フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2
2.7.1.1 背景および概観 2
2.7.1.1.1 本邦で実施した臨床試験で使用した製剤 3
2.7.1.1.2 本邦で実施した臨床試験で用いた総鉄分析法 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1 VIT-IV-CL—001 試験 (参考資料) 4
2.7.1.2.1.1 試験方法 4
2.7.1.2.1.2 試験成績 6
2.7.1.2.2 VIRD-VIT-45-IM 試験 (参考資料) 11
2.7.1.2.2.1 試験方法 11
2.7.1.2.2.2 試験成績 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4 付録 14

表

表 2.7.1.1-1. 生物薬剤学を検討した臨床試験の概要 3
表 2.7.1.1-2. ヒト血清および尿中の総鉄濃度の分析方法およびバリデーション 4
表 2.7.1.2-1. VIT-IV-CL-001 試験の試験方法の要約 5
表 2.7.1.2-2. VIT-IV-CL-001 試験における放射能 SUV 7
表 2.7.1.2-3. VIT-IV-CL-001 試験における赤血球利用率 7
表 2.7.1.2-4. VIRD-VIT-45-IM 試験の試験方法の要約 11

図

図 2.7.1.2-1. VIT-IV-CL-001 試験における被験者ごとの ^{59}Fe 赤血球利用率の割合 8
図 2.7.1.2-2. VIT-IV-CL-001 試験におけるヘモグロビン値の推移 8
図 2.7.1.2-3. VIT-IV-CL-001 試験における血清フェリチンの推移 9
図 2.7.1.2-4. VIT-IV-CL-001 試験における TSAT の推移 10
図 2.7.1.2-5. VIRD-VIT-45-IM 試験における注射部位での ^{59}Fe 測定値 12
図 2.7.1.2-6. VIRD-VIT-45-IM 試験における ^{59}Fe 赤血球へ取り込みを考慮した循環血中の放射能 13

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

略語および専門用語一覧

本概要で使用する略語および専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
Fe	Iron
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry
PET	Positron emission tomography
SUV	Standardized uptake value
$t_{1/2}$	Elimination half-life at terminal phase
TIBC	Total iron binding capacity
TSAT	Transferrin saturation

2.7.1.1　背景および概観

フェインジェクト静注 500 mg (以下、本剤) は、Vifor (International) Inc.によって開発された新規の静注鉄剤である。本剤は、5% (m/V) の鉄を含有する多核水酸化鉄 (III) と 4(*R*)-(ポリ-(1→4)–*O*–α–D–グルコピラノシル)–オキシ–2(*R*), 3(*S*), 5(*R*), 6–テトラヒドロキシヘキサン酸塩の複合体の注射用水溶液である。

本剤の医薬品有効成分は、鉄[redacted]% ~ [redacted]%、デキストリン[redacted]% ~ [redacted]%、塩化ナトリウム[redacted]%以下、水[redacted]%以下を含有する。

本剤は静脈注射または点滴静脈注射のいずれかで使用される製剤であるため、本邦では、バイオアベイラビリティー、食事の影響および生物学的同等性を検討する試験は行っていない。なお、海外では、鉄の放射性同位体で標識した本剤を用いた鉄動態および赤血球の取り込みが検討され、8 時間以内に投与された大部分が骨髄、肝臓および脾臓に分配され、6 ~ 9 日間で赤血球利用率が急速に増加したことが示された (VIT-IV-CL-001 試験) 。生物薬剤学を検討した臨床試験の概要を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1.　生物薬剤学を検討した臨床試験の概要

資料区分	試験名	試験デザイン	被験者数	対象疾患	実施国	CTD 番号
参考資料	VIT-IV-CL-001	単施設非盲検試験	6 例（鉄欠乏性貧血患者：3 例、腎性貧血患者：3 例）	鉄欠乏性貧血および腎性貧血	スウェーデン	5.3.1.1.1
	VIRD-VIT-45-IM	単施設非盲検試験	4 例（鉄欠乏性貧血患者：3 例、腎性貧血患者：1 例）	鉄欠乏性貧血および腎性貧血	スウェーデン	5.3.1.1.2

2.7.1.1.1　本邦で実施した臨床試験で使用した製剤

本邦で実施したすべての臨床試験で 500 mg/10 mL の製剤を、第 Ib 相臨床薬理試験（Z213-01 試験）では 500 mg/10 mL の製剤に加えて 100 mg/2 mL の製剤を使用した。すべての試験で使用した 500 mg/10 mL の製剤は、添加物の組成を含めて本邦で市販予定の製剤と同一である。

2.7.1.1.2　本邦で実施した臨床試験で用いた総鉄分析法

本邦で実施した臨床試験では、血清及び尿中の総鉄濃度を誘導結合プラズマ質量分析法（以下、ICP-MS）で分析した。血清または尿[redacted] µL に[redacted]% [redacted] µL および内標準物質として[redacted]溶液[redacted]µL を加え分析試料とした。分析試料に[redacted]%[redacted]溶液を[redacted] µL 及び[redacted]%[redacted]を[redacted] µL 加え、分析機器に注入した。血清及び尿中の総鉄濃度の定量下限はいずれも、0.05 µg/mL であった。ICP-MS による分析は表 2.7.1.1-2 に示すように検証し、十分な真度と精度を有することを確認した。また、保存安定性は分析されるまでの期間の安定性を保証するものであった。

表 2.7.1.1-2.　ヒト血清および尿中の総鉄濃度の分析方法およびバリデーション

測定対象物質	鉄	
マトリックス	血清	尿
分析方法	ICP-MS	
定量下限	0.05 µg/mL	0.05 µg/mL
検量線 定量範囲 回帰モデル 真度（RE%）	 0.05 ~ 100 µg/mL [redacted] 0.4 ~ 4.1%	 0.05 ~ 100 µg/mL [redacted] 0.4 ~ 1.3%
分析単位内再現性 精度（CV%） 真度（RE%）	 0.9 ~ 2.9% 100.8 ~ 102.0%	 1.2 ~ 2.8% 97.0 ~ 103.4%
分析単位間再現性 精度（CV%） 真度（RE%）	 0.5 ~ 9.0% 99.0 ~ 107.4%	 0.4 ~ 2.8% 96.1 ~ 103.4%
希釈 精度（CV%） 真度（RE%）	 0.8 ~ 1.6% 101.6 ~ 102.6%	 1.7 ~ 2.5% 96.0 ~ 99.2%
安定性 前処理試料 短期（室温） 凍結保存 凍結融解 標準溶液	 48 時間 24 時間 12 ヶ月 5 回 3 ヶ月	 48 時間 24 時間 12 ヶ月 5 回 3 ヶ月
試験施設	[redacted]	
試験番号	Z213PK001、Z213PK002	Z213PK003、Z213PK004
該当する臨床試験	Z213-01	

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　VIT-IV-CL-001 試験（参考資料）

2.7.1.2.1.1　試験方法

VIT-IV-CL-001 試験は、単施設非盲検アイソトープ試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1.　VIT-IV-CL-001 試験の試験方法の要約

標題	鉄欠乏症患者およびエリスロポエチン治療を受けている鉄欠乏でない腎不全患者を対象とした ^{52}Fe および/または ^{59}Fe で標識された水酸化鉄 (III) -デキストリン複合体 (デキストリン鉄、ポリマルトース鉄) による静注鉄補充の単施設非盲検アイソトープ試験
目的	陽電子放出断層撮影 (以下、PET) による ^{52}Fe の分布、および ^{59}Fe の赤血球への取り込みを測定することで、水酸化鉄 (III) – デキストリン複合体 (デキストリン鉄) の有効性および安全性を評価する。
開発の相	第 I/II 相
治験デザイン	単施設非盲検試験
被験者数	6 例 (鉄欠乏性貧血患者：3 例、腎性貧血患者：3 例)
対象	鉄欠乏性貧血患者 エリスロポエチン治療を受けている鉄欠乏でない腎性貧血患者
主な適格性基準	ヘモグロビンが 90 ~ 130 g/L、血清フェリチン 30.0 ng/mL 未満 (鉄欠乏性貧血患者) または 200 ng/mL 未満 (腎性貧血患者) 、血清シアノコバラミン 115 pmol 超、血清葉酸 3.7 nmol/L 超、血清アルミニウム 20 µg/L 未満に該当する 18 歳以上 75 歳以下の鉄欠乏性貧血患者または腎性貧血患者。感染症、肝臓や心臓血管系の重篤な疾患、または鉄過剰症の臨床的疑念のある患者は除外した。
用法・用量	治験薬を投与する少なくとも 1 週間前に、それぞれの被験者に、本剤 0.5 mL 溶液 (鉄として 25 mg 相当) を投与し、重篤な有害事象を調査した。治験薬 (放射性同位体で標識された本剤 20 mL (鉄として 100 mg 相当)) を静脈注射した。ポンプを用いて 10 分かけて投与した。

鉄動態	• ^{52}Fe の分布： PET で肝臓、脾臓、骨髄および心室の投与 0～8 時間後の ^{52}Fe の分布を評価した。組織臓器への標準化された取り込み値（以下、SUV）は、組織密度を 1g/cm^3 と仮定して、体重 1 グラムあたりに注射された放射活性（MBq/g）に対する組織活性比（MBq / cm^3）として算出した。したがって、SUV は、個々の患者間で比較可能な無次元値を表した。 • ^{59}Fe の赤血球利用率： 投与後 1 週間に 3 回、その後 3 週間（24 日目まで）に週 2 回採取した血液サンプルを用いて評価した。放射性鉄の赤血球利用率は、投与した ^{59}Fe 放射能に対する血液中の ^{59}Fe 放射能の割合として算出した。
薬力学	ヘモグロビン、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）、トランスフェリン飽和度（TSAT）、血清フェリチン

2.7.1.2.1.2 試験成績

全 6 例が試験に組み入れられ、全 6 例から得られたデータが鉄動態の解析に用いられた。

1) 鉄動態

(1) ^{52}Fe の分布

全被験者で、血液中の SUV が速やかに増加し、約 10～20 分で最高値に達した。血液中放射能は、ピーク後の 100 分間に初期消失相が認められた。この後の消失は緩やかで、投与 3～4 時間後にピークの 20～30%、投与 8 時間後にピークの 5～20%に減少した。

肝臓では、4 例の被験者で最初の 25 分間に SUV が急速に増加し、その後の増加は小さかった。残りの 2 例の被験者では、全体を通して取り込み量が増加し、調査終了時にわずかに減少した。骨髄では、最初の 10 分間にすべての被験者で SUV の急速な増加を示し、その後、速度は減少したものの、試験終了まで一定速度での流入を示した。脾臓での取り込みのピークはすべての被験者で 16～25 分後に認められた。その後、SUV は着実に減少した。本剤の相対分布は、骨髄による取り込み量が肝臓および脾臓よりも多いことを示した（表 2.7.1.2-2）。

血液 - 骨髄移行速度定数は、血中鉄濃度にかかわらず一定であり、本試験の投与量では骨髄への輸送系の飽和がなかったことが示された。肝臓では、約 20 分以降に平衡状態となったが、脾臓では平衡に達するまでの時間が被験者間で異なっていた。骨髄の移行速度定数は、

肝臓の移行速度定数よりも一桁大きかった。脾臓での取り込みは細網内皮系による取り込みを反映し、さらに本剤が組織および器官の実質に分配されないことによる安全性も示された。

表 2.7.1.2-2. VIT-IV-CL-001 試験における放射能 SUV

臓器	ピーク SUV の平均値
骨髄	60
肝臓	27
脾臓	16

(2) ^{59}Fe の赤血球利用

全被験者で、赤血球利用率は 6 日目から 9 日目まで急速に増加した。その後、表 2.7.1.2-3 および図 2.7.1.2-1 に示すように、利用率は緩やかに増加した。投与 24 日後の赤血球利用率は、鉄欠乏性貧血患者で 91 ~ 99%、腎性貧血患者で 61 ~ 84%であった。高い赤血球利用は、鉄補充としての本剤の潜在的有効性を示した。

表 2.7.1.2-3. VIT-IV-CL-001 試験における赤血球利用率

^{59}Fe 利用率 (%)						
投与後日数	鉄欠乏性貧血患者			腎性貧血患者		
	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6
1	7	7	8	5	5	5
2	18	17	24	6	15	6
3	34	33	42	15	32	11
6	69	72	84	47	50	34
9	76	78	89	52	73	48
13	86	88	93	55	79	56
16	86	92	96	58	79	61
21	85	94	97	63	81	58
24	91	95	99	68	84	59

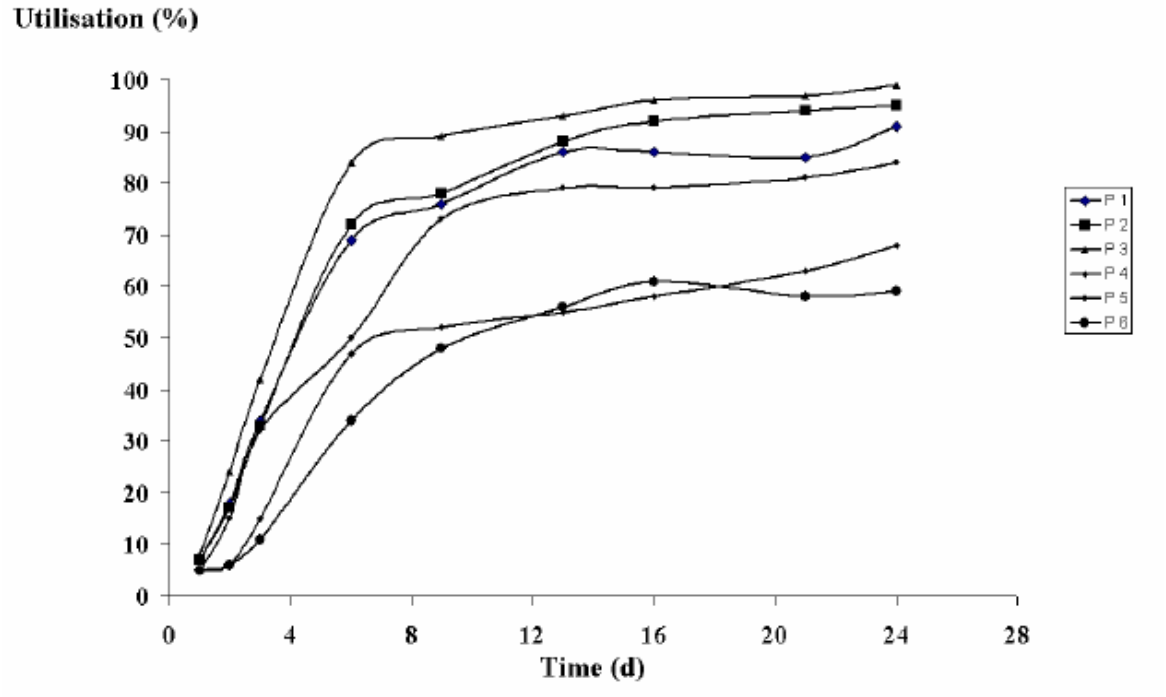


図 2.7.1.2-1. VIT-IV-CL-001 試験における被験者ごとの ^{59}Fe 赤血球利用率の割合

2) 鉄代謝における臨床パラメータの効果 (薬力学)

ヘモグロビンはベースラインから 16 日目まで上昇し、残りの期間は安定していた (図 2.7.1.2-2) 。

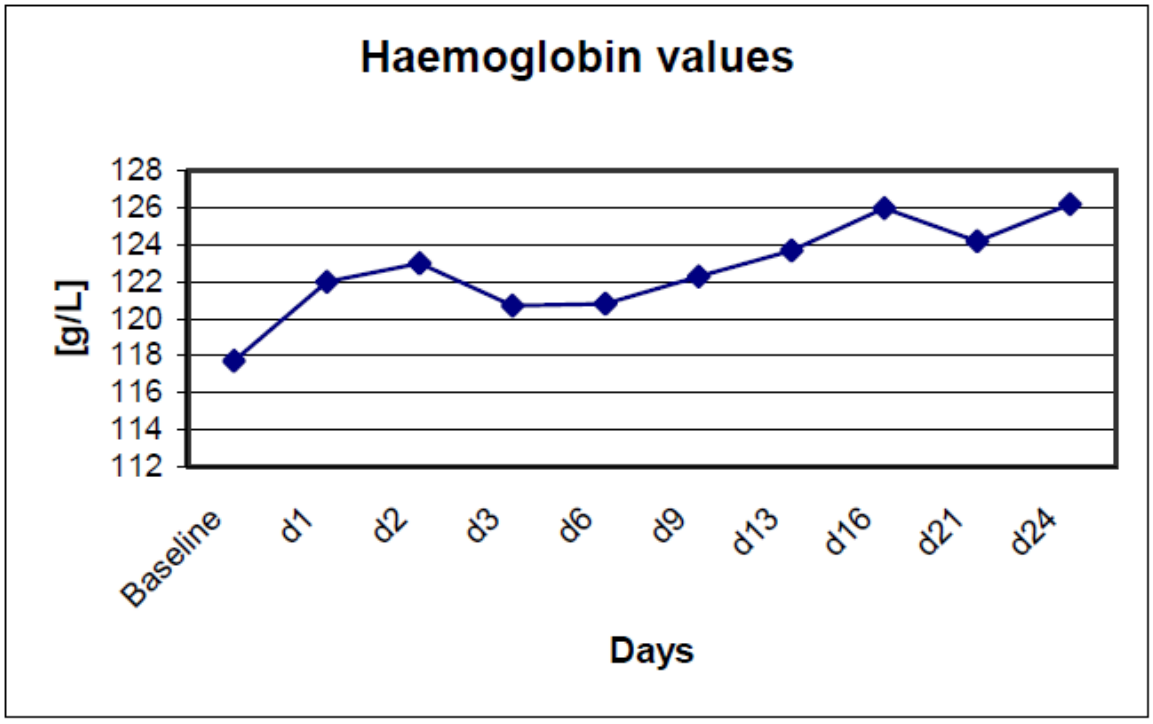


図 2.7.1.2-2. VIT-IV-CL-001 試験におけるヘモグロビン値の推移

血清フェリチンは、ベースラインから 3 日目まで増加し、その後ベースライン値まで減少した（ 図 2.7.1.2-3 ）。鉄欠乏性貧血患者と腎性貧血患者の間で、血清フェリチンには顕著な違いがあった。

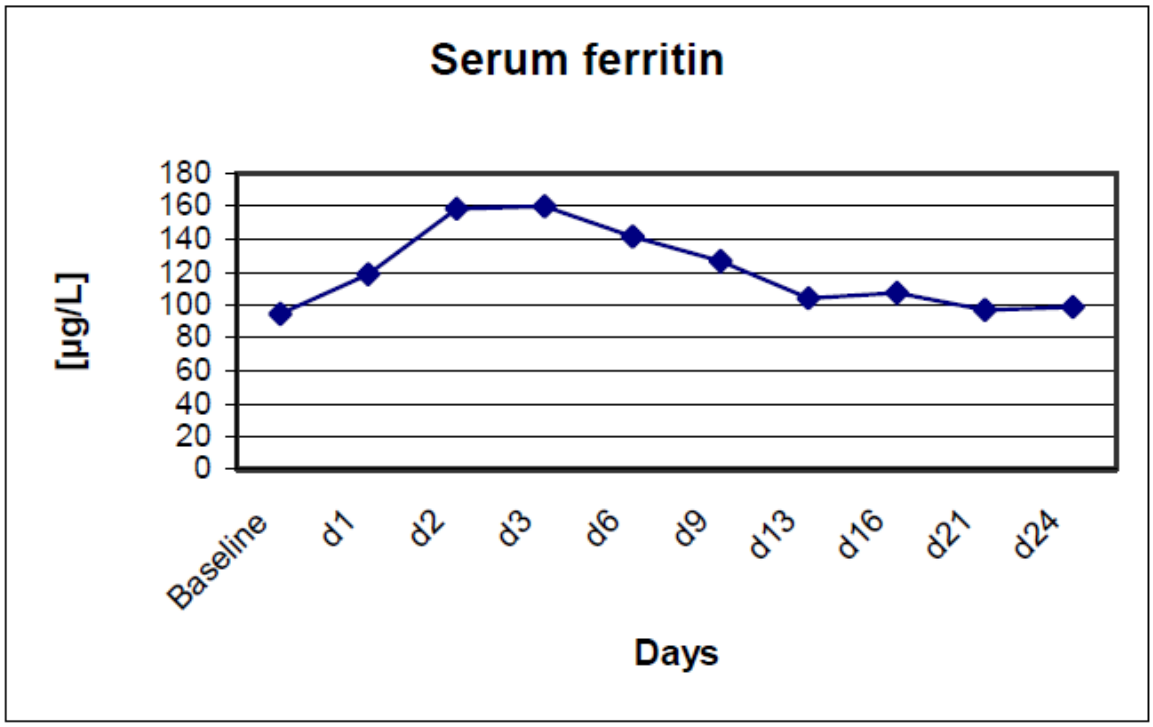


図 2.7.1.2-3.　　VIT-IV-CL-001 試験における血清フェリチンの推移

TSAT は 1 日目に著しく増加した（ ベースライン時の 17.73 ± 15.26%に対して 74.18 ± 22.62% ）。2 日目以降の値は、図 2.7.1.2-4 に示すように減少した。

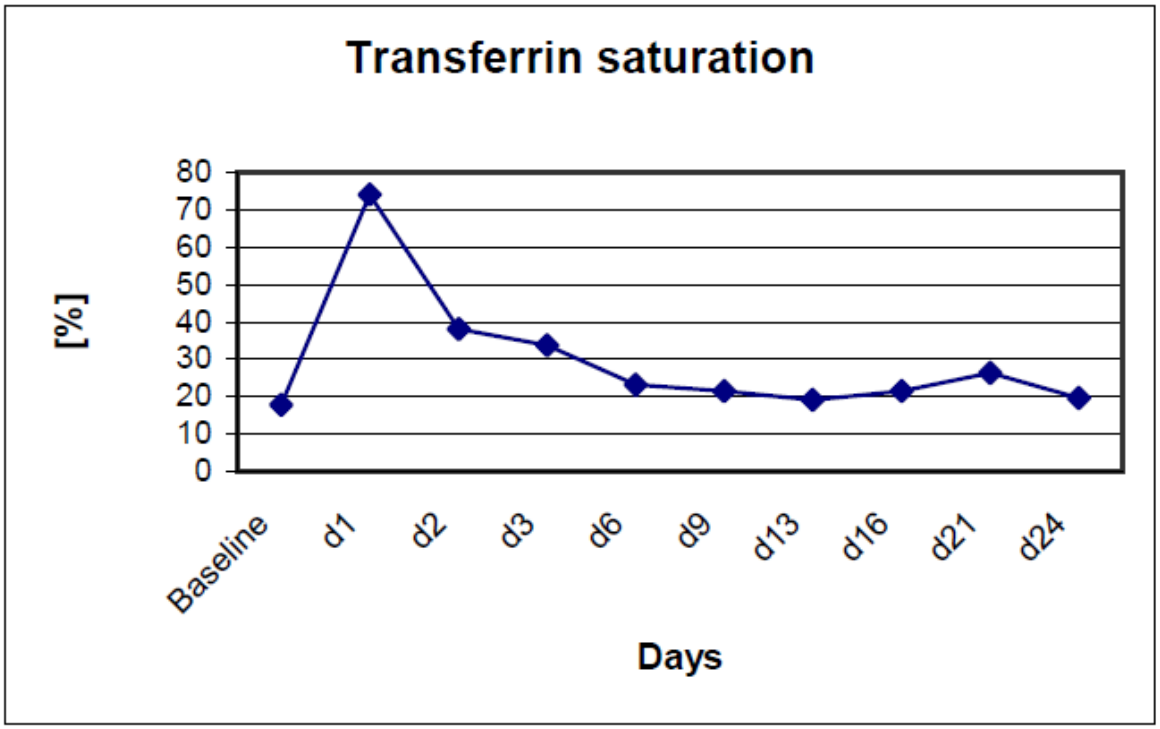


図 2.7.1.2-4.　　VIT-IV-CL-001 試験における TSAT の推移

3)　安全性

重篤な有害事象および重要な有害事象は発現せず、3 件の有害事象（ 鼻咽頭炎、味覚障害、血腫 ）の重症度は、いずれも軽度であった。鼻咽頭炎については、本剤との因果関係は否定された。

結論

PET による鉄動態に関する評価で、本剤は血液へ急速に分布し、投与 8 時間後には、投与された鉄の大部分は血液から肝臓、脾臓、および骨髄に移行した。本剤は、脾臓および肝臓に比べ、骨髄への組織移行性が高いことを示した。脾臓および肝臓（ 標的組織 ）の細網内皮系による本剤の取り込みは、その安全性を反映している。赤血球利用率は、最初の 6 ～ 9 日間に急速に増加し、鉄補充治療における本剤の潜在的有効性を示した。24 日後の鉄の赤血球利用率は、鉄欠乏性貧血患者（91～99%）で腎性貧血患者（61～84%）よりも大きかった。本剤は安全で高い忍容性を示した。

2.7.1.2.2 VIRD-VIT-45-IM 試験 (参考資料)

2.7.1.2.2.1 試験方法

VIRD-VIT-45-IM 試験は単施設非盲検アイソトープ試験として実施された。試験方法の要約を表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-4. VIRD-VIT-45-IM 試験の試験方法の要約

標題	鉄欠乏症患者および鉄欠乏でない腎不全患者を対象とした ^{59}Fe で標識された VIT-45 による筋注鉄補充の単施設アイソトープ試験
目的	本剤の単回筋注投与後の赤血球への ^{59}Fe の分布および取り込みを測定し、VIT-45 の有効性を評価する。また、VIT-45 の安全性を評価する。
開発の相	第 II 相
治験デザイン	単施設非盲検非対照試験
被験者数	4 例 (鉄欠乏性貧血患者：3 例、腎性貧血患者：1 例)
対象	鉄欠乏性貧血患者 エリスロポエチン治療を受けている鉄欠乏でない腎性貧血患者
主な適格性基準	ヘモグロビン 90 ～130 g/L、血清フェリチン 30.0 ng/mL 未満 (鉄欠乏性貧血患者) または 200 ng/mL 未満 (腎性貧血患者) 、血清シアノコバラミン 115 pmol 超、血清葉酸 3.7 nmol/L 超、血清アルミニウム 20 µg/L 未満に該当する 18 歳以上 75 歳以下の鉄欠乏性貧血患者または腎性貧血患者。感染症、重篤な併存疾患、悪性腫瘍、3 か月以内に手術や輸血を受けた患者は除外した。
用法・用量	^{59}Fe で標識された VIT-45 を 2 mL (鉄として 100 mg) 、臀部に筋肉注射した。
鉄動態および有効性	• ^{59}Fe の赤血球への取り込みと利用： ^{59}Fe の分布および赤血球への取り込みの評価を、0～96 時間、その後 24 日後までは週 2 回、さらに 40、95、160 日目に実施した。血清および赤血球の ^{59}Fe 放射能はガンマカウンターを用いて測定した。 • ^{59}Fe の投与部位での放射能： 筋肉注射後 15 分まで、その後は 1、2、3、4 および 6 時間後にガンマ線検出を 2 回実施した。その後の評価は、上記の血液採取と同時に 160 日目まで実施した。

2.7.1.2.2.2 試験成績

鉄欠乏性貧血患者 4 例と腎性貧血患者 4 例がこの試験に登録される予定であったが、投与した鉄の注射部位からの分布が予想外に緩徐であったため、本試験は早期に中止された。評価には鉄欠乏性貧血患者 3 例、腎性貧血患者 1 例の計 4 例が含まれる。さらに、血液および投与部位での ^{59}Fe の測定を 24 日間から 160 日間に延長した。

1) 鉄動態および有効性

物理的半減期で補正された ^{59}Fe の測定値の時間推移をプロットした（ 図 2.7.1.2-5 ）。全被験者で測定値は時間と共に減少した。4 例の被験者のうち、3 例の被験者の注射部位 ^{59}Fe は二相性に消失した。1 例の被験者では、明確な初期消失相がなく、一相性に消失した。

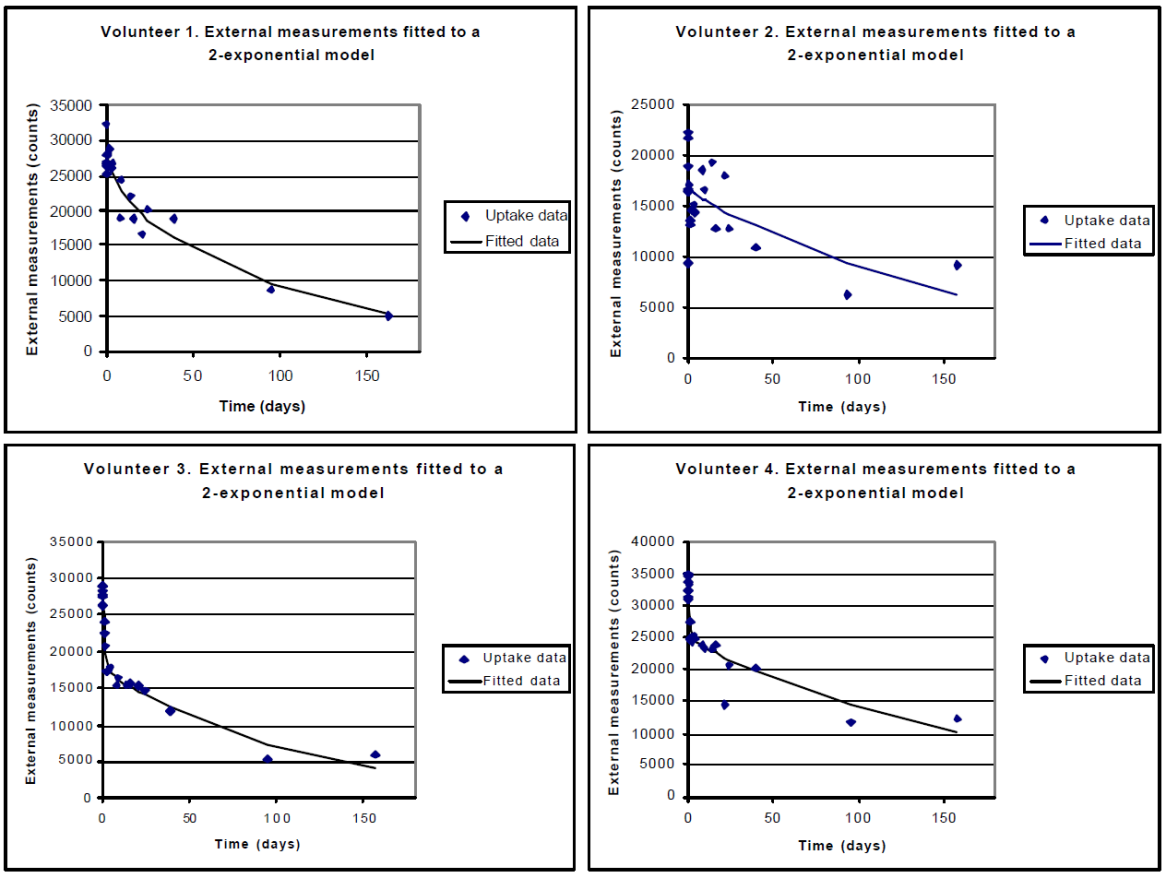


図 2.7.1.2-5. VIRD-VIT-45-IM 試験における注射部位での ^{59}Fe 測定値

測定値は、大部分の鉄がゆっくりと消失したことを示した。最初の消失相は、速度的に（ $t_{1/2}$ = 0.6 ~ 5.4 時間 ）大きな個体差が認められた。最終消失相は被験者間での相違は小さく、$t_{1/2}$ は 74 ~ 120 日であった。

赤血球への鉄の取り込みが反映された循環血液中の ^{59}Fe 値の時間推移をプロットした（ 図 2.7.1.2-6 ）。被験者 1、2 および 3 では 160 日後（3,800 時間後 ）に赤血球への組み込みがプラトーまたは飽和に達したのに対し、被験者 4 は依然として鉄濃度の増加が認められた。

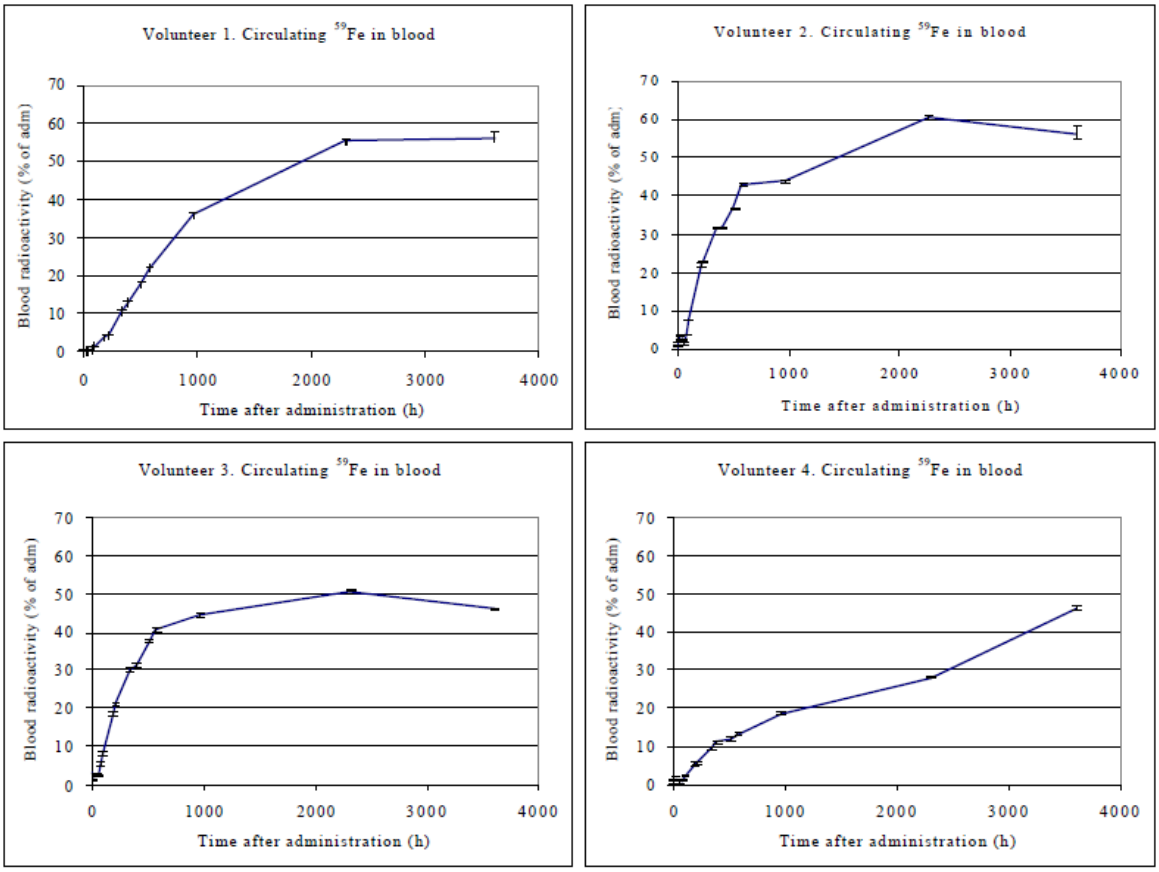


図 2.7.1.2-6. VIRD-VIT-45-IM 試験における ^{59}Fe 赤血球へ取り込みを考慮した循環血中の放射能

2) 安全性

重篤な有害事象は発現せず、すべての有害事象が軽度または中等度であった。臨床検査値異常は臨床的に重要でない、もしくは被験者の状態または疾患背景によるものであった。

結論

筋肉注射した場合、本剤は高い忍容性を示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.7.2　臨床薬理の概要

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 3
2.7.2.1 背景および概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 臨床薬理試験 4
2.7.2.2.1.1 Z213-01 試験 4
2.7.2.2.1.2 VIT-IV-CL-02 試験 (参考資料) 17
2.7.2.2.1.3 VIT-IV-CL-03 試験 (参考資料) 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.4 特別な試験 29
2.7.2.5 付録 30
2.7.2.5.1 臨床薬理試験の要約 30
2.7.2.5.2 Z213-01 試験における調査項目および調査時期 32
2.7.2.5.3 Z213-01 試験における血清フェリチンの平均値の推移 33

表

表 2.7.2.1-1. 臨床薬理試験の概要 4
表 2.7.2.2-1. Z213-01 試験の試験方法の要約 5
表 2.7.2.2-2. Z213-01 試験における全血清鉄の PK パラメータ (ノンコンパートメント解析) 8
表 2.7.2.2-3. Z213-01 試験における補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した C_{max} および AUC_{0-t} と投与鉄量との相関性 9
表 2.7.2.2-4. Z213-01 試験における尿中パラメータ 10
表 2.7.2.2-5. VIT-IV-CL-02 試験の試験方法の要約 17
表 2.7.2.2-6. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ (投与後 168 h、ノンコンパートメント解析) 19
表 2.7.2.2-7. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ (投与後 72 hours、ノンコンパートメント解析) 20
表 2.7.2.2-8. VIT-IV-CL-02 試験における用量相関性の解析 (ANOVA) 21
表 2.7.2.2-9. VIT-IV-CL-02 試験における投与前血清フェリチン値および投与後最高血清フェリチン値 22
表 2.7.2.2-10. VIT-IV-CL-02 試験における TSAT の投与後 24～36 時間のベースラインからの最大変化量の平均値 22
表 2.7.2.2-11. VIT-IV-CL-03 試験の試験方法の要約 24
表 2.7.2.2-12. VIT-IV-CL-03 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移 27

表 2.7.2.2-13. VIT-IV-CL-03 試験における血清フェリチンの平均値の推移 28
表 2.7.2.5.1-1. 臨床薬理試験の要約 30
表 2.7.2.5-2. Z213-01 試験における調査項目および調査時期 32
表 2.7.2.5.3-1. Z213-01 試験におけるフェリチン値の平均値の推移 33

図

図 2.7.2.2-1. Z213-01 試験における補正全血清鉄の平均の推移 7
図 2.7.2.2-2. Z213-01 試験における用量相関性の解析 9
図 2.7.2.2-3. Z213-01 試験における血清フェリチンの平均値の推移 11
図 2.7.2.2-4. Z213-01 試験における血清トランスフェリンの平均値の推移 12
図 2.7.2.2-5. Z213-01 試験における UIBC の平均値の推移 13
図 2.7.2.2-6. Z213-01 試験における TSAT の平均値の推移 14
図 2.7.2.2-7. Z213-01 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移 15
図 2.7.2.2-8. Z213-01 試験における網状赤血球数の平均値の推移 16
図 2.7.2.2-9. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の平均の推移 (μg/mL) 18
図 2.7.2.2-10. VIT-IV-CL-03 試験における全血清鉄の平均値の推移 26
図 2.7.2.2-11. VIT-IV-CL-03 試験における TSAT の平均値の推移 29

2.7.2 臨床薬理の概要

略語および専門用語一覧

本概要で使用する略語および専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
%Ae	Percentage of cumulative amount of drug excreted in urine
A_e	Cumulative urinary excretion of compound
AUC_{0-t}	Area under the serum concentration-time curve from 0 to the last mesurable point
AUC_{0-24}	Area under the serum concentration time curve from time zero to 24 hours
AUC_{0-72}	Area under the serum concentration time curve from time zero to 72 hours
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CL	Clearance
CL_{ren}	Renal clearance
C_{max}	Concentration maximum
LS	Least square
MRT	Mean residence time
NaCl	Sodium Chloride
NC	Not calculated
NR	Normal range
PD	Pharmacodynamics
PK	Pharmacokinetics
QT	ECG interval
QTc	Corrected QT interval
SD	Standard deviation
$t_{1/2}$	Elimination half-life at terminal phase
$t_{1/2\,(\alpha)}$	Elimination half-life until 72 hours after administration
T_{max}	Time to reach the maximal serum concentration
TSAT	Ttransferrin saturation
UIBC	Unsaturated iron binding capacity
$V_{d,\,area}$	Volume of distribution at equilibrium
$V_{d,\,ss}$	Volume of distribution during elimination

2.7.2.1 背景および概観

本邦では、フェインジェクト静注 500 mg (以下、本剤または Z-213) の薬物動態および薬力学を確認するための鉄欠乏性貧血患者を対象とした用量漸増法による第 Ib 相臨床薬理試験 (Z213-01 試験) を実施した。また、海外では鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤を単回または反復投与した時の薬物動態および薬力学を検討した。これらの臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

これまでの海外での使用経験からは催不整脈性のリスクは示唆されていない。また、鉄と糖の複合体である本剤の特性より QT/QTc 間隔延長影響がある可能性は低いと考えられることから、海外も含め、これまでに QT/QTc 評価試験は実施されていない。

表 2.7.2.1-1. 臨床薬理試験の概要

資料区分	試験名	試験デザイン	目的	被験者数	対象疾患	実施国	備考
評価資料	Z213-01	単施設非盲検用量漸増試験	PK/PD 安全性	24	鉄欠乏性貧血	日本	5.3.4.2-1
参考資料	VIT-IV-CL-02	二重盲検無作為化プラセボ対照試験	PK/PD 安全性	32	鉄欠乏性貧血	ドイツ	5.3.4.2-2
	VIT-IV-CL-03	多施設共同非盲検非対照反復投与試験	PK/PD 安全性	46	消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血	リトアニア、ロシア	5.3.4.2-3

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験の要約を 2.7.2.5 に示した。

2.7.2.2.1.1 Z213-01 試験

2.7.2.2.1.1.1 試験方法

Z213-01 試験は、単施設非盲検単回投与用量漸増試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1.　Z213-01 試験の試験方法の要約

<table>
<tr><td>標題</td><td>Z-213 の鉄欠乏性貧血患者を対象とした第 Ib 相試験
-安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討-</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤を単回投与 (鉄として 100 mg、500 mg、800 mg、1,000 mg) した際の、安全性、忍容性、薬物動態および薬力学を検討する。</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 Ib 相</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単施設非盲検非対照用量漸増試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>24 例 (各群 6 例)</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>鉄欠乏性貧血患者</td></tr>
<tr><td>主な適格性基準</td><td>ヘモグロビン値が女性で 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満、男性で 9.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満、血清フェリチン値 20.0 ng/mL 未満、トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20%未満に該当する 18 歳以上 65 歳未満の日本人鉄欠乏性貧血患者。100 ~ 800 mg 群では体重 40.0 kg 以上、1,000 mg 群では体重 50.0 kg 以上を適格とした。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>100 mg 群は、本剤 2 mL (鉄 100 mg) を希釈せずに、1 分かけて静脈注射した。500 mg 群、800 mg 群および 1,000 mg 群は、それぞれ本剤 10 mL、16 mL および 20 mL (それぞれ鉄 500 mg、800 mg および 1,000 mg) を生理食塩水で希釈し総量 250 mL とし、15 分かけて静脈注射した。各群の投与量および投与方法を、Table2.7.2.2.1-1 に示す。
Table 2.7.2.2.1-1 各群の投与量および投与方法
<table>
<tr><th>投与群</th><th>治験薬規格</th><th>希釈液</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>100 mg 群</td><td>2 mL バイアル×1</td><td>-</td><td>2 mL (鉄 100 mg) /1 分</td></tr>
<tr><td>500 mg 群</td><td>10 mL バイアル×1</td><td>240 mL 0.9%NaCl</td><td>250 mL (鉄 500 mg) /15 分</td></tr>
<tr><td>800 mg 群</td><td>10 mL バイアル×1
2 mL バイアル×3</td><td>234 mL 0.9%NaCl</td><td>250 mL (鉄 800 mg) /15 分</td></tr>
<tr><td>1,000 mg 群</td><td>10 mL バイアル×2</td><td>230 mL 0.9%NaCl</td><td>250 mL (鉄 1,000 mg) /15 分</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>観察項目および調査時期</td><td>各時期の観察、調査項目および実施時期の一覧は 2.7.2.5.2 に示した</td></tr>
</table>

薬物動態	• 全血清鉄：最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、0 時間から測定可能な最終測定時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0～24 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、0～72 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-72}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、投与開始後 72 時間時点までの消失半減期（$t_{1/2}(\alpha)$）、全身クリアランス（CL）、見かけの分布容積（$V_{d,area}$）、定常状態分布容積（$V_{d,ss}$）、平均滞留時間（MRT） • 全尿中鉄：腎クリアランス（CL_{ren}）、累積尿中排泄量（A_e）、累積尿中排泄率（$\%A_e$） 用量比例性の検討：全血清鉄の C_{max} または AUC_{0-t} と投与量を対数変換し、その直線回帰式の傾きの点推定と 95%信頼区間を求めた。傾きの点推定値が 0.85～1.15 の範囲であれば、用量比例性ありと判定した。
薬力学	血清フェリチン、血清トランスフェリン、不飽和鉄結合能（UIBC）、TSAT、ヘモグロビンおよび網状赤血球数

2.7.2.2.1.1.2 試験成績

1) 対象集団

同意取得例 65 例のうち 23 例が不適格例となり、適格例 42 例のうち 100、500、800 および 1,000 mg 群各 6 例、計 24 例が治験薬を投与された。すべての投与例が完了例となり、中止例はいなかった。薬物動態解析対象集団は、投与された全例を採用とした。

性別以外の調査項目で、投与群間に注目すべき違いは認められなかった。被験者のうち男性は 8.3%（2/24 例、いずれも 1,000 mg 群）、女性は 91.7%（22/24 例）であった。被験者の年齢（平均値±標準偏差）は 34.3 ± 9.1 歳で範囲は 21～50 歳であった。体重（平均値±標準偏差）は 53.74 ± 6.14 kg、身長（平均値±標準偏差）は 161.17 ± 4.74 cm、BMI（平均値±標準偏差）は 20.66 ± 1.86 kg/m^2 であった。併存疾患および併存疾患治療薬剤の使用はなかった。

薬力学の調査項目で投与群ごとの基準値（ベースライン値）の平均値は、血清フェリチン 2.922～4.083 ng/mL、血清トランスフェリン 282.64～324.08 mg/dL、UIBC 318.44～375.00 µg/dL、TSAT 7.208～13.925%、ヘモグロビン 9.767～11.011 g/dL、網状赤血球数 9.22～10.44‰であった。

2) 薬物動態

(1) 全血清鉄の推移

全血清鉄の定量値（非処理全血清鉄濃度）を補正した定量値（補正全血清鉄濃度）の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.2.2-1 に示した。補正全血清鉄濃度は、スクリーニング時、投与開始 24 時間前および投与開始 10 分前の 3 時点の平均値をベースライン値とし、非処理全血清鉄濃度からベースライン値を引くことにより算出した。

いずれの投与群においても投与開始後速やかに補正全血清鉄濃度は上昇した。最終測定時点である投与開始後 168 時間における補正全血清鉄濃度は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれすべての被験者で定量下限未満、0.420、0.880 および 0.553 µg/mL であった。

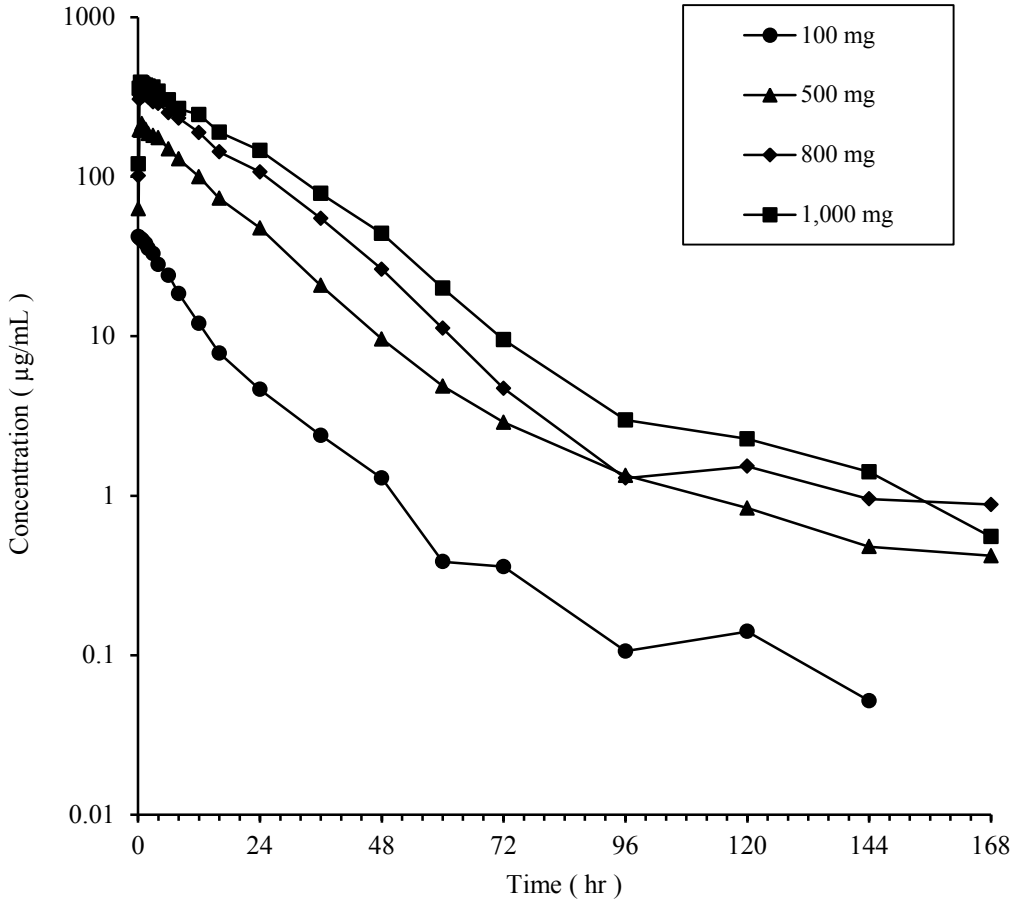


図 2.7.2.2-1. Z213-01 試験における補正全血清鉄の平均の推移

(2) 補正全血清鉄の薬物動態パラメータ

補正全血清鉄濃度から算出した投与群ごとの薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-24}、AUC_{0-72}、$t_{1/2}$、$t_{1/2(\alpha)}$、CL、$V_{d,\,area}$、$V_{d,\,ss}$ および MRT）の要約統計量を表 2.7.2.2-2 に示した。

補正全血清鉄濃度の平均値は、すべての投与群で投与開始 0.25 ~ 1.00 時間後に C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 42.2 ~ 89.1 時間、$t_{1/2(\alpha)}$ は 8.89 ~ 11.0 時間であった。C_{max} は 100、500、800 および 1,000 mg 群 (以下同様) でそれぞれ 42.5、218、344 および 403 µg/mL であった。補正全血清鉄濃度から算出した CL はそれぞれ 4.77、2.47、2.05 および 1.94 mL/min、$V_{d, area}$ はそれぞれ 25,800、17,900、12,200 および 7,490 mL、$V_{d, ss}$ はそれぞれ 4,120、3,480、2,760 および 2,620 mL、MRT はそれぞれ 14.4、24.6、22.7 および 22.5 時間であった。CL、$V_{d, area}$ および $V_{d, ss}$ は投与量の増加に伴って減少する傾向が見られたが、その原因の 1 つの可能性として 100 mg 投与群では 1 例のみからの算出値であったこと、他投与群よりバラつきの大きい群があったことが考えられた。

表 2.7.2.2-2. Z213-01 試験における全血清鉄の PK パラメータ (ノンコンパートメント解析)

Parameter: Serum iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
C_{max}	Mean (SD)	42.5 (6.2)	218 (27)	344 (64)	403 (45)
(µg/mL)	G Mean (GSD)	42.1 (1.2)	216 (1)	339 (1)	401 (1)
T_{max}	Mean (SD)	0.250 (0.258)	1.00 (0.39)	0.833 (0.342)	1.00 (0.61)
(h)	G Mean (GSD)	0.173 (2.453)	0.945 (1.430)	0.787 (1.427)	0.866 (1.775)
AUC_{0-t}	Mean (SD)	465 (88)	3400 (570)	6560 (1190)	8680 (1200)
(µg·h/mL)	G Mean (GSD)	458 (1)	3360 (0)	6470 (0)	8610 (0)
AUC_{0-24}	Mean (SD)	386 (62)	2610 (360)	4710 (810)	5860 (870)
(µg·h/mL)	G Mean (GSD)	381 (1)	2590 (0)	4650 (0)	5800 (0)
AUC_{0-72}	Mean (SD)	453 (100)	3300 (540)	6410 (1180)	8420 (1130)
(µg·h/mL)	G Mean (GSD)	444 (1)	3270 (0)	6320 (0)	8350 (0)
$t_{1/2}$	Mean (SD)	62.7 (NC)	89.1 (93.0)	70.5 (28.0)	42.2 (24.2)
(h)	G Mean (GSD)	62.7 (NC)	60.3 (2.6)	66.9 (1.4)	35.8 (1.9)
$t_{1/2}(\alpha)$	Mean (SD)	8.89 (1.50)	11.0 (1.4)	9.39 (2.68)	10.9 (2.5)
(h)	G Mean (GSD)	8.79 (1.19)	10.9 (1.2)	8.98 (1.42)	10.7 (1.3)
CL	Mean (SD)	4.77 (NC)	2.47 (0.42)	2.05 (0.43)	1.94 (0.28)
(mL/min)	G Mean (GSD)	4.77 (NC)	2.44 (1.19)	2.01 (1.23)	1.92 (1.15)
$V_{d, area}$	Mean (SD)	25,800 (NC)	17,900 (16600)	12,200 (4100)	7,490 (5380)
(mL)	G Mean (GSD)	25,800 (NC)	12,700 (0)	11,600 (0)	5,960 (0)
$V_{d, ss}$	Mean (SD)	4,120 (NC)	3,480 (1680)	2,760 (630)	2,620 (570)
(mL)	G Mean (GSD)	4,120 (NC)	3,240 (0)	2,700 (0)	2,570 (0)
MRT	Mean (SD)	14.4 (NC)	24.6 (14.7)	22.7 (2.7)	22.5 (1.8)
(h)	G Mean (GSD)	14.4 (NC)	22.3 (1.6)	22.6 (1.1)	22.4 (1.1)

G Mean: Geometric mean, GSD: Geometric SD, NC: not calculated

(3) 投与鉄量と薬物動態パラメータの相関性

補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した C_{max} および AUC_{0-t} と投与鉄量との相関性を表 2.7.2.2-3 および図 2.7.2.2-2 に示した。

投与鉄量と C_{max} を対数表記した際の直線回帰式の傾きは、0.99 (95%信頼区間: 0.92 ~ 1.06) で、用量比例性ありと判定した。また、投与鉄量と AUC_{0-t} を対数表記した際の直線回帰式の傾きは、1.27 (95%信頼区間: 1.19 ~ 1.35) で、高用量において用量比以上に増加し、用量比例性は観察されなかった。

表 2.7.2.2-3. Z213-01 試験における補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した C_{max} および AUC_{0-t} と投与鉄量との相関性

Z-213 (100 to 1000 mg)

PK parameter	a value	(95% confidence interval)	b value	(95% confidence interval)
C_{max} (μg/mL)	-0.35	(-0.53 - -0.17)	0.99	(0.92 - 1.06)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	0.11	(-0.10 - 0.32)	1.27	(1.19 - 1.35)

The Relationships between PK parameters of total serum iron and dose level of Z-213 were examined using the following model.

Log (PK parameter) = a + b · Log (Dose level)

The parameters, a and b, were estimated as the intercept and the slope of the equation generated by the regression analysis.

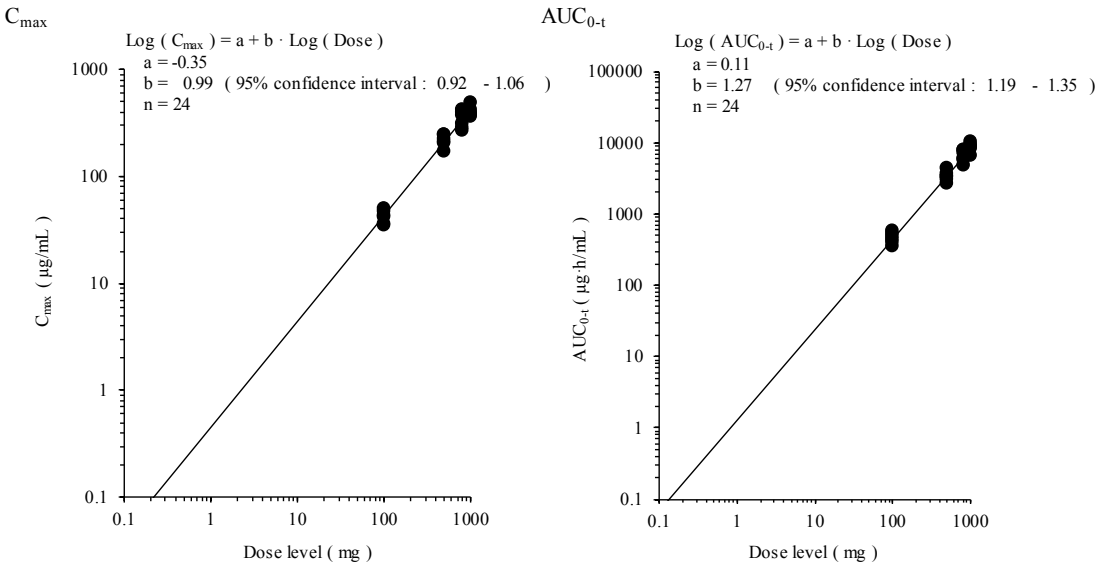


図 2.7.2.2-2. Z213-01 試験における用量相関性の解析

(4) 尿中排泄薬物動態パラメータ

各被験者の調査時点ごとの全尿中鉄濃度および尿量を測定し、濃度に尿量を乗じて尿中鉄排泄量を算出した。補正尿中鉄排泄量は投与後尿中鉄排泄量から投与前 24 時間の尿中鉄排泄

量を引いて算出することとしたが、投与前の全尿中鉄濃度が定量下限未満であったため、投与後尿中鉄排泄量を補正尿中鉄排泄量として薬物動態パラメータ算出に使用した。

補正尿中鉄排泄量を用いて求めた投与群ごとの薬物動態パラメータ（ A_e、$\%A_e$ および CL_{ren} ）の要約統計量を表 2.7.2.2-4 に示した。

A_e の平均値は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 92.3、563、947 および 1,190 µg であった。$\%A_e$ の平均値はすべての投与群で 0.1%であった。CL_{ren} の平均値は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 0.00441、0.00274、0.00251 および 0.00226 mL/min で、CL と比較すると極めて小さく、尿中に鉄はほとんど排泄されなかった。

表 2.7.2.2-4.　　Z213-01 試験における尿中パラメータ

Parameter: Urine iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
A_e	Mean (SD)	92.3 (16.9)	563 (93)	947 (206)	1190 (340)
(µg)	G Mean (GSD)	90.7 (1.2)	557 (1)	929 (1)	1150 (0)
$\%A_e$	Mean (SD)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)
(%)	G Mean (GSD)	0.1 (1.0)	0.1 (1.0)	0.1 (1.3)	0.1 (1.3)
CL_{ren}	Mean	0.00441	0.00274	0.00251	0.00226
(mL/min)	(SD)	(NC)	(0.00043)	(0.00102)	(0.00052)
	G Mean	0.00441	0.00271	0.00238	0.00222
	(GSD)	(NC)	(1.17351)	(1.40154)	(1.23486)

G Mean: Geometric mean, GSD: Geometric SD,NC: not calculated

3) 薬力学

(1) 血清フェリチン

血清フェリチンの投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.2.2-3 に示した。血清フェリチンは、すべての投与群で投与開始後 8 時間から徐々に上昇を始めた。血清フェリチンの平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ投与開始後 60、96、96 および 120 時間に最高値を示し、その値は 72.30、424.50、839.33 および 997.67 ng/mL であった。また、最終測定時点である投与開始後 168 時間には、それぞれ 40.18、297.50、593.50 および 779.00 ng/mL まで低下した。

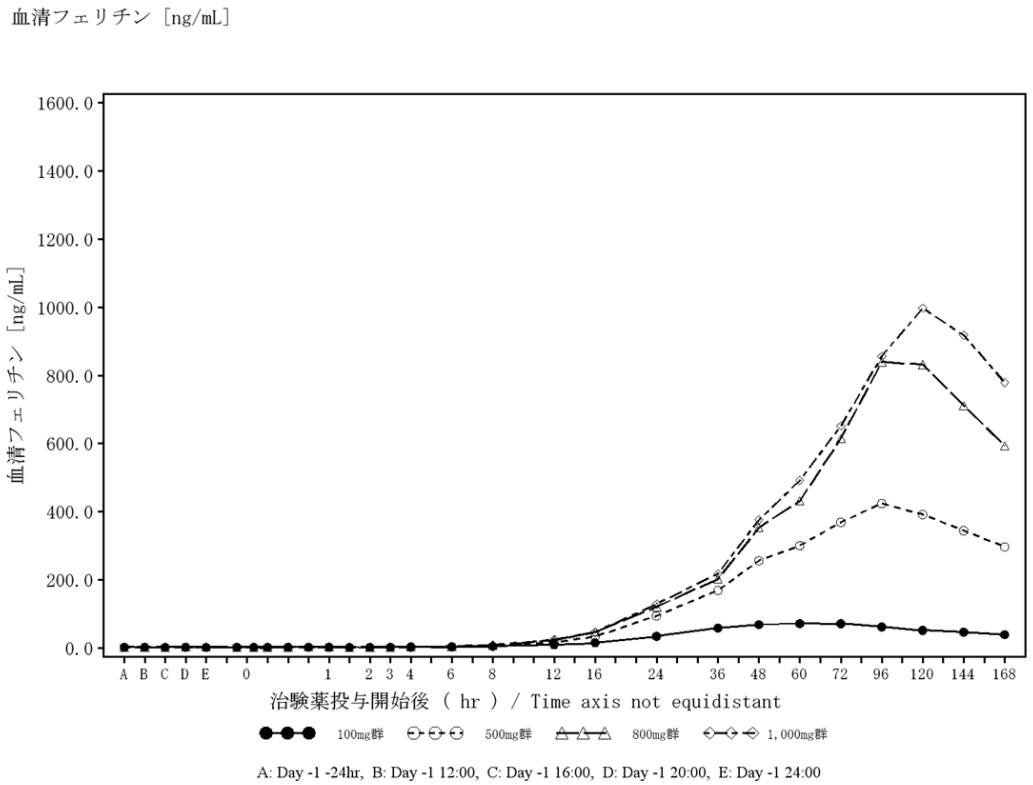


図 2.7.2.2-3. Z213-01 試験における血清フェリチンの平均値の推移

(2) 血清トランスフェリン

血清トランスフェリンの投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.2.2-4 に示した。血清トランスフェリンの平均値は、すべての投与群で緩やかに低下する傾向が認められた。投与開始後 168 時間のベースライン値からの変化量の平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ-9.5、-33.3、-58.9 および-42.6 mg/dL であった。

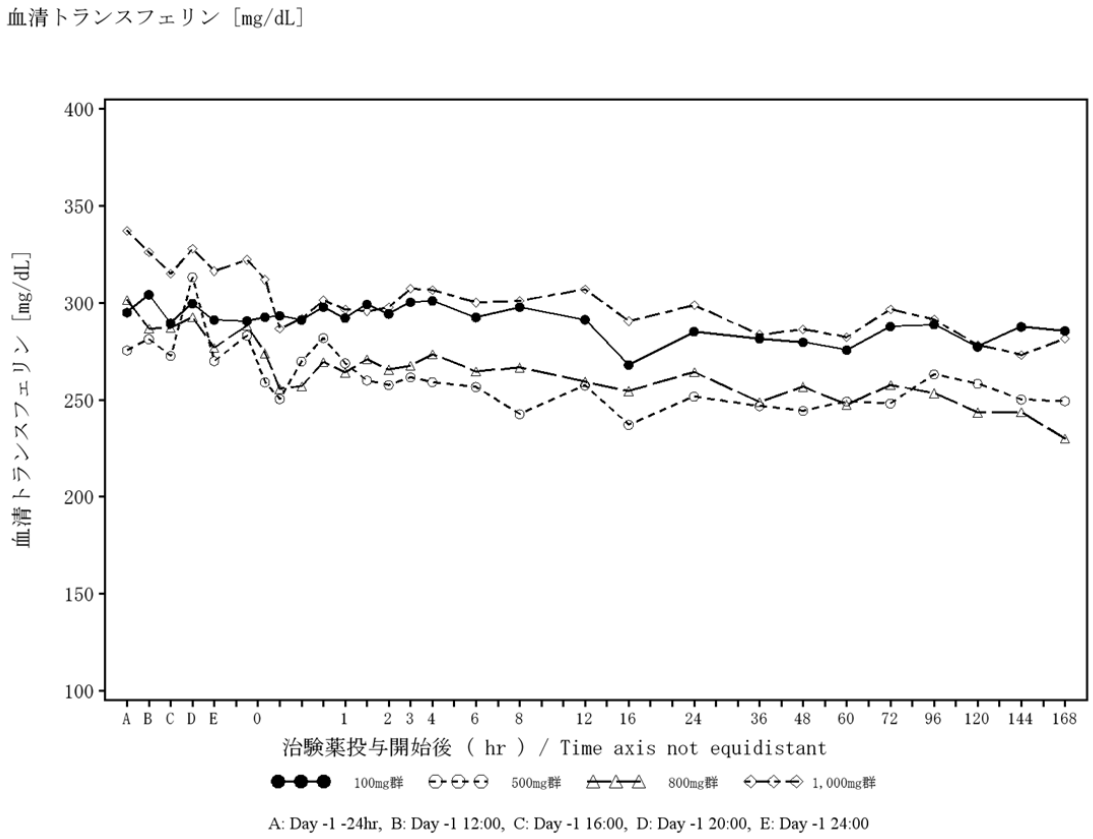


図 2.7.2.2-4. Z213-01 試験における血清トランスフェリンの平均値の推移

(3) UIBC

UIBC の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.2.2-5 に示した。UIBC の平均値は、100 mg 群では投与開始後緩やかに低下し、投与開始 16 時間後に最小値 100.3 µg/dL を示し、投与開始 60 時間後までに基準範囲内 (基準範囲：男性 140 ~ 330 µg/dL、女性 150 ~ 385 µg/dL) に戻った。500、800 および 1,000 mg 群では投与開始後速やかに低下し、投与開始 4 ~ 36 時間後には 20 µg/dL 未満となり、ほぼ一定の値を保った。

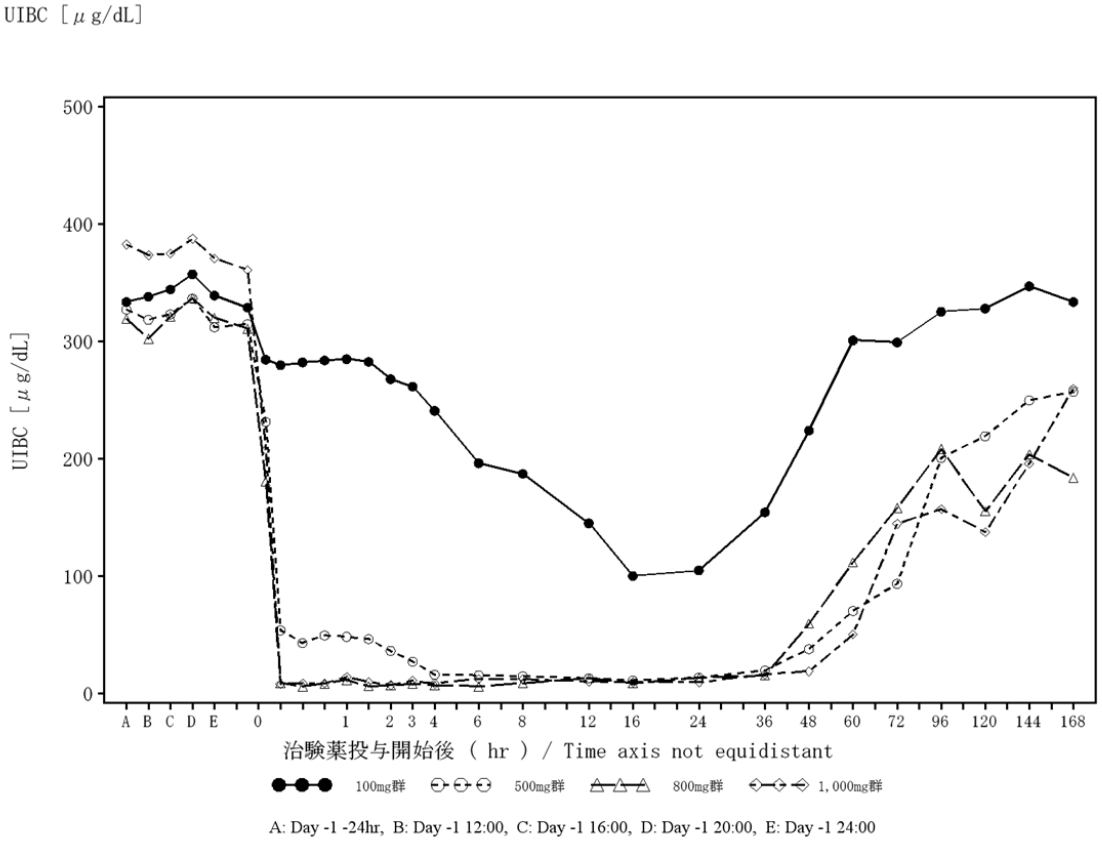


図 2.7.2.2-5. Z213-01 試験における UIBC の平均値の推移

(4) TSAT

TSAT の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.2.2-6 に示した。TSAT の平均値は、100 mg 群では投与開始後 5 分に 42.55%まで上昇し、その後も上昇を続け、投与開始 24 時間後に最高値 74.92%を示した。投与開始後 120 時間にはベースライン値まで低下した。500、800 および 1,000 mg 群では投与開始 15 分後には 90%を超え、投与開始 48 時間後までほぼ一定の値を保った後、低下した。投与開始 168 時間後には、それぞれ 19.78、39.47 および 27.38%となった。

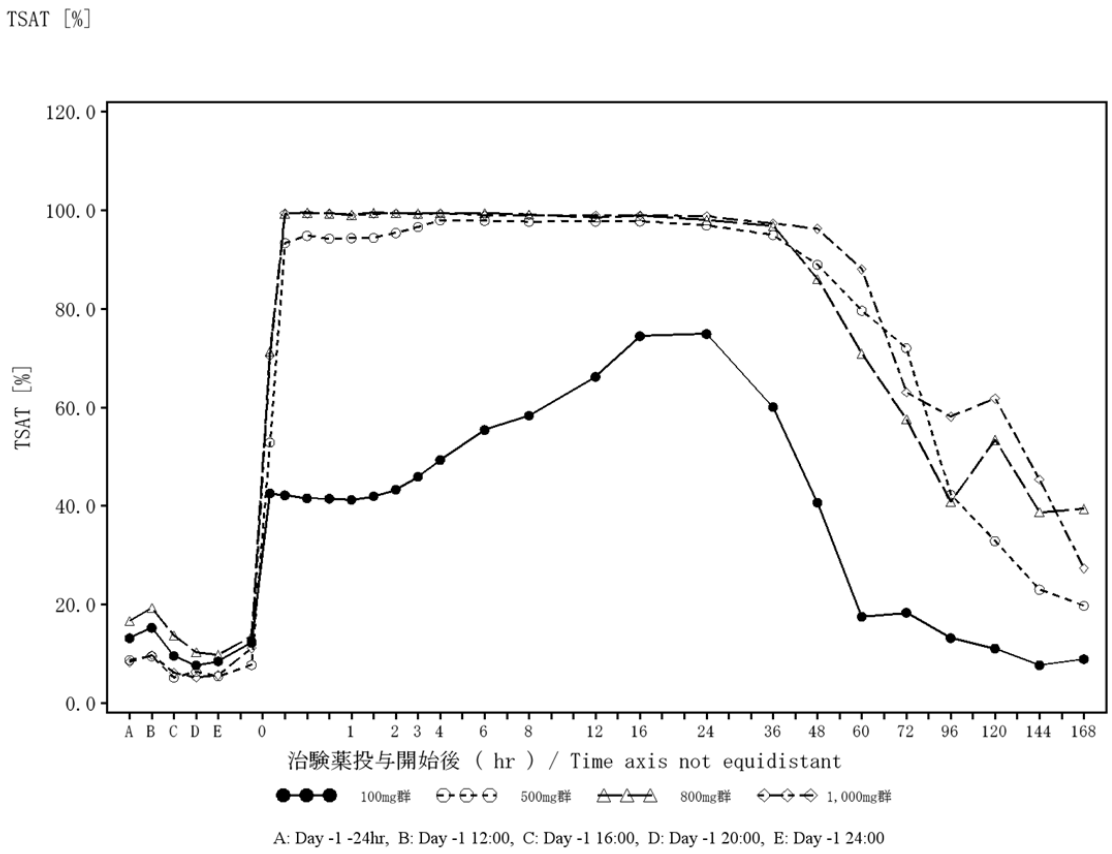


図 2.7.2.2-6. Z213-01 試験における TSAT の平均値の推移

(5) ヘモグロビン

ヘモグロビンの投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.2.2-7 に示した。ヘモグロビンの平均値に大きな変動は認められず、投与開始 168 時間後のベースライン値からの変化量の平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ-0.49、0.13、-0.59 および 0.07 g/dL であった。

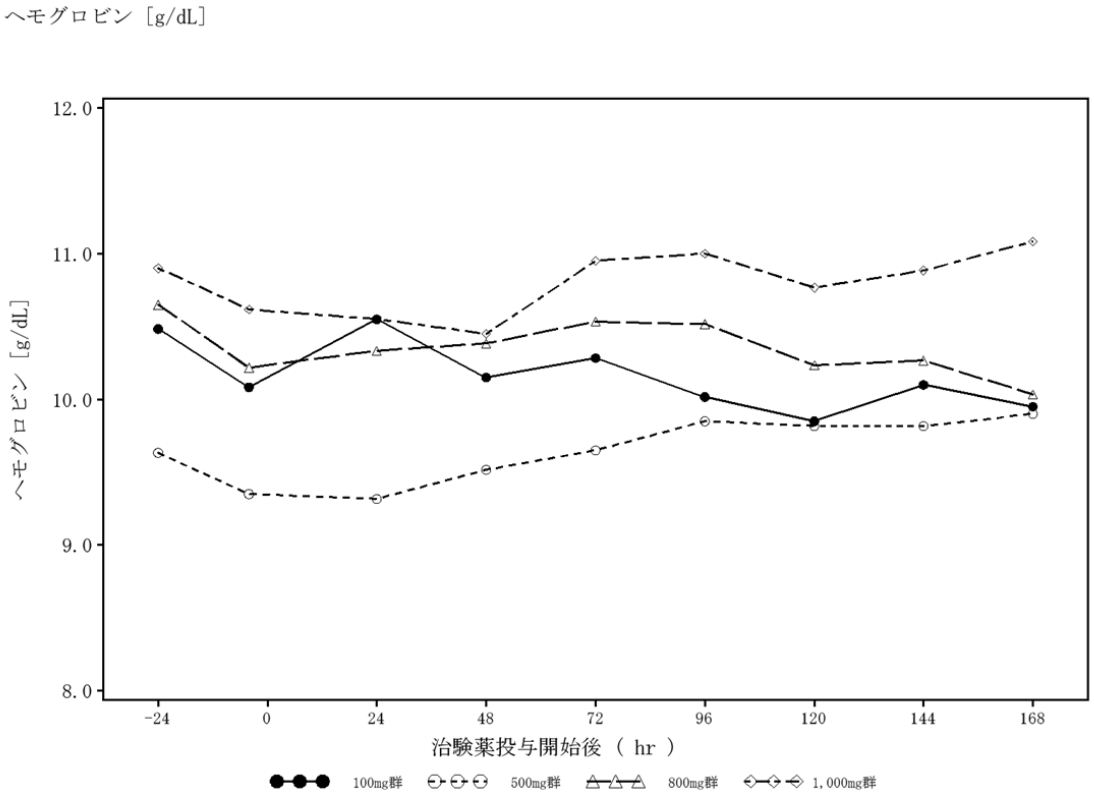


図 2.7.2.2-7. Z213-01 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移

(6) 網状赤血球数

網状赤血球数の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.2.2-8 に示した。網状赤血球数の平均値は、すべての投与群で投与開始 24 時間後から上昇を始め、100 および 500 mg 群では投与開始 120 時間後に、800 および 1,000 mg 群では投与開始 168 時間後に最高値を示した。最高値を示した時点のベースライン値からの変化量の平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 10.1、15.8、14.7 および 20.2‰であった。

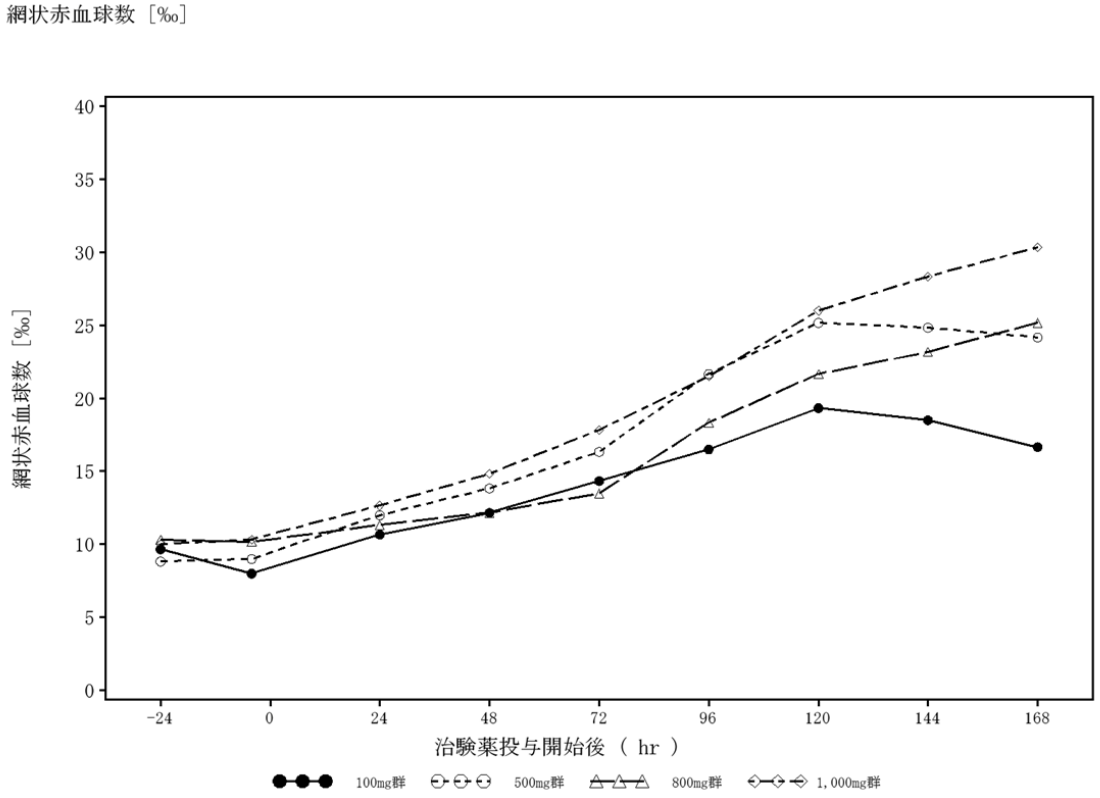


図 2.7.2.2-8. Z213-01 試験における網状赤血球数の平均値の推移

2.7.2.2.1.2 VIT-IV-CL-02 試験（参考資料）

2.7.2.2.1.2.1 試験方法

VIT-IV-CL-02 試験は、単施設無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-5. VIT-IV-CL-02 試験の試験方法の要約

標題	軽度鉄欠乏性貧血患者を対象とした VIT-45 の薬物動態、安全性および忍容性を検討する単回静脈内投与（4 用量）用量漸増試験
目的	軽度鉄欠乏性貧血患者ボランティアに本剤を鉄として 100 ~ 1,000 mg の用量で、単回静脈内投与した際の薬理学、安全性及び忍容性を評価する。
開発の相	第 I/II 相
治験デザイン	単施設無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験
被験者数	32 例（各群に 8 例。うち、プラセボ 2 例を含む。）
対象	軽度鉄欠乏性貧血患者
主な適格性基準	ヘモグロビン値が女性で 90 g/L 以上 120 g/L 未満、男性で 90 g/L 以上 130 g/L 未満、血清フェリチン値が 20.0 ng/mL 未満、TSAT が 16%未満に該当する 18 歳以上 45 歳以下の白人鉄欠乏性貧血患者
用法・用量	各被験者に、1 日目の朝、絶食状態で鉄として 100、500、800 および 1,000 mg の本剤、またはプラセボを単回投与した。100 mg 群では、鉄として 100 mg の本剤を希釈せずに 1 分以内に静脈注射した。500、800 および 1,000 mg 群では、生理食塩水で全量 250 mL となるように希釈し、15 分かけて静脈注射した。
薬物動態	• 全血清鉄：最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、0 時間から測定可能な最終測定時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0～24 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、0～72 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-72}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、全身クリアランス（CL）、見かけの分布容積（$V_{d,area}$）、定常状態分布容積（$V_{d,ss}$）、平均滞留時間（MRT） • 全尿中鉄：腎クリアランス（CL_{ren}）、累積尿中排泄量（A_e）、累積尿中排泄率（$\%A_e$）
薬力学	血清フェリチン、血清トランスフェリン、潜在鉄結合能、TSAT、ヘモグロビン、網状赤血球数、トランスフェリン受容体濃度

2.7.2.2.1.2.2　試験成績

1)　治験対象集団

同意取得例77例のうち45例が不適格例となり、適格例32例の全例がプラセボまたは100、500、800および1,000 mg群に無作為化され、治験薬を投与された。すべての投与例が完了例となり、中止例はいなかった。薬物動態解析対象集団は、投与された全例を採用とした。

すべての投与群で、人口統計学的特性の偏りはなかった。平均年齢は31歳、平均身長は171.1 cm、平均体重は64.44 kg、平均体重指数（BMI）は22.04 kg/m^{2}であった。被験者の大部分は女性であり（N = 30; 94%）、男性被験者は2例（6%）のみであった。ヘモグロビンの範囲は92 ~ 119 g/Lであった。多くの被験者の血清フェリチンは10 ng/mL以下であり18.3 ng/mLを超えなかった。TSATが16%を超えた2例の被験者を除いて、すべての被験者は適格性基準を満たした。

2)　薬物動態

(1)　全血清鉄濃度の推移

投与前の全血清鉄濃度はすべての投与群で同様であった。プラセボ群に全血清鉄濃度の変化は認められなかった。本剤群では、本剤投与後、用量依存的な全血清鉄濃度の急速な増加が見られた。全血清鉄濃度は、最高濃度に達した後、投与開始約48 ~ 96時間後まで連続的に低下した。その後168時間までの減少速度は、全血清鉄濃度がベースラインに近づくにつれて緩やかになった。（図 2.7.2.2-9）。

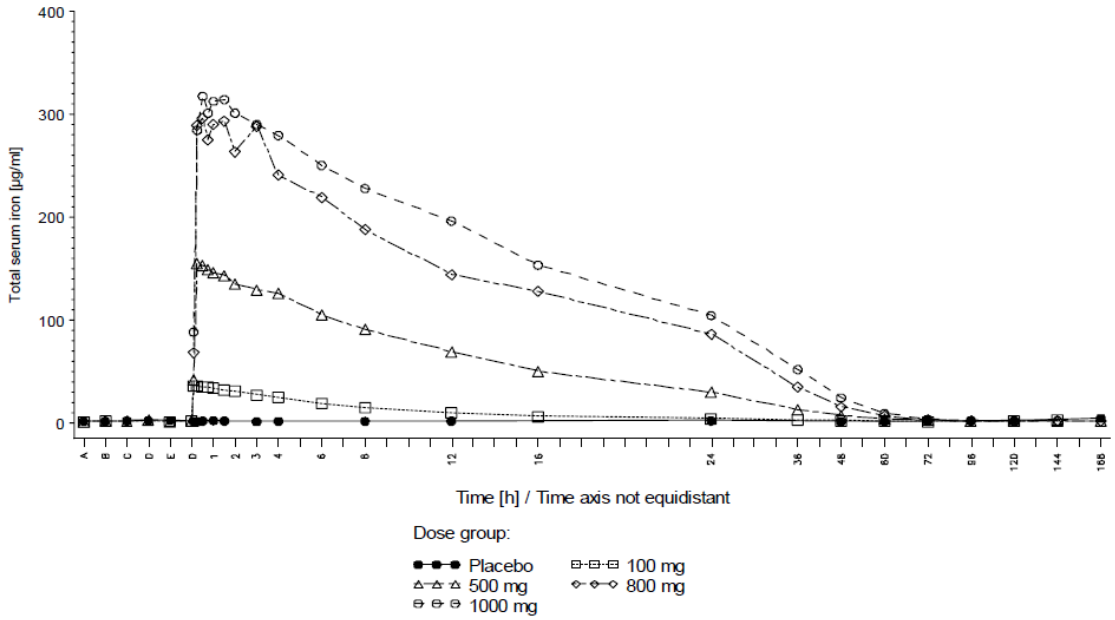


図 2.7.2.2-9.　　VIT-IV-CL-02試験における全血清鉄の平均の推移 (µg/mL).

