 37 | 44 | |
| Extension | Weeks | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | Endpoint | Whole EP |
| | N | 23 | 23 | 23 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 23 | 44 |

図 2.7.6.14-6　Ca×P 積の推移

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-5）




SC: Screening, EP: Endpoint,W: Whole

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Weeks | SC | 0 | 4 | 8 | 12 | Endpoint | |
| | N | 44 | 44 | 42 | 38 | 37 | 44 | |
| Extension | Weeks | 16 | 20 | 24 | 28 | Endpoint | | Whole EP |
| | N | 23 | 22 | 22 | 22 | 23 | | 44 |

図 2.7.6.14-7　血清 intact-PTH 濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.2, Figure 11.4-6）

表 2.7.6.14-19　有害事象及び副作用の発現率～治療期

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.2-1）

| Type of adverse event | N | Number of events | n | Incidence rate (%) |
|---|---|---|---|---|
| Adverse event | 44 | 83 | 33 | 75.0 |
| Adverse drug reaction | 44 | 23 | 18 | 40.9 |

## 表 2.7.6.14-20　有害事象及び副作用の発現率～治療期・継続投与期全体

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.2-2）

| Type of adverse event | N | Number of events | n | Incidence rate (%) |
|---|---|---|---|---|
| Adverse event | 44 | 124 | 40 | 90.9 |
| Adverse drug reaction | 44 | 29 | 23 | 52.3 |

## 表 2.7.6.14-21　有害事象及び副作用の発現状況～治療期

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.2-3）

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 44 | | 44 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| Total | 33 | 75.0 | 18 | 40.9 |
| 感染症および寄生虫症 | 15 | 34.1 | 0 | 0.0 |
| 　カテーテル留置部位感染 | 6 | 13.6 | 0 | 0.0 |
| 　鼻咽頭炎 | 5 | 11.4 | 0 | 0.0 |
| 　腹膜炎 | 3 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| 　爪真菌症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　中耳炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　肛門膿瘍 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　腎嚢胞感染 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 代謝および栄養障害 | 4 | 9.1 | 0 | 0.0 |
| 　高カリウム血症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　高尿酸血症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　低血糖症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　食欲減退 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 精神障害 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 　不眠症 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 神経系障害 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　頭痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 心臓障害 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 　第二度房室ブロック | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　うっ血性心不全 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 血管障害 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　高血圧 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 胃腸障害 | 18 | 40.9 | 13 | 29.5 |
| 　下痢 | 10 | 22.7 | 9 | 20.5 |
| 　胃食道逆流性疾患 | 3 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| 　便秘 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 |
| 　齲歯 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 　悪心 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 　直腸しぶり | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 　萎縮性胃炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　歯肉腫脹 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　嘔吐 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 肝胆道系障害 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　胆石症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | 9.1 | 1 | 2.3 |
| 　そう痒症 | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 |
| 　皮下出血 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 　紫斑 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.14-21　有害事象及び副作用の発現状況～治療期

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 44 | | 44 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| 関節痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 滑液包炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 出血性関節症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 頚部痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 弾発指 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 心室中隔欠損症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 埋込み部位小水疱 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 6 | 13.6 | 4 | 9.1 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血圧低下 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血小板数減少 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血中コレステロール増加 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| C－反応性蛋白増加 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 顔面骨骨折 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 手骨折 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.14-22　有害事象及び副作用の発現状況～治療期・継続投与期全体

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.2-4）

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 44 | | 44 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| Total | 40 | 90.9 | 23 | 52.3 |
| 感染症および寄生虫症 | 20 | 45.5 | 0 | 0.0 |
| 鼻咽頭炎 | 8 | 18.2 | 0 | 0.0 |
| カテーテル留置部位感染 | 6 | 13.6 | 0 | 0.0 |
| 腹膜炎 | 3 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| 膀胱炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 爪真菌症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 中耳炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 歯周炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 咽頭炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 肛門膿瘍 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 腎嚢胞感染 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 代謝および栄養障害 | 4 | 9.1 | 0 | 0.0 |
| 高カリウム血症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 高尿酸血症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 低血糖症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 食欲減退 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 精神障害 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 不眠症 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 神経系障害 | 3 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| 頭痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 坐骨神経痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 失神 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 心臓障害 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 第二度房室ブロック | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| うっ血性心不全 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 血管障害 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 高血圧 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 低血圧 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 胃腸障害 | 20 | 45.5 | 15 | 34.1 |
| 下痢 | 11 | 25.0 | 10 | 22.7 |
| 胃食道逆流性疾患 | 3 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| 便秘 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 |
| 齲歯 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 萎縮性胃炎 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 消化不良 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 悪心 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 直腸しぶり | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 十二指腸炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| おくび | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 歯肉腫脹 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 鼠径ヘルニア | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 嘔吐 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 肝胆道系障害 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 胆石症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | 13.6 | 1 | 2.3 |
| そう痒症 | 2 | 4.5 | 1 | 2.3 |
| 皮下出血 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 紫斑 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 過剰肉芽組織 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.14-22　有害事象及び副作用の発現状況～治療期・継続投与期全体

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 44 | | 44 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 | 15.9 | 0 | 0.0 |
| 関節痛 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 背部痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 滑液包炎 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 出血性関節症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 関節腫脹 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 頚部痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 四肢痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 弾発指 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 筋骨格硬直 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 腎嚢胞破裂 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 心室中隔欠損症 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 | 15.9 | 0 | 0.0 |
| 腎疾患による浮腫 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 胸痛 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 浮腫 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 末梢性浮腫 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| カテーテル留置部位紅斑 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 埋込み部位小水疱 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 8 | 18.2 | 7 | 15.9 |
| 血清フェリチン増加 | 3 | 6.8 | 3 | 6.8 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 4.5 | 2 | 4.5 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血圧低下 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血小板数減少 | 1 | 2.3 | 1 | 2.3 |
| 血中コレステロール増加 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| C－反応性蛋白増加 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| 挫傷 | 2 | 4.5 | 0 | 0.0 |
| 顔面骨骨折 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 手骨折 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| 頭部損傷 | 1 | 2.3 | 0 | 0.0 |

表 2.7.6.14-23　重篤な有害事象の叙述

1) 被験者識別コード：D 02

- 性別：女性
- 年齢：72 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84日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：虚血性大腸炎，結節性紅斑
- 合併症：脂質異常症，高血圧，便秘症，腎性貧血，腓返り，逆流性食道炎，二次性副甲状腺機能亢進症，陳旧性脳梗塞
- 併用薬剤：
  ネスプ（注），レグパラ（内），アルファカルシドール（内），アスピリン（内），ランソプラゾール（内），プルゼニド（内），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（内），ニフェジピン（内），イコサペント酸エチル（内），フロセミド（内），ゼチーア（内），ブロプレス（内），セファゾリンナトリウム（注），ペラプリン（注），ビクシリン（内），クラビット（内），ゲンタマイシン硫酸塩（外），ソルラクト TMR（注），オーグメンチン（内），バクトロバン（外），セファクロル（内），ロフラゼプ酸エチル（内），塩化ナトリウム（外）
- その他の有害事象：皮下出血，カテーテル留置部位感染，嘔吐，下痢，胃食道逆流性疾患，不眠症

- 重篤な有害事象：嘔吐
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：治験薬の休薬，処置薬あり（ソルラクト TMR），抗菌薬（クラビット）の中止
- 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 2 日目）

- 重篤な有害事象：下痢
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：治験薬の休薬，処置薬あり（ソルラクト TMR），抗菌薬（クラビット）の中止
- 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 2 日目）

2) 被験者識別コード：D 05

- 性別：男性
- 年齢：71 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86日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：右白内障，左白内障
- 合併症：糖尿病，高血圧症，脂質異常症，前立腺肥大症，皮膚そう痒症，腎性貧血，便秘症，びらん性胃炎，食道粘膜下腫瘍，足白癬，爪白癬，二次性副甲状腺機能亢進症，糖尿病性網膜症，左感音難聴，睡眠時無呼吸症候群，頚椎症性脊髄症，心臓弁膜症，皮脂欠乏性湿疹

- 併用薬剤：
  ネスプ（注），カデュエット 4 番（内），ネシーナ（内），アジルバ（内），ラシックス（内），フォルセニッド（内），オルメテック（内），アテレック（内），オイラックス（外），アンテベート：軟膏（外），ヒルドイド（外），ロペミン（内），ラキソベロン（内），ノルバスク OD（内），ベイスン OD（内），セルテクト（内），アレロック OD（内），ソセゴン（注），セファメジン α（注），セフタジジム水和物（注），マイスリー（内），カンファタニン（内），イソジン（外），キシロカイン（外），イオダイン（外），生食（外），ビオフェルミン（内），KN1 号（注），セファメジン（他），セフタジジム水和物（他），ヘパリンナトリウム（他）
- その他の有害事象：下痢，不眠症

- 重篤な有害事象：腹膜炎
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：処置薬あり（ソセゴン，セファメジン α，セフタジジム水和物，カンファタニン，KN1 号）
- 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 11 日目）

3) 被験者識別コード：D 06

- 性別：男性
- 年齢：79 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197日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：脳梗塞，虫垂炎，左鼠径ヘルニア（修復術），縦隔リンパ節結核，大腸ポリープ（切除）
- 合併症：骨粗しょう症，高血圧症，高尿酸血症，二次性副甲状腺機能亢進症，腎性貧血，皮膚掻痒症，大動脈弁狭窄症，鉄欠乏性貧血，出口部感染症（軽度），右ソケイヘルニア
- 併用薬剤：
  レグパラ（内），ネスプ（注），ホーネル（内），タケプロン（内），プラビックス（内），プレドニゾロン（内），トリクロルメチアジド（内），ダイアート（内），ミカルディス（内），ガスモチン（内），フロセミド（内），フェブリク（内），アテレック（内），アレロック OD（内），インフルエンザ HA ワクチン（注），カデックス（外），生理食塩液（外），ポピドンヨード（外），ケフポリン（内），ユーパスタ（外），ケフレックス（内），オイラックス（外）
- その他の有害事象：C-反応性蛋白増加，カテーテル留置部位紅斑，過剰肉芽組織

- 重篤な有害事象：鼠径ヘルニア
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：右鼠径ヘルニア修復術，精索水腫切除術
- 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 132 日目）

4) 被験者識別コード：D 08

- 性別：男性
- 年齢：51 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86日目
- 原疾患名：糖尿病性腎症
- 既往歴：腹膜炎，糖尿病性網膜症（右眼硝子体手術），糖尿病性網膜症（左眼硝子体手術）
- 合併症：2 型糖尿病，高尿酸血症，高血圧症，腎性貧血，進行性指掌角皮症，糖尿病性網膜症，びらん性胃炎
- 併用薬剤：
  アルファロール（内），ミルセラ（注），ザイロリック（内），ネシーナ（内），メインテート（内），アダラート CR（内），ディオバン（内），カルデナリン（内），パスタロン（外），エクサシン（注），セファメジン α（注），ブロナック（外），イソプロピルアルコール（外）
- その他の有害事象：無

- 重篤な有害事象：腹膜炎
- 発現時投与量：PA21 7.5 g
- 処置：処置薬あり（エクサシン，セファメジン α）
- 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 15 日目）

## 表 2.7.6.14-24　臨床検査値の推移～フェリチン

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.4-1）

Unit: ng/mL

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

a) Q1: 25th percentile

b) Q3: 75th percentile

## 表 2.7.6.14-25　臨床検査値の推移～TSAT

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.4-2）

Unit: %

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

## 表 2.7.6.14-26　臨床検査値の推移～ヘモグロビン

（Source: 5.3.5.2.2, Table 12.4-3）

Unit: g/dL

| Period | Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | Screening | 44 | 11.13 | 1.02 | 9.4 | 11.1 | 13.6 |
| | 0 | 44 | 11.03 | 1.07 | 8.8 | 10.9 | 13.5 |
| | 2 | 44 | 11.21 | 0.96 | 9.5 | 11.3 | 13.5 |
| | 4 | 42 | 11.45 | 1.01 | 9.5 | 11.6 | 13.3 |
| | 6 | 39 | 11.62 | 1.01 | 9.8 | 11.7 | 13.9 |
| | 8 | 38 | 11.63 | 1.08 | 9.5 | 11.6 | 13.6 |
| | 10 | 37 | 11.80 | 1.26 | 9.7 | 11.6 | 14.8 |
| | 12 | 37 | 11.66 | 1.17 | 10.0 | 11.4 | 14.6 |
| | Endpoint | 44 | 11.60 | 1.11 | 10.0 | 11.4 | 14.6 |
| Extension | 14 | 23 | 11.57 | 0.83 | 10.3 | 11.4 | 13.4 |
| | 16 | 23 | 11.49 | 0.89 | 9.8 | 11.4 | 13.7 |
| | 18 | 23 | 11.44 | 0.73 | 10.2 | 11.5 | 12.6 |
| | 20 | 22 | 11.19 | 0.83 | 10.1 | 11.0 | 13.1 |
| | 22 | 22 | 11.30 | 0.94 | 9.4 | 11.3 | 13.1 |
| | 24 | 22 | 11.21 | 0.76 | 9.3 | 11.3 | 12.3 |
| | 26 | 22 | 11.32 | 0.92 | 8.9 | 11.7 | 12.7 |
| | 28 | 22 | 11.35 | 0.94 | 8.6 | 11.5 | 13.0 |
| | Endpoint | 23 | 11.30 | 0.95 | 8.6 | 11.4 | 13.0 |
| Whole | Endpoint | 44 | 11.53 | 1.13 | 8.6 | 11.5 | 14.6 |

## 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）

添付資料 5.3.5.2.3

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，PA21 と沈降炭酸カルシウム製剤を 12 週間併用投与したときの安全性及び有効性を検討するために炭酸カルシウム併用試験を実施した。

治験の概要（治験総括報告書「2.概要」）を表 2.7.6.15-1 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 2.7.6.15-2～表 2.7.6.15-27 及び図 2.7.6.15-1～図 2.7.6.15-6 に示した。

本治験の結果，低用量の PA21 で血清リン濃度を「CKD-MBD の診療ガイドライン」の管理目標値内に維持することが可能であった。また，安全性において PA21 と沈降炭酸カルシウム製剤の併用投与は，特段問題ないことが確認された。

**表 2.7.6.15-1　概要（PA1304/5.3.5.2.3）**

<table>
<tr><td>治験依頼者名：<br>キッセイ薬品工業株式会社</td><td rowspan="3">各試験の要約表<br><br>申請資料中の該当箇所<br>分冊番号：<br>ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：<br>未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：<br>PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：<br>PA21 の高リン血症を有する血液透析患者を対象とした沈降炭酸カルシウム製剤との併用療法試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：<br>[redacted] など計 6 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：<br>該当なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：<br>治験開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（被験者識別コード： E 04 , E 05 , E 06 , E 07 ）<br>（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（被験者識別コード： E 01 , E 02 , E 03 , E 09 ）<br>（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：<br>第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：<br>高リン血症を有する血液透析患者を対象に，PA21 と沈降炭酸カルシウム製剤を 12 週間併用投与したときの安全性及び有効性を検討する。</td></tr>
</table>

