# リオナ錠 250mg
# －鉄欠乏性貧血－

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 ..... 4

2.7.1.1 背景及び概観 ..... 4

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観 ..... 4

2.7.1.1.2 分析法の概観 ..... 4

2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 5

2.7.1.2.1 臨床薬理試験［GBX5-2］ ..... 5

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| AUC | Area under the concentration-time curve，濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-24}$ | AUC from the time of dosing to 24 hr，投与開始時から投与後 24 時間までの AUC |
| CI | Confidence interval，信頼区間 |
| $C_{max}$ | Maximum concentration，最高濃度 |
| EU | European Union，欧州連合 |
| $\Delta AUC_{0-24}$ | Area under the change in serum iron concentration from baseline-time curve from the time of dosing to 24 hr，投与開始時から投与 24 時間後までの，Baseline を基準とした血清鉄濃度変化量－時間曲線下面積 |
| $\Delta C_{max}$ | Maximum change in serum iron concentration from baseline，Baseline を基準とした血清鉄濃度変化量の最大値 |

# 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

## 2.7.1.1 背景及び概観

### 2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

JTT-751（以下，本剤）はクエン酸第二鉄水和物を無水物として 250 mg 含有する製剤であり，本邦では 2014 年 1 月に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果で製造販売承認を取得している。

本申請の評価資料とした国内臨床試験は，本邦において「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果で製造販売承認を取得した製剤を用いて実施した。

また，本申請の参考資料とした海外臨床試験では，本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤である KRX-0502 を用いて実施された。KRX-0502 は，米国では 2014 年 9 月に「成人の透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理」，2017 年 11 月に「成人の保存期慢性腎臓病患者における鉄欠乏性貧血の治療」を適応として，台湾では 2015 年 1 月に「成人の血液透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理」，EU では 2015 年 9 月に「成人の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理」を適応として製造販売承認を取得している。

### 2.7.1.1.2 分析法の概観

本申請の評価資料とした臨床薬理試験［GBX5-2］では，本剤から吸収された鉄量を最も適切に評価できる指標として血清鉄を設定し，比色法[1]で測定した。血清鉄測定では試薬「クイックオート ネオ Fe」[1]を用いた。

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.1.2.1 臨床薬理試験 [GBX5-2]

鉄欠乏性貧血患者を対象として，本剤を投与した際の鉄吸収に対する食事の影響を，血清鉄を指標に検討した。併せて，安全性について検討した。試験デザインはランダム化，非盲検，投与方法は投与群 2 群・投与期 2 期の単回経口投与のクロスオーバー法とした。

本項には，本剤投与後の薬物動態パラメータに対する食事の影響の検討結果について記載し，試験結果の詳細は CTD2.7.6.2 項に記載した。

鉄欠乏性貧血患者 12 名を対象に，本剤 500 mg を空腹時投与及び食直後投与した際の $\Delta C_{max}$ 及び $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ を用いて，鉄吸収に対する食事の影響を検討した解析結果を表 1 に示した。

空腹時及び食直後のいずれの投与方法においても，本剤投与による血清鉄濃度の上昇が認められた。空腹時投与に対する食直後投与の幾何最小二乗平均値の比とその 90% CI は，$\Delta C_{max}$ では 1.39（90% CI：1.17～1.64），$\Delta AUC_{0\text{-}24}$ では 1.29（90% CI：0.96～1.74）であった。

血清鉄の $\Delta C_{max}$ 及び $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ について，食直後投与の方が空腹時投与に比べて高い傾向を示したものの，臨床的な意義があると考えられる程の違いはなかった。

表 1　本剤を投与した際の鉄吸収に対する食事の影響（GBX5-2）

| 薬物動態パラメータ (N = 12) | 幾何最小二乗平均 | | 幾何最小二乗平均値の比 (90% CI) |
|---|---|---|---|
| | 食直後投与 (Test Treatment) | 空腹時投与 (Reference Treatment) | |
| $\Delta C_{max}$ (μg/dL) | 209.6 | 151.3 | 1.39 (1.17 - 1.64) |
| $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ (μg·hr/dL) | 1548.2 | 1199.8 | 1.29 (0.96 - 1.74) |

薬物動態解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-4

# リオナ錠 250mg
# －鉄欠乏性貧血－

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.2 臨床薬理の概要

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3
2.7.2 臨床薬理の概要 ..... 4
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 7
2.7.2.2.1 国内試験 ..... 7
2.7.2.2.2 海外試験 ..... 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 10
2.7.2.3.1 薬物相互作用 ..... 10
2.7.2.4 特別な試験 ..... 10
2.7.2.5 付録 ..... 11

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| AUC | Area under the concentration-time curve，濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | AUC from the time of dosing to infinity, 投与開始時から投与後無限大時間までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | AUC from the time of dosing to time t，投与開始時から投与後 t 時間までの AUC |
| $C_{max}$ | Maximum concentration，最高濃度 |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life associated with the terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve，最終相における消失半減期 |
| $t_{max}$ | Time to reach peak or maximum concentration following drug administration，最高濃度到達時間 |
| $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ | Area under the change in serum iron concentration from baseline-time curve from the time of dosing to 24 hr，投与開始時から投与 24 時間後までの，Baseline を基準とした血清鉄濃度変化量－時間曲線下面積 |
| $\Delta C_{max}$ | Maximum change in serum iron concentration from baseline, Baseline を基準とした血清鉄濃度変化量の最大値 |

## 2.7.2 臨床薬理の概要

### 2.7.2.1 背景及び概観

本剤を投与した際の鉄吸収に対する食事の影響を検討する目的で，鉄欠乏性貧血患者を対象に臨床薬理試験［GBX5-2］（以下，GBX5-2 試験）を実施した。国内で実施した臨床薬理試験の概要を表 1 に示した。

また，参考資料とした海外臨床薬理試験は，本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤である KRX-0502 を用いて実施された。海外で実施された臨床薬理試験の概要を表 2 に示した。

表 1　国内臨床薬理試験の概要

| 試験区分 | 対象 | 試験略名<br>[計画書番号] | 試験デザイン | 投与被験者数 | 投与方法，投与量 | 投与期間 | CTD 番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | 鉄欠乏性貧血患者 | 臨床薬理試験<br>[GBX5-2] | ランダム化<br>非盲検<br>クロスオーバー<br>（投与期 2 期，投与群 2 群） | 男性 3 名<br>女性 9 名<br>（計 12 名） | 本剤を空腹時経口投与<br>本剤を食直後経口投与<br>本剤：500 mg/日 | 単回 | 5.3.3.4-1<br>評価資料 |

表 2　海外臨床薬理試験の概要

| 治験の相 | 対象 | 試験略名［計画書番号］ | 試験デザイン | 投与被験者数 | 投与量 | 用法・投与期間 | CTD 番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | 健康成人 | 薬物相互作用試験［KRX-0502-101］ | ランダム化<br>非盲検<br>クロスオーバー<br>（投与期 3 期，投与群 3 群） | 男性 13 名<br>女性 13 名<br>（計 26 名） | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>シプロフロキサシン：<br>500 mg/日（500 mg/回） | 投与 A：シプロフロキサシン朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ シプロフロキサシン朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ シプロフロキサシン朝食 2 時間後単回 | 5.3.3.4-2<br>参考資料 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-102］ | | 男性 20 名<br>女性 12 名<br>（計 32 名） | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>ジゴキシン：<br>0.25 mg/日（0.25 mg /回） | 投与 A：ジゴキシン朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ ジゴキシン朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ ジゴキシン朝食 2 時間後単回 | 5.3.3.4-3<br>参考資料 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-103］ | | 男性 25 名<br>女性 13 名<br>（計 38 名） | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>グリメピリド：<br>4 mg/日（4 mg /回） | 投与 A：グリメピリド朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ グリメピリド朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ グリメピリド朝食 2 時間後単回 | 5.3.3.4-4<br>参考資料 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-104］ | | 男性 61 名<br>（計 61 名） | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>ロサルタン：<br>100 mg/日（100 mg /回） | 投与 A：ロサルタン朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ ロサルタン朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ ロサルタン朝食 2 時間後単回 | 5.3.3.4-5<br>参考資料 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-105］ | | 男性 26 名<br>女性 10 名<br>（計 36 名） | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>ジルチアゼム：<br>30 mg/日（30 mg /回） | 投与 A：ジルチアゼム朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ ジルチアゼム朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ ジルチアゼム朝食 2 時間後単回 | 5.3.3.4-6<br>参考資料 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-106］ | | 男性 8 名<br>女性 27 名<br>（計 35 名） | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>クロピドグレル：<br>75 mg/日（75 mg /回） | 投与 A：クロピドグレル朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ クロピドグレル朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回<br>＋ クロピドグレル朝食 2 時間後単回 | 5.3.3.4-7<br>参考資料 |

KRX-0502：クエン酸第二鉄水和物
薬物相互作用試験は投与順序（ABC，BCA，CAB）で 3 群に分けて実施した。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1 国内試験

##### 2.7.2.2.1.1 臨床薬理試験 [GBX5-2]

鉄欠乏性貧血患者を対象として，本剤を投与した際の鉄吸収に対する食事の影響を，血清鉄を指標に検討した。試験デザインはランダム化，非盲検，投与方法は投与群 2 群・投与期 2 期の単回経口投与のクロスオーバー法とした。血清鉄濃度の変化量の推移図を図 1 に，薬物動態パラメータの記述統計量を表 3 に示した。

鉄欠乏性貧血患者 12 名を対象に，本剤 500 mg を単回経口投与した。

食直後に投与した際，本剤の投与により血清鉄濃度の上昇が認められ，投与 4.000 時間後に $C_{max}$ (250.8 ± 86.9 μg/dL) に達した後，5.270 時間の半減期で低下した。投与 24 時間後の血清鉄濃度は 28.6 ± 11.5 μg/dL であり，Baseline 値 (25.5 ± 7.4 μg/dL) 付近まで低下した。$\Delta C_{max}$ は 225.3 ± 86.2 μg/dL であり，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ は，2548.9 ± 1190.5 μg· hr/dL 及び 1883.8 ± 1126.1 μg· hr/dL であった。

空腹時に投与した際，本剤の投与により血清鉄濃度の上昇が認められ，投与 2.500 時間後に $C_{max}$ (182.4 ± 46.7 μg/dL) に達した後，5.340 時間の半減期で低下した。投与 24 時間後の血清鉄濃度は 27.9 ± 7.3 μg/dL であり，Baseline 値 (24.7 ± 5.9 μg/dL) 付近まで低下した。$\Delta C_{max}$ は 157.8 ± 48.0 μg/dL であり，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ は，1971.6 ± 658.3 μg· hr/dL 及び 1342.8 ± 654.6 μg· hr/dL であった。

本剤 500 mg を空腹時及び食直後に単回経口投与した際，いずれの投与方法においても，血清鉄濃度の上昇が認められた。

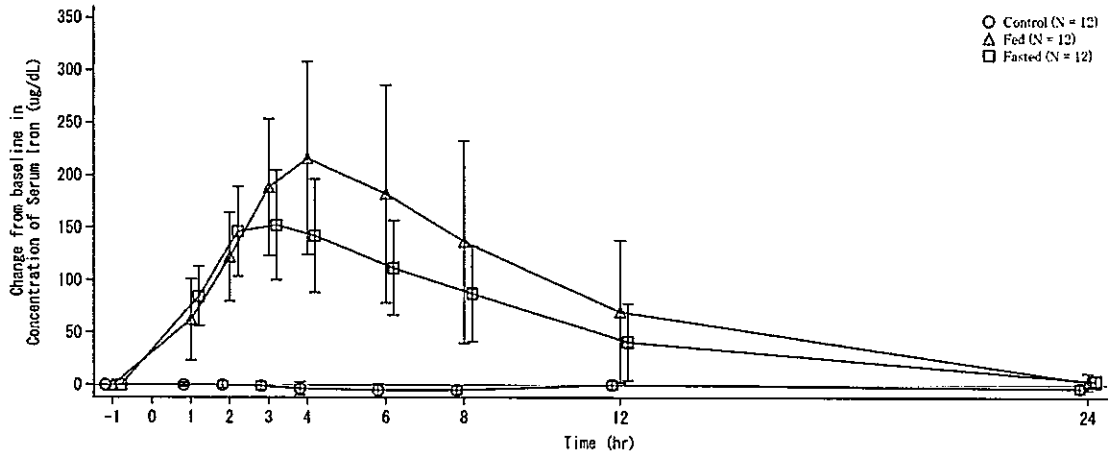



**図 1 血清鉄濃度の変化量の推移図 (GBX5-2)**

平均値±標準偏差
Fed：食直後投与，Fasted：空腹時投与，Control：未投与（食事条件は食直後投与群と同じ）
薬物動態解析対象集団
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.2-2

表 3　血清鉄の薬物動態パラメータの記述統計量（GBX5-2）

| 薬物動態パラメータ | 食直後投与群 (N = 12) | 空腹時投与群 (N = 12) | コントロール群 (N = 12) |
|---|---|---|---|
| $t_{max}$[*1]（hr） | 4.000 (2.00 - 6.00) | 2.500 (1.00 - 3.00) | 3.000 (0.00 - 24.00) |
| $t_{1/2}$（hr） | 5.270 ± 0.759[†] | 5.340 ± 2.290[‡] | --[*2] |
| $C_{max}$（μg/dL） | 250.8 ± 86.9 | 182.4 ± 46.7 | 31.6 ± 10.1 |
| $\Delta C_{max}$（μg/dL） | 225.3 ± 86.2 | 157.8 ± 48.0 | 3.4 ± 4.0 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/dL） | 2548.9 ± 1190.5 | 1971.6 ± 658.3 | 624.9 ± 198.7 |
| $\Delta AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/dL） | 1883.8 ± 1126.1 | 1342.8 ± 654.6 | −50.5 ± 63.5 |

平均値±標準偏差
[*1]：中央値（最小値 - 最大値），[*2]：算出せず，[†]：N = 6，[‡]：N = 3
薬物動態解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-5

### 2.7.2.2.2 海外試験

#### 2.7.2.2.2.1 薬物相互作用試験

##### 2.7.2.2.2.1.1 海外薬物相互作用試験（シプロフロキサシン）［KRX-0502-101］

（参考資料：CTD5.3.3.4-2）

健康成人 26 名を対象に，投与期 3 期，投与群 3 群のクロスオーバー法により，シプロフロキサシンの曝露に対する KRX-0502 の影響を評価した。本試験の詳細は CTD2.7.6.3 項に記載した。本項では，薬物動態の評価結果を以下に要約した。

食前に KRX-0502 を 2 g 投与し，食直後にシプロフロキサシン 500 mg を投与した場合，KRX-0502 非併用時に比べてシプロフロキサシンの $C_{max}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，それぞれ約 42%，約 45% 及び約 43%低下した。また，食前に KRX-0502 を 2 g 投与し，食後 2 時間後にシプロフロキサシン 500 mg を投与した場合，KRX-0502 非併用時に比べてシプロフロキサシンの $C_{max}$ は約 26%上昇し，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも約 6%上昇した。

##### 2.7.2.2.2.1.2 海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）［KRX-0502-102］

（参考資料：CTD5.3.3.4-3）

健康成人 30 名を対象に，投与期 3 期，投与群 3 群のクロスオーバー法により，ジゴキシンの曝露に対する KRX-0502 の影響を評価した。本試験の詳細は CTD2.7.6.4 項に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

食前に KRX-0502 を 2 g 投与し，食直後にジゴキシン 0.25 mg を投与した場合，KRX-0502 非併用時に比べてジゴキシンの $C_{max}$ は約 5%上昇し，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも約 3%上昇した。また，食前に KRX-0502 を 2 g 投与し，食後 2 時間後にジゴキシン 0.25 mg を投与した場合，KRX-0502 非併用時に比べてジゴキシンの $C_{max}$ は約 21%上昇し，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 14%及び約 15%低下した。

#### 2.7.2.2.2.1.3 海外薬物相互作用試験（グリメピリド） [KRX-0502-103]

（参考資料：CTD5.3.3.4-4）

健康成人35名を対象に，投与期3期，投与群3群のクロスオーバー法により，グリメピリドの曝露に対するKRX-0502の影響を評価した。本試験の詳細はCTD2.7.6.5項に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

食前にKRX-0502を2g投与し，食直後にグリメピリド4 mgを投与した場合，KRX-0502非併用時に比べてグリメピリドの$C_{max}$は約3%上昇し，$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$はいずれも約2%低下した。また，食前にKRX-0502を2g投与し，食後2時間後にグリメピリド4 mgを投与した場合，KRX-0502非併用時に比べてグリメピリドの$C_{max}$，$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$は，それぞれ約45%，約15%及び約3%上昇した。

#### 2.7.2.2.2.1.4 海外薬物相互作用試験（ロサルタン） [KRX-0502-104]

（参考資料：CTD5.3.3.4-5）

健康成人59名を対象に，投与期3期，投与群3群のクロスオーバー法により，ロサルタンの曝露に対するKRX-0502の影響を評価した。本試験の詳細はCTD2.7.6.6項に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

食前にKRX-0502を2g投与し，食直後にロサルタン100 mgを投与した場合，KRX-0502非併用時に比べてロサルタンの$C_{max}$は約7%低下し，$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$はいずれも約1%低下した。

また，食前にKRX-0502を2g投与し，食後2時間後にロサルタン100 mgを投与した場合，非併用時に比べてロサルタンの$C_{max}$は約18%上昇し，$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$は，それぞれ約6%及び約7%低下した。

#### 2.7.2.2.2.1.5 海外薬物相互作用試験（ジルチアゼム） [KRX-0502-105]

（参考資料：CTD5.3.3.4-6）

健康成人36名を対象に，投与期3期，投与群3群のクロスオーバー法により，ジルチアゼムの曝露に対するKRX-0502の影響を評価した。本試験の詳細はCTD2.7.6.7項に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

食前にKRX-0502を2g投与し，食直後にジルチアゼム30 mgを投与した場合，KRX-0502非併用時に比べてジルチアゼムの$C_{max}$は約2%低下し，$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$は同程度であった。

また，食前にKRX-0502を2 g投与し，食後2時間後にジルチアゼム30 mgを投与した場合，KRX-0502非併用時に比べてジルチアゼムの$C_{max}$は約6%低下し，$AUC_{0-t}$及び$AUC_{0-inf}$はそれぞれ約11%及び約10%低下した。

#### 2.7.2.2.2.1.6 海外薬物相互作用試験（クロピドグレル） [KRX-0502-106]

（参考資料：CTD5.3.3.4-7）

健康成人35名を対象に，投与期3期，投与群3群のクロスオーバー法により，クロピドグレルの曝露に対するKRX-0502の影響を評価した。本試験の詳細はCTD2.7.6.8項に記載した。以下に，薬物動態の評価結果を要約した。

食前に KRX-0502 を 2 g 投与し，食直後にクロピドグレル 75 mg を投与した場合，KRX-0502 非併用時に比べてクロピドグレルの $C_{max}$ は約 3%上昇し，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ はいずれも約 2%上昇した。また，食前に KRX-0502 を 2 g 投与し，食後 2 時間後にクロピドグレル 75 mg を投与した場合，KRX-0502 非併用時に比べてクロピドグレルの $C_{max}$ は約 62%上昇し，$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ はいずれも約 19%上昇した。

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1 薬物相互作用

本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤 KRX-0502 との薬物相互作用を検討した海外の臨床試験 6 試験の結果（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$）を付表 1 にまとめた。

海外薬物相互作用試験［KRX-0502-101］で，KRX-0502 を食前に投与し，シプロフロキサシンを食直後に併用した場合，KRX-0502 非併用時に比べて，シプロフロキサシンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ はそれぞれ約 42%及び約 43%低下したことから，KRX-0502 とシプロフロキサシンの間に薬物相互作用が認められた。シプロフロキサシンはキノロン系抗菌剤であり，本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄と結合する可能性があると考えられた。

海外薬物相互作用試験［KRX-0502-102，KRX-0502-103，KRX-0502-104，KRX-0502-105，KRX-0502-106］で，KRX-0502 を食前に投与し，ジゴキシン，グリメピリド，ロサルタン，ジルチアゼム及びクロピドグレルの各薬剤を食直後に併用した場合，KRX-0502 非併用時と比べて，各薬剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ に大きな変動はなかった。一方，KRX-0502 を食前に投与し，各薬剤を食後 2 時間後に併用した場合，KRX-0502 非投与時と比べて，$C_{max}$ についてはジゴキシンで約 21%，グリメピリドで約 45%，ロサルタンで約 18%，クロピドグレルで約 62%上昇し，$AUC_{0-inf}$ についてはジゴキシンで約 15%低下し，クロピドグレルで約 19%上昇した。このことから，ジゴキシン，グリメピリド，ロサルタン及びクロピドグレルを本剤の投与約 2 時間後に併用した場合，各薬剤の血漿中濃度が変化する可能性が考えられた。しかしながら，これらの各薬剤が本邦において食間投与されることは一般的ではないこと，本剤は食直後に投与されることから，海外薬物相互作用試験で認められた各試験薬剤の血中濃度の軽度な変化に関する臨床的意義は低いと考えられた。