(2) 全血清鉄の薬物動態パラメータ

最高全血清鉄濃度は用量に依存して増加した。1,000 mg 群の最高濃度は、500 mg 群の約 2 倍であったが、800 mg 群では用量比例的な増加を仮定した期待値から外れていた。本剤の静脈注射または点滴静脈注射直後速やかに最高全血清鉄濃度に達したが、本剤用量を増加させると T_{max} の遅延が生じ、800 ~ 1,000mg で約 1 時間以上であった。

ノンコンパートメント解析により算出した C_{max} および AUC は、用量依存的に増加したが、用量比例性はなかった。特に高用量側の AUC は、用量比例性を仮定した場合の期待値よりも高かった。ただし、このように用量比例性から逸脱したのは、主に 800 および 1,000 mg 群の合計 3 例の被験者の測定値が原因と考えられる。本剤の MRT は平均して 24 時間未満であると計算され、$t_{1/2}$ の範囲は 10.5 ~ 19.0 時間であった。全身クリアランスは 2.6 ~ 3.4 mL/min であり、$V_{d, ss}$ は 2.6 ~ 4.7 L であった。

全血清鉄の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に要約した。

表 2.7.2.2-6. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ (投与後 168 h、ノンコンパートメント解析)

Parameter: serum iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1000 mg
C_{max}	Mean (SD)	37 (3.6)	157 (19.4)	324 (63.8)	333 (42.1)
(μg/mL)	G Mean (GSD)	37 (1.10)	156 (1.12)	319 (1.23)	331 (1.13)
T_{max}	Mean (SD)	0.26 (0.29)	0.34 (0.12)	0.99 (0.62)	1.21 (0.56)
(h)	Median	0.08	0.27	0.88	1.26
AUC_{0-t}	Mean (SD)	432 (75)	2,470 (407)	5,306 (1098)	6,455 (1558)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	426 (1.20)	2,443 (1.18)	5,218 (1.22)	6,311 (1.26)
AUC_{0-24}	Mean (SD)	338 (61)	1,851 (245)	4,015 (752)	4,751 (793)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	333 (1.21)	1,838 (1.14)	3,958 (1.20)	4,699 (1.18)
AUC_{0-72}	Mean (SD)	432 (75)	2,365 (332)	5,252 (1042)	6,415 (1516)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	426 (1.20)	2,345 (1.15)	5,171 (1.21)	6,277 (1.25)
$t_{1/2}$	Mean (SD)	19.0 (7.78)	16.4 (5.51)	12.3 (2.71)	10.5 (2.58)
(h)	G Mean (GSD)	17.7 (1.52)	15.5 (1.44)	12.1 (1.23)	10.3 (1.29)
CL	Mean (SD)	3.36 (0.79)	3.37 (0.53)	2.56 (0.48)	2.67 (0.55)
(mL/min)	G Mean (GSD)	3.28 (1.26)	3.33 (1.18)	2.52 (1.21)	2.61 (1.25)
$V_{d, ss}$	Mean (SD)	4,701 (845)	4,221 (1151)	2,607 (425)	2,644 (366)
(mL)	G Mean (GSD)	4,635 (1.20)	4,073 (1.35)	2,578 (1.18)	2,624 (1.15)
MRT	Mean (SD)	24.2 (6.16)	21.5 (7.07)	17.2 (1.84)	17.0 (2.55)
(h)	G Mean (GSD)	23.6 (1.26)	20.5 (1.41)	17.1 (1.11)	16.9 (1.17)

G Mean: Geometric Mean, GSD: Geometric SD

本剤投与後の全血清鉄の薬物動態プロファイルをより良く特徴づけるため、100 mg 群では 24 時間、500、800 および 1,000 mg 群では 72 時間までのデータを用いて薬物動態解析を実施した。これにより、本剤由来の鉄が生体利用された分を除くことができる。なお、この生体利用された分は、タンパク結合鉄（すなわち、トランスフェリンに結合した鉄）と細網内皮系のような組織との間で起こる別の動態過程を含む。このアプローチでは、打ち切りデータに基づく値（すなわち、定量下限を下回った時を打ち切りとした値）と比較して、C_{max} および T_{max} はすべての投与群で同様であり、$t_{1/2}$、MRT、および $V_{d,ss}$ はわずかに低かった（表 2.7.2.2-7）。

表 2.7.2.2-7. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ（投与後 72 hours、ノンコンパートメント解析）

Parameter: serum iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1000 mg
C_{max}	Mean (SD)	38 (3.6)	157 (19.4)	324 (63.8)	333 (42.1)
(μg/mL)	G Mean (GSD)	37 (1.10)	156 (1.12)	319 (1.23)	331 (1.13)
T_{max}	Mean (SD)	0.26 (0.29)	0.34 (0.12)	0.99 (0.62)	1.21 (0.56)
(h)	Median	0.08	0.27	0.88	1.26
AUC_{0-24}	Mean (SD)	338 (61)	1851 (245)	4015 (752)	4751 (793)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	333 (1.21)	1838 (1.14)	3958 (1.20)	4699 (1.18)
AUC_{0-72}	Mean (SD)	-[a]	2365 (332)	5252 (1042)	6415 (1516)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	-	2346 (1.15)	5171 (1.21)	6277 (1.25)
$t_{1/2}$	Mean (SD)	7.4 (0.61)	12.3 (2.14)	10.3 (1.20)	9.6 (1.65)
(h)	G Mean (GSD)	7.4 (1.09)	12.1 (1.20)	10.3 (1.13)	9.5 (1.20)
CL	Mean (SD)	4.41 (0.92)	3.50 (0.50)	2.59 (0.46)	2.68 (0.55)
(mL/min)	G Mean (GSD)	4.33 (1.22)	3.47 (1.15)	2.55 (1.21)	2.63 (1.25)
$V_{d,ss}$	Mean (SD)	2912 (495)	3472 (627)	2476 (457)	2596 (355)
(mL)	G Mean (GSD)	2879 (1.18)	3421 (1.21)	2442 (1.20)	2576 (1.14)
MRT	Mean (SD)	11.2 (1.15)	16.8 (2.66)	16.1 (1.05)	16.6 (2.41)
(h)	G Mean (GSD)	11.2 (1.11)	16.6 (1.18)	16.1 (1.07)	16.5 (1.16)

G Mean: Geometric Mean, GSD: Geometric SD

[a] PK profile was truncated at 24 hours post-dose

用量および体重で調整された薬物動態学的パラメータでの本剤の用量比例性の評価では、AUC_{0-t} で有意（$p < 0.001$）および C_{max} で有意傾向（$p = 0.077$）であった。C_{max} で用量比例性が認められなかったのは、主に用量比例性を仮定した場合の期待値よりも高かった 800 mg 群の結果によるものであり、100 mg、500 mg および 1,000 mg 群の C_{max} は用量比例的であっ

た。AUC で用量比例性が認められなかったのは、主に 800 および 1,000 mg 群の 3 例の被験者によるものであった。打ち切りデータに基づく ANOVA の結果を表 2.7.2.2-8 示した。

表 2.7.2.2-8. VIT-IV-CL-02 試験における用量相関性の解析 (ANOVA)

Serum iron	Source	Estimate (90% CI)
C_{max} (μg/mL) *	LS means 100 mg	3.12 (3.03, 3.21)
	LS means 500 mg	3.05 (2.96, 3.14)
	LS means 800 mg	3.25 (3.15, 3.34)
	LS means 1000 mg	3.07 (2.98, 3.17)
AUC_{0-t} (μgxh/mL) **	LS means 100 mg	5.55 (5.43, 5.68)
	LS means 500 mg	5.80 (5.68, 5.92)
	LS means 800 mg	6.04 (5.92, 6.17)
	LS means 1000 mg	6.02 (5.90, 6.14)

* p = 0.0768; ** p < 0.001; LS= Least square; CI=Confidence Interval

鉄の腎排泄は無視できるほど小さかった。累積尿中排泄率 ($\%A_e$) は、800 および 1,000 mg 群で約 0.0005%であった。

3) 薬力学

血清フェリチンの平均値は、本剤を投与したすべての被験者で、投与開始約 6～12 時間後に上昇し始め、投与開始 48 時間後 (100 mg 群) から投与開始 120 時間後 (800 および 1,000 mg 群) の範囲で最高値に到達した。最高値に達した後低下したが、観察期間の終了時でも依然として高値であった。この血清フェリチンの増加は用量依存的であったが、用量比例性ではなかった。プラセボ投与後の変化は認められなかった。投与前血清フェリチン値と投与後最高血清フェリチン値を表 2.7.2.2-9 に要約した。

表 2.7.2.2-9. VIT-IV-CL-02 試験における投与前血清フェリチン値および投与後最高血清フェリチン値

Serum ferritin	Statistics	Treatment / Iron as Z-213				
		Placebo	100 mg	500 mg	800 mg	1000 mg
Pre-dose concentration (ng/mL)	Mean (SD)	5.8 (6.0)	2.1 (1.5)	5.2 (6.6)	4.0 (2.5)	3.1 (2.0)
max. concentration (ng/mL)	Mean (SD)	6.8 (4.4)	48.5 (20.0)	423 (400)	488 (165)	652 (218)
Time of peak (h)	-	24	48	96	120	120

max. = maximum; SD = standard deviation

血清トランスフェリンは、投与後に減少する傾向にあった。同様の変化はプラセボ群でも認められた。すべての投与群で投与後に減少するものの、その減少度は小さく、変化は臨床的に意義のあるものでも、治療と明確な相関のあるものでもなかった。

本剤投与後のトランスフェリン受容体濃度は、わずかな変動しか示さず、明確な傾向は認められなかった。

本剤の投与、特に 800 および 1,000 mg の群で、UIBC が急激に低下した。鉄結合能は、100 mg 群では投与 24 時間後に約 14%であり、800 および 1,000 mg 群では投与 36 時間後でも 5%未満であった。UIBC は、100 mg 群では観察期終了時にベースライン値に回復したが、800 および 1,000 mg 群では依然として低かった。

TSAT は本剤群では明らかに増加したが、プラセボ群では変化が認められなかった。投与 24 時間後から 36 時間後のベースラインからの最大変化を表 2.7.2.2-10 に要約した。

表 2.7.2.2-10. VIT-IV-CL-02 試験における TSAT の投与後 24～36 時間のベースラインからの最大変化量の平均値

TSAT	Treatment / Iron as Z-213			
	100 mg	500 mg	800 mg	1000 mg
Max. mean changes (SD) in %	+ 63 (22)	+ 76 (8)	+ 63 (5)	+ 71 (6)

max. = maximum; SD = standard deviation

TSAT が最高値となった評価時点で、100 mg 群の TSAT は約 86%であり、3 つの高用量群では基本的には飽和していた（＞95%）。観察期間の終了時点においても、500 mg 群で約 1/3、800 および 1,000 mg 群では半分が鉄結合に利用されていた。

スクリーニング時のヘモグロビンは、本剤群 (90 ~ 125 g/L) とプラセボ群 (94 ~ 125 g/L) で同様であった。投与後の各被験者のヘモグロビンは、投与前と同様か投与前よりもわずかに低かった。投与後のヘモグロビンは、本剤群で 88 ~ 137 g/L、プラセボ群で 99 ~ 130 g/L であった。

網状赤血球数は、本剤群の投与 8 日後 (試験後来院時) には明らかに増加した一方で、プラセボ群では変化が認められなかった。各被験者の最高値は投与 8 日後で、500 mg 群では最大 54‰まで増加した。網状赤血球数の平均値は、プラセボ群で 12‰であったのに対し本剤群では 24 ~ 35‰であった。

2.7.2.2.1.3　VIT-IV-CL-03 試験（ 参考資料 ）

2.7.2.2.1.3.1　試験方法

VIT-IV-CL-03 試験は、多施設共同非盲検非対照反復投与試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.2.2-11 に示す。

表 2.7.2.2-11.　VIT-IV-CL-03 試験の試験方法の要約

標題	消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者を対象とした、VIT-45 を 4 週間反復投与する多施設共同非盲検第 I/II 相薬力学および安全性試験
目的	消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者に、鉄として 500 mg または 1,000 mg の本剤を 4 週（ 500 mg 群 ）または 2 週（ 1,000 mg 群 ）まで週 1 回投与した際の安全性と忍容性を評価する。
開発の相	第 I/II 相
治験デザイン	多施設共同非盲検非対照反復投与試験
被験者数	500 mg 群：登録 20 例、完了 14 例 1,000 mg 群：登録 26 例、完了 19 例
対象	中等度鉄欠乏性貧血患者
主な適格性基準	必要鉄量が少なくとも 1,000 mg 以上の 18 歳以上 60 歳以下の消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者。いずれの群も、被験者の少なくとも半分は必要鉄量 1,500 mg 以上でなければならない。
用法・用量	被験者ごとの必要鉄量は Ganzoni 式を用いて計算した。500 mg 群では、鉄として 500 mg の本剤を週に 1 回、最大 4 週間静脈内投与した。1,000 mg 群では、鉄として 1,000 mg の本剤を週に 1 回、2 週間静脈内投与した。なお、両群共に最終の投与用量を調整することで必要鉄量ちょうどとなるように投与した。総体積 250 mL になるように希釈し、15 分以上かけて静脈内投与した。
薬物動態	全血清鉄
薬力学	ヘモグロビン、血清フェリチン、TSAT

2.7.2.2.1.3.2　試験成績

1)　治験対象集団

計 73 例をスクリーニングし、適格性基準を満たした 46 例を登録した。500 mg 群に登録した 20 例の被験者のうち 14 例が試験を完了した。1,000 mg 群では、登録した 26 例の被験者のうち、19 例が試験を完了した。

両群の人口統計学的特性は非常に類似していた。平均年齢は 42.9 歳、平均身長は 168.4 cm、平均体重は 71.6 kg であった。500 mg 群に 15 例、1,000 mg 群に 21 例の計 36 例の女性が含まれ、男性は計 10 例（群ごとに 5 例）のみ登録された。すべての被験者は消化器障害を併存していた。血清鉄、ヘモグロビン、血清フェリチン濃度および TSAT は、両群で正常範囲以下であった。

2)　薬物動態

投与初日の投与前全血清鉄の平均値は、500 mg 群で 1.03 µg/mL、1,000 mg 群で 0.94 µg/mL であった。投与初日、投与後 1 時間以内に全血清鉄濃度の急速な増加が観察された（500 mg 群：154.1 µg/mL、1,000 mg 群：306.4 µg/mL、図 2.7.2.2-10）。1,000 mg 群の全血清鉄の平均値は、500 mg 群と比較してほぼ 2 倍であり、投与鉄量の上昇に伴い、全血清鉄濃度が上昇した。全血清鉄濃度の減少は緩慢で、7 日目にベースライン濃度まで低下した（両群：0.94 µg/mL）。

全血清鉄は 2 回目の投与日である 8 日目にも同様に推移した。すなわち、投与後急速に全血清鉄が増加し、最初の採血時点で最高値となった後、投与開始 6 時間後の採血時までゆっくりと減少した。1,000 mg 群では、多くの被験者で 2 回目の投与鉄量が 1,000 mg 未満（ほとんどの被験者の必要鉄量が 2,000 mg 未満）であったため、全血清鉄の上昇の大きさは最初の投与時よりも小さかった。11 日目の全血清鉄の平均値は、500 mg 群および 1,000 mg 群でそれぞれ 1.0 µg/mL および 1.1 µg/mL であり、14 日目までにベースライン濃度まで低下した。

500 mg 群では 3 回目および 4 回目投与時のパターンおよび時間経過は、1 回目および 2 回目と同様であった。最終投与は被験者の必要鉄量に合わせて用量を調整したため、全血清鉄濃度の上昇は顕著でなかった。

2 週後および 4 週後の追跡来院で、両群の全血清鉄濃度は投与前の値と同様だった。

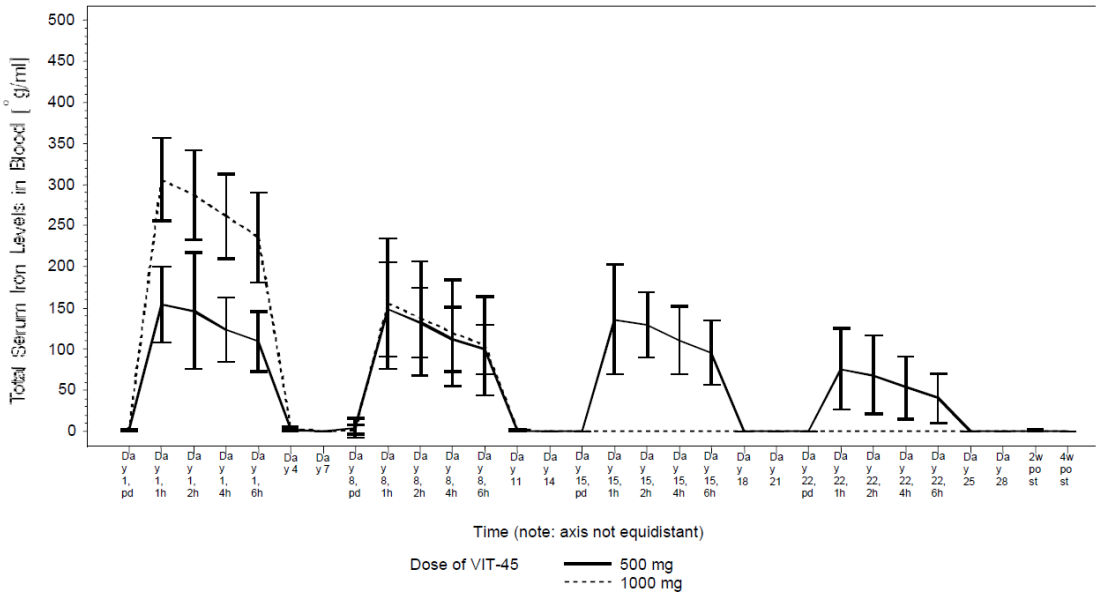


図 2.7.2.2-10. VIT-IV-CL-03 試験における全血清鉄の平均値の推移

3) 薬力学

ベースラインでは、ほぼすべての被験者のヘモグロビン値が正常範囲の下限値を下回っていた。7 日目以降のすべての時点で、両群ともヘモグロビンの平均値はベースラインと比較して上昇した（表 2.7.2.2-12）。14 日目までに 500 mg 群の 27%、1,000 mg 群の 44%の被験者が、少なくとも 1 時点でヘモグロビン値が 20 g/L 以上増加した。ヘモグロビンの平均値は、試験期間中および追跡期間中に安定して増加し、4 週後の追跡来院時には、500、1,000 mg 群でそれぞれベースラインから 32 g/L、33 g/L 増加した。4 週後の追跡来院時で、ヘモグロビン値が正常化した被験者の割合は、500 mg 群で 37%、1,000 mg 群で 48%であり、少なくとも 1 時点でヘモグロビン値が 20 g/L 以上増加した被験者の割合は、500 mg 群で 75%、1,000 mg 群で 73%であった。被験者の 97%以上がヘモグロビン値で 10 g/L 以上の臨床的に意味のある上昇を示した。

表 2.7.2.2-12. VIT-IV-CL-03 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移

		Hemoglobin(g/L)	
		500 mg	1000 mg
Baseline	N	20	26
	Mean (95% CI)	87.1 (82.5, 91.7)	87.0 (80.1, 94.0)
Day 4	N	20	26
	Mean (95% CI)	90.1 (84.3, 95.8)	88.5 (82.2, 94.8)
Day 7	N	20	26
	Mean (95% CI)	91.8 (87.8, 95.8)	93.8 (88.5, 99.2)
Day 14	N	15	18
	Mean (95% CI)	99.5 (94.7, 104.3)	101.8 (97.2, 106.3)
Day 21	N	15	-
	Mean (95% CI)	107.9 (104.8, 111.1)	
Day 28	N	6	-
	Mean (95% CI)	118.3 (106.7, 129.9)	
2-weeks follow-up	N	11	25
	Mean (95% CI)	116.9 (111.7, 122.1)	111.3 (108.6, 113.9)
4-weeks follow-up	N	19	25
	Mean (95% CI)	119.6 (114.4, 124.7)	121.2 (117.2, 125.2)

NR = 140-180 g/L for males, 120-160 g/L for females

ベースライン時の血清フェリチン値は、1 例の被験者を除いて、正常範囲の下限値を下回っていた。両群ともに、血清フェリチン値はベースラインから急速に増加し、4 日目以降のすべての時点で有意に高値を示した（ 表 2.7.2.2-13 ）。血清フェリチンの平均値は、4 日目から 28 日目または 2 週後の追跡来院時まで 100 ~ 500 µg/L の目標範囲内にあった。すべての被験者で本剤投与により血清フェリチン値が上昇した。4 週後の追跡来院時、血清フェリチンの平均値は正常範囲内（ 20 ~ 500 µg/L ）であったが、目標範囲を下回った。1,000 mg 群の被験者は、治療期の 2 週間血清フェリチン値が高値を示し、この期間、血清フェリチン値が正常範囲の上限を超えた被験者は約半数であった。

表 2.7.2.2-13. VIT-IV-CL-03 試験における血清フェリチンの平均値の推移

		Serum ferritin (μg/L)	
		500 mg	1,000 mg
Baseline	N	20	26
	Mean (95% CI)	4.9 (0.5, 9.4)	3.3 (2.2, 4.4)
Day 4	N	20	26
	Mean (95% CI)	238.2 (190.8, 285.5)	460.3 (413.0, 507.7)
Day 7	N	20	26
	Mean (95% CI)	167.5 (127.1, 207.8)	487.2 (412.5, 561.8)
Day 14	N	14	18
	Mean (95% CI)	183.2 (125.4, 240.9)	404.5 (330.9, 478.0)
Day 21	N	15	-
	Mean (95% CI)	224.7 (170.8, 278.6)	
Day 28	N	5	-
	Mean (95% CI)	147.2 (61.5, 232.9)	
2-weeks follow-up	N	11	25
	Mean (95% CI)	128.2 (81.3, 175.1)	209.9 (173.8, 246.1)
4-weeks follow-up	N	19	25
	Mean (95% CI)	61.7 (36.7, 86.7)	98.7 (80.4, 116.9)

NR = 20-500 μg/L

両群で、本剤投与ごとに TSAT は増加するが、次回の投与までには減少していた。本剤投与時には毎回同様のパターンが認められたが、最も変化が大きかったのは初回投与後であった（ 図 2.7.2.2-11 ）。4 週後の追跡来院時における、TSAT の平均値は、500 mg 群で 41.0%、1,000 mg 群で 39.1%であった（ 正常範囲：16～45% ）。

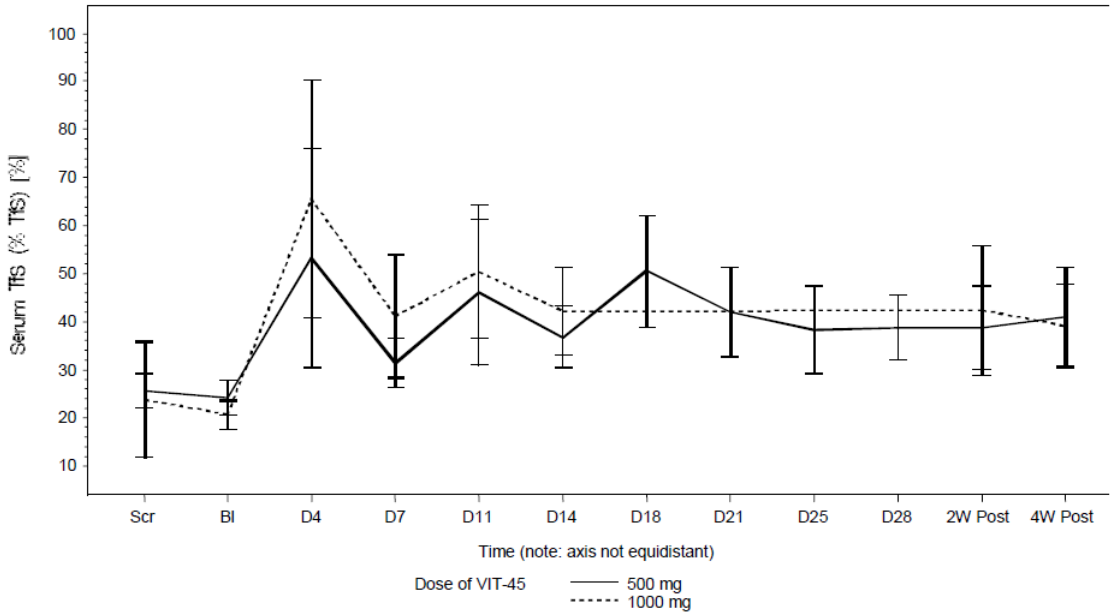


図 2.7.2.2-11. VIT-IV-CL-03 試験における TSAT の平均値の推移

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全血清鉄は本剤の投与により用量の増加に伴って上昇した。本剤投与開始 1 時間後までに全血清鉄が最高濃度となった。本剤の投与鉄量と C_{max} は用量比例的関係である一方、AUC は高用量側で用量比例性からの期待値よりも高い値を示した。

血清フェリチンは本剤の単回投与により用量依存的に上昇し、投与開始 120 時間までに最高値に達した後、減少した。Z213-01 試験における血清フェリチンの最高値（100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 72.30、424.50、839.33 および 997.67 ng/mL）は、VIT-IV-CL-02 試験における血清フェリチンの最高値（100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 48.5、423、488 および 652 ng/mL）に比べやや高い傾向があった。これは、被験者の平均体重が Z213-01 試験では 53.74 kg であったのに対し、VIT-IV-CL-02 試験では 64.44 kg であったためと考えられる。反復投与時には、血清フェリチンが投与ごとに一過性に上昇したが、投与開始 4 週後には正常範囲内であった。TSAT は本剤の鉄として 500 mg 以上の投与でほぼ飽和した。ヘモグロビンの回復は投与開始後 8 日目までにはほとんど認められず、反復投与時 14 日目以降に回復を確認できた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 臨床薬理試験の要約

表 2.7.2.5.1-1. 臨床薬理試験の要約

試験番号 (国)	製品ロット番号	試験の目的	試験のデザイン	単回投与鉄量	被験者数登録数/完了数		薬物動態パラメータ、平均 (SD)					CTD 番号
					女	男	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-t}	$t_{1/2}$	CL	
Z213-01 (日本)	2 mL : [redacted] 10 mL : [redacted]	PK/PD 安全性	単施設非盲検用量漸増試験	100 mg	6/6	0/0	42.5 (6.2)	0.250 (0.258)	465 (88)	62.7 (NC)	4.77 (NC)	5.3.4.2.1
				500 mg	6/6	0/0	218 (27)	1.00 (0.39)	3,400 (570)	89.1 (93.0)	2.47 (0.42)	
				800 mg	6/6	0/0	344 (64)	0.833 (0.342)	6,560 (1,190)	70.5 (28.0)	2.05 (0.43)	
				1,000 mg	4/4	2/2	403 (45)	1.00 (0.61)	8,680 (1,200)	42.2 (24.2)	1.94 (0.28)	

表 2.7.2.5.1-1.　臨床薬理試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製品ロット番号	試験の目的	試験のデザイン	単回投与鉄量	被験者数登録数/完了数		薬物動態パラメータ、平均 (SD)					CTD 番号
					女	男	C_{max}	T_{max}	AUC_{0-t}	$t_{1/2}$	CL	
VIT-IV- CL-02 (ドイツ)	本剤: [redacted] プラセボ: [redacted]	PK/PD 安全性	単施設二重盲検無作為化プラセボ対照単回投与試験	100 mg	5/5	1/1	38 (3.6)	0.26 (0.29)	432 (75)	19.0 (7.78)	3.36 (0.79)	5.3.4.2.2
				500 mg	6/6	0/0	157 (19.4)	0.34 (0.12)	2,470 (407)	16.4 (5.51)	3.37 (0.53)	
				800 mg	5/5	1/1	324 (63.8)	0.99 (0.62)	5,306 (1,098)	12.3 (2.71)	2.56 (0.48)	
				1,000 mg	6/6	0/0	333 (42.1)	1.21 (0.56)	6,455 (1,558)	10.5 (2.58)	2.67 (0.55)	
VIT-IV- CL-03 (リトアニア、ロシア)	[redacted]	PK/PD 安全性	多施設共同非盲検反復投与試験	500 mg	15/12	5/2	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	5.3.4.2.3
				1000 mg	21/16	5/3	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	-[a]	

[a] 薬物動態パラメータは算出していない。

2.7.2.5.2　Z213-01 試験における調査項目および調査時期

表 2.7.2.5-2.　　Z213-01 試験における調査項目および調査時期

調査時期 (m:分、h:時間)	Day -28～-5	Day -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	中止 来院
時刻 (−又は+は治験薬投与開始時刻の前後の時間)												
来院												
入院期間												
治験薬投与												
同意取得/被験者特性												
妊娠検査(該当者のみ)												
適格性の確認												
安全性調査項目												
医師の診察												
血圧、 脈拍数、体温												
安静時12 誘導心電図												
臨床検査												
尿検査												
有害事象												
その他の調査項目												
FGF23												
薬物動態及び薬力学的調査項目												
全血清鉄、血清フェリチン、血清トランスフェリン、UIBC、TSAT												
ヘモグロビン、 網状赤血球数												
全尿中鉄[4]												

2.7.2.5.3　Z213-01 試験における血清フェリチンの平均値の推移

表 2.7.2.5.3-1.　Z213-01 試験におけるフェリチン値の平均値の推移

項目 (単位)	投与群	時期及び 解析対象例数		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	幾何 平均値	幾何 標準偏差	平均値の 95%信頼区間	欠測
血清フェリチン (ng/mL)	100mg群	スクリーニング時	6	6	2.03	1.57	0.5	1.40	4.5	1.56	2.25	(0.39 , 3.67)	0
		治験薬投与前 24hr	6	6	2.95	2.84	0.6	1.85	7.1	1.80	3.13	(-0.03 , 5.93)	0
		Day-1 12:00	6	6	3.13	2.51	0.5	2.55	6.2	2.17	2.77	(0.51 , 5.76)	0
		Day-1 16:00	6	6	2.83	2.65	0.5	1.60	6.7	1.86	2.82	(0.05 , 5.61)	0
		Day-1 20:00	6	6	3.23	2.78	0.6	2.35	7.4	2.21	2.73	(0.32 , 6.15)	0
		Day-1 24:00	6	6	2.50	2.39	0.7	1.40	6.7	1.76	2.46	(0.00 , 5.00)	0
		治験薬投与前 10min	6	6	3.33	1.40	1.7	2.95	5.7	3.11	1.51	(1.87 , 4.79)	0
		ベースライン	6	6	2.997	2.326	1.05	1.950	6.63	2.350	2.124	(0.557 , 5.437)	0
		治験薬投与開始後 5min	6	6	2.67	2.53	0.8	1.35	6.5	1.81	2.60	(0.02 , 5.31)	0
		治験薬投与開始後 15min	6	6	2.58	2.27	0.5	1.80	5.7	1.73	2.81	(0.20 , 4.97)	0
		治験薬投与開始後 30min	6	6	2.80	1.82	0.7	2.65	5.8	2.27	2.13	(0.89 , 4.70)	0
		治験薬投与開始後 45min	6	6	2.85	1.81	0.9	2.55	5.8	2.37	2.00	(0.95 , 4.75)	0
		治験薬投与開始後 1hr	6	6	2.70	2.12	0.5	1.85	5.5	1.99	2.47	(0.48 , 4.92)	0
		治験薬投与開始後 1.5hr	6	6	2.90	2.32	0.8	2.05	6.6	2.18	2.31	(0.47 , 5.32)	0
		治験薬投与開始後 2hr	6	6	2.70	1.79	0.9	2.25	5.8	2.25	1.95	(0.83 , 4.57)	0
		治験薬投与開始後 3hr	6	6	3.43	1.81	0.8	3.75	5.6	2.88	2.08	(1.53 , 5.33)	0
		治験薬投与開始後 4hr	6	6	4.47	2.19	2.8	3.70	8.8	4.14	1.49	(2.17 , 6.76)	0
		治験薬投与開始後 6hr	6	6	4.22	1.63	2.6	3.85	7.3	4.00	1.41	(2.51 , 5.92)	0
		治験薬投与開始後 8hr	6	6	5.58	3.10	2.4	4.85	10.9	4.93	1.73	(2.33 , 8.83)	0
		治験薬投与開始後 12hr	6	6	10.52	4.12	6.4	10.10	18.2	9.94	1.43	(6.19 , 14.84)	0
		治験薬投与開始後 16hr	6	6	16.38	4.96	11.9	15.00	26.0	15.86	1.31	(11.18 , 21.59)	0
		治験薬投与開始後 24hr	6	6	35.33	12.83	25.6	31.30	59.8	33.76	1.37	(21.88 , 48.79)	0
		治験薬投与開始後 36hr	6	6	59.08	28.21	36.7	50.35	113.0	54.71	1.50	(29.49 , 88.68)	0
		治験薬投与開始後 48hr	6	6	69.52	31.83	33.9	63.95	126.0	63.99	1.56	(36.12 , 102.92)	0
		治験薬投与開始後 60hr	6	6	72.30	33.23	35.8	69.90	131.0	66.45	1.57	(37.43 , 107.17)	0
		治験薬投与開始後 72hr	6	6	72.23	36.01	33.7	71.85	135.0	65.23	1.64	(34.44 , 110.02)	0
		治験薬投与開始後 96hr	6	6	62.73	29.68	28.8	64.00	112.0	56.88	1.64	(31.58 , 93.88)	0
		治験薬投与開始後 120hr	6	6	52.60	25.65	20.9	54.95	93.8	47.06	1.71	(25.69 , 79.51)	0
		治験薬投与開始後 144hr	6	6	47.28	20.05	17.9	53.25	72.0	42.82	1.69	(26.25 , 68.32)	0
		治験薬投与開始後 168hr	6	6	40.18	16.37	15.9	45.10	61.6	36.76	1.64	(23.01 , 57.35)	0

ベースライン値：治験薬投与前24hr、Day-1 12:00、16:00、20:00、24:00及び治験薬投与前 10minの6時点の平均値

表 2.7.2.5.3-1.　Z213-01 試験におけるフェリチン値の平均値の推移 (続き)

項目 (単位)	投与群	時期及び 解析対象例数		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	幾何 平均値	幾何 標準偏差	平均値の 95%信頼区間	欠測
血清フェリチン (ng/mL)	500mg群	スクリーニング時	6	6	4.00	2.21	1.9	3.25	7.8	3.56	1.68	(1.68 , 6.32)	0
		治験薬投与前 24hr	6	6	3.40	1.86	1.1	3.05	6.8	2.98	1.79	(1.45 , 5.35)	0
		Day-1 12:00	6	6	2.73	1.75	0.8	2.30	5.7	2.28	1.98	(0.90 , 4.56)	0
		Day-1 16:00	6	6	2.90	1.85	1.2	2.50	6.0	2.45	1.89	(0.96 , 4.84)	0
		Day-1 20:00	6	6	2.92	1.61	1.3	2.80	5.1	2.53	1.81	(1.23 , 4.60)	0
		Day-1 24:00	6	6	2.90	1.11	1.9	2.45	4.6	2.74	1.44	(1.74 , 4.06)	0
		治験薬投与前 10min	6	6	2.68	1.34	1.3	2.50	4.3	2.39	1.70	(1.28 , 4.09)	0
		ベースライン	6	6	2.922	1.507	1.57	2.667	5.42	2.625	1.655	(1.342 , 4.503)	0
		治験薬投与開始後 5min	6	6	2.62	1.34	0.6	2.95	4.3	2.20	2.07	(1.21 , 4.02)	0
		治験薬投与開始後 15min	6	6	2.50	1.48	0.7	2.80	4.2	2.01	2.20	(0.95 , 4.05)	0
		治験薬投与開始後 30min	6	6	2.95	1.60	0.5	2.95	5.3	2.40	2.28	(1.28 , 4.62)	0
		治験薬投与開始後 45min	6	6	3.27	1.17	2.3	2.90	5.5	3.12	1.37	(2.04 , 4.49)	0
		治験薬投与開始後 1hr	6	6	3.43	1.22	2.3	3.20	5.5	3.27	1.40	(2.15 , 4.71)	0
		治験薬投与開始後 1.5hr	6	6	2.77	1.26	1.2	2.65	4.6	2.52	1.64	(1.45 , 4.08)	0
		治験薬投与開始後 2hr	6	6	2.53	1.25	0.9	2.40	4.3	2.25	1.76	(1.23 , 3.84)	0
		治験薬投与開始後 3hr	6	6	3.10	1.07	1.7	2.85	4.5	2.94	1.44	(1.98 , 4.22)	0
		治験薬投与開始後 4hr	6	6	3.12	1.43	1.2	3.35	4.7	2.79	1.73	(1.62 , 4.62)	0
		治験薬投与開始後 6hr	6	6	4.68	1.33	2.5	4.65	6.1	4.50	1.39	(3.29 , 6.08)	0
		治験薬投与開始後 8hr	6	6	6.00	1.35	4.1	6.15	7.5	5.87	1.27	(4.58 , 7.42)	0
		治験薬投与開始後 12hr	6	6	17.00	2.72	14.1	16.70	21.2	16.82	1.17	(14.15 , 19.85)	0
		治験薬投与開始後 16hr	6	6	34.43	5.82	28.6	32.75	42.5	34.04	1.18	(28.33 , 40.53)	0
		治験薬投与開始後 24hr	6	6	94.98	14.82	76.8	90.90	114.0	94.03	1.17	(79.44 , 110.53)	0
		治験薬投与開始後 36hr	6	6	169.83	30.15	134.0	171.00	208.0	167.57	1.20	(138.20 , 201.47)	0
		治験薬投与開始後 48hr	6	6	256.83	45.03	205.0	240.50	324.0	253.67	1.19	(209.58 , 304.09)	0
		治験薬投与開始後 60hr	6	6	301.17	56.11	215.0	295.00	368.0	296.59	1.22	(242.29 , 360.04)	0
		治験薬投与開始後 72hr	6	6	369.17	75.07	276.0	360.00	459.0	362.80	1.23	(290.39 , 447.94)	0
		治験薬投与開始後 96hr	6	6	424.50	104.24	293.0	425.00	564.0	413.57	1.29	(315.11 , 533.89)	0
		治験薬投与開始後 120hr	6	6	392.33	96.29	292.0	385.00	536.0	382.68	1.28	(291.29 , 493.37)	0
		治験薬投与開始後 144hr	6	6	345.00	119.85	219.0	341.00	499.0	327.38	1.43	(219.23 , 470.77)	0
		治験薬投与開始後 168hr	6	6	297.50	97.47	196.0	274.00	425.0	284.62	1.38	(195.22 , 399.78)	0

ベースライン値：治験薬投与前24hr、Day-1 12:00、16:00、20:00、24:00及び治験薬投与前 10minの6時点の平均値

表 2.7.2.5.3-1.　Z213-01 試験におけるフェリチン値の平均値の推移 (続き)

項目 (単位)	投与群	時期及び 解析対象例数		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	幾何 平均値	幾何 標準偏差	平均値の 95%信頼区間	欠測
血清フェリチン (ng/mL)	800mg群	スクリーニング時	6	6	3.42	1.17	1.8	3.45	5.2	3.24	1.44	(2.19 , 4.64)	0
		治験薬投与前 24hr	6	6	4.12	2.04	1.5	3.95	7.2	3.66	1.75	(1.98 , 6.25)	0
		Day-1 12:00	6	6	2.70	2.23	0.5	2.20	5.4	1.83	2.82	(0.36 , 5.04)	0
		Day-1 16:00	6	6	3.32	2.15	1.2	3.10	6.7	2.74	1.99	(1.06 , 5.57)	0
		Day-1 20:00	6	6	4.43	2.03	2.4	3.80	7.5	4.07	1.57	(2.31 , 6.56)	0
		Day-1 24:00	6	6	4.67	1.75	2.9	4.05	7.4	4.42	1.43	(2.83 , 6.50)	0
		治験薬投与前 10min	6	6	3.23	2.16	1.1	2.55	6.3	2.65	2.02	(0.97 , 5.50)	0
		ベースライン	6	6	3.744	1.935	1.77	3.100	6.43	3.349	1.678	(1.714 , 5.775)	0
		治験薬投与開始後 5min	6	6	3.92	1.93	1.5	3.60	6.6	3.49	1.73	(1.90 , 5.94)	0
		治験薬投与開始後 15min	6	6	3.70	1.33	1.8	3.55	5.4	3.48	1.49	(2.31 , 5.09)	0
		治験薬投与開始後 30min	6	6	4.03	1.74	1.9	4.30	6.2	3.67	1.64	(2.21 , 5.86)	0
		治験薬投与開始後 45min	6	6	4.40	1.52	1.9	4.30	6.3	4.13	1.52	(2.81 , 5.99)	0
		治験薬投与開始後 1hr	6	6	4.52	2.44	0.5	4.80	7.6	3.48	2.69	(1.96 , 7.07)	0
		治験薬投与開始後 1.5hr	6	6	4.13	1.51	1.9	4.25	6.1	3.87	1.52	(2.56 , 5.71)	0
		治験薬投与開始後 2hr	6	6	3.73	1.63	1.6	3.90	5.9	3.40	1.65	(2.02 , 5.44)	0
		治験薬投与開始後 3hr	6	6	4.15	1.95	1.8	3.75	7.5	3.78	1.61	(2.11 , 6.19)	0
		治験薬投与開始後 4hr	6	6	4.65	1.85	2.7	4.15	7.7	4.37	1.47	(2.71 , 6.59)	0
		治験薬投与開始後 6hr	6	6	4.93	2.24	2.3	4.90	8.3	4.49	1.62	(2.59 , 7.27)	0
		治験薬投与開始後 8hr	6	6	8.50	2.82	5.3	8.05	13.1	8.13	1.39	(5.54 , 11.46)	0
		治験薬投与開始後 12hr	6	6	23.68	7.60	15.2	21.45	33.2	22.70	1.37	(15.72 , 31.65)	0
		治験薬投与開始後 16hr	6	6	47.75	17.04	32.9	43.40	77.9	45.53	1.39	(29.87 , 65.63)	0
		治験薬投与開始後 24hr	6	6	121.58	42.29	79.5	121.50	195.0	115.93	1.40	(77.20 , 165.96)	0
		治験薬投与開始後 36hr	6	6	202.83	67.13	122.0	195.00	310.0	193.80	1.39	(132.39 , 273.27)	0
		治験薬投与開始後 48hr	6	6	353.83	125.13	223.0	323.00	591.0	338.23	1.38	(222.52 , 485.14)	0
		治験薬投与開始後 60hr	6	6	432.17	126.48	235.0	422.50	607.0	414.92	1.38	(299.44 , 564.90)	0
		治験薬投与開始後 72hr	6	6	615.50	305.17	271.0	527.00	1180.0	559.92	1.61	(295.25 , 935.75)	0
		治験薬投与開始後 96hr	6	6	839.33	399.10	415.0	768.00	1590.0	772.46	1.55	(420.51 , 1258.16)	0
		治験薬投与開始後 120hr	6	6	831.50	206.67	549.0	854.00	1120.0	809.16	1.30	(614.61 , 1048.39)	0
		治験薬投与開始後 144hr	6	6	711.50	182.02	453.0	728.50	923.0	690.62	1.31	(520.49 , 902.51)	0
		治験薬投与開始後 168hr	6	6	593.50	94.16	425.0	622.00	679.0	586.50	1.19	(494.69 , 692.31)	0

ベースライン値：治験薬投与前24hr、Day-1 12:00、16:00、20:00、24:00及び治験薬投与前 10minの6時点の平均値

表 2.7.2.5.3-1.　Z213-01 試験におけるフェリチン値の平均値の推移 (続き)

項目 (単位)	投与群	時期及び 解析対象例数		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	幾何 平均値	幾何 標準偏差	平均値の 95%信頼区間	欠測
血清フェリチン (ng/mL)	1,000mg群	スクリーニング時	6	6	4.40	2.48	1.7	4.00	9.0	3.89	1.73	(1.80 , 7.00)	0
		治験薬投与前 24hr	6	6	3.87	2.24	0.8	3.45	7.5	3.20	2.13	(1.52 , 6.21)	0
		Day-1 12:00	6	6	3.43	1.94	0.9	2.95	6.4	2.91	1.97	(1.40 , 5.47)	0
		Day-1 16:00	6	6	4.03	2.31	1.8	3.50	7.9	3.53	1.76	(1.62 , 6.45)	0
		Day-1 20:00	6	6	4.55	2.30	2.3	3.70	8.6	4.13	1.60	(2.14 , 6.96)	0
		Day-1 24:00	6	6	4.33	2.51	2.1	3.55	8.4	3.79	1.76	(1.70 , 6.97)	0
		治験薬投与前 10min	6	6	4.28	2.37	1.3	3.80	7.7	3.68	1.89	(1.80 , 6.76)	0
		ベースライン	6	6	4.083	2.197	1.80	3.233	7.75	3.641	1.684	(1.778 , 6.389)	0
		治験薬投与開始後 5min	6	6	4.20	2.85	0.9	3.40	8.6	3.33	2.24	(1.22 , 7.18)	0
		治験薬投与開始後 15min	6	6	4.50	2.71	2.2	3.60	8.7	3.87	1.82	(1.66 , 7.34)	0
		治験薬投与開始後 30min	6	6	3.87	2.23	1.9	3.15	7.9	3.42	1.69	(1.53 , 6.20)	0
		治験薬投与開始後 45min	6	6	3.87	2.60	0.6	3.40	8.3	3.00	2.43	(1.14 , 6.59)	0
		治験薬投与開始後 1hr	6	6	4.13	2.38	1.7	3.65	8.3	3.62	1.76	(1.64 , 6.62)	0
		治験薬投与開始後 1.5hr	6	6	4.43	2.79	1.0	3.90	9.3	3.64	2.10	(1.51 , 7.36)	0
		治験薬投与開始後 2hr	6	6	3.78	2.44	1.4	3.05	8.0	3.20	1.88	(1.23 , 6.34)	0
		治験薬投与開始後 3hr	6	6	4.42	2.27	2.6	3.30	8.5	4.03	1.57	(2.03 , 6.80)	0
		治験薬投与開始後 4hr	6	6	4.43	3.20	1.9	3.30	10.1	3.63	1.97	(1.08 , 7.78)	0
		治験薬投与開始後 6hr	6	6	5.63	2.30	2.8	5.65	9.0	5.22	1.55	(3.22 , 8.04)	0
		治験薬投与開始後 8hr	6	6	9.33	3.04	5.5	8.90	13.9	8.92	1.40	(6.14 , 12.52)	0
		治験薬投与開始後 12hr	6	6	25.10	7.22	17.4	25.70	37.1	24.27	1.33	(17.53 , 32.67)	0
		治験薬投与開始後 16hr	6	6	47.27	10.25	32.3	48.10	58.6	46.28	1.26	(36.51 , 58.02)	0
		治験薬投与開始後 24hr	6	6	129.33	25.41	99.0	128.00	173.0	127.36	1.21	(102.68 , 155.99)	0
		治験薬投与開始後 36hr	6	6	219.17	44.31	151.0	218.50	288.0	215.29	1.23	(172.67 , 265.67)	0
		治験薬投与開始後 48hr	6	6	376.67	79.37	277.0	375.50	511.0	369.96	1.23	(293.38 , 459.95)	0
		治験薬投与開始後 60hr	6	6	492.50	57.26	406.0	506.50	548.0	489.60	1.13	(432.42 , 552.58)	0
		治験薬投与開始後 72hr	6	6	652.33	159.77	453.0	633.00	944.0	637.28	1.26	(484.67 , 820.00)	0
		治験薬投与開始後 96hr	6	6	856.83	249.85	556.0	801.50	1290.0	828.49	1.33	(594.63 , 1119.03)	0
		治験薬投与開始後 120hr	6	6	997.67	306.80	577.0	933.00	1420.0	956.83	1.38	(675.70 , 1319.63)	0
		治験薬投与開始後 144hr	6	6	917.83	281.81	500.0	944.00	1350.0	878.91	1.40	(622.09 , 1213.57)	0
		治験薬投与開始後 168hr	6	6	779.00	145.16	562.0	780.00	975.0	767.25	1.21	(626.67 , 931.33)	0

ベースライン値：治験薬投与前24hr、Day-1 12:00、16:00、20:00、24:00及び治験薬投与前 10minの6時点の平均値

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景および概観 5
2.7.3.1.1 試験デザインの概観 5
2.7.3.1.1.1 治療法 7
2.7.3.1.1.2 対象患者 9
2.7.3.1.1.3 有効性評価項目および治験期間 9
2.7.3.1.1.4 解析対象集団および統計解析方法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 Z213-02 試験 12
2.7.3.2.2 Z213-03 試験 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性および他の基準値の特性 15
2.7.3.3.1.2 投与中止例、治験中止例および中止理由 18
2.7.3.3.1.3 累積投与鉄量および投与遵守状況 20
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 22
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 27
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 38
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 38
2.7.3.6 付録 39
2.7.3.6.1 その他の有効性評価項目の比較 39
2.7.3.6.2 Z213-02 試験での部分集団における有効割合および正常割合の比較 50
2.7.3.6.3 Z213-03 試験での部分集団における有効割合および正常割合の比較 60

表

表 2.7.3.1-1. 有効性を評価した試験の概要 5
表 2.7.3.1-2. 総投与鉄量および単回投与鉄量 7
表 2.7.3.1-3. 併用禁止薬剤および併用禁止療法ならびに併用制限薬剤 8
表 2.7.3.1-4. 有効性試験の対象患者および主な組み入れ基準 9
表 2.7.3.3-1. 人口統計学的特性および他の基準値の特性（FAS） 16
表 2.7.3.3-2. Z213-02 試験での投与中止および治験中止（FAS） 19
表 2.7.3.3-3. Z213-03 試験での投与中止および治験中止（FAS） 20
表 2.7.3.3-4. Z213-02 試験での累積投与鉄量（FAS） 21

表 2.7.3.3-5. Z213-03 試験での累積投与鉄量（FAS）..... 21
表 2.7.3.3-6. Z213-02 試験および Z213-03 試験における投与遵守状況 22
表 2.7.3.3-7. Z213-02 試験でのヘモグロビン最大変化量（FAS）..... 23
表 2.7.3.3-8. Z213-03 試験でのヘモグロビン最大変化量（FAS）..... 23
表 2.7.3.3-9. 有効割合（FAS）..... 23
表 2.7.3.3-10. 正常割合（FAS）..... 24
表 2.7.3.3-11. 12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量（FAS）..... 24
表 2.7.3.3-12. 血清フェリチン値の推移（FAS）..... 26
表 2.7.3.3-13. 人口統計学的および他の基準値の特性の評価項目のカテゴリ（Z213-02 試験）..... 29
表 2.7.3.3-14. 背景因子別のヘモグロビン最大変化量（FAS、Z213-02 試験）..... 30
表 2.7.3.3-15. 部分集団の構成（Z213-03 試験）..... 35
表 2.7.3.3-16. 背景因子別のヘモグロビン最大変化量（FAS、Z213-03 試験）..... 36
表 2.7.3.6-1. ヘモグロビン値の推移（FAS）..... 39
表 2.7.3.6-2. ヘモグロビン変化量の推移（FAS）..... 41
表 2.7.3.6-3. ヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移（FAS）..... 42
表 2.7.3.6-4. ヘモグロビン値に基づく正常割合の推移（FAS）..... 43
表 2.7.3.6-5. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（TSAT）（FAS）..... 44
表 2.7.3.6-6. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（網状赤血球数）（FAS）..... 45
表 2.7.3.6-7. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（MCV）（FAS）..... 46
表 2.7.3.6-8. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移（血清フェリチン）（FAS）..... 47
表 2.7.3.6-9. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移（TSAT）（FAS）..... 48
表 2.7.3.6-10. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移（網状赤血球数）（FAS）..... 49
表 2.7.3.6-11. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移（MCV）（FAS）..... 50
表 2.7.3.6-12. 背景因子別の有効割合（FAS、Z213-02 試験）..... 51
表 2.7.3.6-13. 背景因子別の正常割合（FAS、Z213-02 試験）..... 56
表 2.7.3.6-14. 背景因子別の有効割合（FAS、Z213-03 試験）..... 61
表 2.7.3.6-15. 背景因子別の正常割合（FAS、Z213-03 試験）..... 63

図

図 2.7.3.1-1. Z213-02 試験デザイン 6
図 2.7.3.1-2. Z213-03 試験デザイン 6

2.7.3 臨床的有効性

略語および専門用語一覧

本概要で使用する略語および専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
AE	Adverse event
AUC	Area under the serum concentration-time curve
BMI	body mass index
CI	Confidence interval
C_{max}	Maximum serum concentration
CRP	C-reactive protein
ECCO	European Crohn's and colitis organisation
ESA	Erythropoiesis stimulating agents
F	Female
FAS	Full analysis set
GCP	Good clinical practice
M	Male
MCV	Mean corpuscular volume
Max	Maximum
Min	Minimum
n	Statistical number of observation
NaCl	Sodium chloride
PPS	Per protocol set
SD	Standard deviation
TSAT	transferrin saturation

2.7.3.1 背景および概観

フェインジェクト静注 500 mg (以下、本剤または Z-213) の有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

本剤の有効性は、本邦で実施した第 III 相検証的試験 (Z213-02 試験) および第 III 相一般臨床試験 (Z213-03 試験) の成績に基づいて評価した。

表 2.7.3.1-1. 有効性を評価した試験の概要

資料区分	試験番号	被験者数 (最大の解析対象集団)	
		本剤群	含糖酸化鉄群
評価資料	Z213-02	119	119
	Z213-03	39	-

2.7.3.1.1 試験デザインの概観

以下に、有効性の評価に用いた 2 試験の試験デザインを示した。

1) Z213-02 試験

Z213-02 試験は、含糖酸化鉄を対照薬とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験である。試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示した。

本試験の目的は、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量を主要評価項目として、含糖酸化鉄に対する本剤の非劣性を検証することとした。また、非劣性が検証された場合、優越性も検証することとした。

本邦での静注鉄剤の適用が、経口鉄剤が無効または不適応である [1]ことを考慮し、本邦で唯一の静脈注射可能な含糖酸化鉄 (販売名：フェジン静注 40 mg) を対照薬として用いた。

本剤と対照薬はいずれも注射剤であるものの、投与回数および投与方法は大幅に異なる。盲検化のために、プラセボを投与し投与回数および投与方法を揃えることは、侵襲性の高い注射剤では倫理的に許容できないと考え、非盲検試験とした。

目標被験者数は 200 例 (1 群 100 例) とし、被験者を本剤群と含糖酸化鉄群に中央登録を用いた動的割付により 1 : 1 に無作為に割付けた (割付因子 : ヘモグロビン値 (2 回のスクリーニングの平均) 、体重 (投与開始日)) 。目標被験者数の設定は、以下の設定根拠に基づいている。

目標被験者数設定の根拠

ヘモグロビン最大変化量の差を 0.0 g/dL、標準偏差を 2.0 g/dL と見積り、有意水準 5% (両側) 、検出力 90%および非劣性の限界値の大きさ 1.0 g/dL で非劣性を検証するための必要症例数を、1 群あたり 86 例と推定した。脱落率 10%と見積り、各群 100 例と設定した。なお、標準偏差 2.0 g/dL は、12 週時のヘモグロビン変化量を評価項目としている海外試験 2 試験

(VIT-IV-CL-009 試験および FER-IBD-07-COR 試験) の標準偏差である 1.77 g/dL および 1.81 g/dL を参考に設定した。

治験期間は、同意取得日から 12 週時 (または治験中止時) の検査、調査終了日までとした。

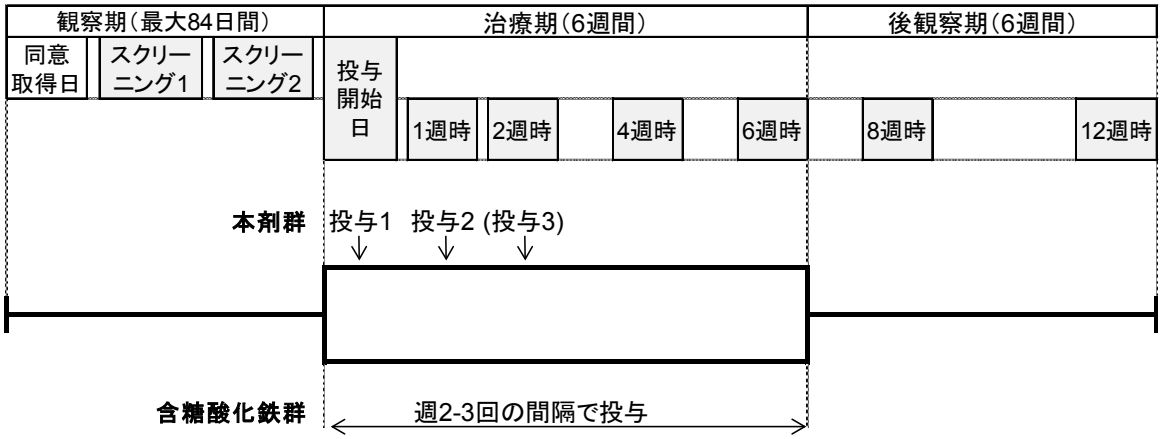


図 2.7.3.1-1. Z213-02 試験デザイン

2) Z213-03 試験

Z213-03 試験は、多施設共同非対照非盲検試験である。試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示した。

本試験の目的は、消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の投与開始後 12 週時までの安全性および有効性を確認することとした。Z213-02 試験を検証試験としたことから、本試験では対照薬は設定せず、一般臨床試験として実施した。

治験期間は、同意取得日から 12 週時 (または治験中止時) の検査、調査終了日までとした。目標被験者数は 30 例とした。

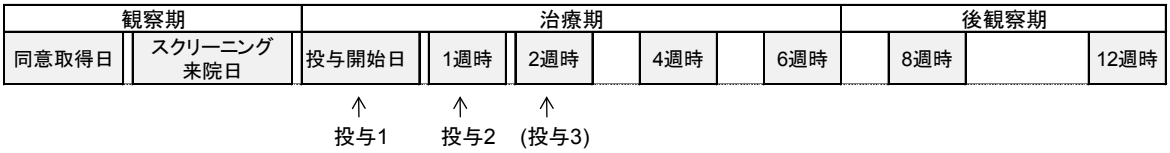


図 2.7.3.1-2. Z213-03 試験デザイン

2.7.3.1.1.1　治療法

1)　用法および用量

本剤の鉄欠乏性貧血に対する有効性は、被験者ごとの必要鉄量、すなわち総投与鉄量まで鉄を補充することで検討した。Z213-02 試験および Z213-03 試験の総投与鉄量および単回投与鉄量を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2.　総投与鉄量および単回投与鉄量

総投与鉄量	単回投与鉄量
・「ヘモグロビン値 10 g/dL 以上」かつ「体重 70 kg 未満」の場合：1,000 mg ・ 上記以外の場合：1,500 mg	500 mg

総投与鉄量および単回投与鉄量は、海外で承認されている用量を参考に設定した。

総投与鉄量は、本邦以外のアジア諸国および欧州では最大 2,000 mg、米国では最大 1,500 mg が承認されている。本邦では米国の基準を超えないよう、総投与鉄量を最大 1,500 mg と設定した。加えて、本邦以外のアジア諸国および欧州では、「ヘモグロビン値 10 g/dL 以上」かつ「体重 70 kg 未満」の患者の総投与鉄量の最大は 1,000 mg と規定されていることから、これらの条件に該当する患者の総投与鉄量は 1,000 mg と設定した。

単回投与鉄量は、本邦を除くアジア諸国および欧州では最大 1,000 mg が承認されている。しかし、米国での単回投与鉄量の承認用量は最大 750 mg であるため、本邦でも単回投与鉄量としての最大は 750 mg 以下とすることが妥当と考えた。さらに、上記のとおり、総投与鉄量として 1,000 mg と 1,500 mg を設定することから、投与回数の変更のみで総投与鉄量の投与が可能になるように単回投与鉄量を 500 mg に設定した。

Z213-02 試験では、単回投与鉄量 500 mg の本剤を希釈せずに 5 分以上かけて静脈注射、または 100 mL の 0.9%NaCl で用時希釈し 6 分以上かけて点滴静脈注射した。Z213-03 試験では、全例で単回投与鉄量 500 mg の本剤を、100 mL の 0.9%NaCl で用時希釈し 6 分以上かけて点滴静脈注射した。

2)　併用禁止薬剤および併用禁止療法ならびに併用制限薬剤

Z213-02 試験および Z213-03 試験で、ヘモグロビン値の変化に関する項目を有効性の評価項目としたことから、表 2.7.3.1-3 に示す造血機能の改善、出血量の抑制などを治療効果とする、評価項目に影響を与える薬剤・療法は併用禁止または併用制限とした。

表 2.7.3.1-3.　併用禁止薬剤および併用禁止療法ならびに併用制限薬剤

	Z213-02 試験	Z213-03 試験
併用禁止薬剤	• 治験薬以外の静注鉄剤 • 経口鉄剤 (一般用医薬品を含む) • 血液製剤 • ESA 製剤 • 鉄キレート剤 • 骨髄抑制薬 • 黄体ホルモン • 性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト・アンタゴニスト製剤 • エチステロン誘導体	• 治験薬以外の静注鉄剤 • 経口鉄剤 (一般用医薬品を含む) • 血液製剤 • ESA 製剤 • 鉄キレート剤
併用禁止療法	• 100 mL 以上の出血を伴う手術 • 月経血量に影響を及ぼすことが知られている手術 (子宮内膜アブレーション、子宮動脈塞栓術、子宮筋腫核出術、子宮腺筋症摘出術、子宮内膜ポリープ切除術、子宮内膜掻把術など)	• 100 mL 以上の出血を伴う手術 • 消化器障害に対する手術
併用制限薬剤	• レボノルゲストレル放出子宮内システム • 低用量経口避妊薬 • 卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤 • 卵胞ホルモン • 性腺刺激ホルモン • 排卵誘発剤 • 止血薬 • 抗血栓薬 • 血液凝固・抗凝固因子製剤 • 貧血・過多月経・月経不順治療漢方薬	

2.7.3.1.1.2　対象患者

本剤の鉄欠乏性貧血に対する有効性を検討した試験の対象患者および主な組み入れ基準を表 2.7.3.1-4 に示した。

表 2.7.3.1-4.　有効性試験の対象患者および主な組み入れ基準

試験番号	対象患者	主な組み入れ基準
Z213-02	過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者	• ヘモグロビン値 : 6.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 • 血清フェリチン値 : 12 ng/mL 未満 • 18 歳以上 50 歳未満
Z213-03	消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者	• ヘモグロビン値 : (女) 6.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 (男) 6.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満 • 血清フェリチン値 : 12 ng/mL 未満、ただし CRP 値が中央測定機関の基準値上限を超えた場合は 100 ng/mL 未満 • 16 歳以上

検証的試験である Z213-02 試験では、「鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂第 2 版」の産婦人科での治療指針に記載される“ヘモグロビン値 11.0 g/dL 未満を貧血とし治療対象とする”に従い組み入れ基準を設定した [2)]。一般臨床試験である Z213-03 試験では、世界保健機構の貧血の基準である「ヘモグロビン値が女性で 12 g/dL 未満、男性で 13 g/dL 未満」との定義 [3)]に従い組み入れ基準を設定した。また、Z213-02 試験および Z213-03 試験のいずれにおいても、「鉄剤の適正使用による貧血治療指針改訂第 2 版」が示す血清フェリチン値と貯蔵鉄の関係から、鉄欠乏を血清フェリチン値 12 ng/mL 未満と定義した [4)]。ただし、Z213-03 試験では対象患者に炎症性腸疾患患者を含むことから、慢性疾患に伴う貧血についてのメルクマニュアルの記載 [5)]や、炎症性腸疾患に伴う鉄欠乏性貧血についての ECCO のガイドライン [6)]の記載を参考に、CRP 値で炎症を伴うと判断された被験者には異なる基準値を設定した。

2.7.3.1.1.3　有効性評価項目および治験期間

本剤の鉄欠乏性貧血に対する有効性を検討するために、以下の評価項目を設定した。評価期間は 12 週間とした。

- 投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量 (ベースラインのヘモグロビン値から治験薬投与開始後の最大ヘモグロビン値の変化量)
- 各評価時点のヘモグロビン変化量

- 有効割合 (ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とした)
- 有効に達するまでの期間
- 正常割合 (女性についてはヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合、男性についてはヘモグロビン値が 13.0 g/dL 以上となった場合を正常とした)
- 正常に達するまでの期間
- 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目

検証的試験である Z213-02 試験では、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量を主要評価項目とした。対照薬として設定した含糖酸化鉄は、総投与鉄量の投与に本剤よりも長期間を要することが予想されたため、鉄剤投与からヘモグロビン値の上昇まで数週間要する事を踏まえ、対照薬が過小評価とならないために十分な期間として、評価期間を投与開始後 12 週時までと設定した。また、本剤の臨床的意義を明確にするために、主要評価項目に加えて、ヘモグロビンがベースラインより 2.0 g/dL 以上改善した被験者の割合 (有効割合) およびヘモグロビンが正常化した被験者の割合 (正常割合) を副次的評価項目として設定した。

2.7.3.1.1.4　解析対象集団および統計解析方法

1)　解析対象集団

有効性評価に関する解析対象集団は、最大の解析対象集団 (以下、FAS) とした。Z213-02 試験では、投与例から GCP 不遵守例、治験薬投与後の安全性評価項目が全く無い症例、治験薬投与後の有効性評価項目が全く無い症例、およびスクリーニング 1 とスクリーニング 2 のヘモグロビンの平均値が 11.0 g/dL 以上であることが治験薬投与後に判明した症例を除いた集団を FAS とした。Z213-03 試験では、投与例から GCP 不遵守例、治験薬投与後の安全性評価項目が全く無い症例、治験薬投与後の有効性評価項目が全く無い症例、およびスクリーニング時のヘモグロビン値が、女性の場合 12.0 g/dL 以上、男性の場合 13.0 g/dL 以上であることが判明した症例を除いた集団を FAS とした。さらに、検証的試験である Z213-02 試験では、試験結果の頑健性を確認するために治験実施計画書に適合した 2 つの解析対象集団 (以下、PPS1 および PPS2) を、以下のように定義した。

PPS1：FAS から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- 選択基準に合致していないことが治験薬投与後に判明した症例
- 除外基準に抵触していることが治験薬投与後に判明した症例
- 併用禁止薬剤・療法を使用、または併用制限薬剤違反をした症例

PPS2：PPS1 から、以下に示す症例を除外した集団とした。

- 治験薬の投与割合が 80%以下の症例

2) 統計解析方法

解析対象とするすべてのデータについて、記述的な解析をした。連続変数の要約統計量は平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、およびデータ数とした。離散変数の要約統計量は度数および割合とし、さらに必要に応じて割合の信頼区間とすることとした。割合を算出する際の分母は、特別に記載のない場合、各解析対象例数より欠測例数を除いた例数とした。検定する場合の有意水準は、特別に記載のない場合、0.05 (両側) を用い $p < 0.05$ にて統計学的に有意とした。なお、一様性の検定では、有意水準は 0.15 (両側) を用い、$p \leq 0.15$ にて不均衡であるとした。信頼区間を算出する場合の信頼水準は、特別に記載のない場合、0.95 (両側) を用いた。

主要評価項目に対する主要な解析

Z213-02 試験では、投与群を因子、ベースラインのヘモグロビン値と体重を共変量とする共分散分析を行い、調整済み平均値、調整済み平均値の 95%信頼区間、調整済み平均値の群間差 (本剤群のヘモグロビン最大変化量-含糖酸化鉄群のヘモグロビン最大変化量) および調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間を示した。調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性の限界値-1.0 g/dL を上回っていた場合に、非劣性が検証されたとした。なお、試験全体の第一種の過誤確率を 5.0%以下に抑えるために固定順序法を用い、本剤群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証できた場合にのみ、優越性の検証を行うこととした。ヘモグロビン最大変化量の差の 95%信頼区間の下限が 0.0 を上回っていた場合に、優越性が検証されたとした。