治験方法：
1)　観察期
治療期開始前に，被験者のスクリーニング期間として観察期を 2 週間設ける。
観察期開始前から服用している沈降炭酸カルシウム及びセベラマー塩酸塩の用法・用量は変更せずに投与を継続する。なお，セベラマー塩酸塩の投与は観察期終了時までとする。
2)　治療期
PA21 は 1 日 3 回毎食直前，沈降炭酸カルシウムは 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与する。
(1) 開始用量
a) PA21
1 回 1.25 g, 1 日 3 回，毎食直前
b) 沈降炭酸カルシウム
観察期と同一の用法・用量を変更しない。
(2) 用量調整範囲
a) PA21
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。また，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。
b) 沈降炭酸カルシウム
沈降炭酸カルシウムの用法・用量は治療期を通して変更しない。ただし，PA21 の用量が 3.75 g/日であるにもかかわらず血清リン濃度が 3.4 mg/dL 以下となり減量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムを減量（用法・用量を適宜調整）する。なお，沈降炭酸カルシウム減量後に，用量調整基準（表 1）を参考として増量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムを開始時の用量を最大として増量する。
(3) 用量調整方法
治験責任医師又は治験分担医師は，前回の週はじめの透析前血清リン濃度を確認し，血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲に維持されるよう，用量調整基準（表 1）を参考として，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。

表 1　用量調整基準

| 前回の週はじめの血清リン濃度 | PA21 | 沈降炭酸カルシウム |
|---|---|---|
| 6.1 mg/dL 以上 | 1 日 3.75 g 増量 | 用量維持 |
| 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 | 用量維持 |

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：30 例
2) 同意取得症例数：42 例
3) 組み入れ症例数：35 例
4) 解析対象症例数：
(1) Full Analysis Set：35 例
(2) Safety Set：35 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，観察期開始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，高リン血症治療薬として沈降炭酸カルシウムとセベラマー塩酸塩のみを 1 日 3 回服用しており，かつ用量を変更していない患者
(3) 観察期開始時（−2 週時）又は−1 週時の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 以下の患者
(4) 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) 観察期開始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））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 の治験に参加したことがあり，副作用により PA21 の投与を中止した患者
(16) 治験責任医師又は治験分担医師により沈降炭酸カルシウム及びセベラマー塩酸塩の服薬コンプライアンスが不良と判断された患者
(17) 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：
・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]）
・基礎治療薬の沈降炭酸カルシウムは，実施医療機関の日常診療で用いている市販品を使用するものとする。
用法・用量：
PA21 は 1 日 3 回毎食直前，沈降炭酸カルシウムは 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与する。
1) 開始用量
(1) PA21
1 回 1.25 g, 1 日 3 回，毎食直前
(2) 沈降炭酸カルシウム
観察期と同一の用法・用量を変更しない。
2) 用量調整範囲
(1) PA21
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。また，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。
(2) 沈降炭酸カルシウム
沈降炭酸カルシウムの用法・用量は治療期を通して変更しない。ただし，PA21 の用量が 3.75 g/日であるにもかかわらず血清リン濃度が 3.4 mg/dL 以下となり減量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムを減量（用法・用量を適宜調整）する。なお，沈降炭酸カルシウム減量後に，用量調整基準を参考として増量が必要と判断された場合は，沈降炭酸カルシウムを開始時の用量を最大として増量する。
3) 用量調整方法
治験責任医師又は治験分担医師は，前回の週はじめの透析前血清リン濃度を確認し，血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の範囲に維持されるよう，用量調整基準を参考として，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。

投与期間：
12 週間

評価基準：
1) 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
・排便状況
2) 有効性
・血清リン濃度
・補正血清カルシウム濃度
・Ca×P 積
・血清 intact-PTH 濃度

統計手法：
1) 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，生理学的検査及び排便状況とする。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。また，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，発現件数，発現例数及び発現率を求める。
有害事象及び副作用を Primary SOC 及び PT に分類し，発現例数及び発現率を求める。さらに，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，Kaplan-Meier 図を作成する。
臨床検査項目について，各評価時点における測定値の要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）を求める。なお，フェリチンについては，要約統計量に加えて四分位点も算出する。また，投与前後の散布図及び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，各評価時点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。
週あたりの排便日数及び下剤使用日数について，各評価時点における要約統計量を求める。また，週あたりの下剤使用日数及び下剤の使用状況について，各評価時点における分布を示す。便秘状況及び排便状況の満足度について，投与前後のクロス表を示す。
2) 有効性
本治験の有効性に関する評価項目は血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度とする。
有効性評価項目について，各評価時点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。
血清リン濃度について，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，各評価時点における目標値達成率とその両側 95%信頼区間を求める。

要約・結論：
1) 有効性の結果：
・血清リン濃度の測定値は，0 週時 5.01±0.63 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），最終評価時 4.89±1.14 mg/dL であり，治療期を通して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。
・治療期における PA21 の平均 1 日投与量は，3.899±0.590 g/日であり，PA21 と沈降炭酸カルシウムの併用投与では，ほとんどの症例において，PA21 の開始用量（3.75 g/日）で血清リン濃度のコントロールが可能であった。また，沈降炭酸カルシウムの投与量は，治療期開始時 2.221±1.009 g/日から最終評価時 2.043±1.060 g/日と減少しており，最終評価時の投与開始時からの減量例は 7 例（20.0%）であった。
・治験薬投与後の血清リン濃度の目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，投与 5 週時以降いずれも 80%以上であった。また，最終評価時は 77.1%であった。
・補正血清カルシウム濃度は，0 週時 9.39±0.50 mg/dL，最終評価時 9.52±0.88 mg/dL であった。
・Ca×P 積は，0 週時 46.33±6.91，最終評価時 45.45±10.59 であった。
・血清 intact-PTH 濃度は，0 週時 179.3±110.6 pg/mL，最終評価時 177.9±146.4 pg/mL であった。
2) 安全性の結果：
・有害事象発現率は，80.0%（28/35 例），副作用発現率は，31.4%（11/35 例）であった。
・2 例以上に認められた有害事象は，「下痢」14 例，「鼻咽頭炎」10 例，「接触性皮膚炎」，「皮下出血」，「背部痛」及び「創傷」各 2 例であった。2 例以上に認められた副作用は，「下痢」11 例であった。なお，「変色便」11 例は，すべて副作用と判断された。
・副作用の程度はいずれも軽度であり，中等度及び高度の事象は認められなかった。
・本治験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は，「急性肝炎」1 例が認められ，治験薬との因果関係は否定された。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）は認められなかった。
・臨床検査において，フェリチンの上昇傾向は認められず，TSAT の上昇傾向及びヘモグロビンの増加傾向が認められた。いずれの臨床検査項目においても，臨床的に問題となる変動は認められなかった。
・生理学的検査及び 12 誘導心電図において，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。
・排便状況において，週あたりの排便日数には大きな変化はみられなかったが，週あたりの下剤の使用日数は減少した。また，便秘状況の改善，排便状況の満足度の向上が認められた。
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 と沈降炭酸カルシウム製剤を 12 週間併用投与した結果，低用量の PA21 で血清リン濃度を「CKD-MBD の診療ガイドライン」の管理目標値内に維持することが可能であった。また，安全性において PA21 と沈降炭酸カルシウム製剤の併用投与は，特段問題ないことが確認された。

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

### 表 2.7.6.15-2　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。

本治験は，本薬と沈降炭酸カルシウムを併用したときの早期の安全性及び有効性を確認するために十分と考えられる期間を考慮し投与期間を 12 週間と設定した。

### 表 2.7.6.15-3　症例数設定の根拠

実施可能性を考慮し，血液透析患者に対する本剤と沈降炭酸カルシウム製剤の併用時の安全性及び有効性に関する情報が得られる症例数として，30 例と設定した。

**表 2.7.6.15-4　観察・検査・評価スケジュール**

（Source: 5.3.5.2.3, 表 9.5-1）

| 週数 | 観察期 | | | 治療期 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | −2 週 | −1 週 | 0 週 | 1 週 | 2 週 | 3 週 | 4 週 | 5 週 | 6 週 | 7 週 | 8 週 | 10 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 | | | ● | | | | | | | | | | | |
| 基礎治療薬処方 | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | |
| 治験薬処方 | | | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| 服薬遵守状況確認 | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 排便状況確認 | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 排便状況の自己評価 | | | ● | | | | | | | | | | ● | ● |
| 血清リン濃度,<br>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,<br>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,<br>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，−2, −1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 及び 12 週時（中止時）の週はじめの透析前に測定する。
c) BUN は，−2, 0, 12 週時（中止時）は，週はじめの透析前後に測定する。
d) 重炭酸イオンは，−2, 0, 12 週時（中止時）の週はじめの透析前に測定する。
e) −2, 0, 12 週時（中止時）の週はじめの透析前後に測定する。
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。

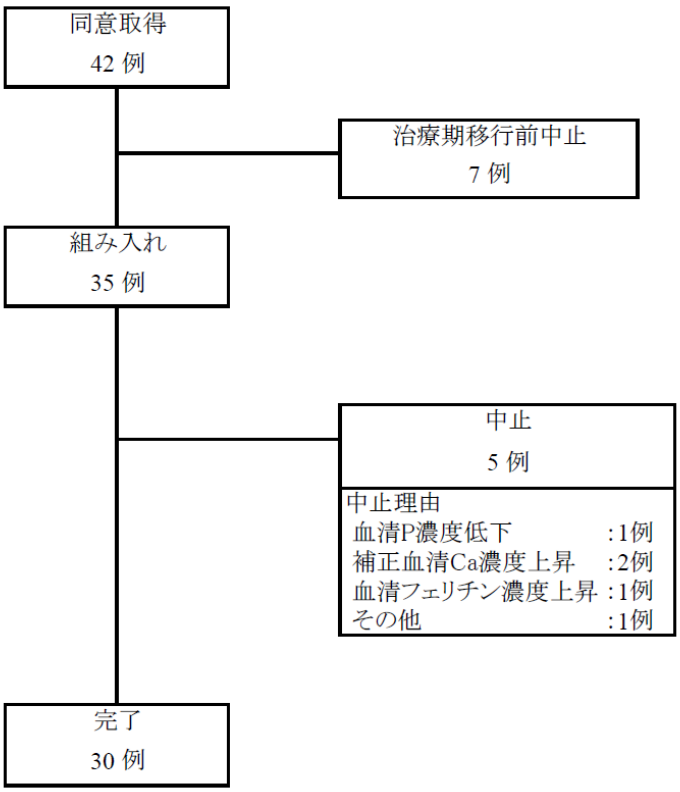



図 2.7.6.15-1　症例の内訳

（Source: 5.3.5.2.3, Figure 10.1-1）

表 2.7.6.15-5　中止の有無及び中止理由

（Source: 5.3.5.2.3, Table 10.1-1）

| Analysis Set | Category | n | % |
|---|---|---|---|
| All allocated subjects | --- | 35 | --- |
| Study completion | 完了 | 30 | 85.7 |
| | 中止 | 5 | 14.3 |
| Reason for discontinuation | 有害事象 | 0 | --- |
| | 血清 P 濃度上昇 | 0 | --- |
| | 血清 P 濃度低下 | 1 | --- |
| | 補正血清 Ca 濃度上昇 | 2 | --- |
| | 補正血清 Ca 濃度低下 | 0 | --- |
| | 血清フェリチン濃度上昇 | 1 | --- |
| | その他 (転居に伴う通院困難) | 1 | --- |

表 2.7.6.15-6　解析対象集団

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.1-6）

| Analysis Set | Category | n | % |
|---|---|---|---|
| All allocated subjects | --- | 35 | --- |
| Full Analysis Set | Included | 35 | 100.0 |
| | Excluded | 0 | 0.0 |
| Safety Set | Included | 35 | 100.0 |
| | Excluded | 0 | 0.0 |

表 2.7.6.15-7　被験者背景～分布～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.2-1）

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| N | | 35 | --- |
| 性別 | 男性 | 21 | 60.0 |
| | 女性 | 14 | 40.0 |
| 原疾患 | 糖尿病性腎症 | 10 | --- |
| | 慢性糸球体腎炎 | 20 | --- |
| | 腎硬化症 | 3 | --- |
| | 多発性嚢胞腎 | 1 | --- |
| | 慢性腎盂腎炎 | 0 | --- |
| | その他 | 0 | --- |
| | 不明 | 1 | --- |
| 透析方法 | HD | 31 | 88.6 |
| | HDF | 4 | 11.4 |
| 沈降炭酸カルシウム (g/day) | <1.5 | 6 | 17.1 |
| | 1.5≤<3 | 13 | 37.1 |
| | 3≤<4.5 | 15 | 42.9 |
| | 4.5≤<6 | 1 | 2.9 |
| セベラマー塩酸塩 (g/day) | <1.5 | 7 | 20.0 |
| | 1.5≤<3 | 15 | 42.9 |
| | 3≤<4.5 | 8 | 22.9 |
| | 4.5≤<6 | 5 | 14.3 |
| 年齢 (歳) | <65 | 19 | 54.3 |
| | 65≤ | 16 | 45.7 |
| 透析歴 (月) | <60 | 11 | 31.4 |
| | 60≤ | 24 | 68.6 |
| P (mg/dL) | 3.5≤≤6 | 33 | 94.3 |
| | 6< <8 | 2 | 5.7 |
| | 8≤ | 0 | 0.0 |
| Ca (mg/dL) | <8.4 | 0 | 0.0 |
| | 8.4≤≤10 | 31 | 88.6 |
| | 10< | 4 | 11.4 |
| Ca×P (---) | <60.0 | 33 | 94.3 |
| | 60.0≤ | 2 | 5.7 |
| intact-PTH (pg/mL) | <60 | 4 | 11.4 |
| | 60≤≤240 | 22 | 62.9 |
| | 240< | 9 | 25.7 |

表 2.7.6.15-8　被験者背景～要約統計量～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.2-2）

| | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 沈降炭酸カルシウム (g/day) | 35 | 2.221 | 1.009 | 0.75 | 2.50 | 4.50 |
| セベラマー塩酸塩 (g/day) | 35 | 2.400 | 1.322 | 0.75 | 2.25 | 5.25 |
| 年齢 (歳) | 35 | 63.7 | 8.0 | 46 | 63 | 82 |
| 透析歴 (月) | 35 | 111.1 | 87.5 | 8 | 89 | 373 |
| ドライウェイト (kg) | 35 | 58.43 | 11.17 | 40.7 | 59.5 | 77.5 |
| P (mg/dL) | 35 | 5.01 | 0.63 | 3.6 | 5.0 | 6.1 |
| Ca (mg/dL) | 35 | 9.39 | 0.50 | 8.5 | 9.4 | 10.8 |
| Ca×P (---) | 35 | 46.33 | 6.91 | 32.8 | 45.2 | 63.4 |
| intact-PTH (pg/mL) | 35 | 179.3 | 110.6 | 14 | 161 | 467 |