### 2.7.2.4 特別な試験

該当なし

## 2.7.2.5 付録

### 付表 1 海外の薬物相互作用試験の結果（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）

| 試験番号 | 試験薬剤 | | 試験薬剤投与時の単独投与時の曝露量に対する幾何平均値の比（90%信頼区間 下限 - 上限） | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 食直後併用時（KRX-0502 と同時服用） | 食後 2 時間後併用時 |
| KRX-0502-101 | シプロフロキサシン | $C_{max}$ (ng/mL) | 58.47 (50.93 - 67.12) | 125.93 (109.70 - 144.57) |
| | | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr /mL) | 57.50 (50.93 - 64.91) | 106.21 (94.08 - 119.90) |
| KRX-0502-102 | ジゴキシン | $C_{max}$ (pg/mL) | 105.46 (91.47 - 121.59) | 120.93 (104.88 - 139.43) |
| | | $AUC_{0\text{-}inf}$ (pg·hr /mL) | 102.94 (94.67 - 111.93) | 85.21 (78.37 - 92.66) |
| KRX-0502-103 | グリメピリド | $C_{max}$ (ng/mL) | 103.14 (87.67 - 121.33) | 145.27 (123.49 - 170.90) |
| | | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr /mL) | 97.88 (93.96 - 101.97) | 102.93 (98.81 - 107.23) |
| KRX-0502-104 | ロサルタン | $C_{max}$ (ng/mL) | 93.08 (82.89 - 104.53) | 118.09 (105.15 - 132.61) |
| | | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr /mL) | 99.10 (94.93 - 103.45) | 93.37 (89.42 - 97.49) |
| KRX-0502-105 | ジルチアゼム | $C_{max}$ (ng/mL) | 98.01 (90.60 - 106.04) | 93.70 (86.61 - 101.37) |
| | | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr /mL) | 100.18 (94.25 - 106.49) | 90.03 (84.70 - 95.70) |
| KRX-0502-106 | クロピドグレル | $C_{max}$ (ng/mL) | 103.03 (90.55 - 117.24) | 162.38 (142.71 - 184.76) |
| | | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr /mL) | 102.43 (94.92 - 110.55) | 119.15 (110.50 - 128.48) |

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.3-2，表 2.7.6.3-3，表 2.7.6.4-2，表 2.7.6.4-3，表 2.7.6.5-2，表 2.7.6.5-3，表 2.7.6.6-2，表 2.7.6.6-3，表 2.7.6.7-2，表 2.7.6.7-3，表 2.7.6.8-2，表 2.7.6.8-3

# リオナ錠 250mg
# －鉄欠乏性貧血－

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.3 臨床的有効性

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3

2.7.3 臨床的有効性 ..... 4

2.7.3.1 背景及び概観 ..... 4

2.7.3.1.1 試験デザイン ..... 4

2.7.3.1.2 選択基準及び除外基準 ..... 7

2.7.3.1.3 解析対象集団 ..... 7

2.7.3.1.4 有効性評価項目 ..... 8

2.7.3.1.5 解析手法 ..... 8

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 9

2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験の用量反応試験［GBB2-1］ ..... 9

2.7.3.2.2 第 III 相臨床試験の比較試験［GBB4-1］ ..... 9

2.7.3.2.3 第 III 相臨床試験の一般臨床試験［GBB4-2］ ..... 10

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 11

2.7.3.3.1 試験対象集団 ..... 11

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 12

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 28

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 ..... 30

2.7.3.4.1 用法及び用量（案）の設定根拠 ..... 31

2.7.3.4.2 用法 ..... 31

2.7.3.4.3 用量 ..... 31

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 32

2.7.3.6 付録 ..... 33

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| CI | Confidence interval，信頼区間 |
| CKD | Chronic kidney disease，慢性腎臓病 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate，推算糸球体濾過量 |
| eGFRcre | eGFR based on serum creatinine，血清クレアチニン値より算出した eGFR |
| EOT | End of treatment，投与終了時，又は最終投与時 |
| FAS | Full analysis set，最大の解析対象集団 |
| F-up | Week 0 の 9 週後 |
| Hb | Hemoglobin，ヘモグロビン |
| MCHC | Mean corpuscular hemoglobin concentration，平均赤血球血色素濃度 |
| MCV | Mean corpuscular volume，平均赤血球容積 |
| mITT | Modified Intention-to-treat，部分修正された治療意図の原理による解析 |
| MMRM | Mixed Models for Repeated Measure，繰り返し測定値に関する混合効果モデル |
| Na | Sodium，ナトリウム |
| PPS | Per protocol set，治験実施計画書に適合した対象集団 |
| RDW | Red cell distribution width，赤血球体積分布幅 |
| Scr Visit | Starting day of screening，観察開始日 |
| SD | Standard deviation，標準偏差 |
| sTfR | Soluble transferrin receptor，可溶性トランスフェリン受容体 |
| TIBC | Total iron-binding capacity，総鉄結合能 |
| TSAT | Transferrin saturation，トランスフェリン飽和度 |
| Week 0 | The day before the start of administration of investigational product，治験薬投与開始前日 |
| Week X | X week after Week 0，Week 0 の X 週後 |
| WHO | World Health Organization，世界保健機関 |

## 2.7.3 臨床的有効性

### 2.7.3.1 背景及び概観

鉄欠乏性貧血患者を対象として国内で実施した用量反応試験［GBB2-1］（以下，GBB2-1 試験），比較試験［GBB4-1］（以下，GBB4-1 試験）及び一般臨床試験［GBB4-2］（以下，GBB4-2 試験）の 3 試験の成績に基づいて本剤の有効性を評価した。

#### 2.7.3.1.1 試験デザイン

本剤の有効性評価の対象とした 3 試験の試験計画の概要を表 1 に示した。いずれも鉄欠乏性貧血患者を対象に実施した。

GBB2-1 試験では，プラセボを対照としたランダム割付，二重盲検群間比較法により，本剤を 250 mg，500 mg，1000 mg，1500 mg/日で，7 週間食直後に経口投与した際の用量反応性を評価した。また，参照薬として既存の経口鉄剤であるクエン酸第一鉄ナトリウム錠を非盲検下にて投与し，本剤の臨床的有用性を探索的に検討した。

GBB4-1 試験では，クエン酸第一鉄ナトリウム錠を対照薬としたランダム割付，二重盲検群間比較法により，本剤を 1 回 500 mg の投与量で 1 日 1 回又は 2 回，7 週間食直後に経口投与した際の Hb 値の変化量について，非劣性を検証した。また，「鉄剤の適正使用による貧血治療指針」[2]（以下，貧血治療指針）に基づいて設定した Hb 値の目標値への各観察日の累積到達率を，重要な副次評価項目とした。

経口鉄剤は貧血改善後も鉄欠乏の改善を目的として継続投与される。また，一般内科，婦人科に加え，腎臓内科で診療を受ける鉄欠乏性貧血患者も本剤の製造販売承認後の投与対象患者になると想定している。このため，CKD を合併する患者を含む鉄欠乏性貧血患者を対象に，本剤の貧血改善後の鉄補充効果の検討を目的に，ランダム割付，非盲検，非対照の GBB4-2 試験を実施した。GBB4-2 試験では，本剤を 1 回 500 mg の投与量で 1 日 1 回又は 2 回，最長 24 週間食直後に経口投与した際の血清フェリチン値及びその変化量を主要評価項目として評価した。なお，投与 8 週以降に治験担当医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断した場合は，効果十分として治験薬の投与を終了することとした。効果十分を判定するにあたり，貧血治療指針[2]及び「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（2015 年版）」[3]（以下，腎性貧血ガイドライン）を参考に，以下の目安を設定した。

- CKD を合併しない場合，血清フェリチン値が 25.0 ng/mL 以上
- CKD を合併する場合，血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 以上

表 1　有効性評価の対象とした臨床試験の計画概要

| 試験名 | 用量反応試験<br>[GBB2-1] | 比較試験<br>[GBB4-1] | 一般臨床試験<br>[GBB4-2] |
|---|---|---|---|
| 試験デザイン | 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較<br>（クエン酸第一鉄 Na 群は非盲検） | 多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較 | 多施設共同，ランダム化，非盲検，非対照 |
| 目標被験者数 | 本剤 250 mg 群，500 mg 群，1000 mg 群，1500 mg 群，プラセボ群，クエン酸第一鉄 Na 群（参照群）の各群 20 名<br>合計 120 名 | 本剤 500 mg 群，1000 mg 群，クエン酸第一鉄 Na 群の各群 160 名<br>合計 480 名 | 本剤 500 mg 群，1000 mg 群の各群 35 名<br>合計 70 名 |
| 対象 | 鉄欠乏性貧血患者 | | |
| 主要評価項目 | 投与終了時における Week 0 からの Hb 値の変化量 | Week 7 の Baseline からの Hb 値の変化量 | 血清フェリチン値及び Baseline からの変化量の推移 |
| 重要な副次評価項目 | -- | 各観察日の Hb 値の目標値への累積到達率<br>（目標値は 20 歳以上 80 歳未満の女性：12.0 g/dL 以上，20 歳以上 80 歳未満の男性：13.0 g/dL 以上，80 歳以上の男女：11.0 g/dL 以上） | -- |
| 副次評価項目 | (1)各観察日における赤血球関連検査値及び Week 0 からの変化量<br>(2)各観察日における鉄関連検査値及び Week 0 からの変化量<br>(3)各観察日における Hb 値の目標値（女性；12.0 g/dL 以上，男性；13.0 g/dL 以上）への到達率<br>(4)各観察日における Week 0 からの Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上の達成率及び 2.0 g/dL 以上の達成率<br>(5)Week 0 から各観察日までの Hb 値の 1 日平均変化量 | (1)各観察日の赤血球関連検査値及び Baseline からの変化量<br>(2)各観察日の鉄関連検査値及び Baseline からの変化量<br>(3)各観察日の Baseline からの Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上の累積達成率及び 2.0 g/dL 以上の累積達成率 | (1)各観察日の赤血球関連検査値及び Baseline からの変化量<br>(2)各観察日の鉄関連検査値及び Baseline からの変化量（血清フェリチン値を除く） |
| 選択基準 | 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 65 歳未満の外来通院が可能な日本人患者 | 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の外来通院が可能な日本人患者 | |
| | Scr Visit 及び Week 0 の Hb 値がともに 7.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 g/dL 以下の患者 | | 前観察期間において測定された Hb 値について，以下の基準のいずれかを満たす患者<br>a) Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の Hb 値がいずれも 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 g/dL 以下の患者<br>b) Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Scr Visit 3 の Hb 値がいずれも 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，Scr Visit 2 及び Scr Visit 3 の Hb 値の差が 1.0 g/dL 以下の患者 |
| | Scr Visit の TIBC が 360 μg/dL 以上あるいは血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満の患者 | | Scr Visit 1 の血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満の患者。ただし，CKD を合併する場合，Scr Visit 1 の eGFRcre が 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満かつ血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 未満の患者 |

--：該当なし

表 1　有効性評価の対象とした臨床試験の計画概要（続き）

| 試験名 | 用量反応試験<br>[GBB2-1] | 比較試験<br>[GBB4-1] | 一般臨床試験<br>[GBB4-2] |
|---|---|---|---|
| 主な除外基準 | 鉄欠乏以外が主たる原因である貧血を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 | | |
| | Scr Visit の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者 | | Scr Visit 1 の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満若しくは 4.5 mg/dL 以上の患者 |
| | 閉経前の女性患者の場合，Week 0 前直近 2 回の月経周期のいずれかが 25 日以上 35 日以下ではない患者 | 閉経前の女性患者の場合，Week 0 前直近 2 回の月経周期のいずれかが 25 日以上 38 日以下ではない患者 | -- |
| | 肝機能障害を有する患者（Scr Visit の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上など），又は C 型慢性肝炎を合併する患者 | | |
| | 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患（慢性胃炎は除く）を合併する患者 | | |
| | 発作性夜間血色素尿症を合併する患者 | | |
| | 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者 | | |
| | Scr Visit 前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者 | Scr Visit 前 4 週以内に経口鉄剤あるいは静注鉄剤の投与を受けた患者 | Scr Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤，静注鉄剤あるいは鉄含有高リン血症治療薬の投与を受けた患者 |
| | 女性患者の場合：妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者，あるいは同意取得から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった妊娠可能な患者<br>男性患者の場合：治験薬投与開始後から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった患者 | | |
| 投与量<br>投与方法 | 本剤（クエン酸第二鉄として）：<br>250 mg/日，500 mg/日，1000 mg/日，1500 mg/日，プラセボ<br>1 日 3 回，食直後経口投与，1 回 2 錠<br>参照薬（クエン酸第一鉄 Na を鉄として）：<br>100 mg/日<br>1 日 1 回，食後経口投与 | 本剤（クエン酸第二鉄として）：<br>500 mg/日：1 日 2 回，食直後経口投与，1 回 2 錠<br>1000 mg/日：1 日 2 回，食直後経口投与，1 回 2 錠<br>対照薬（クエン酸第一鉄 Na を鉄として）：<br>100 mg/日<br>1 日 1 回，食後経口投与 | 本剤（クエン酸第二鉄として）：<br>500 mg/日：<br>1 日 1 回，食直後経口投与，1 回 2 錠<br>1000 mg/日：<br>1 日 2 回，食直後経口投与，1 回 2 錠 |
| 投与期間 | 7 週間 | | 最長 24 週間 |
| CTD 番号 | 5.3.5.1-1 | 5.3.5.1-2 | 5.3.5.2-1 |

--：該当なし

#### 2.7.3.1.2 選択基準及び除外基準

各試験の選択基準及び主な除外基準を表 1 に示した。

貧血治療指針[2]では，Hb 値の正常値を成人男性 13 g/dL 以上，成人女性 12 g/dL 以上としており，WHO の基準[4]でも同様の値が示されている。また，WHO の基準では「貧血」の重症度についても定められており，中等度以上の「貧血」を男女ともに 11.0 g/dL 未満としている。一方で，「血液製剤の使用指針」[5]で，鉄欠乏やビタミン $B_{12}$ 欠乏等による貧血に対しては貧血が高度であっても生命の維持に支障をきたすおそれがある場合以外は原則として輸血を行わないとされているが，その他の要因による慢性貧血に対して輸血を行う目安として Hb 値 7.0 g/dL が設定されている。以上を踏まえ，GBB2-1 試験及び GBB4-1 試験では，被験者の安全性を確保したうえで有効性を適切に評価するため，Hb 値が 7.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の患者を対象とした。また，GBB4-2 試験では，CKD を合併する患者が含まれることを考慮し，WHO の基準において重症の「貧血」と定められている Hb 値 8.0 g/dL 未満の患者を除き，被験者の安全性を確保したうえで有効性を適切に評価するため，Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の患者を対象とした。

貧血治療指針[2]では，「鉄欠乏状態」の診断基準として，TIBC が 360 μg/dL 以上あるいは血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満と定めている。これらを踏まえ，有効性を適切に評価するため，GBB2-1 試験及び GBB4-1 試験では，TIBC が 360 μg/dL 以上あるいは血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満の患者を対象として選択基準を設定した。一方，GBB4-2 試験でも，血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満の患者を対象としたが，CKD を合併する場合は血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 未満の患者を対象とした。CKD を合併する患者の血清フェリチン値に関する選択基準の設定にあたっては，鉄補充療法を開始する「絶対的鉄欠乏状態」の血清フェリチン値の基準を 50 ng/mL 未満とする腎性貧血ガイドライン[3]を参考とした。

#### 2.7.3.1.3 解析対象集団

GBB2-1 試験では，最大の解析集団（Full Analysis Set［FAS］）を主たる有効性解析対象集団に設定し，治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set［PPS］）に対する感度分析も実施した。GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験では，modified Intention-to-treat（mITT）を主たる有効性解析対象集団に設定し，PPS に対する解析も実施した。

【GBB2-1 試験】

FAS：

治験薬が 1 週間以上投与され，投与開始日より 1 週間以降（中止時検査を含む）の有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

PPS：

治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，有効性評価に関して Week 7 の評価（Week 7 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

【GBB4-1 試験】

mITT：治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

PPS：mITT のうち，以下を除く症例

- Week 7 又は中止時までの治験薬の服薬率が 75%未満の症例
- 有効性評価に影響を及ぼす，治験実施計画書からの逸脱が認められた症例

【GBB4-2 試験】

mITT：治験薬が投与された後，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例

PPS：mITT のうち，以下を除く症例

- Week 24 又は中止時までの治験薬の服薬率が 75%未満の症例
- 有効性評価に影響を及ぼす，治験実施計画書からの逸脱が認められた症例

### 2.7.3.1.4 有効性評価項目

GBB2-1 試験では，本剤の貧血改善効果の用量反応性を検討するため，投与終了時（EOT）の Week 0 からの Hb 値の変化量を主要評価項目として設定した。また，本剤の有効性を検討するために有用な指標と考えられる赤血球関連検査値及び鉄関連検査値の各観察日の実測値及び Week 0 からの変化量，貧血治療指針[2]に基づいて設定した Hb 値の目標値（女性：12.0 g/dL 以上，男性：13.0 g/dL 以上）への到達率，Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上の達成率及び 2.0 g/dL 以上の達成率，Hb 値の 1 日平均変化量を副次評価項目として設定した。

GBB4-1 試験では，Week 7 の Baseline からの Hb 値の変化量を主要評価項目として設定した。また，Hb 値の目標値（20 歳以上 80 歳未満の女性：12.0 g/dL 以上，20 歳以上 80 歳未満の男性：13.0 g/dL 以上，80 歳以上の男女：11.0 g/dL 以上）への各観察日の累積到達率を，重要な副次評価項目として設定した。加えて，本剤の有効性を検討するために有用な指標と考えられる Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上の累積達成率及び 2.0 g/dL 以上の累積達成率，赤血球関連検査値及び鉄関連検査値の各観察日の実測値及び Baseline からの変化量を副次評価項目として設定した。

GBB4-2 試験では，貧血治療指針[2]で貯蔵鉄欠乏の診断指標として最も重要とされている血清フェリチン値の各観察日及び最終投与時（EOT）の実測値及び Baseline からの変化量を主要評価項目とした。また，本剤の鉄補充療法としての有効性を検討するために有用な指標と考えられる赤血球関連検査値及び鉄関連検査値の各観察日の実測値及び Baseline からの変化量を副次評価項目として設定した。

### 2.7.3.1.5 解析手法

GBB2-1 試験では，主要評価項目の主要解析として各投与群の EOT（Week 7 又は中止時）における Hb 値の変化量を用いた Williams 検定（有意水準片側 2.5%）を行った。

GBB4-1 試験では，主要評価項目である Week 7 での Hb 値の変化量を主要解析として，Mixed Models for Repeated Measure（MMRM）を用いて，投与群間差の最小二乗平均値及び 95% CI を算出した。最小二乗平均値の投与群間差（本剤の各投与群 − クエン酸第一鉄 Na 群）の 95% CI の下限が非劣性マージンである−1.00 g/dL を上回る場合，クエン酸第一鉄 Na 群に対する本剤の各投与

群の非劣性が検証されたと判断した。ただし，固定順序法に従い，クエン酸第一鉄 Na 群に対する 1000 mg 群の非劣性が検証された場合（Step 1）のみ，500 mg 群の非劣性を確認（Step 2）とした。

GBB4-2 試験では有効性評価の統計的判断は行わなかった。主要評価項目の主要解析として，投与群別に Baseline，各観察日及び EOT（Week 24 又は中止時）の血清フェリチン値及び Baseline からの変化量の記述統計量を算出した。

有効性調査項目の Baseline 値は，GBB2-1 試験では治験薬投与開始前かつ Week 0 に最も近い時点で測定された検査値，GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験では治験薬投与開始前かつ Day −1 に最も近い時点で測定された検査値と定義した。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験の用量反応試験［GBB2-1］

鉄欠乏性貧血患者を対象として，プラセボを対照としたランダム割付二重盲検群間比較試験にて，本剤の用量反応性及び安全性を検討した。また，参照群としてクエン酸第一鉄 Na 群を設定し，本剤の有効性及び安全性について臨床的有用性を探索的に検討した。本試験の詳細は CTD2.7.6.9 項に記載した。主たる解析対象集団である FAS での有効性の評価結果を以下に要約した。

主要評価項目である EOT（Week 7 又は中止時）における Week 0 からの Hb 値の変化量は，プラセボ群で−0.18 g/dL, 250 mg 群で 2.21 g/dL, 500 mg 群で 2.80 g/dL, 1000 mg 群で 3.12 g/dL, 1500 mg 群で 3.46 g/dL であった。Hb 値の変化量は，本剤 250 mg 以上の投与群でプラセボ群に対して有意に大きく（Williams 検定結果：いずれの投与群も $p < 0.0001$），投与量の増加に伴う Hb 値の上昇が認められた。なお，クエン酸第一鉄 Na 群の EOT の Hb 値の変化量は 3.21 g/dL であった。

また，本剤の各投与群の赤血球関連検査値及び鉄関連検査値の推移より，本剤の投与に伴う貧血状態及び鉄欠乏状態の改善が認められた。

#### 2.7.3.2.2 第 III 相臨床試験の比較試験［GBB4-1］

鉄欠乏性貧血患者を対象として，クエン酸第一鉄ナトリウム錠を対照薬に設定し，ランダム割付二重盲検群間比較法により，本剤の有効性及び安全性を検討した。本試験の詳細は CTD2.7.6.10 項に記載した。主たる解析対象集団である mITT での有効性の評価結果を以下に要約した。