非劣性の限界値の設定について

海外で過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした試験でのヘモグロビン変化量は、以下のとおりであった。

- 1VIT04002/1VIT04003 試験 (平均累積投与鉄量 1,567.7 mg [n=230]) では、Day42 のベースライン値からのヘモグロビン平均変化量 (95%信頼区間) は 3.20 (3.01,3.39) g/dL であった
- 1VIT07017 試験 (平均累積投与鉄量 970.4 mg [n=390]) では、4 週時のベースライン値からのヘモグロビン平均変化量 (95%信頼区間) は 2.33 (2.20,2.46) g/dL であった

また、本邦で実施した試験の対象疾患とは異なるが、12 週時のヘモグロビン変化量を評価項目とした試験の結果は以下のとおりであった。

- VIT-IV-CL-009 試験 (平均累積投与鉄量 1,346.7 mg [n=227]) では、12 週時のベースライン値からのヘモグロビン平均変化量 (95%信頼区間) は 3.37 (3.11,3.63) g/dL であった
- FER-IBD-07-COR 試験 (平均累積投与鉄量 1,413.9 mg [n=244]) では、12 週時のベースライン値からのヘモグロビン平均変化量 (95%信頼区間) は 2.81 (2.57,3.05) g/dL であった

また、血小板増加および鉄欠乏を伴う炎症性腸疾患患者を対象とした ThromboVIT 試験では、プラセボ群の 1 週時 (n=9) 、2 週時 (n=8) 、6 週時 (n=7) のヘモグロビン変化量の

平均値はそれぞれ 0.08 g/dL、0.10 g/dL、-0.13 g/dL であり、プラセボによるヘモグロビンの改善は見込めないと考えられた。

上記 4 試験の 95%信頼区間の下限およびプラセボによるヘモグロビン改善を考慮して、鉄として 1,000 mg を静注投与した場合に期待できる効果の大きさの最小値を 2.0 g/dL と推察し、その 1/2 である 1.0 を非劣性の限界値の大きさに定めた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた Z213-02 試験および Z213-03 試験の 2 試験の成績を評価した。

2.7.3.2.1 Z213-02 試験

本邦における本剤の過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした第 III 相検証的試験

目的

過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量を主要評価項目として、含糖酸化鉄に対する本剤の非劣性を検証した。また、非劣性が検証された場合、優越性も検証した。

試験方法

試験デザインは、含糖酸化鉄を対照薬とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験である。治験期間は、観察期最大 84 日間、治療期 6 週間と後観察期 6 週間からなる。適格性が確認された被験者に、単回投与鉄量として本剤群は 500 mg を、含糖酸化鉄群は 80 mg または 120 mg を、総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) に達するまで投与した。投与開始後 1、2、4、6、8、12 週で被験者を来院させ、有効性および安全性を確認した。

対象患者

同意取得例 333 例のうち適格例は 238 例で、その全例が投与例となった (本剤群 119 例、含糖酸化鉄群 119 例) 。投与例のうち完了例は 235 例 (本剤群 119 例、含糖酸化鉄群 116 例) で、治験中止例は 3 例 (含糖酸化鉄群 3 例) であった。また、各解析対象集団のうち、FAS は全例を採用とし、PPS1 は 5 例 (本剤群 2 例、含糖酸化鉄群 3 例) 、PPS2 は 21 例 (本剤群 5 例、含糖酸化鉄群 16 例) を不採用とした。被験者の年齢 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 41.3±6.2 歳、含糖酸化鉄群で 41.4±6.1 歳で、体重 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 55.74±9.22 kg、含糖酸化鉄群で 55.23±8.49 kg であった。過多月経の原因疾患 (子宮内膜増殖症) 以外の調査項目で、群間に異なる傾向はみられなかった。

主要評価項目

ヘモグロビン最大変化量の調整済み平均値は、本剤群 3.90 g/dL、含糖酸化鉄群 4.05 g/dL で、群間差は-0.15 g/dL であった。調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間の下限は-0.35 g/dL であり、非劣性の限界値-1.0 g/dL を上回ったため、非劣性が検証された。ただし、ヘモグロビン最大変化量の差の 95%信頼区間の下限が 0.0 を上回っていないため、優越性は検証され

なかった。また、副次的解析対象集団である PPS1 および PPS2 を用いた解析結果は、FAS と同様の傾向を示した。

副次的評価項目

- ヘモグロビン値の推移

ヘモグロビンの平均値は、ベースラインでは本剤群 9.198 g/dL、含糖酸化鉄群 9.253 g/dL で、経時的に上昇し、両群共に 12 週時に最大となった。12 週時の平均値は本剤群 12.76 g/dL、含糖酸化鉄群 12.99 g/dL で、両群共にヘモグロビンの上昇を確認した。

- 有効割合

ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合は、両群共に 97.5%であった。

有効割合の推移は、4 週時までは本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ高かった。6 週時以降は両群共に約 9 割の症例で有効となった。

- 正常割合

ヘモグロビン最大値に基づく正常割合は、本剤群 91.6%、含糖酸化鉄群 95.0%であった。

正常割合の推移は、2 週時および 4 週時は本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ高かった。6 週時以降は両群共に約 8 割の症例で正常となった。

- 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の推移

血清フェリチンの平均値は、ベースラインでは本剤群 4.309 ng/mL、含糖酸化鉄群 4.453 ng/mL であった。本剤群では 2 週時に最大（359.30 ng/mL）となり、その後徐々に低下し、12 週時は 80.30 ng/mL であった。含糖酸化鉄群では、投与後緩やかに上昇を続け 6 週時に最大（219.47 ng/mL）となり、12 週時は 94.17 ng/mL であった。

TSAT の平均値は、ベースラインでは本剤群 4.725%、含糖酸化鉄群 4.571%であった。本剤群では 4 週時に最大（29.15%）となり、12 週時は 22.18%であった。含糖酸化鉄群では、6 週時に最大（31.53%）となり、12 週時は 24.40%であった。

網状赤血球数の平均値は、両群共に 1 週時に最大となり、本剤群 34.8‰、含糖酸化鉄群 27.2‰であった。

MCV の平均値は、ベースラインでは本剤群 71.07 fL、含糖酸化鉄群 70.95 fL で、経時的に上昇し、両群共 12 週時に最大（87.9 fL）となった。

2.7.3.2.2 Z213-03 試験

本邦における本剤の消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした第 III 相一般臨床試験

目的

本剤の投与開始後 12 週時までの安全性および有効性を確認した。

試験デザイン

消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした、多施設共同非対照非盲検試験である。治験期間は、観察期最大 32 日間、治療期 6 週間と後観察期 6 週間からなる。適格性が確認された被験者に、本剤を単回投与鉄量として 500 mg ずつ、1 週間以上の投与間隔で、総投与鉄

量（1,000 mg または 1,500 mg）に達するまで投与した。投与開始後 1、2、4、6、8、12 週で被験者を来院させ、安全性および有効性を確認した。

対象患者

同意取得例 66 例のうち適格例は 39 例で、その全例が投与例かつ FAS 採用例となった。投与例のうち、完了例は 38 例、投与中止例は 3 例、治験中止例は 1 例であった。被験者のうち男性は 35 例、女性は 4 例であった。平均年齢±標準偏差は 47.9±18.0 歳で、範囲は 17 ~ 81 歳であった。

有効性評価項目

- ヘモグロビン最大変化量

ヘモグロビン最大変化量の平均値（95%信頼区間）は、3.31 g/dL (2.89,3.73) であった。

- ヘモグロビン値の推移

ベースラインのヘモグロビン平均値は、10.392 g/dL であった。ヘモグロビンの平均値は、治験薬の投与開始後から経時的に上昇して 6 週時に最大（13.19 g/dL）となり、その後は 12 週時まで横ばいとなった。

- 有効割合

ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合は、84.6%であった。

有効割合の推移を見ると、有効割合は経時的に上昇して 6 週時にピークを示した（78.9%）。以降は有効症例の割合が緩やかに低下したものの、6 週時以降 12 週時まで、約 75%の症例が有効であった。

- 正常割合

ヘモグロビン最大値に基づく正常割合は、76.9%であった。

正常割合の推移を見ると、正常割合は 8 週時（68.4%）まで経時的に上昇した。12 週時の正常割合は 8 週時と変わらなかった。

- 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の推移

ベースラインの血清フェリチン平均値は、11.881 ng/mL であった。血清フェリチンの平均値は、2 週時に最大（417.56 ng/mL）となった後徐々に低下し、6 週時には 152.69 ng/mL となった。その後はさらに緩やかに低下し、12 週時では 84.59 ng/mL となった。

TSAT の平均値は 4 週時に最大（24.92%）となった後、8 週時までに 20%程度まで徐々に低下し、8 週時から 12 週時までは横ばいとなった。

網状赤血球数の平均値は、1 週時に 32.2‰となり最大値を示した。

ベースラインの MCV 平均値は、76.37 fL であった。MCV の平均値は、経時的に上昇して 12 週時に最大となり、85.5fL を示した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性および他の基準値の特性

Z213-02 試験の本剤群および Z213-03 試験の対象患者の人口統計学的および他の基準値の特性を表 2.7.3.3-1 に示した。なお、解析対象集団は FAS とした。

Z213-02 試験の本剤群の被験者は全例が女性であり、年齢は 41.3±6.2 歳 (平均値±標準偏差) で範囲は 22～49 歳であった。一方で、Z213-03 試験の被験者のうち男性は 89.7% (35/39 例) 、女性は 10.3% (4/39 例) であり、年齢は 47.9±18.0 歳 (平均値±標準偏差) で範囲は 17～81 歳であった。

ベースラインのヘモグロビンの平均値は、Z213-02 試験に比べ Z213-03 試験で高かった。選択基準で定めたヘモグロビンの上限が、Z213-02 試験では 11.0 g/dL 未満であるのに対し、Z213-03 試験では女性で 12.0 g/dL、男性で 13.0 g/dL と高い基準であったことが要因であると考える。

鉄欠乏性貧血の原因疾患が過多月経である Z213-02 試験では比較的若年女性が対象となっているのに加えて、鉄欠乏性貧血の原因疾患が消化器障害の Z213-03 試験では男性および高齢者も対象となっており、両試験の集団を併せると、本剤の予定効能・効果である鉄欠乏性貧血の患者集団を反映しているものと考える。

表 2.7.3.3-1.　人口統計学的特性および他の基準値の特性 (FAS)

Study No.		Z213-02						Z213-03	
Item / Arm		Z-213		Saccharated ferric oxide		Total		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)	238	(%)	39	(%)
Sex	Female	119	(100.0)	119	(100.0)	238	(100.0)	4	(10.3)
	Male			-				35	(89.7)
Age (year)	n	119		119		238		39	
	Mean	41.3		41.4		41.4		47.9	
	SD	6.2		6.1		6.1		18.0	
	Max	49		49		49		81	
	Median	43.0		43.0		43.0		44.0	
	Min	22		19		19		17	
	Missing	0		0		0		0	
	< 20 years	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(2.6)
	20 years <= < 30 years	10	(8.4)	5	(4.2)	15	(6.3)	5	(12.8)
	30 years <= < 40 years	26	(21.8)	24	(20.2)	50	(21.0)	9	(23.1)
	40 years <= < 50 years	83	(69.7)	89	(74.8)	172	(72.3)	8	(20.5)
	50 years <= < 60 years	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)
	60 years <= < 70 years	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(23.1)
	70 years <= < 80 years	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(12.8)
	80 years <=	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)
Height[*1] (cm)	n	119		119		238		39	
	Mean	159.58		158.74		159.16		168.69	
	SD	5.72		5.26		5.50		7.08	
	Max	172.0		175.3		175.3		180.0	
	Median	160.70		159.50		159.95		169.40	
	Min	142.3		144.9		142.3		152.0	
	Missing	0		0		0		0	

*1: Examined at the time of Day 1 in Z213-02 and Z213-03

表 2.7.3.3-1.　人口統計学的特性および他の基準値の特性 (FAS) (続き)

Study No.		Z213-02						Z213-03	
Item / Arm		Z-213		Saccharated ferric oxide		Total		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)	238	(%)	39	(%)
Body weight[*1] (kg)	n	119		119		238		39	
	Mean	55.74		55.23		55.49		64.86	
	SD	9.22		8.49		8.85		11.04	
	Max	91.3		86.4		91.3		90.3	
	Median	53.50		55.00		54.05		63.20	
	Min	41.6		39.2		39.2		47.6	
	Missing	0		0		0		0	
	< 40 kg	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
	40 kg <= < 50 kg	32	(26.9)	40	(33.6)	72	(30.3)	1	(2.6)
	50 kg <= < 60 kg	52	(43.7)	48	(40.3)	100	(42.0)	14	(35.9)
	60 kg <= < 70 kg	28	(23.5)	24	(20.2)	52	(21.8)	15	(38.5)
	70 kg <=	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.5)	9	(23.1)
	< 70 kg	112	(94.1)	113	(95.0)	225	(94.5)	30	(76.9)
	70 kg <=	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.5)	9	(23.1)
BMI[*1] (kg/m²)	n	119		119		238		39	
	Mean	21.87		21.92		21.90		22.78	
	SD	3.32		3.16		3.23		3.50	
	Max	34.5		33.2		34.5		30.8	
	Median	21.37		21.26		21.30		22.26	
	Min	16.7		15.4		15.4		18.1	
	Missing	0		0		0		0	
	< 18.5	17	(14.3)	16	(13.4)	33	(13.9)	4	(10.3)
	18.5 <= < 25.0	86	(72.3)	83	(69.7)	169	(71.0)	26	(66.7)
	25.0 <=	16	(13.4)	20	(16.8)	36	(15.1)	9	(23.1)

*1: Examined at the time of Day 1 in Z213-02 and Z213-03

表 2.7.3.3-1.　人口統計学的特性および他の基準値の特性（FAS）（続き）

Study No.		Z213-02						Z213-03	
Item / Arm		Z-213		Saccharated ferric oxide		Total		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)	238	(%)	39	(%)
Comorbidity[*2]	No	58	(48.7)	58	(48.7)	116	(48.7)	11	(28.2)
	Yes	61	(51.3)	61	(51.3)	122	(51.3)	28	(71.8)
Use of drug for comorbidity treatment	No	88	(73.9)	84	(70.6)	172	(72.3)	16	(41.0)
	Yes	31	(26.1)	35	(29.4)	66	(27.7)	23	(59.0)
Hemoglobin[*3] (Baseline) (g/dL)	n	119		119		238		39	
	Mean	9.198		9.253		9.226		10.392	
	SD	1.148		1.076		1.110		1.267	
	Max	10.97		11.07		11.07		13.00	
	Median	9.400		9.433		9.417		10.400	
	Min	5.83		6.63		5.83		7.55	
	Missing	0		0		0		0	
	< 8.0 g/dL	18	(15.1)	18	(15.1)	36	(15.1)	1	(2.6)
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL	68	(57.1)	64	(53.8)	132	(55.5)	15	(38.5)
	10.0 g/dL <=	33	(27.7)	37	(31.1)	70	(29.4)	23	(59.0)

*2: Examined at the time of screening 1 in Z213-02, screening in Z213-03

*3: The mean of the measurement values at the following time points: screening1, screening 2, and Day 1 in Z213-02, screening and Day 1in Z213-03

2.7.3.3.1.2　投与中止例、治験中止例および中止理由

Z213-02 試験および Z213-03 試験における、投与中止例数、治験中止例数および中止理由をそれぞれ表 2.7.3.3-2 および表 2.7.3.3-3 に示した。

Z213-02 試験では、治験薬投与例 238 例中 3 例（本剤群 1 例、含糖酸化鉄群 2 例）が投与を中止し、3 例（含糖酸化鉄群 3 例）が治験を中止した。

表 2.7.3.3-2.　Z213-02 試験での投与中止および治験中止（FAS）

Item		Z-213	Saccharated ferric oxide	Total
Number of administered subjects		119	119	238
Number of administration discontinuation		1	2	3
Reasons for administration discontinuation	AEs	1	1	2
	Treatment other than investigational product	0	0	0
	Proposal of discontinuation due to AEs	0	1	1
	Proposal of discontinuation due to causes other than AEs	0	0	0
	Other	0	0	0
Number of study discontinuation		0	3	3
Reasons for study discontinuation	AEs	0	0	0
	Proposal of discontinuation	0	1	1
	Other	0	2	2

Reasons for administration discontinuation:

AEs:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue administration of the investigational product due to AEs
Treatment other than investigational product:	The case where the investigator or subinvestigator judged that treatment with intravenous iron preparations, oral iron preparations (including over-the-counter drugs or supplements), blood preparations, ESA preparations, iron chelators, or bone-marrow-suppression drugs other than the investigational product is necessary
Proposal of discontinuation due to AEs:	The case where the subject or his/her proxy consent giver proposed discontinuation of administration of the investigational product due to AEs
Proposal of discontinuation due to causes other than AEs:	The case where the subject or his/her proxy consent giver proposed discontinuation of the administration investigational product due to causes other than AEs
Other:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue administration of the investigational product for other reasons

Reasons for study discontinuation:

AEs:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue the study due to AEs
Proposal of discontinuation:	The case where the subject or his/her proxy consent giver proposed discontinuation from the study
Other:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue the study for other reasons

Z213-03 試験では投与中止例は 3 例、治験中止例は 1 例であった。

表 2.7.3.3-3.　Z213-03 試験での投与中止および治験中止（FAS）

Item		Z-213
Number of administered subjects		39
Number of administration discontinuation		3
Reasons for administration discontinuation	AEs	3
	Treatment with the prohibited concomitant drug	0
	Proposal of discontinuation due to AEs	0
	Proposal of discontinuation due to causes other than AEs	0
	Other	0
Number of study discontinuation		1
Reasons for study discontinuation	AEs	0
	Proposal of discontinuation	1
	Other	0

Reasons for administration discontinuation:

AEs:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue administration of the investigational product due to AEs
Treatment with the prohibited concomitant drug:	The case where the investigator or the subinvestigator judged that treatment with the prohibited concomitant drug is necessary
Proposal of discontinuation due to AEs:	The case where the subject or his/her proxy consent giver proposed discontinuation of administration of the investigational product due to AEs
Proposal of discontinuation due to causes other than AEs:	The case where the subject or his/her proxy consent giver proposed discontinuation of the administration investigational product due to causes other than AEs
Other:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue administration of the investigational product for other reasons

Reasons for study discontinuation:

AEs:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue the study due to AEs
Proposal of discontinuation:	The case where the subject or his/her proxy consent giver proposed discontinuation from the study
Other:	The case where the investigator or subinvestigator judged it difficult to continue the study for other reasons

2.7.3.3.1.3　累積投与鉄量および投与遵守状況

Z213-02 試験および Z213-03 試験における累積投与鉄量をそれぞれ表 2.7.3.3-4 および表 2.7.3.3-5 に示した。

累積投与鉄量の平均値は、選択した総投与鉄量 1,000 mg では、Z213-02 試験の本剤群 988.2 mg、含糖酸化鉄群 980.0 mg、Z213-03 試験の本剤群 929.4 mg であった。選択した総投与鉄量 1,500 mg では、Z213-02 試験の本剤群 1,485.2 mg、含糖酸化鉄群 1,414.0 mg、Z213-03 試験の本剤群で 1425.0 mg あった。

Z213-02 試験および Z213-03 試験における投与遵守状況を表 2.7.3.3-6 に示した。

治験薬投与回数は、選択した総投与鉄量が 1,000 mg の被験者では、本剤群の多くが 2 回（96.4%）であったのに対し、含糖酸化鉄群の多くが 6～10 回（91.2%）であった。選択した総投与鉄量が 1,500 mg の被験者では、本剤群の多くが 3 回（96.1%）であったのに対し、含糖酸化鉄群の多くでは 11～15 回（81.2%）であった。

治験薬の投与割合が 80%を超えた症例の治験薬投与期間の平均値は、選択した総投与鉄量 1,000 mg では本剤群 9.0 日、含糖酸化鉄群 37.2 日、選択した総投与鉄量 1,500 mg では本剤群 17.7 日、含糖酸化鉄群 40.2 日であった。

表 2.7.3.3-4.　Z213-02 試験での累積投与鉄量 (FAS)

Selected total iron dose at Day 1	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Cumulative iron dose for actual administration (mg)						Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	
1,000 mg	Z-213	36	36	988.2	62.8	625	1000.0	1000	0
	Saccharated ferric oxide	34	34	980.0	63.2	720	1000.0	1000	0
1,500 mg	Z-213	83	83	1485.2	80.6	1000	1500.0	1500	0
	Saccharated ferric oxide	85	85	1414.0	179.6	600	1500.0	1500	0
Total	Z-213	119	119	1334.8	241.3	625	1500.0	1500	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	1290.0	250.7	600	1440.0	1500	0

表 2.7.3.3-5.　Z213-03 試験での累積投与鉄量 (FAS)

Selected total iron dose on Day 1	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Cumulative iron dose for actual administration (mg)						Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	
1,000 mg	Z-213	19	19	929.4	218.9	159	1000.0	1000	0
1,500 mg		20	20	1425.0	244.7	500	1500.0	1500	0
Total		39	39	1183.6	340.0	159	1000.0	1500	0

表 2.7.3.3-6.　Z213-02 試験および Z213-03 試験における投与遵守状況

Item / Arm		Z-213						Saccharated ferric oxide					
		Selected total iron dose at Day 1						Selected total iron dose at Day 1					
		1,000 mg		1,500 mg		Total		1,000 mg		1,500 mg		Total	
Number of subjects valid for analysis set		55	(%)	103	(%)	158	(%)	34	(%)	85	(%)	119	(%)
Dose frequency	1 time	2	(3.6)	1	(1.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	2 times	53	(96.4)	3	(2.9)	56	(35.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	3 times	0	(0.0)	99	(96.1)	99	(62.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	4 times	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	5 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.8)
	6-10 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	31	(91.2)	8	(9.4)	39	(32.8)
	11-15 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	3	(8.8)	69	(81.2)	72	(60.5)
	16-20 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	7	(8.2)	7	(5.9)
	21 times <=	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proportion of administration	100% <	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	80% < <= 100%	52	(94.5)	99	(96.1)	151	(95.6)	32	(94.1)	74	(87.1)	106	(89.1)
	<= 80%	3	(5.5)	4	(3.9)	7	(4.4)	2	(5.9)	11	(12.9)	13	(10.9)
Dose period (Day)	n	52		99		151		32		74		106	
	Mean	9.0		17.7		14.7		37.2		40.2		39.3	
	SD	2.0		4.7		5.7		8.7		5.4		6.7	
	Max	19		43		43		46		46		46	
	Median	8.0		16.0		15.0		42.5		43.0		43.0	
	Min	8		15		8		16		29		16	
	Missing	0		0		0		0		0		0	

Dose period: The period until the completion of administration among the subjects whose proportion of administration has exceeded 80%

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

Z213-02 試験の主要評価項目である投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量に加え、臨床的に意義のある有効性評価項目として有効割合、正常割合および 12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量、ならびに貯蔵鉄のマーカーとして血清フェリチン値の推移について、Z213-02 試験および Z213-03 試験での本剤群の成績を比較した。本項に記載した以外の有効性評価項目の比較は 2.7.3.6.1 項に示した。

ヘモグロビン最大変化量

Z213-02 試験および Z213-03 試験の投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量について、要約統計量および平均値の 95%信頼区間をそれぞれ表 2.7.3.3-7 および表 2.7.3.3-8 に示した。

本剤群のヘモグロビン最大変化量の平均値 (95%信頼区間) は、Z213-02 試験および Z213-03 試験でそれぞれ 3.93 g/dL (3.71, 4.14) および 3.31 g/dL (2.89, 3.73) であった。

表 2.7.3.3-7.　Z213-02 試験でのヘモグロビン最大変化量 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	Difference of Mean and 95%CI	
Z-213	119	119	3.93	1.19	1.5	3.83	7.7	(3.71 , 4.14)	-0.10	0
Saccharated ferric oxide	119	119	4.03	1.18	1.2	3.83	6.9	(3.82 , 4.24)	(-0.40 , 0.20)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
Difference of Mean = Mean of " Z-213 " - Mean of " Saccharated ferric oxide "

表 2.7.3.3-8.　Z213-03 試験でのヘモグロビン最大変化量 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Z-213	39	39	3.31	1.31	0.4	3.25	6.2	(2.89 , 3.73)	0

Maximum amount of change in hemoglobin
= “Maximum hemoglobin level after the start of administration of the investigational product” – “Baseline hemoglobin level”

有効割合

ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とし、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合について、要約統計量および割合の 95%信頼区間を表 2.7.3.3-9 に示した。

本剤群の有効割合 (95%信頼区間) は、Z213-02 試験および Z213-03 試験でそれぞれ 97.5% (92.9, 99.4) および 84.6% (69.5, 94.1) であった。

表 2.7.3.3-9.　有効割合 (FAS)

	Efficacy proportion based on the amount of change in hemoglobin							
Study No.	Z213-02				Z213-03			
Arm	n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)
Z-213	119	116	3	97.5 (92.9 , 99.4)	39	33	6	84.6 (69.5 , 94.1)
Saccharated ferric oxide	119	116	3	97.5 (92.9 , 99.4)	-	-	-	-

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

正常割合

女性についてはヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合、男性についてはヘモグロビン値が 13.0 g/dL 以上となった場合を正常とし、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大値に基づく正常割合について、要約統計量および割合の 95%信頼区間を表 2.7.3.3-10 に示した。

本剤の正常割合 (95%信頼区間) は、Z213-02 試験および Z213-03 試験でそれぞれ 91.6% (85.1, 95.8) および 76.9% (60.7, 88.8) であった。

表 2.7.3.3-10. 正常割合 (FAS)

	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin							
Study No.	Z213-02				Z213-03			
Arm	n	F: 12.0 g/dL <= F: < 12.0 g/dL		Normal proportion and 95%CI (%)	n	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)
Z-213	119	109	10	91.6 (85.1 , 95.8)	39	30	9	76.9 (60.7 , 88.8)
Saccharated ferric oxide	119	113	6	95.0 (89.4 , 98.1)	-	-	-	-

Normal: Hemoglobin level of 12.0 g/dL or more is normal for females, and a hemoglobin level of 13.0 g/dL or more is normal for males.

12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量

Z213-02 試験および Z213-03 試験の 12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量について、要約統計量、平均値の 95%信頼区間を表 2.7.3.3-11 に示した。

本剤群の 12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量 (95%信頼区間) は、Z213-02 試験および Z213-03 試験でそれぞれ 3.56 g/dL (3.33, 3.80) および 2.84 g/dL (2.30, 3.38) であった。

表 2.7.3.3-11. 12 週時の治療前ヘモグロビン値からの変化量 (FAS)

		Amount of change in hemoglobin (g/dL)		
Study No.		Z213-02		Z213-03
Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Week 12	n	119	116	38
	Mean	3.56	3.71	2.84
	SD	1.32	1.33	1.66
	95%CI for Mean	(3.33 , 3.80)	(3.47 , 3.95)	(2.30 , 3.38)

Amount of change in hemoglobin = Value of hemoglobin at each visit - Value of hemoglobin at baseline

血清フェリチン値の推移

血清フェリチン値について、調査時期別に要約統計量および平均値の 95%信頼区間を表 2.7.3.3-12 に示した。

本剤群の血清フェリチンの平均値は、Z213-02 試験および Z213-03 試験で同様の推移を示した。Z213-02 試験のベースラインでは 4.309 ng/mL、Z213-03 試験のベースラインでは 11.881 ng/mL であった。2 週時に最大となり、Z213-02 試験の本剤群で 359.30 ng/mL、Z213-03 試験の本剤群では 417.56 ng/mL であった。その後徐々に低下し、12 週時には Z213-02 試験の本剤群でおよび Z213-03 試験でそれぞれ 80.30 ng/mL および 84.59 ng/mL であった。

表 2.7.3.3-12.　血清フェリチン値の推移 (FAS)

Item	Study No.		Measured value		
			Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Serum ferritin (ng/mL)	Baseline	n	119	119	39
		Mean	4.309	4.453	11.881
		SD	1.227	1.400	24.095
		Max	8.50	8.85	152.80
		Min	1.70	2.10	2.70
		95%CI for Mean	(4.087 , 4.531)	(4.199 , 4.706)	(4.071 , 19.691)
	Week 1	n	117	119	39
		Mean	267.91	80.83	334.76
		SD	102.90	52.12	161.08
		Max	689.0	346.0	748.0
		Min	53.8	14.9	66.5
		95%CI for Mean	(249.07 , 286.75)	(71.38 , 90.29)	(282.55 , 386.97)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	359.30	130.45	417.56
		SD	138.22	70.51	226.12
		Max	735.0	389.0	980.0
		Min	72.0	34.3	50.3
		95%CI for Mean	(334.21 , 384.38)	(117.65 , 143.24)	(343.24 , 491.88)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	286.31	185.97	265.11
		SD	152.73	93.20	223.84
		Max	794.0	503.0	1020.0
		Min	38.0	37.1	15.0
		95%CI for Mean	(258.47 , 314.15)	(169.06 , 202.89)	(191.54 , 338.68)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	186.37	219.47	152.69
		SD	137.39	124.20	130.76
		Max	1160.0	625.0	528.0
		Min	16.4	21.3	7.8
		95%CI for Mean	(161.33 , 211.41)	(196.83 , 242.11)	(109.72 , 195.67)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	122.23	134.81	128.00
		SD	81.25	84.30	170.47
		Max	479.0	432.0	978.0
		Min	5.6	13.6	8.1
		95%CI for Mean	(107.49 , 136.98)	(119.51 , 150.11)	(71.97 , 184.02)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	80.30	94.17	84.59
		SD	72.67	79.42	110.64
		Max	434.0	494.0	572.0
		Min	3.7	5.6	4.1
		95%CI for Mean	(67.11 , 93.49)	(79.57 , 108.77)	(48.22 , 120.95)

Baseline: The mean of measurement values at the following time points: screening 1 and Day 1 in Z213-02, screening and Day 1 in Z213-03

投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量、有効割合、正常割合、および 12 週時のヘモグロビン変化量は、Z213-02 試験の本剤群の成績は Z213-03 試験の成績と比較して、いずれの評価項目においても良好であった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

Z213-02 試験における部分集団の検討では、表 2.7.3.3-13 に示す部分集団別に、ヘモグロビン最大変化量について要約統計量、および平均値の 95%信頼区間を示した（表 2.7.3.3-14）。有効割合および正常割合については 2.7.3.6.2 項に示した。

同様に、Z213-03 試験における部分集団の検討では、表 2.7.3.3-15 に示す部分集団別に、ヘモグロビン最大変化量について要約統計量、および平均値の 95%信頼区間を示した（表 2.7.3.3-16）。有効割合および正常割合については 2.7.3.6.3 項に示した。

性別で見ると、ヘモグロビン最大変化量（95%信頼区間）は、全例女性である Z213-02 試験で 3.93 g/dL (3.71, 4.14)、Z213-03 試験の女性で 2.64 g/dL (1.15, 4.12)、男性で 3.39 g/dL (2.93, 3.84) であった。Z213-03 試験の女性でヘモグロビン最大変化量が小さかったが、被験者が 4 例で範囲が大きかった点を考慮すると、性別における顕著な差はなかったと考えられる。

年齢で見ると、Z213-03 試験で、高齢者を含む 60 歳以上のヘモグロビン最大変化量（95%信頼区間）は 3.69 g/dL (2.94, 4.44) であり、20 歳未満の 3.65 g/dL および 20 歳以上 60 歳未満の 3.05 g/dL (2.50, 3.59) と比較して同様または高かった。Z213-02 試験の 3.93 g/dL (3.71, 4.14) とも同様であった。よって、年齢による顕著な差も認められなかった。

「ヘモグロビン値（ベースライン）」では、両試験共に、ベースラインのヘモグロビン値が低いほど、また「投与開始日に選択した総投与鉄量」では選択した総投与鉄量が多いほど、ヘモグロビン最大変化量は大きかった。ただし、ベースラインのヘモグロビンが 10 g/dL 以上および選択された総投与鉄量が 1,000 mg の部分集団の正常割合は、Z213-02 試験でそれぞれ 97.0%および 97.2%、Z213-03 試験でそれぞれ 91.3%および 84.2%であり、十分な臨床効果が認められている。

鉄欠乏性貧血の原因疾患で見ると、Z213-03 試験の「消化管出血」（なし (29/39 例) が 3.06 g/dL (2.60, 3.52)、あり (10/39 例) が 4.04 g/dL (3.07, 5.00) ）、「吸収不良症候群」（なし (35/39 例) が 3.36 g/dL (2.90, 3.82)、あり (4/39 例) が 2.85 g/dL (1.44, 4.26) ）、「炎症性腸疾患」（なし (12/39 例) が 3.79 g/dL (2.90, 4.68)、あり (27/39 例) が 3.10 g/dL (2.61, 3.58) ）にヘモグロビン最大変化量で 0.5 g/dL 以上の差があった。ただし、ヘモグロビン最大変化量の小さかったいずれの部分集団においても、ヘモグロビン最大変化量の平均は 2.0 g/dL 以上であった。

Z213-03 試験での部分集団解析では、上記に加え「消化器障害に対する治療薬剤の有無」では治療薬剤なしで、「炎症の有無」では炎症なしで、ヘモグロビン最大変化量が大きかった。

表 2.7.3.3-13.　人口統計学的および他の基準値の特性の評価項目のカテゴリ (Z213-02 試験)

Item	Subgroup
Hemoglobin (baseline)	< 8.0 g/dL / 8.0 g/dL <=, < 10.0 g/dL / 10.0 g/dL <=
Body weight (administration initiation day)	< 40 kg / 40 kg <=, < 50 kg / 50 kg <=, < 60 kg / 60 kg <=, < 70 kg / 70 kg <=
	< 70 kg / 70 kg <=
Hemoglobin (baseline) x Body weight (administration initiation day)	< 8.0 g/dL x < 70 kg / < 8.0 g/dL x 70 kg <= / 8.0 g/dL <=, < 10.0 g/dL x < 70 kg / 8.0 g/dL <=, < 10.0 g/dL x 70 kg <= / 10.0 g/dL <= x < 70 kg / 10.0 g/dL <= x 70 kg <=
Age (day of obtaining consent)	< 20 years / 20 years <=, < 30 years / 30 years <=, < 40years / 40 years <=, < 50 years / 50 years <=
BMI (administration initiation day)	< 18.5 / 18.5 <=, < 25.0 / 25.0 <=
Comorbidities	No / Yes
Use of drugs for comorbidity treatment	No / Yes
Implementation of therapies for comorbidity treatment	No / Yes
Cause of hypermenorrhea (Uterine myoma)	No / Yes
Cause of hypermenorrhea (Uterine adenomyosis)	No / Yes
Cause of hypermenorrhea (Endometrial hyperplasia)	No / Yes
Cause of hypermenorrhea (Endometrial polyp)	No / Yes
Cause of hypermenorrhea (Blood coagulation disorder)	No / Yes
Cause of hypermenorrhea (Other)	No / Yes
Use of hypermenorrhea treatment drug	No / Yes
Surgical treatment known to affect the menstrual blood volume	No / Yes
Selected total iron dose at administration initiation day	1,000 mg / 1,500 mg

表 2.7.3.3-14.　背景因子別のヘモグロビン最大変化量 (FAS、Z213-02 試験)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	Difference of Mean and 95%CI	
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL	Z-213	18	18	5.46	1.06	3.7	5.42	7.7	-0.10	0
		Saccharated ferric oxide	18	18	5.55	0.71	3.8	5.58	6.9	(-0.70 , 0.51)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL	Z-213	68	68	4.01	0.90	2.2	4.03	6.0	-0.19	0
		Saccharated ferric oxide	64	64	4.19	0.88	2.4	4.12	6.0	(-0.49 , 0.11)	0
	10.0 g/dL <=	Z-213	33	33	2.93	0.77	1.5	2.97	4.6	-0.07	0
		Saccharated ferric oxide	37	37	3.00	0.84	1.2	3.00	4.8	(-0.45 , 0.31)	0
Body weight 1 (Day 1)	< 40 kg	Z-213	0	0	-	-	-	-	-	-	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	3.20	-	3.2	3.20	3.2	(- , -)	0
	40 kg <= < 50 kg	Z-213	32	32	3.76	1.18	1.5	3.68	6.0	-0.26	0
		Saccharated ferric oxide	40	40	4.02	1.20	1.2	3.83	6.0	(-0.82 , 0.30)	0
	50 kg <= < 60 kg	Z-213	52	52	3.98	1.09	1.9	3.87	6.5	0.04	0
		Saccharated ferric oxide	48	48	3.94	1.23	1.4	3.77	6.2	(-0.42 , 0.49)	0
	60 kg <= < 70 kg	Z-213	28	28	3.85	1.39	2.0	3.38	7.7	-0.46	0
		Saccharated ferric oxide	24	24	4.31	1.16	2.6	4.10	6.9	(-1.17 , 0.26)	0
	70 kg <=	Z-213	7	7	4.60	1.15	2.7	4.93	6.1	0.78	0
		Saccharated ferric oxide	6	6	3.83	0.87	2.1	4.07	4.5	(-0.48 , 2.04)	0
Body weight 2 (Day 1)	< 70 kg	Z-213	112	112	3.88	1.19	1.5	3.72	7.7	-0.16	0
		Saccharated ferric oxide	113	113	4.04	1.20	1.2	3.83	6.9	(-0.46 , 0.15)	0
	70 kg <=	Z-213	7	7	4.60	1.15	2.7	4.93	6.1	0.78	0
		Saccharated ferric oxide	6	6	3.83	0.87	2.1	4.07	4.5	(-0.48 , 2.04)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
Difference of Mean = Mean of " Z-213 " - Mean of " Saccharated ferric oxide "

表 2.7.3.3-14.　背景因子別のヘモグロビン最大変化量 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)						Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	Difference of Mean and 95%CI	
Hemoglobin (Baseline) × Body weight (Day 1)	< 8.0 g/dL × < 70 kg	Z-213	16	16	5.49	1.07	3.7	5.42	7.7	-0.16	0
		Saccharated ferric oxide	17	17	5.65	0.58	4.8	5.80	6.9	(-0.77 , 0.44)	0
	< 8.0 g/dL × 70 kg <=	Z-213	2	2	5.18	1.30	4.3	5.18	6.1	1.35	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	3.83	-	3.8	3.83	3.8	(-18.82 , 21.52)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × < 70 kg	Z-213	64	64	3.97	0.87	2.2	3.93	6.0	-0.21	0
		Saccharated ferric oxide	62	62	4.18	0.89	2.4	4.00	6.0	(-0.52 , 0.09)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × 70 kg <=	Z-213	4	4	4.54	1.26	2.7	5.07	5.4	0.11	0
		Saccharated ferric oxide	2	2	4.43	0.14	4.3	4.43	4.5	(-2.52 , 2.74)	0
	10.0 g/dL <= × < 70 kg	Z-213	32	32	2.90	0.77	1.5	2.93	4.6	-0.06	0
		Saccharated ferric oxide	34	34	2.96	0.82	1.2	2.97	4.8	(-0.45 , 0.32)	0
	10.0 g/dL <= × 70 kg <=	Z-213	1	1	3.70	-	3.7	3.70	3.7	0.28	0
		Saccharated ferric oxide	3	3	3.42	1.12	2.1	3.97	4.2	(-5.29 , 5.84)	0
Age	< 20 years	Z-213	0	0	-	-	-	-	-	-	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	2.30	-	2.3	2.30	2.3	(- , -)	0
	20 years <= < 30 years	Z-213	10	10	3.40	1.43	1.5	3.30	6.5	-1.14	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	4.54	1.47	3.0	3.87	6.4	(-2.84 , 0.57)	0
	30 years <= < 40years	Z-213	26	26	3.58	1.07	1.5	3.47	5.4	-0.27	0
		Saccharated ferric oxide	24	24	3.86	1.04	2.2	3.72	5.9	(-0.87 , 0.32)	0
	40 years <= < 50 years	Z-213	83	83	4.10	1.17	2.0	4.10	7.7	0.03	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	4.07	1.20	1.2	3.93	6.9	(-0.32 , 0.38)	0
	50 years <=	Z-213	0	0	-	-	-	-	-	-	0
		Saccharated ferric oxide	0	0	-	-	-	-	-	(- , -)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
Difference of Mean = Mean of " Z-213 " - Mean of " Saccharated ferric oxide "

表 2.7.3.3-14.　背景因子別のヘモグロビン最大変化量 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	Difference of Mean and 95%CI	
BMI	< 18.5	Z-213	17	17	3.37	1.21	1.5	3.30	5.5	-0.44	0
		Saccharated ferric oxide	16	16	3.81	1.27	1.2	3.77	5.8	(-1.32 , 0.43)	0
	18.5 <= < 25.0	Z-213	86	86	4.00	1.13	1.9	4.03	7.7	-0.07	0
		Saccharated ferric oxide	83	83	4.07	1.18	1.3	3.87	6.2	(-0.41 , 0.28)	0
	25.0 <=	Z-213	16	16	4.11	1.41	2.0	3.78	7.4	0.08	0
		Saccharated ferric oxide	20	20	4.03	1.17	2.1	3.85	6.9	(-0.79 , 0.94)	0
Comorbidity	No	Z-213	58	58	3.88	1.34	1.5	3.57	7.7	-0.18	0
		Saccharated ferric oxide	58	58	4.05	1.23	1.4	3.82	6.4	(-0.65 , 0.29)	0
	Yes	Z-213	61	61	3.97	1.04	2.1	3.87	6.0	-0.03	0
		Saccharated ferric oxide	61	61	4.00	1.14	1.2	3.87	6.9	(-0.42 , 0.36)	0
Use of drug for comorbidity treatment	No	Z-213	88	88	3.87	1.25	1.5	3.72	7.7	-0.17	0
		Saccharated ferric oxide	84	84	4.04	1.22	1.3	3.88	6.9	(-0.54 , 0.19)	0
	Yes	Z-213	31	31	4.10	1.02	2.1	4.43	6.0	0.09	0
		Saccharated ferric oxide	35	35	4.00	1.10	1.2	3.80	6.1	(-0.43 , 0.61)	0
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No	Z-213	117	117	3.93	1.20	1.5	3.83	7.7	-0.09	0
		Saccharated ferric oxide	116	116	4.02	1.20	1.2	3.83	6.9	(-0.39 , 0.22)	0
	Yes	Z-213	2	2	3.53	1.13	2.7	3.53	4.3	-0.79	0
		Saccharated ferric oxide	3	3	4.32	0.15	4.2	4.33	4.5	(-2.71 , 1.14)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
Difference of Mean = Mean of " Z-213 " - Mean of " Saccharated ferric oxide "

表 2.7.3.3-14.　背景因子別のヘモグロビン最大変化量 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)						Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	Difference of Mean and 95%CI	
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine myoma)	No	Z-213	66	66	3.91	1.23	1.5	3.85	7.4	-0.13	0
		Saccharated ferric oxide	69	69	4.04	1.21	1.2	3.87	6.4	(-0.54 , 0.28)	0
	Yes	Z-213	53	53	3.94	1.16	2.1	3.70	7.7	-0.06	0
		Saccharated ferric oxide	50	50	4.01	1.15	1.3	3.83	6.9	(-0.51 , 0.38)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine adenomyosis)	No	Z-213	87	87	3.95	1.21	1.5	3.83	7.7	-0.11	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	4.07	1.16	1.2	3.97	6.9	(-0.46 , 0.23)	0
	Yes	Z-213	32	32	3.85	1.16	1.5	3.68	6.1	-0.06	0
		Saccharated ferric oxide	30	30	3.91	1.25	1.3	3.73	6.4	(-0.67 , 0.55)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial hyperplasia)	No	Z-213	119	119	3.93	1.19	1.5	3.83	7.7	-0.08	0
		Saccharated ferric oxide	114	114	4.01	1.20	1.2	3.83	6.9	(-0.39 , 0.22)	0
	Yes	Z-213	0	0	-	-	-	-	-	-	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	4.42	0.75	3.8	3.97	5.5	(- , -)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial polyp)	No	Z-213	115	115	3.91	1.20	1.5	3.73	7.7	-0.07	0
		Saccharated ferric oxide	114	114	3.98	1.17	1.2	3.83	6.9	(-0.38 , 0.23)	0
	Yes	Z-213	4	4	4.35	1.03	3.4	4.12	5.8	-0.68	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	5.03	0.94	3.7	5.30	6.2	(-2.23 , 0.86)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Blood coagulation disorder)	No	Z-213	119	119	3.93	1.19	1.5	3.83	7.7	-0.10	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	4.03	1.18	1.2	3.83	6.9	(-0.40 , 0.20)	0
	Yes	Z-213	0	0	-	-	-	-	-	-	0
		Saccharated ferric oxide	0	0	-	-	-	-	-	(- , -)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
Difference of Mean = Mean of " Z-213 " - Mean of " Saccharated ferric oxide "

表 2.7.3.3-14.　背景因子別のヘモグロビン最大変化量 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)						Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	Difference of Mean and 95%CI	
Causative disease of hypermenorrhea (Other)	No	Z-213	80	80	3.96	1.16	1.5	3.83	7.7	-0.18	0
		Saccharated ferric oxide	75	75	4.15	1.17	1.3	3.90	6.9	(-0.55 , 0.18)	0
	Yes	Z-213	39	39	3.85	1.27	1.5	3.73	7.4	0.03	0
		Saccharated ferric oxide	44	44	3.83	1.18	1.2	3.80	6.0	(-0.51 , 0.56)	0
Use of hypermenorrhea treatment drug	No	Z-213	92	92	3.94	1.24	1.5	3.78	7.7	-0.07	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	4.01	1.22	1.2	3.83	6.9	(-0.42 , 0.29)	0
	Yes	Z-213	27	27	3.87	1.03	2.3	3.83	5.8	-0.21	0
		Saccharated ferric oxide	30	30	4.09	1.07	2.2	3.83	6.4	(-0.77 , 0.34)	0
Surgical treatment known to affect the menstrual blood volume	No	Z-213	111	111	3.93	1.21	1.5	3.83	7.7	-0.08	0
		Saccharated ferric oxide	109	109	4.00	1.18	1.2	3.83	6.4	(-0.39 , 0.24)	0
	Yes	Z-213	8	8	3.92	1.01	2.9	3.78	5.5	-0.39	0
		Saccharated ferric oxide	10	10	4.31	1.28	2.4	4.07	6.9	(-1.55 , 0.78)	0
Selected total iron dose at Day 1	1,000 mg	Z-213	36	36	2.92	0.73	1.5	2.93	4.6	-0.07	0
		Saccharated ferric oxide	34	34	2.99	0.82	1.2	3.03	4.8	(-0.43 , 0.30)	0
	1,500 mg	Z-213	83	83	4.36	1.09	2.2	4.33	7.7	-0.08	0
		Saccharated ferric oxide	85	85	4.44	1.04	2.1	4.43	6.9	(-0.40 , 0.24)	0

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
Difference of Mean = Mean of " Z-213 " - Mean of " Saccharated ferric oxide "

表 2.7.3.3-15.　部分集団の構成 (Z213-03 試験)

Item	Subgroup
Sex	Female / Male
Hemoglobin (baseline)	< 8.0 g/dL / 8.0 g/dL <=, < 10.0 g/dL / 10.0 g/dL <=
Body weight (administration initiation day)	< 70 kg / 70 kg <=
Age	< 20 years / 20 years <=, < 60 years / 60 years <=
BMI	< 18.5 / 18.5 <=, < 25.0 / 25.0 <=
Comorbidities	No / Yes
Use of drugs for comorbidity treatment	No / Yes
Implementation of therapies for comorbidity treatment	No / Yes
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Gastrointestinal bleeding[*1])	No / Yes
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Malabsorption syndrome [*2])	No / Yes
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Inflammatory bowel disease[*3])	No / Yes
Use of digestive system disorders treatment drugs	No / Yes
Presence or absence of inflammation[*4] (presence or absence of abnormally high CRP)	No / Yes
Selected total iron dose at administration initiation day	1,000 mg / 1,500 mg

表 2.7.3.3-16.　背景因子別のヘモグロビン最大変化量 (FAS、Z213-03 試験)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)						Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Sex	Female	Z-213	4	4	2.64	0.93	1.7	2.65	3.6	(1.15 , 4.12)	0
	Male		35	35	3.39	1.34	0.4	3.25	6.2	(2.93 , 3.84)	0
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL	Z-213	1	1	4.45	-	4.5	4.45	4.5	(- , -)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL		15	15	3.98	1.27	2.3	3.80	6.2	(3.28 , 4.68)	0
	10.0 g/dL <=		23	23	2.82	1.15	0.4	2.80	5.3	(2.33 , 3.32)	0
Body weight (Day 1)	< 70 kg	Z-213	30	30	3.26	1.25	0.4	3.25	6.2	(2.80 , 3.73)	0
	70 kg <=		9	9	3.47	1.56	1.1	3.15	5.9	(2.27 , 4.66)	0
Age	< 20 years	Z-213	1	1	3.65	-	3.7	3.65	3.7	(- , -)	0
	20 years <= < 60 years		23	23	3.05	1.27	0.4	3.00	6.2	(2.50 , 3.59)	0
	60 years <=		15	15	3.69	1.36	1.7	3.65	5.9	(2.94 , 4.44)	0
BMI	< 18.5	Z-213	4	4	2.73	0.92	1.7	2.68	3.9	(1.27 , 4.18)	0
	18.5 <= < 25.0		26	26	3.35	1.29	0.4	3.35	6.2	(2.83 , 3.86)	0
	25.0 <=		9	9	3.47	1.56	1.1	3.15	5.9	(2.27 , 4.66)	0
Comorbidity	No	Z-213	11	11	2.87	1.49	0.4	2.65	6.2	(1.87 , 3.87)	0
	Yes		28	28	3.48	1.22	1.1	3.53	5.9	(3.01 , 3.95)	0
Use of drug for comorbidity treatment	No	Z-213	16	16	3.05	1.32	0.4	3.00	6.2	(2.35 , 3.74)	0
	Yes		23	23	3.49	1.31	1.1	3.45	5.9	(2.93 , 4.05)	0

Maximum amount of change in hemoglobin
= “Maximum hemoglobin level after the start of administration of the investigational product” – “Baseline hemoglobin level”

表 2.7.3.3-16.　背景因子別のヘモグロビン最大変化量 (FAS、Z213-03 試験) (続き)

Subgroup	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No — Z-213	37	37	3.30	1.28	0.4	3.25	6.2	(2.88 , 3.72)	0
	Yes — Z-213	2	2	3.53	2.51	1.8	3.53	5.3	(-19.02 , 26.07)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Gastrointestinal bleeding)	No — Z-213	29	29	3.06	1.22	0.4	3.00	6.2	(2.60 , 3.52)	0
	Yes — Z-213	10	10	4.04	1.35	1.8	3.85	5.9	(3.07 , 5.00)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Malabsorption syndrome)	No — Z-213	35	35	3.36	1.35	0.4	3.25	6.2	(2.90 , 3.82)	0
	Yes — Z-213	4	4	2.85	0.89	1.7	3.08	3.6	(1.44 , 4.26)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Inflammatory bowel disease)	No — Z-213	12	12	3.79	1.41	1.7	3.63	5.9	(2.90 , 4.68)	0
	Yes — Z-213	27	27	3.10	1.24	0.4	3.00	6.2	(2.61 , 3.58)	0
Use of digestive system disorders treatment drug	No — Z-213	9	9	4.12	1.36	1.8	3.65	5.9	(3.08 , 5.16)	0
	Yes — Z-213	30	30	3.07	1.22	0.4	3.00	6.2	(2.62 , 3.52)	0
Presence or absence of inflammation (Presence or absence of abnormally high CRP)	No — Z-213	31	31	3.52	1.17	1.6	3.45	6.2	(3.10 , 3.95)	0
	Yes — Z-213	8	8	2.49	1.58	0.4	2.28	5.3	(1.18 , 3.81)	0
Selected total iron dose on Day 1	1,000 mg — Z-213	19	19	2.92	1.22	0.4	2.65	5.9	(2.34 , 3.51)	0
	1,500 mg — Z-213	20	20	3.68	1.32	1.1	3.70	6.2	(3.07 , 4.29)	0

Maximum amount of change in hemoglobin
= “Maximum hemoglobin level after the start of administration of the investigational product” – “Baseline hemoglobin level”
Gastrointestinal bleeding : Correspond to any of gastric ulcer, duodenal ulcer, hyperplastic polyp, bleeding from colon diverticulum, internal hemorrhoid, external hemorrhoid, small intestinal erosion
Malabsorption syndrome : Correspond to any of *H.pylori* infection, short-bowel syndrome, post-gastrectomy syndrome, atrophic gastritis
Inflammatory bowel disease : Correspond to any of Crohn’s disease, ulcerative colitis
Presence of inflammation: CRP level at the time of screening or administration initiation day exceeds the upper limit of the central laboratory standard.

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本邦の鉄欠乏性貧血の静注鉄剤による鉄補充療法では、鉄過剰に陥らないように総投与鉄量を計算し投与することが必要であるとされる[1)]。本申請での推奨用法・用量は、鉄過剰に陥らず貧血改善を達成するのに適した総投与鉄量、および総投与鉄量まで安全かつ少ない投与回数で到達し得る単回投与鉄量を提供する。

本邦で実施した第 Ib 相臨床薬理試験（Z213-01 試験）において、本剤の単回投与鉄量 100 ~ 1,000 mg の範囲の静脈内投与は、AUC では高用量において用量比例性以上の増加を認めるものの、C_{max} は用量比例性であった（2.7.2.2.1.1.2）。

本邦で実施した第 III 相検証的試験（Z213-02 試験）から、本剤のヘモグロビン最大変化量は、同様に算出した総投与鉄量まで投与した際の含糖酸化鉄（販売名：フェジン静注 40 mg）に対して非劣性であることが検証され、安全性においても特に問題が認められなかった。第 III 相一般臨床試験（Z213-03 試験）では、Z213-02 試験で対象とならなかった男性および高齢者に対する効果および安全性が確認され、性差および高齢者における用量調節が不要であることが示された（2.7.3.3）。

以上のことから、本邦の鉄欠乏性貧血患者に対し本剤を投与する場合の、推奨用法・用量は、以下のとおり、患者の治療開始前のヘモグロビン値と体重から決定される総投与鉄量（1,000 mg または 1,500 mg）まで、単回投与鉄量として 500 mg を投与することとした。

推奨用法・用量

「ヘモグロビン値 10 g/dL 以上」かつ「体重 70 kg 未満」の場合は、総投与鉄量 1,000 mg に達するまで、週に 1 回 1 バイアル（鉄として 500 mg）を静脈内に投与する。それ以外の場合は、総投与鉄量 1,500 mg に達するまで、週に 1 回 1 バイアル（鉄として 500 mg）を静脈内に投与する。ただし、体重 35 kg 未満の場合は、1 バイアル（鉄として 500 mg）を 1 回のみ点滴静脈注射する。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤による鉄欠乏性貧血の治療は、貧血の改善および枯渇した貯蔵鉄の補充を目的としており、算出した総投与鉄量を投与することで治療を完結する。よって、長期投与試験は実施していない。

なお、本邦で実施した第 III 相試験で、投与割合が 80%を超えた症例での本剤の投与期間の平均が 14.7 日であった。一方、投与開始後 12 週時におけるヘモグロビンの平均値±標準偏差は、Z213-02 試験および Z213-03 試験でそれぞれ 12.76±1.23 g/dL および 13.18±1.89 g/dL であったことから、少なくとも投与完了後 10 週間まで貧血改善の効果が持続した。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 その他の有効性評価項目の比較

1) ヘモグロビンの推移

(1) ヘモグロビン値の推移

ヘモグロビン値について、調査時期別に要約統計量および平均値の 95%信頼区間を表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.6-1. ヘモグロビン値の推移 (FAS)

		Value of hemoglobin (g/dL)		
Study No.		Z213-02		Z213-03
Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Screening	n	119	119	39
	Mean	9.30	9.30	10.45
	SD	1.18	1.10	1.26
	95%CI for Mean	(9.09 , 9.51)	(9.11 , 9.50)	(10.04 , 10.85)
Screening 2	n	119	119	–
	Mean	9.24	9.29	
	SD	1.16	1.07	
	95%CI for Mean	(9.04 , 9.45)	(9.10 , 9.48)	
Day 1	n	119	119	39
	Mean	9.05	9.17	10.34
	SD	1.18	1.15	1.32
	95%CI for Mean	(8.84 , 9.26)	(8.96 , 9.37)	(9.92 , 10.76)

Screening: Display as screening 1 in Z213-02, screening in Z213-03

表 2.7.3.6-1.　ヘモグロビン値の推移 (FAS)(続き)

		Value of hemoglobin (g/dL)		
Study No.		Z213-02		Z213-03
Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Baseline	n	119	119	39
	Mean	9.198	9.253	10.392
	SD	1.148	1.076	1.267
	95%CI for Mean	(8.990 , 9.406)	(9.058 , 9.448)	(9.982 , 10.803)
Week 1	n	116	119	39
	Mean	9.97	9.85	11.03
	SD	1.00	1.08	1.09
	95%CI for Mean	(9.79 , 10.15)	(9.66 , 10.04)	(10.69 , 11.38)
Week 2	n	119	119	38
	Mean	10.98	10.64	11.82
	SD	0.87	0.86	1.00
	95%CI for Mean	(10.83 , 11.13)	(10.49 , 10.80)	(11.50 , 12.15)
Week 4	n	118	119	38
	Mean	11.87	11.59	12.82
	SD	0.86	0.81	1.11
	95%CI for Mean	(11.71 , 12.02)	(11.44 , 11.73)	(12.46 , 13.18)
Week 6	n	118	118	38
	Mean	12.60	12.50	13.19
	SD	0.92	0.83	1.12
	95%CI for Mean	(12.44 , 12.77)	(12.35 , 12.65)	(12.82 , 13.55)
Week 8	n	119	119	38
	Mean	12.64	12.93	13.19
	SD	1.04	0.82	1.39
	95%CI for Mean	(12.45 , 12.82)	(12.79 , 13.08)	(12.74 , 13.64)
Week 12	n	119	116	38
	Mean	12.76	12.99	13.18
	SD	1.23	1.08	1.89
	95%CI for Mean	(12.54 , 12.98)	(12.79 , 13.18)	(12.56 , 13.80)
Maximum	n	119	119	39
	Mean	13.12	13.28	13.70
	SD	0.82	0.80	1.24
	95%CI for Mean	(12.98 , 13.27)	(13.14 , 13.42)	(13.31 , 14.10)

Baseline: The mean of measurement values at the following time points: screening 1, screening 2, and Day 1 in Z213-02, screening and Day 1 in Z213-03

(2) ヘモグロビン変化量の推移

ヘモグロビン変化量について、調査時期別に要約統計量および平均値の 95%信頼区間を表 2.7.3.6-2 に示した。

表 2.7.3.6-2. ヘモグロビン変化量の推移 (FAS)

		Amount of change in hemoglobin (g/dL)		
Study No.		Z213-02		Z213-03
Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Week 1	n	116	119	39
	Mean	0.78	0.60	0.64
	SD	0.64	0.47	0.55
	95%CI for Mean	(0.67 , 0.90)	(0.52 , 0.68)	(0.47 , 0.81)
Week 2	n	119	119	38
	Mean	1.78	1.39	1.48
	SD	0.83	0.68	0.71
	95%CI for Mean	(1.64 , 1.93)	(1.27 , 1.51)	(1.25 , 1.71)
Week 4	n	118	119	38
	Mean	2.68	2.33	2.48
	SD	1.10	0.97	1.12
	95%CI for Mean	(2.48 , 2.87)	(2.16 , 2.50)	(2.12 , 2.84)
Week 6	n	118	118	38
	Mean	3.40	3.24	2.84
	SD	1.26	1.20	1.03
	95%CI for Mean	(3.18 , 3.62)	(3.03 , 3.45)	(2.51 , 3.18)
Week 8	n	119	119	38
	Mean	3.44	3.68	2.85
	SD	1.20	1.17	1.24
	95%CI for Mean	(3.23 , 3.65)	(3.47 , 3.89)	(2.44 , 3.25)
Week 12	n	119	116	38
	Mean	3.56	3.71	2.84
	SD	1.32	1.33	1.66
	95%CI for Mean	(3.33 , 3.80)	(3.47 , 3.95)	(2.30 , 3.38)
Maximum	n	119	119	39
	Mean	3.93	4.03	3.31
	SD	1.19	1.18	1.31
	95%CI for Mean	(3.71 , 4.14)	(3.82 , 4.24)	(2.89 , 3.73)

Amount of change in hemoglobin = Value of hemoglobin at each visit - Value of hemoglobin at baseline

2) 有効割合の推移

ヘモグロビン変化量に基づく有効割合について、調査時期別に要約統計量および割合の95%信頼区間を表 2.7.3.6-3 に示した。

表 2.7.3.6-3. ヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移 (FAS)

		Efficacy proportion based on the amount of change in hemoglobin		
Study No.		Z213-02		Z213-03
Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Week 1	n	116	119	39
	Effective	3	0	0
	Ineffective	113	119	39
	Efficacy proportion and 95%CI (%)	2.6 (0.6 , 7.3)	0.0 (0.0 , 3.0)	0.0 (0.0 , 9.0)
Week 2	n	119	119	38
	Effective	46	24	12
	Ineffective	73	95	26
	Efficacy proportion and 95%CI (%)	38.7 (29.9 , 48.0)	20.2 (13.4 , 28.5)	31.6 (17.6 , 48.6)
Week 4	n	118	119	38
	Effective	83	74	25
	Ineffective	35	45	13
	Efficacy proportion and 95%CI (%)	70.3 (61.3 , 78.3)	62.2 (52.9 , 70.9)	65.8 (48.7 , 80.3)
Week 6	n	118	118	38
	Effective	102	101	30
	Ineffective	16	17	8
	Efficacy proportion and 95%CI (%)	86.4 (79.0 , 92.0)	85.6 (78.0 , 91.3)	78.9 (62.7 , 90.4)
Week 8	n	119	119	38
	Effective	108	112	29
	Ineffective	11	7	9
	Efficacy proportion and 95%CI (%)	90.8 (84.1 , 95.2)	94.1 (88.3 , 97.6)	76.3 (59.8 , 88.5)
Week 12	n	119	116	38
	Effective	108	107	28
	Ineffective	11	9	10
	Efficacy proportion and 95%CI (%)	90.8 (84.1 , 95.2)	92.2 (85.8 , 96.3)	73.7 (56.9 , 86.5)

Effective: The amount of change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

3) 正常割合の推移

ヘモグロビンの正常割合について、調査時期別に要約統計量および割合の 95%信頼区間を表 2.7.3.6-4 に示した。

表 2.7.3.6-4.　ヘモグロビン値に基づく正常割合の推移 (FAS)

		Normal proportion based on the value of hemoglobin		
Study No.		Z213-02		Z213-03
Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Week 1	n	116	119	39
	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	1	3	1
	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	115	116	38
	Normal proportion and 95%CI (%)	0.9 (0.1 , 4.7)	2.5 (0.6 , 7.1)	2.6 (0.1 , 13.4)
Week 2	n	119	119	38
	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	13	3	8
	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	106	116	30
	Normal proportion and 95%CI (%)	10.9 (6.0 , 17.9)	2.5 (0.6 , 7.1)	21.1 (9.6 , 37.3)
Week 4	n	118	119	38
	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	55	40	22
	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	63	79	16
	Normal proportion and 95%CI (%)	46.6 (37.4 , 56.0)	33.6 (25.3 , 42.8)	57.9 (40.9 , 73.6)
Week 6	n	118	118	38
	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	94	90	25
	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	24	28	13
	Normal proportion and 95%CI (%)	79.7 (71.3 , 86.5)	76.3 (67.6 , 83.6)	65.8 (48.7 , 80.3)
Week 8	n	119	119	38
	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	97	101	26
	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	22	18	12
	Normal proportion and 95%CI (%)	81.5 (73.4 , 88.0)	84.9 (77.2 , 90.7)	68.4 (51.4 , 82.4)
Week 12	n	119	116	38
	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	93	100	26
	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	26	16	12
	Normal proportion and 95%CI (%)	78.2 (69.7 , 85.2)	86.2 (78.6 , 91.9)	68.4 (51.4 , 82.4)

Normal: Hemoglobin level of 12.0 g/dL or more is normal for females, and a hemoglobin level of 13.0 g/dL or more is normal for males.

4) 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移

TSAT、網状赤血球数、MCV の測定値について、調査時期別に要約統計量および平均値の95%信頼区間を示した（ 表 2.7.3.6-5 ~ 表 2.7.3.6-7 ）。

表 2.7.3.6-5. 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（TSAT）（FAS）

			Measured value		
Item	Study No.		Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
TSAT (%)	Screening	n	119	119	39
		Mean	4.92	4.52	6.31
		SD	2.63	2.06	4.40
		95%CI for Mean	(4.45 , 5.39)	(4.15 , 4.89)	(4.89 , 7.73)
	Day 1	n	119	119	39
		Mean	4.53	4.63	7.00
		SD	2.22	2.22	5.32
		95%CI for Mean	(4.13 , 4.93)	(4.23 , 5.02)	(5.28 , 8.72)
	Baseline	n	119	119	39
		Mean	4.725	4.571	6.656
		SD	2.073	1.912	4.328
		95%CI for Mean	(4.349 , 5.101)	(4.224 , 4.918)	(5.254 , 8.059)
	Week 1	n	117	119	39
		Mean	17.72	18.41	18.13
		SD	7.29	21.65	9.17
		95%CI for Mean	(16.40 , 19.05)	(14.49 , 22.34)	(15.17 , 21.10)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	27.20	23.13	22.90
		SD	9.38	17.94	10.37
		95%CI for Mean	(25.50 , 28.90)	(19.87 , 26.38)	(19.50 , 26.31)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	29.15	26.77	24.92
		SD	8.97	14.50	10.25
		95%CI for Mean	(27.52 , 30.78)	(24.15 , 29.40)	(21.55 , 28.28)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	28.73	31.53	24.24
		SD	8.41	13.06	11.56
		95%CI for Mean	(27.20 , 30.26)	(29.16 , 33.91)	(20.44 , 28.03)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	25.11	27.44	20.99
		SD	8.90	9.94	11.01
		95%CI for Mean	(23.50 , 26.72)	(25.64 , 29.24)	(17.38 , 24.61)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	22.18	24.40	20.63
		SD	9.62	10.77	10.27
		95%CI for Mean	(20.44 , 23.92)	(22.43 , 26.38)	(17.26 , 24.00)

Screening: Display as screening 1 in Z213-02, screening in Z213-03

Baseline: The mean of measurement values at the following time points: screening 1 and Day 1 in Z213-02, screening and Day 1 in Z213-03

表 2.7.3.6-6.　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移 (網状赤血球数)
(FAS)

Item	Study No.		Measured value		
			Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Reticulocyte count (‰)	Screening	n	119	119	39
		Mean	12.1	12.0	13.4
		SD	4.1	4.1	5.3
		95%CI for Mean	(11.4 , 12.8)	(11.3 , 12.7)	(11.8 , 15.1)
	Day 1	n	119	119	39
		Mean	12.6	12.1	13.6
		SD	4.8	3.6	5.1
		95%CI for Mean	(11.8 , 13.4)	(11.5 , 12.6)	(12.0 , 15.2)
	Baseline	n	119	119	39
		Mean	12.36	12.00	13.51
		SD	4.16	3.49	4.91
		95%CI for Mean	(11.61 , 13.11)	(11.37 , 12.63)	(11.93 , 15.10)
	Week 1	n	116	119	39
		Mean	34.8	27.2	32.2
		SD	11.4	8.8	14.2
		95%CI for Mean	(32.7 , 36.8)	(25.6 , 28.7)	(27.7 , 36.8)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	27.2	24.2	27.0
		SD	7.6	7.0	9.6
		95%CI for Mean	(25.9 , 28.5)	(22.9 , 25.4)	(23.9 , 30.1)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	19.7	21.3	17.8
		SD	6.7	7.2	8.1
		95%CI for Mean	(18.6 , 20.9)	(20.0 , 22.6)	(15.2 , 20.4)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	11.8	14.8	13.2
		SD	5.2	6.5	7.3
		95%CI for Mean	(10.9 , 12.7)	(13.7 , 15.9)	(10.9 , 15.6)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	11.2	11.9	12.8
		SD	5.2	5.4	7.5
		95%CI for Mean	(10.3 , 12.1)	(11.0 , 12.8)	(10.4 , 15.2)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	10.4	10.3	11.9
		SD	4.7	5.4	5.2
		95%CI for Mean	(9.6 , 11.2)	(9.4 , 11.3)	(10.2 , 13.6)

Screening: Display as screening 1 in Z213-02, screening in Z213-03

Baseline: The mean of measurement values at the following time points: screening 1 and Day 1 in Z213-02, screening and Day 1 in Z213-03

表 2.7.3.6-7.　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（MCV）（FAS）

Item	Study No.		Measured value		
			Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
MCV (fL)	Screening	n	119	119	39
		Mean	71.5	71.1	76.7
		SD	7.2	7.3	9.0
		95%CI for Mean	(70.2 , 72.7)	(69.9 , 72.4)	(73.9 , 79.6)
	Day 1	n	119	119	39
		Mean	70.7	70.8	76.0
		SD	7.3	7.2	9.3
		95%CI for Mean	(69.4 , 71.9)	(69.5 , 72.0)	(73.0 , 79.0)
	Baseline	n	119	119	39
		Mean	71.07	70.95	76.37
		SD	7.20	7.19	9.09
		95%CI for Mean	(69.77 , 72.37)	(69.64 , 72.25)	(73.43 , 79.31)
	Week 1	n	116	119	39
		Mean	73.8	72.9	78.1
		SD	6.1	6.4	8.6
		95%CI for Mean	(72.8 , 74.9)	(71.8 , 74.0)	(75.4 , 80.8)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	77.5	75.9	80.2
		SD	5.3	5.7	8.3
		95%CI for Mean	(76.6 , 78.4)	(74.9 , 76.9)	(77.5 , 82.9)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	81.6	79.9	82.8
		SD	4.7	4.9	8.0
		95%CI for Mean	(80.8 , 82.4)	(79.1 , 80.8)	(80.3 , 85.4)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	83.9	83.2	84.0
		SD	4.0	4.5	7.9
		95%CI for Mean	(83.2 , 84.6)	(82.4 , 83.9)	(81.5 , 86.5)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	85.7	85.4	84.8
		SD	3.9	4.3	7.9
		95%CI for Mean	(85.0 , 86.4)	(84.7 , 86.1)	(82.3 , 87.4)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	87.9	87.9	85.5
		SD	4.1	4.2	7.8
		95%CI for Mean	(87.3 , 88.6)	(87.1 , 88.6)	(83.0 , 88.0)

Screening: Display as screening 1 in Z213-02, screening in Z213-03

Baseline: The mean of measurement values at the following time points: screening 1 and Day 1 in Z213-02, screening and Day 1 in Z213-03

5)　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移

血清フェリチン、TSAT、網状赤血球数、MCV の変化量について、調査時期別に要約統計量および平均値の 95%信頼区間を表 2.7.3.6-8 ~ 表 2.7.3.6-11 に示した。

表 2.7.3.6-8.　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移 (血清フェリチン)
(FAS)

			Amount of change		
Item	Study No.		Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Serum ferritin (ng/mL)	Week 1	n	117	119	39
		Mean	263.60	76.38	322.88
		SD	102.46	51.68	162.74
		Max	683.5	339.8	738.8
		Min	49.7	11.9	61.8
		95%CI for Mean	(244.84 , 282.35)	(67.01 , 85.76)	(270.13 , 375.62)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	354.99	125.99	406.29
		SD	137.91	69.91	230.57
		Max	729.7	382.8	971.0
		Min	68.7	32.0	-20.8
		95%CI for Mean	(329.96 , 380.02)	(113.31 , 138.68)	(330.51 , 482.08)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	282.01	181.52	253.84
		SD	152.70	92.79	226.45
		Max	790.1	495.3	1011.7
		Min	34.4	31.8	-107.2
		95%CI for Mean	(254.18 , 309.85)	(164.68 , 198.36)	(179.41 , 328.27)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	182.06	215.01	141.42
		SD	137.38	123.94	123.09
		Max	1154.7	621.6	500.7
		Min	13.7	16.5	4.2
		95%CI for Mean	(157.02 , 207.10)	(192.42 , 237.60)	(100.97 , 181.88)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	117.92	130.36	116.73
		SD	81.22	83.99	167.70
		Max	475.9	427.4	950.7
		Min	2.9	10.5	1.2
		95%CI for Mean	(103.19 , 132.66)	(115.12 , 145.60)	(61.61 , 171.84)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	75.99	89.69	73.32
		SD	72.71	79.08	109.37
		Max	428.9	489.7	544.7
		Min	0.6	2.2	-62.2
		95%CI for Mean	(62.80 , 89.18)	(75.15 , 104.23)	(37.37 , 109.26)

Amount of change = Measured value at each visit - Measured value at baseline

表 2.7.3.6-9.　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移 (TSAT)　(FAS)

Item	Study No.		Amount of change		
			Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
TSAT (%)	Week 1	n	117	119	39
		Mean	12.99	13.84	11.48
		SD	6.13	21.35	6.82
		95%CI for Mean	(11.88 , 14.11)	(9.97 , 17.71)	(9.27 , 13.68)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	22.48	18.56	16.54
		SD	8.78	17.72	8.26
		95%CI for Mean	(20.89 , 24.06)	(15.34 , 21.77)	(13.83 , 19.25)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	24.46	22.20	18.56
		SD	8.71	14.29	8.88
		95%CI for Mean	(22.88 , 26.04)	(19.61 , 24.79)	(15.64 , 21.47)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	23.99	26.96	17.88
		SD	8.36	13.06	9.50
		95%CI for Mean	(22.47 , 25.50)	(24.59 , 29.34)	(14.76 , 20.99)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	20.39	22.87	14.64
		SD	8.41	9.80	8.56
		95%CI for Mean	(18.86 , 21.91)	(21.10 , 24.65)	(11.83 , 17.44)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	17.45	19.82	14.28
		SD	9.00	10.08	8.51
		95%CI for Mean	(15.82 , 19.08)	(17.97 , 21.67)	(11.48 , 17.07)

Amount of change = Measured value at each visit - Measured value at baseline

表 2.7.3.6-10.　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移 (網状赤血球数)
(FAS)

			Amount of change		
Item	Study No.		Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
Reticulocyte count (‰)	Week 1	n	116	119	39
		Mean	22.4	15.1	18.7
		SD	9.8	7.5	11.2
		95%CI for Mean	(20.6 , 24.1)	(13.8 , 16.5)	(15.1 , 22.3)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	14.9	12.1	13.4
		SD	6.7	5.6	7.6
		95%CI for Mean	(13.7 , 16.0)	(11.2 , 13.1)	(11.0 , 15.9)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	7.4	9.3	4.2
		SD	5.6	6.2	6.0
		95%CI for Mean	(6.4 , 8.3)	(8.2 , 10.4)	(2.3 , 6.1)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	-0.6	2.8	-0.3
		SD	5.0	5.5	4.4
		95%CI for Mean	(-1.4 , 0.3)	(1.8 , 3.7)	(-1.8 , 1.1)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	-1.2	-0.1	-0.8
		SD	4.6	4.4	6.0
		95%CI for Mean	(-2.0 , -0.4)	(-0.8 , 0.7)	(-2.7 , 1.1)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	-1.9	-1.5	-1.7
		SD	4.0	4.7	3.3
		95%CI for Mean	(-2.6 , -1.3)	(-2.4 , -0.7)	(-2.7 , -0.6)

Amount of change = Measured value at each visit - Measured value at baseline

表 2.7.3.6-11.　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の変化量の推移（MCV）（FAS）

			Amount of change		
Item	Study No.		Z213-02		Z213-03
	Visit / Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide	Z-213
MCV (fL)	Week 1	n	116	119	39
		Mean	2.8	1.9	1.7
		SD	2.0	1.5	1.6
		95%CI for Mean	(2.5 , 3.2)	(1.7 , 2.2)	(1.3 , 2.2)
	Week 2	n	119	119	38
		Mean	6.4	4.9	4.1
		SD	2.9	2.4	2.4
		95%CI for Mean	(5.9 , 6.9)	(4.5 , 5.3)	(3.3 , 4.8)
	Week 4	n	118	119	38
		Mean	10.6	9.0	6.7
		SD	4.0	3.7	3.8
		95%CI for Mean	(9.9 , 11.3)	(8.4 , 9.6)	(5.6 , 7.9)
	Week 6	n	118	118	38
		Mean	12.7	12.3	7.9
		SD	4.8	4.8	4.4
		95%CI for Mean	(11.9 , 13.6)	(11.4 , 13.1)	(6.5 , 9.3)
	Week 8	n	119	119	38
		Mean	14.6	14.4	8.7
		SD	5.4	5.3	4.9
		95%CI for Mean	(13.7 , 15.6)	(13.5 , 15.3)	(7.1 , 10.3)
	Week 12	n	119	116	38
		Mean	16.9	17.0	9.4
		SD	6.3	6.0	6.2
		95%CI for Mean	(15.8 , 18.0)	(15.9 , 18.0)	(7.4 , 11.4)