### 表 2.7.6.15-9　併用薬～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.2-3）

| N | 35 | |
|---|---|---|
| Generic name | n | % |
| Any concomitant drug | 35 | 100.0 |
| シナカルセト | 9 | 25.7 |
| ビタミン D 製剤 (経口又は静注) | 29 | 82.9 |
| ビタミン D 製剤 (経口) | 22 | 62.9 |
| ビタミン D 製剤 (静注) | 7 | 20.0 |
| 静注鉄剤 | 0 | 0.0 |
| 赤血球造血刺激因子製剤 | 29 | 82.9 |

### 表 2.7.6.15-10　投与期間～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.3-1）

Unit: days

| N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| 35 | 78.2 | 17.7 | 24 | 85 | 85 |

### 表 2.7.6.15-11　服薬状況～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.3-2）

| N | 90%≤ | | 75%≤ <90% | | <75% | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| 35 | 35 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

表 2.7.6.15-12　1 日投与量の推移～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.3-3）

Unit: g/day

| Group | Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PA21 | 1 | 35 | 3.750 | 0.000 | 3.75 | 3.75 | 3.75 |
| | 2 | 35 | 3.750 | 0.000 | 3.75 | 3.75 | 3.75 |
| | 3 | 35 | 3.857 | 0.634 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 4 | 35 | 3.857 | 0.634 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 5 | 33 | 3.864 | 0.653 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 6 | 32 | 3.984 | 0.922 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 7 | 32 | 3.984 | 0.922 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 8 | 31 | 3.992 | 0.936 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 10 | 31 | 3.992 | 0.936 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | 12 | 30 | 4.125 | 1.144 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| | Endpoint | 35 | 4.071 | 1.065 | 3.75 | 3.75 | 7.50 |
| 沈降炭酸カルシウム | 1 | 35 | 2.221 | 1.009 | 0.75 | 2.50 | 4.50 |
| | 2 | 35 | 2.221 | 1.009 | 0.75 | 2.50 | 4.50 |
| | 3 | 35 | 2.164 | 1.029 | 0.50 | 2.50 | 4.50 |
| | 4 | 35 | 2.079 | 1.046 | 0.50 | 1.50 | 4.50 |
| | 5 | 33 | 2.015 | 1.019 | 0.25 | 1.50 | 4.50 |
| | 6 | 32 | 2.023 | 1.044 | 0.25 | 1.50 | 4.50 |
| | 7 | 32 | 1.992 | 1.044 | 0.25 | 1.50 | 4.50 |
| | 8 | 31 | 1.984 | 1.045 | 0.25 | 1.50 | 4.50 |
| | 10 | 31 | 2.016 | 1.061 | 0.25 | 1.50 | 4.50 |
| | 12 | 30 | 1.983 | 0.987 | 0.25 | 1.50 | 4.00 |
| | Endpoint | 35 | 2.043 | 1.060 | 0.25 | 1.50 | 4.50 |

表 2.7.6.15-13　1 日投与量の分布～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.3-4）

| Drug | PA21 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Daily dose (g/day) | N | 3.75 | | 7.5 | | 11.25 | | 15 | |
| Weeks | | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 1 | 35 | 35 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 2 | 35 | 35 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 3 | 35 | 34 | 97.1 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 4 | 35 | 34 | 97.1 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 5 | 33 | 32 | 97.0 | 1 | 3.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 6 | 32 | 30 | 93.8 | 2 | 6.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 7 | 32 | 30 | 93.8 | 2 | 6.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 8 | 31 | 29 | 93.5 | 2 | 6.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 10 | 31 | 29 | 93.5 | 2 | 6.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 12 | 30 | 27 | 90.0 | 3 | 10.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Endpoint | 35 | 32 | 91.4 | 3 | 8.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

表 2.7.6.15-14　平均 1 日投与量～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.3-5）

Unit: g/day

| N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| 35 | 3.899 | 0.590 | 3.75 | 3.75 | 6.75 |

表 2.7.6.15-15　基礎治療薬の減量～FAS

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.3-6）

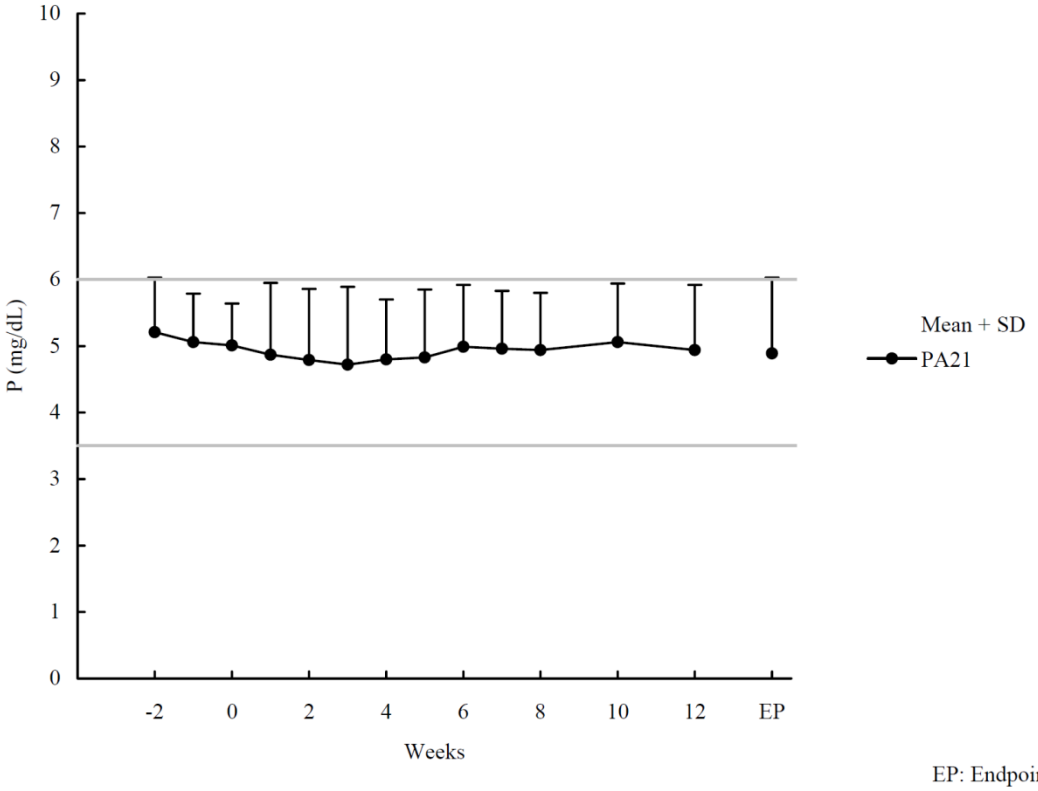
| Weeks | N | Dose reduction | |
|---|---|---|---|
| | | n | % |
| 1 | 35 | 0 | 0.0 |
| 2 | 35 | 0 | 0.0 |
| 3 | 35 | 3 | 8.6 |
| 4 | 35 | 6 | 17.1 |
| 5 | 33 | 7 | 21.2 |
| 6 | 32 | 7 | 21.9 |
| 7 | 32 | 8 | 25.0 |
| 8 | 31 | 8 | 25.8 |
| 10 | 31 | 7 | 22.6 |
| 12 | 30 | 6 | 20.0 |
| Endpoint | 35 | 7 | 20.0 |

表 2.7.6.15-16　血清リン濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.4-1）

Unit: mg/dL

| Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max | Two-Sided 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| -2 | 35 | 5.21 | 0.82 | 3.0 | 5.2 | 6.8 | 4.93 | 5.49 |
| -1 | 35 | 5.06 | 0.73 | 3.5 | 5.2 | 6.4 | 4.81 | 5.31 |
| 0 | 35 | 5.01 | 0.63 | 3.6 | 5.0 | 6.1 | 4.80 | 5.23 |
| 1 | 35 | 4.87 | 1.08 | 3.2 | 4.7 | 7.5 | 4.49 | 5.24 |
| 2 | 35 | 4.79 | 1.07 | 2.5 | 4.8 | 6.9 | 4.43 | 5.16 |
| 3 | 35 | 4.72 | 1.17 | 2.6 | 4.9 | 7.7 | 4.32 | 5.12 |
| 4 | 33 | 4.80 | 0.90 | 3.4 | 4.8 | 6.4 | 4.48 | 5.12 |
| 5 | 32 | 4.83 | 1.02 | 2.5 | 4.8 | 7.2 | 4.46 | 5.19 |
| 6 | 32 | 4.99 | 0.93 | 3.1 | 5.1 | 7.2 | 4.66 | 5.33 |
| 7 | 31 | 4.96 | 0.87 | 3.3 | 5.2 | 6.6 | 4.64 | 5.28 |
| 8 | 31 | 4.94 | 0.86 | 3.0 | 5.0 | 6.4 | 4.62 | 5.25 |
| 10 | 31 | 5.06 | 0.88 | 3.1 | 5.0 | 7.1 | 4.74 | 5.38 |
| 12 | 30 | 4.94 | 0.98 | 3.3 | 5.1 | 7.5 | 4.58 | 5.30 |
| Endpoint | 35 | 4.89 | 1.14 | 2.6 | 5.0 | 7.5 | 4.50 | 5.28 |




| Weeks | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | Endpoint |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 33 | 32 | 32 | 31 | 31 | 31 | 30 | 35 |

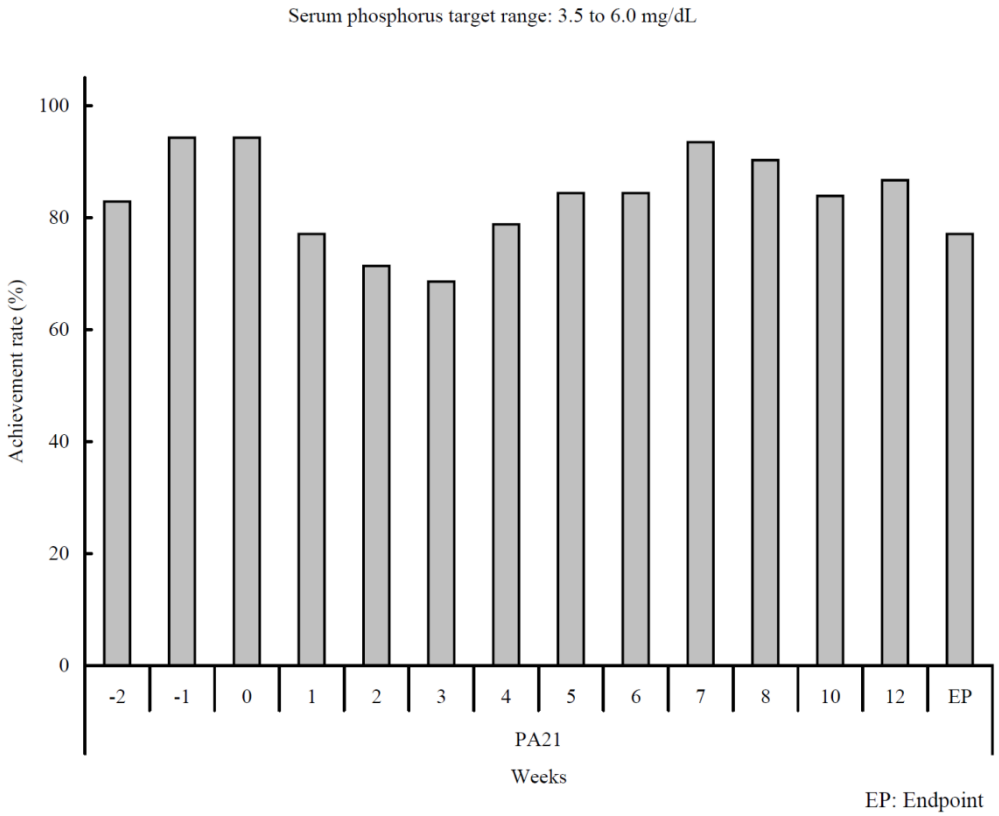
図 2.7.6.15-2　血清リン濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.3, Figure 11.4-1）

表 2.7.6.15-17　血清リン濃度の目標達成率

（Source: 5.3.5.2.3, Table 11.4-2）

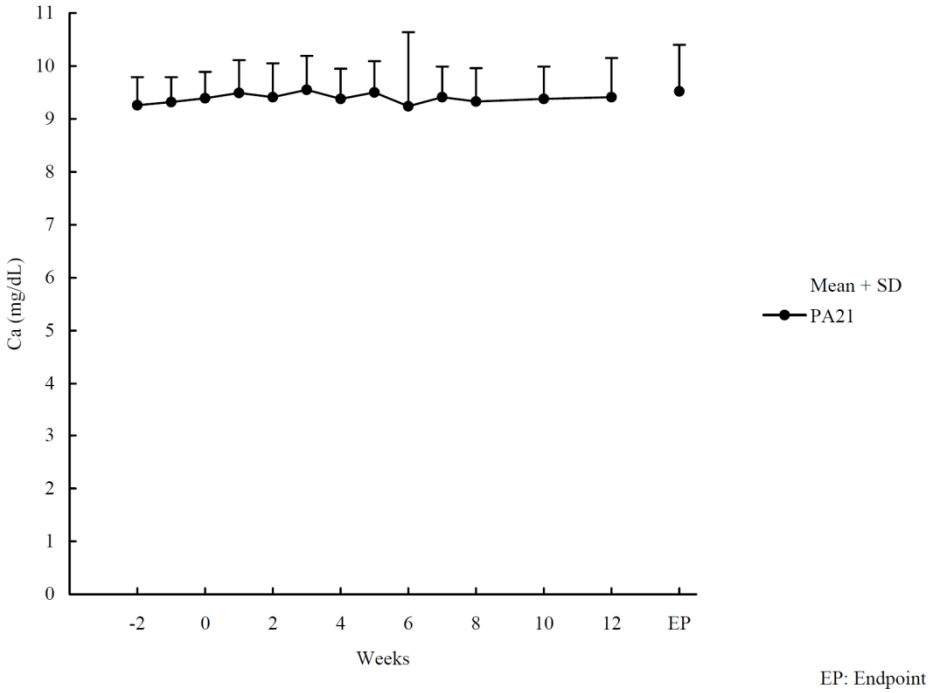
| Weeks | N | P (mg/dL) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <3.5 | | 3.5≤ ≤6.0 | | | | 6.0< | |
| | | n | % | n | % | Two-Sided 95% Confidence Interval | | n | % |
| -2 | 35 | 1 | 2.9 | 29 | 82.9 | 66.4 | 93.4 | 5 | 14.3 |
| -1 | 35 | 0 | 0.0 | 33 | 94.3 | 80.8 | 99.3 | 2 | 5.7 |
| 0 | 35 | 0 | 0.0 | 33 | 94.3 | 80.8 | 99.3 | 2 | 5.7 |
| 1 | 35 | 3 | 8.6 | 27 | 77.1 | 59.9 | 89.6 | 5 | 14.3 |
| 2 | 35 | 5 | 14.3 | 25 | 71.4 | 53.7 | 85.4 | 5 | 14.3 |
| 3 | 35 | 8 | 22.9 | 24 | 68.6 | 50.7 | 83.1 | 3 | 8.6 |
| 4 | 33 | 1 | 3.0 | 26 | 78.8 | 61.1 | 91.0 | 6 | 18.2 |
| 5 | 32 | 1 | 3.1 | 27 | 84.4 | 67.2 | 94.7 | 4 | 12.5 |
| 6 | 32 | 2 | 6.3 | 27 | 84.4 | 67.2 | 94.7 | 3 | 9.4 |
| 7 | 31 | 1 | 3.2 | 29 | 93.5 | 78.6 | 99.2 | 1 | 3.2 |
| 8 | 31 | 1 | 3.2 | 28 | 90.3 | 74.2 | 98.0 | 2 | 6.5 |
| 10 | 31 | 1 | 3.2 | 26 | 83.9 | 66.3 | 94.5 | 4 | 12.9 |
| 12 | 30 | 1 | 3.3 | 26 | 86.7 | 69.3 | 96.2 | 3 | 10.0 |
| Endpoint | 35 | 3 | 8.6 | 27 | 77.1 | 59.9 | 89.6 | 5 | 14.3 |




| Weeks | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | Endpoint |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 33 | 32 | 32 | 31 | 31 | 31 | 30 | 35 |