主要評価項目である Week 7 の Baseline からの Hb 値の変化量について，算出された最小二乗平均値の投与群間差（本剤の各投与群 − クエン酸第一鉄 Na 群）が 500 mg 群で−0.36 g/dL（95% CI：−0.55～−0.18 g/dL），1000 mg 群で 0.18 g/dL（95% CI：−0.01～0.37 g/dL）であり，いずれの投与群間差でも 95% CI の下限が非劣性マージンとして設定した−1.00 g/dL を上回り，クエン酸第一鉄 Na 群に対する 500 mg 群及び 1000 mg 群の非劣性が検証された。

重要な副次評価項目である各観察日の Hb 値の目標値への累積到達率について，クエン酸第一鉄 Na 群に対する本剤の各投与群のオッズ比及びその 95% CI は，Week 3 では 500 mg 群及び 1000 mg 群でそれぞれ 0.50（95% CI：0.32～0.76）及び 1.83（95% CI：1.27～2.62），Week 7 では 0.46（95% CI：0.35～0.61）及び 1.80（95% CI：1.33～2.43）であった。Hb 値の目標値への累積到達率は，1000 mg 群で最も高く，次いでクエン酸第一鉄 Na 群，500 mg 群の順であった。

また，本剤の各投与群の赤血球関連検査値及び鉄関連検査値の推移より，本剤の投与に伴う貧

血状態及び鉄欠乏状態の改善が認められた。

#### 2.7.3.2.3 第 III 相臨床試験の一般臨床試験 [GBB4-2]

CKD を合併する患者を含む鉄欠乏性貧血患者を対象として，本剤 500 mg/日及び 1000 mg/日を最長で 24 週間投与した際の鉄補充効果を，非盲検，非対照試験により検討した。本試験の詳細は CTD2.7.6.11 項に記載した。主たる解析対象集団である mITT での有効性の評価結果を以下に要約した。

主要評価項目である血清フェリチン値はいずれの投与群でも上昇した。Baseline 及び EOT (Week 24 又は中止時) での血清フェリチン値の平均値は, 500 mg 群で 12.00 ng/mL 及び 41.64 ng/mL, 1000 mg 群で 11.14 ng/mL 及び 50.81 ng/mL であった。EOT での Baseline からの血清フェリチン値の変化量の平均値は，500 mg 群及び 1000 mg 群で 29.65 ng/mL 及び 39.68 ng/mL であった。

鉄補充効果判定について，Week 24 までに治験担当医師が「効果十分」と判定した被験者の割合は，500 mg 群及び 1000 mg 群で 82.9%及び 77.8%であった。

Hb 値はいずれの投与群でも上昇した。Baseline 及び EOT での Hb 値の平均値は，500 mg 群で 9.84 g/dL 及び 12.22 g/dL，1000 mg 群で 9.86 g/dL 及び 12.33 g/dL であった。EOT での Baseline からの Hb 値の変化量の平均値は，500 mg 群及び 1000 mg 群で 2.38 g/dL 及び 2.47 g/dL であった。

その他の赤血球関連検査値及び鉄関連検査値の推移からも，貧血状態及び鉄欠乏状態の改善が認められた。

以上より, CKD を合併する患者を含む鉄欠乏性貧血患者を対象に, 本剤 500 mg/日及び 1000 mg/日を最長 24 週間投与した際の，貧血改善後の鉄補充効果が認められた。

### 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 人口統計学的特性及び基準値の特性

有効性評価の対象とした国内臨床試験 3 試験の FAS 又は mITT の被験者背景を付表 1 及び付表 2 に，Hb 値及び血清フェリチン値の Baseline 値を付表 3 に示した。

被験者の大部分は女性であり，GBB2-1 試験で 99.3%(144/145 名)，GBB4-1 試験で 99.8%(516/517 名)，GBB4-2 試験で 84.9%（62/73 名）が女性であった。また，これらの女性のほとんどが閉経前であり，閉経前女性は GBB2-1 試験で 100.0%（144/144 名），GBB4-1 試験で 99.0%（511/516 名），GBB4-2 試験で 59.7%（37/62 名）であった。年齢の平均値は，GBB2-1 試験で 41.7 歳，GBB4-1 試験で 40.7 歳，GBB4-2 試験で 60.1 歳，年齢の範囲は GBB2-1 試験で 20～52 歳，GBB4-1 試験で 20～66 歳，GBB4-2 試験で 27～91 歳であった。体重の平均値は，GBB2-1 試験で 56.01 kg，GBB4-1 試験で 55.75 kg，GBB4-2 試験で 57.68 kg であった。

鉄欠乏性貧血の原疾患は，主に性器出血を伴う婦人科疾患（子宮筋腫，子宮内膜症，子宮腺筋症等）であった。

Hb 値の Baseline の平均値は，GBB2-1 試験で 9.32 g/dL，GBB4-1 試験で 9.24 g/dL であった。CKD を合併する患者を含む GBB4-2 試験の Baseline の Hb 値の平均値は，500 mg 群で 9.84 g/dL，1000 mg 群で 9.86 g/dL であった。

血清フェリチン値の Baseline の平均値は，GBB2-1 試験で 4.71 ng/mL，GBB4-1 試験で 4.32 ng/mL であった。CKD を合併する患者を含む GBB4-2 試験の Baseline の血清フェリチン値の平均値は，500 mg 群で 12.00 ng/mL，1000 mg 群で 11.14 ng/mL であった。

##### 2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

鉄欠乏性貧血患者は，閉経前の女性が最も多く，次いで閉経後の成人女性であり，成人男性は少ない[6, 7]。また，鉄欠乏性貧血の主な原因疾患は女性の性器出血である[6]。本剤の有効性評価の対象とした国内臨床試験 3 試験では，鉄欠乏性貧血の原因として最大の割合を占める性器出血を伴う閉経前女性が多く組み入れられており（CTD2.7.3.3.1.1 項参照），本剤の有効性評価の対象とした集団は製造販売後に本剤の使用が想定される鉄欠乏性貧血の患者集団をおおむね反映していると考えられた。

##### 2.7.3.3.1.3 投与中止例，治験中止例

GBB2-1 試験では，治験薬の投与を開始した 146 名中 3 名が中止した。500 mg 群 22 名中 1 名が「有害事象の発現」による投与中止，1000 mg 群 24 名中 1 名が「被験者からの申し出」による投与中止，プラセボ群 26 名中 1 名が「Week 7 の Hb 値が 6.0 g/dL 未満の値を示したこと」による投与終了後の観察中止であった（CTD2.7.6 図 2.7.6.9-1 参照）。

GBB4-1 試験では，治験薬の投与を開始した 518 名中 10 名が中止した。500 mg 群 174 名中 1 名が「有害事象の発現」による投与中止，1000 mg 群 172 名中 4 名が「有害事象の発現」による投

与中止であった。また，クエン酸第一鉄Na群172名中3名が「有害事象の発現」による投与中止，2名が「対象として不適」による投与中止であった（CTD2.7.6図2.7.6.10-1参照）。

GBB4-2試験では，治験薬の投与を開始した73名中47名が中止した。500 mg群36名中20名，1000 mg群37名中21名の合計41名が「効果十分」のため，Week 24より前に投与を中止した。一方，500 mg群36名中2名が「有害事象の発現」により，1名が「効果不十分」による投与中止であった。1000 mg群37名中1名が「有害事象の発現」により，2名が「医師判断」による投与中止であった（CTD2.7.6図2.7.6.11-1参照）。

#### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性評価の対象とした国内臨床試験3試験（GBB2-1試験，GBB4-1試験，GBB4-2試験）のHb値，血清フェリチン値，その他の鉄関連検査値，その他の赤血球関連検査値の結果から比較検討を行った。

##### 2.7.3.3.2.1 Hb値

###### 2.7.3.3.2.1.1 Hb値の推移

国内臨床試験3試験のHb値の実測値及び変化量を表 2に，各試験のHb値の実測値の推移図を図 1，図 2及び図 3にそれぞれ示した。

Hb値は，国内臨床試験3試験の本剤のいずれの投与群でも上昇した。

表 2　国内臨床試験 3 試験の Hb 値の実測値及び変化量

| 計画書番号(解析対象集団) | 投与群 | 記述統計量 | Hb 値 (g/dL) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 検査値 | | | | 変化量 |
| | | | Baseline | Week 3*1 又は Week 4*2 | Week 7*1 又は Week 8*2 | EOT | EOT*3 又は Week7*4 |
| GBB2-1 (FAS) | プラセボ (N = 26) | 例数 | 26 | 26 | 25 | 26 | 26 |
| | | Mean ± SD | 9.20 ± 1.03 | 9.29 ± 0.93 | 9.16 ± 1.07 | 9.01 ± 1.28 | −0.18 ± 1.28 |
| | 250 mg (N = 22) | 例数 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | | Mean ± SD | 9.45 ± 0.93 | 10.61 ± 0.96 | 11.66 ± 0.94 | 11.66 ± 0.94 | 2.21 ± 0.94 |
| | 500 mg (N = 21) | 例数 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | | Mean ± SD | 8.96 ± 0.97 | 10.38 ± 0.92 | 11.76 ± 1.03 | 11.76 ± 1.03 | 2.80 ± 1.05 |
| | 1000 mg (N = 24) | 例数 | 24 | 24 | 23 | 24 | 24 |
| | | Mean ± SD | 9.68 ± 0.87 | 11.77 ± 0.89 | 12.82 ± 0.80 | 12.80 ± 0.79 | 3.12 ± 0.95 |
| | 1500 mg (N = 25) | 例数 | 25 | 24 | 25 | 25 | 25 |
| | | Mean ± SD | 9.38 ± 1.14 | 11.58 ± 1.10 | 12.84 ± 1.25 | 12.84 ± 1.25 | 3.46 ± 1.42 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 27) | 例数 | 27 | 27 | 27 | 27 | 27 |
| | | Mean ± SD | 9.21 ± 0.89 | 11.03 ± 0.94 | 12.42 ± 0.92 | 12.42 ± 0.92 | 3.21 ± 1.02 |
| GBB4-1 (mITT) | 500 mg (N = 174) | 例数 | 174 | 173 | 173 | -- | 173 |
| | | Mean ± SD | 9.25 ± 0.92 | 10.76 ± 0.84 | 11.99 ± 0.90 | -- | 2.75 ± 1.05 |
| | 1000 mg (N = 172) | 例数 | 172 | 170 | 168 | -- | 168 |
| | | Mean ± SD | 9.24 ± 0.89 | 11.32 ± 0.87 | 12.55 ± 0.95 | -- | 3.29 ± 1.16 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 171) | 例数 | 171 | 167 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 9.24 ± 0.87 | 11.11 ± 0.82 | 12.35 ± 0.85 | -- | 3.12 ± 1.04 |
| GBB4-2 (mITT) | 500 mg (N = 36) | 例数 | 36 | 36 | 35 | 36 | 36 |
| | | Mean ± SD | 9.84 ± 0.82 | 11.05 ± 0.72 | 11.86 ± 0.90 | 12.22 ± 1.10 | 2.38 ± 1.50 |
| | 1000 mg (N = 37) | 例数 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| | | Mean ± SD | 9.86 ± 0.73 | 11.25 ± 1.09 | 12.09 ± 1.25 | 12.33 ± 1.57 | 2.47 ± 1.97 |

*1：GBB2-1 及び GBB4-1，*2：GBB4-2，*3：GBB2-1 及び GBB4-2，*4：GBB4-1
投与期間：GBB2-1 及び GBB4-1 は 7 週間，GBB4-2 は最長 24 週間
EOT：GBB2-1 は Week 7 又は中止時，GBB4-2 は Week 24 又は中止時
--：算出せず
GBB2-1 のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-4，表 2.7.6.9-8，表 2.7.6.10-9，表 2.7.6.10-10，表 2.7.6.11-6，表 2.7.6.11-7

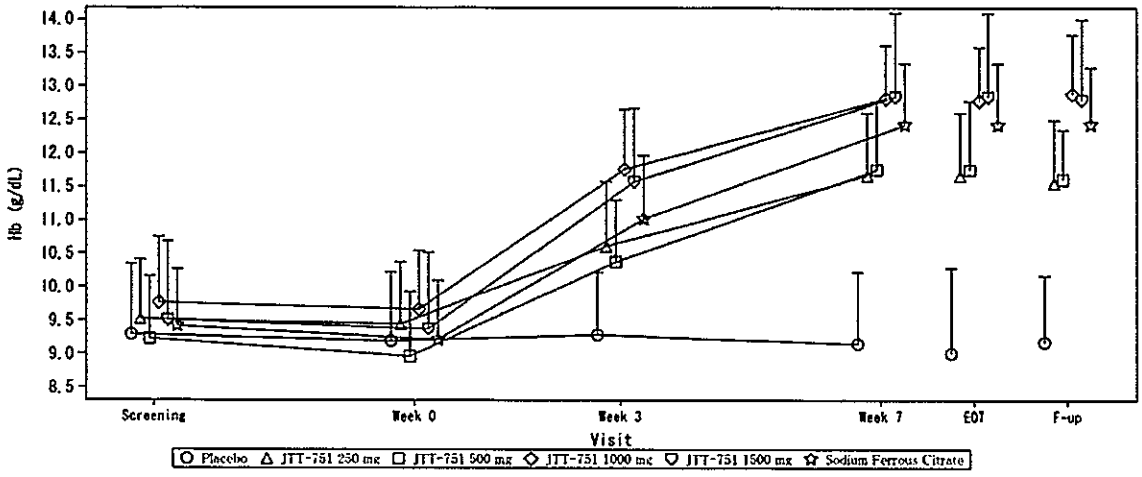



**図 1 Hb 値の実測値の推移図（GBB2-1）**

平均値＋標準偏差
FAS
クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.9-3

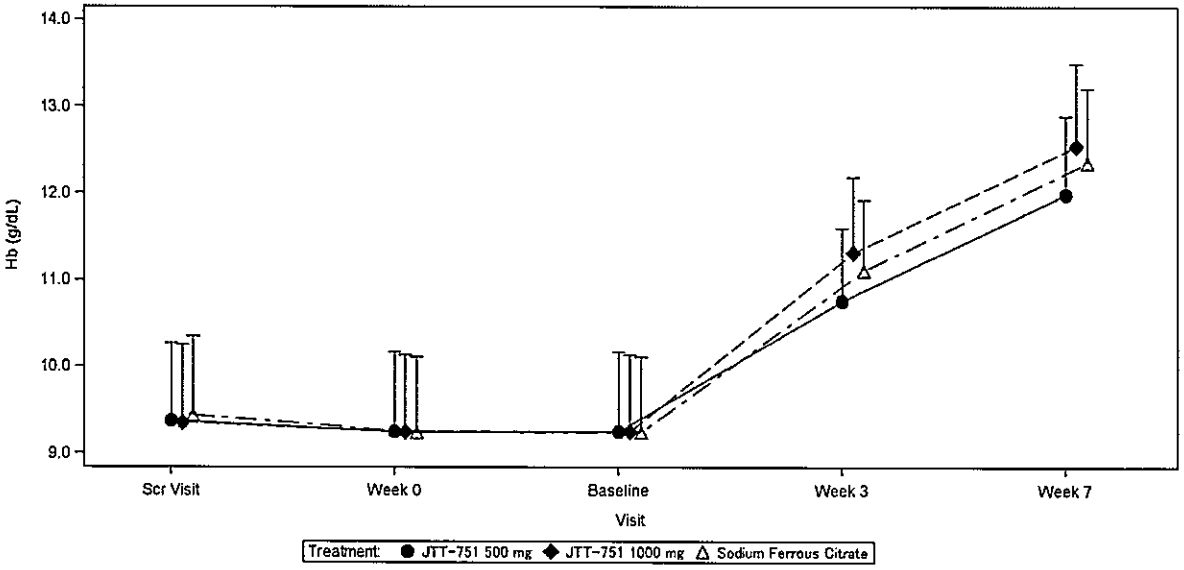



**図 2 Hb 値の実測値の推移図（GBB4-1）**

平均値＋標準偏差
mITT
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.10-2

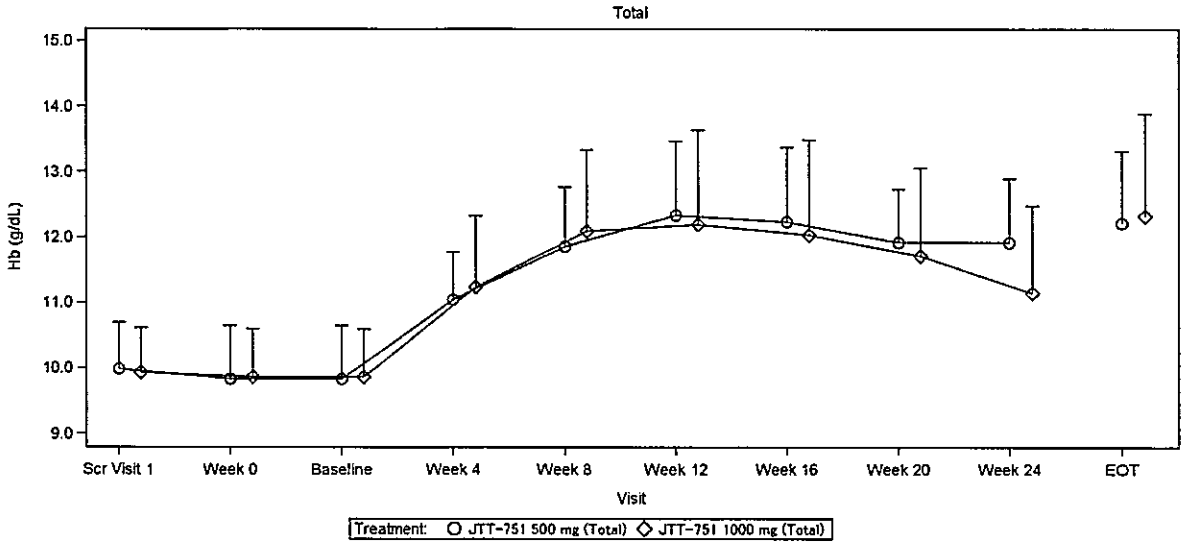



**図 3 Hb 値の実測値の推移図（GBB4-2）**

平均値＋標準偏差
500 mg 群：N (観察日) = 36 (Scr Visit 1), 36 (Week 0), 36 (Baseline), 36 (Week 4), 35 (Week 8), 31 (Week 12), 25 (Week 16), 18 (Week 20), 13 (Week 24), 36 (EOT)
1000 mg 群：N (観察日) = 37 (Scr Visit 1), 37 (Week 0), 37 (Baseline), 37 (Week 4), 37 (Week 8), 31 (Week 12), 26 (Week 16), 18 (Week 20), 13 (Week 24), 37 (EOT)
mITT
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.11-3

### 2.7.3.3.2.1.2 EOT 又は Week 7 の Hb 値の変化量

(1) GBB2-1 試験

GBB2-1 試験では主要評価項目として，本剤の各投与群の EOT（Week 7 又は中止時）の Hb 値の変化量を用いた Williams 検定を行い，本剤の用量反応性を検討した結果を表 3 に示した。

EOT の Hb 値の変化量は，プラセボ群で–0.18 g/dL, 250 mg 群で 2.21 g/dL, 500 mg 群で 2.80 g/dL, 1000 mg 群で 3.12 g/dL，1500 mg 群で 3.46 g/dL であった。本剤の投与量の増加に伴う Hb 値の上昇が認められた。なお，参照群としたクエン酸第一鉄 Na 群の EOT の Hb 値の変化量は，3.21 g/dL であった。

EOT の Hb 値の変化量の最小二乗平均値及び 95% CI を解析した結果，本剤のいずれの投与群もプラセボ群に対して有意に大きく（Williams 検定：いずれの投与群も $p < 0.0001$），本剤の投与量の増加に伴う Hb 値の上昇が認められた。なお，クエン酸第一鉄 Na 群を含めた Baseline の Hb 値を考慮した EOT における Hb 値の変化量に対する共分散分析より，500 mg 群及び 1000 mg 群の Hb 値の変化量は，いずれも参照群のクエン酸第一鉄 Na 群と同程度であった（500 mg 群：2.59 g/dL［95% CI：2.16～3.01 g/dL］，1000 m 群：3.33 g/dL［95% CI：2.93～3.73 g/dL］，参照群：3.15 g/dL［95% CI：2.78～3.52 g/dL］，CTD2.7.6 表 2.7.6.9-7 参照）。