Amount of change = Measured value at each visit - Measured value at baseline

2.7.3.6.2　Z213-02 試験での部分集団における有効割合および正常割合の比較

表 2.7.3.3-13 に示す部分集団別に、有効割合および正常割合について要約統計量、平均値の群間差および群間差の 95%信頼区間をそれぞれ表 2.7.3.6-12 および表 2.7.3.6-13 に示した。

表 2.7.3.6-12.　背景因子別の有効割合 (FAS、Z213-02 試験)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
				n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL	Z-213	18	18	18	0	100.0 (81.5 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	18	18	18	0	100.0 (81.5 , 100.0)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL	Z-213	68	68	68	0	100.0 (94.8 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	64	64	64	0	100.0 (94.4 , 100.0)	0
	10.0 g/dL <=	Z-213	33	33	30	3	90.9 (75.7 , 98.0)	0
		Saccharated ferric oxide	37	37	34	3	91.9 (78.1 , 98.2)	0
Body weight 1 (Day 1)	< 40 kg	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	40 kg <= < 50 kg	Z-213	32	32	30	2	93.8 (79.2 , 99.2)	0
		Saccharated ferric oxide	40	40	38	2	95.0 (83.1 , 99.3)	0
	50 kg <= < 60 kg	Z-213	52	52	51	1	98.1 (89.8 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	48	48	47	1	97.9 (89.0 , 99.9)	0
	60 kg <= < 70 kg	Z-213	28	28	28	0	100.0 (87.7 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	24	24	24	0	100.0 (85.8 , 100.0)	0
	70 kg <=	Z-213	7	7	7	0	100.0 (59.1 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	6	6	6	0	100.0 (54.1 , 100.0)	0
Body weight 2 (Day 1)	< 70 kg	Z-213	112	112	109	3	97.3 (92.4 , 99.4)	0
		Saccharated ferric oxide	113	113	110	3	97.3 (92.5 , 99.4)	0
	70 kg <=	Z-213	7	7	7	0	100.0 (59.1 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	6	6	6	0	100.0 (54.1 , 100.0)	0

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-12.　背景因子別の有効割合 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
				n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Hemoglobin (Baseline) × Body weight (Day 1)	< 8.0 g/dL × < 70 kg	Z-213	16	16	16	0	100.0 (79.5 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	17	17	17	0	100.0 (80.5 , 100.0)	0
	< 8.0 g/dL × 70 kg <=	Z-213	2	2	2	0	100.0 (15.9 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × < 70 kg	Z-213	64	64	64	0	100.0 (94.4 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	62	62	62	0	100.0 (94.3 , 100.0)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × 70 kg <=	Z-213	4	4	4	0	100.0 (39.8 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	2	2	2	0	100.0 (15.9 , 100.0)	0
	10.0 g/dL <= × < 70 kg	Z-213	32	32	29	3	90.6 (75.0 , 98.0)	0
		Saccharated ferric oxide	34	34	31	3	91.2 (76.4 , 98.1)	0
	10.0 g/dL <= × 70 kg <=	Z-213	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	3	3	3	0	100.0 (29.3 , 100.0)	0
Age	< 20 years	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	20 years <= < 30 years	Z-213	10	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.7)	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	5	0	100.0 (47.9 , 100.0)	0
	30 years <= < 40years	Z-213	26	26	24	2	92.3 (74.9 , 99.0)	0
		Saccharated ferric oxide	24	24	24	0	100.0 (85.8 , 100.0)	0
	40 years <= < 50 years	Z-213	83	83	83	0	100.0 (95.7 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	86	3	96.6 (90.5 , 99.2)	0
	50 years <=	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	0	0	0	0	- (- , -)	0

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-12. 背景因子別の有効割合 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
				n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
BMI	< 18.5	Z-213	17	17	15	2	88.2 (63.6 , 98.5)	0
		Saccharated ferric oxide	16	16	15	1	93.8 (69.8 , 99.8)	0
	18.5 <= < 25.0	Z-213	86	86	85	1	98.8 (93.7 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	83	83	81	2	97.6 (91.6 , 99.7)	0
	25.0 <=	Z-213	16	16	16	0	100.0 (79.5 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	20	20	20	0	100.0 (83.2 , 100.0)	0
Comorbidity	No	Z-213	58	58	55	3	94.8 (85.7 , 98.9)	0
		Saccharated ferric oxide	58	58	57	1	98.3 (90.8 , 99.9)	0
	Yes	Z-213	61	61	61	0	100.0 (94.2 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	61	61	59	2	96.7 (88.7 , 99.6)	0
Use of drug for comorbidity treatment	No	Z-213	88	88	85	3	96.6 (90.4 , 99.2)	0
		Saccharated ferric oxide	84	84	82	2	97.6 (91.7 , 99.7)	0
	Yes	Z-213	31	31	31	0	100.0 (88.8 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	35	35	34	1	97.1 (85.1 , 99.9)	0
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No	Z-213	117	117	114	3	97.4 (92.7 , 99.4)	0
		Saccharated ferric oxide	116	116	113	3	97.4 (92.7 , 99.4)	0
	Yes	Z-213	2	2	2	0	100.0 (15.9 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	3	3	3	0	100.0 (29.3 , 100.0)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine myoma)	No	Z-213	66	66	63	3	95.5 (87.3 , 99.0)	0
		Saccharated ferric oxide	69	69	68	1	98.6 (92.2 , 99.9)	0
	Yes	Z-213	53	53	53	0	100.0 (93.3 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	50	50	48	2	96.0 (86.3 , 99.5)	0

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-12.　背景因子別の有効割合 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
				n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine adenomyosis)	No	Z-213	87	87	85	2	97.7 (92.0 , 99.7)	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	87	2	97.8 (92.2 , 99.7)	0
	Yes	Z-213	32	32	31	1	96.9 (83.8 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	30	30	29	1	96.7 (82.8 , 99.9)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial hyperplasia)	No	Z-213	119	119	116	3	97.5 (92.9 , 99.4)	0
		Saccharated ferric oxide	114	114	111	3	97.4 (92.6 , 99.4)	0
	Yes	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	5	0	100.0 (47.9 , 100.0)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial polyp)	No	Z-213	115	115	112	3	97.4 (92.6 , 99.4)	0
		Saccharated ferric oxide	114	114	111	3	97.4 (92.6 , 99.4)	0
	Yes	Z-213	4	4	4	0	100.0 (39.8 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	5	0	100.0 (47.9 , 100.0)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Blood coagulation disorder)	No	Z-213	119	119	116	3	97.5 (92.9 , 99.4)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	116	3	97.5 (92.9 , 99.4)	0
	Yes	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	0	0	0	0	- (- , -)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Other)	No	Z-213	80	80	79	1	98.8 (93.3 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	75	75	73	2	97.3 (90.7 , 99.6)	0
	Yes	Z-213	39	39	37	2	94.9 (82.7 , 99.3)	0
		Saccharated ferric oxide	44	44	43	1	97.7 (88.0 , 99.9)	0

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-12.　背景因子別の有効割合 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
				n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Use of hypermenorrhea treatment drug	No	Z-213	92	92	89	3	96.7 (90.8 , 99.3)	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	86	3	96.6 (90.5 , 99.2)	0
	Yes	Z-213	27	27	27	0	100.0 (87.3 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	30	30	30	0	100.0 (88.5 , 100.0)	0
Surgical treatment known to affect the menstrual blood volume	No	Z-213	111	111	108	3	97.3 (92.4 , 99.4)	0
		Saccharated ferric oxide	109	109	106	3	97.2 (92.2 , 99.4)	0
	Yes	Z-213	8	8	8	0	100.0 (63.1 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	10	10	10	0	100.0 (69.2 , 100.0)	0
Selected total iron dose at Day 1	1,000 mg	Z-213	36	36	33	3	91.7 (77.6 , 98.2)	0
		Saccharated ferric oxide	34	34	31	3	91.2 (76.4 , 98.1)	0
	1,500 mg	Z-213	83	83	83	0	100.0 (95.7 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	85	85	85	0	100.0 (95.8 , 100.0)	0

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-13.　背景因子別の正常割合 (FAS、Z213-02 試験)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin				Missing
				n	12.0 g/dL <=	< 12.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL	Z-213	18	18	13	5	72.2 (46.6 , 90.3)	0
		Saccharated ferric oxide	18	18	16	2	88.9 (65.3 , 98.6)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL	Z-213	68	68	64	4	94.1 (85.7 , 98.3)	0
		Saccharated ferric oxide	64	64	62	2	96.9 (89.2 , 99.6)	0
	10.0 g/dL <=	Z-213	33	33	32	1	97.0 (84.3 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	37	37	35	2	94.6 (81.9 , 99.3)	0
Body weight 1 (Day 1)	< 40 kg	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	40 kg <= < 50 kg	Z-213	32	32	27	5	84.4 (67.3 , 94.7)	0
		Saccharated ferric oxide	40	40	39	1	97.5 (86.9 , 99.9)	0
	50 kg <= < 60 kg	Z-213	52	52	50	2	96.2 (86.8 , 99.5)	0
		Saccharated ferric oxide	48	48	44	4	91.7 (80.1 , 97.6)	0
	60 kg <= < 70 kg	Z-213	28	28	26	2	92.9 (76.5 , 99.1)	0
		Saccharated ferric oxide	24	24	24	0	100.0 (85.8 , 100.0)	0
	70 kg <=	Z-213	7	7	6	1	85.7 (42.2 , 99.6)	0
		Saccharated ferric oxide	6	6	5	1	83.3 (35.9 , 99.5)	0
Body weight 2 (Day 1)	< 70 kg	Z-213	112	112	103	9	92.0 (85.3 , 96.2)	0
		Saccharated ferric oxide	113	113	108	5	95.6 (90.0 , 98.5)	0
	70 kg <=	Z-213	7	7	6	1	85.7 (42.2 , 99.6)	0
		Saccharated ferric oxide	6	6	5	1	83.3 (35.9 , 99.5)	0

Normal: The maximum value of hemoglobin is 12.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-13.　背景因子別の正常割合 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin				Missing
				n	12.0 g/dL <= < 12.0 g/dL		Normal proportion and 95%CI (%)	
Hemoglobin (Baseline) × Body weight (Day 1)	< 8.0 g/dL × < 70 kg	Z-213	16	16	12	4	75.0 (47.7 , 92.7)	0
		Saccharated ferric oxide	17	17	16	1	94.1 (71.4 , 99.8)	0
	< 8.0 g/dL × 70 kg <=	Z-213	2	2	1	1	50.0 (1.3 , 98.7)	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	0	1	0.0 (0.0 , 97.5)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × < 70 kg	Z-213	64	64	60	4	93.8 (84.8 , 98.2)	0
		Saccharated ferric oxide	62	62	60	2	96.8 (88.9 , 99.6)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × 70 kg <=	Z-213	4	4	4	0	100.0 (39.8 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	2	2	2	0	100.0 (15.9 , 100.0)	0
	10.0 g/dL <= × < 70 kg	Z-213	32	32	31	1	96.9 (83.8 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	34	34	32	2	94.1 (80.4 , 99.2)	0
	10.0 g/dL <= × 70 kg <=	Z-213	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	3	3	3	0	100.0 (29.3 , 100.0)	0
Age	< 20 years	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	20 years <= < 30 years	Z-213	10	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.7)	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	5	0	100.0 (47.9 , 100.0)	0
	30 years <= < 40years	Z-213	26	26	26	0	100.0 (86.8 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	24	24	23	1	95.8 (78.9 , 99.8)	0
	40 years <= < 50 years	Z-213	83	83	74	9	89.2 (80.5 , 94.9)	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	84	5	94.4 (87.4 , 98.1)	0
	50 years <=	Z-213	0	0	0	0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	0	0	0	0	- (- , -)	0

Normal: The maximum value of hemoglobin is 12.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-13.　背景因子別の正常割合 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin				Missing
				n	12.0 g/dL <=	< 12.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
BMI	< 18.5	Z-213	17	17	15	2	88.2 (63.6 , 98.5)	0
		Saccharated ferric oxide	16	16	15	1	93.8 (69.8 , 99.8)	0
	18.5 <= < 25.0	Z-213	86	86	80	6	93.0 (85.5 , 97.3)	0
		Saccharated ferric oxide	83	83	80	3	96.4 (89.8 , 99.2)	0
	25.0 <=	Z-213	16	16	14	2	87.5 (61.7 , 98.4)	0
		Saccharated ferric oxide	20	20	18	2	90.0 (68.4 , 98.7)	0
Comorbidity	No	Z-213	58	58	51	7	87.9 (76.8 , 95.0)	0
		Saccharated ferric oxide	58	58	53	5	91.4 (81.1 , 97.1)	0
	Yes	Z-213	61	61	58	3	95.1 (86.3 , 98.9)	0
		Saccharated ferric oxide	61	61	60	1	98.4 (91.3 , 99.9)	0
Use of drug for comorbidity treatment	No	Z-213	88	88	79	9	89.8 (81.5 , 95.2)	0
		Saccharated ferric oxide	84	84	79	5	94.0 (86.7 , 98.0)	0
	Yes	Z-213	31	31	30	1	96.8 (83.3 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	35	35	34	1	97.1 (85.1 , 99.9)	0
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No	Z-213	117	117	107	10	91.5 (84.9 , 95.8)	0
		Saccharated ferric oxide	116	116	110	6	94.8 (89.1 , 98.0)	0
	Yes	Z-213	2	2	2	0	100.0 (15.9 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	3	3	3	0	100.0 (29.3 , 100.0)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine myoma)	No	Z-213	66	66	65	1	98.5 (91.9 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	69	69	67	2	97.1 (90.0 , 99.6)	0
	Yes	Z-213	53	53	44	9	83.0 (70.2 , 91.9)	0
		Saccharated ferric oxide	50	50	46	4	92.0 (80.8 , 97.7)	0

Normal: The maximum value of hemoglobin is 12.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-13.　背景因子別の正常割合 (FAS、Z213-02 試験) (続き)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin			Missing
				n	12.0 g/dL <= < 12.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine adenomyosis)	No	Z-213	87	87	78 9	89.7 (81.3 , 95.1)	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	84 5	94.4 (87.4 , 98.1)	0
	Yes	Z-213	32	32	31 1	96.9 (83.8 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	30	30	29 1	96.7 (82.8 , 99.9)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial hyperplasia)	No	Z-213	119	119	109 10	91.6 (85.1 , 95.8)	0
		Saccharated ferric oxide	114	114	108 6	94.7 (88.9 , 98.0)	0
	Yes	Z-213	0	0	0 0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	5 0	100.0 (47.9 , 100.0)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial polyp)	No	Z-213	115	115	105 10	91.3 (84.6 , 95.7)	0
		Saccharated ferric oxide	114	114	108 6	94.7 (88.9 , 98.0)	0
	Yes	Z-213	4	4	4 0	100.0 (39.8 , 100.0)	0
		Saccharated ferric oxide	5	5	5 0	100.0 (47.9 , 100.0)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Blood coagulation disorder)	No	Z-213	119	119	109 10	91.6 (85.1 , 95.8)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	113 6	95.0 (89.4 , 98.1)	0
	Yes	Z-213	0	0	0 0	- (- , -)	0
		Saccharated ferric oxide	0	0	0 0	- (- , -)	0
Causative disease of hypermenorrhea (Other)	No	Z-213	80	80	71 9	88.8 (79.8 , 94.7)	0
		Saccharated ferric oxide	75	75	71 4	94.7 (87.0 , 98.5)	0
	Yes	Z-213	39	39	38 1	97.4 (86.6 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	44	44	42 2	95.5 (84.6 , 99.4)	0

Normal: The maximum value of hemoglobin is 12.0 g/dL or more

表 2.7.3.6-13.　背景因子別の正常割合（FAS、Z213-02 試験）（続き）

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin			Missing
				n	12.0 g/dL <= < 12.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Use of hypermenorrhea treatment drug	No	Z-213	92	92	83 9	90.2 (82.3 , 95.4)	0
		Saccharated ferric oxide	89	89	83 6	93.3 (86.0 , 97.4)	0
	Yes	Z-213	27	27	26 1	96.3 (81.1 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	30	30	30 0	100.0 (88.5 , 100.0)	0
Surgical treatment known to affect the menstrual blood volume	No	Z-213	111	111	104 7	93.7 (87.5 , 97.4)	0
		Saccharated ferric oxide	109	109	103 6	94.5 (88.5 , 97.9)	0
	Yes	Z-213	8	8	5 3	62.5 (24.5 , 91.4)	0
		Saccharated ferric oxide	10	10	10 0	100.0 (69.2 , 100.0)	0
Selected total iron dose at Day 1	1,000 mg	Z-213	36	36	35 1	97.2 (85.5 , 99.9)	0
		Saccharated ferric oxide	34	34	32 2	94.1 (80.4 , 99.2)	0
	1,500 mg	Z-213	83	83	74 9	89.2 (80.5 , 94.9)	0
		Saccharated ferric oxide	85	85	81 4	95.3 (88.4 , 98.7)	0

Normal: The maximum value of hemoglobin is 12.0 g/dL or more

2.7.3.6.3　Z213-03 試験での部分集団における有効割合および正常割合の比較

表 2.7.3.3-15 に示す部分集団別に、有効割合および正常割合について要約統計量、平均値の群間差および群間差の 95%信頼区間をそれぞれ表 2.7.3.6-14 および表 2.7.3.6-15 に示した。

表 2.7.3.6-14.　背景因子別の有効割合 (FAS、Z213-03 試験)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
				n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Sex	Female	Z-213	4	4	3	1	75.0 (19.5 , 99.3)	0
	Male		35	35	30	5	85.7 (69.8 , 95.1)	0
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL	Z-213	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL		15	15	15	0	100.0 (78.2 , 100.0)	0
	10.0 g/dL <=		23	23	17	6	73.9 (51.6 , 89.7)	0
Body weight (Day 1)	< 70 kg	Z-213	30	30	26	4	86.7 (69.3 , 96.2)	0
	70 kg <=		9	9	7	2	77.8 (40.0 , 97.1)	0
Age	< 20 years	Z-213	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	20 years <= < 60 years		23	23	19	4	82.6 (61.3 , 95.0)	0
	60 years <=		15	15	13	2	86.7 (59.6 , 98.3)	0
BMI	< 18.5	Z-213	4	4	3	1	75.0 (19.5 , 99.3)	0
	18.5 <= < 25.0		26	26	23	3	88.5 (69.9 , 97.5)	0
	25.0 <=		9	9	7	2	77.8 (40.0 , 97.1)	0
Comorbidity	No	Z-213	11	11	8	3	72.7 (39.1 , 93.9)	0
	Yes		28	28	25	3	89.3 (71.8 , 97.7)	0

Effective : The amount of change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more
Gastrointestinal bleeding : Correspond to any of gastric ulcer, duodenal ulcer, hyperplastic polyp, bleeding from colon diverticulum, internal hemorrhoid, external hemorrhoid, small intestinal erosion
Malabsorption syndrome : Correspond to any of *H.pylori* infection, short-bowel syndrome, post-gastrectomy syndrome, atrophic gastritis
Inflammatory bowel disease : Correspond to any of Crohn's disease, ulcerative colitis
Presence of inflammation: CRP level at the time of screening or administration initiation day exceeds the upper limit of the central laboratory standard.

表 2.7.3.6-14.　背景因子別の有効割合 (FAS、Z213-03 試験) (続き)

Subgroup	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
			n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Use of drug for comorbidity treatment	No — Z-213	16	16	13	3	81.3 (54.4 , 95.9)	0
	Yes — Z-213	23	23	20	3	87.0 (66.5 , 97.2)	0
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No — Z-213	37	37	32	5	86.5 (71.3 , 95.4)	0
	Yes — Z-213	2	2	1	1	50.0 (1.3 , 98.7)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Gastrointestinal bleeding)	No — Z-213	29	29	24	5	82.8 (64.3 , 94.1)	0
	Yes — Z-213	10	10	9	1	90.0 (55.5 , 99.7)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Malabsorption syndrome)	No — Z-213	35	35	30	5	85.7 (69.8 , 95.1)	0
	Yes — Z-213	4	4	3	1	75.0 (19.5 , 99.3)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Inflammatory bowel disease)	No — Z-213	12	12	10	2	83.3 (51.6 , 97.9)	0
	Yes — Z-213	27	27	23	4	85.2 (66.3 , 95.8)	0
Use of digestive system disorders treatment drug	No — Z-213	9	9	8	1	88.9 (51.8 , 99.7)	0
	Yes — Z-213	30	30	25	5	83.3 (65.3 , 94.3)	0
Presence or absence of inflammation (Presence or absence of abnormally high CRP)	No — Z-213	31	31	29	2	93.5 (78.6 , 99.2)	0
	Yes — Z-213	8	8	4	4	50.0 (15.8 , 84.2)	0
Selected total iron dose on Day 1	1,000 mg — Z-213	19	19	15	4	78.9 (54.5 , 93.9)	0
	1,500 mg — Z-213	20	20	18	2	90.0 (68.4 , 98.7)	0

Effective : The amount of change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more
Gastrointestinal bleeding : Correspond to any of gastric ulcer, duodenal ulcer, hyperplastic polyp, bleeding from colon diverticulum, internal hemorrhoid, external hemorrhoid, small intestinal erosion
Malabsorption syndrome : Correspond to any of *H.pylori* infection, short-bowel syndrome, post-gastrectomy syndrome, atrophic gastritis
Inflammatory bowel disease : Correspond to any of Crohn's disease, ulcerative colitis
Presence of inflammation: CRP level at the time of screening or administration initiation day exceeds the upper limit of the central laboratory standard.

表 2.7.3.6-15.　背景因子別の正常割合 (FAS、Z213-03 試験)

Subgroup		Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin				Missing
				n	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Sex	Female	Z-213	4	4	4	0	100.0 (39.8 , 100.0)	0
	Male		35	35	26	9	74.3 (56.8 , 87.5)	0
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL	Z-213	1	1	0	1	0.0 (0.0 , 97.5)	0
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL		15	15	9	6	60.0 (32.3 , 83.6)	0
	10.0 g/dL <=		23	23	21	2	91.3 (72.0 , 98.9)	0
Body weight (Day 1)	< 70 kg	Z-213	30	30	22	8	73.3 (54.2 , 87.7)	0
	70 kg <=		9	9	8	1	88.9 (51.8 , 99.7)	0
Age	< 20 years	Z-213	1	1	1	0	100.0 (2.5 , 100.0)	0
	20 years <= < 60 years		23	23	16	7	69.6 (47.1 , 86.7)	0
	60 years <=		15	15	13	2	86.7 (59.6 , 98.3)	0
BMI	< 18.5	Z-213	4	4	2	2	50.0 (6.8 , 93.2)	0
	18.5 <= < 25.0		26	26	20	6	76.9 (56.4 , 91.0)	0
	25.0 <=		9	9	8	1	88.9 (51.8 , 99.7)	0
Comorbidity	No	Z-213	11	11	9	2	81.8 (48.3 , 97.7)	0
	Yes		28	28	21	7	75.0 (55.2 , 89.3)	0

Normal : Hemoglobin level of 12.0 g/dL or more is normal for females, and a hemoglobin level of 13.0 g/dL or more is normal for males.
Gastrointestinal bleeding : Correspond to any of gastric ulcer, duodenal ulcer, hyperplastic polyp, bleeding from colon diverticulum, internal hemorrhoid, external hemorrhoid, small intestinal erosion
Malabsorption syndrome : Correspond to any of *H.pylori* infection, short-bowel syndrome, post-gastrectomy syndrome, atrophic gastritis
Inflammatory bowel disease : Correspond to any of Crohn's disease, ulcerative colitis
Presence of inflammation: CRP level at the time of screening or administration initiation day exceeds the upper limit of the central laboratory standard.

表 2.7.3.6-15.　背景因子別の正常割合 (FAS、Z213-03 試験) (続き)

Subgroup	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin			Missing
			n	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Use of drug for comorbidity treatment	No Z-213	16	16	12	4	75.0 (47.7 , 92.7)	0
	Yes Z-213	23	23	18	5	78.3 (56.3 , 92.5)	0
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No Z-213	37	37	28	9	75.7 (58.9 , 88.2)	0
	Yes Z-213	2	2	2	0	100.0 (15.9 , 100.0)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Gastrointestinal bleeding)	No Z-213	29	29	20	9	69.0 (49.2 , 84.7)	0
	Yes Z-213	10	10	10	0	100.0 (69.2 , 100.0)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Malabsorption syndrome)	No Z-213	35	35	27	8	77.1 (59.9 , 89.5)	0
	Yes Z-213	4	4	3	1	75.0 (19.5 , 99.3)	0
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Inflammatory bowel disease)	No Z-213	12	12	12	0	100.0 (73.6 , 100.0)	0
	Yes Z-213	27	27	18	9	66.7 (46.1 , 83.4)	0
Use of digestive system disorders treatment drug	No Z-213	9	9	9	0	100.0 (66.4 , 100.0)	0
	Yes Z-213	30	30	21	9	70.0 (50.7 , 85.2)	0
Presence or absence of inflammation (Presence or absence of abnormally high CRP)	No Z-213	31	31	23	8	74.2 (55.4 , 88.1)	0
	Yes Z-213	8	8	7	1	87.5 (47.4 , 99.6)	0
Selected total iron dose on Day 1	1,000 mg Z-213	19	19	16	3	84.2 (60.5 , 96.6)	0
	1,500 mg Z-213	20	20	14	6	70.0 (45.8 , 88.1)	0

Normal : Hemoglobin level of 12.0 g/dL or more is normal for females, and a hemoglobin level of 13.0 g/dL or more is normal for males.
Gastrointestinal bleeding : Correspond to any of gastric ulcer, duodenal ulcer, hyperplastic polyp, bleeding from colon diverticulum, internal hemorrhoid, external hemorrhoid, small intestinal erosion
Malabsorption syndrome : Correspond to any of *H.pylori* infection, short-bowel syndrome, post-gastrectomy syndrome, atrophic gastritis
Inflammatory bowel disease : Correspond to any of Crohn's disease, ulcerative colitis
Presence of inflammation: CRP level at the time of screening or administration initiation day exceeds the upper limit of the central laboratory standard.

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.7.4　臨床的安全性の概要

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への暴露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価データを構成する臨床試験の概略 4
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 11
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 15
2.7.4.2.1.2 死亡 24
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 24
2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象 25
2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析 26
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 27
2.7.4.3 臨床検査値の評価 27
2.7.4.3.1 血液学的検査・血液生化学検査の値の変化 27
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 31
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性 31
2.7.4.5.1 内因性要因 31
2.7.4.5.2 外因性要因 38
2.7.4.5.3 薬物相互作用 38
2.7.4.5.4 妊娠および授乳時の注意 38
2.7.4.5.5 過量投与 39
2.7.4.5.6 薬物乱用 39
2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象 39
2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 40
2.7.4.6 市販後データ 40
2.7.4.6.1 本邦での市販後データ 40
2.7.4.6.2 海外での市販後データ 40
2.7.4.6.2.1 推定される暴露患者数 40
2.7.4.6.3 報告された有害事象および副作用 45
2.7.4.7 付録 48
2.7.4.7.1 試験ごとの有害事象 48

表

表 2.7.4.1-1. 安全性評価に用いた臨床試験一覧 5
表 2.7.4.1-2. Z213-01 試験における安全性調査項目および時期 6
表 2.7.4.1-3. Z213-02 試験における安全性調査項目および時期 7
表 2.7.4.1-4. Z213-03 試験における安全性調査項目および時期 8
表 2.7.4.1-5. 試験ごとの総投与鉄量別の被験者数 (安全性解析対象集団) 8
表 2.7.4.1-6. Z213-02 および Z213-03 試験における投与回数、投与割合および投与期間 (安全性解析対象集団) 9
表 2.7.4.1-7. Z213-02 試験での休薬理由 10
表 2.7.4.1-8. Z213-03 試験での休薬理由 10
表 2.7.4.1-9. 臨床的安全性評価の主要な試験における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団) 11
表 2.7.4.2-1. 有害事象の要約 (安全性解析対象集団) 14
表 2.7.4.2-2. いずれかの投与群で発現した有害事象 (安全性解析対象集団、基本語) 16
表 2.7.4.2-3. いずれかの投与群で複数例に発現した試験ごとの器官別大分類、基本語別有害事象 (安全性解析対象集団) 20
表 2.7.4.2-4. いずれかの投与群で複数例に発現した試験ごとの器官別大分類、基本語別副作用 (安全性解析対象集団) 21
表 2.7.4.2-5. 重症度別の有害事象 (安全性解析対象集団) 22
表 2.7.4.2-6. 重症度別の副作用 (安全性解析対象集団) 22
表 2.7.4.2-7. 発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団) 24
表 2.7.4.2-8. その他の重篤な有害事象の一覧 25
表 2.7.4.2-9. 他の重要な有害事象 25
表 2.7.4.2-10. 器官別大分類別の有害事象および副作用 (安全性解析対象集団) 27
表 2.7.4.3-1. 血清リンの頻度集計 (安全性解析対象集団) 28
表 2.7.4.3-2. 血液学的検査の異常変動 (安全性解析対象集団) 29
表 2.7.4.3-3. 血液生化学検査の異常変動 (安全性解析対象集団) 30
表 2.7.4.5-1. 性別の有害事象 (安全性解析対象集団) 33
表 2.7.4.5-2. 性別の副作用 (安全性解析対象集団) 34
表 2.7.4.5-3. ヘモグロビン値 (ベースライン) 別の有害事象 (安全性解析対象集団) 35

表 2.7.4.5-4. ヘモグロビン値 (ベースライン) 別の副作用 (安全性解析対象集団) 36
表 2.7.4.5-5. 体重別の有害事象 (安全性解析対象集団) 37
表 2.7.4.5-6. 体重別の副作用 (安全性解析対象集団) 38
表 2.7.4.6-1. 完了した試験での治療群および疾患領域ごとの暴露 41
表 2.7.4.6-2. 完了した試験での人種ごとの暴露 42
表 2.7.4.6-3. 完了した試験での治療群ごとの暴露 (新生児) 42
表 2.7.4.6-4. 単回投与鉄量別の暴露量 43
表 2.7.4.6-5. 2017 年 [redacted] 月までの市販後調査における累積暴露 44
表 2.7.4.6-6. 海外臨床試験で発現した副作用 45
表 2.7.4.6-7. 完了した海外臨床試験で発現した重篤な有害事象および副作用 46
表 2.7.4.6-8. 完了した海外臨床試験で発現した重篤な有害事象および副作用 (新生児) 47
表 2.7.4.6-9. 市販後報告された副作用 47
表 2.7.4.7-1. Z213-01 試験で発現した基本語別の有害事象 (安全性解析対象集団) 48
表 2.7.4.7-2. Z213-02 試験で発現した基本語別の有害事象および副作用 (安全性解析対象集団) 48
表 2.7.4.7-3. Z213-03 試験で発現した基本語別の有害事象および副作用 (安全性解析対象集団) 50

2.7.4 臨床的安全性

略語および専門用語一覧

本概要で使用する略語および専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
Ca	Calcium
CI	Confidence interval
Cl	Chloride
CRP	C-reactive protein
FCM	Ferric carboxymaltose
K	Potassium
LDH	Lactate dehydrogenase
Max	Maximum
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
Min	Minimum
N	Statistical number of observation
Na	Sodium
PSUR	Periodic safety update report
SD	Standard deviation
TSAT	Ttransferrin saturation
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データを構成する臨床試験の概略

フェインジェクト静注 500 mg (以下、本剤または Z-213) の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

本剤の安全性評価は、本邦で鉄欠乏性貧血患者を対象として実施した第 Ib 相臨床薬理試験（ Z213-01 試験 ）、第 III 相検証的試験（ Z213-02 試験 ）、第 III 相一般臨床試験（ Z213-03 試験 ）の 3 試験を併合した成績に基づく。加えて、海外で蓄積された市販後の安全性情報を評価に用いた。なお、海外で実施された臨床試験概要は、Cada らの報告[7)]にまとめられている。

表 2.7.4.1-1.　安全性評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	試験番号	試験の相	対象患者	CTD 番号
評価資料	Z213-01	第 Ib 相	鉄欠乏性貧血患者	5.3.4.2.1
	Z213-02	第 III 相	過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者	5.3.5.1.1
	Z213-03	第 III 相	消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者	5.3.5.2.1

以下に、臨床的安全性を評価した臨床試験の対象、試験デザイン、用法および用量、ならびに安全性に関する調査項目を示した。なお、一般臨床検査（ 血液学的検査、生化学的検査および尿検査 ）は、すべての試験で同様の検査項目について測定した。また、すべての試験で、有害事象の重症度の判定基準は以下の基準とし、治験薬との因果関係の判定基準は治験薬が原因と考えられる合理的な可能性がある場合を関連ありとした。

軽　度：無症状又は忍容でき、治療を要さない程度
中等度：治療を要する程度（ 高度を除く ）。あるいは、日常生活に制限がある。
高　度：入院治療又は緊急処置を要する程度。あるいは、日常生活に著しく制限がある。

1)　Z213-01 試験

Z213-01 試験は鉄欠乏性貧血患者を対象とした単施設非盲検単回投与用量漸増試験とした。主な選択基準は、18 歳以上 65 歳未満のヘモグロビン値が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の女性または 9.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の男性で、血清フェリチン値が 20.0 ng/mL 未満の患者、トランスフェリン飽和度（ TSAT ）が 20%未満の患者であった。造血幹細胞異常が原因の貧血患者および赤血球破壊亢進が原因の貧血患者は除外した。

被験者に、鉄として 100、500、800 または 1,000 mg の本剤を、希釈または無希釈で静脈注射した。

安全性に関する調査項目およびその実施時期を表 2.7.4.1-2 に示した。

表 2.7.4.1-2.　Z213-01 試験における安全性調査項目および時期

調査時期 (m:分、h:時間)	Day -28–-5 スクリーニング	Day-1 -24h	Day1 -10m	 0[*1]	 +5m	 +15m	 +30m	 +1h	 +2h	 +4h	 +8h	 +16h	Day2 +24h	Day3 +48h	Day4 +72h	Day5 +96h	Day6 +120h	Day7 +144h	Day8 +168h	中止来院 可能な限り実施(8日以内)
時刻 (–又は+は治験薬投与開始時刻の前後の時間)	※[*2]	※[*2]	-10m	※[2]	+5m	+15m	+30m	+1h	+2h	+4h	+8h	+16h	+24h	+48h	+72h	※[*2]	※[*2]	※[*2]	※[*2]	
安全性調査項目																				
医師の診察	×	×	×				×						×	×	×	×	×	×	×	×
血圧、 脈拍数、体温	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×				×	×
安静時12 誘導心電図	×	×						×							×				×	×
臨床検査	×	×													×				×	×
尿検査	×	×													×				×	×
有害事象				←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	×

*1:治験薬投与開始時刻を起点とする

*2: ※は8:00~10:00の間で被験者ごとに設定した同一時刻

2)　Z213-02 試験

Z213-02 試験は過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験とした。対照薬は含糖酸化鉄 (以下、含糖酸化鉄または Saccharide ferric oxide) とした。主な選択基準は、18 歳以上 50 歳未満のヘモグロビン値が 6.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の女性で、血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満の患者であった。造血幹細胞異常、グロビン合成障害、赤血球破壊亢進、および赤芽球増殖障害が原因の貧血患者、ならびに腎性貧血患者は除外した。また、経口鉄剤による治療を優先すべき患者も除外した。

本剤群の被験者には、単回投与鉄量として 500 mg の本剤を、被験者の投与開始前のヘモグロビン値と体重から決定した総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) に達するまで、無希釈で静脈注射または希釈して点滴静脈注射した。投与期間は最長 6 週間とし、投与間隔は最短 1 週間とした。

含糖酸化鉄群の被験者には、単回投与鉄量として 80 ~ 120 mg の含糖酸化鉄を、被験者の投与開始前のヘモグロビン値と体重から決定した総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) に達するまで、希釈または無希釈で静脈注射した。投与期間は最長 6 週間とした。

鉄の過量投与により初期に傷害を受ける臓器が肝臓であること、および本剤及び含糖酸化鉄の投与により血清リンが低下することが知られていることから、以下の休薬基準および投与再開基準を設定した。

(休薬基準)

・ AST 又は ALT ：中央測定機関の基準値上限×2.5 以上

・ 血清リン：1.0 mg/dL 未満、又は 2 回連続して 1.5 mg/dL 未満

・ 血清フェリチン：1,000 ng/mL 以上、又は 2 回連続して 500 ng/mL 以上

(投与再開基準)

・ AST 又は ALT ：中央測定機関の基準値上限以下

・ 血清リン：中央測定機関の基準値下限以上

・ 血清フェリチン：250 ng/mL 未満

安全性に関する調査項目およびその実施時期を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3.　Z213-02 試験における安全性調査項目および時期

来院名称	観察期	治療期					後観察期		治験中止時[*3]
	スクリーニング1	投与開始日	1週時	2週時	4週時	6週時	8週時	12週時	
一般臨床検査(採血・採尿)[*1]	×	×	×	×	×	×	×	×	×
バイタルサイン[*2]	×	×	×	×	×	×	×	×	×
有害事象		←							→

*1：治験薬投与と同日の場合は、投与前に採血・採尿する
*2：治験薬投与日には、投与前及び投与終了後の2回、それ以外の日には1回実施する
(投与のみの来院日にも実施)
*3：治験中止日を1日目とした15日目まで

3)　Z213-03 試験

Z213-03 試験は消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした多施設共同非対照非盲検試験とした。主な選択基準は、16 歳以上のヘモグロビン値が 6.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の女性または 6.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の男性で、血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満 (スクリーニング時の CRP 値が中央測定機関の基準値上限を超えた場合は、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満) の患者であった。造血幹細胞異常、グロビン合成障害、赤血球破壊亢進、および赤芽球増殖障害が原因の貧血患者、ならびに腎性貧血患者は除外した。また、閉経前の女性患者および経口鉄剤による治療を優先すべき患者も除外した。

被験者には、単回投与鉄量として 500 mg の本剤を、被験者の投与開始前のヘモグロビン値と体重から決定した総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) に達するまで、無希釈で静脈注射または希釈して点滴静脈注射した。投与期間は最長 6 週間とし、投与間隔は最短 1 週間とした。

Z213-02 試験と同様に、以下の休薬基準および投与再開基準を設定した。

(休薬基準)
- AST 又は ALT ：中央測定機関の基準値上限×2.5 以上
- 血清リン：1.0 mg/dL 未満、又は 2 回連続して 1.5 mg/dL 未満
- 血清フェリチン：1,000 ng/mL 以上、又は 2 回連続して 500 ng/mL 以上

(投与再開基準)
- AST 又は ALT ：中央測定機関の基準値上限以下
- 血清リン：中央測定機関の基準値下限以上
- 血清フェリチン：250 ng/mL 未満

安全性に関する調査項目およびその実施時期を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4.　　Z213-03 試験における安全性調査項目および時期

来院名称	観察期	治療期					後観察期		治験中止時[*3]
	スクリーニング	投与開始日	1週時	2週時	4週時	6週時	8週時	12週時	
一般臨床検査(採血・採尿)[*1]	×	×	×	×	×	×	×	×	×
バイタルサイン[*2]	×	×	×	×	×	×	×	×	×
有害事象		←							→

*1：治験薬投与と同日の場合は、投与前に採血・採尿する
*2：治験薬投与日には、投与前及び投与終了後の2回、それ以外の日には1回実施する
*3：治験中止日を1日目とした15日目まで

2.7.4.1.2　全般的な暴露状況

本剤または含糖酸化鉄を投与されたすべての被験者を安全性解析対象とした。Z213-01 試験は単回投与試験のため、割付けられた投与群別の被験者数を、Z213-02 試験および Z213-03 試験では、投与開始前の被験者のヘモグロビン値と体重から決定された総投与鉄量別の被験者数を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5.　　試験ごとの総投与鉄量別の被験者数 (安全性解析対象集団)

総投与鉄量 (mg)	Z213-01	Z213-02		Z213-03	合計 (含糖酸化鉄を含む)	合計 (含糖酸化鉄を除く)
	本剤	本剤	含糖酸化鉄	本剤		
100	6	-	-	-	6	6
500	6	-	-	-	6	6
800	6	-	-	-	6	6
1,000	6	36	34	19	95	61
1,500	-	83	85	20	188	103

Z213-01 試験は単回投与試験のため、すべての被験者の投与回数は 1 回であった。Z213-02 試験および Z213-03 試験での投与回数、投与割合および投与期間を表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.1-6.　Z213-02 および Z213-03 試験における投与回数、投与割合および投与期間
(安全性解析対象集団)

Item / Arm		Z-213						Saccharated ferric oxide					
		Selected total iron dose at Day 1						Selected total iron dose at Day 1					
		1,000 mg		1,500 mg		Total		1,000 mg		1,500 mg		Total	
Number of subjects valid for analysis set		55	(%)	103	(%)	158	(%)	34	(%)	85	(%)	119	(%)
Dose frequency	1 time	2	(3.6)	1	(1.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	2 times	53	(96.4)	3	(2.9)	56	(35.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	3 times	0	(0.0)	99	(96.1)	99	(62.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	4 times	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	5 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.8)
	6-10 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	31	(91.2)	8	(9.4)	39	(32.8)
	11-15 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	3	(8.8)	69	(81.2)	72	(60.5)
	16-20 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	7	(8.2)	7	(5.9)
	21 times <=	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proportion of administration	100% <	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	80% < <= 100%	52	(94.5)	99	(96.1)	151	(95.6)	32	(94.1)	74	(87.1)	106	(89.1)
	<= 80%	3	(5.5)	4	(3.9)	7	(4.4)	2	(5.9)	11	(12.9)	13	(10.9)
Dose period (Day)	n	52		99		151		32		74		106	
	Mean	9.0		17.7		14.7		37.2		40.2		39.3	
	SD	2.0		4.7		5.7		8.7		5.4		6.7	
	Max	19		43		43		46		46		46	
	Median	8.0		16.0		15.0		42.5		43.0		43.0	
	Min	8		15		8		16		29		16	
	Missing	0		0		0		0		0		0	

Dose period: The period until the completion of administration among the subjects whose proportion of administration has exceeded 80%

Z213-02 試験および Z213-03 試験で、休薬した症例数および休薬理由を表 2.7.4.1-7 および表 2.7.4.1-8 に示した。

表 2.7.4.1-7.　Z213-02 試験での休薬理由

Item		Z-213		Saccharated ferric oxide	
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)
Interruption	No	118	(99.2)	102	(85.7)
	Yes	1	(0.8)	17	(14.3)
Reasons for interruption	AST or ALT	0	(0.0)	0	(0.0)
	Serum phosphorus	1	(100.0)	17	(100.0)
	Serum ferritin	0	(0.0)	0	(0.0)
Restart of Administration	No	1	(100.0)	16	(94.1)
	Yes	0	(0.0)	1	(5.9)

Reasons for interruption are multiple choice allowed (Some overlap)
(%) of reason for interruption: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
(%) of restart of administration: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
AST or ALT: Upper limit of central laboratory standard value × 2.5 or more
Serum phosphors: 1.0 mg/dL or less, or less than 1.5 mg/dL for two consecutive times
Serum ferritin: 1,000 ng/mL or more, or 500 ng/mL or more for two consecutive times

表 2.7.4.1-8.　Z213-03 試験での休薬理由

Item		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		39	(%)
Interruption	No	38	(97.4)
	Yes	1	(2.6)
Reasons for interruption	AST or ALT	1	(100.0)
	Serum phosphorus	1	(100.0)
	Serum ferritin	0	(0.0)
Restart of Administration	No	1	(100.0)
	Yes	1	(100.0)

Reasons for interruption are multiple choice allowed (Some overlap)
(%) of reason for interruption: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
(%) of restart of administration: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
AST or ALT: Upper limit of central laboratory standard value × 2.5 or more
Serum phosphors: 1.0 mg/dL or less, or less than 1.5 mg/dL for two consecutive times
Serum ferritin: 1,000 ng/mL or more, or 500 ng/mL or more for two consecutive times

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

試験ごとの人口統計学的特性およびその他の特性に関する調査項目を表 2.7.4.1-9 に示した。Z213-01 試験では女性の割合が高く（91.7%）、Z213-02 試験の集団が女性のみにより構成された一方、Z213-03 試験では男性が多かった（89.7%）。Z213-03 試験に参加した被験者の年齢は他の 2 試験に比べ範囲が広く、17～81 歳であり、年齢層が高めの集団で構成された。

表 2.7.4.1-9.　臨床的安全性評価の主要な試験における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Study No.		Z213-01	Z213-02						Z213-03	
Item / Arm		Z-213	Z-213		Saccharated ferric oxide		Total		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		24	(%)	119	(%)	119	(%)	238	(%)	39	(%)
Sex	Female	22	(91.7)	119	(100.0)	119	(100.0)	238	(100.0)	4	(10.3)
	Male	2	(8.3)	-						35	(89.7)
Age (year)	n	24		119		119		238		39	
	Mean	34.3		41.3		41.4		41.4		47.9	
	SD	9.1		6.2		6.1		6.1		18.0	
	Max	50		49		49		49		81	
	Median	36.0		43.0		43.0		43.0		44.0	
	Min	21		22		19		19		17	
	Missing	0		0		0		0		0	
	< 20 years	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(2.6)
	20 years <= < 30 years	10	(41.7)	10	(8.4)	5	(4.2)	15	(6.3)	5	(12.8)
	30 years <= < 40 years	4	(16.7)	26	(21.8)	24	(20.2)	50	(21.0)	9	(23.1)
	40 years <= < 50 years	9	(37.5)	83	(69.7)	89	(74.8)	172	(72.3)	8	(20.5)
	50 years <= < 60 years	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)
	60 years <= < 70 years	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(23.1)
	70 years <= < 80 years	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(12.8)
	80 years <=	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)

表 2.7.4.1-9.　臨床的安全性評価の主要な試験における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団) (続き)

Study No.		Z213-01	Z213-02			Z213-03
Item / Arm		Z-213	Z-213	Saccharated ferric oxide	Total	Z-213
Number of subjects valid for analysis set		24 (%)	119 (%)	119 (%)	238 (%)	39 (%)
Height[*1] (cm)	n	24	119	119	238	39
	Mean	161.17	159.58	158.74	159.16	168.69
	SD	4.74	5.72	5.26	5.50	7.08
	Max	169.4	172.0	175.3	175.3	180.0
	Median	161.10	160.70	159.50	159.95	169.40
	Min	152.5	142.3	144.9	142.3	152.0
	Missing	0	0	0	0	0
Body weight[*1] (kg)	n	24	119	119	238	39
	Mean	53.74	55.74	55.23	55.49	64.86
	SD	6.14	9.22	8.49	8.85	11.04
	Max	67.6	91.3	86.4	91.3	90.3
	Median	54.10	53.50	55.00	54.05	63.20
	Min	45.3	41.6	39.2	39.2	47.6
	Missing	0	0	0	0	0
	< 40 kg	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
	40 kg <= < 50 kg	6 (25.0)	32 (26.9)	40 (33.6)	72 (30.3)	1 (2.6)
	50 kg <= < 60 kg	14 (58.3)	52 (43.7)	48 (40.3)	100 (42.0)	14 (35.9)
	60 kg <= < 70 kg	4 (16.7)	28 (23.5)	24 (20.2)	52 (21.8)	15 (38.5)
	70 kg <=	0 (0.0)	7 (5.9)	6 (5.0)	13 (5.5)	9 (23.1)
	< 70 kg	24 (100.0)	112 (94.1)	113 (95.0)	225 (94.5)	30 (76.9)
	70 kg <=	0 (0.0)	7 (5.9)	6 (5.0)	13 (5.5)	9 (23.1)

*1: Examined at the time of screening in Z213-01, Day 1 in Z213-02 and Z213-03

表 2.7.4.1-9.　臨床的安全性評価の主要な試験における被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性 (安全性解析対象集団) (続き)

Study No.		Z213-01	Z213-02			Z213-03
Item / Arm		Z-213	Z-213	Saccharated ferric oxide	Total	Z-213
Number of subjects valid for analysis set		24 (%)	119 (%)	119 (%)	238 (%)	39 (%)
BMI[*1] (kg/m²)	n	24	119	119	238	39
	Mean	20.66	21.87	21.92	21.90	22.78
	SD	1.86	3.32	3.16	3.23	3.50
	Max	25.7	34.5	33.2	34.5	30.8
	Median	20.78	21.37	21.26	21.30	22.26
	Min	18.3	16.7	15.4	15.4	18.1
	Missing	0	0	0	0	0
	< 18.5	3 (12.5)	17 (14.3)	16 (13.4)	33 (13.9)	4 (10.3)
	18.5 <= < 25.0	20 (83.3)	86 (72.3)	83 (69.7)	169 (71.0)	26 (66.7)
	25.0 <=	1 (4.2)	16 (13.4)	20 (16.8)	36 (15.1)	9 (23.1)
Comorbidity[*2]	No	24 (100.0)	58 (48.7)	58 (48.7)	116 (48.7)	11 (28.2)
	Yes	0 (0.0)	61 (51.3)	61 (51.3)	122 (51.3)	28 (71.8)
Use of drug for comorbidity treatment	No	24 (100.0)	88 (73.9)	84 (70.6)	172 (72.3)	16 (41.0)
	Yes	0 (0.0)	31 (26.1)	35 (29.4)	66 (27.7)	23 (59.0)
Hemoglobin[*3] (Baseline) (g/dL)	n	24	119	119	238	39
	Mean	10.461	9.198	9.253	9.226	10.392
	SD	0.912	1.148	1.076	1.110	1.267
	Max	12.50	10.97	11.07	11.07	13.00
	Median	10.483	9.400	9.433	9.417	10.400
	Min	8.80	5.83	6.63	5.83	7.55
	Missing	0	0	0	0	0
	< 8.0 g/dL	0 (0.0)	18 (15.1)	18 (15.1)	36 (15.1)	1 (2.6)
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL	8 (33.3)	68 (57.1)	64 (53.8)	132 (55.5)	15 (38.5)
	10.0 g/dL <=	16 (66.7)	33 (27.7)	37 (31.1)	70 (29.4)	23 (59.0)

*1: Examined at the time of screening in Z213-01, Day 1 in Z213-02 and Z213-03

*2: Examined at the time of screening in Z213-01 and Z213-03, screening 1 in Z213-02

*3: The mean of the measurement values at the following time points: screening, 24 hr before administration, and 10 min before administration in Z213-01, screening1, screening 2, and Day 1 in Z213-02, screening and Day 1in Z213-03

2.7.4.2 有害事象

有害事象は MedDRA/J Ver 20.0 を用いて、症例報告書に記載された有害事象名（医師記載名）を器官別大分類、基本語に読み替えた。器官別大分類については国際合意順にて表示し、基本語については基本語コード順にて表示した。なお、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用として取り扱い、治験薬投与中止に至った有害事象を「重要な有害事象」、治験薬投与中止に至った副作用を「重要な副作用」として取り扱った。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

併合解析における有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。なお、1 人の被験者において同一事象（器官別大分類の集計では器官別大分類が同一の事象、基本語の集計では器官別大分類および基本語が同一の事象）が複数件発現した場合は、発現例数を 1 例として集計した。また、重篤な有害事象および重篤な副作用、重要な有害事象および重要な副作用、静脈内投与途中に発現し治験薬の投与中断に至った有害事象及び静脈内投与途中に発現し治験薬の投与中断に至った副作用についても同様に集計した。

3 試験併合での本剤群の有害事象発現例数（発現割合）は 112/182 例（61.5%）、副作用は 78/182 例（42.9%）、含糖酸化鉄群の有害事象発現例数および発現割合は 69/119 例（58.0%）、副作用は 39/119 例（32.8%）であった。死亡例はなく、その他の重篤な有害事象は本剤群で 2 例（1.1%）に発現したが、いずれも副作用ではなかった。

表 2.7.4.2-1. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Arm		Z-213	Saccharated ferric oxide
Number of subjects valid for analysis set		182 (%)	119 (%)
AEs	Number of incidence subjects	112 (61.5)	69 (58.0)
	95%CI for incidence proportion	(54.1 , 68.6)	(48.6 , 66.9)
ADRs	Number of incidence subjects	78 (42.9)	39 (32.8)
	95%CI for incidence proportion	(35.6 , 50.3)	(24.5 , 41.9)
Serious AEs	Number of incidence subjects	2 (1.1)	0 (0.0)
Serious ADRs	Number of incidence subjects	0 (0.0)	0 (0.0)
Significant AEs	Number of incidence subjects	4 (2.2)	1 (0.8)
Significant ADRs	Number of incidence subjects	4 (2.2)	1 (0.8)

ADRs: AEs judged as causally related to the investigational product
Significant AEs : AEs leading to discontinuation of administration
Significant ADRs : ADRs leading to discontinuation of administration

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

併合解析において、本剤群または含糖酸化鉄群のいずれかで発現した基本語別の有害事象を表 2.7.4.2-2 に示した。

発現割合がいずれかの投与群で 2%以上であった有害事象は、「血中リン減少」、「ウイルス性上気道感染」、「頭痛」、「月経過多」、「発熱」、「下痢」、「背部痛」、「咽頭炎」、「腹部不快感」、「悪心」、「月経困難症」、「インフルエンザ」、「齲歯」、「蕁麻疹」、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「尿中蛋白陽性」および「肝機能検査上昇」であった。

発現割合がいずれかの投与群で 2%以上であった副作用は、「血中リン減少」、「頭痛」、「月経過多」、「発熱」、「悪心」、「蕁麻疹」、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」であった。

表 2.7.4.2-2.　いずれかの投与群で発現した有害事象 (安全性解析対象集団、基本語)

Item	AEs						ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	182			119			182			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	198	112	(61.5)	123	69	(58.0)	106	78	(42.9)	59	39	(32.8)
感染症および寄生虫症	45	41	(22.5)	28	26	(21.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
気管支炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
結膜炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
膀胱炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
毛包炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸炎	1	1	(0.5)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
咽頭炎	7	6	(3.3)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肺炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鼻炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腟感染	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	23	22	(12.1)	19	19	(16.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	1	1	(0.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
感染性腸炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
ウイルス性腸炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
口腔ヘルペス	3	3	(1.6)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
細菌性外陰腟炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
低カルシウム血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
神経系障害	16	14	(7.7)	7	5	(4.2)	11	9	(4.9)	3	2	(1.7)
浮動性めまい	1	1	(0.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頭痛	15	13	(7.1)	6	5	(4.2)	11	9	(4.9)	3	2	(1.7)
眼障害	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
結膜充血	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	(2.2)	1	1	(0.8)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
喘息	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
咳嗽	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
呼吸困難	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
上気道の炎症	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	20	18	(9.9)	17	15	(12.6)	7	6	(3.3)	9	7	(5.9)
腹部不快感	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
上腹部痛	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)
便秘	2	2	(1.1)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
齲歯	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
下痢	1	1	(0.5)	5	5	(4.2)	1	1	(0.5)	2	2	(1.7)
出血性腸憩室	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腸炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
変色便	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
胃炎	1	1	(0.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯肉腫脹	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血便排泄	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腸閉塞	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
悪心	2	2	(1.1)	4	3	(2.5)	2	2	(1.1)	4	3	(2.5)
口内炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肛門出血	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	14	10	(5.5)	1	1	(0.8)	11	7	(3.8)	0	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
薬疹	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
湿疹	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)
紅斑	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
発疹	3	2	(1.1)	0	0	(0.0)	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)
日光皮膚炎	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
蕁麻疹	6	4	(2.2)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)	0	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8	6	(3.3)	5	4	(3.4)	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)
関節痛	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
背部痛	2	2	(1.1)	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
筋肉痛	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頚部痛	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
四肢痛	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.20.0

If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.2-2.　いずれかの投与群で発現した有害事象 (安全性解析対象集団、基本語)
(続き)

Item	AEs						ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	182			119			182			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	198	112	(61.5)	123	69	(58.0)	106	78	(42.9)	59	39	(32.8)
生殖系および乳房障害	11	8	(4.4)	12	9	(7.6)	9	6	(3.3)	7	5	(4.2)
子宮頚管ポリープ	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
月経困難症	2	1	(0.5)	3	3	(2.5)	2	1	(0.5)	2	2	(1.7)
月経過多	6	4	(2.2)	7	6	(5.0)	6	4	(2.2)	5	4	(3.4)
不規則月経	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
不正子宮出血	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
性器出血	1	1	(0.5)	1	1	(0.8)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	11	(6.0)	16	12	(10.1)	8	8	(4.4)	6	4	(3.4)
胸部不快感	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
注射部位内出血	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
注射部位出血	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
注射部位反応	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
倦怠感	2	2	(1.1)	1	1	(0.8)	1	1	(0.5)	1	1	(0.8)
浮腫	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
発熱	8	8	(4.4)	3	2	(1.7)	5	5	(2.7)	1	1	(0.8)
注射部位変色	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注射部位腫脹	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注入部位腫脹	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注入部位反応	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
硬結	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
臨床検査	64	59	(32.4)	34	27	(22.7)	57	55	(30.2)	33	27	(22.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(0.5)	2	2	(1.7)	1	1	(0.5)	2	2	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
血中カルシウム減少	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
血中カリウム増加	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
血中尿酸増加	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(2.2)	2	2	(1.7)	4	4	(2.2)	2	2	(1.7)
尿中ブドウ糖陽性	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肝機能検査異常	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
好中球数増加	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
白血球数減少	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中リン減少	45	45	(24.7)	24	24	(20.2)	45	45	(24.7)	24	24	(20.2)
尿中蛋白陽性	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	4	4	(2.2)	2	2	(1.7)	3	3	(1.6)	2	2	(1.7)
傷害、中毒および処置合併症	3	3	(1.6)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
靱帯捻挫	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
創傷	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
熱中症	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

1)　試験ごとの安全性の要約

試験ごとの安全性の要約を以下に示した。各試験で発現した有害事象は 2.7.4.7.1 に示した。

(1)　Z213-01 試験

有害事象の発現例数および発現割合は、100、500、800 及び 1,000 mg 群で、それぞれ 0/6 例 (0%) 、2/6 例 (33.3%) 、6/6 例 (100.0%) および 6/6 例 (100.0%) で、計 14/24 例 (58.3%) であった。このうち、1,000 mg 群の 1 例に発現した「膀胱炎」を除くすべての有害事象が副作用と判定された。

重篤な有害事象、重篤な副作用、重要な有害事象及び重要な副作用は認められなかった。

(2) Z213-02 試験

有害事象の発現例数および発現割合は、本剤群 70/119 例 (58.8%) 、含糖酸化鉄群 69/119 例 (58.0%) 、副作用の発現例数および発現割合は、本剤群 45/119 例 (37.8%) 、含糖酸化鉄群 39/119 例 (32.8%) であった。最も発現割合の高い有害事象は両群ともに「血中リン減少」で、本剤群 22/119 例 (18.5%) 、含糖酸化鉄群 24/119 例 (20.2%) に認められ、すべて副作用と判断された。

含糖酸化鉄群に比べ本剤群で 3%以上発現割合の高かった器官別大分類の有害事象は、「臨床検査」 (本剤群 32/119 例 (26.9%) 、含糖酸化鉄群 27/119 例 (22.7%)) 、「感染症および寄生虫症」 (本剤群 30/119 例 (25.2%) 、含糖酸化鉄群 26/119 例 (21.8%)) 、「神経系障害」 (本剤群 11/119 例 (9.2%) 、含糖酸化鉄群 5/119 例 (4.2%)) および「皮膚および皮下組織障害」 (本剤群 5/119 例 (4.2%) 、含糖酸化鉄群 1/119 例 (0.8%)) であった。「頭痛」は本剤群の有害事象発現割合が 5%以上かつ含糖酸化鉄群の約 2 倍であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度で、処置なく概ね短期間で回復している。一方、含糖酸化鉄群では「胃腸障害」 (本剤群 9/119 例 (7.6%) 、含糖酸化鉄群 15/119 例 (12.6%)) および「一般・全身障害および投与部位の状態」 (本剤群 4/119 例 (3.4%) 、含糖酸化鉄群 12/119 例 (10.1%)) の発現割合が高かった。

重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。重要な有害事象は各群 1 例 1 件に認められ、本剤群は「発疹」、含糖酸化鉄群は「血中リン減少」により、それぞれ治験薬の投与を中止した。また両事象ともに治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、高度と判断された事象はなかった。また、副作用の多くは軽度と判断され、中等度と判断された副作用は含糖酸化鉄群の 4 例 4 件のみであった。事象名は、月経困難症 (2 例 2 件) 、腹部不快感 (1 例 1 件) 及び注射部位反応 (1 例 1 件) であった。

(3) Z213-03 試験

本剤群の有害事象の発現例数および発現割合は 28/39 例 (71.8%) 、副作用の発現例数および発現割合は 19/39 例 (48.7%) であった。最も発現割合の高い有害事象は「血中リン減少」であり、9/39 例 (23.1%) で認められた。「血中リン減少」はすべて副作用と判断されており、最も発現割合の高い副作用であったが、重症度はいずれも軽度であり、処置なく回復した。

重篤な有害事象は、2 例 2 件 (血便排泄および出血性腸憩室) が発現した。いずれの事象も鉄欠乏性貧血の原因である消化器障害に起因したものと医師が判断しており、治験薬との因果関係は否定された。したがって、重篤な副作用は発現していない。

重要な有害事象は、3 例 3 件 (蕁麻疹、薬疹、および呼吸困難) が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「あり」と医師が判断しており、重要な副作用の発現件数も 3 例 3 件であった。

2) 試験を通しての結果の比較

いずれかの試験のいずれかの投与群で複数例発現した有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。

本剤群の有害事象の発現割合に、試験間で 10%以上の差はなかった。すべての試験を通して、最も発現割合の高い有害事象は、本剤群および含糖酸化鉄群ともに「血中リン減少」であり、すべて副作用と判断されている。

本剤群において、いずれかの試験間で発現割合に 5%以上差のあったよく見られる有害事象 (基本語) は、「血中リン減少」、「ウイルス上気道感染症」、「発熱」、「頭痛」、「インフルエンザ」、「咽頭炎」、「便秘」、および「尿中蛋白陽性」であった。「血中リン減少」の発現割合が Z213-01 試験で高く、「ウイルス上気道感染症」の発現割合は Z213-02 試験の本剤群および Z213-03 試験で高く、「インフルエンザ」および「咽頭炎」の発現割合は Z213-03 試験で高かった。「頭痛」、「便秘」、および「発熱」は、Z213-02 試験の本剤群および Z213-03 試験で発現割合に 5%以上の差があった。

表 2.7.4.2-3.　いずれかの投与群で複数例に発現した試験ごとの器官別大分類、基本語別有害事象 (安全性解析対象集団)

Item	AEs											
Study No.	Z213-01			Z213-02						Z213-03		
Arm	Z-213			Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213		
Number of subjects valid for analysis set	24			119			119			39		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	19	14	(58.3)	95	63	(52.9)	94	59	(49.6)	32	23	(59.0)
感染症および寄生虫症	0	0	(0.0)	30	27	(22.7)	23	22	(18.5)	8	8	(20.5)
胃腸炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
咽頭炎	0	0	(0.0)	5	4	(3.4)	1	1	(0.8)	2	2	(5.1)
ウイルス性上気道感染	0	0	(0.0)	19	18	(15.1)	19	19	(16.0)	4	4	(10.3)
口腔ヘルペス	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
神経系障害	2	2	(8.3)	12	10	(8.4)	6	5	(4.2)	1	1	(2.6)
頭痛	2	2	(8.3)	12	10	(8.4)	6	5	(4.2)	1	1	(2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
咳嗽	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	0	0	(0.0)	6	6	(5.0)	13	11	(9.2)	3	3	(7.7)
腹部不快感	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)
便秘	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	2	2	(5.1)
齲歯	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
下痢	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	5	(4.2)	1	1	(2.6)
悪心	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	4	3	(2.5)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	1	(4.2)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	4	2	(5.1)
蕁麻疹	1	1	(4.2)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	4	2	(5.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)
背部痛	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	0	(0.0)	8	5	(4.2)	10	8	(6.7)	0	0	(0.0)
月経困難症	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)
月経過多	0	0	(0.0)	6	4	(3.4)	7	6	(5.0)	0	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	(8.3)	2	2	(1.7)	5	4	(3.4)	4	4	(10.3)
注射部位疼痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
発熱	2	2	(8.3)	2	2	(1.7)	3	2	(1.7)	4	4	(10.3)
臨床検査	14	14	(58.3)	32	30	(25.2)	32	27	(22.7)	12	11	(28.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	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	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
血中リン減少	14	14	(58.3)	22	22	(18.5)	24	24	(20.2)	9	9	(23.1)
尿中蛋白陽性	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
肝機能検査値上昇	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)	2	2	(1.7)	1	1	(2.6)

AEs occurring 2 subjects or more in any arms in any studies were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject

いずれかの試験のいずれかの投与群で複数例発現した副作用を表 2.7.4.2-4 に示した。

本剤群において、いずれかの試験間で発現割合に 5%以上差のあったよく見られる副作用は、「血中リン減少」、「発熱」、「頭痛」であった。「頭痛」は、Z213-02 試験の本剤群および Z213-03 試験で発現割合に 5%以上の差があった。

表 2.7.4.2-4.　いずれかの投与群で複数例に発現した試験ごとの器官別大分類、基本語別副作用 (安全性解析対象集団)

Item	ADRs											
Study No.	Z213-01			Z213-02						Z213-03		
Arm	Z-213			Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213		
Number of subjects valid for analysis set	24			119			119			39		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	19	14	(58.3)	50	41	(34.5)	51	36	(30.3)	17	14	(35.9)
神経系障害	2	2	(8.3)	9	7	(5.9)	3	2	(1.7)	0	0	(0.0)
頭痛	2	2	(8.3)	9	7	(5.9)	3	2	(1.7)	0	0	(0.0)
胃腸障害	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	8	6	(5.0)	1	1	(2.6)
腹部不快感	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
下痢	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	1	1	(2.6)
悪心	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	4	3	(2.5)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	1	(4.2)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	4	2	(5.1)
蕁麻疹	1	1	(4.2)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	4	2	(5.1)
生殖系および乳房障害	0	0	(0.0)	8	5	(4.2)	7	5	(4.2)	0	0	(0.0)
月経困難症	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
月経過多	0	0	(0.0)	6	4	(3.4)	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	(8.3)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	2	2	(5.1)
発熱	2	2	(8.3)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	2	2	(5.1)
臨床検査	14	14	(58.3)	29	29	(24.4)	32	27	(22.7)	10	10	(25.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	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	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)
血中リン減少	14	14	(58.3)	22	22	(18.5)	24	24	(20.2)	9	9	(23.1)
肝機能検査値上昇	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	2	2	(1.7)	1	1	(2.6)

ADRs which occurred in 2 incidence subjects or more in any arms in any studies were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject

3)　重症度別の有害事象の要約

本剤群で、解析対象例数に対する割合が 2%以上の事象を対象とした重症度別の有害事象および副作用の発現件数、発現例数及びその解析対象例数に対する割合を表 2.7.4.2-5 および表 2.7.4.2-6 に示した。

解析対象例数に対する割合が 2%以上の有害事象は、すべて軽度または中等度であり、高度と判断された事象はなかった。ただし、Z213-03 試験で 1 例 1 件の高度の有害事象 (出血性腸憩室) があった。

また、副作用の多くは軽度と判断された事象であった。副作用のうち中等度と判断された事象は、3 例 4 件 (蕁麻疹が 2 件、頭痛および発熱がそれぞれ 1 件) であった。なお、副作用の中に高度と判断された事象はなかった。

表 2.7.4.2-5. 重症度別の有害事象 (安全性解析対象集団)

Item	AEs											
Arm	Z-213											
Number of subjects valid for analysis set	182											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	95	62	(34.1)	35	32	(17.6)	0	0	(0.0)	130	94	(51.6)
感染症および寄生虫症	10	10	(5.5)	24	22	(12.1)	0	0	(0.0)	34	32	(17.6)
インフルエンザ	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
咽頭炎	1	1	(0.5)	6	5	(2.7)	0	0	(0.0)	7	6	(3.3)
ウイルス性上気道感染	9	9	(4.9)	14	13	(7.1)	0	0	(0.0)	23	22	(12.1)
神経系障害	12	10	(5.5)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	15	13	(7.1)
頭痛	12	10	(5.5)	3	3	(1.6)	0	0	(0.0)	15	13	(7.1)
胃腸障害	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
齲歯	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	4	2	(1.1)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
蕁麻疹	4	2	(1.1)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
生殖系および乳房障害	6	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
月経過多	6	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	(3.3)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	8	8	(4.4)
発熱	6	6	(3.3)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	8	8	(4.4)
臨床検査	57	54	(29.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	57	54	(29.7)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
血中リン減少	45	45	(24.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	45	45	(24.7)
尿中蛋白陽性	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
肝機能検査値上昇	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)

AEs occurring in 2% or more of incidence proportion for number of subjects valid for analysis set were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

表 2.7.4.2-6. 重症度別の副作用 (安全性解析対象集団)

Item	ADRs											
Arm	Z-213											
Number of subjects valid for analysis set	182											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	73	61	(33.5)	4	3	(1.6)	0	0	(0.0)	77	64	(35.2)
神経系障害	10	8	(4.4)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	11	9	(4.9)
頭痛	10	8	(4.4)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	11	9	(4.9)
皮膚および皮下組織障害	4	2	(1.1)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
蕁麻疹	4	2	(1.1)	2	2	(1.1)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
生殖系および乳房障害	6	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
月経過多	6	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	(2.2)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	5	5	(2.7)
発熱	4	4	(2.2)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	5	5	(2.7)
臨床検査	49	49	(26.9)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	49	49	(26.9)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(2.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
血中リン減少	45	45	(24.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	45	45	(24.7)

ADRs of which occurring incidence proportion was 2% or more of number of subjects valid for analysis set were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

4) 発現時期別の有害事象の要約

Z213-02 試験および Z213-03 試験の本剤群で、いずれかの発現時期で評価例数に対する発現割合が 2%以上の事象を対象とした器官別大分類、基本語、発現時期別 (1 週時来院日前日まで／2 週時来院日前日まで／4 週時来院日前日まで／6 週時来院日前日まで／8 週時来院日前日まで／12 週時来院日まで／12 週時来院日翌日以降) の有害事象および副作用の発現件数、発現例数およびその評価例数に対する発現割合を表 2.7.4.2-7 に示した。また、発現時期ごとの評価例数 (安全性評価に関する解析対象集団のうち、有害事象調査期間に当該時期を含む被験者数) も併せて示した。なお、1 人の被験者において同一事象 (器官別大分類の集計では器官別大分類が同一の事象、基本語の集計では器官別大分類及び基本語が同一の事象) が複数件発現した場合、発現例数は最も発現時期の早いもので 1 例として集計した。

時期別の有害事象の発現頻度では、4 週時来院日から 6 週時来院日前日までが最も高かった (14.0%) 。有害事象を基本語ごとに見ると、「ウイルス性上気道感染」は試験期間中を通し発現し、発現時期での特徴はなかった。「頭痛」は投与開始日から 1 週時来院日前日までの発現割合が高かった。「γ-グルタミントランスフェラーゼ増加」は 6 週時来院日までのみで発現した。「血中リン減少」は 4 週時来院日から 6 週時来院日前日までの発現割合が最も高かった。

表 2.7.4.2-7.　発現時期別の有害事象 (安全性解析対象集団)

Item	AEs											
Arm	Z-213											
Number of subjects valid for analysis set	158											
Onset timing	< Day of visit at Week 1			< Day of visit at Week 2			< Day of visit at Week 4			< Day of visit at Week 6		
Number of evaluation subjects	158			158			157			157		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	10	10	(6.3)	7	5	(3.2)	16	14	(8.9)	24	22	(14.0)
感染症および寄生虫症	4	4	(2.5)	0	0	(0.0)	3	3	(1.9)	3	3	(1.9)
ウイルス性上気道感染	4	4	(2.5)	0	0	(0.0)	3	3	(1.9)	3	3	(1.9)
神経系障害	6	6	(3.8)	4	2	(1.3)	1	1	(0.6)	2	2	(1.3)
頭痛	6	6	(3.8)	4	2	(1.3)	1	1	(0.6)	2	2	(1.3)
臨床検査	0	0	(0.0)	3	3	(1.9)	12	12	(7.6)	19	19	(12.1)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(2.5)
血中リン減少	0	0	(0.0)	3	3	(1.9)	12	12	(7.6)	15	15	(9.6)

Item	AEs								
Arm	Z-213								
Number of subjects valid for analysis set	158								
Onset timing	< Day of visit at Week 8			<= Day of visit at Week 12			Day of visit at Week 12 <		
Number of evaluation subjects	157			157			6		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	5	5	(3.2)	9	8	(5.1)	0	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	4	(2.5)	9	8	(5.1)	0	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	4	4	(2.5)	9	8	(5.1)	0	0	(0.0)
神経系障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頭痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
臨床検査	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中リン減少	1	1	(0.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

AEs of which occurring incidence proportion was 2% or more of number of evaluation subjects in any onset timing were analyzed
Number of evaluation subjects: Subjects whose adverse events examination period include each onset timing
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject in the earliest onset timing
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject in the earliest onset timing
< Day of visit at Week 1: From the Day 1 until the day before of visit at Week 1
< Day of visit at Week 2: From the day of visit at Week 1 until the day before of visit at Week 2
< Day of visit at Week 4: From the day of visit at Week 2 until the day before of visit at Week 4
< Day of visit at Week 6: From the day of visit at Week 4 until the day before of visit at Week 6
< Day of visit at Week 8: From the day of visit at Week 6 until the day before of visit at Week 8
<= Day of visit at Week 12: From the day of visit at Week 8 until the day of visit at Week 12
Day of visit at Week 12 <: The next day of visit at Week 12 or later

2.7.4.2.1.2　死亡

本邦で実施したすべての臨床試験において、死亡および死亡につながるおそれのある有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-8 に示した。

その他の重篤な有害事象は、Z213-03 試験においてのみ認められた。いずれの事象も消化器障害の原因疾患の悪化に伴い入院したため重篤と判断されたが、治験薬との因果関係は否定されており、重篤な副作用はすべての試験を通してなかった。

表 2.7.4.2-8.　その他の重篤な有害事象の一覧

試験番号	投与群（累積投与鉄量/総投与鉄量）	被験者ID	年齢（性別）	有害事象名	発現日*（日）	因果関係	重症度	処置（投与中止）	転帰
Z213-03	本剤（1500 mg / 1500 mg）	A	53（男性）	血便排泄	42	なし	軽度	薬剤投与（該当せず）	回復
	本剤（1000 mg/ 1000 mg）	B	64（男性）	出血性腸憩室	69	なし	高度	薬剤投与（該当せず）	軽快

* 投与開始日を基点日（Day 1）とした

2.7.4.2.1.4　他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象を重要な有害事象と定義した。重篤な有害事象での治験薬投与中止例はなかった。他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-9 に示した。

本剤群で認められた重要な有害事象は、「発疹」、「蕁麻疹」、「薬疹」および「呼吸困難」であった。含糖酸化鉄群では、「血中リン減少」により治験薬の投与を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

表 2.7.4.2-9.　他の重要な有害事象

試験番号	投与群（累積投与鉄量/総投与鉄量）	被験者ID	年齢（性別）	有害事象名	発現日（日）	因果関係	重症度	転帰
Z213-02	本剤（1000mg/ 1500 mg）	C	38（女性）	発疹	8	あり	軽度	回復
	含糖酸化鉄（840mg/ 1000 mg）	D	45（女性）	血中リン減少	29	あり	軽度	回復
Z213-03	本剤（500 mg/ 1500 mg）	E	42（男性）	蕁麻疹	1	あり	中等度	回復

試験番号	投与群（累積投与鉄量/総投与鉄量）	被験者ID	年齢（性別）	有害事象名	発現日（日）	因果関係	重症度	転帰
Z213-03	本剤（500 mg/1000 mg）	F	21（男性）	薬疹	1	あり	中等度	回復
	本剤（159 mg/1000 mg）	G	29（男性）	呼吸困難	1	あり	中等度	回復