図 2.7.6.15-3　血清リン濃度の目標達成率

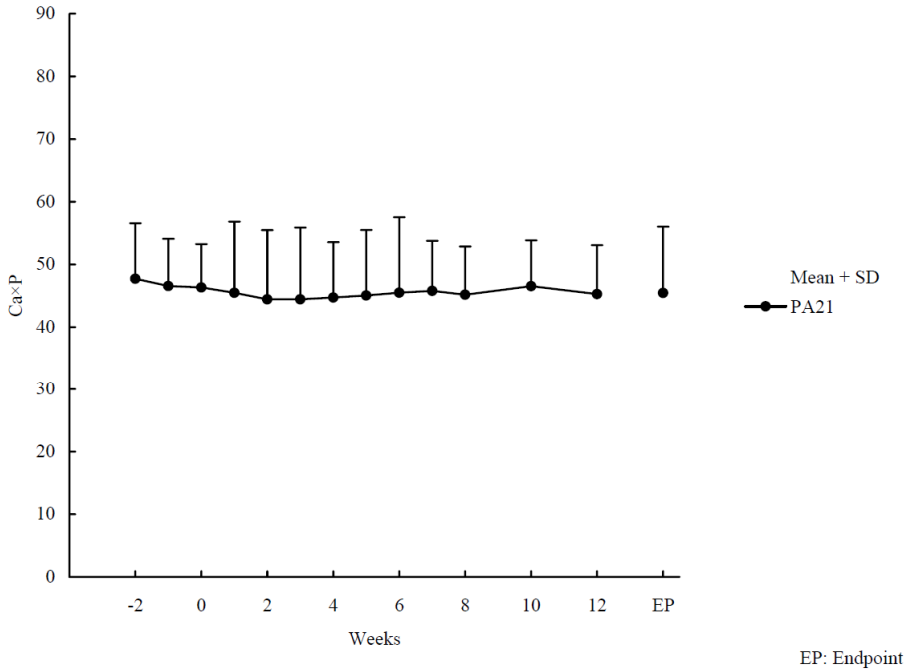
（Source: 5.3.5.2.3, Figure 11.4-2）




| Weeks | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | Endpoint |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 32 | 32 | 32 | 31 | 31 | 31 | 30 | 35 |

図 2.7.6.15-4　補正血清カルシウム濃度の推移

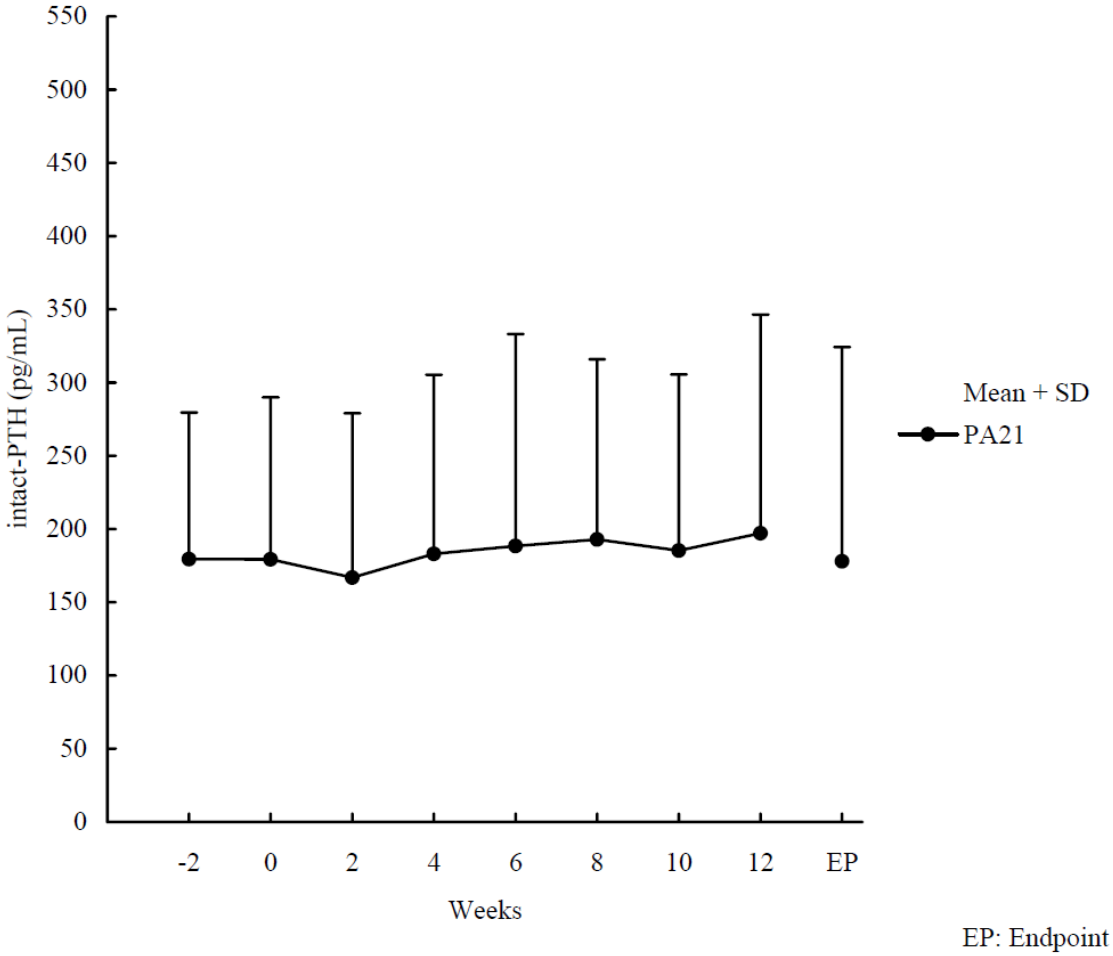
（Source: 5.3.5.2.3, Figure 11.4-3）




| Weeks | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 10 | 12 | Endpoint |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 32 | 32 | 32 | 31 | 31 | 31 | 30 | 35 |

図 2.7.6.15-5　Ca×P 積の推移

（Source: 5.3.5.2.3, Figure 11.4-3）




| Weeks | -2 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | Endpoint |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 35 | 35 | 35 | 33 | 32 | 31 | 31 | 30 | 35 |

図 2.7.6.15-6　血清 intact-PTH 濃度の推移

（Source: 5.3.5.2.3, Figure 11.4-5）

表 2.7.6.15-18　有害事象及び副作用の発現率

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.2-1）

| Type of adverse event | N | Number of events | n | Incidence rate (%) |
|---|---|---|---|---|
| Adverse event | 35 | 71 | 28 | 80.0 |
| Adverse drug reaction | 35 | 15 | 11 | 31.4 |

## 表 2.7.6.15-19　有害事象及び副作用の発現状況

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.2-2）

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 35 | | 35 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| Total | 28 | 80.0 | 11 | 31.4 |
| 感染症および寄生虫症 | 12 | 34.3 | 0 | 0.0 |
| 鼻咽頭炎 | 10 | 28.6 | 0 | 0.0 |
| 麦粒腫 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 尿道炎 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| シャント感染 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 高カリウム血症 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 神経系障害 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 頭痛 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 血管障害 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 低血圧 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 鼻閉 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 胃腸障害 | 15 | 42.9 | 11 | 31.4 |
| 下痢 | 14 | 40.0 | 11 | 31.4 |
| 便意切迫 | 1 | 2.9 | 1 | 2.9 |
| 口腔内出血 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 口内炎 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 消化管浮腫 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 肝胆道系障害 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 急性肝炎 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | 17.1 | 0 | 0.0 |
| 接触性皮膚炎 | 2 | 5.7 | 0 | 0.0 |
| 皮下出血 | 2 | 5.7 | 0 | 0.0 |
| 紅色汗疹 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 皮膚剥脱 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 | 17.1 | 0 | 0.0 |
| 背部痛 | 2 | 5.7 | 0 | 0.0 |
| 関節痛 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 関節炎 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 頚部痛 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 椎間板腔狭窄 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 臨床検査 | 4 | 11.4 | 0 | 0.0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 血圧上昇 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |

### 表 2.7.6.15-19　有害事象及び副作用の発現状況

| | Adverse event | | Adverse drug reaction | |
|---|---|---|---|---|
| N | 35 | | 35 | |
| Primary SOC, PT | n | % | n | % |
| C－反応性蛋白増加 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 血清フェリチン増加 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 | 17.1 | 0 | 0.0 |
| 創傷 | 2 | 5.7 | 0 | 0.0 |
| 節足動物咬傷 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 靭帯捻挫 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| シャント閉塞 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| 挫傷 | 1 | 2.9 | 0 | 0.0 |

### 表 2.7.6.15-20　重篤な有害事象の叙述

1) 被験者識別コード：E 08

- 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32日目
- 原疾患名：慢性糸球体腎炎
- 既往歴：肋膜炎，虫垂炎
- 合併症：骨粗鬆症，カルニチン欠乏症，肩部痛，前立腺肥大症，眼精疲労，アレルギー性鼻炎，高血圧症，皮膚掻痒症，心房細動，腎性貧血，慢性胃炎，腰背痛，二次性副甲状腺機能亢進症，胃ポリープ，飛蚊症
- 併用薬剤：
  オキサロール（注），エポエチンアルファ BS（注），エルシトニン注 20S（注），ワソラン（内），キニジン硫酸塩水和物（内），レバミピド（内），エルカルチン（内），ネキシウム（内），ディオバン（内），ワーファリン（内），レスタミンコーチゾン（外），ヤクバン（外），サンコバ（外），ピーエイ（内），生食（注），ロキソニン（内），ヒシファーゲン C（注），ペンレス（外），ヘパリン Na（注）
- その他の有害事象：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，鼻咽頭炎，血清フェリチン増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加

- 重篤な有害事象：急性肝炎
- 発現時投与量：PA21 3.75 g
- 処置：ヒシファーゲン C
- 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 44 日目）

表 2.7.6.15-21　臨床検査値の推移～フェリチン

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.4-1）

Unit: ng/mL

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

a) Q1: 25th percentile

b) Q3: 75th percentile

表 2.7.6.15-22　臨床検査値の推移～TSAT

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.4-2）

Unit: %

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

表 2.7.6.15-23　臨床検査値の推移～ヘモグロビン

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.4-3）

Unit: g/dL

| Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| -2 | 35 | 10.83 | 0.93 | 9.4 | 10.6 | 13.2 |
| 0 | 35 | 10.61 | 1.02 | 9.0 | 10.4 | 13.2 |
| 2 | 35 | 10.73 | 0.90 | 9.4 | 10.7 | 13.1 |
| 4 | 33 | 10.70 | 0.94 | 9.1 | 10.5 | 13.5 |
| 6 | 32 | 10.92 | 0.89 | 9.6 | 10.7 | 13.5 |
| 8 | 31 | 10.98 | 1.04 | 8.9 | 10.8 | 13.6 |
| 10 | 31 | 11.04 | 1.23 | 7.8 | 11.0 | 13.7 |
| 12 | 30 | 11.29 | 1.05 | 9.5 | 11.2 | 13.9 |
| Endpoint | 35 | 11.22 | 1.19 | 7.8 | 11.1 | 13.9 |

### 表 2.7.6.15-24　便秘状況

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.5.1）

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

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

### 表 2.7.6.15-25　排便状況の満足度

（Source: 5.3.5.2.3, Table 12.5.2）

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

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

### 表 2.7.6.15-26　週あたりの下剤の使用日数

（Source: 5.3.5.2.3, Table 14.3.1-66）

Unit: days/week

| Weeks | N | Mean | SD | Min | Median | Max |
|---|---|---|---|---|---|---|
| -1 | 21 | 5.81 | 1.75 | 1.0 | 7.0 | 7.0 |
| 0 | 21 | 5.90 | 1.73 | 1.0 | 7.0 | 7.0 |
| 1 | 21 | 5.00 | 2.17 | 1.0 | 5.0 | 7.0 |
| 2 | 21 | 4.05 | 2.67 | 0.0 | 4.0 | 7.0 |
| 3 | 21 | 4.24 | 2.88 | 0.0 | 4.0 | 7.0 |
| 4 | 21 | 4.19 | 3.06 | 0.0 | 4.0 | 7.0 |
| 5 | 19 | 4.26 | 3.00 | 0.0 | 5.0 | 7.0 |
| 6 | 19 | 4.15 | 3.03 | 0.0 | 5.0 | 7.0 |
| 7 | 19 | 4.01 | 3.08 | 0.0 | 4.0 | 7.0 |
| 8 | 19 | 4.74 | 2.68 | 0.0 | 6.0 | 7.0 |
| 10 | 19 | 4.55 | 2.80 | 0.0 | 6.5 | 7.0 |
| 12 | 18 | 4.53 | 2.79 | 0.0 | 5.5 | 7.0 |
| Endpoint | 21 | 4.55 | 2.65 | 0.0 | 4.5 | 7.0 |