表 3　EOT における Hb 値の変化量及び Williams 検定結果（GBB2-1）

| 投与群 | Hb 値（g/dL） | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 実測値 | | 変化量 | | Williams 検定（変化量） | | |
| | Baseline | EOT | EOT | | 調整済み平均値 | プラセボ群との群間差 | p 値 |
| | Mean ± SD | Mean ± SD | Mean ± SD | 95% CI | | | |
| プラセボ (N = 26) | 9.20 ± 1.03 | 9.01 ± 1.28 | −0.18 ± 1.28 | −0.70 - 0.33 | −0.18 | -- | -- |
| 250 mg (N = 22) | 9.45 ± 0.93 | 11.66 ± 0.94 | 2.21 ± 0.94 | 1.80 - 2.63 | 2.21 | 2.40 | <0.0001* |
| 500 mg (N = 21) | 8.96 ± 0.97 | 11.76 ± 1.03 | 2.80 ± 1.05 | 2.32 - 3.27 | 2.80 | 2.98 | <0.0001* |
| 1000 mg (N = 24) | 9.68 ± 0.87 | 12.80 ± 0.79 | 3.12 ± 0.95 | 2.72 - 3.52 | 3.12 | 3.31 | <0.0001* |
| 1500 mg (N = 25) | 9.38 ± 1.14 | 12.84 ± 1.25 | 3.46 ± 1.42 | 2.88 - 4.05 | 3.46 | 3.65 | <0.0001* |
| クエン酸第一鉄 Na (N = 27) | 9.21 ± 0.89 | 12.42 ± 0.92 | 3.21 ± 1.02 | 2.80 - 3.61 | -- | -- | |

-- : 該当なし又は算出せず
* : 有意差あり（有意水準片側 2.5%）
FAS
クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.9-4

(2) GBB4-1 試験

GBB4-1 試験では主要評価項目として，各投与群の Week 7 の Hb 値の変化量を用いて MMRM により投与群間差の最小二乗平均値及び 95% CI を算出し，クエン酸第一鉄ナトリウム群に対する非劣性を検討した。結果を表 4 に示した。

Week 7 の Hb 値の変化量は，500 mg 群で 2.75 g/dL，1000 mg 群で 3.29 g/dL，クエン酸第一鉄 Na 群で 3.11 g/dL であった。

算出された最小二乗平均値の投与群間差（本剤の各投与群 – クエン酸第一鉄 Na 群）が 500 mg 群で−0.36 g/dL（95% CI : −0.55～−0.18 g/dL），1000 mg 群で 0.18 g/dL（95% CI : −0.01～0.37 g/dL）であり，いずれの投与群間差でも 95% CI の下限が非劣性マージンとして設定した−1.00 g/dL を上回り，クエン酸第一鉄 Na 群に対する 500 mg 群及び 1000 mg 群の非劣性が検証された。

表 4 クエン酸第一鉄ナトリウム群に対する非劣性の検証結果
（Hb 値の変化量に対する MMRM 解析結果）（GBB4-1）

| Step | 投与群 | 例数 | Hb 値（g/dL） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Week 7 の Baseline からの変化量 | | クエン酸第一鉄 Na 群との群間差 | |
| | | | 最小二乗平均 | 最小二乗平均の 95% CI | 最小二乗平均 | 最小二乗平均の 95% CI |
| Step 1 | 1000 mg | 171 | 3.29 | 3.15 - 3.42 | 0.18 | −0.01 - 0.37 |
| | クエン酸第一鉄 Na | 169 | 3.11 | 2.97 - 3.24 | -- | -- |
| Step 2 | 500 mg | 173 | 2.75 | 2.62 - 2.88 | −0.36 | −0.55 - −0.18 |
| | クエン酸第一鉄 Na | 169 | 3.11 | 2.98 - 3.24 | -- | -- |

応答変数：Week 7 の Baseline からの Hb 値の変化量
固定効果：投与群，解析 Visit，投与群と解析 Visit の交互作用
共変量：Hb の Baseline 値
固定順序法に従い，クエン酸第一鉄 Na 群に対する 1000 mg 群の非劣性を検証した後（Step 1）に，500 mg 群の非劣性を確認（Step 2）した。
-- : 算出せず
mITT
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.10-4

(3) GBB4-2 試験

GBB4-2 試験では副次評価項目として，各投与群の EOT（Week 24 又は中止時）の Hb 値の変化量を算出した（表 2）。EOT の Hb 値の変化量は，500 mg 群で 2.38 g/dL，1000 mg 群で 2.47 g/dL であった。

### 2.7.3.3.2.1.3 Hb 値の目標値への到達率

GBB2-1 試験の Hb 値目標値への到達率の Fisher's exact 検定結果を表 5 に，GBB4-1 試験の Hb 値目標値への累積到達率の Logistic 回帰分析結果を表 6 に示した。

GBB2-1 試験では，EOT（Week 7 又は中止時）の Hb 値の目標値への到達率は，プラセボ群で 0.0%，250 mg 群で 40.9%，500 mg 群で 52.4%，1000 mg 群で 91.7%，1500 mg 群で 72.0%であり，本剤 500 mg 以上の投与群で 50%を上回る到達率であった。到達率はすべての本剤の各投与群でプラセボ群に対して有意に高かった（Fisher's exact 検定結果：250 mg 群は $p = 0.0003$，500 mg，1000 mg，1500 mg 群はいずれも $p < 0.0001$）。なお，クエン酸第一鉄 Na 群は 74.1%であった。

GBB4-1 試験では，重要な副次評価項目である Hb 値の目標値への累積到達率は，Week 7 では 500 mg 群で 51.5%，1000 mg 群で 79.1%，クエン酸第一鉄 Na 群で 72.1%であった。また，Hb 値の目標値への累積到達率の Logistic 回帰分析の結果，Week 7 でのクエン酸第一鉄 Na 群に対する本剤の各投与群のオッズ比は，500 mg 群で 0.46（95% CI : 0.35～0.61），1000 mg 群で 1.80（95% CI : 1.33～2.43）であった。Hb 値の目標値への累積到達率は，1000 mg 群で最も高く，次いでクエン酸第一鉄 Na 群，500 mg 群の順であった。

いずれの試験でも，本剤の投与により，良好な Hb 値の目標値への到達率が得られた。

表 5 Hb 値目標値への到達率の Fisher's exact 検定結果（GBB2-1）

| 投与群 | Week 3 | | EOT (Week 7 又は中止時) | |
|---|---|---|---|---|
| | 到達率 (%) | p 値 | 到達率 (%) | p 値 |
| プラセボ (N＝26) | 0.0 | -- | 0.0 | -- |
| 250 mg (N＝22) | 4.5 | 0.4583 | 40.9 | 0.0003 |
| 500 mg (N＝21) | 4.8 | 0.4468 | 52.4 | <0.0001 |
| 1000 mg (N＝24) | 41.7 | 0.0002 | 91.7 | <0.0001 |
| 1500 mg (N＝25) | 29.2 | 0.0035 | 72.0 | <0.0001 |
| クエン酸第一鉄 Na (N＝27) | 25.9 | -- | 74.1 | -- |

Hb 目標値：男性≧13.0 g/dL，女性≧12.0 g/dL
p 値：プラセボ群と本剤各群の到達の有無についての Fisher's exact 検定（有意水準両側 5%）
--：該当なし又は算出せず
FAS
クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-9

表 6 Hb 値目標値への累積到達率の Logistic 回帰分析結果（GBB4-1）

| 投与群 | Week 3 | | Week 7 | |
|---|---|---|---|---|
| | 累積到達率 (%) | オッズ比 [95% CI] | 累積到達率 (%) | オッズ比 |
| 500 mg (N＝174) | 9.3 | 0.50 [0.32 - 0.76] (vs クエン酸第一鉄 Na) | 51.5 | 0.46 [0.35 - 0.61] (vs クエン酸第一鉄 Na) |
| 1000 mg (N＝172) | 22.8 | 1.83 [1.27 - 2.62] (vs クエン酸第一鉄 Na) | 79.1 | 1.80 [1.33 - 2.43] (vs クエン酸第一鉄 Na) |
| | | 3.69 [1.85 - 7.36] (vs 500 mg) | | 3.88 [2.34 - 6.43] (vs 500 mg) |
| クエン酸第一鉄 Na (N＝171) | 16.0 | -- | 72.1 | -- |

応答変数：Week 7 又は Week 3 での Baseline からの Hb 値の目標値への到達の有無（到達：1，未到達：0）
固定効果：投与群
共変量：Hb の Baseline 値
Hb 目標値：20 歳以上 80 歳未満の男性≧13.0 g/dL，20 歳以上 80 歳未満の女性≧12.0 g/dL，80 歳以上の男性及び女性≧11.0 g/dL（ただし，組み入れ患者の最高齢は 66 歳であった）
--：算出せず
mITT
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-5，表 2.7.6.10-6

### 2.7.3.3.2.1.4 Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上の達成率及び 2.0 g/dL 以上の達成率

GBB2-1 試験の Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上及び 2.0 g/dL 以上の達成率の Fisher's exact 検定結果を表 7 に，GBB4-1 試験での Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上及び 2.0 g/dL 以上の累積達成率を表 8 に示した。

GBB2-1 試験では，EOT の Hb 値が 1.0 g/dL 以上改善した達成率は，プラセボ群で 7.7%，250 mg 群で 95.5%，500 mg 群で 95.2%，1000 mg 群で 95.8%，1500 mg 群で 92.0%であった。EOT の Hb 値が 2.0 g/dL 以上改善した達成率は，プラセボ群で 0.0%，250 mg 群で 63.6%，500 mg 群で 81.0%，1000 mg 群で 95.8%，1500 mg 群で 84.0%であった。いずれの達成率も本剤 250 mg 以上のすべての投与群でプラセボ群に対して有意に高かった（Fisher's exact 検定結果：いずれの本剤の各投与群も $p < 0.0001$）。なお，クエン酸第一鉄 Na 群はそれぞれ 100.0%及び 88.9%であった。

GBB4-1 試験では，Hb 値が 1.0 g/dL 以上改善した累積達成率は，Week 3 では 500 mg 群で 75.3%，

1000 mg 群で 90.1%，クエン酸第一鉄 Na 群で 87.7%，Week 7 では 500 mg 群で 94.3%，1000 mg 群で 93.6%，クエン酸第一鉄 Na 群で 95.3%であった。Hb 値が 2.0 g/dL 以上改善した累積達成率は，Week 3 では 500 mg 群で 27.6%，1000 mg 群で 56.4%，クエン酸第一鉄 Na 群で 46.2%，Week 7 では 500 mg 群で 79.9%，1000 mg 群で 89.5%，クエン酸第一鉄 Na 群で 87.7%であった。

いずれの試験でも，EOT 又は Week 7 での本剤の投与による Hb 値の 1.0 g/dL 以上及び 2.0 g/dL 以上改善の達成率は高かった。また，Week 3 での 1000 mg 群の Hb 値の 2.0 g/dL 以上改善の達成率は，500 mg 群の達成率よりも高かった。

**表 7　Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上及び 2.0 g/dL 以上の達成率の Fisher's exact 検定結果（GBB2-1）**

| 投与群 | 達成率（%） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Baseline からの Hb 値の改善 | | | | | | | |
| | 1.0 g/dL 以上 | | | | 2.0 g/dL 以上 | | | |
| | Week 3 | p 値 | EOT | p 値 | Week 3 | p 値 | EOT | p 値 |
| プラセボ (N＝26) | 3.8 | -- | 7.7 | -- | 0.0 | -- | 0.0 | -- |
| 250 mg (N＝22) | 63.6 | <0.0001 | 95.5 | <0.0001 | 13.6 | 0.0890 | 63.6 | <0.0001 |
| 500 mg (N＝21) | 81.0 | <0.0001 | 95.2 | <0.0001 | 19.0 | 0.0336 | 81.0 | <0.0001 |
| 1000 mg (N＝24) | 95.8 | <0.0001 | 95.8 | <0.0001 | 62.5 | <0.0001 | 95.8 | <0.0001 |
| 1500 mg (N＝25) | 87.5 | <0.0001 | 92.0 | <0.0001 | 62.5 | <0.0001 | 84.0 | <0.0001 |
| クエン酸第一鉄 Na (N＝27) | 88.9 | -- | 100.0 | -- | 44.4 | -- | 88.9 | -- |

p 値：プラセボ群と本剤各群の到達の有無についての Fisher's exact 検定（有意水準両側 5%）
--：該当なし又は算出せず
FAS
クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-10

**表 8　Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上及び 2.0 g/dL 以上の累積達成率（GBB4-1）**

| 投与群 | 累積達成率（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Baseline からの Hb 値の改善 | | | |
| | 1.0 g/dL 以上 | | 2.0 g/dL 以上 | |
| | Week 3 | Week 7 | Week 3 | Week 7 |
| 500 mg (N＝174) | 75.3 | 94.3 | 27.6 | 79.9 |
| 1000 mg (N＝172) | 90.1 | 93.6 | 56.4 | 89.5 |
| クエン酸第一鉄 Na (N＝171) | 87.7 | 95.3 | 46.2 | 87.7 |

mITT
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-7，表 2.7.6.10-8

### 2.7.3.3.2.2 血清フェリチン値

#### 2.7.3.3.2.2.1 血清フェリチン値の推移

国内臨床試験 3 試験の血清フェリチン値の実測値及び変化量を表 9 に，各試験の血清フェリチン値の実測値の推移図を図 4，図 5 及び図 6 にそれぞれ示した。

血清フェリチン値は，国内臨床試験 3 試験の本剤のいずれの投与群でも上昇した。

表 9　国内臨床試験 3 試験の血清フェリチン値の実測値及び変化量

| 計画書番号(解析対象集団) | 投与群 | 記述統計量 | 血清フェリチン値 (ng/mL) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 検査値 | | | 変化量 |
| | | | Baseline*1 | Week 7*2 又は Week 8*3 | EOT | EOT*4 又は Week7*5 |
| GBB2-1 (FAS) | プラセボ (N = 26) | 例数 | 26 | 25 | 26 | 26 |
| | | Mean ± SD | 4.94 ± 2.64 | 4.53 ± 2.02 | 4.56 ± 1.98 | −0.38 ± 2.54 |
| | 250 mg (N = 22) | 例数 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | | Mean ± SD | 4.84 ± 1.41 | 15.45 ± 5.50 | 15.45 ± 5.50 | 10.61 ± 5.38 |
| | 500 mg (N = 21) | 例数 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | | Mean ± SD | 4.78 ± 2.19 | 21.46 ± 9.29 | 21.46 ± 9.29 | 16.68 ± 8.21 |
| | 1000 mg (N = 24) | 例数 | 24 | 23 | 24 | 24 |
| | | Mean ± SD | 4.72 ± 2.65 | 24.46 ± 11.39 | 24.36 ± 11.15 | 19.64 ± 11.59 |
| | 1500 mg (N = 25) | 例数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | | Mean ± SD | 4.60 ± 1.13 | 21.54 ± 8.07 | 21.54 ± 8.07 | 16.94 ± 7.93 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 27) | 例数 | 27 | 27 | 27 | 27 |
| | | Mean ± SD | 4.41 ± 1.51 | 27.03 ± 9.47 | 27.03 ± 9.47 | 22.61 ± 9.43 |
| GBB4-1 (mITT) | 500 mg (N = 174) | 例数 | 174 | 173 | -- | 173 |
| | | Mean ± SD | 4.45 ±3.98 | 20.86 ±11.69 | -- | 16.42 ± 10.31 |
| | 1000 mg (N = 172) | 例数 | 172 | 168 | -- | 168 |
| | | Mean ± SD | 4.22 ±2.48 | 25.02 ±12.59 | -- | 20.82 ± 12.10 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 171) | 例数 | 171 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 4.29 ±2.96 | 28.97 ± 21.10 | -- | 24.68 ± 20.97 |
| GBB4-2 (mITT) | 500 mg (N = 36) | 例数 | 36 | 35 | 36 | 36 |
| | | Mean ± SD | 12.00 ± 9.17 | 30.21 ± 14.97 | 41.64 ±19.10 | 29.65 ± 13.80 |
| | 1000 mg (N = 37) | 例数 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| | | Mean ± SD | 11.14 ± 8.27 | 33.96 ± 27.91 | 50.81 ± 48.69 | 39.68 ± 44.65 |

*1：GBB2-1 は Week 0 の値，*2：GBB2-1 及び GBB4-1，*3：GBB4-2，*4：GBB2-1 及び GBB4-2，*5：GBB4-1
投与期間：GBB2-1 及び GBB4-1 は 7 週間，GBB4-2 は最長 24 週間
EOT：GBB2-1 は Week 7 又は中止時，GBB4-2 は Week 24 又は中止時
--：算出せず
GBB2-1 のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-38，表 11-39，CTD5.3.5.1-2 表 11-15，表 11-16，CTD2.7.6 表 2.7.6.11-4，表 2.7.6.11-5

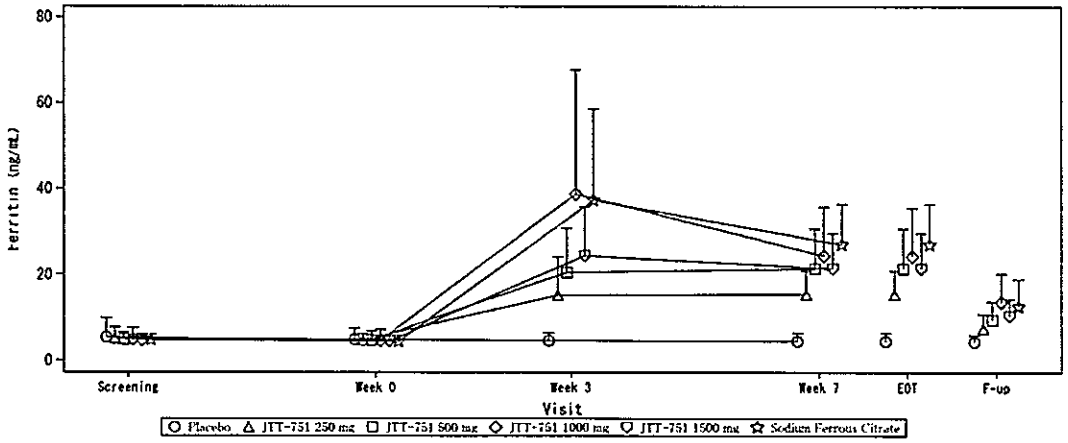



図 4　血清フェリチン値の実測値の推移図（GBB2-1）

平均値＋標準偏差
FAS
クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-24

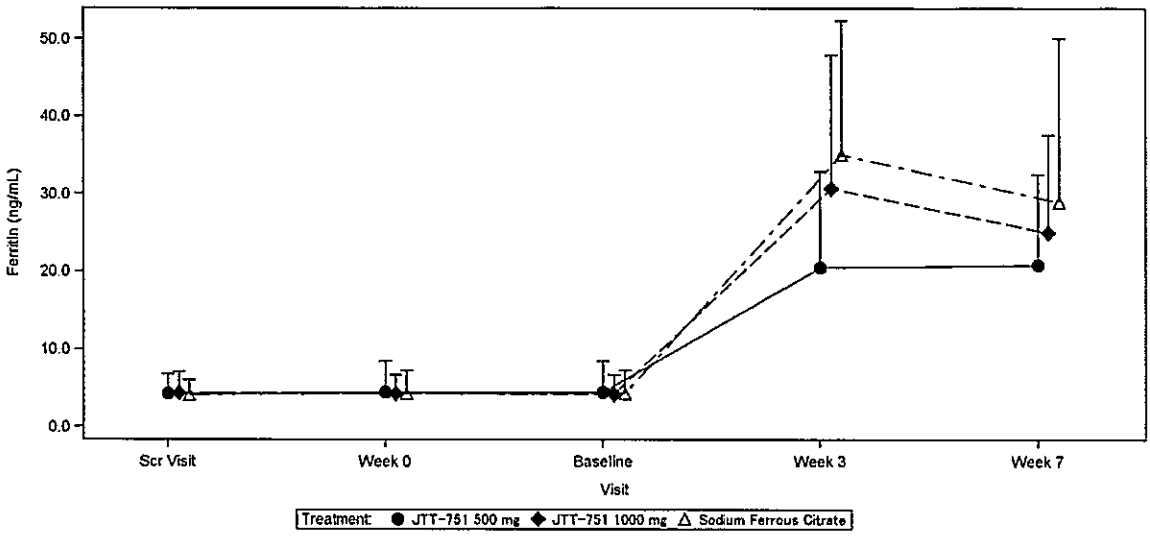



**図 5 血清フェリチン値の実測値の推移図（GBB4-1）**

平均値＋標準偏差
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-4

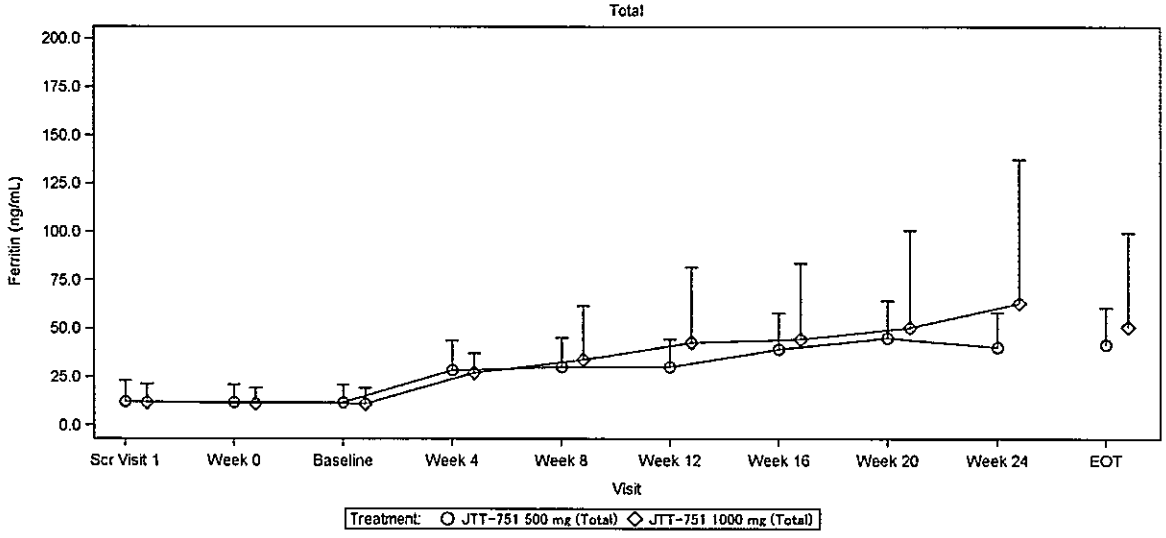



**図 6 血清フェリチン値の実測値の推移図（GBB4-2）**

平均値＋標準偏差
500 mg 群：N (観察日) = 36 (Scr Visit 1), 36 (Week 0), 36 (Baseline), 36 (Week 4), 35 (Week 8), 31 (Week 12), 25 (Week 16), 18 (Week 20), 13 (Week 24), 36 (EOT)
1000 mg 群：N (観察日) = 37 (Scr Visit 1), 37 (Week 0), 37 (Baseline), 37 (Week 4), 37 (Week 8), 31 (Week 12), 26 (Week 16), 18 (Week 20), 13 (Week 24), 37 (EOT)
mITT
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.11-2