2.7.4.2.1.5　器官別または症候群別有害事象の解析

併合解析における器官別大分類別の有害事象および副作用を表 2.7.4.2-10 に示した。

本剤群で有害事象の発現割合が 5%以上であった器官別大分類は、「臨床検査」が 59/182 例（32.4%）、「感染症および寄生虫症」が 41/182 例（22.5%）、「胃腸障害」が 18/182 例（9.9%）、「神経系障害」が 14/182 例（7.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 11/182 例（6.0%）、および「皮膚および皮下組織障害」が 10/182 例（5.5%）であった。また、本剤群で副作用の発現割合が 2%以上であった器官別大分類は、「臨床検査」が 55/182 例（30.2%）、「神経系障害」が 9/182 例（4.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 8/182 例（4.4%）、「皮膚および皮下組織障害」が 7/182 例（3.8%）、「胃腸障害」が 6/182 例（3.3%）、および「生殖系および乳房障害」が 6/182 例（3.3%）であった。

含糖酸化鉄群で有害事象の発現割合が 5%以上であった器官別大分類は「臨床検査」が 27/119 例（22.7%）、「感染症および寄生虫症」が 26/119 例（21.8%）、「胃腸障害」が 15/119 例（12.6%）、「一般・全身傷害および投与部位の状態」が 12/119 例（10.1%）、および「生殖系および乳房障害」が 9/119 例（7.6%）であった。また、含糖酸化鉄群で副作用の発現割合が 2%以上であった器官別大分類は、「臨床検査」が 27/119 例（22.7%）、「胃腸障害」が 7/119 例（5.9%）、「生殖系および乳房障害」が 5/119 例（4.2%）、および「一般・全身障害および投与部位の状態」が 4/119 例（3.4%）であった。

表 2.7.4.2-10.　器官別大分類別の有害事象および副作用 (安全性解析対象集団)

Item	AEs						ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	182			119			182			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	198	112	(61.5)	123	69	(58.0)	106	78	(42.9)	59	39	(32.8)
感染症および寄生虫症	45	41	(22.5)	28	26	(21.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
神経系障害	16	14	(7.7)	7	5	(4.2)	11	9	(4.9)	3	2	(1.7)
眼障害	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	(2.2)	1	1	(0.8)	1	1	(0.5)	0	0	(0.0)
胃腸障害	20	18	(9.9)	17	15	(12.6)	7	6	(3.3)	9	7	(5.9)
皮膚および皮下組織障害	14	10	(5.5)	1	1	(0.8)	11	7	(3.8)	0	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8	6	(3.3)	5	4	(3.4)	2	1	(0.5)	0	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	11	8	(4.4)	12	9	(7.6)	9	6	(3.3)	7	5	(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	11	(6.0)	16	12	(10.1)	8	8	(4.4)	6	4	(3.4)
臨床検査	64	59	(32.4)	34	27	(22.7)	57	55	(30.2)	33	27	(22.7)
傷害、中毒および処置合併症	3	3	(1.6)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

本邦で実施されたすべての臨床試験において、死亡および死亡につながるおそれのある有害事象は認められなかった。また、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象については、個々の臨床試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査・血液生化学検査の値の変化

試験ごとの各調査時期における臨床検査値の推移は個々の臨床試験の総括報告書に示した。血清リン以外の検査項目では、注目すべき変動は認められなかった。

Z213-02 試験および Z213-03 試験の併合解析における調査時期別の血清リンについて、調査時期別に頻度 (1.0 mg/dL 未満／1.0 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満／2.5 mg/dL 以上) と割合を示した (表 2.7.4.3-1) 。

血清リンの頻度集計では、本剤群は 1 週時点で 67.9%の症例で基準値下限 (2.5 mg/dL) 未満となり、4 週時には 8.3%の症例で 1.0 mg/dL 未満となったが、12 週時には 71.3%の症例で 2.5 mg/dL 以上となった。含糖酸化鉄群では、2 週時点で 63.0%の症例で基準値下限 (2.5 mg/mL) 未満となり、4 週時及び 6 週時にそれぞれ 10.9%及び 12.7%の症例で 1.0 mg/dL 未満となったが、12 週時には 87.1%の症例で 2.5 mg/dL 以上となった。

表 2.7.4.3-1.　血清リンの頻度集計（安全性解析対象集団）

Item	Arm	Visit	Number of subjects valid for analysis set	< 1.0 mg/dL (%)		1.0 mg/dL <= < 2.5 mg/dL (%)		2.5 mg/dL <= (%)		Missing
Serum phosphorus	Z-213	Screening 1 / Screening	158	0	(0.0)	3	(1.9)	155	(98.1)	0
		Day 1	158	0	(0.0)	9	(5.7)	149	(94.3)	0
		Week 1	158	0	(0.0)	106	(67.9)	50	(32.1)	2
		Week 2	157	2	(1.3)	145	(92.4)	10	(6.4)	0
		Week 4	157	13	(8.3)	133	(85.3)	10	(6.4)	1
		Week 6	157	8	(5.1)	122	(78.2)	26	(16.7)	1
		Week 8	157	3	(1.9)	99	(63.1)	55	(35.0)	0
		Week 12	157	1	(0.6)	44	(28.0)	112	(71.3)	0
	Saccharated ferric oxide	Screening 1	119	0	(0.0)	3	(2.5)	116	(97.5)	0
		Day 1	119	0	(0.0)	2	(1.7)	117	(98.3)	0
		Week 1	119	0	(0.0)	20	(16.8)	99	(83.2)	0
		Week 2	119	0	(0.0)	75	(63.0)	44	(37.0)	0
		Week 4	119	13	(10.9)	92	(77.3)	14	(11.8)	0
		Week 6	119	15	(12.7)	90	(76.3)	13	(11.0)	1
		Week 8	119	2	(1.7)	84	(70.6)	33	(27.7)	0
		Week 12	116	0	(0.0)	15	(12.9)	101	(87.1)	0

Screening 1 / Screening: Display as screening 1 in Z213-02, screening in Z213-03

血液学的検査の測定値について、異常変動を示した例数を測定項目ごとに示した（表 2.7.4.3-2）。

血液生化学検査の測定値について、異常変動を示した例数を測定項目ごとに示した（表 2.7.4.3-3）。

血清鉄と血清リンを除く臨床検査値で異常変動「あり」がいずれかの投与群で 10%以上であった項目は、リンパ球（本剤群 23.6%、含糖酸化鉄群 20.2%）、γ-GTP（本剤群 18.7%、含糖酸化鉄群 21.8%）、CRP（本剤群 17.6%、含糖酸化鉄群 5.9%）、好中球（本剤群 11.5%、含糖酸化鉄群 11.8%）、AST（本剤群 11.0%、含糖酸化鉄群 5.0%）、ALT（本剤群 10.4%、含糖酸化鉄群 8.4%）、K（本剤群 10.4%、含糖酸化鉄群 10.1%）であった。

表 2.7.4.3-2.　血液学的検査の異常変動 (安全性解析対象集団)

Item	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Abnormal variation				Missing
			n	No	Yes	Incidence proportion and 95%CI (%)	
Leukocyte count	Z-213	182	182	165	17	9.3 (5.6 , 14.5)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	110	9	7.6 (3.6 , 13.8)	0
Neutrophil	Z-213	182	182	161	21	11.5 (7.3 , 17.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	105	14	11.8 (6.6 , 18.9)	0
Lymphocyte	Z-213	182	182	139	43	23.6 (17.7 , 30.4)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	95	24	20.2 (13.4 , 28.5)	0
Monocyte	Z-213	182	182	165	17	9.3 (5.6 , 14.5)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	116	3	2.5 (0.6 , 7.1)	0
Eosinophil	Z-213	182	182	172	10	5.5 (2.7 , 9.8)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	110	9	7.6 (3.6 , 13.8)	0
Basophil	Z-213	182	182	179	3	1.6 (0.4 , 4.7)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	112	7	5.9 (2.4 , 11.7)	0
Erythrocyte count	Z-213	182	182	179	3	1.6 (0.4 , 4.7)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	114	5	4.2 (1.4 , 9.5)	0
Hematocrit	Z-213	182	182	181	1	0.5 (0.1 , 3.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
Platelet count	Z-213	182	180	173	7	3.9 (1.6 , 7.8)	2
	Saccharated ferric oxide	119	116	111	5	4.3 (1.5 , 9.7)	3
MCH	Z-213	182	182	182	0	0.0 (0.0 , 2.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
MCHC	Z-213	182	182	182	0	0.0 (0.0 , 2.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0

表 2.7.4.3-3.　血液生化学検査の異常変動 (安全性解析対象集団)

Item	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Abnormal variation				Missing
			n	No	Yes	Incidence proportion and 95%CI (%)	
Total protein	Z-213	182	182	182	0	0.0 (0.0 , 2.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
Albumin	Z-213	182	182	182	0	0.0 (0.0 , 2.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
AST (GOT)	Z-213	182	182	162	20	11.0 (6.9 , 16.4)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	113	6	5.0 (1.9 , 10.6)	0
ALT (GPT)	Z-213	182	182	163	19	10.4 (6.5 , 15.8)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	109	10	8.4 (4.2 , 14.9)	0
LDH	Z-213	182	182	180	2	1.1 (0.2 , 3.9)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	117	2	1.7 (0.3 , 5.9)	0
ALP	Z-213	182	182	166	16	8.8 (5.2 , 13.8)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	114	5	4.2 (1.4 , 9.5)	0
γ-GTP	Z-213	182	182	148	34	18.7 (13.3 , 25.1)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	93	26	21.8 (14.8 , 30.3)	0
Total bilirubin	Z-213	182	182	180	2	1.1 (0.2 , 3.9)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	115	4	3.4 (1.0 , 8.3)	0
Direct bilirubin	Z-213	158	158	156	2	1.3 (0.2 , 4.4)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
Creatinine	Z-213	182	182	182	0	0.0 (0.0 , 2.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
Uric acid	Z-213	182	182	181	1	0.5 (0.1 , 3.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	118	1	0.8 (0.1 , 4.5)	0
Urea nitrogen	Z-213	182	182	181	1	0.5 (0.1 , 3.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0

Direct bilirubin: Examined only in Z213-02 and Z213-03

表 2.7.4.3-3.　血液生化学検査の異常変動（安全性解析対象集団）（続き）

Item	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Abnormal variation				Missing
			n	No	Yes	Incidence proportion and 95%CI (%)	
Total cholesterol	Z-213	182	182	177	5	2.7 (0.9 , 6.2)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	115	4	3.4 (1.0 , 8.3)	0
CRP	Z-213	182	182	150	32	17.6 (12.4 , 23.9)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	112	7	5.9 (2.4 , 11.7)	0
Na	Z-213	182	182	182	0	0.0 (0.0 , 2.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
K	Z-213	182	182	163	19	10.4 (6.5 , 15.8)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	107	12	10.1 (5.4 , 16.9)	0
Cl	Z-213	182	182	182	0	0.0 (0.0 , 2.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	119	0	0.0 (0.0 , 3.0)	0
Ca	Z-213	182	182	173	9	4.9 (2.3 , 9.1)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	109	10	8.4 (4.2 , 14.9)	0

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの推移で、注目すべき変動は認められなかった。また、調査時期別の体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数の測定値の要約統計量については、個々の臨床試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.5　特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因として、性別、ヘモグロビン値（ベースライン）、および体重（投与開始日）の部分集団別解析を行い、本剤群で、解析対象例数に対する発現割合が 2%以上の事象を対象として、有害事象の発現件数、発現例数および解析対象例数に対する発現割合を表 2.7.4.5-1、表 2.7.4.5-3、および表 2.7.4.5-5 に、同じく副作用を表 2.7.4.5-2、表 2.7.4.5-4、および表 2.7.4.5-6 に示した。

性別では男性で、「胃腸障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現割合が女性より 10%以上高かった。ヘモグロビン値 (ベースライン) では 8.0 g/dL 未満の部分集団で、「胃腸障害」の有害事象の発現割合が他のいずれの部分集団より 10%以上高く、8.0 g/dL 以上 10 g/dL 未満および 10 g/dL 以上の部分集団で、「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合が 8.0 g/dL 未満の部分集団より 10%以上高かった。体重 (投与開始日) では 70 kg 以上の部分集団で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」および「臨床検査」の有害事象の発現割合が 70 kg 未満の部分集団より 10%以上高かった。

表 2.7.4.5-1.　性別の有害事象 (安全性解析対象集団)

Item	AEs								
Arm	Z-213								
Sex	Female			Male			Total		
Number of subjects valid for analysis set	145			37			182		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	110	75	(51.7)	52	28	(75.7)	162	103	(56.6)
感染症および寄生虫症	29	26	(17.9)	9	9	(24.3)	38	35	(19.2)
インフルエンザ	2	2	(1.4)	2	2	(5.4)	4	4	(2.2)
咽頭炎	5	4	(2.8)	2	2	(5.4)	7	6	(3.3)
ウイルス性上気道感染	19	18	(12.4)	4	4	(10.8)	23	22	(12.1)
感染性腸炎	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
口腔ヘルペス	3	3	(2.1)	0	0	(0.0)	3	3	(1.6)
神経系障害	14	12	(8.3)	1	1	(2.7)	15	13	(7.1)
頭痛	14	12	(8.3)	1	1	(2.7)	15	13	(7.1)
眼障害	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
結膜充血	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
呼吸困難	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
胃腸障害	6	6	(4.1)	10	8	(21.6)	16	14	(7.7)
上腹部痛	2	2	(1.4)	1	1	(2.7)	3	3	(1.6)
便秘	0	0	(0.0)	2	2	(5.4)	2	2	(1.1)
齲歯	4	4	(2.8)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
下痢	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
出血性腸憩室	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
腸炎	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
血便排泄	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
腸閉塞	0	0	(0.0)	2	1	(2.7)	2	1	(0.5)
肛門出血	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	4	3	(2.1)	6	4	(10.8)	10	7	(3.8)
薬疹	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
発疹	2	1	(0.7)	1	1	(2.7)	3	2	(1.1)
蕁麻疹	2	2	(1.4)	4	2	(5.4)	6	4	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	1	1	(0.7)	2	2	(5.4)	3	3	(1.6)
関節痛	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
筋肉痛	1	1	(0.7)	1	1	(2.7)	2	2	(1.1)
生殖系および乳房障害	6	4	(2.8)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
月経過多	6	4	(2.8)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	(3.4)	5	5	(13.5)	10	10	(5.5)
倦怠感	1	1	(0.7)	1	1	(2.7)	2	2	(1.1)
発熱	4	4	(2.8)	4	4	(10.8)	8	8	(4.4)
臨床検査	45	43	(29.7)	16	14	(37.8)	61	57	(31.3)
血中尿酸増加	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(2.8)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
肝機能検査異常	1	1	(0.7)	1	1	(2.7)	2	2	(1.1)
血中リン減少	35	35	(24.1)	10	10	(27.0)	45	45	(24.7)
尿中蛋白陽性	2	2	(1.4)	2	2	(5.4)	4	4	(2.2)
肝機能検査値上昇	3	3	(2.1)	1	1	(2.7)	4	4	(2.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
創傷	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)

AEs occurring in 2% or more of incidence proportion for number of subjects valid for analysis set were analyzed

Event name: MedDRA/J Ver.20.0

If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject

Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.5-2.　性別の副作用 (安全性解析対象集団)

Item	ADRs								
Arm	Z-213								
Sex	Female			Male			Total		
Number of subjects valid for analysis set	145			37			182		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	65	53	(36.6)	25	20	(54.1)	90	73	(40.1)
神経系障害	11	9	(6.2)	0	0	(0.0)	11	9	(4.9)
頭痛	11	9	(6.2)	0	0	(0.0)	11	9	(4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
呼吸困難	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
胃腸障害	2	2	(1.4)	2	1	(2.7)	4	3	(1.6)
上腹部痛	2	2	(1.4)	1	1	(2.7)	3	3	(1.6)
下痢	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	2	2	(1.4)	5	3	(8.1)	7	5	(2.7)
薬疹	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
蕁麻疹	2	2	(1.4)	4	2	(5.4)	6	4	(2.2)
生殖系および乳房障害	6	4	(2.8)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
月経過多	6	4	(2.8)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	(2.1)	3	3	(8.1)	6	6	(3.3)
倦怠感	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
発熱	3	3	(2.1)	2	2	(5.4)	5	5	(2.7)
臨床検査	41	41	(28.3)	14	13	(35.1)	55	54	(29.7)
血中尿酸増加	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(2.8)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
肝機能検査異常	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
血中リン減少	35	35	(24.1)	10	10	(27.0)	45	45	(24.7)
尿中蛋白陽性	0	0	(0.0)	1	1	(2.7)	1	1	(0.5)
肝機能検査値上昇	2	2	(1.4)	1	1	(2.7)	3	3	(1.6)

ADRs of which occurring incidence proportion was 2% or more of number of subjects valid for analysis set in any subgroups were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.5-3.　ヘモグロビン値 (ベースライン) 別の有害事象 (安全性解析対象集団)

Item	AEs											
Arm	Z-213											
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL			8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL			10.0 g/dL <=			Total		
Number of subjects valid for analysis set	19			91			72			182		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	15	10	(52.6)	77	52	(57.1)	53	38	(52.8)	145	100	(54.9)
感染症および寄生虫症	1	1	(5.3)	19	17	(18.7)	17	16	(22.2)	37	34	(18.7)
インフルエンザ	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(5.6)	4	4	(2.2)
咽頭炎	0	0	(0.0)	6	5	(5.5)	1	1	(1.4)	7	6	(3.3)
ウイルス性上気道感染	1	1	(5.3)	12	12	(13.2)	10	9	(12.5)	23	22	(12.1)
口腔ヘルペス	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)	2	2	(2.8)	3	3	(1.6)
神経系障害	1	1	(5.3)	8	7	(7.7)	6	5	(6.9)	15	13	(7.1)
頭痛	1	1	(5.3)	8	7	(7.7)	6	5	(6.9)	15	13	(7.1)
胃腸障害	4	4	(21.1)	4	4	(4.4)	3	3	(4.2)	11	11	(6.0)
上腹部痛	0	0	(0.0)	2	2	(2.2)	1	1	(1.4)	3	3	(1.6)
便秘	1	1	(5.3)	1	1	(1.1)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)
齲歯	1	1	(5.3)	1	1	(1.1)	2	2	(2.8)	4	4	(2.2)
悪心	2	2	(10.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	1	1	(5.3)	5	3	(3.3)	1	1	(1.4)	7	5	(2.7)
日光皮膚炎	1	1	(5.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.5)
蕁麻疹	0	0	(0.0)	5	3	(3.3)	1	1	(1.4)	6	4	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0.0)	2	2	(2.2)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)
背部痛	0	0	(0.0)	2	2	(2.2)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)
生殖系および乳房障害	2	2	(10.5)	3	1	(1.1)	1	1	(1.4)	6	4	(2.2)
月経過多	2	2	(10.5)	3	1	(1.1)	1	1	(1.4)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0.0)	3	3	(3.3)	5	5	(6.9)	8	8	(4.4)
発熱	0	0	(0.0)	3	3	(3.3)	5	5	(6.9)	8	8	(4.4)
臨床検査	6	5	(26.3)	33	30	(33.0)	20	20	(27.8)	59	55	(30.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	(5.3)	1	1	(1.1)	2	2	(2.8)	4	4	(2.2)
肝機能検査異常	0	0	(0.0)	2	2	(2.2)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)
血中リン減少	3	3	(15.8)	25	25	(27.5)	17	17	(23.6)	45	45	(24.7)
尿中蛋白陽性	2	2	(10.5)	1	1	(1.1)	1	1	(1.4)	4	4	(2.2)
肝機能検査値上昇	0	0	(0.0)	4	4	(4.4)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)

AEs occurring in 2% or more of incidence proportion for number of subjects valid for analysis set were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.5-4.　ヘモグロビン値 (ベースライン) 別の副作用 (安全性解析対象集団)

Item	ADRs											
Arm	Z-213											
Hemoglobin (Baseline)	< 8.0 g/dL			8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL			10.0 g/dL <=			Total		
Number of subjects valid for analysis set	19			91			72			182		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	8	6	(31.6)	46	39	(42.9)	31	24	(33.3)	85	69	(37.9)
神経系障害	0	0	(0.0)	6	5	(5.5)	5	4	(5.6)	11	9	(4.9)
頭痛	0	0	(0.0)	6	5	(5.5)	5	4	(5.6)	11	9	(4.9)
胃腸障害	2	2	(10.5)	2	2	(2.2)	1	1	(1.4)	5	5	(2.7)
上腹部痛	0	0	(0.0)	2	2	(2.2)	1	1	(1.4)	3	3	(1.6)
悪心	2	2	(10.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0.0)	5	3	(3.3)	1	1	(1.4)	6	4	(2.2)
蕁麻疹	0	0	(0.0)	5	3	(3.3)	1	1	(1.4)	6	4	(2.2)
生殖系および乳房障害	2	2	(10.5)	3	1	(1.1)	1	1	(1.4)	6	4	(2.2)
月経過多	2	2	(10.5)	3	1	(1.1)	1	1	(1.4)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)	4	4	(5.6)	5	5	(2.7)
発熱	0	0	(0.0)	1	1	(1.1)	4	4	(5.6)	5	5	(2.7)
臨床検査	4	4	(21.1)	29	29	(31.9)	19	19	(26.4)	52	52	(28.6)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	(5.3)	1	1	(1.1)	2	2	(2.8)	4	4	(2.2)
血中リン減少	3	3	(15.8)	25	25	(27.5)	17	17	(23.6)	45	45	(24.7)
肝機能検査値上昇	0	0	(0.0)	3	3	(3.3)	0	0	(0.0)	3	3	(1.6)

ADRs of which occurring incidence proportion was 2% or more of number of subjects valid for analysis set in any subgroups were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.5-5.　体重別の有害事象 (安全性解析対象集団)

Item	AEs								
Arm	Z-213								
Body weight	< 70 kg			70 kg <=			Total		
Number of subjects valid for analysis set	166			16			182		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	112	82	(49.4)	25	13	(81.3)	137	95	(52.2)
感染症および寄生虫症	28	27	(16.3)	6	5	(31.3)	34	32	(17.6)
インフルエンザ	2	2	(1.2)	2	2	(12.5)	4	4	(2.2)
咽頭炎	6	5	(3.0)	1	1	(6.3)	7	6	(3.3)
ウイルス性上気道感染	20	20	(12.0)	3	2	(12.5)	23	22	(12.1)
神経系障害	14	12	(7.2)	1	1	(6.3)	15	13	(7.1)
頭痛	14	12	(7.2)	1	1	(6.3)	15	13	(7.1)
胃腸障害	5	5	(3.0)	3	3	(18.8)	8	8	(4.4)
齲歯	4	4	(2.4)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
血便排泄	0	0	(0.0)	1	1	(6.3)	1	1	(0.5)
悪心	1	1	(0.6)	1	1	(6.3)	2	2	(1.1)
肛門出血	0	0	(0.0)	1	1	(6.3)	1	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	6	4	(2.4)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
蕁麻疹	6	4	(2.4)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	1	1	(0.6)	1	1	(6.3)	2	2	(1.1)
背部痛	1	1	(0.6)	1	1	(6.3)	2	2	(1.1)
生殖系および乳房障害	3	3	(1.8)	3	1	(6.3)	6	4	(2.2)
月経過多	3	3	(1.8)	3	1	(6.3)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	(3.6)	2	2	(12.5)	8	8	(4.4)
発熱	6	6	(3.6)	2	2	(12.5)	8	8	(4.4)
臨床検査	49	46	(27.7)	9	9	(56.3)	58	55	(30.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(2.4)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	(0.0)	1	1	(6.3)	1	1	(0.5)
血中リン減少	37	37	(22.3)	8	8	(50.0)	45	45	(24.7)
尿中蛋白陽性	4	4	(2.4)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
肝機能検査値上昇	4	4	(2.4)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)

AEs occurring in 2% or more of incidence proportion for number of subjects valid for analysis set were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.5-6.　体重別の副作用 (安全性解析対象集団)

Item	ADRs								
Arm	Z-213								
Body weight	< 70 kg			70 kg <=			Total		
Number of subjects valid for analysis set	166			16			182		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	66	56	(33.7)	13	9	(56.3)	79	65	(35.7)
神経系障害	10	8	(4.8)	1	1	(6.3)	11	9	(4.9)
頭痛	10	8	(4.8)	1	1	(6.3)	11	9	(4.9)
胃腸障害	1	1	(0.6)	1	1	(6.3)	2	2	(1.1)
悪心	1	1	(0.6)	1	1	(6.3)	2	2	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	6	4	(2.4)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
蕁麻疹	6	4	(2.4)	0	0	(0.0)	6	4	(2.2)
生殖系および乳房障害	3	3	(1.8)	3	1	(6.3)	6	4	(2.2)
月経過多	3	3	(1.8)	3	1	(6.3)	6	4	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	(3.0)	0	0	(0.0)	5	5	(2.7)
発熱	5	5	(3.0)	0	0	(0.0)	5	5	(2.7)
臨床検査	41	41	(24.7)	8	8	(50.0)	49	49	(26.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(2.4)	0	0	(0.0)	4	4	(2.2)
血中リン減少	37	37	(22.3)	8	8	(50.0)	45	45	(24.7)

ADRs of which occurring incidence proportion was 2% or more of number of subjects valid for analysis set in any subgroups were analyzed
Event name: MedDRA/J Ver.20.0
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject

2.7.4.5.2　外因性要因

本邦で実施したすべての臨床試験においては外因性要因の影響は検討しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本邦では薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。

なお、本剤の欧州製品概要書[8)]には、以下の記載がある。

経口鉄剤と非経口鉄剤を併用すると、経口鉄剤の吸収が低下する。経口鉄剤での治療は、本剤の最終投与の少なくとも 5 日後から開始すること。

2.7.4.5.4　妊娠および授乳時の注意

本邦で実施した臨床試験中に妊娠が判明した症例はなかった。

なお、本剤の欧州製品概要書[8)]には、以下の記載がある。

妊娠

妊娠中の女性へ本剤を投与した際のデータは多くない。妊娠中に使用する前に、慎重なベネフィット／リスク評価が必要であり、明らかに必要でない限り、妊娠中には使用すべきではない。

妊娠第 1 三半期に起こる鉄欠乏症は、多くの場合経口鉄剤で治療可能である。本剤の使用は、妊娠第 2 および第 3 三半期の母体と胎児双方の潜在的リスクを上回ると判断された場合に限定されるべきである。

動物データは、本剤から放出された鉄が胎盤を通過し、胎児の骨格発達に影響を与える可能性を示唆している。

授乳期

海外の臨床試験（VIT-IV-CL-009 試験）では、本剤から母乳への鉄の移行は無視できることが示された（≤1%）。限定的ではあるものの授乳中の女性のデータに基づけば、本剤が母乳育児のリスクになるとは考えにくい。

2.7.4.5.5　過量投与

本邦で実施した臨床試験では過量投与はなかった。なお海外臨床試験では、単回投与鉄量 1,000 mg で総投与鉄量 2,000 mg 超を投与した事例もあるが、安全性に問題はなかった。

なお、本剤の欧州製品概要書[8)]には、以下の記載がある。

過量投与により鉄の蓄積が生じヘモジデリン沈着が起こる場合がある。血清フェリチンおよびトランスフェリン飽和度などの鉄動態パラメータを監視し、鉄の蓄積に注意する。鉄の蓄積が起こった場合は、標準的な医療に従い治療する。鉄キレーターの使用も検討すること。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本邦で実施した臨床試験では薬物乱用の報告はなかった。

本剤は、医療機関での静脈内投与が必要な薬剤であることから、乱用される可能性は少ないと思われる。また、本邦で実施した臨床試験において依存性を疑わせる有害事象は発現していない。

2.7.4.5.7　離脱症状および反跳現象

本邦で実施した臨床試験では、離脱症状および反跳現象を疑わせる有害事象は発現していない。

2.7.4.5.8　自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

本邦で実施した臨床試験中に、自動車運転および機械操作に対する影響を与えると考えられる有害事象ならびに精神機能に障害を与えると考えられる「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」および「精神障害」に関する有害事象は発現していない。

なお、本剤の欧州製品概要書[8)]には、以下の記載がある。

本剤は自動車運転および機械操作に対する影響を与えるとは考えにくい。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　本邦での市販後データ

本邦における市販後データはない。

2.7.4.6.2　海外での市販後データ

海外の安全性情報に関しては、定期安全性最新報告（以下、PSUR）として、発売国で収集された安全性情報が定期的に評価されている。2018 年[redacted]月現在、2017 年[redacted]月[redacted]日 ～ 2018 年[redacted]月[redacted]日までを調査期間とする PSUR 第[redacted]版（2018 年[redacted]月[redacted]日作成）が最新版である。

以下に、最新版の PSUR の概要を示した。

なお、海外での本剤の用法は静脈注射または点滴静脈注射であり、単回投与鉄量および累積総投与鉄量は、患者の疾患領域および不足鉄量により異なる。

2.7.4.6.2.1　推定される暴露患者数

1)　臨床試験での暴露

完了した臨床試験で、8,485 例の被験者が本剤に暴露された。疾患領域ごとの暴露を表 2.7.4.6-1 に、人種ごとの暴露を表 2.7.4.6-2 に示した。2 試験（FER-ASAP-2009-01 試験および VIT-IV-CL-09 試験）では新生児が 2 次的な本剤の暴露を受けている（表 2.7.4.6-3）。

表 2.7.4.6-1.　完了した試験での治療群および疾患領域ごとの暴露

Therapeutic Area	**Number of Subjects Exposed to at Least 1 Dose of Investigational Medicinal Product**				
	FCM	**Placebo**	**Comparator**	**Blinded**	**Subtotal**
Cardiology	595	335	112	347	1,389
Gastroenterology	1,126	225	782	0	2,133
Nephrology	2,579	70	2,271	0	4,920
Neurology	144	130	0	210	484
Oncology	10	0	12	244	266
Other	881	150	695	0	1,726
Women’s health	3,150	405	2,706	0	6,261
Total	**8,485**	**1,315**	**6,578**	**801**	**17,179**

Notes: Comparator arm encompasses standard medical care, intravenous iron and oral treatments. Includes all completed and ongoing Sponsor and partner let trials at time of the data lock point for this report. FCM=ferric carboxy maltose.

表 2.7.4.6-2.　完了した試験での人種ごとの暴露

	Number of Subjects Exposed to at Least 1 Dose of Investigational Medicinal Product			
	FCM	**Placebo**	**Comparator**	**Blinded**
White	5,125	881	3,844	166
Black/African American	1,743	115	1,558	1
Asian	404	9	308	3
American Indian/Alaskan	23	2	19	0
Hawaiian/Pacific Islander	8	1	8	0
Other	960	106	826	0
Unknown/missing/not collected	222	201	15	631
Total	**8,485**	**1,315**	**6,578**	**801**

Notes: Includes all completed and ongoing Sponsor and partner let trials at time of the data lock point for this report. FCM=ferric carboxy maltose.

表 2.7.4.6-3.　完了した試験での治療群ごとの暴露（新生児）

Therapeutic Area	**Number of Subjects Exposed to at Least 1 Dose of Investigational Medicinal Product**		
	FCM	**Comparator**	**Subtotal**
Pregnancy trial (FER-ASAP-2009-01)	112	109	221
Postpartum trial (VIT-IV-CL-009)	229	117	346
Total	**341**	**226**	**567**

Notes: Number of known live birth for FER-ASAP-2009-01（foetal exposure）and VIT-IV-CL-009（breast-feeding exposure）. FCM=ferric carboxy maltose.

完了した試験のうち単回投与鉄量が 750 mg 未満であった 1,657 例（20.1%）の被験者では、最大単回投与鉄量の中央値は 200 mg、累積投与鉄量の中央値は 1,200 mg であった。単回投与鉄量が 750 ~ 1,000 mg であった残りの 6,588 例（79.9%）の被験者（誤って 1,660 mg を投与された 1 例を含む）では、最大単回投与鉄量の中央値は 800 mg、累積投与鉄量の中央値は 1,500 mg であった（表 2.7.4.6-4）。

表 2.7.4.6-4. 単回投与鉄量別の暴露量

Number of Infusions	Exposure	
	Maximum Dose <750 mg	Maximum Dose ≥750-1,000 mg
	FCM (N=1,657)	FCM (N=6,588)
1	358 (21.6)	2,639 (40.1)
2	369 (22.3)	3,361 (51.0)
3	152 (9.2)	427 (6.5)
4	62 (3.7)	79 (1.2)
5	66 (4.0)	40 (0.6)
6	133 (8.0)	28 (0.4)
7	117 (7.1)	6 (0.1)
8	78 (4.7)	4 (0.1)
9	77 (4.6)	2 (<0.1)
10	135 (8.1)	2 (<0.1)
11	90 (5.4)	–
12	13 (0.8)	–
13	5 (0.3)	–
14	2 (0.1)	–
Total dose (mg) N	1,657	6,588
Mean (SD)	1,224.1 (642.16)	1,339.3 (476.41)
Median	1,200	1,500
Min/max	0, 5,000	750, 6,500
Max. single dose (mg) N	1,657	6,588
Mean (SD)	364.1 (196.87)	864.8 (118.76)
Median	200	800
Min/max	0, 749	750, 1,660[(1)]

1 One subject received 1,660 mg.

Notes: Subjects with 0 dose are where an intravenous line was attempted but unknown if medication actually received. FCM=ferric carboxy maltose, SD = Standard deviation.

2) 市販後の暴露

本剤の年次累積投与鉄量は、薬剤使用調査に基づく。

今回の薬剤使用調査期間中の各国の年次累積投与鉄量の平均は、1,094 mg (スイス) から 1,724 mg (スペイン) の範囲であった。患者 1 人当たりの非加重平均は、年間鉄として 1,467 mg であった。年間の累積投与鉄量の中央値は患者全体で 1,000 mg であった。平均と中央値は、実臨床では個々の患者にあった治療が施されるために乖離している。年間累積投与鉄量を 4 か国 (フランス、ドイツ、スペイン、スイス) の販売量に応じて重みづけすると、年間累積投与鉄量の加重平均は 1,308 mg である。承認以降の累積被験者暴露を合わせて考慮し、一人あたりの年間累積投与鉄量の平均を [redacted] mg と推定した。

本剤に暴露された患者数は、販売されたバイアル数を一人あたりの年間累積投与鉄量で除して求めた。

市販後情報から世界的な累積患者暴露を、本剤が発売されている地域別に分類して表 2.7.4.6-5 に示した。世界で初めて販売されてから本 PSUR の調査期間までに、鉄 100 mg を 1 単位として換算した場合 [redacted] が販売され、これは 6,655,306 患者年に相当する。

表 2.7.4.6-5. 2017 年 [redacted] 月までの市販後調査における累積暴露

Region	Exposure (Units)	
	Patient-years	Number of 100 mg Iron Equivalents/DDDs
North America	559,214	[redacted]
Latin America	188,712	[redacted]
Europe	4,172,490	[redacted]
Africa	21,315	[redacted]
Middle East	214,805	[redacted]
Asia Pacific	916,312	[redacted]
Exposure between 2007-2011[(1)]	582,459	[redacted]
Total	**6,655,306**	[redacted]

1 Detailed exposure data for the different territories is not available for the period between 2007-2011.

Notes: DDD=Defined daily dose.

2017 年 [redacted] 月から 2017 年 [redacted] 月末までに、世界で [redacted] 例が本剤に暴露された。

2.7.4.6.3　報告された有害事象および副作用

1)　海外臨床試験での副作用の要約

海外臨床試験で発現した副作用の発現割合ごとの概要を表 2.7.4.6-6 に示した。

表 2.7.4.6-6.　　海外臨床試験で発現した副作用

System Organ Class	Very Common (≥1/10)	Common (≥1/100, <1/10)	Uncommon (≥1/1,000, <1/100)	Rare (≥1/10,000, <1/1,000)
Immune System Disorders	–	–	Hypersensitivity	Anaphylactoid reactions
Metabolism and Nutritional Disorders	–	Hypophosphataemia	–	–
Nervous System Disorders	–	Headache, dizziness	Paraesthesia, dysgeusia	–
Cardiac Disorders	–	–	Tachycardia	–
Vascular Disorders	–	Flushing, Hypertension	Hypotension	–
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	–	–	Dyspnoea	–
Gastrointestinal Disorders	–	Nausea	Vomiting, dyspepsia, abdominal pain, constipation, diarrhoea	–
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	–	–	Pruritus, urticaria, erythema, rash(1)	–
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	–	–	Myalgia, back pain, arthralgia, pain in extremity, muscle spasms	–
General Disorders and Administration Site Conditions	–	Injection/Infusion site reactions(2)	Pyrexia, fatigue, chest pain, oedema peripheral, pain, chills	Malaise
Investigations	–	–	Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood lactate dehydrogenase increased, blood alkaline phosphatase increased	–

1 Includes the following preferred terms: rash (individual ADR frequency determined as uncommon) and rash erythematous, -generalised, -macular, -maculo-papular, -pruritic (all individual ADRs are frequency determined as rare).

2 Includes the following preferred terms: injection/infusion site pain, -haematoma, -discolouration, -extravasation, -irritation, reaction, (all individual ADRs are frequency determined as uncommon) and -paraesthesia (individual ADR frequency determined as rare).

Note: ADR = Adverse drug reaction.

2) 海外臨床試験での重篤な有害事象の要約

重篤な有害事象の概要を表 2.7.4.6-7 および表 2.7.4.6-8 に示した。

本剤を暴露した被験者 8,485 例のうち、607 例 906 件で重篤な有害事象が発現した。さらに、本剤を暴露した新生児 341 例のうち、10 例 12 件で重篤な有害事象が発現した。

治験薬との因果関係のある有害事象の割合は小さかった（本剤群 0.1%、プラセボ群 0.1%、対照群 0.2%、盲検下 0.4%）。新生児における重篤な副作用はなかった。

表 2.7.4.6-7. 完了した海外臨床試験で発現した重篤な有害事象および副作用

	FCM N=8,485 n (%) E	**Placebo N=1,315 n (%) E**	**Comparator N=6,578 n (%) E**	**Blinded N=801 n (%) E**
Any SAE	607 (7.2) 906	92 (7.0) 176	444 (6.7) 675	117 (14.6) 192
Any SAR	11 (0.1) 12	1 (0.1) 1	13 (0.2) 15	3 (0.4) 3

	Rescue+FCM N=38 n (%) E	**Rescue+Oral Iron N=86 n (%) E**	**Rescue Only N=61 n (%) E**
Any SAE	15 (39.5) 17	38 (44.2) 82	13 (21.3) 31
Any SAR	0 (0.0) 0	1 (0.1) 1	0 (0.0) 0

1 SAEs and SARs with onset during intervention phase for FER-CKD-01; subjects received FCM or oral iron in treatment phase.

Notes: FCM numbers include Subject 708-015 who experienced foetal distress syndrome which was incorrectly assigned to the mother rather than the newborn. Includes all completed and ongoing Sponsor and partner led trials at time of the data lock point for this report. Rescue refers to any medication given as intervention other than study drug. E=Number of events with unique preferred term per subject; FCM=Ferric carboxymaltose; n=Number of subjects with at least 1 event; SAE=Serious adverse event; SAR=Serious adverse reaction.

表 2.7.4.6-8.　完了した海外臨床試験で発現した重篤な有害事象および副作用（新生児）

	FCM N=341 n (%) E	Comparator N=226 n (%) E
Any SAE	10 (2.9) 12	6 (2.7) 8
Any SAR	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

1 SAE newborn babies in trials VIT-IV-CL-009（breast-feeding exposure）and pregnancy trial FER-ASAP-2009-01（foetal exposure）. In FER-ASAP-2009-0111 women in FCM and 15 in comparator groups discontinued early before giving birth.

2 Does not include Subject FER-ASAP-2009-01-708-015 who experienced foetal distress syndrome which was incorrectly assigned to the mother rather than the newborn.

Notes: E=Number of events with unique preferred term per subject; FCM=Ferric carboxymaltose; n=Number of subjects with at least 1 event; SAE=Serious adverse event; SAR=Serious adverse reaction.

3)　市販後調査の重篤な有害事象の要約

世界で初めて販売されてから本 PSUR の調査期間までに、市販後自発報告で受けた 30,793 件の副作用のうち、9,798 件が重篤であった。今回の調査期間内には 6,046 件の副作用の市販後自発報告を受け、そのうち 1,884 件が重篤であった。継続的な市販後調査で報告された副作用を表 2.7.4.6-9 に示した。

表 2.7.4.6-9.　市販後報告された副作用

System Organ Class	Preferred Terms[1]
Nervous System Disorders	Loss of consciousness and vertigo
Psychiatric Disorders	Anxiety
Cardiovascular Disorders	Syncope, pre-syncope
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Angioedema, dermatitis, pallor, and face oedema
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Bronchospasm
General Disorders and Administration Site Conditions	Influenza like illness

1 Frequency not known.

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　試験ごとの有害事象

表 2.7.4.7-1.　Z213-01 試験で発現した基本語別の有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群 及び 解析対象例数	有害事象														
	100mg群 6			500mg群 6			800mg群 6			1,000mg群 6			計 24		
	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)
全事象	0	0	(0.0)	2	2	(33.3)	9	6	(100.0)	10	6	(100.0)	21	14	(58.3)
感染症および寄生虫症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
膀胱炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
神経系障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
頭痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
胃腸障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	0	0	(0.0)	1	1	(4.2)
上腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	0	0	(0.0)	1	1	(4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
蕁麻疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
発熱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
臨床検査	0	0	(0.0)	2	2	(33.3)	6	6	(100.0)	6	6	(100.0)	14	14	(58.3)
血中リン減少	0	0	(0.0)	2	2	(33.3)	6	6	(100.0)	6	6	(100.0)	14	14	(58.3)

事象名 : MedDRA/J Ver.17.1
1人の被験者において同一事象 (器官別大分類の集計では器官別大分類が同一の事象、基本語の集計では器官別大分類及び基本語が同一の事象) が複数件発現した場合、発現例数を1例として集計
全事象の集計 : 1人の被験者において事象が複数件発現した場合、発現例数を1例として集計

表 2.7.4.7-2.　Z213-02 試験で発現した基本語別の有害事象および副作用 (安全性解析対象集団)

Item	AEs						ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	119			119			119			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	125	70	(58.8)	123	69	(58.0)	62	45	(37.8)	59	39	(32.8)
感染症および寄生虫症	34	30	(25.2)	28	26	(21.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
結膜炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
毛包炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸炎	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鼻咽頭炎	19	18	(15.1)	19	19	(16.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
咽頭炎	5	4	(3.4)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
肺炎	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
鼻炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
腟感染	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
ウイルス性腸炎	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
細菌性腟炎	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
口腔ヘルペス	3	3	(2.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
低カルシウム血症	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
神経系障害	13	11	(9.2)	7	5	(4.2)	9	7	(5.9)	3	2	(1.7)
浮動性めまい	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頭痛	12	10	(8.4)	6	5	(4.2)	9	7	(5.9)	3	2	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	(2.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
喘息	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
咳嗽	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
上気道の炎症	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.7-2.　Z213-02 試験で発現した基本語別の有害事象および副作用 (安全性解析対象集団) (続き)

Item	AEs						ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	119			119			119			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	125	70	(58.8)	123	69	(58.0)	62	45	(37.8)	59	39	(32.8)
胃腸障害	9	9	(7.6)	17	15	(12.6)	4	4	(3.4)	9	7	(5.9)
腹部不快感	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
上腹部痛	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
便秘	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
齲歯	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
下痢	0	0	(0.0)	5	5	(4.2)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
変色便	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
胃炎	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
胃腸障害	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
歯肉腫脹	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
悪心	2	2	(1.7)	4	3	(2.5)	2	2	(1.7)	4	3	(2.5)
口内炎	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	7	5	(4.2)	1	1	(0.8)	5	3	(2.5)	0	0	(0.0)
接触性皮膚炎	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
湿疹	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
紅斑	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
発疹	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
日光皮膚炎	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
蕁麻疹	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6	4	(3.4)	5	4	(3.4)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
背部痛	2	2	(1.7)	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
筋肉痛	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
頚部痛	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
四肢痛	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	11	8	(6.7)	12	9	(7.6)	9	6	(5.0)	7	5	(4.2)
子宮頚管ポリープ	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
月経困難症	2	1	(0.8)	3	3	(2.5)	2	1	(0.8)	2	2	(1.7)
月経過多	6	4	(3.4)	7	6	(5.0)	6	4	(3.4)	5	4	(3.4)
不規則月経	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
不正子宮出血	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
性器出血	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状	5	4	(3.4)	16	12	(10.1)	3	3	(2.5)	6	4	(3.4)
胸部不快感	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
注射部位内出血	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
注射部位出血	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注射部位疼痛	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
注射部位反応	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
倦怠感	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
浮腫	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
発熱	2	2	(1.7)	3	2	(1.7)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)
注射部位変色	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注射部位腫脹	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注入部位腫脹	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
注入部位反応	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
硬結	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
臨床検査	35	32	(26.9)	34	27	(22.7)	30	29	(24.4)	33	27	(22.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
血中カルシウム減少	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
血中カリウム増加	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)
肝機能検査異常	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)	2	2	(1.7)	2	2	(1.7)
好中球数増加	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
白血球数減少	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
血中リン減少	22	22	(18.5)	24	24	(20.2)	22	22	(18.5)	24	24	(20.2)
尿中蛋白陽性	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	2	(1.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
靭帯捻挫	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
熱中症	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.4.7-3.　Z213-03 試験で発現した基本語別の有害事象および副作用 (安全性解析対象集団)

Item	AEs			ADRs		
Arm	Z-213			Z-213		
Number of subjects valid for analysis set	39			39		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	52	28	(71.8)	24	19	(48.7)
感染症および寄生虫症	10	10	(25.6)	0	0	(0.0)
気管支炎	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
インフルエンザ	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
鼻咽頭炎	4	4	(10.3)	0	0	(0.0)
咽頭炎	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
感染性腸炎	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
神経系障害	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
頭痛	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
眼障害	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
結膜充血	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
呼吸困難	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
胃腸障害	10	8	(20.5)	2	1	(2.6)
上腹部痛	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
便秘	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
下痢	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
出血性腸憩室	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
腸炎	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
血便排泄	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
腸閉塞	2	1	(2.6)	0	0	(0.0)
肛門出血	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	6	4	(10.3)	5	3	(7.7)
薬疹	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
発疹	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
蕁麻疹	4	2	(5.1)	4	2	(5.1)
筋骨格系および結合組織障害	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
関節痛	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
筋肉痛	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位	5	5	(12.8)	3	3	(7.7)
倦怠感	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
発熱	4	4	(10.3)	2	2	(5.1)
臨床検査	15	13	(33.3)	13	12	(30.8)
血中尿酸増加	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
尿中ブドウ糖陽性	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
肝機能検査異常	2	2	(5.1)	2	2	(5.1)
血中リン減少	9	9	(23.1)	9	9	(23.1)
尿中蛋白陽性	2	2	(5.1)	1	1	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
創傷	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.7.5　参考文献

ゼリア新薬工業株式会社

2.7.5 参考文献

1. 小船 雅義. 鉄剤の臨床効果と使用上の注意. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 2 版. 札幌市: 株式会社響文社; 2015. p. 44-9.
2. 杉村 基. 各領域別鉄剤使用方法：どのように疾患、病態に、どのように使用するか (5) 産婦人科：妊婦貧血、過多月経などに伴う貧血への鉄剤使用. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第 2 版. 札幌市: 株式会社響文社; 2009. p. 50-1.
3. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. 2001; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01.3.pdf.
4. 内田 立身. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針　改訂第2版. 札幌: 株式会社響文社; 2009. p. 10-7.
5. Allan EL. 慢性疾患に伴う貧血(鉄利用障害性貧血). Available from: http://merckmanual.jp/mmpej/sec11/ch130/ch130d.html.
6. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Journal of Crohn's & colitis. 2015;9(3):211-22. Epub 2014/12/18.
7. Cada D, Levien T, Baker D. Ferric Carboxymaltose. Hospital Pharmacy. 2014;49(1):52-9.
8. Vifor Pharma UK Limited. Summary of Product Characteristics Ferinject (ferric carboxymaltose). 2017; Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24167.

フェインジェクト静注 500 mg

第２部　CTDの概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

ゼリア新薬工業株式会社

目次

2.7.6. 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1. 臨床試験一覧表 8
2.7.6.1.1. 評価資料として提出する臨床試験の一覧 8
2.7.6.1.2. 参考資料として提出する臨床試験の一覧 9
2.7.6.2. 個々の試験の概要 10
2.7.6.2.1. 評価資料として提出する臨床試験 10
2.7.6.2.1.1. Z213-01 試験 10
2.7.6.2.1.2. Z213-02 試験 25
2.7.6.2.1.3. Z213-03 試験 61
2.7.6.2.2. 参考資料として提出する臨床試験 90
2.7.6.2.2.1. VIT-IV-CL-001 試験 90
2.7.6.2.2.2. VIRD-VIT-45-IM 試験 97
2.7.6.2.2.3. VIT-IV-CL-02 試験 100
2.7.6.2.2.4. VIT-IV-CL-03 試験 110

表

表 2.7.6-1. 評価資料として提出する臨床試験の一覧表 8
表 2.7.6.1-2. 参考資料として提出する臨床試験の一覧 9
表 2.7.6.2.1-1. Z213-01 試験の試験方法の概要 10
表 2.7.6.2.1-2. Z213-01 試験における全血清鉄の PK パラメータ（ ノンコンパートメント解析 ）（ PDAS) 14
表 2.7.6.2.1-3. Z213-01 試験における補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した C_{max} および AUC_{0-t} と投与鉄量との相関性（ PDAS) 15
表 2.7.6.2.1-4. Z213-01 試験における尿中パラメータ（ PDAS) 16
表 2.7.6.2.1-5. Z213-01 試験における有害事象の要約（ SAF) 23
表 2.7.6.2.1-6. Z213-01 試験における基本語別の有害事象（ SAF) 23
表 2.7.6.2.1-7. Z213-02 試験の試験方法の概要 25
表 2.7.6.2.1-8. Z213-02 試験における解析対象集団の内訳（ 投与例) 33
表 2.7.6.2.1-9. Z213-02 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目（ FAS) 34
表 2.7.6.2.1-10. Z213-02 試験において投与割合が 80%を超えた症例の投与回数（ FAS) 37
表 2.7.6.2.1-11. Z213-02 試験における投与遵守状況（ FAS) 38
表 2.7.6.2.1-12. Z213-02 試験における累積投与鉄量（ FAS) 38
表 2.7.6.2.1-13. Z213-02 試験における休薬理由（ FAS) 39

表 2.7.6.2.1-14. Z213-02 試験におけるヘモグロビン最大変化量 共分散分析（FAS）..... 40
表 2.7.6.2.1-15. Z213-02 試験におけるヘモグロビン値の推移（FAS）..... 41
表 2.7.6.2.1-16. Z213-02 試験におけるヘモグロビン変化量の推移（FAS）..... 42
表 2.7.6.2.1-17. Z213-02 試験におけるヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合（FAS）..... 42
表 2.7.6.2.1-18. Z213-02 試験におけるヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移（FAS）..... 43
表 2.7.6.2.1-19. Z213-02 試験におけるヘモグロビン最大値に基づく正常割合（FAS）..... 44
表 2.7.6.2.1-20. Z213-02 試験におけるヘモグロビン値に基づく正常割合の推移（FAS）..... 44
表 2.7.6.2.1-21. Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（血清フェリチン）（FAS）..... 46
表 2.7.6.2.1-22. Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（TSAT）（FAS）..... 47
表 2.7.6.2.1-23. Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（網状赤血球数）（FAS）..... 48
表 2.7.6.2.1-24. Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（MCV）（FAS）..... 49
表 2.7.6.2.1-25. Z213-02 試験における有害事象の要約（SAF）..... 50
表 2.7.6.2.1-26. Z213-02 試験における基本語別の有害事象および副作用（SAF）..... 51
表 2.7.6.2.1-27. Z213-02 試験における基本語別の重要な有害事象および重要な副作用（SAF）..... 52
表 2.7.6.2.1-28. Z213-02 試験における重症度別の有害事象（本剤群）（SAF）..... 54
表 2.7.6.2.1-29. Z213-02 試験における重症度別の有害事象（含糖酸化鉄群）（SAF）..... 55
表 2.7.6.2.1-30. Z213-02 試験における重症度別の副作用（本剤群）（SAF）..... 56
表 2.7.6.2.1-31. Z213-02 試験における重症度別の副作用（含糖酸化鉄群）（SAF）..... 57
表 2.7.6.2.1-32. Z213-02 試験における血清リンの頻度集計（SAF）..... 59
表 2.7.6.2.1-33. Z213-03 試験の試験方法の概要..... 61
表 2.7.6.2.1-34. Z213-03 試験における解析対象集団の内訳（投与例）..... 66

表 2.7.6.2.1-35. Z213-03 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目（FAS）..... 67
表 2.7.6.2.1-36. Z213-03 試験における投与割合が 80%を超えた症例の投与回数（FAS）..... 72
表 2.7.6.2.1-37. Z213-03 試験における投与遵守状況（FAS）..... 73
表 2.7.6.2.1-38. Z213-03 試験における累積投与鉄量（FAS）..... 73
表 2.7.6.2.1-39. Z213-03 試験における休薬理由（FAS）..... 74
表 2.7.6.2.1-40. Z213-03 試験におけるヘモグロビン最大変化量（FAS）..... 74
表 2.7.6.2.1-41. Z213-03 試験におけるヘモグロビンの推移（FAS）..... 75
表 2.7.6.2.1-42. Z213-03 試験におけるヘモグロビン変化量の推移（FAS）..... 75
表 2.7.6.2.1-43. Z213-03 試験におけるヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合（FAS）..... 76
表 2.7.6.2.1-44. Z213-03 試験におけるヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移（FAS）..... 76
表 2.7.6.2.1-45. Z213-03 試験におけるヘモグロビン最大値に基づく正常割合（FAS）..... 77
表 2.7.6.2.1-46. Z213-03 試験におけるヘモグロビン値に基づく正常割合の推移（FAS）..... 77
表 2.7.6.2.1-47. Z213-03 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移（FAS）..... 78
表 2.7.6.2.1-48. Z213-03 試験における有害事象の要約（SAF）..... 79
表 2.7.6.2.1-49. Z213-03 試験における基本語別の有害事象および副作用（SAF）..... 81
表 2.7.6.2.1-50. Z213-03 試験における基本語別の重篤な有害事象および重篤な副作用（SAF）..... 82
表 2.7.6.2.1-51. Z213-03 試験における基本語別の重要な有害事象および重要な副作用（SAF）..... 82
表 2.7.6.2.1-52. Z213-03 試験における重症度別の有害事象（SAF）..... 83
表 2.7.6.2.1-53. Z213-03 試験における重症度別の副作用（SAF）..... 84
表 2.7.6.2.1-54. Z213-03 試験における血清リンの頻度集計（SAF）..... 88
表 2.7.6.2.2-1. VIT-IV-CL-001 試験の試験方法の要約..... 90
表 2.7.6.2.2-2. VIT-IV-CL-001 試験における放射能 SUV..... 92
表 2.7.6.2.2-3. VIT-IV-CL-001 試験における赤血球利用率..... 92
表 2.7.6.2.2-4. VIRD-VIT-45-IM 試験の試験方法の要約..... 97
表 2.7.6.2.2-5. VIT-IV-CL-02 試験の試験方法の要約..... 100

表 2.7.6.2.2-6. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ（投与後 168 h、ノンコンパートメント解析）..... 103
表 2.7.6.2.2-7. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ（投与後 72 hours、ノンコンパートメント解析）..... 105
表 2.7.6.2.2-8. VIT-IV-CL-02 試験における用量相関性の解析（ANOVA）.. 106
表 2.7.6.2.2-9. VIT-IV-CL-02 試験における投与前血清フェリチン値および投与後最高血清フェリチン値 107
表 2.7.6.2.2-10. VIT-IV-CL-02 試験における TSAT の投与後 24～36 時間のベースラインからの最高変化量の平均値 107
表 2.7.6.2.2-11. VIT-IV-CL-03 試験の試験方法の要約..... 110
表 2.7.6.2.2-12. VIT-IV-CL-03 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移 113
表 2.7.6.2.2-13. VIT-IV-CL-03 試験における血清フェリチンの平均値の推移 114

図

図 2.7.6.2.1-1. Z213-01 試験における補正全血清鉄の平均の推移（PDAS）..... 13
図 2.7.6.2.1-2. Z213-01 試験における用量相関性の解析（PDAS）..... 15
図 2.7.6.2.1-3. Z213-01 試験における血清フェリチンの平均値の推移（PDAS）..... 17
図 2.7.6.2.1-4. Z213-01 試験における血清トランスフェリンの平均値の推移（PDAS）..... 18
図 2.7.6.2.1-5. Z213-01 試験における UIBC の平均値の推移（PDAS）..... 19
図 2.7.6.2.1-6. Z213-01 試験における TSAT の平均値の推移（PDAS）..... 20
図 2.7.6.2.1-7. Z213-01 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移（PDAS）..... 21
図 2.7.6.2.1-8. Z213-01 試験における網状赤血球数の平均値の推移（PDAS）..... 22
図 2.7.6.2.1-9. Z213-02 試験における被験者の内訳（同意取得例）..... 32
図 2.7.6.2.1-10. Z213-03 試験における被験者の内訳（同意取得例）..... 65
図 2.7.6.2.2-1. VIT-IV-CL-001 試験における被験者ごとの ^{59}Fe 赤血球利用率の割合 93
図 2.7.6.2.2-2. VIT-IV-CL-001 試験におけるヘモグロビン値の推移..... 94
図 2.7.6.2.2-3. VIT-IV-CL-001 試験における血清フェリチンの推移..... 95
図 2.7.6.2.2-4. VIT-IV-CL-001 試験における TSAT の推移..... 95

図 2.7.6.2.2-5. VIRD-VIT-45-IM 試験における注射部位での ^{59}Fe 測定値..... 98
図 2.7.6.2.2-6. VIRD-VIT-45-IM 試験における ^{59}Fe 赤血球へ取り込みを考慮した循環血中の放射能 99
図 2.7.6.2.2-7. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の平均の推移 (μg/mL)..... 101
図 2.7.6.2.2-8. VIT-IV-CL-03 試験における全血清鉄の平均値の推移..... 112
図 2.7.6.2.2-9. VIT-IV-CL-03 試験における TSAT の平均値の推移..... 115

2.7.6. 個々の試験のまとめ

略語および専門用語一覧

本概要で使用する略語および専門用語を以下に示す。

略語	省略していない表現
$\%A_e$	Percentage of cumulative amount of drug excreted in urine
ADR	Adverse drug reaction
A_e	Cumulative urinary excretion of compound
AE	Adverse event
ALT	Alanine aminotransferase
ANOVA	Analysis of variance
AST	Aspartate aminotransferase
AUC_{0-24}	Area under the serum concentration-time curve from 0 to 24 hours
AUC_{0-72}	Area under the serum concentration-time curve from 0 to 72 hours
AUC_{0-t}	Area under the serum concentration-time curve from 0 to the last mesurable point
BMI	body mass index
CL	Clearance
CL_{ren}	Renal clearance
C_{max}	Maximum serum concentration
CRP	C-reactive protein
ESA	erythropoiesis stimulating agents
F	Female
FAS	Full analysis set
FCM	Ferric carboxymaltose
Fe	Iron
GCP	Good clinical practice
IDA	Iron deficiency anemia
LS	Least square
M	Male
Max	Maximum
MCV	Mean corpuscular volume
Min	Minimum
MRT	Mean residence time
n	Statistical number of observation
NC	Not calculated
NR	Normal range

略語	省略していない表現
PD	Pharmacodynamics
PDAS	Pharmacodynamics analysis set
PET	Positron emission tomography
PK	Pharmacokinetics
PPS	Per protocol set
PT	Preferred term
SAD	Single ascending dose
SAF	Safety analysis set
SD	Standard deviation
SOC	System organ class
SpO_2	Peripheral capillary oxygen saturation
SUV	Standard uptake value
$t_{1/2}$	Elimination half-life at terminal phase
$t_{1/2(\alpha)}$	Elimination half-life until 72 hours after administration
T_{max}	Time to reach the maximum serum concentration
TSAT	transferrin saturation
UIBC	Unsaturated iron binding capacity
$V_{d,area}$	Distribution volume from Z phase
$V_{d,ss}$	Distribution volume at steady state
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase

2.7.6.1. 臨床試験一覧表

2.7.6.1.1. 評価資料として提出する臨床試験の一覧

表 2.7.6-1. 評価資料として提出する臨床試験の一覧表

試験の種類	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与例/完了)	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬理	Z213-01	5.3.4.2.1	安全性 忍容性 PK/PD	単回投与用量漸増法による単施設非盲検	FCM 鉄として 100 mg、500 mg、800 mg、1,000 mg を単回静脈内投与	24/24 例	鉄欠乏性貧血	単回投与	完了 最終報告書
有効性/安全性	Z213-02	5.3.5.1.1	有効性および安全性	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較	FCM、含糖酸化鉄 総投与鉄量に到達するまで単回投与鉄量として 500 mg (FCM) を週に 1 回または 80～120 mg (含糖酸化鉄) を週に 2～3 回、静脈内投与	238/235 例 (FCM : 119/119 例、含糖酸化鉄 : 119/116 例)	過多月経を伴う鉄欠乏性貧血	6 週間	完了 最終報告書
安全性/有効性	Z213-03	5.3.5.2.1	安全性および有効性	多施設共同非盲検非対照	FCM 総投与鉄量に到達するまで単回投与鉄量として 500 mg を週に 1 回、静脈内投与	39/38 例	消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血	6 週間	完了 最終報告書

Note: PK/PD=薬物動態/薬力学、SAD=単回投与用量漸増試験、FCM=フェインジェクト静注 500 mg

2.7.6.1.2. 参考資料として提出する臨床試験の一覧

表 2.7.6.1-2. 参考資料として提出する臨床試験の一覧

試験の種類	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与群ごとの被験者数)	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
生物薬剤	VIT-IV-CL-001	5.3.1.1.1	鉄動態	単施設非盲検 単用量	$^{52}Fe/^{59}Fe$ 標識 FCM 鉄として 100 mg (2 mL 溶液) を単回静脈内投与	6 例 (IDA : 3 例、 腎性貧血 : 3 例)	鉄欠乏性貧血 または腎性貧血	単回投与	完了 最終報告書
生物薬剤	VIT-IV-45-IM	5.3.1.1.2	鉄動態	単施設非盲検 単用量	$^{52}Fe/^{59}Fe$ 標識 FCM 鉄として 100 mg (2 mL 溶液) を単回筋肉注射	4 例 (IDA : 3 例、 腎性貧血 : 1 例)	鉄欠乏性貧血 または腎性貧血	単回投与	完了 最終報告書
臨床薬理	VIT-IV-CL-02	5.3.4.2.2	PK/PD 安全性	無作為化単施設二重盲検 プラセボ対照	FCM、プラセボ 鉄として 100 mg、500 mg、800 mg、1,000 mg を単回静脈内投与	32 例 (FCM : 24 例、 プラセボ : 8 例)	軽度鉄欠乏性貧血	単回投与	完了 最終報告書
臨床薬理	VIT-IV-CL-03	5.3.4.2.3	PK/PD 安全性	多施設共同 非盲検 非対照	FCM 鉄として 500 mg を週に 1 回、静脈内投与 または 鉄として 1,000 mg を週に 1 回、静脈内投与	46 例 (500 mg : 20 例、 1,000 mg : 26 例)	鉄欠乏性貧血	2 または 4 週間	完了 最終報告書

Note: IDA=鉄欠乏性貧血、FCM=フェインジェクト静注 500 mg

2.7.6.2. 個々の試験の概要

2.7.6.2.1. 評価資料として提出する臨床試験

2.7.6.2.1.1. Z213-01 試験

2.7.6.2.1.1.1. 試験方法

Z213-01 試験は、単施設非盲検単回投与用量漸増試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1. Z213-01 試験の試験方法の概要

治験の標題	Z-213 の鉄欠乏性貧血患者を対象とした第 Ib 相試験 -安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討-
開発の相	第 Ib 相
治験の目的	鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤を単回投与 (鉄として 100 mg、500 mg、800 mg、1,000 mg) した際の、安全性、忍容性、薬物動態および薬力学を検討した。
治験方法	本試験は、鉄欠乏性貧血患者を対象とした、用量漸増法による本剤 4 群の単回投与、単施設、非盲検試験であった。治験期間は、スクリーニング時から治験薬投与開始後 168 時間 (投与 8 日目) の最終調査時までとした。100 mg 群、500 mg 群、800 mg 群および 1,000 mg 群の 4 群から成る 4 用量漸増試験であり、100 mg 群から投与を開始し、当該用量の安全性および忍容性が確認された後、新たな被験者を対象に次投与群の投与を開始した。次投与群以降も同様に行った。
被験者数	24 例 (各群 6 例)
主要な組入れ基準	ヘモグロビン値が女性で 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満、男性で 9.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満、血清フェリチン値が 20.0 ng/mL 未満、トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20%未満に該当する 18 歳以上 65 歳未満の日本人鉄欠乏性貧血患者。100 ~ 800 mg 群では体重 40.0 kg 以上、1,000 mg 群では体重 50.0 kg 以上を適格とした。
用量および投与方法	100 mg 群は、本剤 2 mL (鉄 100 mg) を希釈せずに、1 分かけて静脈注射した。500 mg 群、800 mg 群および 1,000 mg 群は、それぞれ本剤 10 mL、16 mL および 20 mL (それぞれ鉄 500 mg、800 mg および 1,000 mg) を生理食塩水で希釈し総量 250 mL とし、15 分かけて静脈注射した。

<table>
<tr><td></td><td>< 各群の投与量および投与方法 >
<table>
<tr><th>投与群</th><th>治験薬規格</th><th>希釈液</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>100 mg 群</td><td>2 mL バイアル×1</td><td>-</td><td>2 mL (鉄 100 mg) /1 分</td></tr>
<tr><td>500 mg 群</td><td>10 mL バイアル×1</td><td>240 mL 0.9%NaCl</td><td>250 mL (鉄 500 mg) /15 分</td></tr>
<tr><td>800 mg 群</td><td>10 mL バイアル×1
2 mL バイアル×3</td><td>234 mL 0.9%NaCl</td><td>250 mL (鉄 800 mg) /15 分</td></tr>
<tr><td>1,000 mg 群</td><td>10 mL バイアル×2</td><td>230 mL 0.9%NaCl</td><td>250 mL (鉄 1,000 mg) /15 分</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>薬物動態</td><td>• 全血清鉄 : 最高血清中濃度 (C_{max}) 、最高血清中濃度到達時間 (T_{max}) 、0 時間から測定可能な最終測定時間までの血清中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) 、0 ~ 24 時間までの血清中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) 、0 ~ 72 時間までの血清中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-72}) 、消失半減期 ($t_{1/2}$) 、投与開始後 72 時間までの消失半減期 ($t_{1/2(\alpha)}$) 、全身クリアランス (CL) 、見かけの分布容積 ($V_{d,area}$) 、定常状態分布容積 ($V_{d,ss}$) 、平均滞留時間 (MRT)
• 全尿中鉄 : 腎クリアランス (CL_{ren}) 、累積尿中排泄量 (A_e)、累積尿中排泄率 ($\%A_e$)
用量比例性の検討 : 全血清鉄の C_{max} または AUC_{0-t} と投与量を対数変換し、その直線回帰式の傾きの点推定と 95%信頼区間を求めた。傾きの点推定値が 0.85 ~ 1.15 の範囲であれば、用量比例性ありと判定した。</td></tr>
<tr><td>薬力学</td><td>• 血清フェリチン、血清トランスフェリン、不飽和鉄結合能 (UIBC) 、TSAT、ヘモグロビンおよび網状赤血球数</td></tr>
</table>

2.7.6.2.1.1.2. 試験成績

2.7.6.2.1.1.2.1. 治験の対象集団

同意取得例 65 例のうち 23 例が不適格例となり、適格例 42 例のうち 100、500、800 および 1,000 mg 群各 6 例、計 24 例が治験薬を投与された。すべての投与例が完了例となり、中止例はいなかった。薬物動態および安全性の解析対象集団（PDAS および SAF）は、投与された全例を採用とした。

性別以外の調査項目で、投与群間に注目すべき違いは認められなかった。被験者のうち男性は 8.3%（2/24 例、いずれも 1,000 mg 群）、女性は 91.7%（22/24 例）であった。被験者の年齢（平均値±標準偏差）は 34.3 ± 9.1 歳で範囲は 21 ~ 50 歳であった。体重（平均値±標準偏差）は 53.74 ± 6.14 kg、身長（平均値±標準偏差）は 161.17 ± 4.74 cm、BMI（平均値±標準偏差）は 20.66 ± 1.86 kg/m^2 であった。併存疾患および併存疾患治療薬剤の使用はなかった。

薬力学の調査項目で投与群ごとの基準値（ベースライン値）の平均値は、血清フェリチン 2.922 ~ 4.083 ng/mL、血清トランスフェリン 282.64 ~ 324.08 mg/dL、UIBC 318.44 ~ 375.00 µg/dL、TSAT 7.208 ~ 13.925%、ヘモグロビン 9.767 ~ 11.011 g/dL、網状赤血球数 9.22 ~ 10.44‰ であった。

2.7.6.2.1.1.2.2. 薬物動態の結果

1) 全血清鉄の推移

全血清鉄の定量値（非処理全血清鉄濃度）を補正した定量値（補正全血清鉄濃度）の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.6.2.1-1 に示した。補正全血清鉄濃度は、スクリーニング時、投与開始 24 時間前および投与開始 10 分前の 3 時点の平均値をベースライン値とし、非処理全血清鉄濃度からベースライン値を引くことにより算出した。

いずれの投与群においても投与開始後速やかに補正全血清鉄濃度は上昇した。最終測定時点である投与開始後 168 時間における補正全血清鉄濃度は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれすべての被験者で定量下限未満、0.420、0.880 および 0.553 µg/mL であった。

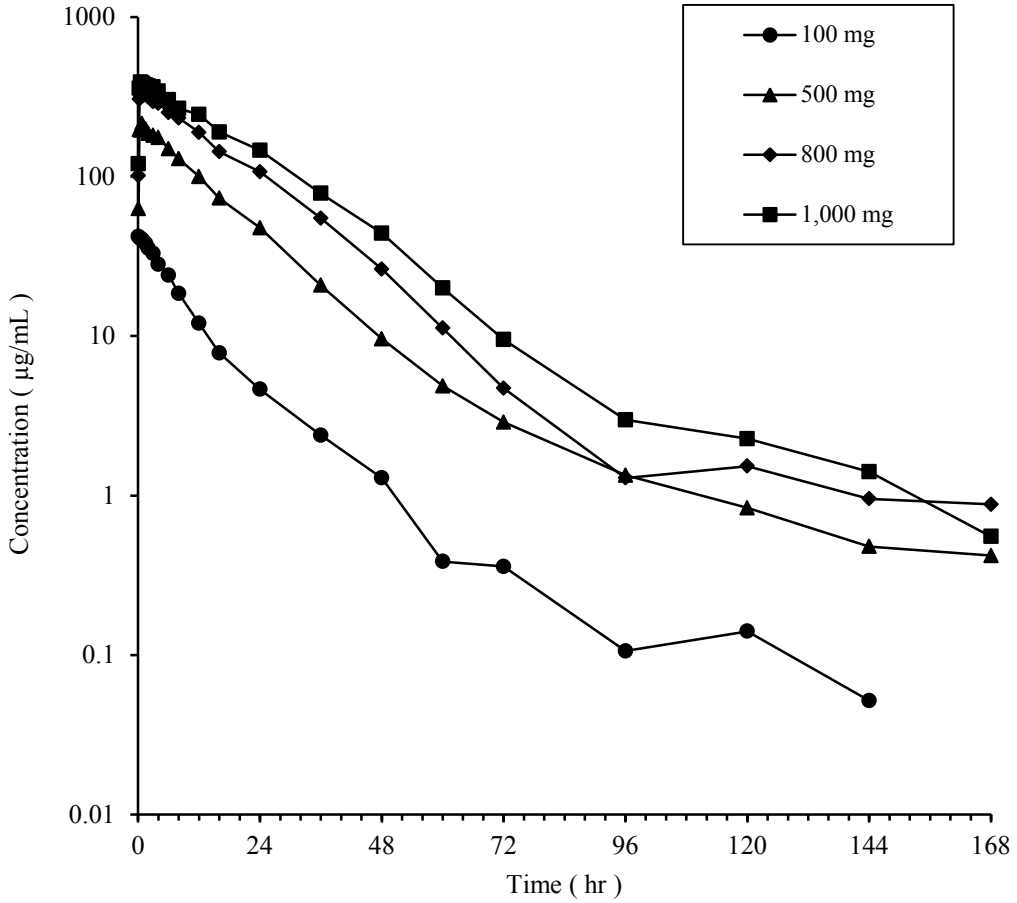


図 2.7.6.2.1-1.　Z213-01 試験における補正全血清鉄の平均の推移 (PDAS)

2)　補正全血清鉄の薬物動態パラメータ

補正全血清鉄濃度から算出した投与群ごとの薬物動態パラメータ (C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}72}$、$t_{1/2}$、$t_{1/2(\alpha)}$、CL、$V_{d,\,area}$、$V_{d,\,ss}$ および MRT) の要約統計量を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

補正全血清鉄濃度の平均値は、すべての投与群で投与開始 0.250 ~ 1.00 時間後に C_{max} に達し、$t_{1/2}$ は 42.2 ~ 89.1 時間、$t_{1/2(\alpha)}$ は 8.89 ~ 11.0 時間であった。C_{max} は 100、500、800 および 1,000 mg 群 (以下同様) でそれぞれ 42.5、218、344 および 403 μg/mL であった。補正全血清鉄濃度から算出した CL はそれぞれ 4.77、2.47、2.05 および 1.94 mL/min、$V_{d,\,area}$ はそれぞれ 25,800、17,900、12,200 および 7,490 mL、$V_{d,\,ss}$ はそれぞれ 4,120、3,480、2,760 および 2,620 mL、MRT はそれぞれ 14.4、24.6、22.7 および 22.5 時間であった。CL、$V_{d,\,area}$ および $V_{d,\,ss}$ は投与量の増加に伴って減少する傾向が見られたが、その原因の 1 つの可能性として 100 mg 投与群では 1 例のみからの算出値であったこと、他投与群よりバラつきの大きい群があったことが考えられた。

表 2.7.6.2.1-2.　Z213-01 試験における全血清鉄の PK パラメータ (ノンコンパートメント解析) (PDAS)

Parameter: Serum iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
C_{max}	Mean (SD)	42.5 (6.2)	218 (27)	344 (64)	403 (45)
(μg/mL)	G Mean (GSD)	42.1 (1.2)	216 (1)	339 (1)	401 (1)
T_{max}	Mean (SD)	0.250 (0.258)	1.00 (0.39)	0.833 (0.342)	1.00 (0.61)
(h)	G Mean (GSD)	0.173 (2.453)	0.945 (1.430)	0.787 (1.427)	0.866 (1.775)
AUC_{0-t}	Mean (SD)	465 (88)	3,400 (570)	6,560 (1190)	8,680 (1200)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	458 (1)	3360 (0)	6,470 (0)	8,610 (0)
AUC_{0-24}	Mean (SD)	386 (62)	2,610 (360)	4,710 (810)	5,860 (870)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	381 (1)	2,590 (0)	4,650 (0)	5,800 (0)
AUC_{0-72}	Mean (SD)	453 (100)	3,300 (540)	6,410 (1180)	8,420 (1130)
(μg·h/mL)	G Mean (GSD)	444 (1)	3,270 (0)	6,320 (0)	8,350 (0)
$t_{1/2}$	Mean (SD)	62.7 (NC)	89.1 (93.0)	70.5 (28.0)	42.2 (24.2)
(h)	G Mean (GSD)	62.7 (NC)	60.3 (2.6)	66.9 (1.4)	35.8 (1.9)
$t_{1/2}$ (α)	Mean (SD)	8.89 (1.50)	11.0 (1.4)	9.39 (2.68)	10.9 (2.5)
(h)	G Mean (GSD)	8.79 (1.19)	10.9 (1.2)	8.98 (1.42)	10.7 (1.3)
CL	Mean (SD)	4.77 (NC)	2.47 (0.42)	2.05 (0.43)	1.94 (0.28)
(mL/min)	G Mean (GSD)	4.77 (NC)	2.44 (1.19)	2.01 (1.23)	1.92 (1.15)
$V_{d, area}$	Mean (SD)	25,800 (NC)	17,900 (16,600)	12,200 (4,100)	7,490 (5,380)
(mL)	G Mean (GSD)	25,800 (NC)	12,700 (0)	11,600 (0)	5,960 (0)
$V_{d, ss}$	Mean (SD)	4,120 (NC)	3,480 (1,680)	2,760 (630)	2,620 (570)
(mL)	G Mean (GSD)	4,120 (NC)	3,240 (0)	2,700 (0)	2,570 (0)
MRT	Mean (SD)	14.4 (NC)	24.6 (14.7)	22.7 (2.7)	22.5 (1.8)
(h)	G Mean (GSD)	14.4 (NC)	22.3 (1.6)	22.6 (1.1)	22.4 (1.1)

Source: Study Report Z213-01, Text Table 11.4.1.1-3 ~ 11.4.1.1-6

G Mean: Geometric mean, NC: not calculated

3)　投与鉄量と薬物動態パラメータの相関性

補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した C_{max} および AUC_{0-t} と投与鉄量との相関性を表 2.7.6.2.1-3 および図 2.7.6.2.1-2 に示した。

投与鉄量と C_{max} を対数表記した際の直線回帰式の傾きは、0.99 (95%信頼区間: 0.92 ~ 1.06) で、用量比例性ありと判定した。また、投与鉄量と AUC_{0-t} を対数表記した際の直線回帰式の傾きは、1.27 (95%信頼区間: 1.19 ~ 1.35) で、高用量において用量比以上に増加し、用量比例性は観察されなかった。

表 2.7.6.2.1-3.　Z213-01 試験における補正全血清鉄濃度プロファイルから算出した C_{max} および AUC_{0-t} と投与鉄量との相関性 (PDAS)

Z-213 (100 to 1000 mg)

PK parameter	a value	(95% confidence interval)	b value	(95% confidence interval)
C_{max} (μg/mL)	-0.35	(-0.53 - -0.17)	0.99	(0.92 - 1.06)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	0.11	(-0.10 - 0.32)	1.27	(1.19 - 1.35)

The Relationships between PK parameters of total serum iron and dose level of Z-213 were examined using the following model.