表 2.7.6.15-27　下剤の使用状況

（Source: 5.3.5.2.3, Table 14.3.1-69）

| Weeks | N | 増えたまたは強いくすりに変更した | | 変わらない | | 減ったまたは弱いくすりに変更した | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % |
| 12 | 18 | 0 | 0.0 | 9 | 50.0 | 9 | 50.0 |
| Endpoint | 21 | 0 | 0.0 | 11 | 52.4 | 10 | 47.6 |

※下剤の使用状況：治験薬服用前と比較し，現在の下剤の使用状況はどうなりましたか？
1.増えたまたは強いくすりに変更した，2.変わらない，3.減ったまたは弱いくすりに変更した

## 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）

添付資料 5.3.5.2.4（参考資料）

高リン血症を有する透析患者（血液透析患者及び腹膜透析患者）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 52～55 週間投与による第 III 相臨床試験を実施した。PA-CL-05B は，海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A/5.3.5.1.4）の継続投与試験として実施され，本試験の成績は，PA-CL-05A 及び PA-CL-05B の統合データとして示した。

治験の概要（治験総括報告書「2.SYNOPSIS」）を表 2.7.6.16-1 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 2.7.6.16-2～表 2.7.6.16-12 及び表 2.7.6.16-7 に示した。

本治験の結果，血清リン濃度は投与期間を通じて維持され，血清リン濃度コントロールにおける本薬の有効性が確認された。また，投与期間を通じて良好な忍容性が維持され，長期投与により新たな又は有意な安全性のシグナルは発現しなかった。

以上より，PA21 のリスク・ベネフィット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 2.7.6.16-1　概要（PA-CL-05A/PA-CL-05B/5.3.5.2.4）**

<table>
<tr><td>治験依頼者名：<br>Vifor</td><td rowspan="3">各試験の要約表<br><br>申請資料中の該当箇所<br>分冊番号：<br>ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：<br>未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：<br>PA21</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：<br>高リン血症を有する透析患者を対象とした，PA21 の長期的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</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施医療機関・治験責任医師名：<br>[redacted] RWTH University of Aachen, [redacted] Jürgen Floege など計 161 施設（PA-CL-05B：143 施設）</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：<br>Floege J, Covic A, Ketteler M, Mann J, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 1037-46.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：<br>治験開始日：2011 年 3 月 7 日<br>（最初の被験者の同意取得日）<br>治験終了日：2012 年 10 月 25 日<br>（最後の被験者の観察終了日）</td><td>開発のフェーズ：<br>第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：<br>主要目的<br>・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。<br>副次目的<br>・PA21 の長期的血清リンコントロールをセベラマー炭酸塩と比較する。<br>・PA21 の安全性及び忍容性をセベラマー炭酸塩と比較する。</td></tr>
</table>

治験方法：
PA21 群
PA-CL-05A
第 1 期
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維持用量に達するまで調整する。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。投与期間は 24 週間とし，食事時に経口投与する。
第 2 期
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 週間食事時に経口投与する。
PA-CL-05B
PA-CL-05A の 24 週（第 2 期の維持用量群の被験者については 27 週）時に投与されていた用量で開始し，28 週間継続投与する。安全性と有効性の理由による用量の調整はいずれも可とする。

セベラマー炭酸塩群
PA-CL-05A
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維持用量に達するまで調整する。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。投与期間は 24 週間とし，食事時に経口投与する。
PA-CL-05B
PA-CL-05A の 24 週時に投与されていた用量で開始し，28 週間継続投与する。安全性と有効性の理由による用量の調整はいずれも可とする。

被験者数（計画時及び解析時）：
1) 目標症例数：PA-CL-05A 940 例，PA-CL-05B 450 例（PA21 群：300 例，セベラマー炭酸塩群：150 例）
2) 割付け症例数：PA-CL-05A 1059 例，PA-CL-05B 659 例（PA21 群：391 例，セベラマー炭酸塩群：268 例）
3) 解析対象症例数：
(1) SS：1055 例（PA21 群：707 例，セベラマー炭酸塩群：348 例）
(2) FAS：1041 例（PA21 群：694 例，セベラマー炭酸塩群：347 例）

診断及び組み入れ基準：
PA-CL-05A
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
・治験中の腎移植予定の患者
(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

PA-CL-05B
1) 選択基準
(1) PA-CL-05A（第 1 期又は第 2 期）で治療を完了した患者（第 2 期の有効性の主要評価の PA21 低用量群に割付けされた患者を除く）
(2) 適切な同意文書が得られた患者（又は法定代理人等）。スクリーニング手順を含め，治験に固有の手順を実施する前に，被験者が同意文書を提出しなければならない。
2) 除外基準
(1) PA-CL-05A で第 2 期の有効性の主要評価の PA21 低用量群に割付けされた患者
(2) PA-CL-05A の治験来院時（第 1 期の 20 週時，第 2 期の 26 週時）に高カルシウム血症（血清カルシウム濃度が 11.0 mg/dL 超）を有していた患者
(3) PA-CL-05A の治験来院時（第 1 期の 20 週時，第 2 期の 26 週時）に低カルシウム血症（血清カルシウム濃度が 7.6 mg/dL 未満）を有していた患者
(4) PA-CL-05A の治験来院時（第 1 期の 20 週時，第 2 期の 24 週時）に ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えている患者
(5) 禁止薬物を服用している患者
(6) 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。
(7) PA-CL-05A の治験来院時（第 1 期の 20 週時，第 2 期の 24 週時）に血清フェリチン濃度が 2000 μg/L 超であった患者
(8) 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

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
用法・用量：
治験方法参照

投与期間：
52～55 週間

評価基準：
PA-CL-05B
1) 安全性
有害事象，臨床検査，生理学的検査，12 誘導心電図
2) 有効性
血清リン濃度，血清カルシウム濃度，血清 intact-PTH 濃度の PA-CL-05B 開始時からの変化量及び測定値

PA-CL-05A/PA-CL-05B 統合データ
1) 安全性
有害事象，臨床検査，生理学的検査，12 誘導心電図
2) 有効性
・血清リン濃度，血清カルシウム濃度，Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度の測定値並びに投与開始時からの変化量
・血清リン濃度の KDOQI ガイドライン目標範囲（3.5 から 5.5 mg/dL）達成率

統計手法：
PA-CL-05A 及び PA-CL-05B で収集した被験者データを統合し，安全性及び有効性の統合解析を実施した。PA-CL-05B のデータの解析も実施した。

解析対象集団
・無作為割付けされた全被験者
PA-CL-05A で無作為割付けされたすべての被験者
・登録された全被験者（PA-CL-05B）
PA-CL-05A を完了し，PA-CL-05B に登録されたすべての被験者
・Full analysis set（FAS）
PA-CL-05A 及び/又は PA-CL-05B において，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
・PA-CL-05B における Full analysis set（FAS5B）
PA-CL-05B において，少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，PA-CL-05B 開始後少なくとも 1 時点の有効性評価が可能なすべての被験者
・PPS
FAS 及び FAS5B の両方の基準を満たし，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
・Safety set（SS）
PA-CL-05A 及び/又は PA-CL-05B において，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者
・PA-CL-05B における Safety set（SS5B）
PA-CL-05B において，少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての被験者
・Completers
PA-CL-05A 及び PA-CL-05B において，52 週間以上の治療を完了したすべての被験者
なお，解析は，安全性評価については投与された治療に基づいて行い，有効性評価については割り付けられた治療に基づいて行った。

一部の評価項目については，地域，性別，年齢層，人種及び透析方法別の被験者データの評価も行った。
人口統計学的特性及び臨床疾患特性を要約し，PA21 群とセベラマー炭酸塩群間で比較した。
全体のコンプライアンス（服用が期待された錠数に対して実際に服用された錠数に基づく）を，コンプライアンスのカテゴリー（<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。
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。
臨床検査値を用いるデータ解析はすべて，集中測定の結果に基づいて行った。

1) 安全性
有害事象を MedDRA Ver.13.1 を用いてコード化し，Primary SOC 及び PT 別に要約した。SS 及び SS5B について，有害事象の発現率と有病率の要約統計量を示した。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。
SS について，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の変化量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。鉄パラメータに関する臨床検査値の変化量も Completers について要約した。
2) 有効性
統合した PA-CL-05A/PA-CL-05B の各時点（PA-CL-05A の 24 週エンドポイント，PA-CL-05B のベースライン及びエンドポイントを含む）での血清リン濃度の PA-CL-05A ベースラインからの変化量を，FAS, FAS5B, 及び Completers について要約した。PA-CL-05B の 28, 32, 36, 40, 44, 48 及び 52 週時の血清リン濃度のベースラインからの変化量に関する有効性の主要な解析には，反復測定混合効果モデル/missing at random モデルを使用した。モデル項目には，変量効果としての被験者と，固定効果としての週，治療及び治療と週（来院）の相互作用，地域（米国，欧州又はその他），透析方法及びベースラインの血清リン濃度を共変量として含めた。す

べての検定を α=0.05 の水準で行い，検定の多重性の調整は行わなかった。PA21 群とセベラマー炭酸塩群との血清リン濃度の差の 95%信頼区間を算出した。
FAS, FAS5B 及び Completers を対象に，各時点の Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度の測定値及びベースラインからの変化量を要約した。
FAS, FAS5B 及び Completers を対象に，PA21 群とセベラマー炭酸塩群について，血清リン濃度が KDOQI の目標範囲である被験者（レスポンダー）の数及び割合を要約した。

3) その他の解析
服薬量を投与群別に要約した。
食習慣及び透析パラメータの変化量を投与群別に要約した。

要約・結論：
PA-CL-05A 及び PA-CL-05B に登録された被験者は成人 ESRD 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，PA21 群とセベラマー炭酸塩群で同様であった。有効性又は安全性の評価に影響する差は認められなかった。

1) 安全性の結果：
(1) 安全性の結果
・PA21 群の忍容性は良好であり，PA21 群の安全性プロファイルは 52 週間の投与中セベラマー炭酸塩群と同様であった。
・PA21 群の平均曝露期間は 243.1 日（標準偏差（SD）=130.59），セベラマー炭酸塩群の平均曝露期間は 294.1 日（SD=112.59）であった。513 例の被験者が 24 週間（約 6 ヵ月）以上にわたり PA21 の投与を受け，319 例が 52 週間（約 12 ヵ月）以上にわたる PA21 の投与を完了した。
・曝露の程度に関して全体的な差は認められず，部分集団（地域，性別，年齢及び透析方法）の用量分布パターンに大きな差は認められなかった。
(2) 有害事象
・死亡，重篤な有害事象又は高度の有害事象発現率は，PA21 群とセベラマー炭酸塩群の間で顕著な差は認められなかった。重篤な副作用は PA21 群 3 例，セベラマー炭酸塩群 1 例，高度の副作用は PA21 群 7 例，セベラマー炭酸塩群 5 例であり，投与群間で差は認められなかった。治験薬との関連があると判断された死亡はなかった。
・PA21 群で最も多かった有害事象は胃腸障害であり，PA21 群での発現率（52.5%）はセベラマー炭酸塩群（42.8%）より高く，主な事象は「下痢」であった。
・「下痢」の発現率は PA21 群 23.6%であり，全般に PA21 投与早期に発現し，投与継続とともに大多数は消失又は軽快した。PA21 群の 3.5%のみが下痢のため中止に至った。
・「製品の異味」が PA21 群の 4.0%に発現し，1.8%が中止に至った。
・「悪心」，「嘔吐」及び「便秘」の発現率はセベラマー炭酸塩群（それぞれ 14.4%, 9.2%及び 8.3%）で PA21 群（それぞれ 9.8%, 5.9%及び 5.1%）より高かった。
・52 週間の投与中の有害事象の安全性プロファイルは，地域，性別，年齢層，人種及び透析方法で顕著な差は認められなかった。
(3) 臨床検査及びその他の安全性の評価
・血清フェリチン及び TSAT の上昇は，投与開始後 24 週間は PA21 群がセベラマー炭酸塩群より大きかったが，52 週間の継続投与ではそれ以上の相対的上昇は認められなかった。
・ベースラインからの血清フェリチンの変化量は米国の被験者で大きかった。TSAT の変化量は全地域で同様であった。
・血清カルシウム濃度は両投与群とも 52 週間の治験期間を通じて比較的安定に推移した。
・血清 intact-PTH 濃度には臨床的に意味のある変動は認められず，52 週間にわたり投与群間で差は認められなかった。
・一過性のビタミン D の減少が両投与群に認められた。これらは季節変動要因によるものである可能性が考えられた。
・BAP のベースラインからの有意な上昇が両投与群に認められた。上昇は全般にセベラマー炭酸塩群で大きかった。群間差は，統合エンドポイントを除いて統計学的に有意ではなかった。ベースラインの平均値は女性被験者の方が高く，平均変化量は男性より女性で大きかった。
・その他の臨床検査パラメータに臨床的に重要な変動はなく，52 週間に投与群間で重要な差は認められなかった。
・生理学的検査，12 誘導心電図又は身体所見に対する有意な影響は認められず，52 週間に投与群間で差は認められなかった。
・血清フェリチンを除き，臨床検査パラメータは 52 週間にわたって部分集団（地域，性別，年齢，人種及び透析方法）で顕著な差は認められなかった。
2) 有効性の結果：
(1) 有効性
・PA-CL-05B で，PA21 の有効性はさらに 28 週間維持され（合計 52～55 週間），セベラマー炭酸塩と同等であった。
・PA-CL-05B 長期試験中の血清リン濃度は PA-CL-05A 終了時と同様であり（PA-CL-05A の 24 週時は PA21

群及びセベラマー炭酸塩でそれぞれ 5.4 及び 5.2 mg/dL, 52 週時はそれぞれ 5.4 及び 5.3 mg/dL），変化がごくわずかであることから，両投与群による合計 52 週間にわたる血清リン濃度の良好なコントロールが示された。

・PA-CL-05B の 28 週間の投与中，KDOQI の目標に基づく血清リン濃度のコントロールが維持された。目標達成率は，24 週時では PA21 群及びセベラマー炭酸塩群でそれぞれ 53.1%及び 53.6%であり，52 週時ではそれぞれ 51.9%及び 55.2%であった。

・PA-CL-05B での血清リン濃度の低下及び維持における PA21 の有効性は，すべての部分集団で一貫しており，地域，性別，年齢，人種及び透析方法による影響を受けなかった。

・Completers では，治験期間を通じて血清リン濃度変化量の平均値は FAS と同様であった。52 週間以上の投与を完了した被験者のレスポンダーの割合は，FAS におけるレスポンダーの割合と同様であった。投与群間に差は認められず，継続試験を通じて同じ割合の被験者でコントロールが維持された。