#### 2.7.3.3.2.2.2 EOTの血清フェリチン値の変化量

(1) GBB2-1 試験

GBB2-1 試験では，EOT の血清フェリチン値の変化量は，プラセボ群で−0.38 ng/mL，250 mg 群で 10.61 ng/mL，500 mg 群で 16.68 ng/mL，1000 mg 群で 19.64 ng/mL，1500 mg 群で 16.94 ng/mL であった。なお，参照群としたクエン酸第一鉄 Na 群の EOT の血清フェリチン値の変化量は 22.61 ng/mL であった（表 9）。EOT の血清フェリチン値の変化量は，本剤 250 mg 以上のすべての投与群で対照群であるプラセボ群に対して有意に大きかった（Williams 検定：本剤の各投与群はいずれも $p<0.0001$，CTD5.3.5.1-1 表 11-40 参照）。

(2) GBB4-1 試験

GBB4-1 試験の Week 7 の血清フェリチン値の変化量の平均値は，500 mg 群で 16.42 ng/mL，1000 mg 群で 20.82 ng/mL，クエン酸第一鉄 Na 群で 24.68 ng/mL であった（表 9）。

(3) GBB4-2 試験

GBB4-2 試験の EOT の血清フェリチン値の変化量の平均値は，500 mg 群で 29.65 ng/mL，1000 mg 群で 39.68 ng/mL であった（表 9）

#### 2.7.3.3.2.2.3 鉄補充効果

GBB4-2 試験では，貧血改善後の鉄補充効果を評価するため，主要評価項目として血清フェリチン値の推移を設定し，本剤 500 mg/日及び 1000 mg/日を最長で 24 週間投与した。いずれの投与群においても，本剤の投与開始後，血清フェリチン値は上昇した（表 9）。血清フェリチン値は，Baseline では 500 mg 群で 12.00 ng/mL，1000 mg 群で 11.14 ng/mL であったのに対し，EOT では 500 mg 群で 41.64 ng/mL，1000 mg 群で 50.81 ng/mL であった。

GBB4-2 試験では，血清フェリチン値を目安に，中止基準の「効果十分」に該当し Week 24 より前に投与を中止した被験者，並びに Week 24 又は中止時検査（効果十分による中止を除く）で鉄補充効果が「効果十分」と判定された被験者を，「効果十分例」とし，その度数集計を表 10 に示した。効果十分例の合計は，500 mg 群で 35 名中 29 名（82.9%），1000 mg 群で 36 名中 28 名（77.8%）であった。いずれの投与群でも，効果十分例の割合は高かった。

以上より，本剤の鉄補充効果が確認された。

表 10　鉄補充効果十分例の度数集計（GBB4-2）

| 投与群 | 効果十分による中止例* | | Week 24 又は中止時検査での効果十分例** | | 効果十分例の合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 500 mg (N＝36) | 20 | 57.1 | 9 | 25.7 | 29 | 82.9 |
| 1000 mg (N＝37) | 21 | 58.3 | 7 | 19.4 | 28 | 77.8 |

500 mg 群及び 1000 mg 群で「判定不能」と判断された各 1 名を解析から除外した。
*：Week 8 以降の規定来院日に，治験責任医師又は治験分担医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断し，効果十分として，次回予定来院日までに治験薬の投与を終了した被験者
**：Week 24 又は中止時検査（効果十分による中止を除く）に治験責任医師又は治験分担医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断した被験者
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-12

### 2.7.3.3.2.3 鉄関連検査値と赤血球関連検査値

鉄関連検査値（血清鉄，TIBC）及び赤血球関連検査値（網状赤血球数，MCV 値）の推移，並びに本剤の赤血球造血への寄与について以下に見解を記した。また，その他の鉄関連検査値（TSAT，Hepcidin-25，sTfR）及び赤血球関連検査値（赤血球数，ヘマトクリット値，MCHC ，RDW）の推移を記載した。

#### 2.7.3.3.2.3.1 血清鉄

国内臨床試験 3 試験の血清鉄の実測値及び変化量を表 11 に示した。

血清鉄は，国内臨床試験 3 試験の本剤のいずれの投与群でも上昇した。

GBB2-1 試験では，EOT の血清鉄の変化量はプラセボ群で 3.3 μg/dL，250 mg 群で 36.3 μg/dL，500 mg 群で 38.4 μg/dL，1000 mg 群で 49.0 μg/dL，1500 mg 群で 54.4 μg/dL であった。なお，参照群としたクエン酸第一鉄 Na 群の EOT の血清鉄の変化量は 51.0 μg/dL であった。EOT の血清鉄の変化量は，本剤 250 mg 以上のすべての投与群で対照群であるプラセボ群に対して有意に大きかった（Williams 検定：250 mg 群は $p = 0.0033$，500 mg 群は $p = 0.0024$，1000 mg 群，1500 mg 群はいずれも $p < 0.0001$［CTD5.3.5.1-1 表 11-37 参照］）。

GBB4-1 試験の Week 7 の血清鉄の変化量の平均値は，500 mg 群で 33.7 μg/dL，1000 mg 群で 61.1 μg/dL，クエン酸第一鉄 Na 群で 48.1 μg/dL であった。

GBB4-2 試験の EOT の血清鉄の変化量の平均値は，500 mg 群で 41.6 μg/dL，1000 mg 群で 50.3 μg/dL であった。

表 11　国内臨床試験 3 試験の血清鉄の実測値及び変化量

| 計画書番号(解析対象集団) | 投与群 | 記述統計量 | 血清鉄 (μg/dL) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 検査値 | | | 変化量 |
| | | | Baseline[*1] | Week 7[*2]又は Week 8[*3] | EOT | EOT[*4]又は Week7[*5] |
| GBB2-1 (FAS) | プラセボ (N＝26) | 例数 | 26 | 25 | 26 | 26 |
| | | Mean ± SD | 21.7 ± 18.8 | 25.6 ± 29.4 | 25.0 ± 29.0 | 3.3 ± 34.4 |
| | 250 mg (N＝22) | 例数 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | | Mean ± SD | 18.5 ± 6.9 | 54.9 ± 39.2 | 54.9 ± 39.2 | 36.3 ± 38.5 |
| | 500 mg (N＝21) | 例数 | 20 | 21 | 21 | 21 |
| | | Mean ± SD | 17.8 ± 8.4 | 56.0 ± 21.7 | 56.0 ± 21.7 | 38.4 ± 21.7 |
| | 1000 mg (N＝24) | 例数 | 24 | 23 | 23 | 23 |
| | | Mean ± SD | 25.2 ± 23.5 | 74.0 ± 36.1 | 74.0 ± 36.1 | 49.0 ± 44.8 |
| | 1500 mg (N＝25) | 例数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | | Mean ± SD | 21.8 ± 13.9 | 76.2 ± 55.7 | 76.2 ± 55.7 | 54.4 ± 56.0 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N＝27) | 例数 | 27 | 27 | 27 | 27 |
| | | Mean ± SD | 18.7 ± 6.5 | 69.7 ± 30.4 | 69.7 ± 30.4 | 51.0 ± 31.8 |
| GBB4-1 (mITT) | 500 mg (N＝174) | 例数 | 174 | 173 | -- | 173 |
| | | Mean ± SD | 19.9 ± 20.7 | 53.5 ± 31.4 | -- | 33.7 ± 37.1 |
| | 1000 mg (N＝172) | 例数 | 172 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 17.9 ± 9.1 | 79.1 ± 44.0 | -- | 61.1 ± 43.5 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N＝171) | 例数 | 171 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 16.9 ± 7.4 | 65.0 ± 40.9 | -- | 48.1 ± 40.0 |
| GBB4-2 (mITT) | 500 mg (N＝36) | 例数 | 36 | 35 | 36 | 36 |
| | | Mean ± SD | 34.8 ± 24.7 | 67.3 ± 27.5 | 76.4 ± 24.3 | 41.6 ± 31.6 |
| | 1000 mg (N＝37) | 例数 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| | | Mean ± SD | 32.5 ± 23.3 | 74.4 ± 49.2 | 82.7 ± 58.1 | 50.3 ± 63.7 |

*1：GBB2-1 は Week 0 の値，*2：GBB2-1 及び GBB4-1，*3：GBB4-2，*4：GBB2-1 及び GBB4-2，*5：GBB4-1
投与期間：GBB2-1 及び GBB4-1 は 7 週間，GBB4-2 は最長 24 週間
EOT：GBB2-1 は Week 7 又は中止時，GBB4-2 は Week 24 又は中止時
--：算出せず
GBB2-1 のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-35，表 11-36，CTD5.3.5.1-2 表 11-13，表 11-14，CTD5.3.5.2-1 表 11-10，表 11-11

### 2.7.3.3.2.3.2 TIBC

国内臨床試験 3 試験の TIBC の実測値及び変化量を表 12 に示した。

TIBC は，国内臨床試験 3 試験の本剤のいずれの投与群でも低下した。

GBB2-1 試験では，EOT の TIBC の変化量はプラセボ群で 1.0 μg/dL，250 mg 群で−58.6 μg/dL，500 mg 群で−61.6 μg/dL，1000 mg 群で−86.2 μg/dL，1500 mg 群で−80.6 μg/dL であった。なお，参照群としたクエン酸第一鉄 Na 群の EOT の TIBC の変化量は−94.4 μg/dL であった。EOT の TIBC の変化量は，本剤 250 mg 以上のすべての投与群で対照群であるプラセボ群に対して有意に大きかった（Williams 検定：本剤の各投与群はいずれも $p<0.0001$［CTD5.3.5.1-1 表 11-43 参照］）。

GBB4-1 試験の Week 7 の TIBC の変化量の平均値は，500 mg 群で−64.4 μg/dL，1000 mg 群で−88.5 μg/dL，クエン酸第一鉄 Na 群で−83.6 μg/dL であった。

GBB4-2 試験の EOT の TIBC の変化量の平均値は，500 mg 群で−80.6 μg/dL，1000 mg 群で−76.2 μg/dL であった。

表 12　国内臨床試験 3 試験の TIBC の実測値及び変化量

| 計画書番号(解析対象集団) | 投与群 | 記述統計量 | TIBC (μg/dL) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 検査値 | | | 変化量 |
| | | | Baseline[*1] | Week 7[*2]又は Week 8[*3] | EOT | EOT[*4]又は Week7[*5] |
| GBB2-1 (FAS) | プラセボ (N＝26) | 例数 | 26 | 25 | 26 | 26 |
| | | Mean ± SD | 430.5 ± 40.7 | 431.1 ± 35.0 | 431.5 ± 34.4 | 1.0 ± 27.6 |
| | 250 mg (N＝22) | 例数 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | | Mean ± SD | 435.7 ± 35.3 | 377.1 ± 35.9 | 377.1 ± 35.9 | −58.6 ± 27.7 |
| | 500 mg (N＝21) | 例数 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | | Mean ± SD | 423.0 ± 47.6 | 361.4 ± 52.1 | 361.4 ± 52.1 | −61.6 ± 30.7 |
| | 1000 mg (N＝24) | 例数 | 24 | 23 | 24 | 24 |
| | | Mean ± SD | 439.5 ± 44.7 | 349.7 ± 40.9 | 353.4 ± 43.9 | −86.2 ± 42.5 |
| | 1500 mg (N＝25) | 例数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | | Mean ± SD | 438.2 ± 46.3 | 357.6 ± 41.1 | 357.6 ± 41.1 | −80.6 ± 38.8 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N＝27) | 例数 | 27 | 27 | 27 | 27 |
| | | Mean ± SD | 458.1 ± 46.9 | 363.7 ± 42.6 | 363.7 ± 42.6 | −94.4 ± 36.6 |
| GBB4-1 (mITT) | 500 mg (N＝174) | 例数 | 174 | 173 | -- | 173 |
| | | Mean ± SD | 436.6 ± 48.6 | 372.7 ± 47.1 | -- | −64.4 ± 33.7 |
| | 1000 mg (N＝172) | 例数 | 172 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 428.7 ± 44.0 | 340.5 ± 45.1 | -- | −88.5 ± 31.9 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N＝171) | 例数 | 171 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 429.8 ± 40.5 | 346.8 ± 38.7 | -- | −83.6 ± 30.3 |
| GBB4-2 (mITT) | 500 mg (N＝36) | 例数 | 36 | 35 | 36 | 36 |
| | | Mean ± SD | 409.8 ± 67.9 | 342.9 ± 46.1 | 329.2 ± 48.8 | −80.6 ± 41.8 |
| | 1000 mg (N＝37) | 例数 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| | | Mean ± SD | 403.7 ± 62.3 | 340.4 ± 56.2 | 327.5 ± 60.2 | −76.2 ± 44.4 |

*1：GBB2-1 は Week 0 の値，*2：GBB2-1 及び GBB4-1，*3：GBB4-2，*4：GBB2-1 及び GBB4-2，*5：GBB4-1
投与期間：GBB2-1 及び GBB4-1 は 7 週間，GBB4-2 は最長 24 週間
EOT：GBB2-1 は Week 7 又は中止時，GBB4-2 は Week 24 又は中止時
--：算出せず
GBB2-1 のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-41，表 11-42，CTD5.3.5.1-2 14.2.2.5，14.2.2.6，CTD5.3.5.2-1 14.2.2.3，14.2.2.4

### 2.7.3.3.2.3.3 網状赤血球数

国内臨床試験 3 試験の網状赤血球数の実測値及び変化量を表 13 に示した。

網状赤血球数は，国内臨床試験 3 試験の本剤のいずれの投与群でも，投与開始後，Week 3（又は Week 4）をピークに増加した。

表 13　国内臨床試験 3 試験の網状赤血球数の実測値及び変化量

| 計画書番号(解析対象集団) | 投与群 | 記述統計量 | 網状赤血球数 ($10^4$/μL) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 検査値 | | | | 変化量 |
| | | | Baseline[*1] | Week 3[*2]又は Week 4[*3] | Week 7[*2]又は Week 8[*3] | EOT | EOT[*4]又は Week7[*5] |
| GBB2-1 (FAS) | プラセボ (N＝26) | 例数 | 26 | 26 | 25 | 26 | 26 |
| | | Mean ± SD | 4.62 ± 2.14 | 4.55 ± 1.82 | 4.78 ± 1.88 | 4.73 ± 1.87 | 0.11 ± 1.45 |
| | 250 mg (N＝22) | 例数 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | | Mean ± SD | 4.50 ± 1.59 | 8.04 ± 2.20 | 5.65 ± 2.12 | 5.65 ± 2.12 | 1.16 ± 1.65 |
| | 500 mg (N＝21) | 例数 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | | Mean ± SD | 4.30 ± 1.68 | 7.95 ± 3.12 | 5.00 ± 2.08 | 5.00 ± 2.08 | 0.70 ± 1.59 |
| | 1000 mg (N＝24) | 例数 | 24 | 24 | 23 | 24 | 24 |
| | | Mean ± SD | 4.93 ± 2.08 | 9.33 ± 2.83 | 4.91 ± 1.86 | 5.08 ± 2.00 | 0.15 ± 1.92 |
| | 1500 mg (N＝25) | 例数 | 25 | 24 | 25 | 25 | 25 |
| | | Mean ± SD | 5.10 ± 2.02 | 8.26 ± 3.34 | 5.74 ± 2.41 | 5.74 ± 2.41 | 0.64 ± 1.80 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N＝27) | 例数 | 27 | 27 | 27 | 27 | 27 |
| | | Mean ± SD | 5.38 ± 1.75 | 9.83 ± 3.24 | 6.09 ± 2.95 | 6.09 ± 2.95 | 0.71± 2.18 |
| GBB4-1 (mITT) | 500 mg (N＝174) | 例数 | 174 | 173 | 173 | -- | 173 |
| | | Mean ± SD | 5.49 ± 2.03 | 9.14 ± 3.96 | 6.58 ± 2.72 | -- | 1.08 ± 2.13 |
| | 1000 mg (N＝172) | 例数 | 172 | 170 | 168 | -- | 168 |
| | | Mean ± SD | 5.62 ± 2.13 | 9.51 ± 3.51 | 6.12 ± 2.72 | -- | 0.48 ± 2.19 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N＝171) | 例数 | 171 | 167 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 5.27 ± 1.91 | 8.97 ± 3.17 | 5.71 ± 2.48 | -- | 0.43 ± 2.40 |
| GBB4-2 (mITT) | 500 mg (N＝36) | 例数 | 36 | 36 | 35 | 36 | 36 |
| | | Mean ± SD | 4.98 ± 2.25 | 6.83 ± 2.89 | 5.37 ± 2.40 | 5.45 ± 2.57 | 0.47 ± 1.74 |
| | 1000 mg (N＝37) | 例数 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| | | Mean ± SD | 5.33 ± 1.94 | 7.75 ± 3.60 | 6.09 ± 2.50 | 6.13 ± 2.42 | 0.80 ± 2.20 |

*1：GBB2-1 は Week 0 の値，*2：GBB2-1 及び GBB4-1，*3：GBB4-2，*4：GBB2-1 及び GBB4-2，*5：GBB4-1
投与期間：GBB2-1 及び GBB4-1 は 7 週間，GBB4-2 は最長 24 週間
EOT：GBB2-1 は Week 7 又は中止時，GBB4-2 は Week 24 又は中止時
--：算出せず
GBB2-1 のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-32，表 11-33，CTD5.3.5.1-2 14.2.2.1，14.2.2.2，CTD5.3.5.2-1 14.2.2.1，14.2.2.2

### 2.7.3.3.2.3.4 MCV

国内臨床試験 3 試験の MCV の実測値及び変化量を表 14 に示した。

MCV は，国内臨床試験 3 試験の本剤のいずれの投与群でも上昇した。

表 14　国内臨床試験 3 試験の MCV の実測値及び変化量

| 計画書番号(解析対象集団) | 投与群 | 記述統計量 | MCV (fL) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 検査値 | | | 変化量 |
| | | | Baseline*1 | Week 7*2 又は Week 8*3 | EOT | EOT*4 又は Week7*5 |
| GBB2-1 (FAS) | プラセボ (N = 26) | 例数 | 26 | 25 | 26 | 26 |
| | | Mean ± SD | 70.9 ± 6.1 | 69.6 ± 5.9 | 69.8 ± 5.9 | −1.0 ± 1.6 |
| | 250 mg (N = 22) | 例数 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | | Mean ± SD | 71.1 ± 4.9 | 78.6 ± 4.4 | 78.6 ± 4.4 | 7.5 ± 2.3 |
| | 500 mg (N = 21) | 例数 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| | | Mean ± SD | 71.1 ± 5.9 | 80.1 ± 4.3 | 80.1 ± 4.3 | 9.0 ± 3.7 |
| | 1000 mg (N = 24) | 例数 | 24 | 23 | 24 | 24 |
| | | Mean ± SD | 71.3 ± 6.2 | 82.1 ± 4.1 | 81.8 ± 4.4 | 10.5 ± 4.1 |
| | 1500 mg (N = 25) | 例数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | | Mean ± SD | 69.6 ± 6.7 | 80.8 ± 4.1 | 80.8 ± 4.1 | 11.2 ± 4.3 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 27) | 例数 | 27 | 27 | 27 | 27 |
| | | Mean ± SD | 70.7 ± 5.2 | 81.3 ± 4.6 | 81.3 ± 4.6 | 10.6 ± 3.6 |
| GBB4-1 (mITT) | 500 mg (N = 174) | 例数 | 174 | 173 | -- | 173 |
| | | Mean ± SD | 71.3 ± 6.3 | 80.6 ± 5.3 | -- | 9.4 ± 3.8 |
| | 1000 mg (N = 172) | 例数 | 172 | 168 | -- | 168 |
| | | Mean ± SD | 71.8 ± 5.6 | 82.8 ± 4.1 | -- | 11.0 ± 4.3 |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 171) | 例数 | 171 | 167 | -- | 167 |
| | | Mean ± SD | 72.0 ± 5.8 | 82.4 ± 4.2 | -- | 10.4 ± 3.7 |
| GBB4-2 (mITT) | 500 mg (N = 36) | 例数 | 36 | 35 | 36 | 36 |
| | | Mean ± SD | 80.8 ± 9.4 | 87.1 ± 6.1 | 89.9 ± 5.4 | 9.2 ± 7.5 |
| | 1000 mg (N = 37) | 例数 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| | | Mean ± SD | 78.4 ± 8.8 | 85.2 ± 4.7 | 87.6 ± 5.0 | 9.2 ± 7.8 |