Log (PK parameter) = a + b · Log (Dose level)

The parameters, a and b, were estimated as the intercept and the slope of the equation generated by the regression analysis.

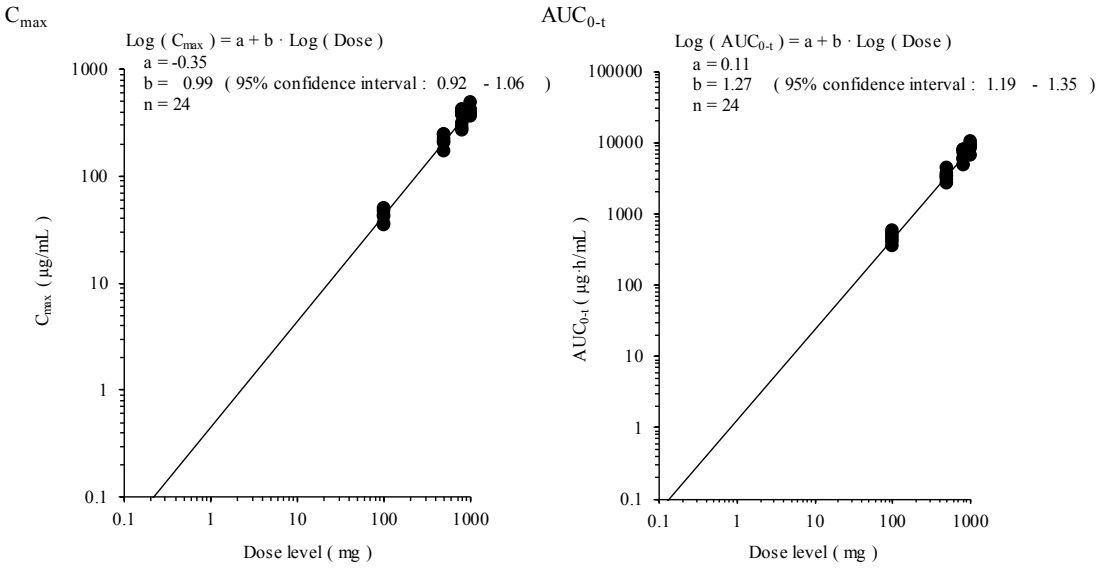


図 2.7.6.2.1-2.　Z213-01 試験における用量相関性の解析 (PDAS)

4)　尿中排泄薬物動態パラメータ

各被験者の調査時点ごとの全尿中鉄濃度および尿量を測定し、濃度に尿量を乗じて尿中鉄排泄量を算出した。補正尿中鉄排泄量は投与後尿中鉄排泄量から投与前 24 時間の尿中鉄排泄量を引いて算出することとしたが、投与前の全尿中鉄濃度が定量下限未満であったため、投与後尿中鉄排泄量を補正尿中鉄排泄量として薬物動態パラメータ算出に使用した。

補正尿中鉄排泄量を用いて求めた投与群ごとの薬物動態パラメータ (A_e、$\%A_e$ および CL_{ren}) の要約統計量を表 2.7.6.2.1-4 に示した。

A_e の平均値は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 92.3、563、947 および 1,190 μg であった。$\%A_e$ の平均値はすべての投与群で 0.1%であった。CL_{ren} の平均値は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 0.00441、0.00274、0.00251 および 0.00226 mL/min で、CL と比較すると極めて小さく、尿中に鉄はほとんど排泄されなかった。

表 2.7.6.2.1-4.　　Z213-01 試験における尿中パラメータ (PDAS)

Parameter: Urine iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
A_e	Mean (SD)	92.3 (16.9)	563 (93)	947 (206)	1190 (340)
(μg)	G Mean (GSD)	90.7 (1.2)	557 (1)	929 (1)	1150 (0)
$\%A_e$	Mean (SD)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)
(%)	G Mean (GSD)	0.1 (1.0)	0.1 (1.0)	0.1 (1.3)	0.1 (1.3)
$AUC_{0-\infty}$	Mean (SD)	350 (NC)	3,470 (610)	6,730 (1,320)	8,730 (1,150)
(μg･h/mL)	G Mean (GSD)	350 (NC)	3,420 (0)	6,620 (0)	8,660 (0)
CL_{ren}	Mean	0.00441	0.00274	0.00251	0.00226
(mL/min)	(SD)	(NC)	(0.00043)	(0.00102)	(0.00052)
	G Mean	0.00441	0.00271	0.00238	0.00222
	(GSD)	(NC)	(1.17351)	(1.40154)	(1.23486)

Source: Study Report Z213-01, Text Table 11.4.1.1-12 ~ 11.4.1.1-15

NC: not calculated

2.7.6.2.1.1.2.3. 薬力学の結果

1) 血清フェリチン

血清フェリチンの投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.6.2.1-3 に示した。血清フェリチンは、すべての投与群で投与開始 8 時間後から徐々に上昇を始めた。血清フェリチンの平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ投与開始後 60、96、96 および 120 時間に最高値を示し、その値は 72.30、424.50、839.33 および 997.67 ng/mL であった。また、最終測定時点である投与開始後 168 時間には、それぞれ 40.18、297.50、593.50 および 779.00 ng/mL まで低下した。

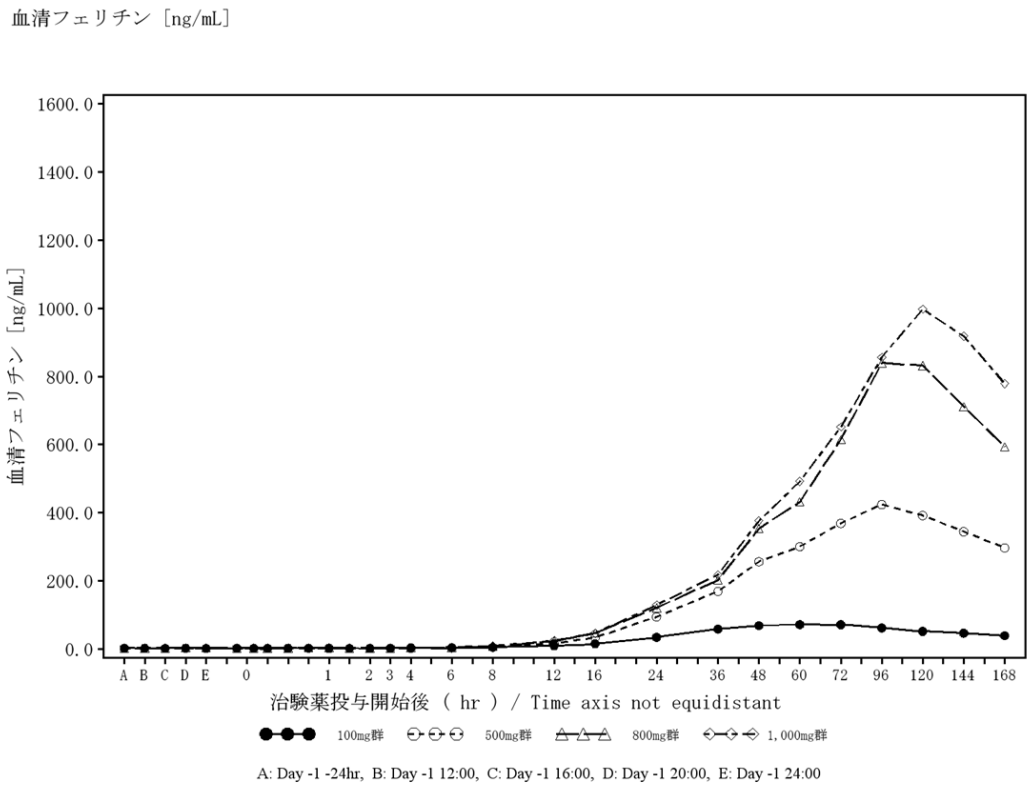


図 2.7.6.2.1-3. Z213-01 試験における血清フェリチンの平均値の推移（PDAS）

2)　血清トランスフェリン

血清トランスフェリンの投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.6.2.1-4 に示した。血清トランスフェリンの平均値は、すべての投与群で緩やかに低下する傾向が認められた。投与開始後 168 時間のベースライン値からの変化量の平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ-9.5、-33.3、-58.9 および-42.6 mg/dL であった。

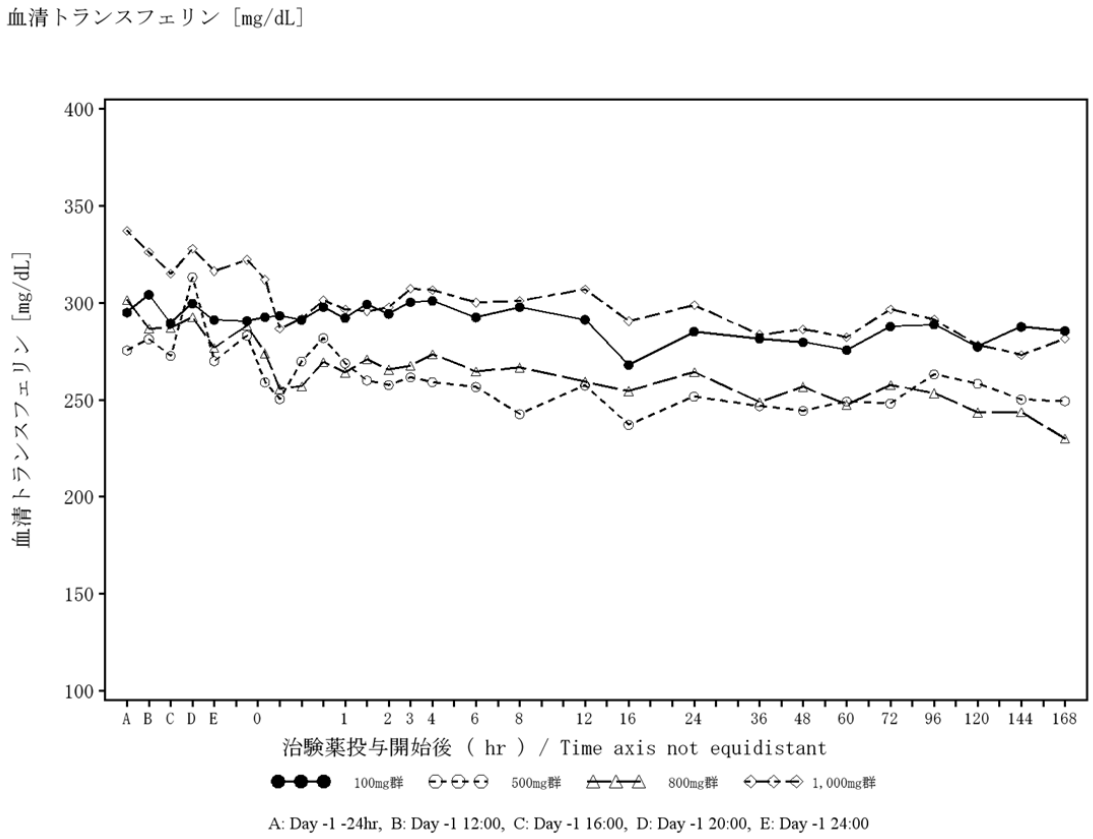


図 2.7.6.2.1-4.　Z213-01 試験における血清トランスフェリンの平均値の推移（PDAS）

3)　UIBC

UIBC の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.6.2.1-5 に示した。UIBC の平均値は、100 mg 群では投与開始後緩やかに低下し、投与開始 16 時間後に最小値 100.3 µg/dL を示し、投与開始 60 時間後までに基準範囲内 (基準範囲：男性 140 ~ 330 µg/dL、女性 150 ~ 385 µg/dL) に戻った。500、800 および 1,000 mg 群では投与開始後速やかに低下し、投与開始 4 ~ 36 時間後には 20 µg/dL 未満となり、ほぼ一定の値を保った。

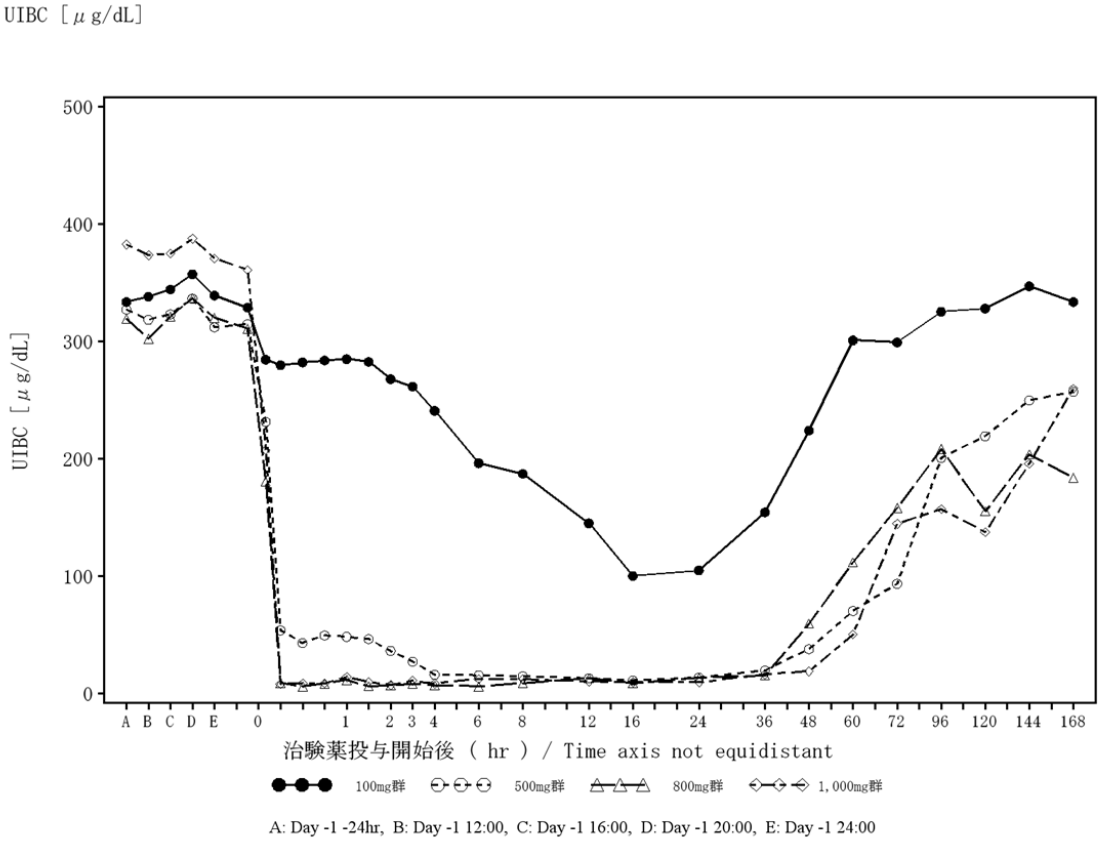


図 2.7.6.2.1-5.　　Z213-01 試験における UIBC の平均値の推移 (PDAS)

4)　TSAT

TSAT の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.6.2.1-6 に示した。TSAT の平均値は、100 mg 群では投与開始後 5 分に 42.55%まで上昇し、その後も上昇を続け、投与開始 24 時間後に最高値 74.92%を示した。投与開始後 120 時間にはベースライン値まで低下した。500、800 および 1,000 mg 群では投与開始 15 分後には 90%を超え、投与開始 48 時間後までほぼ一定の値を保った後、低下した。投与開始 168 時間後には、それぞれ 19.78、39.47 および 27.38%となった。

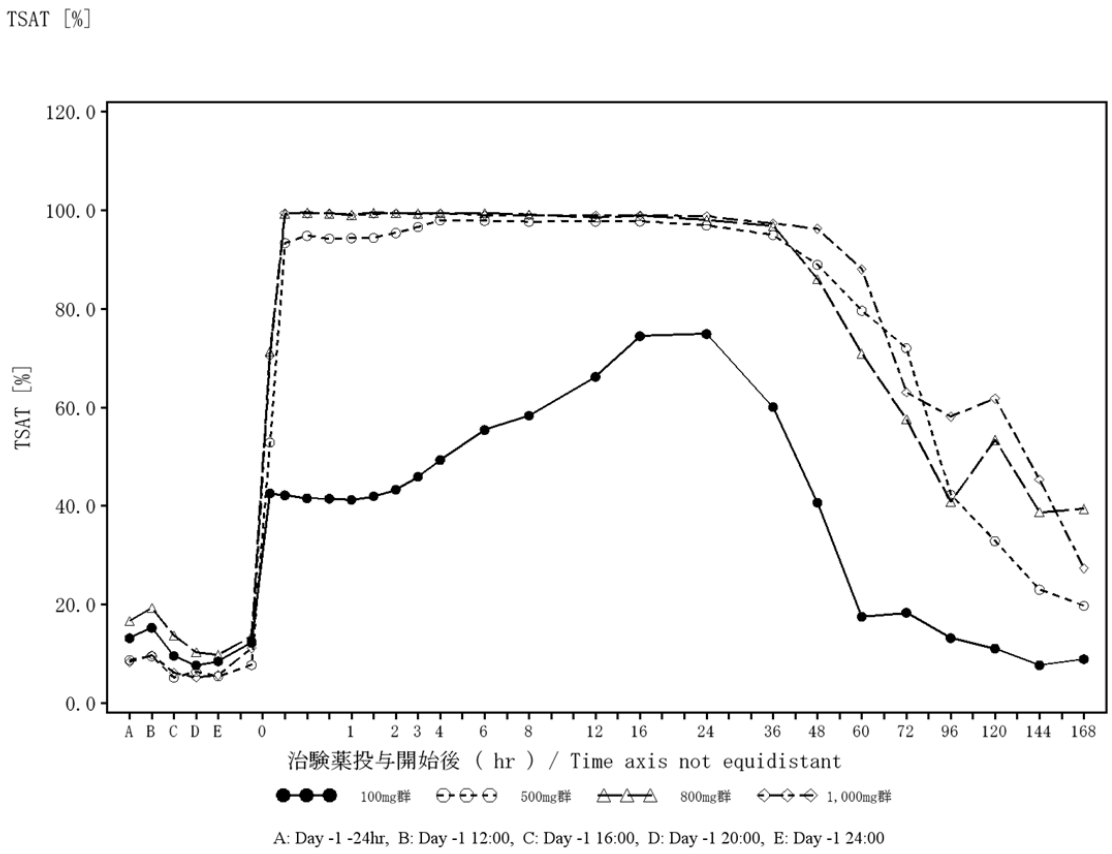


図 2.7.6.2.1-6.　　Z213-01 試験における TSAT の平均値の推移 (PDAS)

5)　ヘモグロビン

ヘモグロビンの投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.6.2.1-7 に示した。ヘモグロビンの平均値に大きな変動は認められず、投与開始 168 時間後のベースライン値からの変化量の平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ-0.49、0.13、-0.59 および 0.07 g/dL であった。

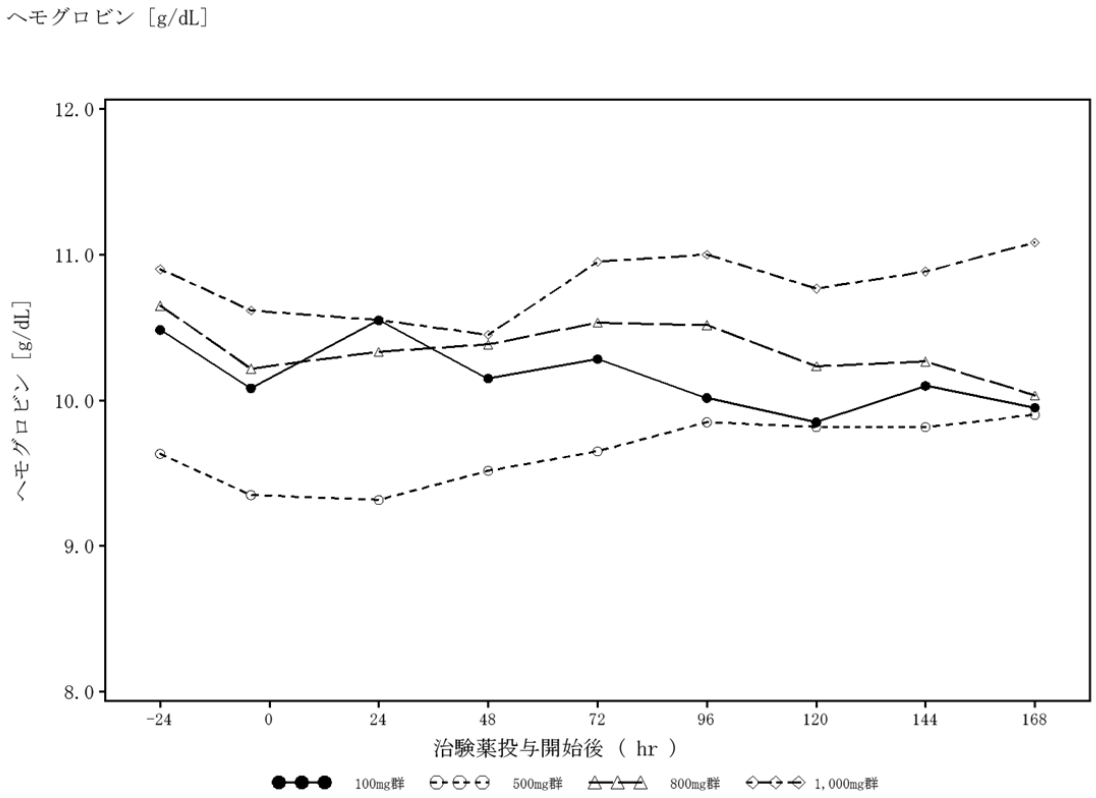


図 2.7.6.2.1-7.　Z213-01 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移 (PDAS)

6)　網状赤血球数

網状赤血球数の投与群ごとの平均値の推移を図 2.7.6.2.1-8 に示した。網状赤血球数の平均値は、すべての投与群で投与開始 24 時間後から上昇を始め、100 および 500 mg 群では投与開始 120 時間後に、800 および 1,000 mg 群では投与開始 168 時間後に最高値を示した。最高値を示した時点のベースライン値からの変化量の平均値は、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 10.1、15.8、14.7 および 20.2‰であった。

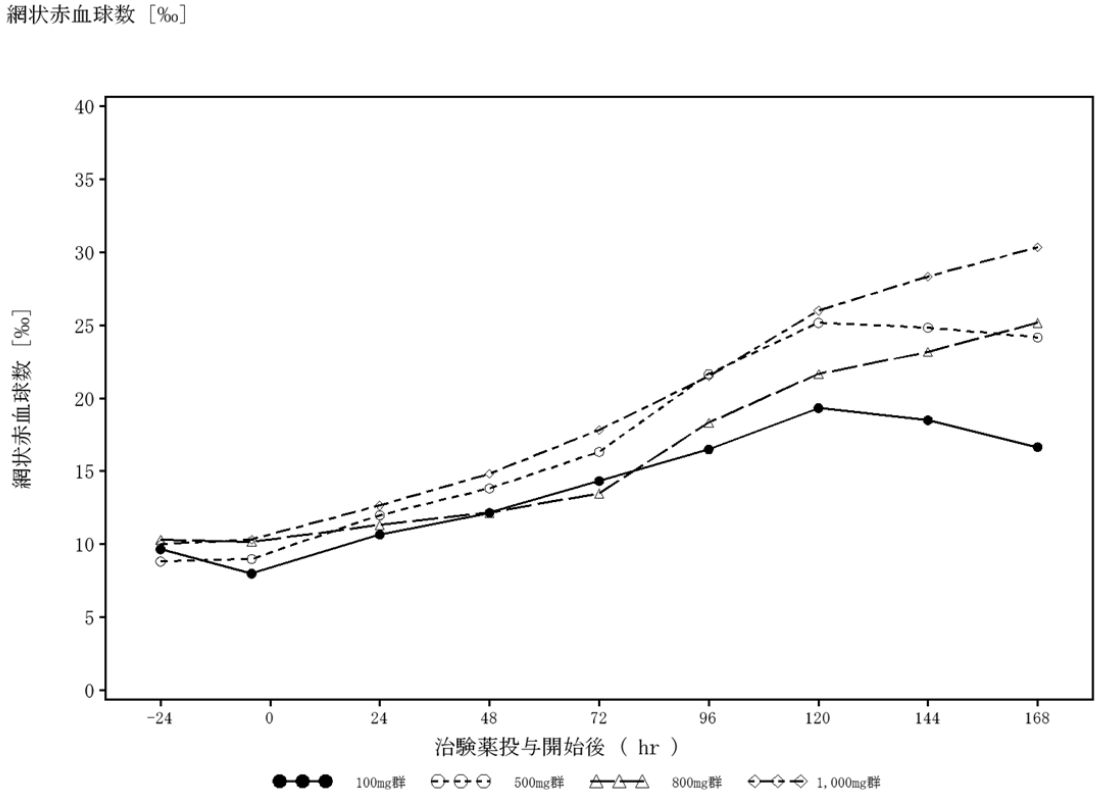


図 2.7.6.2.1-8.　Z213-01 試験における網状赤血球数の平均値の推移（PDAS）

2.7.6.2.1.1.2.4.　安全性の結果

有害事象および副作用の発現頻度について、重篤な有害事象（副作用）、重要な有害事象（副作用）（重篤な有害事象（副作用）を含む）の分類別に発現例数および発現割合を表 2.7.6.2.1-5 に示した。なお、有害事象（副作用）の処置として、治験薬投与中止に至った有害事象（副作用）を「重要な有害事象（副作用）」と定義した。

有害事象の発現例数および発現割合は、治験薬 100、500、800 および 1,000 mg 群の各 6 例で、それぞれ 0 例（0%）、2 例（33.3%）、6 例（100.0%）および 6 例（100.0%）で、計 14 例（14/24 例、58.3%）であった。このうち、1,000 mg 群の 1 例に発現した「膀胱炎」を除くすべての有害事象が副作用と判定され、それらの発現例数および発現割合は有害事象と同じであった。

重篤な有害事象、重篤な副作用、重要な有害事象および重要な副作用は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-5.　Z213-01 試験における有害事象の要約 (SAF)

投与群及び解析対象例数		100mg群 6 (%)	500mg群 6 (%)	800mg群 6 (%)	1,000mg群 6 (%)	計 24 (%)
有害事象	発現例数	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	14 (58.3)
	発現割合の95%信頼区間	(0.0 , 45.9)	(4.4 , 77.7)	(54.1 , 100.0)	(54.1 , 100.0)	(36.7 , 77.8)
副作用	発現例数	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	14 (58.3)
	発現割合の95%信頼区間	(0.0 , 45.9)	(4.4 , 77.7)	(54.1 , 100.0)	(54.1 , 100.0)	(36.7 , 77.8)
重篤な有害事象	発現例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	発現例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な有害事象	発現例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重要な副作用	発現例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用 : 因果関係は「関連なし」、「関連あり」の2段階で評価され、「関連あり」と判定された場合は、副作用として集計
重要な有害事象 : 治験薬投与中止に至った有害事象
重要な副作用 : 治験薬投与中止に至った副作用

投与群ごとに、器官別大分類および基本語別の有害事象の発現件数、発現例数と、それらの発現例数の解析対象例数に対する割合を表 2.7.6.2.1-6 に示した。なお、1 例の被験者において同一事象 (器官別大分類の集計では器官別大分類が同一の事象、基本語の集計では器官別大分類および基本語が同一の事象) が複数件発現した場合、発現例数を 1 例として集計することとしたが、同一事象の複数件の発現はなかった。

器官別大分類 (基本語) の有害事象は、「感染症および寄生虫症 (膀胱炎) 」が 1,000 mg 群 1 例 (16.7%) 、「神経系障害 (頭痛) 」が 800 および 1,000 mg 群各 1 例 (16.7%) 、「胃腸障害 (上腹部痛) 」が 800 mg 群 1 例 (16.7%) 、「皮膚および皮下組織障害 (蕁麻疹) 」が 1,000 mg 群 1 例 (16.7%) 、「一般・全身障害および投与部位の状態 (発熱) 」が 800 および 1,000 mg 群各 1 例 (16.7%) 、「臨床検査 (血中リン減少) 」が 500、800 および 1,000 mg 群で 2 例 (33.3%) 、6 例 (100.0%) および 6 例 (100.0%) に認められた。

表 2.7.6.2.1-6.　Z213-01 試験における基本語別の有害事象 (SAF)

投与群及び解析対象例数	有害事象														
	100mg群 6			500mg群 6			800mg群 6			1,000mg群 6			計 24		
	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)	発現件数	発現例数	発現割合 (%)
全事象	0	0	(0.0)	2	2	(33.3)	9	6	(100.0)	10	6	(100.0)	21	14	(58.3)
感染症および寄生虫症	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
膀胱炎	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
神経系障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
頭痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
胃腸障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	0	0	(0.0)	1	1	(4.2)
上腹部痛	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	0	0	(0.0)	1	1	(4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
蕁麻疹	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
発熱	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(16.7)	1	1	(16.7)	2	2	(8.3)
臨床検査	0	0	(0.0)	2	2	(33.3)	6	6	(100.0)	6	6	(100.0)	14	14	(58.3)
血中リン減少	0	0	(0.0)	2	2	(33.3)	6	6	(100.0)	6	6	(100.0)	14	14	(58.3)

事象名 : MedDRA/J Ver.17.1
1人の被験者において同一事象 (器官別大分類の集計では器官別大分類が同一の事象、基本語の集計では器官別大分類及び基本語が同一の事象) が複数件発現した場合、発現例数を1例として集計
全事象の集計 : 1人の被験者において事象が複数件発現した場合、発現例数を1例として集計

2.7.6.2.1.1.2.5. 結論

< 薬物動態、薬力学 >

- 補正全血清鉄濃度の平均値は、すべての投与群で投与開始後 1 時間以内に C_{max} に達し、$t_{1/2(\alpha)}$ は 8.89～11.0 時間であった。C_{max} は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 42.5、218、344 および 403 µg/mL であった。CL は 100、500、800 および 1,000 mg 群 (以下同様) で 4.77、2.47、2.05 および 1.94 mL/min、$V_{d,ss}$ は 4,120、3,480、2,760 および 2,620 mL、MRT は 14.4、24.6、22.7 および 22.5 時間であった。
- 投与量と C_{max} の用量比例性が示された。投与量と AUC_{0-t} の相関性では、用量比例以上の増加が認められた。
- CL_{ren} は CL と比較すると極めて小さく、尿中に鉄はほとんど排泄されなかった。
- 治験薬投与後、速やかに血清鉄の上昇、UIBC の低下、および TSAT の上昇が認められ、その値は投与量に依存した。
- 血清フェリチンは、100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ投与開始後 60、96、96 および 120 時間に最高値を示し、その値は 72.30、424.50、839.33 および 997.67 ng/mL であった。
- 血清トランスフェリンは、すべての投与群で緩やかな低下傾向を認め、鉄欠乏状態の回復を示している可能性が考えられた。
- 貧血の指標であるヘモグロビン値の上昇は確認できなかったが、網状赤血球数は上昇していたことより、造血機能の改善が確認できた。ヘモグロビン値の上昇を確認できなかった理由は、観察期間が短かったこと、および頻回にわたる採血が考えられた。

< 安全性、忍容性 >

- 有害事象は 100、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 0 例 (0%) 、2 例 (33.3%) 、6 例 (100.0%) および 6 例 (100.0%) に認められ、1,000 mg 群の「膀胱炎」1 例を除くすべての有害事象が副作用と判断された。
- 最も多く発現した有害事象は「血中リン減少」で、500、800 および 1,000 mg 群でそれぞれ 2、6 および 6 例の計 14 例に認められた。いずれの症例も重症度は軽度で、血中リン減少に起因する臨床症状は発現しておらず、処置せずに発現 20～71 日目に全例で回復を確認した。
- 複数例に認められた有害事象は「頭痛」および「発熱」であった。「頭痛」と「発熱」の両方が認められた症例が、800 および 1,000 mg 群にそれぞれ 1 例認められた。重症度は、800 mg 群の 1 例では 2 事象共に中等度、1,000 mg 群の 1 例では 2 事象共に軽度であり、800 mg 群の 1 例では処置が施された。いずれの事象も、発現 3 日目までに回復を確認した。
- 重篤な有害事象および重要な有害事象は認められなかった。
- 血清リン以外の臨床検査、医師の診察、バイタルサインおよび安静時 12 誘導心電図で、注目すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.2. Z213-02 試験

2.7.6.2.1.2.1. 試験方法

Z213-02 試験は、無作為化非盲検並行群間比較試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.6.2.1-7 に示した。

表 2.7.6.2.1-7. Z213-02 試験の試験方法の概要

治験の標題	Z-213 の過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした第 III 相試験
開発の相	第 III 相
治験の目的	過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、投与開始後 12 週時までのヘモグロビン最大変化量を主要評価項目として、含糖酸化鉄に対する本剤の非劣性を検証した。また、非劣性が検証された場合、優越性も検証した。
治験方法	本試験は、過多月経を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、含糖酸化鉄を対照薬とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験である。治験期間は、観察期最大 84 日間、治療期 6 週間と後観察期 6 週間であった。適格性が確認された被験者に、単回投与鉄量として本剤群は 500 mg を、含糖酸化鉄群は 80 mg または 120 mg を、総投与鉄量（1,000 mg または 1,500 mg）に達するまで投与した。投与開始後 1、2、4、6、8、12 週で被験者を来院させ、有効性および安全性を確認した。
被験者数	＜ 計画時 ＞ 治験薬投与例として 200 例 症例数設定根拠：平均累積投与鉄量が 970.4 ~ 1,567.7 mg である海外 4 試験（1VIT04002/1VIT04003 試験、1VIT07017 試験、VIT-IV-CL-009 試験、FER-IBD-07-COR 試験）でのヘモグロビン平均変化量（95%信頼区間）は 3.20 (3.01-3.39) g/dL、2.33 (2.20-2.46) g/dL、3.37 (3.11-3.63) g/dL、2.81 (2.57-3.05) g/dL であること、およびプラセボによる効果は見込めないこととし、鉄として 1,000 mg を静注投与した場合に期待できる効果の大きさの最小値を 2.0 g/dL と推察し、その 1/2 である 1.0 g/dL を非劣性の限界値に定めた。また、12 週時のヘモグロビン変化量を評価項目としている海外 2 試験（VIT-IV-CL-009 試験および FER-IBD-07-COR 試験）での標準偏差（1.77 g/dL および 1.81 g/dL）を参考に、本試験の標準偏差を 2.0 g/dL と定めた。ヘモグロビン最大変化量の差を 0.0 g/dL、標準偏差を 2.0 g/dL と見積り、有意水準 5%（両側）、検出力 90%および非劣性の限界値の大きさ 1.0 g/dL で非劣性を検証するための必要症例数を 1 群あたり 86 例と推定し、脱落率 10%と見積り各群 100 例と設定した。 ＜ 解析時 ＞ 同意取得例 333 例、投与例 238 例、safety analysis set (SAF) 238 例、full analysis set (FAS) 238 例、per protocol set 1 (PPS1) 233 例、per protocol set 2 (PPS2) 217 例、治験薬投与中止例 3 例、治験中止例 3 例

2.7.6 個々の試験のまとめ

診断および主要な組入れ基準	診断および主要な組入れ基準:主な選択基準および除外基準は以下のとおりとした。 < 選択基準 > 1) スクリーニング 1 および 2 に測定した 2 回のヘモグロビン値が、以下のすべてに該当する患者 • 2 回の平均値が 6.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 (小数点第 2 位を四捨五入) • 2 回の測定値の差が 1.0 g/dL 未満 2) スクリーニング 1 の血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満の患者 3) スクリーニング 1 来院日前 6 ヵ月間の各月経で連続して、以下のいずれか (毎回同一の項目でなくてもよい) を自覚している患者 • 経血の多い日のナプキン交換頻度 (昼用ナプキン) が 1 時間以内 • 昼でも夜用ナプキンを使用する必要がある • タンポンのみでは経血を止められず、ナプキンとの併用が必要な日がある • 月経初日から繰り返し凝血塊を認める 4) 同意取得時の満年齢が 18 歳以上 50 歳未満の外来患者 < 除外基準 > 1) 造血幹細胞異常 (再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など) 、グロビン合成障害 (サラセミア) 、赤血球破壊亢進 (溶血性貧血など) 、赤芽球増殖障害 (悪性貧血、葉酸欠乏性貧血など) 、または腎性貧血患者 2) 経口鉄剤による治療を優先すべきと治験責任医師または治験分担医師が判断した患者 3) 消化管出血や鉄吸収障害など過多月経以外が鉄欠乏性貧血の主な原因になっていると治験責任医師または治験分担医師が判断した患者 4) スクリーニング 1 来院日からスクリーニング 2 来院日までに月経を開始した患者 5) スクリーニング 1 来院日前 4 週間 (28 日間) 以内に経口鉄剤 (一般用医薬品を含む) を服用した患者 6) スクリーニング 1 来院日前 8 週間 (56 日間) 以内に静注鉄剤、血液製剤、赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤、鉄キレート剤、骨髄抑制薬、黄体ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト・アンタゴニスト製剤、またはエチステロン誘導体の投与を受けた患者

2.7.6 個々の試験のまとめ

被験薬、用量および投与方法	< 被験薬 > 本剤 10 mL バイアル : 1 バイアル中に鉄 500 mg を含有する暗褐色の注射液 < 用量および投与方法 > 治験薬投与前に、被験者のヘモグロビン値と体重に応じて、総投与鉄量を選択した。その後、規定されている単回投与鉄量および投与方法に則り、総投与鉄量に達するまで治験薬を投与した。 <u>総投与鉄量</u> 「スクリーニング 1 と 2 に測定したヘモグロビンの平均値」および「投与開始日に測定した体重」に応じて、以下のいずれかの総投与鉄量を被験者ごとに選択した。 • 「ヘモグロビン値 10 g/dL 以上」かつ「体重 70 kg 未満」の場合 : 1,000 mg • 上記以外の場合 : 1,500 mg <u>単回投与鉄量および投与方法</u> • 単回投与鉄量 : 500 mg • 投与方法 : 希釈せずに 5 分以上かけて静脈内注射した。点滴する場合は、100 mL の 0.9%NaCl で用時希釈し、6 分以上かけて静脈内注射した • 投与日 : 週 1 回の頻度で、2 回または 3 回
治験期間	< 観察期 > 同意取得日から投与開始日の前日まで (最長 84 日間) < 治療期 > 投与開始日から 6 週時まで < 後観察期 > 6 週時の来院日の翌日から 12 週時の検査、調査終了時まで
対照薬、用量および投与方法	< 対照薬 > 含糖酸化鉄 2 mL アンプル : 1 アンプル中に鉄 40 mg を含有する暗褐色の注射液 < 用量および投与方法 > 治験薬投与前に、被験者のヘモグロビン値と体重に応じて、総投与鉄量を選択した。その後、規定されている単回投与鉄量および投与方法に則り、総投与鉄量に達するまで治験薬を投与した。 <u>総投与鉄量</u> 「スクリーニング 1 と 2 に測定したヘモグロビンの平均値」および「投与開始日に測定した体重」に応じて、以下のいずれかの総投与鉄量を被験者ごとに選択した。 • 「ヘモグロビン値 10 g/dL 以上」かつ「体重 70 kg 未満」の場合 : 1,000 mg • 上記以外の場合 : 1,500 mg

	単回投与鉄量および投与方法 • 単回投与鉄量　　：80 mg または 120 mg • 投与方法　　：2 分以上かけて徐々に静脈内注射した。希釈する場合は、10～20%のブドウ糖注射液で 5～10 倍に用時希釈した • 投与日　　：週 2 回または 3 回の頻度を目安に 6 週間 (投与開始日 ～6 週時)
休薬基準および投与再開基準	< 休薬基準 > 治療期中の中央測定機関での臨床検査結果が以下のいずれかに該当した場合、結果確認日以降の治験薬の投与を休止した。 • AST又はALT　：中央測定機関の基準値上限×2.5以上 • 血清リン：1.0 mg/dL未満、又は2回連続して1.5 mg/dL未満 • 血清フェリチン：1,000 ng/mL以上、又は2回連続して500 ng/mL以上 < 投与再開基準 > 休薬基準に該当した項目の中央測定機関での臨床検査結果が以下の範囲内に戻った場合、結果確認日以降に治験薬の投与を再開した。複数項目が休薬基準に該当した場合には、該当項目すべてが以下の範囲内に戻った場合に限り、投与を再開できることとした。 • AST又はALT　：中央測定機関の基準値上限以下 • 血清リン：中央測定機関の基準値下限以上 • 血清フェリチン：250 ng/mL未満
評価基準	< 主要評価項目 > • ベースラインから 12 週時までのヘモグロビン最大変化量 < 副次的評価項目 > • ヘモグロビンの推移 • ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合 (ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とした) • 有効割合の推移 • ヘモグロビン最大変化量に基づく正常割合 (ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合を正常とした) • 正常割合の推移 • 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目 (血清フェリチン、TSAT、網状赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)) の推移 • 投与割合 • 投与期間および投与回数

	< 安全性評価項目 > • 有害事象発現割合 • 副作用発現割合 • 臨床検査の異常変動
解析手法	< 全般的事項 > 解析対象とするすべてのデータについて、記述的な解析をした。連続変数の要約統計量は平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、およびデータ数とした。離散変数の要約統計量は度数および割合とし、さらに必要に応じて割合の信頼区間とすることとした。また、必要に応じて図示することとした。割合を算出する際の分母は、特別に記載のない場合、各解析対象例数より欠測例数を除いた例数とした。検定する場合の有意水準は、特別に記載のない場合、0.05 (両側) を用い $p < 0.05$ にて統計学的に有意とした。なお、一様性の検定では、有意水準は 0.15 (両側) を用い、$p \leq 0.15$ にて不均衡であるとした。信頼区間を算出する場合の信頼水準は、特別に記載のない場合、0.95 (両側) を用いた。 < 解析対象集団 > <u>安全性評価に関する解析対象集団</u> 1) safety analysis set (SAF) 投与例から、以下に示す症例を除外した集団とした。 • GCP 不遵守例 • 治験薬投与後の安全性評価項目が全く無い症例 なお、適切な同意取得がなされていない症例、または治験契約が締結されず治験が実施された症例を GCP 不遵守例とした。 <u>有効性評価に関する解析対象集団</u> 1) full analysis set (FAS) SAF から、以下に示す症例を除外した集団とした。 • 治験薬投与後の有効性評価項目が全く無い症例 • スクリーニング 1 およびスクリーニング 2 のヘモグロビンの平均値が 11g/dL 以上であることが判明した症例 2) per protocol set 1 (PPS1) FAS から、以下に示す症例を除外した集団とした。 • 選択基準に合致していないことが治験薬投与後に判明した症例 • 除外基準に抵触していることが治験薬投与後に判明した症例 • 併用禁止薬剤・療法を使用、または併用制限薬剤違反をした症例 3) per protocol set 2 (PPS2) PPS1 から、以下に示す症例を除外した集団とした。 • 治験薬の投与割合が 80%以下の症例

< 用いる解析対象集団 >

評価項目	主要解析対象集団	副次的解析対象集団
被験者の内訳	同意取得例	－
人口統計学的および他の基準値の特性の評価項目	FAS	PPS1、PPS2、SAF
有効性評価項目	FAS	PPS1、PPS2
安全性評価項目	SAF	－

< 解析方針 >

主要評価項目の解析方針

ヘモグロビン最大変化量の差 (本剤群のヘモグロビン最大変化量-含糖酸化鉄群のヘモグロビン最大変化量) の 95%信頼区間の下限を求め、信頼区間の下限が非劣性の限界値-1.0 g/dL を上回っていた場合に、非劣性が検証されたとすることとした。試験全体の有意水準を 5.0%以下に抑えるために固定順序法を用い、本剤群の含糖酸化鉄群に対する非劣性が検証できた場合にのみ、優越性の検証を行うこととした。ヘモグロビン最大変化量の差の 95%信頼区間の下限が 0.0 を上回っていた場合に、優越性が検証されたとすることとした。主要な解析は、FAS を対象とし、ベースラインのヘモグロビン値および体重を共変量とした共分散分析を行った。

副次的評価項目の解析方針

- ヘモグロビンの推移について、時期別に要約統計量を示した
- ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合について、要約統計量を示した
- 有効割合について、時期別に要約統計量を示した
- ヘモグロビン最大値に基づく正常割合について、要約統計量を示した
- 正常割合について、時期別に要約統計量を示した
- 血清フェリチン、TSAT、網状赤血球数、MCV の推移について、要約統計量を示した

安全性評価項目の解析方針

- 有害事象および副作用の有無について、頻度分布と発現割合を示した
- 基本語別の有害事象および副作用について、頻度分布と発現割合を示した
- 基本語別の有害事象および副作用について、重症度別に、頻度分布と発現割合を示した
- 血清リンについて、時期別に頻度 (1.0 mg/dL 未満／1.0 mg/dL 以上

	2.5 mg/dL 未満／2.5 mg/dL 以上 ）と割合を示した

2.7.6.2.1.2.2. 試験成績

2.7.6.2.1.2.2.1. 治験の対象集団

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-9 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.1-8 に示した。

同意取得例 333 例のうち適格例は 238 例、不適格例 95 例であった。適格例 238 例は、本剤群および含糖酸化鉄群に 119 例ずつ割付けられ、割付完了例の全例が投与例となった。投与例のうち完了例は 235 例 (本剤群 119 例、含糖酸化鉄群 116 例) で、治験中止例は 3 例 (含糖酸化鉄群 3 例) であった。

各解析対象集団のうち、SAF および FAS は全例を採用とし、PPS1 は 5 例 (本剤群 2 例、含糖酸化鉄群 3 例) 、PPS2 は 21 例 (本剤群 5 例、含糖酸化鉄群 16 例) を不採用とした。

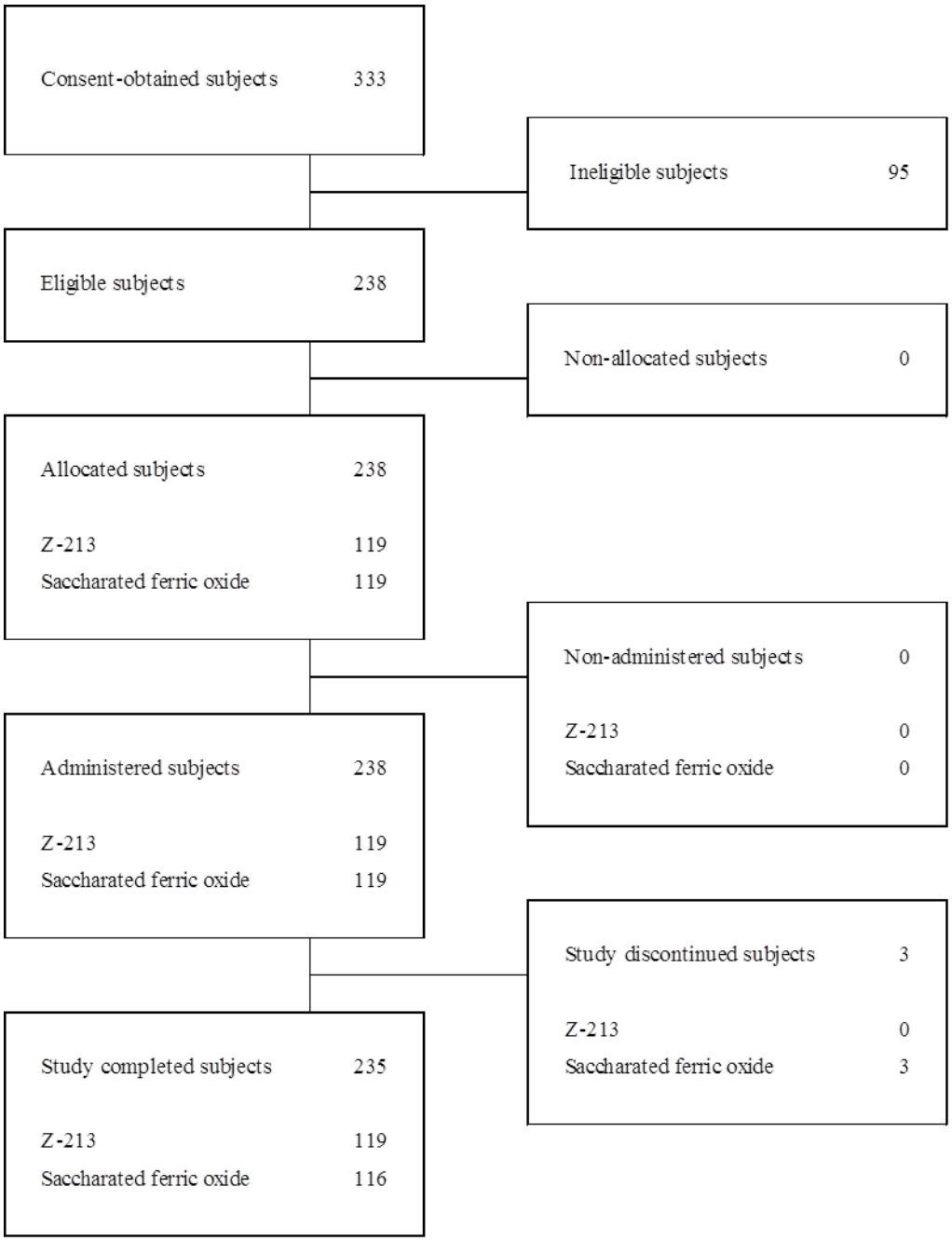


図 2.7.6.2.1-9. Z213-02 試験における被験者の内訳 (同意取得例)

表 2.7.6.2.1-8.　Z213-02 試験における解析対象集団の内訳 (投与例)

Item		Z-213		Saccharated ferric oxide		Total	
Number of administered subjects		119	(%)	119	(%)	238	(%)
FAS	Included	119	(100.0)	119	(100.0)	238	(100.0)
	Excluded	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
PPS1	Included	117	(98.3)	116	(97.5)	233	(97.9)
	Excluded	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)
PPS2	Included	114	(95.8)	103	(86.6)	217	(91.2)
	Excluded	5	(4.2)	16	(13.4)	21	(8.8)
SAF	Included	119	(100.0)	119	(100.0)	238	(100.0)
	Excluded	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

(%) : The denominator of the proportion is the number of administered subjects

2)　人口統計学的および他の基準値の特性

人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目の要約統計量を表 2.7.6.2.1-9 に示した。

被験者の年齢 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 41.3±6.2 歳、含糖酸化鉄群で 41.4±6.1 歳で、体重 (平均値±標準偏差) は、本剤群で 55.74±9.22 kg、含糖酸化鉄群で 55.23±8.49 kg であった。過多月経の原因疾患 (子宮内膜増殖症) 以外の調査項目で、群間に異なる傾向はみられなかった。

表 2.7.6.2.1-9.　Z213-02 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目 (FAS)

Item		Z-213		Saccharated ferric oxide		Total		Test of uniformity
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)	238	(%)	
Age (year)	n	119		119		238		t = -0.074
	Mean	41.3		41.4		41.4		p = 0.941
	SD	6.2		6.1		6.1		
	Max	49		49		49		
	Median	43.0		43.0		43.0		
	Min	22		19		19		
	Missing	0		0		0		(t Test)
	< 20 years	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	Z = -0.947
	20 years <= < 30 years	10	(8.4)	5	(4.2)	15	(6.3)	p = 0.343
	30 years <= < 40 years	26	(21.8)	24	(20.2)	50	(21.0)	
	40 years <= < 50 years	83	(69.7)	89	(74.8)	172	(72.3)	
	50 years <=	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	(Wilcoxon rank-sum test)
Height (cm)	n	119		119		238		t = 1.179
	Mean	159.58		158.74		159.16		p = 0.239
	SD	5.72		5.26		5.50		
	Max	172.0		175.3		175.3		
	Median	160.70		159.50		159.95		
	Min	142.3		144.9		142.3		
	Missing	0		0		0		(t Test)
Body weight (Day 1) (kg)	n	119		119		238		t = 0.439
	Mean	55.74		55.23		55.49		p = 0.661
	SD	9.22		8.49		8.85		
	Max	91.3		86.4		91.3		
	Median	53.50		55.00		54.05		
	Min	41.6		39.2		39.2		
	Missing	0		0		0		(t Test)
	< 40 kg	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)	Z = 1.222
	40 kg <= < 50 kg	32	(26.9)	40	(33.6)	72	(30.3)	p = 0.222
	50 kg <= < 60 kg	52	(43.7)	48	(40.3)	100	(42.0)	
	60 kg <= < 70 kg	28	(23.5)	24	(20.2)	52	(21.8)	
	70 kg <=	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.5)	(Wilcoxon rank-sum test)
	< 70 kg	112	(94.1)	113	(95.0)	225	(94.5)	Z = 0.283
	70 kg <=	7	(5.9)	6	(5.0)	13	(5.5)	p = 0.777 (Wilcoxon rank-sum test)

表 2.7.6.2.1-9.　Z213-02 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目 (FAS) (続き)

Item		Z-213		Saccharated ferric oxide		Total		Test of uniformity
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)	238	(%)	
BMI (kg/m²)	n	119		119		238		t = -0.103
	Mean	21.87		21.92		21.90		p = 0.918
	SD	3.32		3.16		3.23		
	Max	34.5		33.2		34.5		
	Median	21.37		21.26		21.30		
	Min	16.7		15.4		15.4		
	Missing	0		0		0		(t Test)
	< 18.5	17	(14.3)	16	(13.4)	33	(13.9)	Z = -0.603
	18.5 <= < 25.0	86	(72.3)	83	(69.7)	169	(71.0)	p = 0.547
	25.0 <=	16	(13.4)	20	(16.8)	36	(15.1)	(Wilcoxon rank-sum test)
Comorbidity	No	58	(48.7)	58	(48.7)	116	(48.7)	χ^2 = 0.000
	Yes	61	(51.3)	61	(51.3)	122	(51.3)	p = 1.000 (χ^2 Test)
Use of drug for comorbidity treatment	No	88	(73.9)	84	(70.6)	172	(72.3)	χ^2 = 0.336
	Yes	31	(26.1)	35	(29.4)	66	(27.7)	p = 0.562 (χ^2 Test)
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No	117	(98.3)	116	(97.5)	233	(97.9)	χ^2 = 0.205
	Yes	2	(1.7)	3	(2.5)	5	(2.1)	p = 0.651 (χ^2 Test)
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine myoma)	No	66	(55.5)	69	(58.0)	135	(56.7)	χ^2 = 0.155
	Yes	53	(44.5)	50	(42.0)	103	(43.3)	p = 0.694 (χ^2 Test)
Causative disease of hypermenorrhea (Uterine adenomyosis)	No	87	(73.1)	89	(74.8)	176	(73.9)	χ^2 = 0.088
	Yes	32	(26.9)	30	(25.2)	62	(26.1)	p = 0.767 (χ^2 Test)
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial hyperplasia)	No	119	(100.0)	114	(95.8)	233	(97.9)	χ^2 = 5.108
	Yes	0	(0.0)	5	(4.2)	5	(2.1)	p = 0.023 (χ^2 Test)
Causative disease of hypermenorrhea (Endometrial polyp)	No	115	(96.6)	114	(95.8)	229	(96.2)	χ^2 = 0.116
	Yes	4	(3.4)	5	(4.2)	9	(3.8)	p = 0.733 (χ^2 Test)
Causative disease of hypermenorrhea (Blood coagulation disorder)	No	119	(100.0)	119	(100.0)	238	(100.0)	χ^2 = -
	Yes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	p = - (χ^2 Test)
Causative disease of hypermenorrhea (Other)	No	80	(67.2)	75	(63.0)	155	(65.1)	χ^2 = 0.463
	Yes	39	(32.8)	44	(37.0)	83	(34.9)	p = 0.496 (χ^2 Test)

表 2.7.6.2.1-9.　Z213-02 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目 (FAS) (続き)

Item		Z-213		Saccharated ferric oxide		Total		Test of uniformity
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)	238	(%)	
Use of hypermenorrhea treatment drug	No	92	(77.3)	89	(74.8)	181	(76.1)	χ^2 = 0.208 p = 0.648 (χ^2 Test)
	Yes	27	(22.7)	30	(25.2)	57	(23.9)	
Surgical treatment known to affect the menstrual blood volume	No	111	(93.3)	109	(91.6)	220	(92.4)	χ^2 = 0.241 p = 0.623 (χ^2 Test)
	Yes	8	(6.7)	10	(8.4)	18	(7.6)	
Hemoglobin (Baseline) (g/dL)	n	119		119		238		t = -0.383 p = 0.702 (t Test)
	Mean	9.198		9.253		9.226		
	SD	1.148		1.076		1.110		
	Max	10.97		11.07		11.07		
	Median	9.400		9.433		9.417		
	Min	5.83		6.63		5.83		
	Missing	0		0		0		
	< 8.0 g/dL	18	(15.1)	18	(15.1)	36	(15.1)	Z = -0.425 p = 0.671 (Wilcoxon rank-sum test)
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL	68	(57.1)	64	(53.8)	132	(55.5)	
	10.0 g/dL <=	33	(27.7)	37	(31.1)	70	(29.4)	
Hemoglobin (Baseline) × Body weight (Day 1)	< 8.0 g/dL × < 70 kg	16	(13.4)	17	(14.3)	33	(13.9)	χ^2 = 2.123 p = 0.831 (χ^2 Test)
	< 8.0 g/dL × 70 kg <=	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.3)	
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × < 70 kg	64	(53.8)	62	(52.1)	126	(52.9)	
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL × 70 kg <=	4	(3.4)	2	(1.7)	6	(2.5)	
	10.0 g/dL <= × < 70 kg	32	(26.9)	34	(28.6)	66	(27.7)	
	10.0 g/dL <= × 70 kg <=	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)	
Selected total iron dose at Day 1	1,000 mg	36	(30.3)	34	(28.6)	70	(29.4)	Z = -0.283 p = 0.777 (Wilcoxon rank-sum test)
	1,500 mg	83	(69.7)	85	(71.4)	168	(70.6)	

2.7.6.2.1.2.2.2. 治療の遵守状況の測定

投与割合が 80%を超えた症例を対象として、投与開始日に選択した総投与鉄量別に、治験薬の投与回数について、要約統計量を表 2.7.6.2.1-10 に示した。

投与開始日に選択した総投与鉄量別に、治験薬の投与回数および投与割合について、頻度分布およびその割合を表 2.7.6.2.1-11 に示した。また、投与割合が 80%を超えた症例を対象に、投与完了までに要した投与期間について、要約統計量を示した。

投与開始日に選択した総投与鉄量別に、実際に投与した累積投与鉄量について要約統計量を表 2.7.6.2.1-12 に示した。

休薬および投与再開の有無について頻度分布およびその割合を表 2.7.6.2.1-13 に示した。また、休薬理由（AST または ALT／血清リン／血清フェリチン）について頻度分布を示した。

治験薬の投与割合が 80%を超えた症例の治験薬投与回数および投与期間の平均値は、本剤群 2.7 回および 15.4 日、含糖酸化鉄群 12.0 回および 39.3 日であった。

累積投与鉄量の平均値は、選択した総投与鉄量 1,000 mg では本剤群 988.2 mg、含糖酸化鉄群 980.0 mg で、選択した総投与鉄量 1,500 mg では、本剤群 1,485.2 mg、含糖酸化鉄群 1,414.0 mg であった。

治験薬の投与割合は、両群共に 100%を超える症例は認められず、80%超 100%以下の症例は、本剤群で 116 例（97.5%）、含糖酸化鉄群で 106 例（89.1%）であった。

休薬基準に該当した症例は、本剤群 1 例（0.8%）、含糖酸化鉄群 17 例（14.3%）で、休薬理由は全例で血清リンが休薬基準に該当したためであった。投与再開した症例は含糖酸化鉄群の 1 例のみであった。

表 2.7.6.2.1-10. Z213-02 試験において投与割合が 80%を超えた症例の投与回数（FAS）

Item		Z-213			Saccharated ferric oxide		
		Selected total iron dose at Day 1			Selected total iron dose at Day 1		
		1,000 mg	1,500 mg	Total	1,000 mg	1,500 mg	Total
Number of subjects valid for analysis set		36	83	119	34	85	119
Dose frequency	n	35	81	116	32	74	106
	Mean	2.0	3.0	2.7	9.3	13.2	12.0
	SD	0.0	0.0	0.5	1.3	1.6	2.3
	Max	2	3	3	13	19	19
	Median	2.0	3.0	3.0	9.0	13.0	13.0
	Min	2	3	2	7	11	7
	Missing	0	0	0	0	0	0

Dose frequency: Dose frequency among the subjects whose proportion of administration has exceeded 80%

表 2.7.6.2.1-11. Z213-02 試験における投与遵守状況 (FAS)

Item		Z-213						Saccharated ferric oxide					
		Selected total iron dose at Day 1						Selected total iron dose at Day 1					
		1,000 mg		1,500 mg		Total		1,000 mg		1,500 mg		Total	
Number of subjects valid for analysis set		36	(%)	83	(%)	119	(%)	34	(%)	85	(%)	119	(%)
Dose frequency	1 time	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	2 times	36	(100.0)	2	(2.4)	38	(31.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	3 times	0	(0.0)	81	(97.6)	81	(68.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	4 times	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	5 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.8)
	6-10 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	31	(91.2)	8	(9.4)	39	(32.8)
	11-15 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	3	(8.8)	69	(81.2)	72	(60.5)
	16-20 times	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	7	(8.2)	7	(5.9)
	21 times <=	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proportion of administration	100% <	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	80% < <= 100%	35	(97.2)	81	(97.6)	116	(97.5)	32	(94.1)	74	(87.1)	106	(89.1)
	<= 80%	1	(2.8)	2	(2.4)	3	(2.5)	2	(5.9)	11	(12.9)	13	(10.9)
Dose period (Day)	n	35		81		116		32		74		106	
	Mean	9.3		18.0		15.4		37.2		40.2		39.3	
	SD	2.3		5.1		6.0		8.7		5.4		6.7	
	Max	19		43		43		46		46		46	
	Median	9.0		16.0		15.0		42.5		43.0		43.0	
	Min	8		15		8		16		29		16	
	Missing	0		0		0		0		0		0	

Dose period: The period until the completion of administration among the subjects whose proportion of administration has exceeded 80%

表 2.7.6.2.1-12. Z213-02 試験における累積投与鉄量 (FAS)

Selected total iron dose at Day 1	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Cumulative iron dose for actual administration (mg)						Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	
1,000 mg	Z-213	36	36	988.2	62.8	625	1000.0	1000	0
	Saccharated ferric oxide	34	34	980.0	63.2	720	1000.0	1000	0
1,500 mg	Z-213	83	83	1485.2	80.6	1000	1500.0	1500	0
	Saccharated ferric oxide	85	85	1414.0	179.6	600	1500.0	1500	0
Total	Z-213	119	119	1334.8	241.3	625	1500.0	1500	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	1290.0	250.7	600	1440.0	1500	0

表 2.7.6.2.1-13.　Z213-02 試験における休薬理由 (FAS)

Item		Z-213		Saccharated ferric oxide	
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)
Interruption	No	118	(99.2)	102	(85.7)
	Yes	1	(0.8)	17	(14.3)
Reasons for interruption	AST or ALT	0	(0.0)	0	(0.0)
	Serum phosphorus	1	(100.0)	17	(100.0)
	Serum ferritin	0	(0.0)	0	(0.0)
Restart of Administration	No	1	(100.0)	16	(94.1)
	Yes	0	(0.0)	1	(5.9)

Reasons for interruption are multiple choice allowed (Some overlap)
(%) of reason for interruption: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
(%) of restart of administration: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
AST or ALT: Upper limit of central laboratory standard value × 2.5 or more
Serum phosphors: 1.0 mg/dL or less, or less than 1.5 mg/dL for two consecutive times
Serum ferritin: 1,000 ng/mL or more, or 500 ng/mL or more for two consecutive times

2.7.6.2.1.2.2.3.　有効性の結果

1)　ヘモグロビン最大変化量 (主要評価項目)

ヘモグロビン最大変化量の要約統計量を表 2.7.6.2.1-14 に示した。また、ベースラインのヘモグロビン値と体重を共変量とする共分散分析を行い、調整済み平均値、調整済み平均値の 95%信頼区間、調整済み平均値の群間差 (本剤群のヘモグロビン最大変化量-含糖酸化鉄群のヘモグロビン最大変化量) および調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間を示した。

ヘモグロビン最大変化量の調整済み平均値は、本剤群 3.90 g/dL、含糖酸化鉄群 4.05 g/dL で、群間差は-0.15 g/dL であった。調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間の下限は-0.35 g/dL であり、非劣性の限界値-1.0 g/dL を上回ったため、非劣性が検証された。ただし、ヘモグロビン最大変化量の差の 95%信頼区間の下限が 0.0 を上回っていないため、優越性は検証されなかった。

また、副次的解析対象集団である PPS1 および PPS2 を用いた解析結果は、FAS と同様の傾向を示した。

表 2.7.6.2.1-14.　Z213-02 試験におけるヘモグロビン最大変化量 共分散分析 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)								Missing
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	ANCOVA		
								LSMean	95%CI for LSMean	Difference of LSMean and 95%CI
Z-213	119	119	3.93	1.19	1.5	3.83	7.7	3.90	(3.77 , 4.04)	-0.15
Saccharated ferric oxide	119	119	4.03	1.18	1.2	3.83	6.9	4.05	(3.92 , 4.19)	(-0.35 , 0.04)

Maximum amount of change in hemoglobin: The maximum change from baseline in hemoglobin values until Week 12
The analysis of covariance using the arm as factor, the baseline hemoglobin (continuous quantity) and body weight (continuous quantity) as covariates
LSMean: Least Square Mean
Difference of LSMean = LSMean of " Z-213 " - LSMean of " Saccharated ferric oxide "

2)　ヘモグロビン値の推移

ヘモグロビン値の推移を表 2.7.6.2.1-15 に示した。

ヘモグロビンの平均値は、ベースラインでは本剤群 9.198 g/dL、含糖酸化鉄群 9.253 g/dL で、経時的に上昇し、両群共に 12 週時に最大となった。12 週時の平均値は本剤群 12.76 g/dL、含糖酸化鉄群 12.99 g/dL であった。

表 2.7.6.2.1-15.　Z213-02 試験におけるヘモグロビン値の推移 (FAS)

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Value of hemoglobin (g/dL)							Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Screening 1	Z-213	119	119	9.30	1.18	6.1	9.50	11.0	(9.09 , 9.51)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	9.30	1.10	6.6	9.40	11.3	(9.11 , 9.50)	0
Screening 2	Z-213	119	119	9.24	1.16	6.0	9.40	11.2	(9.04 , 9.45)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	9.29	1.07	6.3	9.50	11.2	(9.10 , 9.48)	0
Day 1	Z-213	119	119	9.05	1.18	5.4	9.20	11.3	(8.84 , 9.26)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	9.17	1.15	6.6	9.30	11.6	(8.96 , 9.37)	0
Baseline	Z-213	119	119	9.198	1.148	5.83	9.400	10.97	(8.990 , 9.406)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	9.253	1.076	6.63	9.433	11.07	(9.058 , 9.448)	0
Week 1	Z-213	119	116	9.97	1.00	6.7	10.10	12.0	(9.79 , 10.15)	3
	Saccharated ferric oxide	119	119	9.85	1.08	7.0	9.90	12.1	(9.66 , 10.04)	0
Week 2	Z-213	119	119	10.98	0.87	8.5	11.00	13.2	(10.83 , 11.13)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	10.64	0.86	7.9	10.70	12.4	(10.49 , 10.80)	0
Week 4	Z-213	119	118	11.87	0.86	8.4	11.90	14.9	(11.71 , 12.02)	1
	Saccharated ferric oxide	119	119	11.59	0.81	9.2	11.60	13.6	(11.44 , 11.73)	0
Week 6	Z-213	119	118	12.60	0.92	9.0	12.60	14.9	(12.44 , 12.77)	1
	Saccharated ferric oxide	119	118	12.50	0.83	10.3	12.50	14.8	(12.35 , 12.65)	1
Week 8	Z-213	119	119	12.64	1.04	7.6	12.70	14.8	(12.45 , 12.82)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	12.93	0.82	10.9	13.00	14.7	(12.79 , 13.08)	0
Week 12	Z-213	119	119	12.76	1.23	6.3	12.90	14.8	(12.54 , 12.98)	0
	Saccharated ferric oxide	116	116	12.99	1.08	7.5	13.10	15.0	(12.79 , 13.18)	0
Maximum	Z-213	119	119	13.12	0.82	10.9	13.10	14.9	(12.98 , 13.27)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	13.28	0.80	11.1	13.30	15.0	(13.14 , 13.42)	0

Baseline: The mean of measurement values at the following three time points: screening 1, screening 2, and Day 1

3)　ヘモグロビン変化量の推移

ヘモグロビン変化量の推移を表 2.7.6.2.1-16 に示した。

本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ立ち上がりが早く、ヘモグロビン変化量の平均値は 2 週時で本剤群 1.78 g/dL、含糖酸化鉄群 1.39 g/dL、4 週時で本剤群 2.68 g/dL、含糖酸化鉄群 2.33 g/dL であった。本剤群は 6 週時に 3.40 g/dL となり、それ以降ほぼ横ばいとなった (12 週時 3.56 g/dL) 。一方、含糖酸化鉄群は 8 週時まで上昇を続け、8 週時以降にほぼ横ばいとなった (8 週時 3.68 g/dL、12 週時 3.71 g/dL) 。

表 2.7.6.2.1-16.　Z213-02 試験におけるヘモグロビン変化量の推移 (FAS)

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Week 1	Z-213	119	116	0.78	0.64	-0.9	0.73	2.2	(0.67 , 0.90)	3
	Saccharated ferric oxide	119	119	0.60	0.47	-0.3	0.57	2.0	(0.52 , 0.68)	0
Week 2	Z-213	119	119	1.78	0.83	-0.2	1.70	4.5	(1.64 , 1.93)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	1.39	0.68	-0.2	1.33	2.9	(1.27 , 1.51)	0
Week 4	Z-213	119	118	2.68	1.10	0.7	2.62	6.2	(2.48 , 2.87)	1
	Saccharated ferric oxide	119	119	2.33	0.97	0.0	2.40	5.2	(2.16 , 2.50)	0
Week 6	Z-213	119	118	3.40	1.26	0.8	3.33	7.1	(3.18 , 3.62)	1
	Saccharated ferric oxide	119	118	3.24	1.20	-0.3	3.25	5.9	(3.03 , 3.45)	1
Week 8	Z-213	119	119	3.44	1.20	1.2	3.27	7.6	(3.23 , 3.65)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	3.68	1.17	1.1	3.63	6.8	(3.47 , 3.89)	0
Week 12	Z-213	119	119	3.56	1.32	0.2	3.53	7.7	(3.33 , 3.80)	0
	Saccharated ferric oxide	116	116	3.71	1.33	-1.5	3.70	6.9	(3.47 , 3.95)	0

Amount of change in hemoglobin = Value of hemoglobin at each visit - Value of hemoglobin at baseline

4)　ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合

ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とし、ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合を表 2.7.6.2.1-17 に示した。

ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合は、両群共に 97.5%であった。

表 2.7.6.2.1-17.　Z213-02 試験におけるヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
		n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Z-213	119	119	116	3	97.5 (92.9 , 99.4)	0
Saccharated ferric oxide	119	119	116	3	97.5 (92.9 , 99.4)	0

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

5) 有効割合の推移

ヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移を表 2.7.6.2.1-18 に示した。

有効割合の推移は、4 週時までは本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ高かった。6 週時以降は両群共に約 9 割の症例で有効となった。

表 2.7.6.2.1-18. Z213-02 試験におけるヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移 (FAS)

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the amount of change in hemoglobin				Missing
			n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Week 1	Z-213	119	116	3	113	2.6 (0.6 , 7.3)	3
	Saccharated ferric oxide	119	119	0	119	0.0 (0.0 , 3.0)	0
Week 2	Z-213	119	119	46	73	38.7 (29.9 , 48.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	24	95	20.2 (13.4 , 28.5)	0
Week 4	Z-213	119	118	83	35	70.3 (61.3 , 78.3)	1
	Saccharated ferric oxide	119	119	74	45	62.2 (52.9 , 70.9)	0
Week 6	Z-213	119	118	102	16	86.4 (79.0 , 92.0)	1
	Saccharated ferric oxide	119	118	101	17	85.6 (78.0 , 91.3)	1
Week 8	Z-213	119	119	108	11	90.8 (84.1 , 95.2)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	112	7	94.1 (88.3 , 97.6)	0
Week 12	Z-213	119	119	108	11	90.8 (84.1 , 95.2)	0
	Saccharated ferric oxide	116	116	107	9	92.2 (85.8 , 96.3)	0

Effective: The amount of change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

6) ヘモグロビン最大値に基づく正常割合

ヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合を正常とし、ヘモグロビン最大値に基づく正常割合を表 2.7.6.2.1-19 に示した。

ヘモグロビン最大値に基づく正常割合は、本剤群 91.6%、含糖酸化鉄群 95.0%であった。

表 2.7.6.2.1-19.　Z213-02 試験におけるヘモグロビン最大値に基づく正常割合 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin			Missing
		n	12.0 g/dL <= < 12.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Z-213	119	119	109 10	91.6 (85.1 , 95.8)	0
Saccharated ferric oxide	119	119	113 6	95.0 (89.4 , 98.1)	0

Normal: The maximum value of hemoglobin is 12.0 g/dL or more

7)　正常割合の推移

ヘモグロビン値に基づく正常割合の推移を表 2.7.6.2.1-20 に示した。

正常割合の推移は、2 週時および 4 週時は本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ高かった。6 週時以降は両群共に約 8 割の症例で正常となった。

表 2.7.6.2.1-20.　Z213-02 試験におけるヘモグロビン値に基づく正常割合の推移 (FAS)

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the value of hemoglobin			Missing
			n	12.0 g/dL <= < 12.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Week 1	Z-213	119	116	1 115	0.9 (0.1 , 4.7)	3
	Saccharated ferric oxide	119	119	3 116	2.5 (0.6 , 7.1)	0
Week 2	Z-213	119	119	13 106	10.9 (6.0 , 17.9)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	3 116	2.5 (0.6 , 7.1)	0
Week 4	Z-213	119	118	55 63	46.6 (37.4 , 56.0)	1
	Saccharated ferric oxide	119	119	40 79	33.6 (25.3 , 42.8)	0
Week 6	Z-213	119	118	94 24	79.7 (71.3 , 86.5)	1
	Saccharated ferric oxide	119	118	90 28	76.3 (67.6 , 83.6)	1
Week 8	Z-213	119	119	97 22	81.5 (73.4 , 88.0)	0
	Saccharated ferric oxide	119	119	101 18	84.9 (77.2 , 90.7)	0
Week 12	Z-213	119	119	93 26	78.2 (69.7 , 85.2)	0
	Saccharated ferric oxide	116	116	100 16	86.2 (78.6 , 91.9)	0