(2) 服薬量

・PA21 群はセベラマー炭酸塩群と比べて少ない服薬錠数で血清リン濃度の長期的コントロールが得られた。52 週間の 1 日あたりの服薬錠数の平均値（中央値）は，それぞれ 3.3（3.1）錠/日及び 8.7（8.1）錠/日であった。

(3) Ca×P 積の変化量

・Ca×P 積の変化量は PA-CL-05A 及び PA-CL-05B における血清リン濃度の変動を反映し，投与群間で差は認められなかった。

・Completers における Ca×P 積の変化量と，FAS における値との差は認められなかった。

(4) 血清 intact-PTH 濃度の変化量

・血清 intact-PTH 濃度は，52 週間の投与を通じて両投与群の被験者に有意な変動が認められた。

・52 週時での血清 intact-PTH 濃度のベースラインからの平均変化量は臨床的に重要な変動ではなく，投与群間で差は認められなかった。

・Completers における血清 intact-PTH 濃度の変化量と FAS における値との差は認められなかった。

(5) 食習慣及び透析パラメータ

・食習慣及び透析パラメータは両投与群において概ね変化がなく，投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

3) 結論：

・投与早期より血清リン濃度を低下させ，その後 52 週間の投与期間を通じて維持するという両方の点で，血清リン濃度のコントロールにおける PA21 の有効性が確認された。

・PA21 の有効性はすべての部分集団で同様であり，その他のベースライン特性又は疾患特性による影響を受けなかった：地域（欧州，米国又はその他），透析方法（血液透析又は腹膜透析），性別，年齢（<65 歳又は ≥65 歳），人種（黒人，白人又はその他），民族（ヒスパニック又は非ヒスパニック），原疾患（高血圧，糖尿病又はその他），透析歴，治験前に使ったリン吸着薬の数（1 種類又は 2 種類又はそれ以上），又はセベラマー炭酸塩の使用歴（あり又はなし）。

・PA21 は長期曝露（52 週間）を通じて良好な忍容性を維持した。長期投与で新たな又は有意な安全性シグナルは発現しなかった。

・PA21 の安全性プロファイルは，他の非吸収性薬剤と同様，主に胃腸障害を特徴とし，主な事象は「下痢」及び「変色便」であった。「下痢」の大半は投与開始後早期に発現し，重症度は軽度であり，PA21 の継続中に消失した。「悪心」，「嘔吐」及び「便秘」は，セベラマー炭酸塩群でより高頻度に発現した。一般的な胃腸障害の発現率は，本試験の継続投与中に大幅に低下した。

・臨床検査（12 誘導心電図，血液学的検査及び生化学的検査を含む）の包括的評価で安全性の懸念は生じなかった。

・投与開始後 6 ヵ月間に PA21 群において，血清フェリチン及び TSAT の上昇が認められたが，継続投与によるさらなる上昇は認められなかった。本試験における静注鉄剤及び赤血球造血刺激因子製剤の全体的併用率及び地域による使用状況の違いのため，これらの事象の解釈は困難である。しかしながら，これらの変動は，PA21 からの鉄吸収がごくわずかであった第 I 相試験（Q-24120）の結果と一致しており，安全性の懸念とはならない。

・52 週間投与中の有害事象の発現率に，地域，性別，年齢層，人種及び透析方法で顕著な差は認められなかった。

・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。PA21 の推奨用量は 5 g/日（2 錠/日）～15 g/日（6 錠/日）である。

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

## 表 2.7.6.16-2　用法・用量設定の根拠

海外長期継続投与試験（PA-CL-05B）の PA21 の用量は，海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A）と同じ用量とした。

セベラマー炭酸塩の用量については，承認されている用量に基づいて設定した。

### 表 2.7.6.16-3　対照薬設定の根拠

| |
|---|
| 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。 |

### 表 2.7.6.16-4　症例数設定の根拠

| |
|---|
| PA-CL-05A（第 1 期又は第 2 期）の投与を完了し（第 2 期の有効性の主要評価の PA21 低用量群に無作為割付けされた患者を除く），継続試験の要件を満たすすべての被験者を登録可能とした。PA-CL-05A での脱落率が最大 50%と考えられることから，少なくとも 450 例（PA21 群 300 例，セベラマー炭酸塩群 150 例）が登録されると予想された。被験者の交代は許容しなかった。 |

### 表 2.7.6.16-5　被験者背景～FAS

（Source: 5.3.5.2.4, Table 19 及び Table 22）

| 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 |
| 人種 | 白人 | n (%) | 538 (77.5) | 263 (75.8) | 801 (76.9) |
| | 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 (%) | 13 (1.9) | 2 (0.6) | 15 (1.4) |
| 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) |
| 身長 (cm) | | Mean | 168.7 | 169.5 | 169.0 |
| | | SD | 10.28 | 9.90 | 10.16 |
| | | Min | 110.0 | 132.1 | 110.0 |
| | | Median | 168.2 | 170.0 | 169.0 |
| | | Max | 195.6 | 200.7 | 200.7 |
| 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 |

※Baseline 及び被験者背景は，PA-CL-05B の試験期間中に修正された人種（被験者識別コード：888-911, 888-923）及び身長（被験者識別コード：845-908, 863-911, 888-929, 888-934）を除き，PA-CL-05A 開始時のデータである。

## 表 2.7.6.16-5　被験者背景～FAS

| 項目 | | | PA21 群 (N=694) | セベラマー炭酸塩群 (N=347) | Overall (N=1041) |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 及び被験者背景は，PA-CL-05B の試験期間中に修正された人種（被験者識別コード：888-911, 888-923）及び身長（被験者識別コード：845-908, 863-911, 888-929, 888-934）を除き，PA-CL-05A 開始時のデータである。

## 表 2.7.6.16-6　血清リン濃度及び変化量の推移～FAS

（Source: 5.3.5.2.4, Table 29）

Unit: mg/dL

| | | PA21 群 (N=694) | | セベラマー炭酸塩群 (N=347) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Week | Statistic | Actual | Change | Actual | Change |
| Baseline [a)] | N | 694 | --- | 347 | --- |
| | Mean | 7.7 | --- | 7.5 | --- |
| | SD | 1.81 | --- | 1.77 | --- |
| | Min | 1.3 | --- | 1.2 | --- |
| | Median | 7.6 | --- | 7.3 | --- |
| | Max | 17.2 | --- | 14.6 | --- |
| Week 12 | N | 578 | 578 | 315 | 315 |
| | Mean | 5.6 | –2.1 | 5.3 | –2.2 |
| | SD | 1.42 | 1.93 | 1.35 | 1.96 |
| | Min | 1.7 | –8.9 | 2.0 | –9.4 |
| | Median | 5.5 | –2.1 | 5.1 | –2.0 |
| | Max | 12.3 | 3.7 | 11.0 | 4.9 |
| Week 24 | N | 486 | 486 | 280 | 280 |
| | Mean | 5.4 | –2.3 | 5.2 | –2.2 |
| | SD | 1.44 | 2.00 | 1.39 | 1.93 |
| | Min | 1.9 | –8.9 | 1.0 | –8.4 |
| | Median | 5.3 | –2.2 | 5.1 | –2.1 |
| | Max | 11.3 | 5.2 | 9.1 | 3.2 |
| Week 40 | N | 313 | 313 | 228 | 228 |
| | Mean | 5.3 | –2.3 | 5.4 | –2.0 |
| | SD | 1.58 | 1.89 | 1.52 | 2.02 |
| | Min | 1.5 | –9.5 | 2.1 | –8.3 |
| | Median | 5.0 | –2.3 | 5.1 | –2.1 |
| | Max | 12.8 | 3.5 | 11.6 | 4.6 |
| Week 52 | N | 287 | 287 | 210 | 210 |
| | Mean | 5.4 | –2.2 | 5.3 | –2.1 |
| | SD | 1.58 | 2.09 | 1.42 | 2.10 |
| | Min | 2.1 | –8.3 | 2.0 | –8.6 |
| | Median | 5.2 | –2.1 | 5.2 | –2.1 |
| | Max | 11.3 | 5.0 | 12.6 | 6.3 |
| Endpoint | N | 694 | 694 | 347 | 347 |
| | Mean | 5.8 | –1.9 | 5.5 | –2.0 |
| | SD | 1.73 | 2.08 | 1.55 | 2.13 |
| | Min | 1.3 | –10.0 | 2.0 | –8.6 |
| | Median | 5.5 | –1.9 | 5.3 | –2.0 |
| | Max | 13.9 | 5.5 | 12.6 | 6.3 |