*1：GBB2-1 は Week 0 の値，*2：GBB2-1 及び GBB4-1，*3：GBB4-2，*4：GBB2-1 及び GBB4-2，*5：GBB4-1
投与期間：GBB2-1 及び GBB4-1 は 7 週間，GBB4-2 は最長 24 週間
EOT：GBB2-1 は Week 7 又は中止時，GBB4-2 は Week 24 又は中止時
--：算出せず
GBB2-1 のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-20，表 11-21，CTD5.3.5.1-2 14.2.2.1，14.2.2.2，CTD5.3.5.2-1 14.2.2.1，14.2.2.2

### 2.7.3.3.2.3.5 その他の鉄関連検査値

国内臨床 3 試験では本剤のいずれの投与群においても，TSAT，Hepcidin-25 は上昇した。本剤のいずれの投与群においても，sTfR は低下した（CTD2.7.6.9.4.4.6，2.7.6.10.4.5.4，2.7.6.11.4.4.3 項参照）。

### 2.7.3.3.2.3.6 その他の赤血球関連検査値

国内臨床 3 試験では，本剤のいずれの投与群でも，赤血球数，ヘマトクリット値，MCHC は増加した。RDW は，GBB2-1 試験及び GBB4-1 試験では上昇した。GBB4-2 試験では Week 4 をピークに増加し，EOT（Week 24 又は中止時）では Baseline 値と同程度であった（CTD2.7.6.9.4.4.5，2.7.6.10.4.5.3，2.7.6.11.4.4.2 項参照）。

### 2.7.3.3.2.3.7 本剤の赤血球造血への寄与

本剤の赤血球造血への寄与について以下に見解を記載した。

(1) 血清フェリチン値，TIBC 及び血清鉄

国内臨床試験3試験の本剤のいずれの投与群でも，本剤の投与開始後，体内の鉄貯蔵の指標である血清フェリチン値は上昇し，血中の鉄イオンの輸送を担っているトランスフェリンが鉄と結合できる総鉄量の指標である TIBC は低下した。また，循環鉄の直接的な指標とされている血清鉄は上昇した。本剤の投与により鉄欠乏状態が改善していることが確認された。

(2) 網状赤血球数及び Hb 値

国内臨床試験3試験の本剤のいずれの投与群でも，本剤の投与開始後，骨髄の赤血球造血の程度を反映する網状赤血球数の Week 3（又は Week 4）をピークとした増加を伴い，Hb 値が上昇した。本剤の投与により赤血球造血が亢進し，貧血状態が改善していることが確認された。

(3) MCV

国内臨床試験3試験の本剤のいずれの投与群でも，本剤の投与開始後，MCV が上昇した。赤血球が小球性（MCV 低値）であった鉄欠乏性貧血患者に対して本剤を投与することにより，正球性の赤血球が造血されると考えられた。

(1)～(3)の結果並びにその他の鉄関連検査値及び赤血球関連検査値の推移より，本剤の投与に伴い，生体内に鉄が補充され，骨髄で赤血球造血が促進された結果，正球性の赤血球が造血されると考えられた。

#### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

##### 2.7.3.3.3.1 Baseline における Hb 値

Baseline の Hb 値別（Baseline の Hb 値が 10.0 g/dL 未満又は 10.0 g/dL 以上）に，Hb 値及び Hb 値の目標値への累積到達率を GBB4-1 試験で検討した。Week 7 の Hb 値の実測値及び変化量を表 15，Hb 値の目標値への累積到達率を表 16 に示した。

いずれの投与群でも Baseline の Hb 値に関わらず，Hb 値の上昇が認められた。

Week 7 の Hb 値の目標値への累積到達率は，1000 mg 群では Baseline の Hb 値に関わらず高く，500 mg 群では Baseline の Hb 値が 10.0 g/dL 以上の部分集団で高かった。

表 15 Baseline の Hb 値別の Week 7 の Hb 値の実測値及び変化量（GBB4-1）

| Baseline の Hb 値 | 投与群 | Hb 値（g/dL） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 実測値 | | 変化量 |
| | | Baseline | Week 7 | Week 7 |
| 10.0 g/dL 以上 | 500 mg (N = 40) | 10.45 ± 0.32 (40) | 12.41 ± 0.93 (40) | 1.97 ± 0.89 (40) |
| | 1000 mg (N = 39) | 10.39 ± 0.31 (39) | 12.85 ± 0.85 (39) | 2.46 ± 0.96 (39) |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 40) | 10.34 ± 0.30 (40) | 12.43 ± 0.85 (39) | 2.09 ± 0.85 (39) |
| 10.0 g/dL 未満 | 500 mg (N = 134) | 8.89 ± 0.71 (134) | 11.86 ± 0.86 (133) | 2.98 ± 0.98 (133) |
| | 1000 mg (N = 133) | 8.91 ± 0.71 (133) | 12.45 ± 0.96 (129) | 3.55 ± 1.10 (129) |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 131) | 8.90 ± 0.70 (131) | 12.33 ± 0.86 (128) | 3.43 ± 0.88 (128) |

平均値±標準偏差，( )内は各 Visit 及び計算時の例数
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 14.2.5.1，14.2.5.3

表 16 Baseline の Hb 値別の Hb 値の目標値への累積到達率（GBB4-1）

| Baseline の Hb 値 | 投与群 | 累積到達率（%，[95% CI]） | |
|---|---|---|---|
| | | Visit | |
| | | Week 3 | Week 7 |
| 10.0 g/dL 以上 | 500 mg (N = 40) | 32.5 ± 7.41 [--] | 70.0 ± 7.25 [--] |
| | 1000 mg (N = 39) | 48.7 ± 8.00 [--] | 92.3 ± 4.27 [--] |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 40) | 35.9 ± 7.67 [20.81 - 50.89] | 84.3 ± 5.86 [72.81 - 95.79] |
| 10.0 g/dL 未満 | 500 mg (N = 134) | 2.5 ± 1.38 [-0.25 - 5.17] | 46.0 ± 4.32 [37.55 - 54.48] |
| | 1000 mg (N = 133) | 15.2 ± 3.13 [9.09 - 21.37] | 75.3 ± 3.97 [67.50 - 83.06] |
| | クエン酸第一鉄 Na (N = 131) | 10.1 ± 2.65 [4.90 - 15.30] | 68.4 ± 4.18 [60.23 - 76.64] |

平均値±標準誤差
--：算出せず
Hb 目標値：20 歳以上 80 歳未満の男性≧13.0 g/dL，20 歳以上 80 歳未満の女性≧12.0 g/dL
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 14.2.5.7

#### 2.7.3.3.3.2 CKD 合併の有無

CKD 合併の有無別に，EOT の血清フェリチン値及び Hb 値の実測値及び変化量を GBB4-2 試験で検討した。血清フェリチン値の実測値及び変化量を表 17，Hb 値の実測値及び変化量を表 18 に示した。

CKD を合併しない患者の血清フェリチン値は，Baseline では 500 mg 群で 5.17 ng/mL，1000 mg 群で 4.91 ng/mL であったのに対し，EOT では 500 mg 群で 30.33 ng/mL，1000 mg 群で 26.74 ng/mL であった。CKD を合併する患者の血清フェリチン値は，Baseline では 500 mg 群で 16.87 ng/mL，1000 mg 群で 15.88 ng/mL であったのに対し，EOT では 500 mg 群で 49.72 ng/mL，1000 mg 群で 69.15 ng/mL であった。EOT の血清フェリチン値は，CKD 合併の有無に関わらず，いずれの投与群でも効果十分と判断する目安（CKD を合併しない場合：25.0 ng/mL 以上，CKD を合併する場合：50.0 ng/mL 以上）付近となった。

CKD 合併の有無に関わらず，Hb 値は上昇した。

以上の結果より，CKD 合併の有無に関わらず，鉄欠乏状態及び貧血状態の改善が認められた。

**表 17　CKD 合併の有無別の EOT の血清フェリチン値の実測値及び変化量（GBB4-2）**

| CKD 合併 | 投与群 | 血清フェリチン値（ng/mL） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 実測値 | | 変化量 |
| | | Baseline | EOT | EOT |
| 無 | 500 mg (N = 15) | 5.17 ± 2.63 | 30.33 ± 8.52 | 25.16 ± 8.20 |
| | 1000 mg (N = 16) | 4.91 ± 1.89 | 26.74 ± 14.00 | 21.84 ± 14.29 |
| 有 | 500 mg (N = 21) | 16.87 ± 9.07 | 49.72 ± 20.57 | 32.85 ± 16.13 |
| | 1000 mg (N = 21) | 15.88 ± 8.12 | 69.15 ± 57.48 | 53.27 ± 54.65 |

平均値±標準偏差
mITT
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-4，表 2.7.6.11-5

**表 18　CKD 合併の有無別の EOT の Hb 値の実測値及び変化量（GBB4-2）**

| CKD 合併 | 投与群 | Hb 値（g/dL） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 実測値 | | 変化量 |
| | | Baseline | EOT | EOT |
| 無 | 500 mg (N = 15) | 9.40 ± 0.55 | 12.87 ± 0.87 | 3.47 ± 0.97 |
| | 1000 mg (N = 16) | 9.40 ± 0.60 | 12.78 ± 1.70 | 3.38 ± 1.81 |
| 有 | 500 mg (N = 21) | 10.15 ± 0.84 | 11.75 ± 1.03 | 1.60 ± 1.32 |
| | 1000 mg (N = 21) | 10.22 ± 0.63 | 12.00 ± 1.41 | 1.78 ± 1.82 |

平均値±標準偏差
mITT
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-6，表 2.7.6.11-7

### 2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

鉄欠乏貧血患者を対象に実施した臨床薬理試験［GBX5-2］（以下，GBX5-2 試験），GBB2-1 試験，GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験で得られた試験成績から設定した用法及び用量（案）を以下に示した。

【用法及び用量（案）】

通常，成人には，クエン酸第二鉄として1回500 mgを1日2回食直後に経口投与する。

なお，患者の状態に応じて1回500 mgを1日1回投与できる。

### 2.7.3.4.1 用法及び用量（案）の設定根拠

### 2.7.3.4.2 用法

鉄欠乏性貧血患者を対象とした臨床薬理試験（GBX5-2試験）では，本剤500 mgを空腹時若しくは食直後に単回経口投与した結果，本剤投与による血清鉄濃度の上昇は食直後投与の方が空腹時投与に比べて高い傾向を示したものの，臨床的に意義のある違いはなく，明らかな食事の影響は認められなかった（CTD2.7.1.2.1項参照）。

鉄欠乏性貧血患者を対象とした用量反応試験（GBB2-1試験），比較試験（GBB4-1試験）及び一般臨床試験（GBB4-2試験）では，本剤を食直後に経口投与した結果，本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より，本剤の用法は「食直後に経口投与する」と設定した。

### 2.7.3.4.3 用量

GBB2-1試験では，本剤を250 mg/日から1500 mg/日までの範囲で7週間食直後に経口投与した。その結果，本剤のいずれの用量においてもプラセボ群と比較して，EOTのHb値の変化量は有意に大きく（Williams検定：250 mg/日，500 mg/日，1000 mg/日，1500 mg/日はいずれも$p < 0.0001$），本剤の投与量の増加に伴うHb値の上昇が認められた。また，クエン酸第一鉄Na群を含めたEOTにおけるHb値の変化量に対する共分散分析より，本剤を500 mg/日又は1000 mg/日で投与した際のEOTのHb値の変化量は，参照群のクエン酸第一鉄Na 100 mg/日と同程度であった（500 mg群：2.59 g/dL［95% CI：2.16～3.01 g/dL］，1000 mg群：3.33 g/dL［95% CI：2.93～3.73 g/dL］，参照群：3.15 g/dL［95% CI：2.78～3.52 g/dL］，CTD2.7.3.3.2.1.2項参照）。加えて，本剤の用量の増加に伴い発現頻度が明らかに増加した有害事象及び副作用は認められず，本剤1500 mg/日までの安全性に問題がないことが確認された。

GBB2-1試験の結果を踏まえ，GBB4-1試験及びGBB4-2試験では，500 mg/日及び1000 mg/日の2用量を本剤の投与量として設定した。

GBB4-1試験では，本剤を1回500 mgの用量で1日1回又は2回，7週間食直後に経口投与した。その結果，主要評価項目であるWeek 7のHb変化量を基に算出された最小二乗平均値の投与群間差（本剤の投与群－クエン酸第一鉄Na群）が，500 mg群で−0.36 g/dL（95% CI：−0.55～−0.18 g/dL），1000 mg群で0.18 g/dL（95% CI：−0.01～0.37 g/dL）であり，95% CIの下限が非劣性マージンである−1.00 g/dLを上回ったことから，クエン酸第一鉄Na 100 mg/日に対する本剤500 mg/日及び1000 mg/日の非劣性が検証された。また，いずれの用量においても安全性に大きな問題は認められず，本剤500 mg/日と1000 mg/日で有害事象及び副作用の発現率に明らかな差は認められなかった。

GBB4-2試験では，本剤を1回500 mgの用量で1日1回又は2回，最長で24週間食直後に経口

投与した。その結果，本剤500 mg/日と1000 mg/日のいずれの用量においても血清フェリチン値及びHb値の上昇が認められた。加えて，Week 24までに治験担当医師より十分な鉄補充効果が得られたと判断された被験者の割合は，500 mg群で82.9%，1000 mg群で77.8%であり，本剤の鉄補充効果が確認された。また，いずれの用量においても安全性に大きな問題は認められず，本剤500 mg/日と1000 mg/日で有害事象及び副作用の発現率に明らかな違いは認められなかった。

以上，GBB4-1試験及びGBB4-2試験の結果から，本剤は500 mg/日と1000 mg/日のいずれの用量においても，貧血改善効果でクエン酸第一鉄ナトリウムに対する非劣性を示すとともに，十分な鉄補充効果を発揮した。また，いずれの用量においても本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。これらを踏まえ，本剤の500 mg/日と1000 mg/日のいずれも臨床用量として妥当であると考えられた。

GBB4-1試験の結果から，重要な副次評価項目であるWeek 7におけるHb値の目標値への累積到達率は，500 mg群で51.5%（95% CI：44.01%～58.90%），1000 mg群で79.1%（95% CI：72.68%～85.56%）であり，Logistic回帰分析では，500 mg群に対する1000 mg群のオッズ比は3.88（95% CI：2.34～6.43）であった。また，Hb値が2.0 g/dL以上改善した累積達成率は，Week 3では500 mg群で27.6%，1000 mg群で56.4%，Week 7では500 mg群で79.9%，1000 mg群で89.5%であり，本剤1000 mg/日は500 mg/日に対して，より早期からの十分な貧血改善効果（Baselineから Hb値の改善が2.0 g/dL以上）を示した。よって，本剤の通常用量は1000 mg/日（1回500 mgを1日2回）を設定することが適切と考えた。

また，GBB4-1試験のBaselineのHb値を因子として部分集団を検討した結果から，本剤500 mg/日で投与した際のWeek 7におけるHb値の目標値への累積到達率は，Baselineの Hb値が10.0 g/dL以上の部分集団で70.0%，Baselineの Hb値が10.0 g/dL未満の部分集団で46.0%であり，Baselineの Hb値が10.0 g/dL以上の部分集団では本剤500 mg/日投与でもWeek 7における Hb値の目標値への累積到達率が高かった。したがって，比較的軽度の貧血を有する患者では，本剤500 mg/日（1回500 mgを1日1回）は選択肢として有用であると考えた。また，既存の経口鉄剤と同様，加齢等に伴う生理的な変化から赤血球に利用される鉄が減少し，その分貯蔵鉄割合が増加している高齢者に対しても，500 mg/日へ適宜減量できるように用量を設定することが適切であると考えた。

以上を踏まえ，鉄欠乏性貧血患者に対する本剤の用法及び用量（案）は，「通常，成人には，クエン酸第二鉄として1回500 mgを1日2回食直後に経口投与する。なお，患者の状態に応じて1回500 mgを1日1回投与できる。」と設定した。

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

鉄欠乏性貧血患者へ本剤を投与し，貧血が改善し貯蔵鉄が満たされれば，治療は完了する。したがって，鉄欠乏性貧血患者を対象とした長期試験は実施しなかった。

## 2.7.3.6 付録

### 付表 1　国内臨床試験 3 試験の有効性解析対象集団の被験者背景

| 項目（単位） | | GBB2-1（FAS） | | | | | | | GBB4-1（mITT） | | | | GBB4-2（mITT） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 本剤 250 mg | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 本剤 1500 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 合計 |
| 例数 | | 26 | 22 | 21 | 24 | 25 | 27 | 145 | 174 | 172 | 171 | 517 | 36 | 37 | 73 |
| 年齢（歳） | Mean ± SD | 43.0 ± 5.2 | 42.5 ± 6.1 | 42.0 ± 6.4 | 41.2 ± 8.4 | 39.5 ± 6.9 | 41.8 ± 7.0 | 41.7 ± 6.7 | 41.1 ± 7.4 | 41.1 ± 7.3 | 40.1 ± 7.2 | 40.7 ± 7.3 | 61.6 ± 18.1 | 58.6 ± 15.4 | 60.1 ± 16.8 |
| | 最小-最大 | 29 - 51 | 25 - 50 | 23 - 50 | 20 - 52 | 20 - 48 | 25 - 51 | 20 - 52 | 20 - 58 | 21 - 66 | 20 - 53 | 20 - 66 | 27 - 90 | 36 - 91 | 27 - 91 |
| 性別 | 男性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.0) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 7 (19.4) | 4 (10.8) | 11 (15.1) |
| | 女性 | 26 (100) | 22 (100) | 21 (100) | 24 (100) | 24 (96.0) | 27 (100) | 144 (99.3) | 173 (99.4) | 172 (100) | 171 (100) | 516 (99.8) | 29 (80.6) | 33 (89.2) | 62 (84.9) |
| 閉経の有無（女性のみ） | 閉経前 | 26 (100) | 22 (100) | 21 (100) | 24 (100) | 24 (100) | 27 (100) | 144 (100) | 172 (99.4) | 168 (97.7) | 171 (100) | 511 (99.0) | 17 (58.6) | 20 (60.6) | 37 (59.7) |
| | 閉経後 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 4 (2.3) | 0 | 5 (1.0) | 12 (41.4) | 13 (39.4) | 25 (40.3) |
| 身長 (cm) | Mean ± SD | 159.18 ± 5.94 | 160.54 ± 5.02 | 158.72 ± 4.57 | 158.40 ± 3.60 | 161.86 ± 5.81 | 159.75 ± 5.12 | 159.76 ± 5.15 | 159.49 ± 5.37 | 159.64 ± 5.27 | 159.88 ± 4.79 | 159.67 ± 5.14 | 154.57 ± 9.62 | 156.25 ± 8.67 | 155.42 ± 9.12 |
| 体重 (kg) | Mean ± SD | 56.96 ± 13.68 | 54.77 ± 7.93 | 55.18 ± 8.28 | 54.38 ± 8.47 | 58.36 ± 9.14 | 56.01 ± 6.50 | 56.01 ± 9.28 | 56.60 ± 9.93 | 55.43 ± 8.60 | 55.22 ± 8.11 | 55.75 ± 8.92 | 56.97 ± 9.84 | 58.37 ± 12.48 | 57.68 ± 11.20 |
| BMI | Mean ± SD | 22.48 ± 5.24 | 21.22 ± 2.58 | 21.88 ± 3.09 | 21.67 ± 3.24 | 22.36 ± 3.94 | 22.04 ± 3.14 | 21.96 ± 3.65 | 22.27 ± 3.85 | 21.73 ± 3.02 | 21.60 ± 3.01 | 21.87 ± 3.32 | 23.94 ± 4.12 | 23.82 ± 4.10 | 23.88 ± 4.08 |
| 既往歴 | 有 | 3 (11.5) | 3 (13.6) | 9 (42.9) | 9 (37.5) | 7 (28.0) | 7 (25.9) | 38 (26.2) | 35 (20.1) | 39 (22.7) | 35 (20.5) | 109 (21.1) | 15 (41.7) | 18 (48.6) | 33 (45.2) |
| | 無 | 23 (88.5) | 19 (86.4) | 12 (57.1) | 15 (62.5) | 18 (72.0) | 20 (74.1) | 107 (73.8) | 139 (79.9) | 133 (77.3) | 136 (79.5) | 408 (78.9) | 21 (58.3) | 19 (51.4) | 40 (54.8) |
| 合併症 | 有 | 15 (57.7) | 17 (77.3) | 15 (71.4) | 15 (62.5) | 16 (64.0) | 19 (70.4) | 97 (66.9) | 115 (66.1) | 97 (56.4) | 101 (59.1) | 313 (60.5) | 33 (91.7) | 32 (86.5) | 65 (89.0) |
| | 無 | 11 (42.3) | 5 (22.7) | 6 (28.6) | 9 (37.5) | 9 (36.0) | 8 (29.6) | 48 (33.1) | 59 (33.9) | 75 (43.6) | 70 (40.9) | 204 (39.5) | 3 (8.3) | 5 (13.5) | 8 (11.0) |