Normal: The value of hemoglobin is 12.0 g/dL or more

8)　鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移

血清フェリチン、TSAT、網状赤血球数、MCV の推移を、表 2.7.6.2.1-21 ~ 表 2.7.6.2.1-24 に示した。

血清フェリチンの平均値は、ベースラインでは本剤群 4.309 ng/mL、含糖酸化鉄群 4.453 ng/mL であった。本剤群では 2 週時に最大（359.30 ng/mL）となり、その後徐々に低下し、12 週時は 80.30 ng/mL であった。含糖酸化鉄群では、投与後緩やかに上昇を続け 6 週時に最大（219.47 ng/mL）となり、12 週時は 94.17 ng/mL であった。

TSAT の平均値は、ベースラインでは本剤群 4.725%、含糖酸化鉄群 4.571%であった。本剤群では 4 週時に最大（29.15%）となり、12 週時は 22.18%であった。含糖酸化鉄群では、6 週時に最大（31.53%）となり、12 週時は 24.40%であった。

網状赤血球数の平均値は、両群共に 1 週時に最大となり、本剤群 34.8‰、含糖酸化鉄群 27.2‰であった。

MCV の平均値は、ベースラインでは本剤群 71.07 fL、含糖酸化鉄群 70.95 fL で、経時的に上昇し、両群とも 12 週時に最大（87.9fL）となった。

表 2.7.6.2.1-21. Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移 (血清フェリチン) (FAS)

Item	Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Measured value							Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Serum ferritin (ng/mL)	Screening 1	Z-213	119	119	4.32	1.28	1.4	4.40	9.1	(4.09 , 4.55)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	4.39	1.46	2.0	4.30	11.8	(4.13 , 4.65)	0
	Day 1	Z-213	119	119	4.29	1.37	1.6	4.20	11.5	(4.05 , 4.54)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	4.52	1.71	2.1	4.30	12.1	(4.21 , 4.82)	0
	Baseline	Z-213	119	119	4.309	1.227	1.70	4.200	8.50	(4.087 , 4.531)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	4.453	1.400	2.10	4.350	8.85	(4.199 , 4.706)	0
	Week 1	Z-213	119	117	267.91	102.90	53.8	257.00	689.0	(249.07 , 286.75)	2
		Saccharated ferric oxide	119	119	80.83	52.12	14.9	68.60	346.0	(71.38 , 90.29)	0
	Week 2	Z-213	119	119	359.30	138.22	72.0	361.00	735.0	(334.21 , 384.38)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	130.45	70.51	34.3	112.00	389.0	(117.65 , 143.24)	0
	Week 4	Z-213	119	118	286.31	152.73	38.0	254.50	794.0	(258.47 , 314.15)	1
		Saccharated ferric oxide	119	119	185.97	93.20	37.1	176.00	503.0	(169.06 , 202.89)	0
	Week 6	Z-213	119	118	186.37	137.39	16.4	155.50	1160.0	(161.33 , 211.41)	1
		Saccharated ferric oxide	119	118	219.47	124.20	21.3	193.50	625.0	(196.83 , 242.11)	1
	Week 8	Z-213	119	119	122.23	81.25	5.6	108.00	479.0	(107.49 , 136.98)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	134.81	84.30	13.6	120.00	432.0	(119.51 , 150.11)	0
	Week 12	Z-213	119	119	80.30	72.67	3.7	63.20	434.0	(67.11 , 93.49)	0
		Saccharated ferric oxide	116	116	94.17	79.42	5.6	76.15	494.0	(79.57 , 108.77)	0

Baseline: The mean of measurement values at the following two time points: screening 1 and Day 1

表 2.7.6.2.1-22. Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移 (TSAT) (FAS)

Item	Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Measured value							Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
TSAT (%)	Screening 1	Z-213	119	119	4.92	2.63	2.1	4.00	15.1	(4.45 , 5.39)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	4.52	2.06	1.7	3.90	13.9	(4.15 , 4.89)	0
	Day 1	Z-213	119	119	4.53	2.22	1.9	3.80	14.5	(4.13 , 4.93)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	4.63	2.22	1.8	4.20	11.4	(4.23 , 5.02)	0
	Baseline	Z-213	119	119	4.725	2.073	2.25	3.950	11.05	(4.349 , 5.101)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	4.571	1.912	2.15	4.100	11.25	(4.224 , 4.918)	0
	Week 1	Z-213	119	117	17.72	7.29	5.5	16.40	44.7	(16.40 , 19.05)	2
		Saccharated ferric oxide	119	119	18.41	21.65	2.6	10.90	94.0	(14.49 , 22.34)	0
	Week 2	Z-213	119	119	27.20	9.38	5.9	26.00	61.5	(25.50 , 28.90)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	23.13	17.94	4.3	18.30	94.1	(19.87 , 26.38)	0
	Week 4	Z-213	119	118	29.15	8.97	5.1	29.95	55.9	(27.52 , 30.78)	1
		Saccharated ferric oxide	119	119	26.77	14.50	7.3	23.50	85.7	(24.15 , 29.40)	0
	Week 6	Z-213	119	118	28.73	8.41	3.6	28.45	57.0	(27.20 , 30.26)	1
		Saccharated ferric oxide	119	118	31.53	13.06	10.1	30.00	86.9	(29.16 , 33.91)	1
	Week 8	Z-213	119	119	25.11	8.90	3.6	24.70	48.5	(23.50 , 26.72)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	27.44	9.94	7.3	26.10	53.8	(25.64 , 29.24)	0
	Week 12	Z-213	119	119	22.18	9.62	2.9	22.00	49.4	(20.44 , 23.92)	0
		Saccharated ferric oxide	116	116	24.40	10.77	4.3	24.60	53.3	(22.43 , 26.38)	0

Baseline: The mean of measurement values at the following two time points: screening 1 and Day 1

表 2.7.6.2.1-23.　Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移 (網状赤血球数) (FAS)

Item	Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Measured value							Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Reticulocyte count (0/00)	Screening 1	Z-213	119	119	12.1	4.1	5	11.0	26	(11.4 , 12.8)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	12.0	4.1	3	11.0	26	(11.3 , 12.7)	0
	Day 1	Z-213	119	119	12.6	4.8	6	12.0	31	(11.8 , 13.4)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	12.1	3.6	4	12.0	23	(11.5 , 12.6)	0
	Baseline	Z-213	119	119	12.36	4.16	6.0	11.50	28.5	(11.61 , 13.11)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	12.00	3.49	3.5	11.50	23.0	(11.37 , 12.63)	0
	Week 1	Z-213	119	116	34.8	11.4	9	32.0	71	(32.7 , 36.8)	3
		Saccharated ferric oxide	119	119	27.2	8.8	10	26.0	62	(25.6 , 28.7)	0
	Week 2	Z-213	119	119	27.2	7.6	11	27.0	49	(25.9 , 28.5)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	24.2	7.0	12	24.0	50	(22.9 , 25.4)	0
	Week 4	Z-213	119	118	19.7	6.7	5	19.0	39	(18.6 , 20.9)	1
		Saccharated ferric oxide	119	119	21.3	7.2	0	21.0	45	(20.0 , 22.6)	0
	Week 6	Z-213	119	118	11.8	5.2	2	11.0	28	(10.9 , 12.7)	1
		Saccharated ferric oxide	119	118	14.8	6.5	3	14.0	32	(13.7 , 15.9)	1
	Week 8	Z-213	119	119	11.2	5.2	3	10.0	29	(10.3 , 12.1)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	11.9	5.4	2	11.0	26	(11.0 , 12.8)	0
	Week 12	Z-213	119	119	10.4	4.7	1	10.0	26	(9.6 , 11.2)	0
		Saccharated ferric oxide	116	116	10.3	5.4	2	10.0	35	(9.4 , 11.3)	0

Baseline: The mean of measurement values at the following two time points: screening 1 and Day 1

表 2.7.6.2.1-24.　Z213-02 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移 (MCV)　(FAS)

Item	Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Measured value							Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
MCV (fL)	Screening 1	Z-213	119	119	71.5	7.2	54	72.0	87	(70.2 , 72.7)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	71.1	7.3	54	72.0	95	(69.9 , 72.4)	0
	Day 1	Z-213	119	119	70.7	7.3	53	72.0	87	(69.4 , 71.9)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	70.8	7.2	53	71.0	90	(69.5 , 72.0)	0
	Baseline	Z-213	119	119	71.07	7.20	53.5	72.00	87.0	(69.77 , 72.37)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	70.95	7.19	53.5	71.50	92.5	(69.64 , 72.25)	0
	Week 1	Z-213	119	116	73.8	6.1	59	74.0	88	(72.8 , 74.9)	3
		Saccharated ferric oxide	119	119	72.9	6.4	54	73.0	92	(71.8 , 74.0)	0
	Week 2	Z-213	119	119	77.5	5.3	64	78.0	89	(76.6 , 78.4)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	75.9	5.7	58	76.0	94	(74.9 , 76.9)	0
	Week 4	Z-213	119	118	81.6	4.7	70	81.0	92	(80.8 , 82.4)	1
		Saccharated ferric oxide	119	119	79.9	4.9	63	80.0	94	(79.1 , 80.8)	0
	Week 6	Z-213	119	118	83.9	4.0	75	84.0	94	(83.2 , 84.6)	1
		Saccharated ferric oxide	119	118	83.2	4.5	68	83.0	95	(82.4 , 83.9)	1
	Week 8	Z-213	119	119	85.7	3.9	76	86.0	93	(85.0 , 86.4)	0
		Saccharated ferric oxide	119	119	85.4	4.3	73	85.0	97	(84.7 , 86.1)	0
	Week 12	Z-213	119	119	87.9	4.1	69	88.0	96	(87.3 , 88.6)	0
		Saccharated ferric oxide	116	116	87.9	4.2	74	88.0	98	(87.1 , 88.6)	0

Baseline: The mean of measurement values at the following two time points: screening 1 and Day 1

2.7.6.2.1.2.2.4.　安全性の結果

1)　有害事象の簡潔な要約

有害事象、副作用について、発現例数、発現割合および 95%信頼区間を表 2.7.6.2.1-25 に示した。また、重篤な有害事象、重篤な副作用、重要な有害事象 (重篤な有害事象を含む) 、重要な副作用 (重篤な副作用を含む) について、発現例数とその割合を示した。なお、治験薬投与中止に至った有害事象を「重要な有害事象」、治験薬投与中止に至った副作用を「重要な副作用」として取り扱った。

有害事象の発現割合は、本剤群 58.8% (70/119 例) 、含糖酸化鉄群 58.0% (69/119 例) 、副作用の発現割合は、本剤群 37.8% (45/119 例) 、含糖酸化鉄群 32.8% (39/119 例) であった。重篤な有害事象は両群共に認められず、重要な有害事象は各群 1 例に認められた。

表 2.7.6.2.1-25.　Z213-02 試験における有害事象の要約（SAF）

Arm		Z-213		Saccharated ferric oxide	
Number of subjects valid for analysis set		119	(%)	119	(%)
AEs	Number of incidence subjects	70	(58.8)	69	(58.0)
	95%CI for incidence proportion	(49.5 , 67.7)		(48.6 , 66.9)	
ADRs	Number of incidence subjects	45	(37.8)	39	(32.8)
	95%CI for incidence proportion	(29.1 , 47.1)		(24.5 , 41.9)	
Serious AEs	Number of incidence subjects	0	(0.0)	0	(0.0)
Serious ADRs	Number of incidence subjects	0	(0.0)	0	(0.0)
Significant AEs	Number of incidence subjects	1	(0.8)	1	(0.8)
Significant ADRs	Number of incidence subjects	1	(0.8)	1	(0.8)

ADRs: AEs judged as causally related to the investigational product
Significant AEs : AEs leading to discontinuation of administration
Significant ADRs : ADRs leading to discontinuation of administration

2)　基本語別の有害事象および副作用

器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別の有害事象および副作用の発現件数、発現例数およびその解析対象例数に対する割合を表 2.7.6.2.1-26 に示した。重要な有害事象および副作用についても同様に表 2.7.6.2.1-27 に示した。

有害事象の発現割合がいずれかの群で 10%以上であった SOC は、「臨床検査」（本剤群 26.9%、含糖酸化鉄群 22.7%）、「感染症および寄生虫症」（本剤群 25.2%、含糖酸化鉄群 21.8%）、「胃腸障害」（本剤群 7.6%、含糖酸化鉄群 12.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（本剤群 3.4%、含糖酸化鉄群 10.1%）であった。「感染症および寄生虫症」は全例で治験薬との因果関係が否定された。

有害事象の発現割合がいずれかの群で 5%以上であった PT は、「血中リン減少」（本剤群 18.5%、含糖酸化鉄群 20.2%）、「鼻咽頭炎」（本剤群 15.1%、含糖酸化鉄群 16.0%）、「頭痛」（本剤群 8.4%、含糖酸化鉄群 4.2%）、「月経過多」（本剤群 3.4%、含糖酸化鉄群 5.0%）であった。「鼻咽頭炎」は全例で治験薬との因果関係が否定された。

重要な有害事象は各群 1 例 1 件に認められ、本剤群は「発疹」、含糖酸化鉄群は「血中リン減少」により、それぞれ治験薬の投与を中止した。また両事象共に治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

表 2.7.6.2.1-26.　Z213-02 試験における基本語別の有害事象および副作用 (SAF)

Item	AEs						ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	119			119			119			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	125	70	(58.8)	123	69	(58.0)	62	45	(37.8)	59	39	(32.8)
Infections and infestations	34	30	(25.2)	28	26	(21.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Conjunctivitis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Folliculitis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Gastroenteritis	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Influenza	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Nasopharyngitis	19	18	(15.1)	19	19	(16.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Pharyngitis	5	4	(3.4)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Pneumonia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Rhinitis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Vaginal infection	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Enterocolitis viral	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Vaginitis bacterial	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Oral herpes	3	3	(2.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Hypocalcaemia	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Nervous system disorders	13	11	(9.2)	7	5	(4.2)	9	7	(5.9)	3	2	(1.7)
Dizziness	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Headache	12	10	(8.4)	6	5	(4.2)	9	7	(5.9)	3	2	(1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	3	(2.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Asthma	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Cough	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	9	9	(7.6)	17	15	(12.6)	4	4	(3.4)	9	7	(5.9)
Abdominal discomfort	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Abdominal pain upper	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Constipation	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Dental caries	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Diarrhoea	0	0	(0.0)	5	5	(4.2)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Faeces discoloured	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Gastritis	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Gingival swelling	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Nausea	2	2	(1.7)	4	3	(2.5)	2	2	(1.7)	4	3	(2.5)
Stomatitis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7	5	(4.2)	1	1	(0.8)	5	3	(2.5)	0	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Eczema	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Erythema	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Rash	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Solar dermatitis	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Urticaria	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6	4	(3.4)	5	4	(3.4)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Back pain	2	2	(1.7)	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Myalgia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Neck pain	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Pain in extremity	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	11	8	(6.7)	12	9	(7.6)	9	6	(5.0)	7	5	(4.2)
Cervical polyp	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Dysmenorrhoea	2	1	(0.8)	3	3	(2.5)	2	1	(0.8)	2	2	(1.7)
Menorrhagia	6	4	(3.4)	7	6	(5.0)	6	4	(3.4)	5	4	(3.4)
Menstruation irregular	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Metrorrhagia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Genital haemorrhage	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.6.2.1-26.　Z213-02 試験における基本語別の有害事象および副作用 (SAF)（続き）

Item	AEs						ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	119			119			119			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	125	70	(58.8)	123	69	(58.0)	62	45	(37.8)	59	39	(32.8)
General disorders and administration site conditions	5	4	(3.4)	16	12	(10.1)	3	3	(2.5)	6	4	(3.4)
Chest discomfort	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Injection site bruising	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Injection site haemorrhage	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Injection site pain	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Injection site reaction	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Malaise	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Oedema	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Pyrexia	2	2	(1.7)	3	2	(1.7)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)
Injection site discolouration	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Injection site swelling	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Infusion site swelling	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Infusion site reaction	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Induration	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Investigations	35	32	(26.9)	34	27	(22.7)	30	29	(24.4)	33	27	(22.7)
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Blood calcium decreased	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Blood potassium increased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)
Liver function test abnormal	4	4	(3.4)	2	2	(1.7)	2	2	(1.7)	2	2	(1.7)
Neutrophil count increased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	22	22	(18.5)	24	24	(20.2)	22	22	(18.5)	24	24	(20.2)
Protein urine present	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	2	2	(1.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Arthropod sting	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Ligament sprain	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Heat illness	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.6.2.1-27.　Z213-02 試験における基本語別の重要な有害事象および重要な副作用 (SAF)

Item	Significant AEs						Significant ADRs					
Arm	Z-213			Saccharated ferric oxide			Z-213			Saccharated ferric oxide		
Number of subjects valid for analysis set	119			119			119			119		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Rash	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)
Investigations	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Blood phosphorus decreased	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

3)　重症度別の有害事象および副作用

SOC、PT、重症度別の有害事象および副作用の発現件数、発現例数およびその解析対象例数に対する割合を表 2.7.6.2.1-28 ~ 表 2.7.6.2.1-31 に示した。

有害事象の重症度は、すべて軽度または中等度であり、高度と判断された事象はなかった。また、副作用の多くは軽度と判断され、中等度と判断された副作用は含糖酸化鉄群の 4 例 4 件のみであった。事象名は、月経困難症（2 例 2 件）、腹部不快感（1 例 1 件）および注射部位反応（1 例 1 件）であった。

表 2.7.6.2.1-28.　Z213-02 試験における重症度別の有害事象 (本剤群) (SAF)

Item	AEs											
Arm	Z-213											
Number of subjects valid for analysis set	119											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	92	42	(35.3)	33	28	(23.5)	0	0	(0.0)	125	70	(58.8)
Infections and infestations	12	11	(9.2)	22	19	(16.0)	0	0	(0.0)	34	30	(25.2)
Gastroenteritis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Influenza	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Nasopharyngitis	7	7	(5.9)	12	11	(9.2)	0	0	(0.0)	19	18	(15.1)
Pharyngitis	1	1	(0.8)	4	3	(2.5)	0	0	(0.0)	5	4	(3.4)
Pneumonia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Vulvovaginal candidiasis	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Enterocolitis viral	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Vaginitis bacterial	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Oral herpes	1	1	(0.8)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)
Nervous system disorders	11	9	(7.6)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	13	11	(9.2)
Dizziness	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Headache	10	8	(6.7)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	12	10	(8.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	2	(1.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)
Asthma	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Cough	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Gastrointestinal disorders	4	4	(3.4)	5	5	(4.2)	0	0	(0.0)	9	9	(7.6)
Abdominal pain upper	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Dental caries	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)
Faeces discoloured	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gastritis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Nausea	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7	5	(4.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	7	5	(4.2)
Dermatitis contact	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Eczema	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Rash	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Solar dermatitis	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Urticaria	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	2	(1.7)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	6	4	(3.4)
Back pain	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Myalgia	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Neck pain	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Pain in extremity	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Reproductive system and breast disorders	11	8	(6.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	11	8	(6.7)
Dysmenorrhoea	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Menorrhagia	6	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	4	(3.4)
Menstruation irregular	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Metrorrhagia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Genital haemorrhage	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
General disorders and administration site conditions	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	4	(3.4)
Injection site bruising	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Malaise	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Oedema	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Pyrexia	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Investigations	35	32	(26.9)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	35	32	(26.9)
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Blood potassium increased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)
Liver function test abnormal	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)
Neutrophil count increased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Blood phosphorus decreased	22	22	(18.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	22	22	(18.5)
Protein urine present	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Ligament sprain	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Heat illness	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

表 2.7.6.2.1-29.　Z213-02 試験における重症度別の有害事象 (含糖酸化鉄群) (SAF)

Item	AEs											
Arm	Saccharated ferric oxide											
Number of subjects valid for analysis set	119											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	96	44	(37.0)	27	25	(21.0)	0	0	(0.0)	123	69	(58.0)
Infections and infestations	15	14	(11.8)	13	12	(10.1)	0	0	(0.0)	28	26	(21.8)
Conjunctivitis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Folliculitis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gastroenteritis	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Nasopharyngitis	12	12	(10.1)	7	7	(5.9)	0	0	(0.0)	19	19	(16.0)
Pharyngitis	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Rhinitis	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Vaginal infection	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Vulvovaginal candidiasis	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Oral herpes	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Metabolism and nutrition disorders	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Hypocalcaemia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Nervous system disorders	6	4	(3.4)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	7	5	(4.2)
Dizziness	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Headache	6	5	(4.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	5	(4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Upper respiratory tract inflammation	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gastrointestinal disorders	13	11	(9.2)	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	17	15	(12.6)
Abdominal discomfort	2	2	(1.7)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)
Constipation	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Diarrhoea	3	3	(2.5)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	5	5	(4.2)
Gastritis	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gastrointestinal disorder	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gingival swelling	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Nausea	4	3	(2.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	3	(2.5)
Stomatitis	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Erythema	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	1	(0.8)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	5	4	(3.4)
Back pain	2	1	(0.8)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	5	4	(3.4)
Reproductive system and breast disorders	9	6	(5.0)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	12	9	(7.6)
Cervical polyp	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Dysmenorrhoea	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)
Menorrhagia	7	6	(5.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	7	6	(5.0)
Genital haemorrhage	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
General disorders and administration site conditions	14	10	(8.4)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	16	12	(10.1)
Chest discomfort	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Injection site haemorrhage	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Injection site pain	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Injection site reaction	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Malaise	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Pyrexia	2	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	3	2	(1.7)
Injection site discolouration	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Injection site swelling	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Infusion site swelling	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Infusion site reaction	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Induration	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Investigations	34	27	(22.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	34	27	(22.7)
Alanine aminotransferase increased	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Aspartate aminotransferase increased	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Blood calcium decreased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Liver function test abnormal	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
White blood cell count decreased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Blood phosphorus decreased	24	24	(20.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	24	24	(20.2)
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Arthropod sting	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

表 2.7.6.2.1-30.　Z213-02 試験における重症度別の副作用 (本剤群) (SAF)

Item	ADRs											
Arm	Z-213											
Number of subjects valid for analysis set	119											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	62	45	(37.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	62	45	(37.8)
Nervous system disorders	9	7	(5.9)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	9	7	(5.9)
Headache	9	7	(5.9)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	9	7	(5.9)
Gastrointestinal disorders	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)
Abdominal pain upper	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Faeces discoloured	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Nausea	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5	3	(2.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	3	(2.5)
Eczema	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Rash	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Urticaria	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Pain in extremity	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Reproductive system and breast disorders	9	6	(5.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	9	6	(5.0)
Dysmenorrhoea	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Menorrhagia	6	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	6	4	(3.4)
Genital haemorrhage	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
General disorders and administration site conditions	3	3	(2.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(2.5)
Injection site bruising	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Oedema	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Pyrexia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Investigations	30	29	(24.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	30	29	(24.4)
Alanine aminotransferase increased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Blood potassium increased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	4	(3.4)
Liver function test abnormal	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Blood phosphorus decreased	22	22	(18.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	22	22	(18.5)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

表 2.7.6.2.1-31.　Z213-02 試験における重症度別の副作用 (含糖酸化鉄群) (SAF)

Item	ADRs											
Arm	Saccharated ferric oxide											
Number of subjects valid for analysis set	119											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	55	35	(29.4)	4	4	(3.4)	0	0	(0.0)	59	39	(32.8)
Metabolism and nutrition disorders	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Hypocalcaemia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Nervous system disorders	3	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	2	(1.7)
Headache	3	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	2	(1.7)
Gastrointestinal disorders	8	6	(5.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	9	7	(5.9)
Abdominal discomfort	1	1	(0.8)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Constipation	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Diarrhoea	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Nausea	4	3	(2.5)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	4	3	(2.5)
Reproductive system and breast disorders	5	3	(2.5)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	7	5	(4.2)
Dysmenorrhoea	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Menorrhagia	5	4	(3.4)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	5	4	(3.4)
General disorders and administration site conditions	5	3	(2.5)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	6	4	(3.4)
Chest discomfort	2	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(0.8)
Injection site pain	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Injection site reaction	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Malaise	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Pyrexia	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Investigations	33	27	(22.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	33	27	(22.7)
Alanine aminotransferase increased	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Aspartate aminotransferase increased	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Blood calcium decreased	1	1	(0.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Liver function test abnormal	2	2	(1.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(1.7)
Blood phosphorus decreased	24	24	(20.2)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	24	24	(20.2)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

4)　死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

本試験では、死亡を含む重篤な有害事象はなかった。

重要な有害事象 (治験薬投与中止に至った有害事象) は、各群 1 例 1 件に認められた。本剤群では「発疹」が、含糖酸化鉄群では「血中リン減少」が認められ、両事象共に治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが、いずれも重症度は軽度で処置せずに回復した。重要な有害事象発現症例の詳細を以下に記載した。

<u>発疹 (被験者識別コード C　)</u>

< 被験者背景 >

本剤群、選択した総投与鉄量 1,500 mg (累積投与鉄量 1,000 mg)

38 歳、160.7 cm、55.8 kg、過多月経の原因疾患は子宮筋腫、併存疾患なし

< 経緯 >

治験薬投与開始日 (Day1) に、本剤 500 mg を投与した。投与当日の帰宅後に発疹が発現したが、処置せずに 1 時間で消失した。重症度は軽度であった。

Day8 に 2 回目の投与として本剤 500 mg を 20 分かけて投与した。治験薬投与開始 40 分後 (投与完了から 20 分後) に再度発疹が発現したため、医師判断により治験薬投与中止とした。発疹は、処置せずに 1 時間で消失し、重症度は軽度であった。治験薬との因果関係は、1 回目および 2 回目の発疹共に関連ありと判断された。

血中リン減少 (被験者識別コード D　)

< 被験者背景 >

含糖酸化鉄群、選択した総投与鉄量 1,000 mg (累積投与鉄量 840 mg)

45 歳、158.0 cm、48.0 kg、過多月経の原因疾患は子宮筋腫、併存疾患なし

< 経緯 >

治験薬投与開始日 (Day1) に、含糖酸化鉄 120 mg を投与した。その後、Day5、Day10、Day11、Day15、Day25、Day29 にそれぞれ含糖酸化鉄 120 mg を投与した。4 週時 (Day29) の臨床検査で血清リンが休薬基準に該当し (2 回連続 1.5 mg/dL 未満 : 2 週時 1.4 mg/dL、4 週時 1.3 mg/dL) 、併せて有害事象「血中リン減少」と判断された。また、Day39 に規定外検査を実施した際、血清リンが 1.1 mg/dL とさらに減少していたため、今後、投与再開基準に合致したとしても投与再開は不可と医師は判断し、Day43 に治験薬投与中止となった。処置は不要で症状も発現していないことから、重症度は軽度と判断され、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。その後、8 週時 (Day59) の臨床検査で基準範囲内の 2.7 mg/dL まで増加し、回復と判断された。

5)　臨床検査

血清リンについて、調査時期別に頻度 (1.0 mg/dL 未満／1.0 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満／2.5 mg/dL 以上) と割合を表 2.7.6.2.1-32 に示した。

本剤群は 1 週時で 65%の症例で基準値下限 (2.5 mg/dL) 未満となり、4 週時には 9.3%の症例で 1.0 mg/dL 未満となったが、12 週時には 68.9%の症例で 2.5 mg/dL 以上となった。含糖酸化鉄群では、4 週時および 6 週時にそれぞれ 10.9%および 12.7%の症例で 1.0 mg/dL 未満となったが、12 週時には 87.1%の症例で 2.5 mg/dL 以上となった。

血清リン以外の検査項目では、注目すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-32.　Z213-02 試験における血清リンの頻度集計 (SAF)

Item	Arm	Visit	Number of subjects valid for analysis set	< 1.0 mg/dL (%)		1.0 mg/dL <= < 2.5 mg/dL (%)		2.5 mg/dL <= (%)		Missing
Serum phosphorus	Z-213	Screening 1	119	0	(0.0)	3	(2.5)	116	(97.5)	0
		Day 1	119	0	(0.0)	7	(5.9)	112	(94.1)	0
		Week 1	119	0	(0.0)	76	(65.0)	41	(35.0)	2
		Week 2	119	2	(1.7)	110	(92.4)	7	(5.9)	0
		Week 4	119	11	(9.3)	101	(85.6)	6	(5.1)	1
		Week 6	119	7	(5.9)	92	(78.0)	19	(16.1)	1
		Week 8	119	3	(2.5)	81	(68.1)	35	(29.4)	0
		Week 12	119	1	(0.8)	36	(30.3)	82	(68.9)	0
	Saccharated ferric oxide	Screening 1	119	0	(0.0)	3	(2.5)	116	(97.5)	0
		Day 1	119	0	(0.0)	2	(1.7)	117	(98.3)	0
		Week 1	119	0	(0.0)	20	(16.8)	99	(83.2)	0
		Week 2	119	0	(0.0)	75	(63.0)	44	(37.0)	0
		Week 4	119	13	(10.9)	92	(77.3)	14	(11.8)	0
		Week 6	119	15	(12.7)	90	(76.3)	13	(11.0)	1
		Week 8	119	2	(1.7)	84	(70.6)	33	(27.7)	0
		Week 12	116	0	(0.0)	15	(12.9)	101	(87.1)	0

6)　バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

注目すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.2.5.　結論

用法・用量

治験薬の投与割合が 80%を超えた症例の治験薬投与に要した回数および期間の平均値は、本剤群で 2.7 回および 15.4 日、含糖酸化鉄群は 12.0 回および 39.3 日で、本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ、短期間かつ少ない投与回数で投与を完了することが可能であった。

有効性

主要評価項目であるヘモグロビン最大変化量の調整済み平均値は、本剤群 3.90 g/dL、含糖酸化鉄群 4.05 g/dL で、調整済み平均値の群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性の限界値を上回ったため、本剤の含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された。ただし、優越性は検証されなかった。

ヘモグロビンは、本剤群の方が含糖酸化鉄群に比べ立ち上がりが早く、速やかに上昇した。これは、本剤群の方が短期間に多くの鉄を投与できたためと考えられる。また、12 週時の有効割合 (ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上) は、本剤群 90.8%、含糖酸化鉄群 92.2%と両群同程度で、投与開始 12 週後でも約 9 割の症例でヘモグロビンの上昇を維持していることを確認した。

血清フェリチン値は、体内の貯蔵鉄量の指標として有用であるが、静注鉄剤投与直後には一過性に上昇し、貯蔵鉄量を正確に反映しないことが知られている。本剤群では、2 週時に平均値として 359.30 ng/mL まで上昇したものの、その後徐々に低下した。12 週時の平均値は本剤群 80.30 ng/mL、含糖酸化鉄群 94.17 ng/mL であり、両群共に依然としてベースライン (本剤群 4.609 ng/mL、含糖酸化鉄群 4.453 ng/mL) よりも高い値を示したことから、貯蔵鉄が補充されたと考えられる。

安全性

有害事象の発現割合は、本剤群 58.8% (70/119 例) 、含糖酸化鉄群 58.0% (69/119 例)と群間で大きな違いはみられず、重篤な有害事象はなかった。重要な有害事象として本剤群では「発疹」が認められ、治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが、重症度は軽度で処置せずに回復したことから、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

臨床検査では、本剤投与後に血清リンの低下がみられたものの、12 週時までに改善傾向を認めた。国内第 Ib 相試験 (Z213-01 試験) でも、血中リン減少を発現した全例が処置なく回復していることを勘案すると、本剤投与後の血清リン低下は自然回復することが期待され、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

また、12 週時で鉄過剰が疑われる血清フェリチン値 500 ng/mL 以上の症例や、肝機能関連で処置を要した症例がいなかったことから、本剤使用による鉄過剰のリスクは低いと考える。

以上より、本剤は含糖酸化鉄に比べ短い投与期間かつ少ない投与回数で同等の有効性を得ることが可能で、臨床的に問題となる有害事象の発現はなく、安全な薬剤であることを確認した。さらに、本剤は簡便化された用法・用量により誤投与防止が期待でき、含糖酸化鉄に比べ被験者の来院/投与回数が減ることから、患者および医療従事者の双方にとって利便性が高く、侵襲性といった観点からも有用な薬剤であることが示された。

2.7.6.2.1.3. Z213-03 試験

2.7.6.2.1.3.1. 試験方法

Z213-03 試験は、多施設共同非対照非盲検試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.6.2.1-33 に示す。

表 2.7.6.2.1-33. Z213-03 試験の試験方法の概要

治験の標題	Z-213 の消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした一般臨床試験
開発の相	第 III 相
治験の目的	消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤の投与開始後 12 週時までの安全性および有効性を確認した。
治験方法	本試験は消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした、多施設共同非対照非盲検試験である。治験期間は、観察期最大 32 日間、治療期 6 週間と後観察期 6 週間から成る。適格性が確認された被験者に、本剤を単回投与鉄量として 500 mg ずつ、1 週間以上の投与間隔で、総投与鉄量 (1,000 mg または 1,500 mg) に達するまで投与した。投与開始後 1、2、4、6、8、12 週で被験者を来院させ、安全性および有効性を確認した。
被験者数	< 計画時 > 治験薬投与例として 30 例 症例数設定根拠 : 本試験は一般臨床試験であるため、目標症例数の設定に統計学的な考察を用いなかった。 < 解析時 > 同意取得例 : 66 例、投与例 : 39 例、Safety analysis set (SAF) : 39 例、Full analysis set (FAS) : 39 例、治験薬投与中止例 3 例、治験中止例 1 例
診断および主要な組入れ基準	診断および主要な組入れ基準 : 主な選択基準および除外基準は以下のとおりとした。 < 選択基準 > 1) スクリーニング時のヘモグロビン値が以下に該当する患者 (女) : 6.0 g/dL以上12.0 g/dL未満 (男) : 6.0 g/dL以上13.0 g/dL未満 2) スクリーニング時の血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満の患者 なお、スクリーニング時の CRP 値が中央測定機関の基準値上限を超えた場合は、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満の患者を対象とする 3) 鉄欠乏性貧血の原因が、消化器障害 (消化管出血、吸収不良症候群などの症状・所見) だと治験責任医師または治験分担医師が判断した患者

	4) 同意取得時の満年齢が 16 歳以上の外来患者 < 除外基準 > 1) 造血幹細胞異常 (再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など) 、グロビン合成障害 (サラセミア) 、赤血球破壊亢進 (溶血性貧血など) 、赤芽球増殖障害 (悪性貧血、葉酸欠乏性貧血など) 、または腎性貧血患者 2) 経口鉄剤による治療を優先すべきと治験責任医師または治験分担医師が判断した患者 3) 閉経前の (同意取得前 1 年間に月経を経験した) 女性患者 4) スクリーニング来院日前 4 週間 (28 日間) 以内に経口鉄剤 (一般用医薬品を含む) を服用した患者 5) スクリーニング来院日前 8 週間 (56 日間) 以内に静注鉄剤、血液製剤、赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤、または鉄キレート剤の投与を受けた患者
被験薬、用量および投与方法	< 被験薬 > 本剤 10 mL バイアル : 1 バイアル中に鉄 500 mg を含有する暗褐色の注射液 < 用量および投与方法 > 治験薬投与前に、被験者のヘモグロビン値と体重に応じて、総投与鉄量を選択した。その後、規定されている単回投与鉄量および投与方法に則り、総投与鉄量に達するまで治験薬を投与した。 <u>総投与鉄量</u> 「スクリーニング来院日に測定したヘモグロビン値」および「投与開始日に測定した体重」に応じて、以下のいずれかの総投与鉄量を被験者ごとに選択した。 • 「ヘモグロビン値 10 g/dL 以上」かつ「体重 70 kg 未満」の場合 : 1,000 mg • 上記以外の場合 : 1,500 mg <u>単回投与鉄量および投与方法</u> • 単回投与鉄量 : 500 mg • 投与方法 : 希釈せずに 5 分以上かけて静脈内注射した。点滴する場合は、100 mL の 0.9%NaCl で用時希釈し、6 分以上かけて静脈内注射した • 投与日 : 週 1 回の頻度で、2 回または 3 回
治験期間	< 観察期 > 同意取得時から投与開始時まで (最長 32 日間) < 治療期 > 投与開始時から 6 週時まで

	< 後観察期 > 6 週時の来院日の翌日から 12 週時の検査、調査終了時まで
評価基準	本試験は検証的試験ではないことから、主要評価項目は設定しなかった。 安全性評価項目および有効性評価項目は以下のとおり。 < 安全性評価項目 > • 有害事象発現割合 • 副作用発現割合 • 臨床検査の異常変動 < 有効性評価項目 > • ベースラインから 12 週時までのヘモグロビン最大変化量 • ヘモグロビンの推移 • ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合 (ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とした) • 有効割合の推移 • ヘモグロビン最大変化量に基づく正常割合 (女性についてはヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合、男性についてはヘモグロビン値が 13.0 g/dL 以上となった場合を正常とした) • 正常割合の推移 • 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目 (血清フェリチン、TSAT、網状赤血球数、MCV) の推移 • 投与割合 • 投与期間および投与回数 < 安全性 > • 有害事象発現割合 • 副作用発現割合 臨床検査の異常変動
解析手法	< 全般的事項 > 解析対象とするすべてのデータについて、記述的な解析をした。連続変数の要約統計量は平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、およびデータ数とした。離散変数の要約統計量は度数および割合とし、さらに必要に応じて割合の信頼区間とすることとした。また、必要に応じて図示することとした。割合を算出する際の分母は、特別に記載のない場合、各解析対象例数より欠測例数を除いた例数とした。信頼区間を算出する場合の信頼水準は、特別に記載のない場合、0.95 (両側) を用いた。 < 解析対象集団 > <u>安全性評価に関する解析対象集団</u> 1) safety analysis set (SAF)

	投与例から、以下に示す症例を除外した集団とした。 • GCP 不遵守例 • 治験薬投与後の安全性評価項目が全く無い症例 なお、適切な同意取得がなされていない症例、または治験契約が締結されず治験が実施された症例を GCP 不遵守例とした。 有効性評価に関する解析対象集団 1) full analysis set (FAS) SAF から、以下に示す症例を除外した集団とした。 • 治験薬投与後の有効性評価項目が全く無い症例 • スクリーニング時のヘモグロビン値が、女性の場合 12.0g/dL 以上、男性の場合 13.0g/dL 以上であることが判明した症例 < 用いる解析対象集団 > 被験者の内訳：同意取得例 人口統計学的および他の基準値の特性の評価項目：FAS、SAF 安全性評価項目：SAF 有効性評価項目：FAS < 解析方針 > 安全性評価項目の解析方針 • 有害事象および副作用の有無について、頻度分布と発現割合を示した • 基本語別の有害事象および副作用について、頻度分布と発現割合を示した • 基本語別の有害事象および副作用について、重症度別に、頻度分布と発現割合を示した • 血清リンについて、時期別に頻度 (1.0 mg/dL 未満／1.0 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満／2.5 mg/dL 以上) と割合を示した 有効性評価項目の解析方針 • ヘモグロビン最大変化量について、要約統計量を示した • ヘモグロビンの推移について、時期別に要約統計量を示した • ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合について、要約統計量を示した • 有効割合について、時期別に要約統計量を示した • ヘモグロビン最大値に基づく正常割合について、要約統計量を示した • 正常割合について、時期別に要約統計量を示した 血清フェリチン、TSAT、網状赤血球数、MCV の推移について、要約統計量を示した

2.7.6.2.1.3.2. 試験成績

2.7.6.2.1.3.2.1. 治験の対象集団

1) 被験者の内訳

被験者の内訳（例数）を図 2.7.6.2.1-10 に、解析対象集団の内訳（投与例）を表 2.7.6.2.1-34 に示した。

同意取得例 66 例のうち 27 例が不適格例となり、適格例 39 例のうち全例が投与例となった。投与例のうち、完了例は 38 例、投与中止例は 3 例、治験中止例は 1 例であった。

SAF および FAS は全例が採用となり、SAF と FAS は同一集団となった。

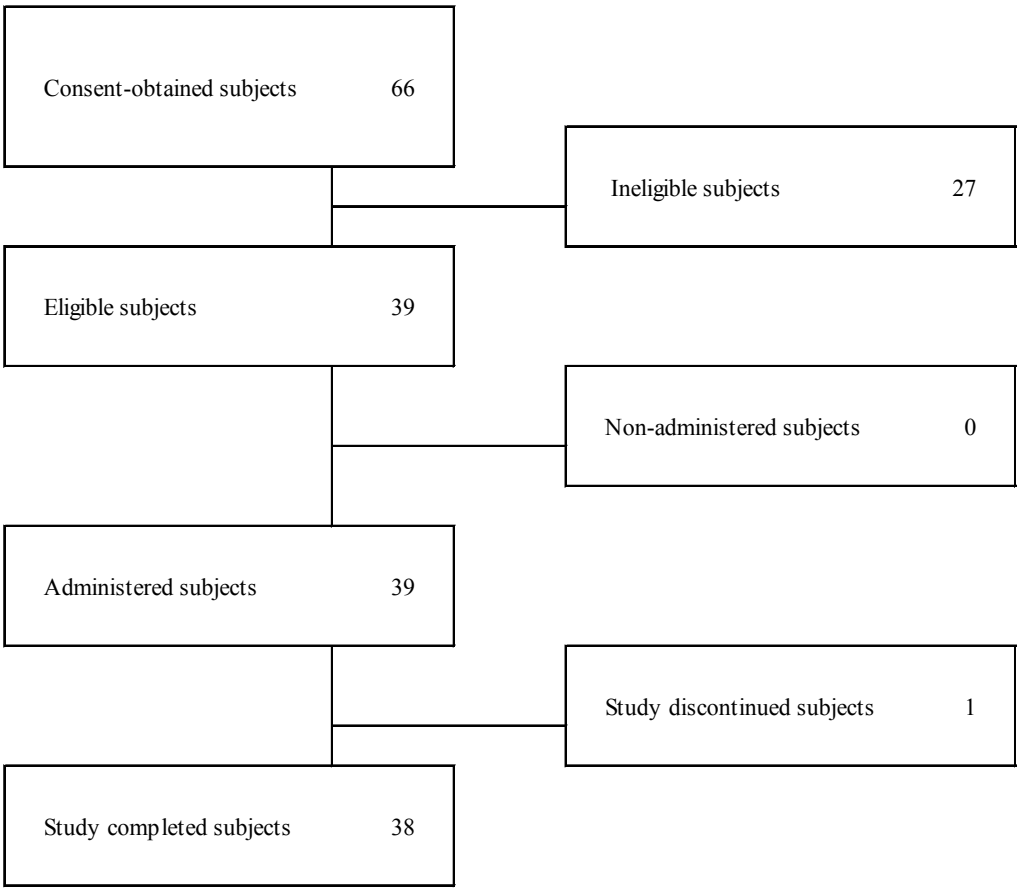


図 2.7.6.2.1-10. Z213-03 試験における被験者の内訳（同意取得例）

表 2.7.6.2.1-34.　Z213-03 試験における解析対象集団の内訳 (投与例)

Item		Z-213	
Number of administered subjects		39	(%)
FAS	Included	39	(100.0)
	Excluded	0	(0.0)
SAF	Included	39	(100.0)
	Excluded	0	(0.0)

(%) : The denominator of the proportion is the number of administered subjects

2)　人口統計学的および他の基準値の特性

FAS の人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目について要約統計量を表 2.7.6.2.1-35 に示した。

被験者のうち男性は 89.7% (35/39 例) 、女性は 10.3% (4/39 例) であった。年齢 (平均値±標準偏差) は 47.9±18.0 歳で範囲は 17～81 歳であった。体重 (平均値±標準偏差) は、64.86±11.04 kg であった。

表 2.7.6.2.1-35.　Z213-03 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目 (FAS)

Item		Z-213
Number of subjects valid for analysis set		39 (%)
Sex	Female	4 (10.3)
	Male	35 (89.7)
Age (year)	n	39
	Mean	47.9
	SD	18.0
	Max	81
	Median	44.0
	Min	17
	Missing	0
	< 20 years	1 (2.6)
	20 years <= < 30 years	5 (12.8)
	30 years <= < 40 years	9 (23.1)
	40 years <= < 50 years	8 (20.5)
	50 years <= < 60 years	1 (2.6)
	60 years <= < 70 years	9 (23.1)
	70 years <= < 80 years	5 (12.8)
	80 years <=	1 (2.6)
Height (cm)	n	39
	Mean	168.69
	SD	7.08
	Max	180.0
	Median	169.40
	Min	152.0
	Missing	0

表 2.7.6.2.1-35.　Z213-03 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目 (FAS)（続き）

Item		Z-213
Number of subjects valid for analysis set		39 (%)
Body weight (Day 1) (kg)	n	39
	Mean	64.86
	SD	11.04
	Max	90.3
	Median	63.20
	Min	47.6
	Missing	0
	< 40 kg	0 (0.0)
	40 kg <= < 50 kg	1 (2.6)
	50 kg <= < 60 kg	14 (35.9)
	60 kg <= < 70 kg	15 (38.5)
	70 kg <=	9 (23.1)
	< 70 kg	30 (76.9)
	70 kg <=	9 (23.1)
BMI (kg/m²)	n	39
	Mean	22.78
	SD	3.50
	Max	30.8
	Median	22.26
	Min	18.1
	Missing	0
	< 18.5	4 (10.3)
	18.5 <= < 25.0	26 (66.7)
	25.0 <=	9 (23.1)
Comorbidity	No	11 (28.2)
	Yes	28 (71.8)

表 2.7.6.2.1-35.　Z213-03 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目 (FAS)（続き）

Item		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		39	(%)
Use of drug for comorbidity treatment	No	16	(41.0)
	Yes	23	(59.0)
Implementation of therapy for comorbidity treatment	No	37	(94.9)
	Yes	2	(5.1)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Gastric ulcer)	No	39	(100.0)
	Yes	0	(0.0)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Duodenal ulcer)	No	39	(100.0)
	Yes	0	(0.0)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Hyperplastic polyp)	No	38	(97.4)
	Yes	1	(2.6)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (*H.pylori* infection)	No	39	(100.0)
	Yes	0	(0.0)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Bleeding from colon diverticulum)	No	34	(87.2)
	Yes	5	(12.8)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Internal hemorrhoid)	No	37	(94.9)
	Yes	2	(5.1)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (External hemorrhoid)	No	39	(100.0)
	Yes	0	(0.0)

表 2.7.6.2.1-35.　Z213-03 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目 (FAS)（続き）

Item		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		39	(%)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Ulcerative colitis)	No	30	(76.9)
	Yes	9	(23.1)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Crohn's disease)	No	21	(53.8)
	Yes	18	(46.2)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Short-bowel syndrome)	No	38	(97.4)
	Yes	1	(2.6)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Post-gastrectomy syndrome)	No	37	(94.9)
	Yes	2	(5.1)
Cause of digestive system disorders that could cause iron-deficiency anemia (Other)	No	36	(92.3)
	Yes	3	(7.7)
Use of digestive system disorders treatment drug	No	9	(23.1)
	Yes	30	(76.9)
Presence or absence of inflammation (Presence or absence of abnormally high CRP)	No	31	(79.5)
	Yes	8	(20.5)

Presence of inflammation: CRP level at the time of screening or administration initiation day exceeds the upper limit of the central laboratory standard.

表 2.7.6.2.1-35.　Z213-03 試験における人口統計学的および他の基準値の特性に関する評価項目（FAS）（続き）

Item		Z-213
Number of subjects valid for analysis set		39 (%)
Hemoglobin (Baseline) (g/dL)	n	39
	Mean	10.392
	SD	1.267
	Max	13.00
	Median	10.400
	Min	7.55
	Missing	0
	< 8.0 g/dL	1 (2.6)
	8.0 g/dL <= < 10.0 g/dL	15 (38.5)
	10.0 g/dL <=	23 (59.0)
Selected total iron dose on Day 1	1,000 mg	19 (48.7)
	1,500 mg	20 (51.3)

2.7.6.2.1.3.2.2.　治療の遵守状況の測定

投与割合が 80%を超えた症例を対象として、投与開始日に選択した総投与鉄量別に、治験薬の投与回数について、要約統計量を表 2.7.6.2.1-36 に示した。

投与開始日に選択した総投与鉄量別に、治験薬の投与回数および投与割合について、頻度分布およびその割合、また、投与割合が 80%を超えた症例を対象に、投与完了までに要した投与期間について、要約統計量を表 2.7.6.2.1-37 に示した。

投与開始日に選択した総投与鉄量別に、実際に投与した累積投与鉄量について要約統計量を表 2.7.6.2.1-38 に示した。

休薬および投与再開の有無について頻度分布およびその割合を示した。また、休薬理由（AST または ALT／血清リン／血清フェリチン）について頻度分布を表 2.7.6.2.1-39 に示した。

治験薬の投与割合が 80%を超えた症例の治験薬投与回数および投与期間の平均値は、総投与鉄量 1,000 mg を選択した症例では 2.0 回および 8.3 日、1,500 mg では 3.0 回および 15.9 日であった。

累積投与鉄量の平均値は、総投与鉄量 1,000 mg を選択した症例では 929.4 mg、1,500 mg では 1425.0 mg であった。

治験薬の投与割合が 100%を超える症例は認められず、80%超 100%以下の症例は 35 例 (89.7%) であった。

休薬基準に該当した被験者は、1 例 (2.6%) のみであったが、当該被験者は投与開始日から 6 週時までに 2 度休薬基準に該当した。休薬理由は、1 度目は ALT が休薬基準に該当したためで、2 度目は血清リンが休薬基準に該当したためであった。

表 2.7.6.2.1-36. Z213-03 試験における投与割合が 80%を超えた症例の投与回数 (FAS)

Item		Z-213		
		Selected total iron dose on Day 1		
		1,000 mg	1,500 mg	Total
Number of subjects valid for analysis set		19	20	39
Dose frequency	n	17	18	35
	Mean	2.0	3.0	2.5
	SD	0.0	0.0	0.5
	Max	2	3	3
	Median	2.0	3.0	3.0
	Min	2	3	2
	Missing	0	0	0

Dose frequency: Dose frequency among the subjects whose proportion of administration has exceeded 80%

表 2.7.6.2.1-37.　Z213-03 試験における投与遵守状況 (FAS)

Item		Z-213					
		Selected total iron dose on Day 1					
		1,000 mg		1,500 mg		Total	
Number of subjects valid for analysis set		19	(%)	20	(%)	39	(%)
Dose frequency	1 time	2	(10.5)	1	(5.0)	3	(7.7)
	2 times	17	(89.5)	1	(5.0)	18	(46.2)
	3 times	0	(0.0)	18	(90.0)	18	(46.2)
	4 times <=	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proportion of administration	100% <	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	80% < <= 100%	17	(89.5)	18	(90.0)	35	(89.7)
	<= 80%	2	(10.5)	2	(10.0)	4	(10.3)
Dose period (Day)	n	17		18		35	
	Mean	8.3		15.9		12.2	
	SD	0.7		1.6		4.0	
	Max	10		21		21	
	Median	8.0		15.0		15.0	
	Min	8		15		8	
	Missing	0		0		0	

Dose period: The period until the completion of administration among the subjects whose proportion of administration has exceeded 80%

表 2.7.6.2.1-38.　Z213-03 試験における累積投与鉄量 (FAS)

Selected total iron dose on Day 1	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Cumulative iron dose for actual administration (mg)						Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	
1,000 mg	Z-213	19	19	929.4	218.9	159	1000.0	1000	0
1,500 mg		20	20	1425.0	244.7	500	1500.0	1500	0
Total		39	39	1183.6	340.0	159	1000.0	1500	0

表 2.7.6.2.1-39.　Z213-03 試験における休薬理由（FAS）

Item		Z-213	
Number of subjects valid for analysis set		39	(%)
Interruption	No	38	(97.4)
	Yes	1	(2.6)
Reasons for interruption	AST or ALT	1	(100.0)
	Serum phosphorus	1	(100.0)
	Serum ferritin	0	(0.0)
Restart of Administration	No	1	(100.0)
	Yes	1	(100.0)

Reasons for interruption are multiple choice allowed (Some overlap)
(%) of reason for interruption: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
(%) of restart of administration: The denominator of the proportion is the number of interruption subjects
AST or ALT: Upper limit of central laboratory standard value × 2.5 or more
Serum phosphors: 1.0 mg/dL or less, or less than 1.5 mg/dL for two consecutive times
Serum ferritin: 1,000 ng/mL or more, or 500 ng/mL or more for two consecutive times

2.7.6.2.1.3.2.3.　有効性の結果

1)　ヘモグロビン最大変化量

ヘモグロビン最大変化量について、要約統計量および平均値の 95%信頼区間を表 2.7.6.2.1-40 に示した。

ヘモグロビン最大変化量の平均値（95%信頼区間）は、3.31 g/dL (2.89,3.73) であった。

表 2.7.6.2.1-40.　Z213-03 試験におけるヘモグロビン最大変化量（FAS）

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Maximum amount of change in hemoglobin (g/dL)						Missing
		n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Z-213	39	39	3.31	1.31	0.4	3.25	6.2	(2.89 , 3.73)	0

Maximum amount of change in hemoglobin
= “Maximum hemoglobin level after the start of administration of the investigational product” – “Baseline hemoglobin level”

2)　ヘモグロビンの推移

ヘモグロビンの推移を表 2.7.6.2.1-41 に示した。

ベースラインのヘモグロビン平均値は、10.392 g/dL であった。ヘモグロビンの平均値は、治験薬の投与開始後から経時的に上昇して 6 週時に最大（13.19 g/dL）となり、その後は 12

週時まで横ばいとなった。なお、調査期間内のヘモグロビン最大値の平均値は 13.70 g/dL であった。

表 2.7.6.2.1-41.　Z213-03 試験におけるヘモグロビンの推移 (FAS)

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Value of hemoglobin (g/dL)							Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Screening	Z-213	39	39	10.45	1.26	7.7	10.30	12.9	(10.04 , 10.85)	0
Day 1		39	39	10.34	1.32	7.4	10.40	13.1	(9.92 , 10.76)	0
Baseline		39	39	10.392	1.267	7.55	10.400	13.00	(9.982 , 10.803)	0
Week 1		39	39	11.03	1.09	8.2	11.10	13.1	(10.69 , 11.38)	0
Week 2		38	38	11.82	1.00	9.9	11.95	13.6	(11.50 , 12.15)	0
Week 4		38	38	12.82	1.11	10.3	13.10	14.9	(12.46 , 13.18)	0
Week 6		38	38	13.19	1.12	10.7	13.35	14.9	(12.82 , 13.55)	0
Week 8		38	38	13.19	1.39	9.7	13.60	15.5	(12.74 , 13.64)	0
Week 12		38	38	13.18	1.89	6.5	13.30	15.7	(12.56 , 13.80)	0
Maximum		39	39	13.70	1.24	11.2	13.60	15.7	(13.31 , 14.10)	0

Baseline: The mean of measurement values at the following two time points: screening and Day 1

3)　ヘモグロビン変化量の推移

ヘモグロビン変化量の推移を表 2.7.6.2.1-42 に示した。

ヘモグロビン変化量は、6 週時まで経時的に上昇し、以降は 12 週時まで横ばいとなった。変化量の最大値は 8 週時の 2.85 g/dL であった。

表 2.7.6.2.1-42.　Z213-03 試験におけるヘモグロビン変化量の推移 (FAS)

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Amount of change in hemoglobin (g/dL)							Missing
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Week 1	Z-213	39	39	0.64	0.55	-1.3	0.75	1.6	(0.47 , 0.81)	0
Week 2		38	38	1.48	0.71	0.3	1.53	3.0	(1.25 , 1.71)	0
Week 4		38	38	2.48	1.12	0.5	2.35	4.9	(2.12 , 2.84)	0
Week 6		38	38	2.84	1.03	1.0	2.75	5.3	(2.51 , 3.18)	0
Week 8		38	38	2.85	1.24	0.8	2.73	5.9	(2.44 , 3.25)	0
Week 12		38	38	2.84	1.66	-1.9	2.73	6.2	(2.30 , 3.38)	0

Amount of change in hemoglobin = “Value of hemoglobin at each visit” - “Value of hemoglobin at baseline”

4)　ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合

ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上となった場合を有効とし、ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合を表 2.7.6.2.1-43 に示した。

ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合は、84.6%であった。

表 2.7.6.2.1-43.　Z213-03 試験におけるヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合（FAS）

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
		n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Z-213	39	39	33	6	84.6 (69.5 , 94.1)	0

Effective: The maximum change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

5)　有効割合の推移

ヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移を表 2.7.6.2.1-44 に示した。

有効割合は、経時的に上昇して 6 週時にピークを示した（78.9%）。以降は有効症例の割合が緩やかに低下したものの、6 週時以降 12 週時まで、約 75%の症例が有効であった。

表 2.7.6.2.1-44.　Z213-03 試験におけるヘモグロビン変化量に基づく有効割合の推移（FAS）

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Efficacy proportion based on the maximum amount of change in hemoglobin				Missing
			n	Effective	Ineffective	Efficacy proportion and 95%CI (%)	
Week 1	Z-213	39	39	0	39	0.0 (0.0 , 9.0)	0
Week 2		38	38	12	26	31.6 (17.6 , 48.6)	0
Week 4		38	38	25	13	65.8 (48.7 , 80.3)	0
Week 6		38	38	30	8	78.9 (62.7 , 90.4)	0
Week 8		38	38	29	9	76.3 (59.8 , 88.5)	0
Week 12		38	38	28	10	73.7 (56.9 , 86.5)	0

Effective: The amount of change from the baseline hemoglobin is +2.0 g/dL or more

6)　ヘモグロビン最大値に基づく正常割合

女性についてはヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上となった場合、男性についてはヘモグロビン値が 13.0 g/dL 以上となった場合を正常とし、ヘモグロビン最大値に基づく正常割合を表 2.7.6.2.1-45 に示した。

ヘモグロビン最大値に基づく正常割合は、76.9%であった。

表 2.7.6.2.1-45. Z213-03 試験におけるヘモグロビン最大値に基づく正常割合 (FAS)

Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the maximum value of hemoglobin				Missing
		n	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Z-213	39	39	30	9	76.9 (60.7 , 88.8)	0

Normal: Hemoglobin level of 12.0 g/dL or more is normal for females, and a hemoglobin level of 13.0 g/dL or more is normal for males.

7) 正常割合の推移

ヘモグロビン値に基づく正常割合の推移を表 2.7.6.2.1-46 に示した。

正常割合は、8 週時 (68.4%) まで経時的に上昇した。12 週時の正常割合は 8 週時と変わらなかった。

表 2.7.6.2.1-46. Z213-03 試験におけるヘモグロビン値に基づく正常割合の推移 (FAS)

Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Normal proportion based on the value of hemoglobin				Missing
			n	F: 12.0 g/dL <= M: 13.0 g/dL <=	F: < 12.0 g/dL M: < 13.0 g/dL	Normal proportion and 95%CI (%)	
Week 1	Z-213	39	39	1	38	2.6 (0.1 , 13.4)	0
Week 2		38	38	8	30	21.1 (9.6 , 37.3)	0
Week 4		38	38	22	16	57.9 (40.9 , 73.6)	0
Week 6		38	38	25	13	65.8 (48.7 , 80.3)	0
Week 8		38	38	26	12	68.4 (51.4 , 82.4)	0
Week 12		38	38	26	12	68.4 (51.4 , 82.4)	0

Normal: Hemoglobin level of 12.0 g/dL or more is normal for females, and a hemoglobin level of 13.0 g/dL or more is normal for males.

8) 鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移

血清フェリチン、TSAT、網状赤血球数、MCV の推移を、表 2.7.6.2.1-47 に示した。

ベースラインの血清フェリチンの平均値は、11.881 ng/mL であった。血清フェリチンの平均値は、2 週時に最大 (417.56 ng/mL) となった後徐々に低下し、6 週時には 152.69 ng/mL となった。その後はさらに緩やかに低下し、12 週時では 84.59 ng/mL となった。

TSAT の平均値は 4 週時に最大 (24.92%) となった後、8 週時までに 20%程度まで徐々に低下し、8 週時から 12 週時までは横ばいとなった。

網状赤血球数の平均値は、1 週時に 32.2‰となり最大値を示した。

ベースラインの MCV 平均値は、76.37 fL であった。MCV の平均値は、経時的に上昇して 12 週時に最大となり、85.5fL を示した。

表 2.7.6.2.1-47. Z213-03 試験における鉄欠乏性貧血関連の臨床検査項目の測定値の推移 (FAS)

Item	Visit	Arm	Number of subjects valid for analysis set	Measured value							Missing
				n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI for Mean	
Serum ferritin (ng/mL)	Screening	Z-213	39	39	8.62	8.27	2.9	6.20	47.7	(5.94 , 11.29)	0
	Day 1		39	39	15.15	47.13	2.5	6.20	300.0	(-0.13 , 30.42)	0
	Baseline		39	39	11.881	24.095	2.70	6.500	152.80	(4.071 , 19.691)	0
	Week 1		39	39	334.76	161.08	66.5	309.00	748.0	(282.55 , 386.97)	0
	Week 2		38	38	417.56	226.12	50.3	368.00	980.0	(343.24 , 491.88)	0
	Week 4		38	38	265.11	223.84	15.0	173.00	1020.0	(191.54 , 338.68)	0
	Week 6		38	38	152.69	130.76	7.8	83.80	528.0	(109.72 , 195.67)	0
	Week 8		38	38	128.00	170.47	8.1	62.80	978.0	(71.97 , 184.02)	0
	Week 12		38	38	84.59	110.64	4.1	34.70	572.0	(48.22 , 120.95)	0
TSAT (%)	Screening	Z-213	39	39	6.31	4.40	2.3	5.00	23.9	(4.89 , 7.73)	0
	Day 1		39	39	7.00	5.32	1.9	5.10	27.7	(5.28 , 8.72)	0
	Baseline		39	39	6.656	4.328	2.25	5.200	21.75	(5.254 , 8.059)	0
	Week 1		39	39	18.13	9.17	5.7	16.40	45.4	(15.17 , 21.10)	0
	Week 2		38	38	22.90	10.37	7.1	20.75	59.6	(19.50 , 26.31)	0
	Week 4		38	38	24.92	10.25	6.1	24.05	47.5	(21.55 , 28.28)	0
	Week 6		38	38	24.24	11.56	6.5	22.25	54.0	(20.44 , 28.03)	0
	Week 8		38	38	20.99	11.01	4.2	19.15	50.0	(17.38 , 24.61)	0
	Week 12		38	38	20.63	10.27	3.6	20.35	42.8	(17.26 , 24.00)	0
Reticulocyte count (0/00)	Screening	Z-213	39	39	13.4	5.3	4	12.0	27	(11.8 , 15.1)	0
	Day 1		39	39	13.6	5.1	5	14.0	24	(12.0 , 15.2)	0
	Baseline		39	39	13.51	4.91	4.5	13.50	25.0	(11.93 , 15.10)	0
	Week 1		39	39	32.2	14.2	7	29.0	74	(27.7 , 36.8)	0
	Week 2		38	38	27.0	9.6	9	26.5	54	(23.9 , 30.1)	0
	Week 4		38	38	17.8	8.1	5	19.0	36	(15.2 , 20.4)	0
	Week 6		38	38	13.2	7.3	2	12.0	29	(10.9 , 15.6)	0
	Week 8		38	38	12.8	7.5	3	10.5	33	(10.4 , 15.2)	0
	Week 12		38	38	11.9	5.2	3	11.0	25	(10.2 , 13.6)	0
MCV (fL)	Screening	Z-213	39	39	76.7	9.0	53	76.0	98	(73.9 , 79.6)	0
	Day 1		39	39	76.0	9.3	53	76.0	98	(73.0 , 79.0)	0
	Baseline		39	39	76.37	9.09	53.0	76.00	98.0	(73.43 , 79.31)	0
	Week 1		39	39	78.1	8.6	54	78.0	97	(75.4 , 80.8)	0
	Week 2		38	38	80.2	8.3	56	80.5	98	(77.5 , 82.9)	0
	Week 4		38	38	82.8	8.0	59	83.0	101	(80.3 , 85.4)	0
	Week 6		38	38	84.0	7.9	60	85.0	99	(81.5 , 86.5)	0
	Week 8		38	38	84.8	7.9	61	86.0	99	(82.3 , 87.4)	0
	Week 12		38	38	85.5	7.8	63	87.0	97	(83.0 , 88.0)	0

Baseline: The mean of measurement values at the following two time points: screening and Day 1

2.7.6.2.1.3.2.4. 安全性の結果

1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象、副作用について、発現例数、発現割合および 95%信頼区間を表 2.7.6.2.1-48 に示した。また、重篤な有害事象、重篤な副作用、重要な有害事象、重要な副作用について、発現例数とその割合を示した。なお、治験薬投与中止に至った有害事象を「重要な有害事象」、治験薬投与中止に至った副作用を「重要な副作用」として取り扱った。

有害事象の発現割合は 71.8% (28/39 例) 、副作用の発現割合は 48.7% (19/39 例) であった。重篤な有害事象は、2 例 2 件が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、重篤な副作用は発現していない。重要な有害事象は、3 例 3 件が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「あり」と医師に判断されており、重要な副作用の発現件数も 3 例 3 件となった。

表 2.7.6.2.1-48. Z213-03 試験における有害事象の要約 (SAF)

Arm		Z-213
Number of subjects valid for analysis set		39 (%)
AEs	Number of incidence subjects	28 (71.8)
	95%CI for incidence proportion	(55.2 , 84.9)
ADRs	Number of incidence subjects	19 (48.7)
	95%CI for incidence proportion	(32.5 , 65.2)
Serious AEs	Number of incidence subjects	2 (5.1)
Serious ADRs	Number of incidence subjects	0 (0.0)
Significant AEs	Number of incidence subjects	3 (7.7)
Significant ADRs	Number of incidence subjects	3 (7.7)

ADRs: AEs judged as causally related to the investigational product
Significant AEs : AEs leading to discontinuation of administration
Significant ADRs : ADRs leading to discontinuation of administration

2) 基本語別の有害事象および副作用

SOC、PT 別の有害事象および副作用の発現件数、発現例数およびその解析対象例数に対する割合を表 2.7.6.2.1-49 に示した。また、重篤な有害事象および重篤な副作用、重要な有害事象および重要な副作用についても同様に、表 2.7.6.2.1-50、表 2.7.6.2.1-51 に示した。

有害事象の発現割合が 10%以上であった SOC (発現例数 (すべて 39 例中) 、発現割合) は、「臨床検査」 (13 例、33.3%) 、「感染症および寄生虫症」 (10 例、25.6%) 、「胃腸障害」 (8 例、20.5%) 、「一般・全身障害および投与部位の状態」 (5 例、12.8%) 、「皮膚および皮下組織障害」 (4 例、10.3%) であった。「感染症および寄生虫症」は全例で治験

薬との因果関係が否定された。「胃腸障害」は 1 例を除いて治験薬との因果関係が否定された。

有害事象の発現割合が 5%以上であった PT (発現例数 (すべて 39 例中) 、発現割合) は、「血中リン減少」 (9 例、23.1%) 、「鼻咽頭炎」 (4 例、10.3%) 、「発熱」 (4 例、10.3%) 、「インフルエンザ」 (2 例、5.1%) 、「咽頭炎」 (2 例、5.1%) 、「便秘」 (2 例、5.1%) 、「蕁麻疹」 (2 例、5.1%) 、「肝機能検査異常」 (2 例、5.1%) 、「尿中蛋白陽性」 (2 例、5.1%) であった。「鼻咽頭炎」、「インフルエンザ」、「咽頭炎」、「便秘」は全例で治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、2 例 2 件が発現した (血便排泄、出血性腸憩室) 。詳細は「4) 死亡、その他の重篤な有害事象」に示した。なお、本試験では死亡に至った有害事象を認めなかった。

重要な有害事象は、3 例 3 件が発現した (蕁麻疹、薬疹、呼吸困難) 。詳細は「5) 重要な有害事象」に示した。

表 2.7.6.2.1-49.　Z213-03 試験における基本語別の有害事象および副作用 (SAF)

Item	AEs			ADRs		
Arm	Z-213			Z-213		
Number of subjects valid for analysis set	39			39		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	52	28	(71.8)	24	19	(48.7)
Infections and infestations	10	10	(25.6)	0	0	(0.0)
Bronchitis	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Influenza	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
Nasopharyngitis	4	4	(10.3)	0	0	(0.0)
Pharyngitis	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
Enteritis infectious	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Nervous system disorders	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Headache	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Eye disorders	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Dyspnoea	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Gastrointestinal disorders	10	8	(20.5)	2	1	(2.6)
Abdominal pain upper	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Constipation	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
Diarrhoea	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Enterocolitis	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Haematochezia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Intestinal obstruction	2	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Anal haemorrhage	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	4	(10.3)	5	3	(7.7)
Drug eruption	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Rash	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Urticaria	4	2	(5.1)	4	2	(5.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
Arthralgia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Myalgia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	5	5	(12.8)	3	3	(7.7)
Malaise	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Pyrexia	4	4	(10.3)	2	2	(5.1)
Investigations	15	13	(33.3)	13	12	(30.8)
Blood uric acid increased	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Glucose urine present	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Liver function test abnormal	2	2	(5.1)	2	2	(5.1)
Blood phosphorus decreased	9	9	(23.1)	9	9	(23.1)
Protein urine present	2	2	(5.1)	1	1	(2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Wound	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.6.2.1-50. Z213-03 試験における基本語別の重篤な有害事象および重篤な副作用 (SAF)

Item	Serious AEs			Serious ADRs		
Arm	Z-213			Z-213		
Number of subjects valid for analysis set	39			39		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)
Haematochezia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

表 2.7.6.2.1-51. Z213-03 試験における基本語別の重要な有害事象および重要な副作用 (SAF)

Item	Significant AEs			Significant ADRs		
Arm	Z-213			Z-213		
Number of subjects valid for analysis set	39			39		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	3	3	(7.7)	3	3	(7.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Dyspnoea	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	2	(5.1)	2	2	(5.1)
Drug eruption	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Urticaria	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject
Counting of all events: If one subject with two or more AEs/ADRs, it was counted only once for incidence subject

3) 重症度別の有害事象および副作用

SOC、PT、重症度別の有害事象および副作用の発現件数、発現例数およびその解析対象例数に対する割合を表 2.7.6.2.1-52、表 2.7.6.2.1-53 に示した。

有害事象の多くは、軽度または中等度と判断された事象であった。高度と判断された事象は、重篤な有害事象に該当した 1 例 1 件 (出血性腸憩室) のみであった。

また、副作用の多くは軽度と判断された事象であった。副作用のうち中等度と判断された事象は、重要な有害事象に該当した 3 例 3 件 (蕁麻疹、薬疹、呼吸困難) を含む 4 例 4 件であった。なお、副作用の中に高度と判断された事象はなかった。

表 2.7.6.2.1-52. Z213-03 試験における重症度別の有害事象 (SAF)

Item	AEs											
Arm	Z-213											
Number of subjects valid for analysis set	39											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	33	12	(30.8)	18	15	(38.5)	1	1	(2.6)	52	28	(71.8)
Infections and infestations	2	2	(5.1)	8	8	(20.5)	0	0	(0.0)	10	10	(25.6)
Bronchitis	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Influenza	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Nasopharyngitis	2	2	(5.1)	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	4	4	(10.3)
Pharyngitis	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Enteritis infectious	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Nervous system disorders	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Headache	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Eye disorders	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Conjunctival hyperaemia	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Dyspnoea	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Gastrointestinal disorders	6	5	(12.8)	3	2	(5.1)	1	1	(2.6)	10	8	(20.5)
Abdominal pain upper	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Constipation	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Diarrhoea	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	1	1	(2.6)
Enterocolitis	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Haematochezia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Intestinal obstruction	0	0	(0.0)	2	1	(2.6)	0	0	(0.0)	2	1	(2.6)
Anal haemorrhage	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	1	(2.6)	3	3	(7.7)	0	0	(0.0)	6	4	(10.3)
Drug eruption	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Rash	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Urticaria	2	0	(0.0)	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	4	2	(5.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Arthralgia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Myalgia	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
General disorders and administration site conditions	4	4	(10.3)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	5	5	(12.8)
Malaise	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Pyrexia	3	3	(7.7)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	4	4	(10.3)
Investigations	15	13	(33.3)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	15	13	(33.3)
Blood uric acid increased	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Glucose urine present	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Liver function test abnormal	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Blood phosphorus decreased	9	9	(23.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	9	9	(23.1)
Protein urine present	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Wound	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more AEs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

表 2.7.6.2.1-53.　Z213-03 試験における重症度別の副作用 (SAF)

Item	ADRs											
Arm	Z-213											
Number of subjects valid for analysis set	39											
Severity	Mild			Moderate			Severe			Total		
	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)	Number of incidence cases	Number of incidence subjects	Incidence proportion (%)
All Events	20	15	(38.5)	4	4	(10.3)	0	0	(0.0)	24	19	(48.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Dyspnoea	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Gastrointestinal disorders	2	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	1	(2.6)
Abdominal pain upper	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Diarrhoea	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	0	(0.0)	3	3	(7.7)	0	0	(0.0)	5	3	(7.7)
Drug eruption	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Urticaria	2	0	(0.0)	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	4	2	(5.1)
General disorders and administration site conditions	3	3	(7.7)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	3	3	(7.7)
Malaise	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Pyrexia	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Investigations	13	12	(30.8)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	13	12	(30.8)
Blood uric acid increased	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)
Liver function test abnormal	2	2	(5.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	2	2	(5.1)
Blood phosphorus decreased	9	9	(23.1)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	9	9	(23.1)
Protein urine present	1	1	(2.6)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	1	1	(2.6)

Event name: MedDRA/J Ver.18.1
If one subject with two or more same ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade
Counting of all events: If one subject with two or more ADRs, it was counted only once for incidence subject in the worst grade

4)　死亡、その他の重篤な有害事象

本試験では死亡に至った有害事象および死亡につながるおそれのある有害事象はなかった。

その他の重篤な有害事象として、1 例 1 件の「血便排泄」と、1 例 1 件の「出血性腸憩室」が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されており、重篤な副作用には該当していない。

その他の重篤な有害事象の発現症例の詳細を以下に記載した。

<u>血便排泄 (被験者識別コード A　　)</u>

< 被験者背景 >

選択した総投与鉄量 1,500 mg (累積投与鉄量 1,500 mg)

男性、53 歳、158.6 cm、74.9kg、消化器障害の原因疾患はクローン病。併存疾患を多数有するが、本事象と関連するものはなかった。

< 経緯 >

Day1、Day8、Day15 に本剤をそれぞれ 500 mg 投与し、総投与鉄量 (1,500mg) の投与を完了した。

Day42 に、被験者は排便時に血便を認めた。翌日 (Day43) に 6 週時来院として実施医療機関で診察を受けた。来院時には黒色便のみで、臨床検査上でも貧血の進行がほとんど見られなかったことから安全性に問題なしと判断され、被験者は処置等を受けることなく帰宅し

た。しかし、帰宅後に再び血便が発現したため、被験者はかかりつけの病院の救急科を受診し、同日入院となった。血便に対する処置として、Day43 ～ Day44 にカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム静注液、トラネキサム酸注およびソルデム 3A 輸液が投与された。また、Day43 にソリューゲン F 注が投与された。Day44 にビタミン C 注、ビタメジン静注用およびビーフリード輸液が投与された。

Day45 に、経過良好にて退院した。本事象は退院日をもって回復と判断された。

< 重症度・治験薬との因果関係 >

入院中に他院の医師判断で処置 (止血剤や補液) が行われているものの、治験責任医師としては「治療および処置を要さない程度」であったと考えており、重症度は「軽度」と判断された。また、もともと年に 1 回程度、クローン病の症状推移の中で出血を起こす患者であり、たまたま治験期間中にその出血が起こったものと考えられることから、治験薬との因果関係はないと判断された。

出血性腸憩室 (被験者識別コード B　　)

< 被験者背景 >

選択した総投与鉄量 1,000 mg (累積投与鉄量 1,000 mg)

男性、64 歳、167.9 cm、65.0kg、消化器障害の原因疾患は大腸憩室出血。併存疾患を多数有するが、本事象と関連するものはなかった。被験者は治験参加前の約 2 年間で、疑いも含めて 5 回憩室出血を繰り返していたという既往を有する。

< 経緯 >

Day1、Day8 に本剤をそれぞれ 500 mg 投与し、総投与鉄量 (1,000mg) の投与を完了した。

Day69 に、被験者は朝から黒色便を 3 回認めたため、実施医療機関を受診したところ、憩室出血が疑われ入院となった。Day70 に、夜から朝にかけて 3 回下血を生じた。これを受けて大腸憩室出血と診断された。憩室出血に対する処置として、Day69 ～ Day72 にソリューゲン F 注、Day70 ～ Day72 にカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム静注液およびトランサミン注が投与された。また、Day73 にソルデム 3A 輸液が投与された。