a) Baseline は PA-CL-05A の投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

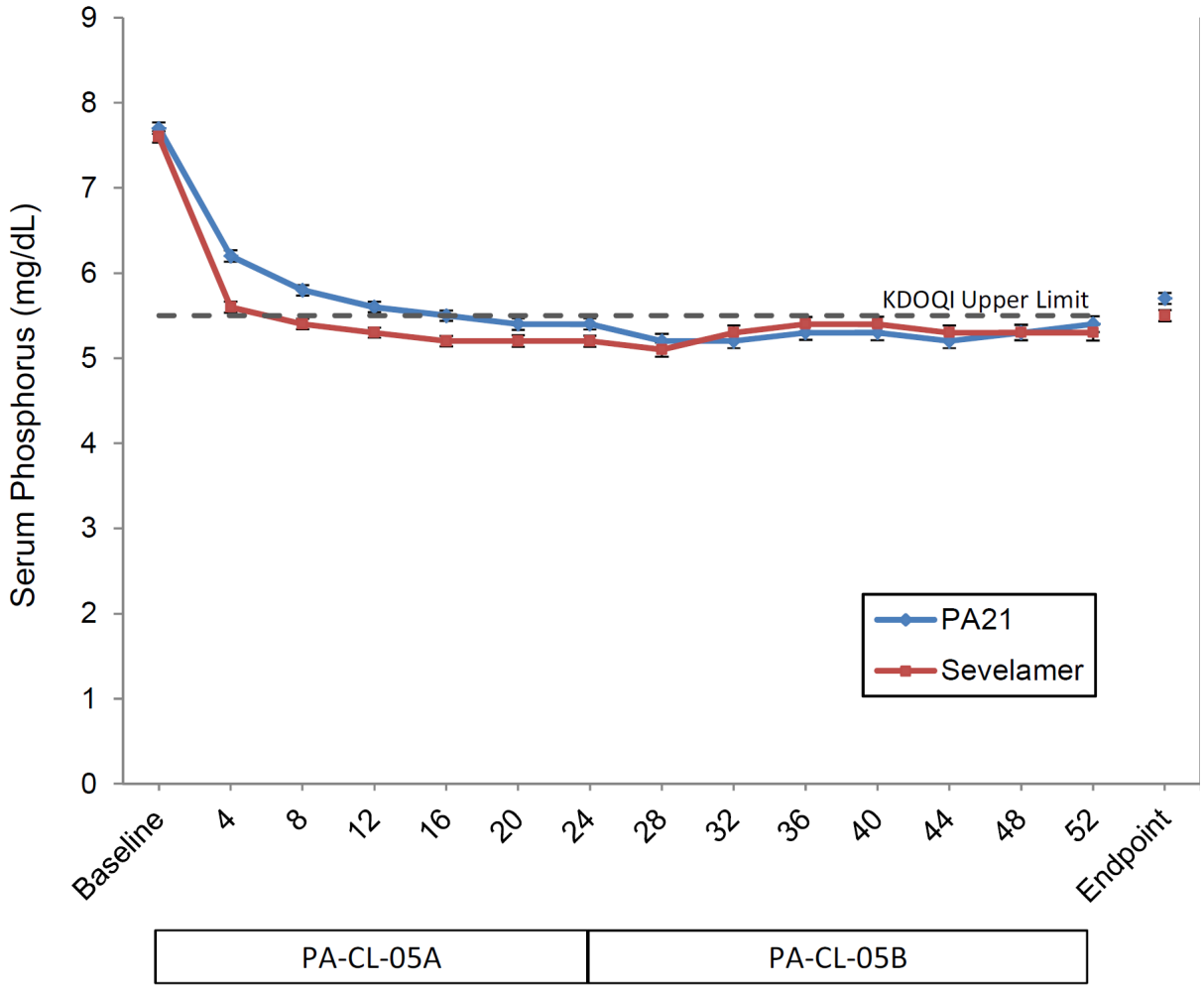



表 2.7.6.16-7　血清リン濃度の推移～FAS

Mean±SE

（Source: 5.3.5.2.4, Figure 3）

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～SS

（Source: 5.3.5.2.4, Table 14.3.8.1.1 及び Table 14.3.11.1）

| 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 | 628 | 88.8 | 308 | 88.5 | 320 | 45.3 | 86 | 24.7 |
| 胃腸障害 | 371 | 52.5 | 149 | 42.8 | 235 | 33.2 | 56 | 16.1 |
| 下痢 | 167 | 23.6 | 40 | 11.5 | 92 | 13.0 | 8 | 2.3 |
| 変色便 | 114 | 16.1 | 1 | 0.3 | 110 | 15.6 | 1 | 0.3 |
| 悪心 | 69 | 9.8 | 50 | 14.4 | 28 | 4.0 | 18 | 5.2 |
| 嘔吐 | 42 | 5.9 | 32 | 9.2 | 15 | 2.1 | 4 | 1.1 |
| 便秘 | 36 | 5.1 | 29 | 8.3 | 21 | 3.0 | 17 | 4.9 |
| 消化不良 | 26 | 3.7 | 16 | 4.6 | 14 | 2.0 | 6 | 1.7 |
| 腹痛 | 26 | 3.7 | 12 | 3.4 | 11 | 1.6 | 4 | 1.1 |
| 上腹部痛 | 23 | 3.3 | 10 | 2.9 | 8 | 1.1 | 5 | 1.4 |
| 胃炎 | 16 | 2.3 | 8 | 2.3 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 |
| 歯痛 | 10 | 1.4 | 5 | 1.4 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 変色歯 | 10 | 1.4 | 0 | 0.0 | 10 | 1.4 | 0 | 0.0 |
| 鼓腸 | 9 | 1.3 | 8 | 2.3 | 7 | 1.0 | 6 | 1.7 |
| 胃食道逆流性疾患 | 9 | 1.3 | 4 | 1.1 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 |
| 腹膜炎 | 9 | 1.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腹部不快感 | 8 | 1.1 | 10 | 2.9 | 5 | 0.7 | 3 | 0.9 |
| 腹部膨満 | 7 | 1.0 | 5 | 1.4 | 5 | 0.7 | 3 | 0.9 |
| 排便回数増加 | 6 | 0.8 | 0 | 0.0 | 5 | 0.7 | 0 | 0.0 |
| 十二指腸炎 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 舌変色 | 5 | 0.7 | 0 | 0.0 | 5 | 0.7 | 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 |
| 痔出血 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 裂孔ヘルニア | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 嚥下障害 | 2 | 0.3 | 3 | 0.9 | 2 | 0.3 | 3 | 0.9 |
| びらん性胃炎 | 2 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 痔核 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 胃障害 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| 胃潰瘍 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 |
| 上部消化管出血 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 憩室 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 十二指腸胃逆流 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 臍ヘルニア | 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 |
| レッチング | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| マロリー・ワイス症候群 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 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 |
| 閉塞性臍ヘルニア | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 胃腸出血 | 1 | 0.1 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 出血性十二指腸潰瘍 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 直腸出血 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 結腸ポリープ | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腸憩室 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| おくび | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 逆流性食道炎 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 虚血性大腸炎 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血便排泄 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 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 |
| 歯周病 | 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 |
| 下腹部痛 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 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 |
| 細菌叢異常症 | 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 |
| 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 |
| 胃排出不全 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 臍径ヘルニア | 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 |
| メレナ | 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 |
| 腸出血 | 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 |
| 痔瘻 | 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 |
| 胃食道炎 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腸閉塞 | 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 |
| 歯周炎 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 代謝および栄養障害 | 267 | 37.8 | 138 | 39.7 | 64 | 9.1 | 26 | 7.5 |
| 高リン酸塩血症 | 113 | 16.0 | 44 | 12.6 | 24 | 3.4 | 6 | 1.7 |
| 低リン酸血症 | 40 | 5.7 | 29 | 8.3 | 28 | 4.0 | 13 | 3.7 |
| 高カリウム血症 | 38 | 5.4 | 25 | 7.2 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 低カルシウム血症 | 33 | 4.7 | 22 | 6.3 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 |
| 高カルシウム血症 | 27 | 3.8 | 10 | 2.9 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 |
| 水分過負荷 | 19 | 2.7 | 11 | 3.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 食欲減退 | 15 | 2.1 | 16 | 4.6 | 3 | 0.4 | 4 | 1.1 |
| 低血糖症 | 12 | 1.7 | 6 | 1.7 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 高血糖 | 8 | 1.1 | 4 | 1.1 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| ビタミン D 欠乏 | 7 | 1.0 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 低カリウム血症 | 6 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 4 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 2 型糖尿病 | 4 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 体液貯留 | 3 | 0.4 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 高尿酸血症 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 糖尿病性足病変 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脱水 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脂質異常症 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 高コレステロール血症 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 低アルブミン血症 | 2 | 0.3 | 3 | 0.9 | 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 |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 高脂血症 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 代謝性アシドーシス | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 糖尿病 | 1 | 0.1 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 耐糖能障害 | 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 |
| 高ホモシステイン血症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 代謝性アルカローシス | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 1 型糖尿病 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ビタミン K 欠乏 | 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 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 異食症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 感染症および寄生虫症 | 210 | 29.7 | 113 | 32.5 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| 鼻咽頭炎 | 29 | 4.1 | 20 | 5.7 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 気管支炎 | 27 | 3.8 | 12 | 3.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 上気道感染 | 25 | 3.5 | 18 | 5.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 尿路感染 | 21 | 3.0 | 11 | 3.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺炎 | 17 | 2.4 | 11 | 3.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 胃腸炎 | 14 | 2.0 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 敗血症 | 8 | 1.1 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 副鼻腔炎 | 8 | 1.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 医療機器関連感染 | 7 | 1.0 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| カテーテル留置部位感染 | 7 | 1.0 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 蜂巣炎 | 6 | 0.8 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 限局性感染 | 6 | 0.8 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 5 | 0.7 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| インフルエンザ | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 咽頭炎 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 菌血症 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 帯状疱疹 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 麦粒腫 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ブドウ球菌感染 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 気道感染 | 4 | 0.6 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 壊疽 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 骨髄炎 | 4 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 憩室炎 | 4 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 移植片感染 | 4 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 口腔カンジダ症 | 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 |
| 気管支肺炎 | 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 |
| 動静脈瘻部位感染 | 2 | 0.3 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 膀胱炎 | 2 | 0.3 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 細菌性腹膜炎 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 四肢膿瘍 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| クロストリジウム感染 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 真菌感染 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| せつ | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肛径部膿瘍 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 歯感染 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 創傷感染 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 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 |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 丹毒 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 大葉性肺炎 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ウイルス性気道感染 | 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 |
| ウイルス感染 | 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 |
| 毛包炎 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 膿瘍 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 急性扁桃炎 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 細菌感染 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 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 |
| 腸球菌性菌血症 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| C 型肝炎 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節膿瘍 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 爪真菌症 | 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 |
| 慢性腎盂腎炎 | 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 |
| 足部白癬 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 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 |
| サイトメガロウイルス感染 | 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 |
| 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 |
| 性器膿瘍 | 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 |
| 単純ヘルペス | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 伝染性単核症 | 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 |
| 口腔ヘルペス | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 精巣炎 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ヘモフィルス性肺炎 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 処置後感染 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 術後創感染 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 歯髄炎 | 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 |
| 膿皮症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 膿疱性皮疹 | 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 |
| 横隔膜下膿瘍 | 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 |
| 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 |
| 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 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 感染 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 慢性中耳炎 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 敗血症性ショック | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肛門性器疣贅 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 虫垂炎 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 穿孔性虫垂炎 | 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 |
| 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 |
| 歯肉感染 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ヘリコバクター感染 | 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 |
| 乳腺炎 | 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 |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 細菌性肺炎 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 陰嚢膿瘍 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 化膿性血栓静脈炎 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| トリコフィトン感染症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腟感染 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | 149 | 21.1 | 87 | 25.0 | 40 | 5.7 | 6 | 1.7 |
| 発熱 | 32 | 4.5 | 19 | 5.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 製品の異味 | 28 | 4.0 | 3 | 0.9 | 27 | 3.8 | 2 | 0.6 |
| 胸痛 | 23 | 3.3 | 20 | 5.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 末梢性浮腫 | 18 | 2.5 | 12 | 3.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 疼痛 | 10 | 1.4 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 無力症 | 9 | 1.3 | 10 | 2.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 疲労 | 9 | 1.3 | 8 | 2.3 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 浮腫 | 7 | 1.0 | 6 | 1.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 経口投与合併症 | 7 | 1.0 | 1 | 0.3 | 7 | 1.0 | 1 | 0.3 |
| 倦怠感 | 5 | 0.7 | 3 | 0.9 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 製品剤型の問題 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 |
| 口渇 | 4 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 |
| 胸部不快感 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 医療機器合併症 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 医療機器内血栓 | 2 | 0.3 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 非心臓性胸痛 | 2 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 医療機器コンポーネントの問題 | 2 | 0.3 | 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 |
| 医療機器閉塞 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| インフルエンザ様疾患 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 注射部位痂皮 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 悪寒 | 1 | 0.1 | 4 | 1.1 | 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 |
| 薬物不耐性 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| カテーテル留置部位出血 | 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 |
| 高熱 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 製品の開封困難 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 適用部位小水疱 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 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 |
| カテーテル留置部位発疹 | 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 |
| 医療機器機能不良 | 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 |
| 注入部位血管外漏出 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 局所腫脹 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 全身性炎症反応症候群 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 死亡 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 血管障害 | 149 | 21.1 | 84 | 24.1 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| 高血圧 | 79 | 11.2 | 41 | 11.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 低血圧 | 41 | 5.8 | 31 | 8.9 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 血腫 | 7 | 1.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 高血圧クリーゼ | 5 | 0.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 静脈狭窄 | 4 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 大動脈狭窄 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 末梢血管障害 | 2 | 0.3 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動脈硬化症 | 2 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動脈狭窄 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 出血 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 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 |
| ほてり | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 末梢性虚血 | 1 | 0.1 | 3 | 0.9 | 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 |
| 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 |
| 大動脈硬化症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動脈血栓症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 循環虚脱 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 静脈塞栓症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 本態性高血圧症 | 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 |
| 虚血 | 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 |
| 鎖骨下動脈スチール症候群 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 間欠性跛行 | 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 |
| 動脈瘤破裂 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 大動脈瘤 | 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 |
| 腕頭静脈狭窄 | 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 |
| 鎖骨下動脈狭窄 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 140 | 19.8 | 74 | 21.3 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 |
| 筋痙縮 | 48 | 6.8 | 27 | 7.8 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 |
| 四肢痛 | 33 | 4.7 | 12 | 3.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 背部痛 | 28 | 4.0 | 12 | 3.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節痛 | 24 | 3.4 | 10 | 2.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 筋骨格痛 | 13 | 1.8 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 筋力低下 | 6 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 変形性関節症 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 頚部痛 | 2 | 0.3 | 7 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節腫脹 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 筋肉痛 | 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 |
| 骨端症 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 骨粗鬆症 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節炎 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 滑液包炎 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肩径部痛 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腱鞘炎 | 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 |
| 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 |
| 線維筋痛 | 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 |
| 椎間板障害 | 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 |
| 筋骨格不快感 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 筋硬化症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 骨炎 | 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 |
| 顎痛 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 変形性脊椎症 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 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 |
| デュプイトラン拘縮 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 椎間板突出 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節拘縮 | 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 |
| 頚部腫瘤 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 四肢の結節 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎性骨異栄養症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 129 | 18.2 | 79 | 22.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈瘻部位合併症 | 32 | 4.5 | 26 | 7.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 転倒 | 16 | 2.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈瘻血栓症 | 13 | 1.8 | 14 | 4.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 挫傷 | 13 | 1.8 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血管グラフト血栓症 | 10 | 1.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈瘻部位出血 | 5 | 0.7 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈瘻瘤 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 擦過傷 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 移植血管合併症 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節捻挫 | 5 | 0.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 処置による疼痛 | 4 | 0.6 | 6 | 1.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血管確保合併症 | 4 | 0.6 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血液透析合併症 | 3 | 0.4 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈瘻閉塞 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 顔面損傷 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肋骨骨折 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚裂傷 | 2 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 四肢損傷 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| シャント血栓症 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節損傷 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脛骨骨折 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 創傷 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 上腕骨骨折 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 関節脱臼 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 開放創 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 術中出血 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 骨盤骨折 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 処置による低血圧 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腹膜透析合併症 | 1 | 0.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| シャント狭窄 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 足関節部骨折 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 大腿骨骨折 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 移植片血栓症 | 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 |
| 動脈損傷 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈瘻部位血腫 | 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 |
| 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 |
| 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 |
| 肉離れ | 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 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 外傷後疼痛 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 術後創合併症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 恥骨骨折 | 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 |
| シャント機能不全 | 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 |
| 腱断裂 | 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 |
| 移植血管閉塞 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 処置後出血 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈グラフト部位出血 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 上肢骨折 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 節足動物咬傷 | 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 |
| 腓骨骨折 | 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 |
| 股関節部骨折 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 靭帯捻挫 | 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 |
| 腎周囲血腫 | 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 |
| 処置によるめまい | 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 |
| 骨格損傷 | 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 |
| 移植不全 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 尺骨骨折 | 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 | 126 | 17.8 | 76 | 21.8 | 13 | 1.8 | 9 | 2.6 |
| 血中副甲状腺ホルモン増加 | 19 | 2.7 | 9 | 2.6 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 |
| 血中リン増加 | 15 | 2.1 | 8 | 2.3 | 5 | 0.7 | 4 | 1.1 |
| 血清フェリチン増加 | 15 | 2.1 | 8 | 2.3 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 白血球数減少 | 13 | 1.8 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| C－反応性蛋白増加 | 10 | 1.4 | 6 | 1.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血中リン減少 | 7 | 1.0 | 4 | 1.1 | 3 | 0.4 | 3 | 0.9 |
| 好中球数減少 | 7 | 1.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血圧上昇 | 6 | 0.8 | 8 | 2.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ヘモグロビン減少 | 6 | 0.8 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ビタミン D 減少 | 6 | 0.8 | 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 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血中重炭酸塩減少 | 4 | 0.6 | 7 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血中尿素増加 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血中カルシウム増加 | 4 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 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 |
| 血中クレアチニン増加 | 4 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 血中カリウム増加 | 3 | 0.4 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 | 0.4 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 心電図異常 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| INR 増加 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 白血球数増加 | 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 |
| 体温上昇 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| プロトロンビン時間延長 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 体重減少 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 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 |
| 呼吸音異常 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心雑音 | 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 |
| 血中鉄増加 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 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 |
| 好酸球数増加 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ヘモグロビン増加 | 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 |
| 赤血球数減少 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 尿量減少 | 2 | 0.3 | 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 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| トランスフェリン飽和度上昇 | 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 |
| 心カテーテル | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血小板数減少 | 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 |
| 感覚レベル異常 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間短縮 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 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 |
| 血圧低下 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 尿中血陽性 | 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 |
| 結腸内視鏡検査 | 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 |
| 心拍数不整 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 肝酵素上昇 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ヒステロスコピー | 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 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 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 |
| 心拍数減少 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 赤血球数増加 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 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 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心室肥大の心電図所見 | 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 |
| C 型肝炎抗体陽性 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| リンパ節触知 | 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 |
| トロポニン増加 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 神経系障害 | 106 | 15.0 | 61 | 17.5 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 |
| 頭痛 | 43 | 6.1 | 20 | 5.7 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 |
| 浮動性めまい | 21 | 3.0 | 16 | 4.6 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| 錯感覚 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脳血管発作 | 4 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 痙攣 | 3 | 0.4 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 末梢性ニューロパチー | 3 | 0.4 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 手根管症候群 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 下肢静止不能症候群 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 失神 | 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 |
| 異常感覚 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 高血圧性脳症 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 神経痛 | 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 |
| 振戦 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 感覚鈍麻 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 坐骨神経痛 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 頚動脈狭窄 | 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 |
| 精神的機能障害 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 代謝性脳症 | 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 |
| 健忘 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 運動失調 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脳梗塞 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脳血管障害 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 認知障害 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 認知症 | 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 |
| てんかん | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 頭蓋内出血 | 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 |
| 肋間神経痛 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 虚血性脳卒中 | 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 |
| 中毒性脳症 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 中枢神経系に起因する回転性めまい | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 体位性めまい | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ジスキネジー | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 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 |
| 幻痛 | 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 |
| 血管性脳症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 102 | 14.4 | 59 | 17.0 | 4 | 0.6 | 0 | 0.0 |
| 呼吸困難 | 28 | 4.0 | 19 | 5.5 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 |
| 咳嗽 | 27 | 3.8 | 13 | 3.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 口腔咽頭痛 | 10 | 1.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺水腫 | 6 | 0.8 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 胸水 | 6 | 0.8 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 湿性咳嗽 | 6 | 0.8 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 鼻出血 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 気管支痙攣 | 4 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 喘鳴 | 3 | 0.4 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| アレルギー性鼻炎 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺高血圧症 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺うっ血 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 誤嚥性肺炎 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| ラ音 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺浸潤 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 労作性呼吸困難 | 1 | 0.1 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 喀血 | 1 | 0.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 急性呼吸不全 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 無気肺 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 呼吸不全 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 急性肺水腫 | 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 |
| 鼻閉 | 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 |
| 鼻漏 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 副鼻腔うっ血 | 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 |
| 息詰まり | 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 |
| 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 |
| 咽頭浮腫 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺胞出血 | 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 |
| 気道うっ血 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 萎縮性鼻炎 | 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 |
| 慢性気管支炎 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 発声障害 | 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 |
| 低音性連続性ラ音 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 副鼻腔ポリープ | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 上気道咳症候群 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心臓障害 | 93 | 13.2 | 51 | 14.7 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 |
| 心房細動 | 14 | 2.0 | 8 | 2.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| うっ血性心不全 | 13 | 1.8 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 狭心症 | 10 | 1.4 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 急性心筋梗塞 | 10 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 頻脈 | 8 | 1.1 | 8 | 2.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 徐脈 | 6 | 0.8 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 左室肥大 | 6 | 0.8 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 冠動脈疾患 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心筋梗塞 | 4 | 0.6 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 第一度房室ブロック | 4 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 心不全 | 3 | 0.4 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心停止 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 右脚ブロック | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 上室性頻脈 | 2 | 0.3 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心肺停止 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 不整脈 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 心房粗動 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心筋虚血 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動悸 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 洞性頻脈 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 不安定狭心症 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 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 |
| 心室性頻脈 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 慢性心不全 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 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 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 心筋症 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 冠動脈狭窄 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 期外収縮 | 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 |
| 心室性期外収縮 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 急性冠動脈症候群 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 急性左室不全 | 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 |
| 冠動脈硬化症 | 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 |
| 心原性ショック | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 心臓弁石灰化 | 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 |
| 左室不全 | 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 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 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 |
| 心室拡張 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 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 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 76 | 10.7 | 43 | 12.4 | 11 | 1.6 | 0 | 0.0 |
| そう痒症 | 33 | 4.7 | 14 | 4.0 | 6 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| 発疹 | 11 | 1.6 | 8 | 2.3 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 |
| 皮膚潰瘍 | 7 | 1.0 | 3 | 0.9 | 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 |
| 湿疹 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 蕁麻疹 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 斑状出血 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚炎 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 糖尿病性潰瘍 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 寝汗 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 過角化 | 1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚嚢腫 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 紅斑 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚病変 | 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 |
| 褥瘡性潰瘍 | 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 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 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 |
| 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 |
| そう痒性皮疹 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚亀裂 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚壊死 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚変色 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 嚢胞性ざ瘡 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 水疱 | 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 |
| 多汗症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 瘢痕そう痒感 | 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 |
| ひび・あかぎれ | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 皮膚障害 | 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 |
| 顔面腫脹 | 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 | 49 | 6.9 | 42 | 12.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 貧血 | 28 | 4.0 | 29 | 8.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 好中球減少症 | 8 | 1.1 | 8 | 2.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 白血球減少症 | 6 | 0.8 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 血小板減少症 | 5 | 0.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 白血球増加症 | 4 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 凝血異常 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 出血性貧血 | 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 |
| 腎性貧血 | 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 |
| 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 |
| 溶血 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 凝固低下状態 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| リンパ節炎 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脾臓病変 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 内分泌障害 | 47 | 6.6 | 41 | 11.8 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| 続発性副甲状腺機能亢進症 | 30 | 4.2 | 31 | 8.9 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 |
| 副甲状腺機能亢進症 | 13 | 1.8 | 10 | 2.9 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 甲状腺腫 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 甲状腺機能低下症 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 甲状腺嚢腫 | 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 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | 39 | 5.5 | 18 | 5.2 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 |
| 不眠症 | 19 | 2.7 | 11 | 3.2 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| 不安 | 9 | 1.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| うつ病 | 3 | 0.4 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 錯乱状態 | 2 | 0.3 | 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 |
| 激越 | 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 |
| 外科および内科処置 | 35 | 5.0 | 9 | 2.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 抜歯 | 8 | 1.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈瘻手術 | 4 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 足指切断 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎移植 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血管形成 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈グラフト | 2 | 0.3 | 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 |
| 血管グラフト | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| アルコールの解毒 | 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 |
| 鼠径部ヘルニア修復 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 眼内レンズ植込み | 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 |
| ポリープ切除 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腱手術 | 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 |
| 腹部手術 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 脊髄除圧 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血栓除去 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 眼障害 | 27 | 3.8 | 12 | 3.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 結膜炎 | 5 | 0.7 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 白内障 | 3 | 0.4 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 眼出血 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 眼充血 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 眼痛 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 硝子体出血 | 1 | 0.1 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 糖尿病性網膜症 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 結膜出血 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 結膜充血 | 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 |
| 眼瞼浮腫 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 虹彩血管新生 | 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 |
| 強膜充血 | 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 |
| 角膜沈着物 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 虹彩炎 | 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 |
| 視力障害 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎および尿路障害 | 20 | 2.8 | 16 | 4.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 血尿 | 6 | 0.8 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 慢性腎不全 | 2 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 排尿困難 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎嚢胞出血 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎嚢胞破裂 | 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 |
| 腎尿細管壊死 | 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 |
| 尿路出血 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 失禁 | 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 |
| 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 |
| 腎結石症 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎不全 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 高窒素血症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 膀胱痙縮 | 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 |
| 腎腫瘤 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 肝胆道系障害 | 15 | 2.1 | 8 | 2.3 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 |
| 胆石症 | 5 | 0.7 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 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 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 胆道仙痛 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肝臓痛 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 |
| アルコール性肝疾患 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 胆管結石 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 胆嚢障害 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 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 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 胆嚢穿孔 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肝病変 | 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） | 14 | 2.0 | 7 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺新生物 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 肺扁平上皮癌，病期不明 | 1 | 0.1 | 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 |
| 結腸癌 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 線維腫 | 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 |
| 膵癌 | 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 |
| 腎癌 | 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 |
| 移行上皮癌 | 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 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎細胞癌 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 腎細胞癌第 4 期 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 生殖系および乳房障害 | 14 | 2.0 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 月経過多 | 3 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 勃起不全 | 2 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 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 |
| 精巣上体炎 | 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 |
| 卵巣嚢胞 | 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 |
| 乳房腫瘤 | 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 |
| 月経困難症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 骨盤痛 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-8　有害事象及び副作用の発現状況～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 | % |
| 耳および迷路障害 | 12 | 1.7 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 回転性めまい | 6 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 耳痛 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| 耳鳴 | 1 | 0.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 耳管閉塞 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 前庭障害 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 聴覚障害 | 0 | 0.0 | 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 |
| 免疫系障害 | 6 | 0.8 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 過敏症 | 3 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 薬物過敏症 | 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 |
| 透析アミロイドーシス | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 動静脈奇形 | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 眼咽頭筋ジストロフィー | 1 | 0.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| シスチン蓄積症 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