例数（%），ただし記述統計量は除く。観察開始日の値。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-2，表 2.7.6.10-2，表 2.7.6.11-2，CTD5.3.5.1-1 14.1.2，CTD5.3.5.1-2 14.1.2，CTD5.3.5.2-1 14.1.2

付表 2　国内臨床試験 3 試験の有効性解析対象集団の鉄剤投与経験及び鉄欠乏性貧血の原疾患

| 項目（単位） | | | GBB2-1（FAS） | | | | | | | GBB4-1（mITT） | | | | GBB4-2（mITT） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | プラセボ | 本剤 250 mg | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 本剤 1500 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 合計 |
| 例数 | | | 26 | 22 | 21 | 24 | 25 | 27 | 145 | 174 | 172 | 171 | 517 | 36 | 37 | 73 |
| 鉄剤投与経験 | 有 | | 19 (73.1) | 14 (63.6) | 16 (76.2) | 16 (66.7) | 16 (64.0) | 17 (63.0) | 98 (67.6) | 108 (62.1) | 102 (59.3) | 108 (63.2) | 318 (61.5) | 16 (44.4) | 22 (59.5) | 38 (52.1) |
| | | 経口* | 18 (94.7) | 13 (92.9) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (94.1) | 95 (96.9) | 101 (58.0) | 99 (57.6) | 105 (61.4) | 305 (59.0) | 16 (44.4) | 22 (59.5) | 38 (52.1) |
| | | 静注* | 5 (26.3) | 3 (21.4) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 2 (11.8) | 15 (15.3) | 17 (9.8) | 18 (10.5) | 19 (11.1) | 54 (10.4) | 5 (13.9) | 2 (5.4) | 7 (9.6) |
| | 無 | | 7 (26.9) | 8 (36.4) | 5 (23.8) | 8 (33.3) | 9 (36.0) | 10 (37.0) | 47 (32.4) | 66 (37.9) | 70 (40.7) | 63 (36.8) | 199 (38.5) | 20 (55.6) | 15 (40.5) | 35 (47.9) |
| 鉄欠乏性貧血の原疾患** | 子宮筋腫 | | 8 (30.8) | 6 (27.3) | 11 (52.4) | 8 (33.3) | 6 (24.0) | 7 (25.9) | 46 (31.7) | 50 (28.7) | 45 (26.2) | 41 (24.0) | 136 (26.3) | 3 (8.3) | 5 (13.5) | 8 (11.0) |
| | 子宮腺筋症 | | 2 (7.7) | 3 (13.6) | 4 (19.0) | 4 (16.7) | 3 (12.0) | 3 (11.1) | 19 (13.1) | 16 (9.2) | 18 (10.5) | 26 (15.2) | 60 (11.6) | 4 (11.1) | 1 (2.7) | 5 (6.8) |
| | 子宮内膜症 | | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 6 (3.4) | 6 (3.5) | 10 (5.8) | 22 (4.3) | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.4) |
| | その他 | | 10 (38.5) | 10 (45.5) | 7 (33.3) | 9 (37.5) | 13 (52.0) | 13 (48.1) | 62 (42.8) | 58 (33.3) | 63 (36.6) | 65 (38.0) | 186 (36.0) | 5 (13.9) | 3 (8.1) | 8 (11.0) |
| | 原因不明 | | 5 (19.2) | 4 (18.2) | 3 (14.3) | 5 (20.8) | 4 (16.0) | 4 (14.8) | 25 (17.2) | 50 (28.7) | 50 (29.1) | 43 (25.1) | 143 (27.7) | 24 (66.7) | 29 (78.4) | 53 (72.6) |

例数（%）
*：重複あり，（%）は GBB2-1 試験では鉄剤投与経験有の被験者を分母として算出し，GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験では群の全被験者を分母として算出した。
**：重複あり
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-2，表 2.7.6.10-2，表 2.7.6.11-2

付表 3　国内臨床試験3試験の有効性解析対象集団の Hb 値及び血清フェリチン値の Baseline 値

| 項目（単位） | | GBB2-1（FAS） | | | | | | | GBB4-1（mITT） | | | | GBB4-2（mITT） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 本剤 250 mg | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 本剤 1500 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg |
| 例数 | | 26 | 22 | 21 | 24 | 25 | 27 | 145 | 174 | 172 | 171 | 517 | 36 | 37 |
| Hb 値（g/dL） | Mean ± SD | 9.20 ± 1.03 | 9.45 ± 0.93 | 8.96 ± 0.97 | 9.68 ± 0.87 | 9.38 ± 1.14 | 9.21 ± 0.89 | 9.32 ± 0.99 | 9.25 ± 0.92 | 9.24 ± 0.89 | 9.24 ± 0.87 | 9.24 ± 0.89 | 9.84 ± 0.82 | 9.86 ± 0.73 |
| 血清フェリチン値（ng/mL） | Mean ± SD | 4.94 ± 2.64 | 4.84 ± 1.41 | 4.78 ± 2.19 | 4.72 ± 2.65 | 4.60 ± 1.13 | 4.41 ± 1.51 | 4.71 ± 1.98 | 4.45 ± 3.98 | 4.22 ± 2.48 | 4.29 ± 2.96 | 4.32 ± 3.20 | 12.00 ± 9.17 | 11.14 ± 8.27 |

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-3，表 2.7.6.10-3，表 2.7.6.11-3

# リオナ錠 250mg
# －鉄欠乏性貧血－

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.4 臨床的安全性

日本たばこ産業株式会社

# 目次

略号及び用語の定義一覧 ..... 3

2.7.4 臨床的安全性 ..... 4

2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ..... 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 ..... 11
2.7.4.2 有害事象 ..... 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 14
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 36
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 37
2.7.4.3.1 臨床検査値の推移 ..... 37
2.7.4.3.2 臨床検査異常値 ..... 37
2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常 ..... 38
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 38
2.7.4.4.1 バイタルサイン ..... 38
2.7.4.4.2 心電図 ..... 39
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 39
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 39
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 40
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 41
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 41
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 42
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 42
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 42
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 42
2.7.4.5.9 海外における臨床試験成績 ..... 42
2.7.4.6 市販後データ ..... 43
2.7.4.6.1 承認及び販売状況 ..... 43
2.7.4.6.2 推定される曝露患者数 ..... 45
2.7.4.6.3 国内の市販後データ ..... 45
2.7.4.6.4 海外の市販後データ ..... 47
2.7.4.7 付録 ..... 48

## 略号及び用語の定義一覧

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| ALP | Alkaline phosphatase，アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| APTT | Activated partial thromboplastin time，活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AST | Aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BMI | Body mass index，体格指数 |
| BUN | Blood urea nitrogen，尿素窒素 |
| Ca | Calcium，カルシウム |
| CI | Confidence interval，信頼区間 |
| CKD | Chronic kidney disease，慢性腎臓病 |
| Cl | Cloride，クロール |
| CRP | C-reactive protein，C-反応性蛋白 |
| eGFRcre | Estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine，血清クレアチニン値より算出した推算糸球体濾過量 |
| Hb | Hemoglobin，ヘモグロビン |
| HD | Hemodialysis，血液透析 |
| K | Potassium，カリウム |
| LDH | Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version, ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| Na | Sodium，ナトリウム |
| Non-CKD | Patients without CKD，CKD を合併しない患者 |
| PBRER | Periodic Benefit Risk Evaluation Report，定期的ベネフィット・リスク評価報告 |
| PD | Peritoneal dialysis，腹膜透析 |
| PT | Prothrombin time，プロトロンビン時間 |
| PT-INR | Prothrombin time international normalized ratio，プロトロンビン時間-国際標準比 |
| SD | Standard deviation，標準偏差 |
| TIBC | Total iron-binding capacity，総鉄結合能 |
| γ-GTP | γ-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |

# 2.7.4 臨床的安全性

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験

本申請での JTT-751（以下，本剤）の安全性評価の対象とした臨床試験の概要を表 1 に，安全性評価の参考とした臨床試験の概要を表 2 に，それぞれ示した。

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験は，国内で実施した臨床薬理試験［GBX5-2］（以下，GBX5-2 試験），第 II 相臨床試験の用量反応試験［GBB2-1］（以下，GBB2-1 試験），第 III 相臨床試験の比較試験［GBB4-1］（以下，GBB4-1 試験）及び一般臨床試験［GBB4-2］（以下，GBB4-2 試験）の合計 4 試験とした。

本剤の臨床的安全性は，主として GBB2-1 試験，GBB4-1 試験及び GBB4-2 試験の各試験の結果を用いて評価した。また GBB4-1 試験では，本剤の悪心及び嘔吐の発現状況についてクエン酸第一鉄ナトリウムとの比較検討を行った。GBB4-2 試験では，CKD 合併の有無別による検討を行った。

海外臨床試験は，本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤である KRX-0502 を用いて Akebia Therapeutics（Keryx Biopharmaceuticals 社の 100%親会社，以下，Akebia）社及び Panion & BF Biotech 社が実施した。そのうち本剤の初回申請後に入手した海外臨床試験成績を参考資料とし，CTD2.7.4.5.9 項に記載した。

市販後データは，本邦での本剤の安全性定期報告書の最新版及び海外での KRX-0502 を含む定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の最新版を参考資料とし，CTD2.7.4.6.3 及び 2.7.4.6.4 項に記載した。

表 1　安全性評価の対象とした国内臨床試験の概要（評価資料）

| 試験区分 | 対象 | 治験の種類［計画書番号］ | 試験デザイン | 投与量 | 用法・投与期間 | 投与被験者数 | | CTD番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 鉄欠乏性貧血患者 | 臨床薬理試験［GBX5-2］ | ランダム化<br>非盲検<br>クロスオーバー<br>（投与期2期，投与群2群） | 本剤（クエン酸第二鉄として）：500 mg/日 | 空腹時又は食直後単回経口投与 | 12名 | | 5.3.3.4-1 |
| 第Ⅱ相 | | 用量反応試験［GBB2-1］ | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較<br><br>（クエン酸第一鉄Na群は非盲検） | 本剤（クエン酸第二鉄として）：<br>250 mg/日，500 mg/日，1000 mg/日，1500 mg/日<br>プラセボ<br><br>参照薬（クエン酸第一鉄Na）：100 mg/日 | 本剤，プラセボを1日3回，食直後経口投与<br>クエン酸第一鉄Naを1日1回，食後経口投与<br>7週間 | 146名 | 250 mg/日：22名<br>500 mg/日：22名<br>1000 mg/日：24名<br>1500 mg/日：25名<br>プラセボ：26名<br>クエン酸第一鉄Na：27名 | 5.3.5.1-1 |
| 第Ⅲ相 | | 比較試験［GBB4-1］ | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>実薬対照<br>並行群間比較 | 本剤（クエン酸第二鉄として）：<br>500 mg/日，1000 mg/日<br><br>クエン酸第一鉄Na：100 mg/日 | 本剤を1日2回，食直後経口投与<br>クエン酸第一鉄Naを1日1回，食後経口投与<br>7週間 | 518名 | 500 mg/日：174名<br>1000 mg/日：172名<br>クエン酸第一鉄Na：172名 | 5.3.5.1-2 |
| | | 一般臨床試験［GBB4-2］ | 多施設共同<br>ランダム化<br>非盲検<br>非対照 | 本剤（クエン酸第二鉄として）：<br>500 mg/日，1000 mg/日 | 本剤（500 mg/日）を1日1回，食直後経口投与<br>本剤（1000 mg/日）を1日2回，食直後経口投与<br>最長24週間 | 73名 | 500 mg/日：36名<br>1000 mg/日：37名 | 5.3.5.2-1 |

表 2　安全性評価の参考とした海外臨床試験の概要（参考資料）

| 試験区分 | 対象 | 治験の種類［計画書番号］ | 試験デザイン | 投与量 | 用法・投与期間 | 投与被験者数 | | CTD 番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | 健康成人 | 薬物相互作用試験［KRX-0502-101］ | ランダム化非盲検クロスオーバー（投与期 3 期，投与群 3 群） | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>シプロフロキサシン：500 mg/日（500 mg/回） | 投与 A：シプロフロキサシン朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ シプロフロキサシン朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ シプロフロキサシン朝食 2 時間後単回 | 26 名 | 男性 13 名<br>女性 13 名 | 5.3.3.4-2 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-102］ | | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>ジゴキシン：0.25 mg/日（0.25 mg /回） | 投与 A：ジゴキシン朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ ジゴキシン朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ ジゴキシン朝食 2 時間後単回 | 32 名 | 男性 20 名<br>女性 12 名 | 5.3.3.4-3 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-103］ | | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>グリメピリド：4 mg/日（4 mg /回） | 投与 A：グリメピリド朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ グリメピリド朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ グリメピリド朝食 2 時間後単回 | 38 名 | 男性 25 名<br>女性 13 名 | 5.3.3.4-4 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-104］ | | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>ロサルタン：100 mg/日（100 mg /回） | 投与 A：ロサルタン朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ ロサルタン朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ ロサルタン朝食 2 時間後単回 | 61 名 | 男性 61 名 | 5.3.3.4-5 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-105］ | | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>ジルチアゼム：30 mg/日（30 mg /回） | 投与 A：ジルチアゼム朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ ジルチアゼム朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ ジルチアゼム朝食 2 時間後単回 | 36 名 | 男性 26 名<br>女性 10 名 | 5.3.3.4-6 |
| | | 薬物相互作用試験［KRX-0502-106］ | | KRX-0502：6 g/日（2 g/回）<br>クロピドグレル：75 mg/日（75 mg /回） | 投与 A：クロピドグレル朝食直後単回<br>投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ クロピドグレル朝食直後単回<br>投与 C：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 ＋ クロピドグレル朝食 2 時間後単回 | 35 名 | 男性 8 名<br>女性 27 名 | 5.3.3.4-7 |

KRX-0502：クエン酸第二鉄水和物
薬物相互作用試験は投与順序（ABC，BCA，CAB）で 3 群に分けて実施した。

表 2　安全性評価の参考とした海外臨床試験の概要（参考資料）（続き）

| 試験区分 | 対象 | 治験の種類<br>[計画書番号] | 試験デザイン | 投与量 | 用法・投与期間 | 投与被験者数 | | CTD 番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 II 相 | 保存期 CKD 患者 [a,b] | 比較試験<br>[KRX-0502-204] | 多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照 | KRX-0502<br>開始用量：3 g/日<br>最大用量：12 g/日 適宜増減<br><br>プラセボ | 食中又は食後経口投与<br><br>12 週間 | 148 名 | KRX-0502：75 名<br>プラセボ：73 名 | 5.3.5.4-1 |
| | 保存期 CKD 患者 [b] | パイロット試験<br>[KRX-0502-207] | 多施設共同<br>非盲検<br>個体内用量増減法 | KRX-0502<br>開始用量：1 g/日<br>最大用量：2 g/日 適宜増減 | 空腹時経口投与<br><br>8 週間 | 32 名 | | 5.3.5.4-2 |
| 第 III 相 | 保存期 CKD 患者 [b] | 比較・<br>長期投与試験<br>[KRX-0502-306] | 【治療期】<br>多施設共同<br>ランダム化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>個体内用量増減法 | KRX-0502<br>開始用量：3 g/日<br>最大用量：12 g/日 適宜増減<br><br>プラセボ | 食中又は食後経口投与<br><br>16 週間 | 233 名 | KRX-0502：117 名<br>プラセボ：116 名 | 5.3.5.4-3 |
| | | | 【継続投与期】<br>プラセボ群を実薬切り替え<br>非盲検<br>（治療期の盲検は維持）<br>個体内用量増減法 | KRX-0502<br>開始用量：3 g/日<br>最大用量：12 g/日 適宜増減 | 食中又は食後経口投与<br><br>8 週間 | 167 名 | | |
| | 末期腎疾患透析患者 [a] | 長期投与継続試験 [c]<br>[KRX-0502-307] | 多施設共同<br>非盲検<br>個体内用量増減法<br>継続投与試験 | KRX-0502<br>開始用量：6 g/日<br>最大用量：12 g/日 適宜増減 | 食中又は食後経口投与<br><br>48 週間 | 166 名 | | 5.3.5.4-4 |

KRX-0502：クエン酸第二鉄水和物
a：高リン血症を伴う患者
b：鉄欠乏性貧血を伴う患者
c：本剤の初回申請時提出資料の参考資料「KRX-0502-304」からの継続投与試験

#### 2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

##### 2.7.4.1.1.2.1 解析対象集団

いずれの試験でも，治験薬が投与された後，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を安全性解析対象集団とした。

##### 2.7.4.1.1.2.2 調査項目

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験で調査した項目を表 3, 臨床検査項目を表 4 に示した。

表 3　安全性評価に関する調査項目

| 調査項目 | 内容 |
|---|---|
| 安全性調査項目 | ・自覚症状*，他覚所見<br>・バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，体重）<br>・標準 12 誘導心電図<br>・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固系検査，尿検査**） |

*：GBB2-1 及び GBB4-1 試験では，消化器症状（悪心，嘔吐及び下痢）は，被験者日誌を用いて確認した。
**：GBB2-1 試験でのみ実施

表 4　臨床検査項目

| 臨床検査 | 検査項目 |
|---|---|
| 血液学的検査 | 白血球数，白血球分画（好中球(%)，リンパ球(%)，単球(%)，好酸球(%)，好塩基球(%)），血小板数 |
| 血液生化学的検査 | 総蛋白，アルブミン**，総ビリルビン，直接ビリルビン，AST，ALT，γ-GTP，ALP，LDH，BUN，クレアチニン，Na，Cl，K，Ca，無機リン，尿酸，血糖，CRP 定量，総コレステロール，中性脂肪 |
| 血液凝固系検査 | PT 又は PT-INR，APTT，フィブリノーゲン |
| 尿検査* | 尿蛋白定性，尿中ビリルビン定性，尿糖定性，尿潜血，尿中ウロビリノーゲン定性，尿比重 |

*：GBB2-1 試験でのみ実施
**：GBB4-1 及び GBB4-2 試験で実施

なお，GBB2-1 及び GBB4-1 試験では本剤の消化器症状における安全性を適切に評価するため，被験者日誌を使用した。消化器症状（悪心，嘔吐及び下痢）が認められた場合は，被験者日誌に記載し，規定来院日に被験者日誌を治験実施医療機関に持参することとして，悪心，嘔吐及び下痢の有害事象を収集した。

##### 2.7.4.1.1.2.3 評価基準

臨床的安全性は有害事象を主たる評価項目として評価した。以下に有害事象の評価基準を示した。

(1) 有害事象の定義

有害事象とは，治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわ

ち，有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

(2) 因果関係

因果関係の判定は 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。治験薬と有害事象との間の因果関係については，少なくとも合理的な可能性があり，因果関係を否定できない場合は「関連あり」とし，「関連あり」を副作用とした。因果関係判定の参考基準を以下に示した。

「関連あり」

- リチャレンジ陽性（投与再開での再発）
- 因果関係が確立されており明らか
- 発現までの時間に説得力がある
- デチャレンジ陽性（投与中止で消失）
- 交絡するリスク因子がない
- 曝露量や曝露期間との整合性がある
- 正確な既往歴による裏付けがある
- その症例の場合，明らかで容易に評価できる
- 併用治療が原因である可能性が低い
- 治験責任（分担）医師による判断
- 他に説明できる原因がない

(3) 重篤度

発現した有害事象が「重篤」に該当するか否か判定した。

治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち，以下に相当する有害事象を重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの（死亡）
- 生命を脅かすもの（死亡のおそれ）
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの（入院又は入院期間の延長）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（障害）
- 先天異常を来すもの（先天異常）
- その他の医学的に重要な状態（上記に準じて重篤）

(4) 重症度

有害事象の重症度は以下の基準を参考にして，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。

軽度：日常生活動作に支障なし

中等度：日常生活動作を低下させた，あるいは影響を及ぼした

高度：日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1 臨床薬理試験 [GBX5-2]

本試験は投与群 2 群，投与期 2 期のクロスオーバー法で実施した。被験者 12 名が空腹時先行群 6 名，食直後先行群 6 名にランダムに割り付けられ，本剤 500 mg が単回経口投与された。12 名全員を安全性解析対象集団とした。

#### 2.7.4.1.2.2 用量反応試験 [GBB2-1]

本試験では，プラセボ群 26 名，本剤 250 mg 群 22 名，500 mg 群 22 名，1000 mg 群 24 名，1500 mg 群 25 名及びクエン酸第一鉄 Na 群 27 名の計 146 名に治験薬が 7 週間投与された。治験薬が投与された 146 名を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び曝露期間を表 5 に示した。