Day77 に、再発出血の徴候なく軽快と判断され、退院した。その後、12 週時来院時 (Day85) に被験者が受診した際に、問診の結果、回復に至る状態ではないと判断され、転帰は「軽快」にて本事象の調査は終了した。

< 重症度・治験薬との因果関係 >

入院治療を要する程度であることから、重症度は「高度」と判断された。また、本被験者は治験参加前から繰り返し憩室出血を発症していたため、治験薬との因果関係はないと判断された。

5) 重要な有害事象

重要な有害事象 (治験薬投与中止に至った有害事象) は、1 例 1 件の「蕁麻疹」と、1 例 1 件の「薬疹」と、1 例 1 件の「呼吸困難」が発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「あり」と医師に判断された。

重要な有害事象の発現症例の詳細を以下に記載した。

蕁麻疹 (被験者識別コード E　　)

< 被験者背景 >

選択した総投与鉄量 1,500 mg (累積投与鉄量 500 mg)

男性、42 歳、173.0 cm、64.0kg、消化器障害の原因疾患はクローン病。本事象と関連する併存疾患はなかった。

< 経緯 >

Day1 に本剤 500 mg を 14 分かけて投与した。治験薬投与開始 45 分後 (投与完了から 31 分後) 、四肢・顔面・体幹に蕁麻疹が出現した。蕁麻疹に対する処置として、同日 (Day1) サクシゾンが投与され、Day1 ～ Day4 にタリオン錠を服用した。本事象の発現に伴い、医師判断により Day1 にて治験薬投与中止となった。Day1 の帰宅前までに、蕁麻疹の症状は軽快したことが確認された。その後、1 週時来院日 (Day8) までの間に症状は治まった旨を被験者より聴取したが、症状の消失日を被験者が覚えていなかったため、回復日は医師が治癒を確認した日 (Day8) となった。

< 重症度・治験薬との因果関係 >

治療を要する程度であることから、重症度は「中等度」と判断された。また、治験薬投与と蕁麻疹の発現までに時間的な関連性があるとの医師見解により、因果関係はありと判断された。

薬疹 (被験者識別コード F　　)

< 被験者背景 >

選択した総投与鉄量 1,000 mg (累積投与鉄量 500 mg)

男性、21 歳、174.7 cm、59.1kg、消化器障害の原因疾患は潰瘍性大腸炎。本事象と関連する併存疾患はなかった。

< 経緯 >

Day1 に本剤 500 mg を 9 分かけて投与した。同日の帰宅途中、両腕にかゆみが出現し、その後両腕や頸部、体幹に膨隆疹が出現した。被験者は同日中に実施医療機関を再度受診し、膨隆疹に対する処置として、強力ネオミノファーゲンシー静注の投与を受けた。また、Day1 ~ Day3 にセレスタミン配合錠を服用した。本事象の発現に伴い、医師判断により Day1 にて治験薬投与中止となった。一連の症状を、医師は「薬疹」と診断した。翌々日には薬疹が消失したことを被験者から聴取しており、回復日は Day3 と判断された。

< 重症度・治験薬との因果関係 >

治療を要する程度であることから、重症度は「中等度」と判断された。また、治験薬投与と蕁麻疹の発現までに時間的な関連性があるとの医師見解により、因果関係はありと判断された。

呼吸困難 (被験者識別コード G　　)

< 被験者背景 >

選択した総投与鉄量 1,000 mg (累積投与鉄量 159 mg)

男性、29 歳、180.0 cm、60.8 kg、消化器障害の原因疾患はクローン病。併存疾患はなし。

< 経緯 >

Day1 に本剤を投与開始した 2 分後に、呼吸困難感および顔面紅潮が出現したため、投与途中に治験薬の投与を中断した。治験薬投与中断直後は、収縮期血圧/拡張期血圧が 160/100 mmHg、脈拍が 51 回/分、SpO_2 99%であり、意識は清明であった (投与開始前は、112/62 mmHg、67 回/分) 。治験薬投与開始 20 分後 (投与中断から 18 分後) は、収縮期血圧/拡張期血圧が 110/80 mmHg、脈拍が 51 回/分、SpO_2 99%であり、意識は清明であった。医師は治験薬に対するアナフィラキシーの可能性を疑い、蕁麻疹等の皮膚症状予防のため、治験薬投与開始 55 分後 (投与中断から 53 分後) に強力ネオミノファーゲンシー静注を投与した。治験薬投与開始 60 分後 (投与中断から 58 分後) 、座位で気分不良、顔色不良などなく、立位でふらつきがないことが確認され、同時刻をもって本事象は回復と判断された。本事象の発現に伴い、医師判断により Day1 にて治験薬投与中止となった。なお、治験薬による貧血治療は中止だが、治験としての観察は継続となることを被験者に説明したところ、被験者から治験も中止したい旨の申し出を受けたため、Day9 にて治験も中止となった。

発現当時疑われたアナフィラキシーの可能性については、アナフィラキシーの場合は一般的に血圧低下を伴うという知見を踏まえて、投与直後に血圧上昇が確認された本事象はアナフィラキシーには該当しないと後日医師に判断された。また、顔面紅潮は呼吸困難に伴う症状だと医師は判断しており、本事象は「呼吸困難」と診断された。

< 重症度・治験薬との因果関係 >

治療を要する程度であることから、重症度は「中等度」と判断された。また、治験薬投与と呼吸困難の発現までに時間的な関連性があるとの医師見解により、因果関係はありと判断された。

6)　臨床検査

血清リンについて、調査時期別に頻度 (1.0 mg/dL 未満／1.0 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満／2.5 mg/dL 以上) と割合を表 2.7.6.2.1-54 に示した。

2 週時で 92.1%の症例 (35/38 例) で基準値下限 (2.5 mg/dL) 未満となり、4 週時には 5.3%の症例 (2/38 例) で 1.0 mg/dL 未満となった。12 週時には 78.9%の症例 (30/38 例) で基準範囲内に回復した。

血清リン以外の検査項目では、注目すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-54.　Z213-03 試験における血清リンの頻度集計 (SAF)

Item	Arm	Visit	Number of subjects valid for analysis set	< 1.0 mg/dL (%)		1.0 mg/dL <= < 2.5 mg/dL (%)		2.5 mg/dL <= (%)		Missing
Serum phosphorus	Z-213	Screening	39	0	(0.0)	0	(0.0)	39	(100.0)	0
		Day 1	39	0	(0.0)	2	(5.1)	37	(94.9)	0
		Week 1	39	0	(0.0)	30	(76.9)	9	(23.1)	0
		Week 2	38	0	(0.0)	35	(92.1)	3	(7.9)	0
		Week 4	38	2	(5.3)	32	(84.2)	4	(10.5)	0
		Week 6	38	1	(2.6)	30	(78.9)	7	(18.4)	0
		Week 8	38	0	(0.0)	18	(47.4)	20	(52.6)	0
		Week 12	38	0	(0.0)	8	(21.1)	30	(78.9)	0

7)　バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

注目すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.3.2.5.　結論

消化器障害に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした本試験で、本剤の投与開始後 12 週時までの安全性および有効性が確認された。

用法・用量

累積投与鉄量の平均値は、総投与鉄量 1,000 mg を選択した症例では 929.4 mg、1,500 mg では、1,425.0 mg であった。事前に総投与鉄量として算出した 1,000 mg または 1,500 mg を超えて投与した症例はいなかった。治験薬の投与割合が 80%を超えた症例の治験薬投与に要した回数および期間の平均値は、2.5 回および 12.2 日であった。

有効性

ヘモグロビン最大変化量の平均値は 3.31 g/dL であり、全被験者で本剤投与後にベースラインからヘモグロビン値が上昇したことを確認した。

ヘモグロビン最大変化量に基づく有効割合 (ベースラインのヘモグロビン値からの変化量が+2.0 g/dL 以上) は 84.6%であった。12 週時での有効割合は 73.7%であり、約 75%の症例でヘモグロビンの上昇を維持していることを確認した。また、ヘモグロビン最大値に基づく正常割合 (女性はヘモグロビン値が 12.0 g/dL 以上、男性はヘモグロビン値が 13.0 g/dL 以上となった場合) は、76.9%であった。

血清フェリチンの平均値は、2 週時に最大 (417.56 ng/mL) となった後徐々に低下し、6 週時には 152.69 ng/mL となった。その後はさらに緩やかに低下し、12 週時では 84.59 ng/mL となった。12 週時でも依然として、ベースラインの血清フェリチンの平均値 (11.881 ng/mL) よりも高い値を示したことから、貯蔵鉄が補充されたと考えられる。

安全性

有害事象の発現割合は 71.8% (28/39 例) 、副作用の発現割合は 48.7% (19/39 例) であった。本試験では死亡に至った有害事象はなかった。その他の重篤な有害事象として、「血便排泄」と「出血性腸憩室」が発現したが、両事象とも治験薬との因果関係はないと判断された。

重要な有害事象として「蕁麻疹」、「薬疹」および「呼吸困難」が認められ、治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが､いずれも治療ののち短期間で回復した｡このことから、これらの事象が生じた場合でも必要に応じて適切な処置を行えば、患者が重大な不利益を被る可能性は低いと考えられる。

臨床検査では、本剤投与後に血清リンの低下がみられたものの、12 週時までに改善傾向を認めた｡国内第 Ib 相試験 (Z213-01 試験) でも、血中リン減少を発現した全例が処置なく回復していることを勘案すると、本剤投与後の血清リン低下は自然回復することが期待され、臨床的に問題となる事象ではないと考える。

また、血清フェリチンの平均値の推移を見ると、治験期間を通じて、鉄過剰が疑われる基準である 500 ng/mL を超えておらず、また肝機能関連で処置を要した症例がいなかったことから、本剤使用による鉄過剰のリスクは低いと考える。

2.7.6.2.2. 参考資料として提出する臨床試験

2.7.6.2.2.1. VIT-IV-CL-001 試験

2.7.6.2.2.1.1. 試験方法

VIT-IV-CL-001 試験は、単施設非盲検アイソトープ試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1. VIT-IV-CL-001 試験の試験方法の要約

標題	鉄欠乏症患者およびエリスロポエチン治療を受けている鉄欠乏でない腎不全患者を対象とした ^{52}Fe および/または ^{59}Fe で標識された水酸化鉄 (III) -デキストリン複合体 (デキストリン鉄、ポリマルトース鉄) による静注鉄補充の単施設非盲検アイソトープ試験
目的	陽電子放出断層撮影 (以下、PET) による ^{52}Fe の分布、および ^{59}Fe の赤血球への取り込みを測定することで、水酸化鉄 (III) – デキストリン複合体 (デキストリン鉄) の有効性および安全性を証明する。
開発の相	第 I/II 相
治験デザイン	単施設非盲検試験
被験者数	6 例 (鉄欠乏性貧血患者：3 例、腎性貧血患者：3 例)
対象	鉄欠乏性貧血患者 エリスロポエチン治療を受けている鉄欠乏でない腎性貧血患者
主な適格性基準	ヘモグロビン値が 90 ~ 130 g/L、血清フェリチン値 30.0 ng/mL 未満 (鉄欠乏性貧血患者) または 200 ng/mL 未満 (腎性貧血患者) 、血清シアノコバラミン 115 pmol 未満、血清葉酸 3.7 nmol/L 未満、血清アルミニウム 20 µg/L 未満に該当する 18 歳以上 75 歳以下の鉄欠乏性貧血患者または腎性貧血患者。感染症、肝臓や心臓血管系の重篤な疾患、または鉄過剰症の臨床的疑念のある患者は除外した。
用法・用量	治験薬を投与する少なくとも 1 週間前に、それぞれの被験者に、本剤 0.5 mL 溶液 (鉄として 25 mg 相当) を投与し、重篤な有害事象を調査した。 治験薬 (放射性同位体で標識された本剤 20 mL (鉄として 100 mg 相当)) を静脈注射した。ポンプを用いて 10 分かけて投与した。

鉄動態	• ^{52}Fe の分布： PET で肝臓、脾臓、骨髄および心室の投与 0～8 時間後の ^{52}Fe の分布を評価した。組織臓器への標準化された取り込み値（以下、SUV）は、組織密度を 1g/cm^3 と仮定して、体重 1 グラムあたりに注射された放射活性（MBq/g）に対する組織活性比（MBq / cm^3）として算出した。したがって、SUV は、個々の患者間で比較可能な無次元値を表した • ^{59}Fe の赤血球利用： 投与後 1 週間に 3 回、その後 3 週間（24 日目まで）に週 2 回採取した血液サンプルを用いて評価した。放射性鉄の赤血球利用率は、投与した ^{59}Fe 放射能に対する血液中の ^{59}Fe 放射能の割合として算出した。
薬力学	ヘモグロビン、血清鉄、総鉄結合能（TIBC）、TSAT、血清フェリチン

2.7.6.2.2.1.2. 試験成績

全 6 例が試験に組み入れられ、全 6 例から得られたデータを鉄動態の解析に用いた。

2.7.6.2.2.1.2.1. 鉄動態の結果

1) ^{52}Fe の分布

調査期間の範囲は、7.87～8.14 時間（目標 8 時間）であった。全被験者で、血液中の SUV が速やかに増加し、約 10 ～ 20 分で最高値に達した。血液中放射能は、ピーク後の 100 分間に初期消失相が認められた。この後の消失は穏やかで、投与 3～4 時間後にピークの 20～30%、投与 8 時間後にピークの 5～20%に減少した。

肝臓では、4 例の被験者で最初の 25 分間に SUV が急速に増加し、その後の増加は小さかった。残りの 2 例では、全体を通して取り込み量が増加し、調査終了時にわずかに減少した。骨髄では、最初の 10 分間にすべての被験者で SUV の急速な増加を示し、その後、速度は減少したものの、試験終了まで一定速度での流入を示した。脾臓での取り込みのピークはすべての被験者で 16 ～ 25 分後に認められた。その後、SUV は着実に減少した。本剤の相対分布は、骨髄による取り込み量が肝臓および脾臓よりも多いことを表 2.7.6.2.2-2 に示した。

血液 - 骨髄移行速度定数は、血中鉄濃度にかかわらず一定であり、本試験の投与量では骨髄への輸送系の飽和がなかったことが示された。肝臓では、約 20 分以降に平衡状態となったが、脾臓では平衡に達するまでの時間が被験者間で異なっていた。骨髄の移行速度定数は、肝臓の移行速度定数よりも一桁大きかった。脾臓での取り込みは細網内皮系による取り込みを反映し、さらに本剤が組織および器官の実質に分配されないことによる安全性も示された。

表 2.7.6.2.2-2.　VIT-IV-CL-001 試験における放射能 SUV

臓器	ピーク SUV の平均値
骨髄	60
肝臓	27
脾臓	16

2)　^{59}Fe の赤血球利用

全被験者で、赤血球利用率は 6 日目から 9 日目まで急速に増加した。その後、表 2.7.6.2.2-3 および図 2.7.6.2.2-1 に示すように、利用率は緩やかに増加した。投与 24 日後の赤血球利用率は、鉄欠乏性貧血患者で 91～99%、腎性貧血患者で 59～84%であった。高い赤血球利用は、鉄補充として本剤の潜在的有効性を示した。

表 2.7.6.2.2-3.　VIT-IV-CL-001 試験における赤血球利用率

^{59}Fe 利用率（%）						
投与後日数	鉄欠乏性貧血患者			腎性貧血患者		
	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6
1	7	7	8	5	5	5
2	18	17	24	6	15	6
3	34	33	42	15	32	11
6	69	72	84	47	50	34
9	76	78	89	52	73	48
13	86	88	93	55	79	56
16	86	92	96	58	79	61
21	85	94	97	63	81	58
24	91	95	99	68	84	59

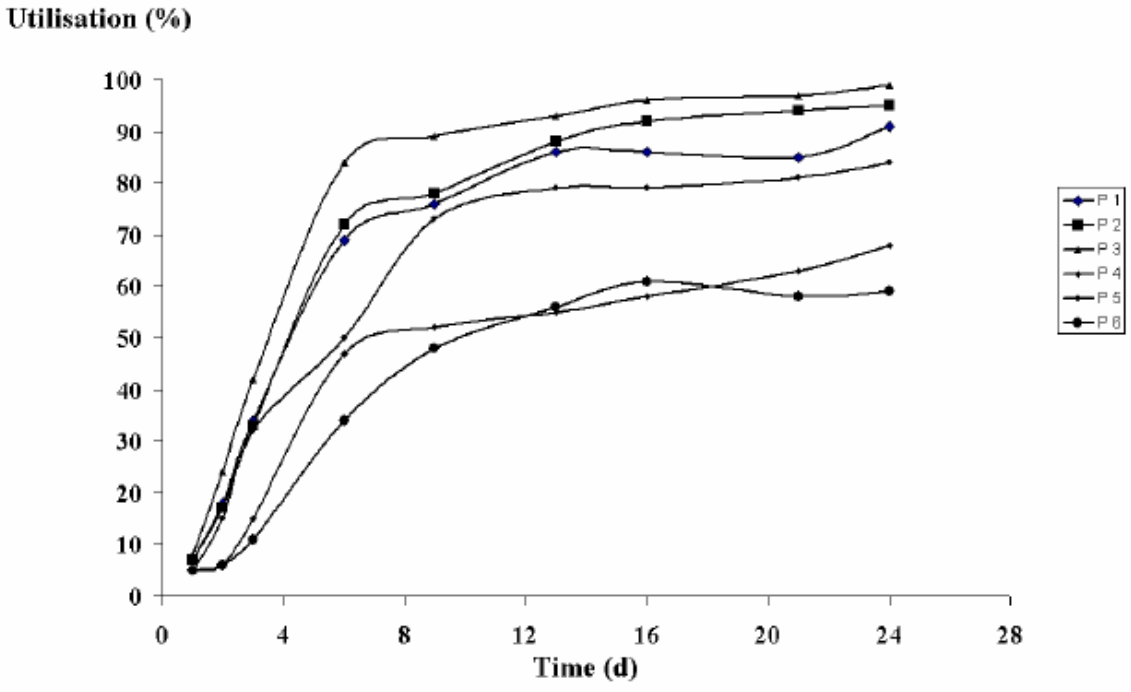


図 2.7.6.2.2-1. VIT-IV-CL-001 試験における被験者ごとの ^{59}Fe 赤血球利用率の割合

2.7.6.2.2.1.2.2. 鉄代謝における臨床パラメータの結果（薬力学）

ヘモグロビン値（平均値±SD）はベースライン（117.7±10.9 g/L）から 16 日目（126.0±3.6 g/L）まで上昇し、残りの期間は安定していた（図 2.7.6.2.2-2）。

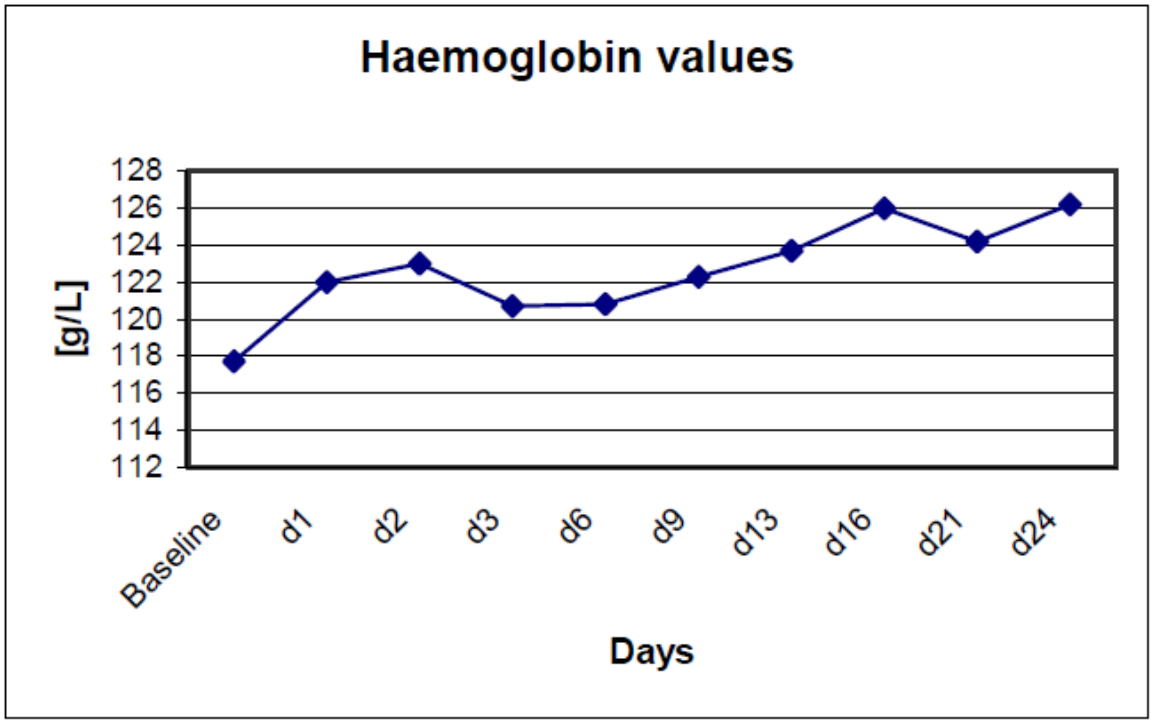


図 2.7.6.2.2-2.　VIT-IV-CL-001 試験におけるヘモグロビン値の推移

血清フェリチン値は、ベースラインから 3 日目まで増加し、その後ベースライン値まで減少した（ 図 2.7.6.2.2-3 ）。鉄欠乏性貧血患者と腎性貧血患者の間で、血清フェリチン値には顕著な違いがあった。

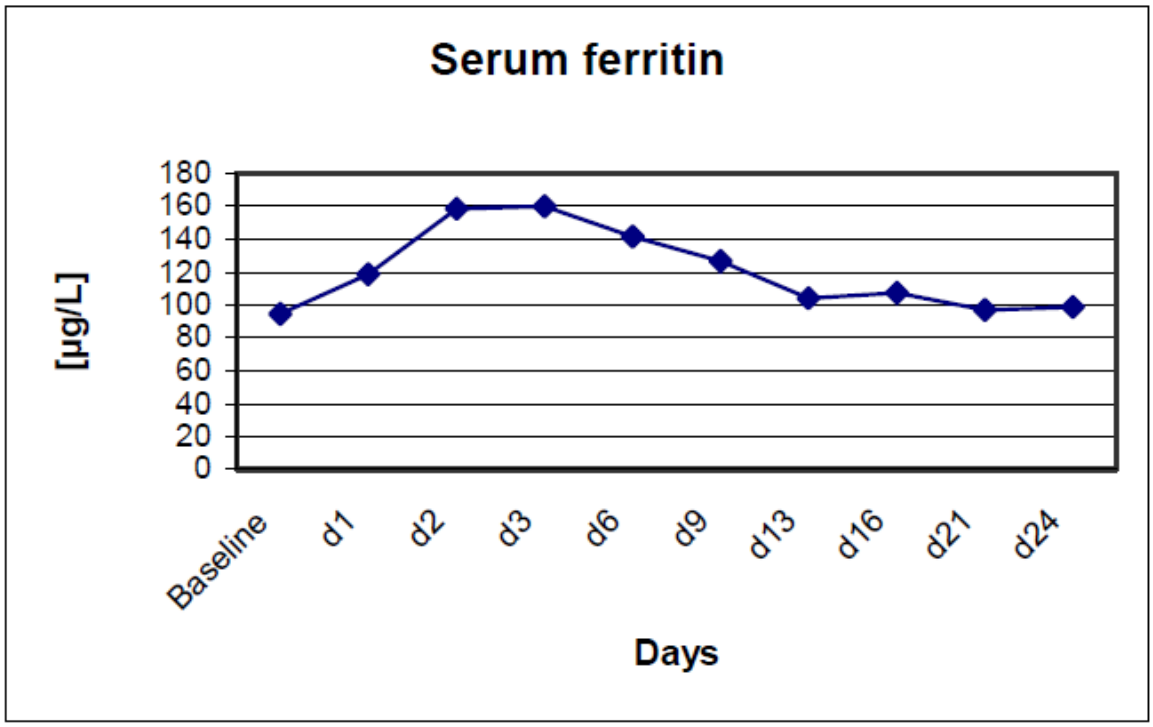


図 2.7.6.2.2-3.　　VIT-IV-CL-001 試験における血清フェリチンの推移

TSAT は 1 日目に著しく増加した（ベースライン時の 17.73±15.26%に対して 74.18±22.62%）。2 日目以降の値は、図 2.7.6.2.2-4 に示すように減少した。

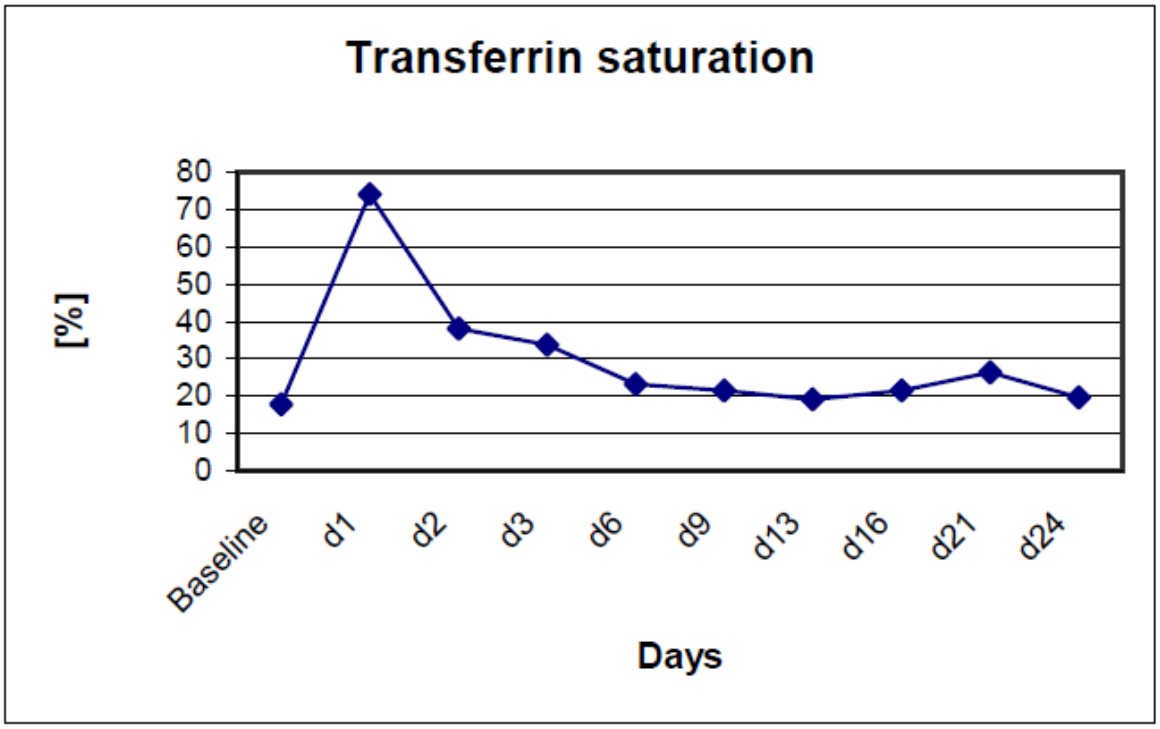


図 2.7.6.2.2-4.　　VIT-IV-CL-001 試験における TSAT の推移

2.7.6.2.2.1.2.3. 安全性の結果

重篤な有害事象および重要な有害事象は発現せず、3 件の有害事象 (鼻咽頭炎、味覚障害、血腫) の重症度は、いずれも軽度であった。鼻咽頭炎については、本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.2.2.1.2.4. 結論

PET による鉄動態に関する評価で、本剤は血液へ急速に分布し、投与 8 時間後には、投与された鉄の大部分は血液から肝臓、脾臓、および骨髄に移行した。本剤は、脾臓および肝臓に比べ、骨髄への組織移行性が高いことを示した。脾臓および肝臓 (標的組織) の細網内皮系による本剤の取り込みは、その安全性を反映している。赤血球利用率は、最初の 6 ~ 9 日間に急速に増加し、鉄補充治療における本剤の潜在的有効性を示した。24 日後の鉄の赤血球利用率は、鉄欠乏性貧血患者 (91 ~ 99%) で腎性貧血患者 (59 ~ 84%) よりも大きかった。本剤は安全で高い忍容性を示した。

2.7.6.2.2.2. VIRD-VIT-45-IM 試験

2.7.6.2.2.2.1. 試験方法

VIRD-VIT-45-IM 試験は単施設非盲検アイソトープ試験として実施された。試験方法の要約を表 2.7.6.2.2-4 に示す。

表 2.7.6.2.2-4. VIRD-VIT-45-IM 試験の試験方法の要約

標題	鉄欠乏症患者および鉄欠乏でない腎不全患者を対象とした ^{59}Fe で標識された VIT-45 (本剤の海外における開発番号) による筋注鉄補充の単施設アイソトープ試験
目的	本剤の単回筋注投与後の赤血球への ^{59}Fe の分布および取り込みを測定し、VIT-45 の有効性を評価する。また、VIT-45 の安全性を評価する。
開発の相	第 II 相
治験デザイン	単施設非盲検試験
被験者数	4 例 (鉄欠乏性貧血患者：3 例、腎性貧血患者：1 例)
対象	鉄欠乏性貧血患者 エリスロポエチン治療を受けている鉄欠乏でない腎性貧血患者
主な適格性基準	ヘモグロビン値 90 ~ 130 g/L、血清フェリチン値 30.0 µg/L 未満 (鉄欠乏性貧血患者) または 200 ng/mL 未満 (腎性貧血患者) 、血清シアノコバラミン 115 pmol 未満、血清葉酸 3.7 nmol/L 未満、血清アルミニウム 20 µg/L 未満に該当する 18 歳以上 75 歳以下の鉄欠乏性貧血患者または腎性貧血患者。感染症、重篤な併存疾患、悪性腫瘍、3 か月以内に手術や輸血を受けた患者は除外した。
用法・用量	^{59}Fe で標識された VIT-45 を 2 mL (鉄として 100 mg) 、臀部に筋肉注射した。
鉄動態および有効性	• ^{59}Fe の赤血球への取り込みと利用： ^{59}Fe の分布および赤血球への取り込みの評価を、0 ~ 96 時間、その後 24 日後までは週 2 回、さらに 40、95、160 日目に実施した。血清および赤血球の ^{59}Fe 放射能はガンマカウンターを用いて測定した。 • ^{59}Fe の投与部位での放射能： 筋肉注射後 15 分まで、その後は 1、2、3、4 および 6 時間後にガンマ線検出を 2 回実施した。その後の評価は、上記の血液採取と同時に 160 日目まで実施した。

2.7.6.2.2.2.2. 試験成績

鉄欠乏性貧血患者 4 例と腎性貧血患者 4 例がこの試験に登録される予定であったが、投与した鉄の注射部位からの分布が予想外に緩徐であったため、本試験は早期に中止された。評価には鉄欠乏性貧血患者 3 例、腎性貧血患者 1 例の計 4 例が含まれる。さらに、血液および投与部位での ^{59}Fe の測定を 24 日間から 160 日間に延長した。

2.7.6.2.2.2.2.1. 薬物動態および有効性の結果

物理的半減期で補正された ^{59}Fe の測定値の時間推移をプロットした（ 図 2.7.6.2.2-5 ）。全被験者で測定値は時間と共に減少した。4 例の被験者のうち、3 例の被験者の注射部位 ^{59}Fe は二相性に消失した。1 例の被験者では、明確な初期消失相がなく、一相性に消失した。

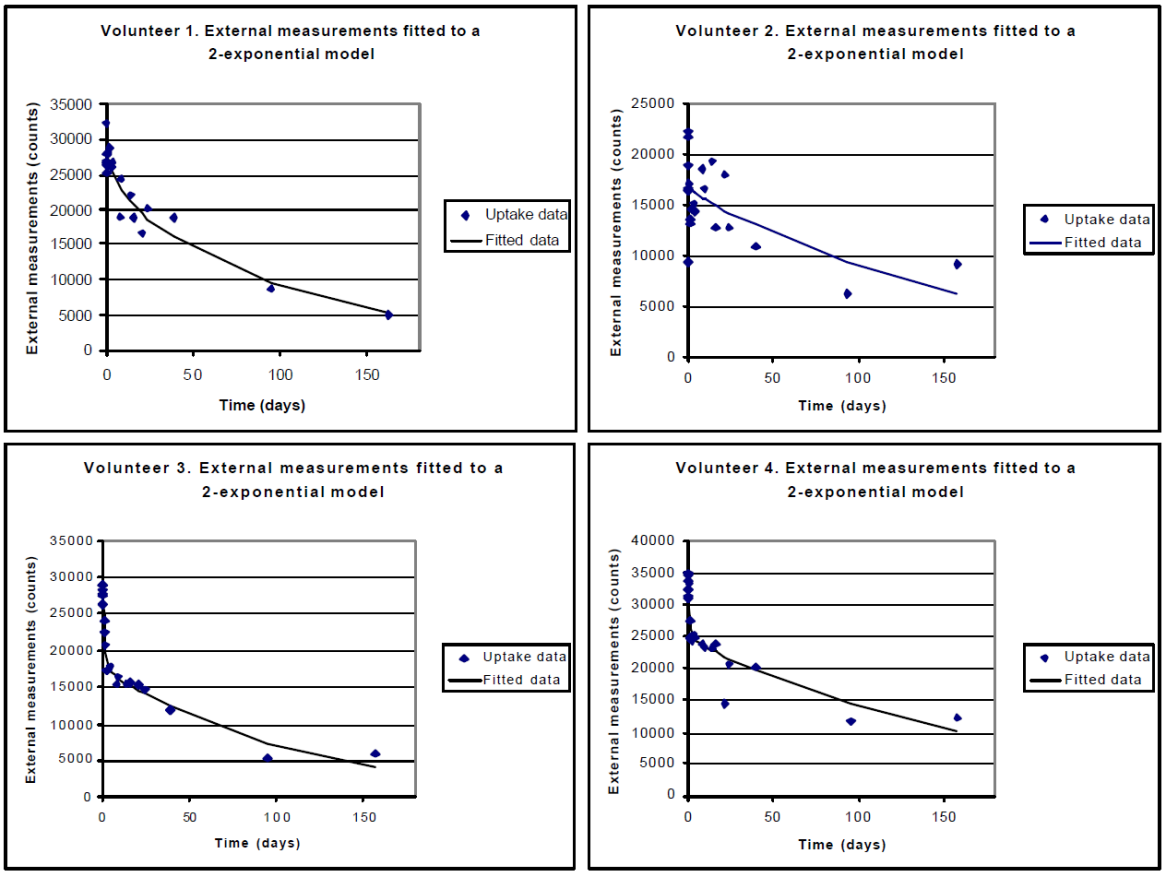


図 2.7.6.2.2-5. VIRD-VIT-45-IM 試験における注射部位での ^{59}Fe 測定値

測定値は、大部分の鉄がゆっくりと消失したことを示した。最初の消失相は、速度的に（ $t_{1/2}$ = 0.6 ~ 5.4 時間 ）大きな個人差が認められた。最終消失相は被験者の間での相違は小さく、$t_{1/2}$ は 74 ~ 120 日であった。

赤血球への鉄の取り込みが反映された循環血液中の ^{59}Fe 値の時間推移をプロットした（図 2.7.6.2.2-6）。被験者 1、2 および 3 では 160 日後（3,800 時間後）に赤血球への組み込みがプラトーまたは飽和に達したのに対し、被験者 4 は依然として鉄濃度の増加が認められた。

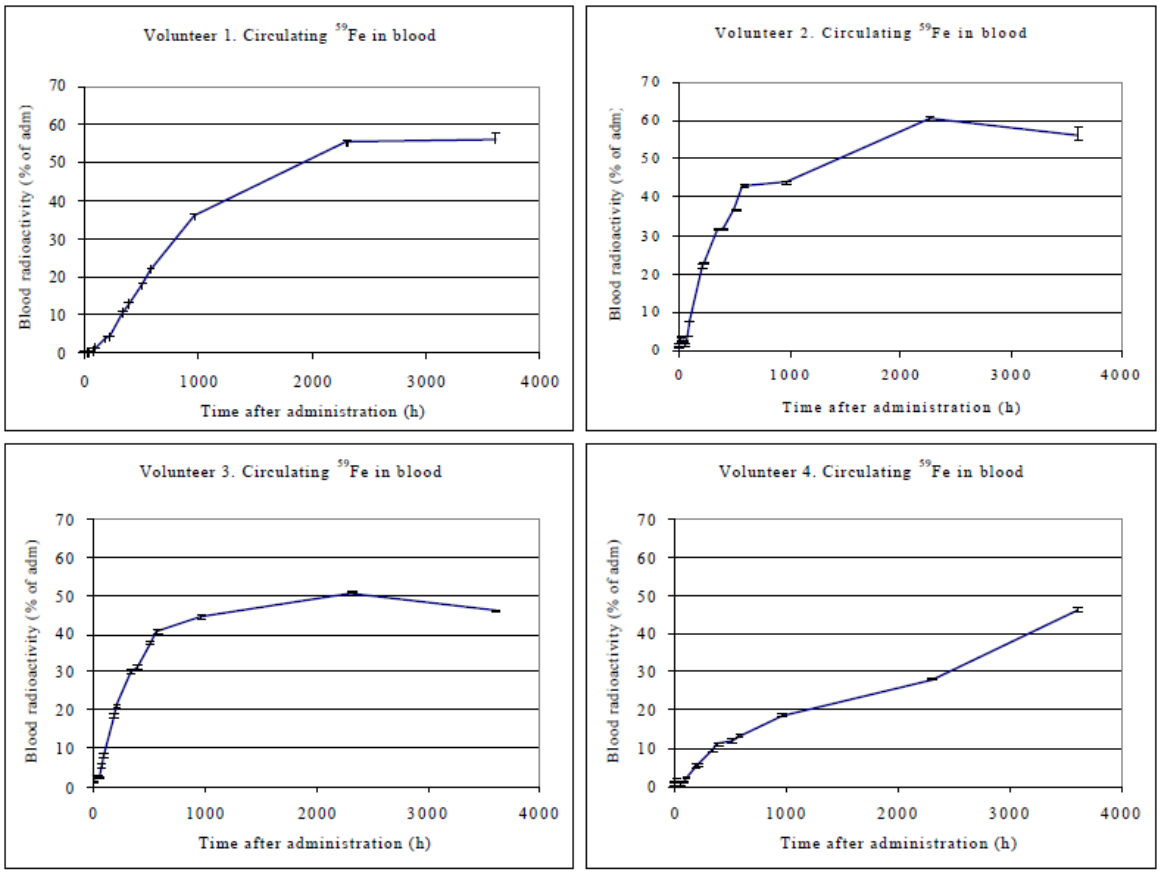


図 2.7.6.2.2-6. VIRD-VIT-45-IM 試験における ^{59}Fe 赤血球へ取り込みを考慮した循環血中の放射能

2.7.6.2.2.2.2.2. 安全性の結果

重篤な有害事象は発現せず、全ての有害事象が軽度または中等度であった。臨床検査異常は臨床的に重要でない、もしくは被験者の状態または疾患背景によるものであった。

2.7.6.2.2.2.2.3. 結論

本剤の筋注は高い忍容性を示した。

2.7.6.2.2.3. VIT-IV-CL-02 試験

2.7.6.2.2.3.1. 試験方法

VIT-IV-CL-02 試験は、単施設無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.6.2.2-5 に示す。

表 2.7.6.2.2-5. VIT-IV-CL-02 試験の試験方法の要約

標題	軽度鉄欠乏性貧血患者を対象とした VIT-45 の薬物動態、安全性および忍容性を検討する単回静脈内投与（4 用量）用量漸増試験
目的	軽度鉄欠乏性貧血患者ボランティアに本剤を鉄として 100 ~ 1,000 mg の用量で、単回静脈内投与した際の薬理学、安全性および忍容性を評価する。
開発の相	第 I/II 相
治験デザイン	単施設無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増試験
被験者数	32 例（各群に 8 例。うち、プラセボ 2 例を含む。）
対象	軽度鉄欠乏性貧血患者
主な適格性基準	ヘモグロビン値が女性で 90 g/L 以上 120 g/L 未満、男性で 90 g/L 以上 130 g/L 未満、血清フェリチン値が 20.0 ng/mL 未満、TSAT が 16%未満に該当する 18 歳以上 45 歳以下の白人鉄欠乏性貧血患者
用法・用量	各被験者に、1 日目の朝、絶食状態で鉄として 100、500、800 および 1,000 mg の本剤、またはプラセボを単回投与した。100 mg 群では、鉄として 100 mg の本剤を希釈せずに 1 分以内に静脈注射した。500、800 および 1,000 mg 群では、生理食塩水で全量 250 mL となるように希釈し、15 分かけて静脈注射した。
薬物動態	• 全血清鉄：最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、0 時間から測定可能な最終測定時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 ~ 24 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-24}）、0 ~ 72 時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC_{0-72}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、全身クリアランス（CL）、見かけの分布容積（$V_{d,area}$）、定常状態分布容積（$V_{d,ss}$）、平均滞留時間（MRT） • 全尿中鉄：腎クリアランス（CL_{ren}）、累積尿中排泄量（A_e）、累積尿中排泄率（$\%A_e$）
薬力学	血清フェリチン、血清トランスフェリン、潜在鉄結合能、TSAT、ヘモグロビン、網状赤血球数、トランスフェリン受容体濃度

2.7.6.2.2.3.2. 試験成績

2.7.6.2.2.3.2.1. 治験対象集団

同意取得例77例のうち45例が不適格例となり、適格例32例の全例がプラセボまたは100、500、800 および 1,000 mg 群に無作為化され、治験薬を投与された。すべての投与例が完了例となり、中止例はいなかった。薬物動態および安全性の解析対象集団（PDAS および SAF）は、投与された全例を採用とした。

すべての投与群で、人口統計的特性の偏りはなかった。平均年齢は 31.0 歳、平均身長は 171.1 cm、平均体重は 64.44 kg、平均体重指数（BMI）は 22.04 kg/m^2 であった。被験者の大部分は女性であり（N = 30; 94%）、男性被験者は 2 例（6%）のみであった。ヘモグロビン値の範囲は 92 ~ 119 g/L であった。多くの被験者の血清フェリチン値は 10 ng/mL 以下であり 16.96 ng/mL を超えなかった。TSAT が 16%を超えた 2 例の被験者を除いて、すべての被験者は適格性基準を満たした。

2.7.6.2.2.3.2.2. 薬物動態の結果

1) 全血清鉄濃度の推移

投与前の全血清鉄濃度はすべての投与群で同様であった。プラセボ群に全血清鉄濃度の変化は認められなかった。本剤群では、本剤投与後、用量依存的な全血清鉄濃度の急速な増加が見られた。全血清鉄濃度は、最高濃度に達した後、投与開始約 48 ~ 96 時間後まで連続的に低下した。その後 168 時間までの減少速度は、全血清鉄濃度がベースラインに近づくにつれて緩やかになった。（図 2.7.6.2.2-7）。

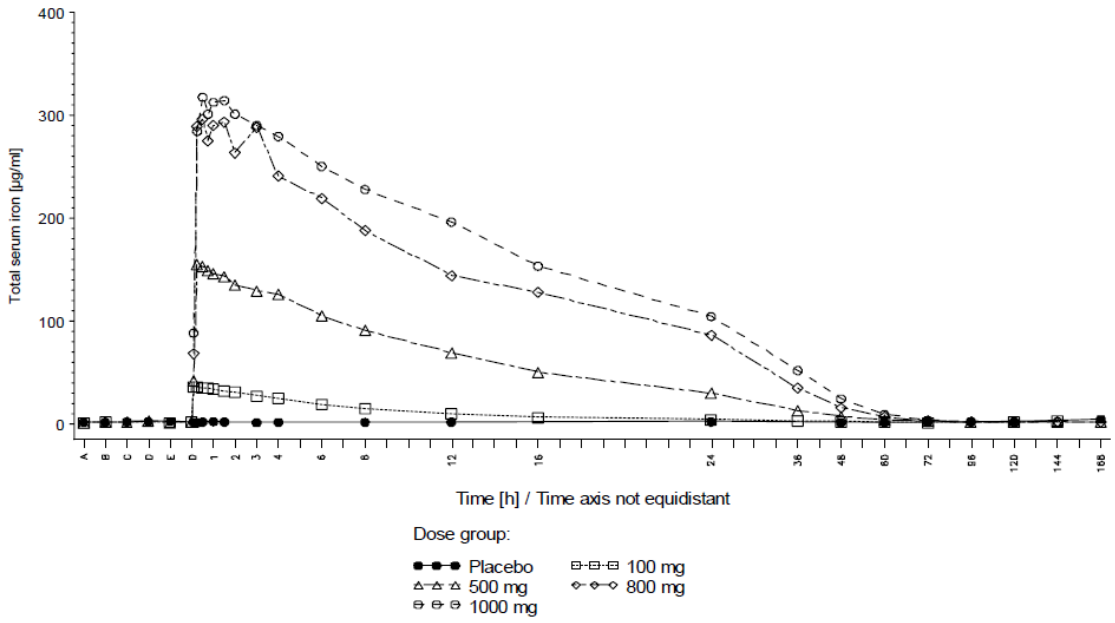


図 2.7.6.2.2-7. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の平均の推移（µg/mL）

2)　全血清鉄の薬物動態パラメータ

最高全血清鉄濃度は用量に依存して増加した。1,000 mg 群の最高濃度は、500 mg 群の約 2 倍であったが、800 mg 群では用量比例的な増加を仮定した期待値から外れていた。本剤の静脈注射または点滴静脈注射直後速やかに最高全血清鉄濃度に達したが、本剤用量を増加させると T_{max} の遅延が生じ、800～1,000mg で約 1 時間以上であった。

ノンコンパートメント解析により算出した C_{max} および AUC は、用量依存的に増加したが、用量比例性はなかった。特に高用量側の AUC は、用量比例性を仮定した場合の期待値よりも高かった。ただし、このように用量比例性から逸脱したのは、主に 800 および 1,000 mg 群の合計 3 例の被験者の測定値が原因と考えられる。本剤の MRT は平均して 24 時間未満であると計算され、$t_{1/2}$ の範囲は 10～18 時間であった。CL は 2.6～3.4 mL/分であり、$V_{d,ss}$ 2.6～4.7 L であった。

全血清鉄の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-6 に要約した。

表 2.7.6.2.2-6. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ (投与後 168 h、ノンコンパートメント解析)

Parameter: serum iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
C_{max} (μg/mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	38 (3.6)	157 (19.4)	324 (63.8)	333 (42.1)
	G Mean (GSD)	37 (1.10)	156 (1.12)	319 (1.23)	331 (1.13)
T_{max} (h)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	0.26 (0.29)	0.34 (0.12)	0.99 (0.62)	1.21 (0.56)
	Median	0.08	0.27	0.88	1.26
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	432 (75)	2,470 (407)	5,306 (1,098)	6,455 (1,558)
	G Mean (GSD)	426 (1.20)	2,443 (1.18)	5,218 (1.22)	6,311 (1.26)
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	338 (61)	1,851 (245)	4,015 (752)	4,751 (793)
	G Mean (GSD)	333 (1.21)	1,838 (1.14)	3,958 (1.20)	4,699 (1.18)
AUC_{0-72} (μg·h/mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	432 (75)	2,365 (332)	5,252 (1,042)	6,415 (1,516)
	G Mean (GSD)	426 (1.20)	2,345 (1.15)	5,171 (1.21)	6,277 (1.25)
$t_{1/2}$ (h)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	19.0 (7.78)	16.4 (5.51)	12.3 (2.71)	10.5 (2.58)
	G Mean (GSD)	17.7 (1.52)	15.5 (1.44)	12.1 (1.23)	10.3 (1.29)
CL (mL/min)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	3.36 (0.79)	3.37 (0.53)	2.56 (0.48)	2.67 (0.55)
	G Mean (GSD)	3.28 (1.26)	3.33 (1.18)	2.52 (1.21)	2.61 (1.25)
$V_{d, ss}$ (mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	4,701 (845)	4,221 (1,151)	2,607 (425)	2,644 (366)
	G Mean (GSD)	4,635 (1.20)	4,073 (1.35)	2,578 (1.18)	2,624 (1.15)
MRT (h)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	24.2 (6.16)	21.5 (7.07)	17.2 (1.84)	17.0 (2.55)
	G Mean (GSD)	23.6 (1.26)	20.5 (1.41)	17.1 (1.11)	16.9 (1.17)

Source: Study Report VIT-IV-CL-02, Text Table 7

N = Statistical number of observation; SD = Standard deviation; G Mean = Geometric Mean; GSD = Geometric SD

本剤投与後の全血清鉄の薬物動態プロファイルをより良く特徴づけるため、100 mg 群では 24 時間、500、800 および 1,000 mg 群では 72 時間までのデータを用いて薬物動態解析を実施

した。これにより、本剤由来の鉄が生体で利用された分を除くことができる。なお、この生体で利用された分は、タンパク結合鉄（すなわち、トランスフェリンに結合した鉄）と細網内皮系のような組織との間で起こる別の動態過程を含む。このアプローチでは、打ち切りデータに基づく値（すなわち、定量下限を下回った時を打ち切りとした値）と比較して、C_{max} および T_{max} はすべての投与群で同様であり、$t_{1/2}$、MRT、および $V_{d,\ ss}$ はわずかに低かった（表 2.7.6.2.2-7）。

表 2.7.6.2.2-7. VIT-IV-CL-02 試験における全血清鉄の PK パラメータ（ 投与後 72 hours、ノンコンパートメント解析 ）

Parameter: serum iron	Statistics	Treatment / Iron as Z-213			
		100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
C_{max} (μg/mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	37 (3.6)	157 (19.4)	324 (63.8)	333 (42.1)
	G Mean (GSD)	37 (1.10)	156 (1.12)	319 (1.23)	331 (1.13)
T_{max} (h)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	0.26 (0.29)	0.34 (0.12)	0.99 (0.62)	1.21 (0.56)
	Median	0.08	0.27	0.88	1.26
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	338 (61)	1,851 (245)	4,015 (752)	4,751 (793)
	G Mean (GSD)	333 (1.21)	1,838 (1.14)	3,958 (1.20)	4,699 (1.18)
AUC_{0-72} (μg·h/mL)	N	-[a]	6	6	6
	Mean (SD)	-	2,365 (332)	5,252 (1,042)	6,415 (1,516)
	G Mean (GSD)	-	2,346 (1.15)	5,171 (1.21)	6,277 (1.25)
$t_{1/2}$ (h)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	7.4 (0.61)	12.3 (2.14)	10.3 (1.20)	9.6 (1.65)
	G Mean (GSD)	7.4 (1.09)	12.1 (1.20)	10.3 (1.13)	9.4 (1.20)
CL (mL/min)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	4.41 (0.92)	3.50 (0.50)	2.59 (0.46)	2.68 (0.55)
	G Mean (GSD)	4.33 (1.22)	3.47 (1.15)	2.55 (1.21)	2.63 (1.25)
$V_{d, ss}$ (mL)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	2,912 (495)	3,472 (627)	2,476 (457)	2,596 (355)
	G Mean (GSD)	2,879 (1.18)	3,421 (1.21)	2,442 (1.20)	2,576 (1.14)
MRT (h)	N	6	6	6	6
	Mean (SD)	11.2 (1.15)	16.8 (2.66)	16.1 (1.05)	16.6 (2.41)
	G Mean (GSD)	11.2 (1.11)	16.6 (1.18)	16.1 (1.07)	16.5 (1.16)

Source: Study Report VIT-IV-CL-02, Text Table 8

N = Statistical number of observation; SD = Standard deviation; G Mean = Geometric Mean; GSD = Geometric SD;

[a] PK profile was truncated at 24 hours post-dose

用量および体重で調整された薬物動態学的パラメータでの本剤の用量比例性の評価では、AUC_{0-t} で有意（ $p < 0.001$ ）および C_{max} で有意傾向（ $p = 0.077$ ）であった。C_{max} で用量比例性が認められなかったのは、主に用量比例性を仮定した場合の期待値よりも高かった 800 mg 群の結果によるものであり、100 mg、500 mg および 1,000 mg 群の C_{max} は用量比例的であっ

た。AUC で用量比例性が認められなかったのは、主に 800 および 1,000 mg 群の 3 例の被験者によるものであった。打ち切りデータに基づく ANOVA の結果を表 2.7.6.2.2-8 に示した。

表 2.7.6.2.2-8. VIT-IV-CL-02 試験における用量相関性の解析（ANOVA）

Serum iron	Source	Estimate (90% CI)
C_{max} (μg/mL) *	LS means 100 mg	3.12 (3.03, 3.21)
	LS means 500 mg	3.05 (2.96, 3.14)
	LS means 800 mg	3.25 (3.15, 3.34)
	LS means 1,000 mg	3.07 (2.98, 3.17)
AUC_{0-t} (μg·h/mL) **	LS means 100 mg	5.55 (5.43, 5.68)
	LS means 500 mg	5.80 (5.68, 5.92)
	LS means 800 mg	6.04 (5.92, 6.17)
	LS means 1,000 mg	6.02 (5.90, 6.14)

Source: Study Report VIT-IV-CL-02, Text Table 9

* p = 0.0768; ** p < 0.001; LS= Least square; CI=Confidence Interval

鉄の腎排泄は無視できるほど小さかった。累積尿中排泄率（$\%A_e$）は、800 および 1,000 mg 群で約 0.0005%であった。

2.7.6.2.2.3.2.3. 薬力学の結果

血清フェリチンの平均値は、本剤を投与したすべての被験者で、投与開始約 6～12 時間後に上昇し始め、投与開始 48 時間後（100 mg 群）から投与開始 120 時間後（800 および 1,000 mg 群）の範囲で最高値に到達した。最高値に達した後低下したが、観察期間の終了時でも依然として高値であった。この血清フェリチン値の増加は用量依存的であったが、用量比例性ではなかった。プラセボ投与後の変化は認められなかった。投与前血清フェリチン値と投与後最高血清フェリチン値を表 2.7.6.2.2-9 に要約した。

表 2.7.6.2.2-9. VIT-IV-CL-02 試験における投与前血清フェリチン値および投与後最高血清フェリチン値

Serum ferritin	Statistics	Treatment / Iron as Z-213				
		Placebo	100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
Pre-dose concentration (ng/mL)	Mean (SD)	5.8 (6.0)	2.1 (1.5)	5.2 (6.6)	4.0 (2.5)	3.1 (2.0)
Max. concentration (ng/mL)	Mean (SD)	6.8 (4.4)	48.5 (20.0)	423 (400)	488 (165)	652 (218)
Time of peak (h)	-	24	48	96	120	120

Source: Study Report VIT-IV-CL-02, Text Table 10

Max. = maximum; SD = standard deviation

血清トランスフェリンは、投与後に減少する傾向にあった。同様の変化はプラセボ群でも認められた。すべての投与群で投与後に減少するものの、その減少度は小さく、変化は臨床的に意義のあるものでも、治療と明確な相関のあるものでもなかった。

本剤投与後のトランスフェリン受容体濃度は、わずかな変動しか示さず、明確な傾向は認められなかった。

本剤の投与、特に 800 および 1,000 mg の群で、UIBC が急激に低下した。鉄結合能は、100 mg 群では投与開始 24 時間後に約 14%であり、800 および 1,000 mg 群では投与 36 時間後でも 5%未満であった。UIBC は、100 mg 群では観察期終了時にベースライン値に回復したが、800 および 1,000 mg 群では依然として低かった。

TSAT は本剤群では明らかに増加したが、プラセボ群では変化が認められなかった。投与 24 時間後から 36 時間後のベースラインからの最高変化を表 2.7.6.2.2-10 に要約した。

表 2.7.6.2.2-10. VIT-IV-CL-02 試験における TSAT の投与後 24 ~ 36 時間のベースラインからの最高変化量の平均値

TSAT	Treatment / Iron as Z-213			
	100 mg	500 mg	800 mg	1,000 mg
Max. mean changes (SD) in %	+ 63 (22)	+ 76 (8)	+ 63 (5)	+ 71 (6)

Source: Study Report VIT-IV-CL-02

Max. = maximum; SD = standard deviation

TSAT が最高値となった調査時点で、100 mg 群の TSAT は約 86%であり、3 つの高用量群では基本的には飽和していた（> 95%）。観察期間の終了時点においても、500 mg 群で約 1/3、800 および 1,000 mg 群では半分が鉄結合に利用されていた。

スクリーニング時のヘモグロビン値は、本剤群（90 ~ 125 g/L）とプラセボ群（94 ~ 125 g/L）で同様であった。投与後の各被験者のヘモグロビン値は、投与前と同様か投与前よりもわずかに低かった。投与後のヘモグロビン値は、本剤群で 88 ~ 137 g/L、プラセボ群で 99 ~ 130 g/L であった。

網状赤血球数は、本剤群の投与 8 日後（試験後来院時）には明らかに増加した一方で、プラセボ群では変化が認められなかった。各被験者の最高値は投与 8 日後で、500 mg 群では最大 54%の増加を示した。網状赤血球数の平均値は、プラセボ群で 12‰であったのに対し本剤群では 24 ~ 35‰であった。

2.7.6.2.2.3.2.4. 安全性の結果

有害事象は 8 例 19 件発現し、そのうち 3 件（100 mg 群の悪心および嘔吐、1,000 mg 群の頭痛）が治験薬との因果関係があると判断された。本剤の投与量によって、有害事象の発現割合が上昇することはなかった。

重篤な有害事象は発現せず、全ての有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

2.7.6.2.2.3.2.5. 結論

- 100 ~ 1,000 mg の本剤の静脈内投与は、24 例の貧血患者の投与において全血清鉄濃度の急速な増加をもたらしたが、T_{max} は必ずしも注入の終了時に生じたわけではなかった。
- 本剤の漸増用量は用量直線性から逸脱したが、この逸脱は主に 800 mg 群と 1,000 mg 群の計 3 例に起因するものだった。
- 本剤はおよそ 10 時間から 18 時間の最終 $t_{1/2}$ で血清中から除去された。
- 平衡状態と消失中の分配体積は、血液の血清体積と一致した。
- プラセボと比較して積極的な治療を行った患者群において、用量線形的ではなく用量依存性の、投与後およそ 48 から 120 時間をピーク濃度とする、フェリチン濃度の増加が認められた。
- 本試験中、血清トランスフェリン濃度または血清トランスフェリン受容体濃度に有意な変化は認められなかった。
- 鉄結合能は、500、800、および 1,000 mg の本剤投与後に、一時的にほぼ完全に使用された。鉄結合能の使用またはトランスフェリンの飽和は、これらの用量群で投与後直ちに、それぞれ急速に達成された。
- 平均ヘモグロビン濃度は、8 日間の観察期間中に有意な変化はなかった。

- 積極的治療した患者において、本剤投与の 8 日後に網状赤血球数が明らかに増加した。これは造血が活性化したことを示している。
- 本剤は 24 例の臨床的に明らかな貧血患者において良好な忍容性を示した。100 mg および 1,000 mg の投与後に、それぞれ 2 件および 1 件の薬剤に関連した有害事象 (悪心および嘔吐、ならびに頭痛) があった。
- 血液学的パラメータを除いて、バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図、および 48 時間ホルター心電図といった安全性の検査値評価は、本剤の漸増投与後に評価を行ったいずれのパラメータについても有意な結果を示さなかった。

2.7.6.2.2.4. VIT-IV-CL-03 試験

2.7.6.2.2.4.1. 試験方法

VIT-IV-CL-03 試験は、多施設共同非盲検非対照反復投与試験として実施した。試験方法の要約を表 2.7.6.2.2-11 に示す。

表 2.7.6.2.2-11. VIT-IV-CL-03 試験の試験方法の要約

標題	消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者を対象とした、VIT-45 を 4 週間反復投与する多施設共同非盲検第 I/II 相薬力学および安全性試験
目的	消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者に、鉄として 500 mg または 1,000 mg の本剤を 4 週間（500 mg 群）または 2 週間（1,000 mg 群）まで週 1 回投与した際の安全性と忍容性を評価する。
開発の相	第 I/II 相
治験デザイン	多施設共同非盲検非対照反復投与試験
被験者数	500 mg 群：登録 20 例、完了 14 例 1,000 mg 群：登録 26 例、完了 19 例
対象	中等度鉄欠乏性貧血患者
主な適格性基準	必要鉄量が少なくとも 1,000 mg 以上の 18 歳以上 60 歳以下の消化器障害に伴う中等度鉄欠乏性貧血患者。いずれの群も、被験者の少なくとも半分は必要鉄量 1,500 mg 以上でなければならない。
用法・用量	被験者ごとの必要鉄量は Ganzoni 式を用いて計算した。500 mg 群では、鉄として 500 mg の本剤を週に 1 回、最大 4 週間静脈内投与した。1,000 mg 群では、鉄として 1,000 mg の本剤を週に 1 回、2 週間静脈内投与した。なお、両群共に最終の投与用量を調整することで必要鉄量を満たすように投与した。総体積 250 mL になるように希釈し、15 分以上かけて静脈内投与した。
薬物動態	全血清鉄
薬力学	ヘモグロビン、血清フェリチン、TSAT

2.7.6.2.2.4.2. 試験成績

2.7.6.2.2.4.2.1. 治験対象集団

計 73 例をスクリーニングし、適格性基準を満たした 46 例を登録した。500 mg 群に登録した 20 例の被験者のうち 14 例が試験を完了した。1,000 mg 群では、登録した 26 例の被験者のうち、19 例が試験を完了した。

両群の人口統計学的特性は非常に類似していた。平均年齢は 42.9 歳、平均身長は 168.4 cm、平均体重は 71.6 kg であった。500 mg 群に 15 例、1,000 mg 群に 21 例の計 36 例の女性が含まれ、男性は計 10 例 (群ごとに 5 例) のみ登録された。すべての被験者は消化器障害を併存していた。血清鉄、ヘモグロビン、血清フェリチンおよび TSAT は、両群で正常範囲以下であった。

2.7.6.2.2.4.2.2. 薬物動態の結果

投与初日の投与前全血清鉄の平均値は、500 mg 群で 1.03 µg/mL、1,000 mg 群で 0.94 µg/mL であった。投与初日、投与後 1 時間以内に全血清鉄濃度の急速な増加が観察された (500 mg 群 : 154.1 µg/mL、1,000 mg 群 : 306.4 µg/mL、図 2.7.6.2.2-8) 。1,000 mg 群の全血清鉄の平均値は、500 mg 群と比較してほぼ 2 倍であり、投与鉄量の上昇に伴い、全血清鉄濃度が上昇した。全血清鉄濃度の減少は緩慢で、7 日目にベースライン濃度まで低下した (両群 : 0.94 µg/mL) 。

全血清鉄は 2 回目の投与日である 8 日目にも同様に推移した。すなわち、投与後急速に全血清鉄が増加し、最初の採血時点で最高値となった後、投与開始 6 時間後の採血時までゆっくりと減少した。1,000 mg 群では、多くの被験者で 2 回目の投与鉄量が 1,000 mg 未満 (ほとんどの被験者の必要鉄量が 2,000 mg 未満) であったため、全血清鉄の上昇の大きさは最初の投与時よりも小さかった。11 日目の全血清鉄の平均値は、500 mg 群および 1,000 mg 群でそれぞれ 1.0 µg/mL および 1.1 µg/mL であり、14 日目までにベースライン濃度まで低下した。

500 mg 群では 3 回目および 4 回目投与時のパターンおよび時間経過は、1 回目および 2 回目と同様であった。最終投与は被験者の必要鉄量に合わせて用量を調整したため、全血清鉄濃度の上昇は顕著でなかった。

2 週後および 4 週後の追跡来院で、両群の全血清鉄濃度は投与前の値と同様だった。

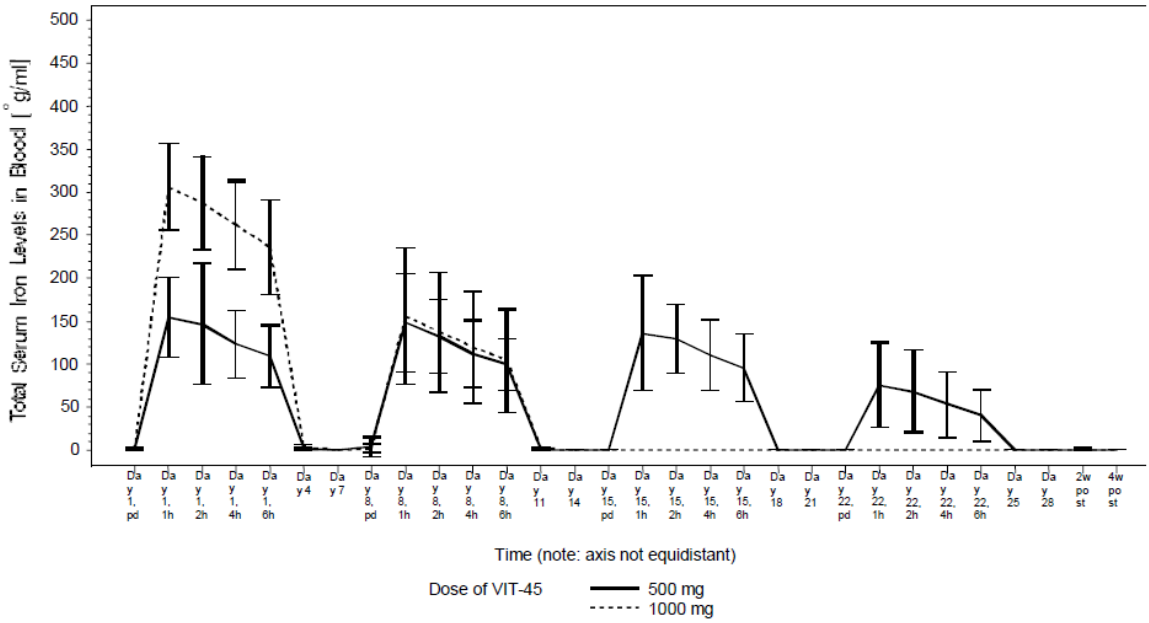


図 2.7.6.2.2-8. VIT-IV-CL-03 試験における全血清鉄の平均値の推移

2.7.6.2.2.4.2.3. 薬力学の結果

ベースラインでは、ほぼすべての被験者のヘモグロビン値が正常範囲の下限値を下回っていた。7 日目以降のすべての時点で、両群ともヘモグロビンの平均値はベースラインと比較して上昇した（表 2.7.6.2.2-12）。14 日目までに 500 mg 群の 27%、1,000 mg 群の 44%の被験者が、少なくとも 1 時点でヘモグロビン値が 20 g/L 以上増加した。ヘモグロビンの平均値は、試験期間中および追跡期間中に安定して増加し、4 週後の追跡来院時には、500、1,000 mg 群でそれぞれベースラインから 32 g/L、33 g/L 増加した。4 週後の追跡来院時で、ヘモグロビン値が正常化した被験者の割合は、500 mg 群で 37%、1,000 mg 群で 48%であり、少なくとも 1 時点でヘモグロビン値が 20 g/L 以上増加した被験者の割合は、500 mg 群で 75%、1,000 mg 群で 73%であった。被験者の 97%以上がヘモグロビン値で 10 g/L 以上の臨床的に意味のある上昇を示した。

表 2.7.6.2.2-12.　VIT-IV-CL-03 試験におけるヘモグロビンの平均値の推移

		Hemoglobin(g/L)	
		500 mg	1,000 mg
Baseline	N	20	26
	Mean (95% CI)	87.1 (82.5, 91.7)	87.0 (80.1, 94.0)
Day 4	N	20	26
	Mean (95% CI)	90.1 (84.3, 95.8)	88.5 (82.2, 94.8)
Day 7	N	20	26
	Mean (95% CI)	91.8 (87.8, 95.8)	93.8 (88.5, 99.2)
Day 14	N	15	18
	Mean (95% CI)	99.5 (94.7, 104.3)	101.8 (97.2, 106.3)
Day 21	N	15	-
	Mean (95% CI)	107.9 (104.8, 111.1)	
Day 28	N	6	-
	Mean (95% CI)	118.3 (106.7, 129.9)	
2-weeks follow-up	N	11	25
	Mean (95% CI)	116.9 (111.7, 122.1)	111.3 (108.6, 113.9)
4-weeks follow-up	N	19	25
	Mean (95% CI)	119.6 (114.4, 124.7)	121.2 (117.2, 125.2)

Source: Study Report VIT-IV-CL-03, Text Table 4

NR = 140-180 g/L for males, 120-160 g/L for females

ベースライン時の血清フェリチン値は、1 例の被験者を除いて、正常範囲の下限値を下回っていた。両群共に、血清フェリチン値はベースラインから急速に増加し、4 日目以降のすべての時点で有意に高値を示した (表 2.7.6.2.2-13) 。血清フェリチンの平均値は、4 日目から 28 日目または 2 週後の追跡来院時まで 100 ~ 500 μg/L の目標範囲内にあった。すべての被験者で本剤投与により血清フェリチン値が上昇した。4 週後の追跡来院時、血清フェリチンの平均値は正常範囲内であったが、目標範囲を下回った。1,000 mg 群の被験者は、治療期の 2 週間血清フェリチン値が高値を示し、この期間、多くの被験者の血清フェリチン値が正常範囲の上限を超えていた。

表 2.7.6.2.2-13.　VIT-IV-CL-03 試験における血清フェリチンの平均値の推移

		Serum ferritin (µg/L)	
		500 mg	1,000 mg
Baseline	N	20	26
	Mean (95% CI)	4.9 (0.5, 9.4)	3.3 (2.2, 4.4)
Day 4	N	20	26
	Mean (95% CI)	238.2 (190.8, 285.5)	460.3 (413.0, 507.7)
Day 7	N	20	26
	Mean (95% CI)	167.5 (127.1, 207.8)	487.2 (412.5, 561.8)
Day 14	N	14	18
	Mean (95% CI)	183.2 (125.4, 240.9)	404.5 (330.9, 478.0)
Day 21	N	15	-
	Mean (95% CI)	224.7 (170.8, 278.6)	
Day 28	N	5	-
	Mean (95% CI)	147.2 (61.5, 232.9)	
2-weeks follow-up	N	11	25
	Mean (95% CI)	128.2 (81.3, 175.1)	209.9 (173.8, 246.1)
4-weeks follow-up	N	19	25
	Mean (95% CI)	61.7 (36.7, 86.7)	98.7 (80.4, 116.9)

Source: Study Report VIT-IV-CL-03, Text Table 5

NR = 20-500 µg/L

ベースライン時の TSAT は、1 例の被験者を除き正常範囲の下限以下 (16%未満) であった。両群で、本剤投与ごとに TSAT は増加するが、次回の投与までには減少していた。本剤投与時には毎回同様のパターンが認められたが、最も変化が大きかったのは初回投与後であった (図 2.7.6.2.2-9) 。4 週後の追跡来院時における、TSAT の平均値は 500 mg 群で 41.0%、1,000 mg 群で 39.1%であった (正常範囲：16～45%) 。

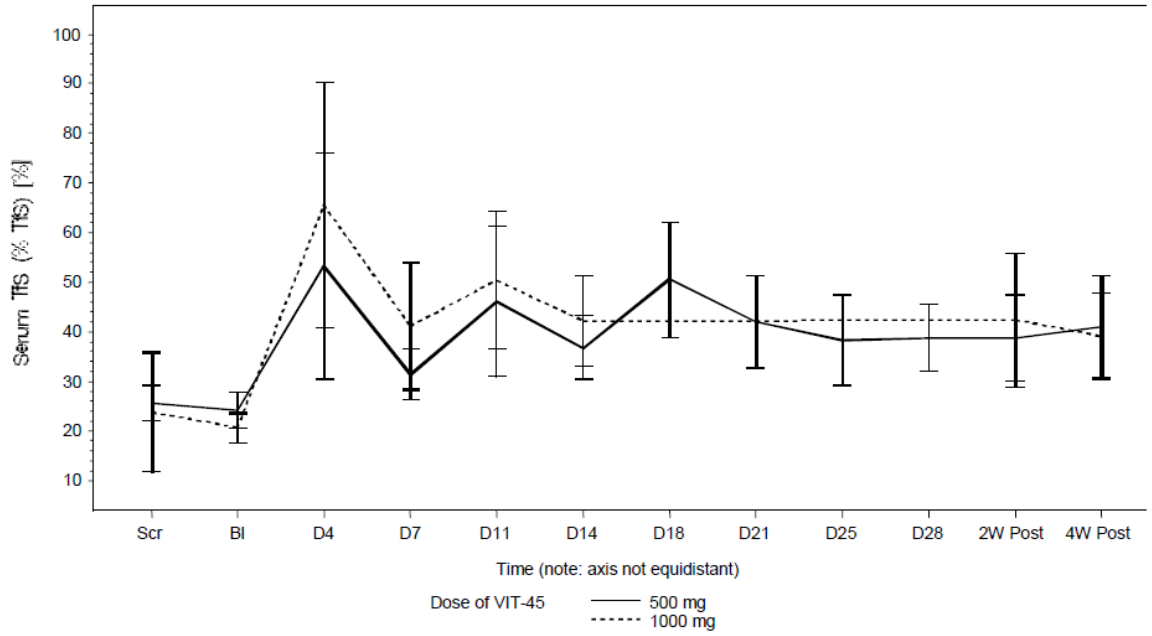


図 2.7.6.2.2-9.　　VIT-IV-CL-03 試験における TSAT の平均値の推移

2.7.6.2.2.4.2.4.　安全性の結果

本剤の忍容性は良好であった。死亡例はなく、重篤な有害事象も発現しなかった。有害事象の発現割合は両群で同程度であった。2 例以上の被験者で発現したよく見られた有害事象は、血尿（5 例）および CRP 増加（5 例）で、治験薬との因果関係は「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。合計 3 例（6.5%）でアレルギー性皮膚反応が発現した。いずれのアレルギー性皮疹も対症療法が奏効した。他のアレルギー反応は報告されなかったため、本剤は他の静注鉄剤と比べて有益であると言える。重度の有害事象は認められず、有害事象の多くは治験責任医師により治験薬との因果関係を「関連なし」または「おそらく関連なし」と判断された。500 mg 群の 1 例で治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」とされる事象（注射部位疼痛）が報告された。合計 3 例が有害事象により治験を中止した。中止に至る有害事象のうち 2 例の事象はアレルギー性皮膚反応に関連するもの（アレルギー性皮膚炎および蕁麻疹）であり、もう 1 例は扁桃炎であった。

2.7.6.2.2.4.2.5.　結論

週 1 回、単回投与鉄量 500 mg または 1000 mg の本剤を、総投与鉄量として最大 2,000 mg まで静脈内投与した場合の忍容性は概ね良好であった。3 例でアレルギー性皮膚反応が発現したが、対症療法が奏効した。さらに重度のアレルギー反応または血圧の変化は観察されなかった。脂肪肝を併存した 1 例の患者において、治験参加期間中に軽度の肝機能検査値増加（γ-GTP、ALT、AST）が認められた。これは基礎疾患によって説明できると思われるが、治

験薬の影響も除外することはできない。よく見られた有害事象はCRP増加および軽度の顕微鏡的血尿であり、治験責任医師により「おそらく関連なし」または「関連なし」と判断された。

薬力学的パラメータ（ヘモグロビンおよび鉄貯蔵パラメータ）はいずれも鉄剤の静脈内投与で予測される反応であった。血清フェリチンは、治験参加期間中、ほとんどの患者で常に目標範囲内であった。鉄貯蔵量の増加に成功したことがトランスフェリチン値と血清フェリチン値とから証明された。なお、トランスフェリチン値およびフェリチン値は鉄過剰を示唆する危険水準まで上昇することはなかった。ヘモグロビン増加につながる医学的に意義のある鉄貯蔵量の増加が被験者の97%以上で認められ、500 mg群の37%および1,000 mg群の48%の被験者が治験期間内に正常なヘモグロビン値まで改善した。薬力学的パラメータの多くで被験者間に大きな差異が認められたものの、同一被験者内の変動は小さかった。

全血清鉄濃度は、速やかに増加した後数日間かけて徐々に減少したことが、薬物動態評価の結果から確認された。全血清鉄濃度は治験薬投与後3～7日目に正常範囲まで回復した。

治験薬の反復投与による鉄の蓄積は観察されず、身体が血流から鉄を吸収する上で3～4日（単回投与量500 mg）または1週間（単回投与量1,000 mg）の投与間隔は適切であると言える。

以上のことから、本試験のデータに基づくと、本剤は安全かつ有効な鉄欠乏性貧血の治療と考えられると言える。