## 表 2.7.6.16-9　臨床検査値の推移～フェリチン～SS

（Source: 5.3.5.2.4, Table 98）

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 [a)] | n | 707 | --- | 348 | --- |
| | Mean | 666.6 | --- | 714.5 | --- |
| | SD | 439.55 | --- | 521.89 | --- |
| | Min | 9.8 | --- | 9.3 | --- |
| | Median | 603.9 | --- | 650.9 | --- |
| | Max | 3043.2 | --- | 4742.8 | --- |
| Week 24 | n | 512 | 512 | 287 | 287 |
| | Mean | 780.7 | 135.0*/** | 753.8 | 36.3** |
| | SD | 492.80 | 340.33 | 494.81 | 384.00 |
| | Min | 8.9 | –1613.7 | 4.0 | –3320.0 |
| | Median | 722.0 | 108.0 | 726.7 | 18.0 |
| | Max | 2975.5 | 2654.2 | 3061.4 | 1690.0 |
| Week 52 | n | 321 | 321 | 229 | 229 |
| | Mean | 776.7 | 152.4* | 776.7 | 70.9* |
| | SD | 473.82 | 354.11 | 518.03 | 394.41 |
| | Min | 15.6 | –1605.3 | 12.9 | –1302.0 |
| | Median | 757.0 | 145.0 | 766.4 | 54.0 |
| | Max | 2468.0 | 1370.0 | 3514.9 | 2397.9 |
| Endpoint | n | 685 | 685 | 344 | 344 |
| | Mean | 810.7 | 145.0*/** | 722.8 | 61.0*/** |
| | SD | 510.69 | 378.16 | 532.66 | 409.91 |
| | Min | 11.1 | –2082.8 | 7.6 | –3479.8 |
| | Median | 768.0 | 105.5 | 735.7 | 45.4 |
| | Max | 3279.0 | 2654.2 | 3514.9 | 2397.9 |

* ：最終評価時におけるベースライン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。

a) Baseline は PA-CL-05A の投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

## 表 2.7.6.16-10　臨床検査値の推移～TSAT～SS

（Source: 5.3.5.2.4, Table 98）

Unit: %

| Time Point | Statistic | PA21 群 (N=707) | | セベラマー炭酸塩群 (N=348) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Actual | Change | Actual | Change |
| Baseline [a)] | n | 706 | --- | 348 | --- |
| | Mean | 26.6 | --- | 27.8 | --- |
| | SD | 13.70 | --- | 13.78 | --- |
| | Min | 2.0 | --- | 3.0 | --- |
| | Median | 24.0 | --- | 25.5 | --- |
| | Max | 95.0 | --- | 117.0 | --- |
| Week 24 | n | 509 | 509 | 287 | 287 |
| | Mean | 31.4 | 4.9*/** | 27.5 | –0.6*/** |
| | SD | 14.09 | 16.12 | 15.29 | 17.30 |
| | Min | 7.0 | –66.0 | 4.0 | –98.0 |
| | Median | 29.0 | 5.0 | 24.0 | –1.0 |
| | Max | 101.0 | 72.0 | 101.0 | 74.0 |
| Week 52 | n | 320 | 320 | 229 | 229 |
| | Mean | 31.0 | 4.6* | 28.4 | 1.0 |
| | SD | 15.17 | 17.93 | 14.97 | 14.72 |
| | Min | 6.0 | –60.0 | 7.0 | –38.0 |
| | Median | 28.0 | 4.0 | 26.0 | –1.0 |
| | Max | 95.0 | 78.0 | 109.0 | 87.0 |
| Endpoint | n | 684 | 684 | 344 | 344 |
| | Mean | 31.2 | 4.7*/** | 27.6 | –0.2** |
| | SD | 16.66 | 18.81 | 14.90 | 16.62 |
| | Min | 4.0 | –60.0 | 6.0 | –98.0 |
| | Median | 28.0 | 4.0 | 25.0 | –1.0 |
| | Max | 194.0 | 180.0 | 109.0 | 87.0 |

* ：最終評価時におけるベースライン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。

a) Baseline は PA-CL-05A の投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

## 表 2.7.6.16-11　臨床検査値の推移～Hb～SS

（Source: 5.3.5.2.4, Table 96）

Unit: g/dL

| Time Point | Statistic | PA21 群 (N=707) | | セベラマー炭酸塩群 (N=348) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Actual | Change | Actual | Change |
| Baseline [a)] | n | 707 | --- | 348 | --- |
| | Mean | 11.31 | --- | 11.33 | --- |
| | SD | 1.298 | --- | 1.347 | --- |
| | Min | 6.30 | --- | 5.90 | --- |
| | Median | 11.40 | --- | 11.40 | --- |
| | Max | 16.10 | --- | 17.20 | --- |
| Week 24 | n | 504 | 504 | 282 | 282 |
| | Mean | 11.42 | 0.10 | 11.25 | –0.10 |
| | SD | 1.373 | 1.471 | 1.419 | 1.260 |
| | Min | 6.40 | –4.30 | 5.40 | –5.40 |
| | Median | 11.50 | 0.0 | 11.30 | –0.10 |
| | Max | 16.10 | 5.50 | 14.60 | 4.10 |
| Week 52 | n | 317 | 317 | 225 | 225 |
| | Mean | 11.39 | 0.12 | 11.27 | –0.09 |
| | SD | 1.390 | 1.551 | 1.273 | 1.276 |
| | Min | 6.70 | –5.10 | 7.20 | –2.80 |
| | Median | 11.30 | 0.1 | 11.30 | –0.20 |
| | Max | 16.10 | 5.80 | 15.60 | 5.60 |
| Endpoint | n | 681 | 681 | 344 | 344 |
| | Mean | 11.36 | 0.005 | 11.22 | –0.11 |
| | SD | 1.300 | 1.486 | 1.332 | 1.299 |
| | Min | 6.00 | –5.10 | 7.20 | –3.40 |
| | Median | 11.30 | 0.10 | 11.25 | –0.10 |
| | Max | 16.10 | 5.80 | 16.20 | 5.60 |

a) Baseline は PA-CL-05A の投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。

## 表 2.7.6.16-12　臨床検査値の推移～FGF-23～SS

（Source: 5.3.5.2.4, Table 106）

Unit: μg/L

| Time Point | Statistic | PA21 群 (N=707) | | セベラマー炭酸塩群 (N=348) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Actual | Change | Actual | Change |
| Baseline [a)] | n | 661 | --- | 332 | --- |
| | Mean | 119.02 | --- | 117.45 | --- |
| | SD | 222.037 | --- | 234.849 | --- |
| | Min | 1.00 | --- | 1.00 | --- |
| | Median | 40.10 | --- | 39.00 | --- |
| | Max | 900.00 | --- | 934.50 | --- |
| Week 24 | n | 499 | 465 | 275 | 263 |
| | Mean | 87.88 | –30.76* | 70.18 | –44.08* |
| | SD | 168.934 | 227.477 | 128.896 | 215.383 |
| | Min | 1.00 | –870.80 | 1.00 | –881.70 |
| | Median | 38.70 | 0.00 | 32.50 | –3.00 |
| | Max | 900.00 | 894.10 | 900.00 | 868.10 |
| Week 52 | n | 302 | 284 | 219 | 211 |
| | Mean | 42.80 | –54.60* | 39.09 | –78.55* |
| | SD | 156.336 | 230.655 | 127.089 | 220.922 |
| | Min | 1.00 | –882.70 | 1.00 | –886.10 |
| | Median | 16.05 | –19.60 | 14.20 | –22.00 |
| | Max | 2218.00 | 2181.50 | 1427.30 | 1001.50 |
| Endpoint | n | 591 | 552 | 319 | 304 |
| | Mean | 71.98 | –46.66* | 56.39 | –69.91* |
| | SD | 177.262 | 247.278 | 145.722 | 228.921 |
| | Min | 1.00 | –882.70 | 1.00 | –886.10 |
| | Median | 26.70 | –8.35 | 18.50 | –15.55 |
| | Max | 2218.00 | 2181.50 | 1427.30 | 1001.50 |

* ：ベースラインからの統計学的有意差を示した。

a) Baseline は PA-CL-05A の投与開始日又は投与開始前の最終の値とした。