**表 5 治験薬が投与された被験者数及び曝露期間 (GBB2-1)**

| 投与群 | 曝露期間 | | | | 合計 | 平均曝露期間 (日) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | <7 日 | 7 日≦～<21 日 | 21 日≦～<49 日 | 49 日≦ | | |
| プラセボ | 0 | 0 | 24 | 2 | 26 | 41.9 |
| 250 mg | 0 | 0 | 21 | 1 | 22 | 42.5 |
| 500 mg | 1 | 0 | 21 | 0 | 22 | 39.4 |
| 1000 mg | 0 | 1 | 23 | 0 | 24 | 41.8 |
| 1500 mg | 0 | 0 | 23 | 2 | 25 | 43.4 |
| クエン酸第一鉄 Na | 0 | 0 | 26 | 1 | 27 | 41.6 |

安全性解析対象集団
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.9-12

#### 2.7.4.1.2.3 比較試験 [GBB4-1]

本試験では，本剤 500 mg 群 174 名，1000 mg 群 172 名及びクエン酸第一鉄 Na 群 172 名の計 518 名に治験薬が 7 週間投与された。クエン酸第一鉄 Na 群の 1 名は「故意による重複登録」及び「治験薬を服用した事実が確認できないこと」から，当該被験者を除いて治験薬が投与された 517 名を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び曝露期間を表 6 に示した。

**表 6 治験薬が投与された被験者数及び曝露期間 (GBB4-1)**

| 投与群 | 曝露期間 | | | 合計 | 平均曝露期間 (日) |
|---|---|---|---|---|---|
| | ≦21 日 | 22 日≦～≦49 日 | 49 日< | | |
| 500 mg | 1 | 167 | 6 | 174 | 41.6 |
| 1000 mg | 4 | 164 | 4 | 172 | 41.4 |
| クエン酸第一鉄 Na | 4 | 165 | 2 | 171 | 40.8 |

安全性解析対象集団
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.10-13

### 2.7.4.1.2.4 一般臨床試験［GBB4-2］

本試験では，本剤 500 mg 群 36 名及び 1000 mg 群 37 名の計 73 名に治験薬が最長 24 週間投与された。治験薬が投与された 73 名を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団で治験薬が投与された被験者数及び曝露期間を表 7 に示した。

なお本試験では，Week 8 以降の規定来院日に治験責任医師又は治験分担医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断した場合は，効果十分として次回予定来院日までに投与を終了することとした。

表 7　治験薬が投与された被験者数及び曝露期間（GBB4-2）

| 投与群 | 曝露期間 | | | | | | | 合計 | 平均曝露期間（日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≦28 日 | 29 日≦～≦56 日 | 57 日≦～≦84 日 | 85 日≦～≦112 日 | 113 日≦～≦140 日 | 141 日≦～≦168 日 | 168 日＜ | | |
| 500 mg | 1 | 3 | 3 | 10 | 5 | 13 | 1 | 36 | 119.2 |
| 1000 mg | 1 | 3 | 6 | 7 | 7 | 12 | 1 | 37 | 114.4 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-8

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

本剤の安全性評価の対象とした国内臨床試験 4 試験はすべて鉄欠乏性貧血患者を対象とした。なお，GBB4-2 試験では CKD を合併する患者も組み入れた。主な選択基準及び除外基準を表 8 及び表 9 に示した。安全性評価の対象とした国内臨床試験 4 試験の安全性解析対象集団の被験者背景を付表 1 に示した。

各試験に組み入れられた被験者の性別の大部分は女性であったが，男性も GBX5-2 試験で 25.0%（3/12 名），GBB2-1 試験で 0.7%（1/146 名），GBB4-1 試験で 0.2%（1/517 名），GBB4-2 試験で 15.1%（11/73 名）組み入れられた。また，女性のほとんどは閉経前であったが，閉経後女性も GBB4-1 試験で 1.0%（5/516 名），GBB4-2 試験で 40.3%（25/62 名）組み入れられた。

年齢の平均値は，GBX5-2 試験で 32.4 歳，GBB2-1 試験で 41.6 歳，GBB4-1 試験で 40.7 歳，GBB4-2 試験で 60.1 歳であった。GBB4-2 試験では年齢幅は 27 歳～91 歳と広く，その他の試験に比べて年齢層が高めの集団で構成された。

鉄欠乏性貧血の原疾患は，主に性器出血を伴う婦人科疾患（子宮筋腫，子宮内膜症，子宮腺筋症等）であった。

過去の経口又は静注の鉄剤投与経験有の割合は，GBB2-1 試験で 67.1%（98/146 名），GBB4-1 試験で 61.5%（318/517 名），GBB4-2 試験で 52.1%（38/73 名）であった。また，経口鉄剤投与経験を有する被験者は，GBB2-1 試験で 65.1%（95/146 名），GBB4-1 試験で 59.0%（305/517 名），GBB4-2 試験で 52.1%（38/73 名）であった。

GBB4-2 試験では CKD を合併する患者は 57.5%（42/73 名）であった。また各投与群の CKD を合併する患者は，500 mg 群で 58.3%（21/36 名），1000 mg 群で 56.8%（21/37 名）であった。

鉄欠乏性貧血患者は，閉経前の女性が最も多く，次いで閉経後の成人女性であり，成人男性は少ない[6, 7]。また，鉄欠乏性貧血の主な原因疾患は女性の性器出血である[6]。GBB2-1 試験及び GBB4-1 試験は性器出血を伴う婦人科疾患を原疾患とした閉経前女性患者を多く含む集団，GBB4-2 試験では男性患者，閉経後女性患者及び年齢が高めの患者を含む集団であることから，製造販売後に本剤の投与が予想される鉄欠乏性貧血患者集団が反映されていると考えた。

表 8　主な選択基準

| 主な選択基準 | GBX5-2 | GBB2-1 | GBB4-1 | GBB4-2 |
|---|---|---|---|---|
| 同意取得時の満年齢 | 20 歳以上 45 歳未満 | 20 歳以上 65 歳未満 | 20 歳以上 | |
| Hb 値 | 前観察日の Hb 値<br>・8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の男性<br>・8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の女性 | 前観察日，投与開始日の Hb 値<br>・7.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 g/dL 以下 | | 前観察期間中の Hb 値<br>・8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 /dL 以下 |
| 血清フェリチン値<br>TSAT<br>TIBC | 前観察日の血清フェリチン値<br>・12 ng/mL 未満<br><br>前観察日の TSAT<br>・16%以下 | 前観察日の TIBC<br>・360 μg/dL 以上<br>あるいは<br>前観察日の血清フェリチン値<br>・12 ng/mL 未満 | | 前観察日の血清フェリチン値<br>・12.0 ng/mL 未満<br>【CKD を合併する患者（eGFRcre が 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満）の場合】<br>前観察日の血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 未満 |

表 9　主な除外基準

| GBX5-2 | GBB2-1 | GBB4-1 | GBB4-2 |
|---|---|---|---|
| 鉄欠乏以外が主たる原因である貧血を有すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 | | | |
| 観察期の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者（GBB4-2 試験の場合；若しくは 4.5 mg/dL 以上の患者） | | | |
| 急性の消化性潰瘍，慢性潰瘍性大腸炎，限局性腸炎等の胃腸疾患（慢性胃炎は除く）を合併する患者 | | | |
| 肝機能障害を有する患者（前観察日の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上など），又は C 型慢性肝炎を合併する患者 | | | |
| 発作性夜間血色素尿症を合併する患者 | | | |
| 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者 | | | |
| 胃若しくは十二指腸切除（ポリープ切除等の内視鏡的切除術は除く）の既往がある患者 | | | |
| 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者又は前観察日前 5 年以内に既往がある患者 | | | |
| アナフィラキシーショック等の重篤な薬剤アレルギーの既往がある患者 | | | |
| 女性患者の場合：妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者，あるいは同意取得から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった妊娠可能な患者<br>男性患者の場合：治験薬投与開始後から最終観察終了まで適切な方法で避妊することに同意が得られなかった患者 | | | |

### 2.7.4.2 有害事象

有害事象は MedDRA/J 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。なお，治験薬投与中止（及び投与終了後の観察中止；GBB2-1 試験のみ）に至った有害事象を他の重要な有害事象，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

有害事象の解析では，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は，発現例数を 1 例として集計した。また，死亡を除くその他の重篤な有害事象及び重篤な副作用，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く他の重要な有害事象及び重要な副作用についても同様に集計した。

##### 2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

###### 2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概観

安全性評価の対象とした国内臨床試験 4 試験の有害事象の要約を表 10 に示した。

死亡はいずれの試験でも認められなかった。

本剤の各投与群の合計（以下，本剤投与群）における重篤な有害事象発現率（発現例数）は，GBB4-1 試験で 0.6%（2/346 名），GBB4-2 試験で 5.5%（4/73 名）であった。重篤な副作用は，GBB4-1 試験で 0.3%（1/346 名）であった。重要な有害事象は，GBB2-1 試験で 1.1%（1/93 名），GBB4-1 試験で 1.4%（5/346 名），GBB4-2 試験で 4.1%（3/73 名）であった。

有害事象発現率は，GBB2-1 試験で 68.8%（64/93 名），GBB4-1 試験で 48.8%（169/346 名），GBB4-2 試験で 63.0%（46/73 名）であった。副作用は GBB2-1 試験で 40.9%（38/93 名），GBB4-1 試験で 29.5%（102/346 名），GBB4-2 試験で 11.0%（8/73 名）であった。高度な有害事象は，GBB4-2 試験で 1.4%（1/73 名）に発現したが，因果関係は否定された。GBX5-2 では有害事象は認められなかった。

表 10 国内臨床試験の有害事象の要約

| 項目 | 本剤投与群 | | | | クエン酸第一鉄 Na 群 | | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | GBX5-2 (N = 12) | GBB2-1 (N = 93) | GBB4-1 (N =346) | GBB4-2 (N = 73) | GBB2-1 (N = 27) | GBB4-1 (N = 171) | GBB2-1 (N = 26) |
| 有害事象 | 0 | 64 (68.8) | 169 (48.8) | 46 (63.0) | 20 (74.1) | 109 (63.7) | 14 (53.8) |
| 高度な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 副作用 | 0 | 38 (40.9) | 102 (29.5) | 8 (11.0) | 13 (48.1) | 72 (42.1) | 4 (15.4) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象*1 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 4 (5.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 重篤な副作用*1 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 有害事象による中止*2 | 0 | 1 (1.1) | 5 (1.4) | 3 (4.1) | 0 | 2 (1.2) | 0 |

例数 (%)
*1：死亡した被験者を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象の認められた被験者を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-1 14.3.1.1，CTD2.7.6 表 2.7.6.9-13，表 2.7.6.10-14，表 2.7.6.11-9

### 2.7.4.2.1.1.2 臨床薬理試験 [GBX5-2]

本試験で有害事象の発現は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.1.3 用量反応試験 [GBB2-1]

本剤の各投与群，プラセボ群又はクエン酸第一鉄 Na 群で，2 名以上に発現した有害事象を表 11 に，2 名以上に発現した副作用を表 12 に示した。重症度別の有害事象及び副作用を表 13 に示した。全有害事象の発現例数及び発現件数を CTD2.7.6 表 2.7.6.9-14 に示した。

有害事象は，プラセボ群で 53.8% (14/26 名)，250 mg 群で 45.5% (10/22 名)，500 mg 群で 90.9% (20/22 名)，1000 mg 群で 62.5% (15/24 名)，1500 mg 群で 76.0% (19/25 名)，クエン酸第一鉄 Na 群で 74.1% (20/27 名) 発現した。プラセボ群で 5%以上に発現した有害事象は，悪心 19.2% (5/26 名)，鼻咽頭炎 15.4% (4/26 名)，下痢 11.5% (3/26 名)，不正子宮出血 7.7% (2/26 名) であった。本剤投与群 (250, 500, 1000, 1500 mg 群の合計) で 5%以上に発現した有害事象は，下痢 38.7% (36/93 名)，悪心 25.8% (24/93 名)，鼻咽頭炎 9.7% (9/93 名)，嘔吐 5.4% (5/93 名) であり，そのうち，プラセボ群よりも 5 ポイント以上発現率が高かった有害事象は，下痢及び悪心であった。本剤の用量の増加に伴い発現頻度が明らかに増加した有害事象はなかった。

いずれの投与群においても，高度と判定された有害事象は認められなかった。本剤投与群の重症度別の有害事象は中等度 6.5% (6/93 名)，軽度 62.4% (58/93 名) であり，ほとんどが軽度の有害事象であった。

副作用は，プラセボ群で 15.4% (4/26 名)，250 mg 群で 22.7% (5/22 名)，500 mg 群で 59.1% (13/22 名)，1000 mg 群で 29.2% (7/24 名)，1500 mg 群で 52.0% (13/25 中)，クエン酸第一鉄 Na 群で 48.1% (13/27 名) 発現した。プラセボ群で 5%以上に発現した副作用は，悪心 7.7% (2/26 名) であった。本剤投与群で 5%以上に発現した副作用は，下痢 21.5% (20/93 名)，悪心 19.4% (18/93 名) であった。本剤の用量の増加に伴い発現頻度が明らかに増加した副作用はなかった。

中等度と判定された副作用は，500 mg 群で上腹部痛及び下痢がそれぞれ 4.5% (1/22 名) であっ

た（CTD5.3.5.1-1 14.3.1.15 参照）。

悪心及び嘔吐の分析は CTD2.7.4.2.1.5.2 項に，悪心及び嘔吐を除く胃腸障害の分析は CTD2.7.4.2.1.5.3 項に記載した。

表 11　本剤の各投与群，プラセボ群又はクエン酸第一鉄 Na 群で 2 名以上に発現した有害事象（GBB2-1）

| 有害事象名<br>基本語<br>(MedDRA/J V.19.0) | プラセボ<br>(N = 26) | | 250 mg<br>(N = 22) | | 500 mg<br>(N = 22) | | 1000 mg<br>(N = 24) | | 1500 mg<br>(N = 25) | | クエン酸<br>第一鉄 Na<br>(N = 27) | | 本剤<br>投与群<br>(N = 93) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| **全有害事象** | **14** | **53.8** | **10** | **45.5** | **20** | **90.9** | **15** | **62.5** | **19** | **76.0** | **20** | **74.1** | **64** | **68.8** |
| 下痢 | 3 | 11.5 | 7 | 31.8 | 11 | 50.0 | 8 | 33.3 | 10 | 40.0 | 9 | 33.3 | 36 | 38.7 |
| 悪心 | 5 | 19.2 | 2 | 9.1 | 12 | 54.5 | 4 | 16.7 | 6 | 24.0 | 11 | 40.7 | 24 | 25.8 |
| 鼻咽頭炎 | 4 | 15.4 | 1 | 4.5 | 3 | 13.6 | 2 | 8.3 | 3 | 12.0 | 4 | 14.8 | 9 | 9.7 |
| 嘔吐 | 1 | 3.8 | 0 | | 0 | | 2 | 8.3 | 3 | 12.0 | 1 | 3.7 | 5 | 5.4 |
| 尿中血陽性 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 3 | 12.0 | 0 | | 3 | 3.2 |
| 便秘 | 0 | | 0 | | 2 | 9.1 | 1 | 4.2 | 0 | | 3 | 11.1 | 3 | 3.2 |
| インフルエンザ | 0 | | 0 | | 1 | 4.5 | 1 | 4.2 | 0 | | 2 | 7.4 | 2 | 2.2 |
| 不正子宮出血 | 2 | 7.7 | 1 | 4.5 | 0 | | 1 | 4.2 | 0 | | 0 | | 2 | 2.2 |

クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-14，表 2.7.6.9-15

表 12　本剤の各投与群，プラセボ群又はクエン酸第一鉄 Na 群で 2 名以上に発現した副作用（GBB2-1）

| 副作用名<br>基本語<br>(MedDRA/J V.19.0) | プラセボ<br>(N = 26) | | 250 mg<br>(N = 22) | | 500 mg<br>(N = 22) | | 1000 mg<br>(N = 24) | | 1500 mg<br>(N = 25) | | クエン酸<br>第一鉄 Na<br>(N = 27) | | 本剤<br>投与群<br>(N = 93) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| **全副作用** | **4** | **15.4** | **5** | **22.7** | **13** | **59.1** | **7** | **29.2** | **13** | **52.0** | **13** | **48.1** | **38** | **40.9** |
| 便秘 | 0 | | 0 | | 2 | 9.1 | 1 | 4.2 | 0 | | 3 | 11.1 | 3 | 3.2 |
| 下痢 | 1 | 3.8 | 5 | 22.7 | 5 | 22.7 | 4 | 16.7 | 6 | 24.0 | 8 | 29.6 | 20 | 21.5 |
| 悪心 | 2 | 7.7 | 1 | 4.5 | 8 | 36.4 | 3 | 12.5 | 6 | 24.0 | 10 | 37.0 | 18 | 19.4 |
| 嘔吐 | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | 4.2 | 2 | 8.0 | 1 | 3.7 | 3 | 3.2 |
| 尿中血陽性 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | 8.0 | 0 | | 2 | 2.2 |

クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-16

表 13　重症度別の有害事象及び副作用（GBB2-1）

| | 重症度 | プラセボ (N = 26) | 250 mg (N = 22) | 500 mg (N = 22) | 1000 mg (N = 24) | 1500 mg (N = 25) | クエン酸第一鉄 Na (N = 27) | 本剤投与群 (N = 93) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 軽度 | 12 (46.2) | 9 (40.9) | 18 (81.8) | 13 (54.2) | 18 (72.0) | 19 (70.4) | 58 (62.4) |
| | 中等度 | 2 (7.7) | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 2 (8.3) | 1 (4.0) | 1 (3.7) | 6 (6.5) |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副作用 | 軽度 | 4 (15.4) | 5 (22.7) | 11 (50.0) | 7 (29.2) | 13 (52.0) | 13 (48.1) | 36 (38.7) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 2 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-4，表 12-7

2.7.4.2.1.1.4 比較試験［GBB4-1］

本剤の各投与群又はクエン酸第一鉄 Na 群で，2 名以上に発現した有害事象を表 14 に，2 名以上に発現した副作用を表 15 に示した。重症度別の有害事象及び副作用を表 16 に示した。全有害事象の発現例数及び発現件数を CTD2.7.6 表 2.7.6.10-15 に示した。

有害事象は，500 mg 群で 48.9%（85/174 名），1000 mg 群で 48.8%（84/172 名），クエン酸第一鉄 Na 群で 63.7%（109/171 名）発現した。本剤投与群（500，1000 mg 群の合計）で 5%以上に発現した有害事象は，下痢 26.0%（90/346 名），悪心 13.0%（45/346 名），上咽頭炎 8.1%（28/346 名）であった。有害事象の発現頻度に 500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。クエン酸第一鉄 Na 群で 5%以上に発現した有害事象は，悪心 32.7%（56/171 名），下痢 23.4%（40/171 名），嘔吐 15.2%（26/171 名），上咽頭炎 11.1%（19/171 名）であった。

いずれの投与群においても，高度と判定された有害事象は認められなかった。本剤投与群の重症度別の有害事象は中等度 2.6%（9/346 名），軽度 46.2%（160/346 名）であり，ほとんどが軽度の有害事象であった。重症度別の有害事象において 500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。クエン酸第一鉄 Na 群では中等度 4.7%（8/171 名），軽度 59.1%（101/171 名）であった。

副作用は，500 mg 群で 29.9%（52/174 名），1000 mg 群で 29.1%（50/172 名），クエン酸第一鉄 Na 群で 42.1%（72/171 名）発現した。本剤投与群で 2%以上に発現した副作用は，下痢 19.4%（67/346 名），悪心 9.8%（34/346 名），便秘 3.2%（11/346 名）であった。副作用の発現頻度に 500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。クエン酸第一鉄 Na 群で 2%以上に発現した副作用は，悪心 28.7%（49/171 名），下痢 17.5%（30/171 名），嘔吐 12.3%（21/171 名），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 2.3%（4/171 名）であった。

いずれの投与群においても，高度と判定された副作用は認められなかった。本剤投与群の重症度別の副作用は中等度 1.4%（5/346 名），軽度 28.0%（97/346 名）であった。クエン酸第一鉄 Na 群では中等度 3.5%（6/171 名），軽度 38.6%（66/171 名）であった。中等度の副作用の内訳は，

500 mg 群で悪心，嘔吐及び頭痛がそれぞれ 0.6%（1/174 名），1000 mg 群で下腹部痛，上腹部痛，下痢，悪心及び頭痛がそれぞれ 0.6%（1/172 名），クエン酸第一鉄 Na 群で嘔吐が 2.3%（4/171 名），悪心が 1.8%（3/171 名），下痢，頭痛及び傾眠がそれぞれ 0.6%（1/171 名）であった（CTD5.3.5.1-2 14.3.1.9 参照）。

悪心及び嘔吐の分析は CTD2.7.4.2.1.5.2 項に，悪心及び嘔吐を除く胃腸障害の分析は CTD2.7.4.2.1.5.3 項に記載した。

**表 14　本剤の各投与群又はクエン酸第一鉄 Na 群で 2 名以上に発現した有害事象（GBB4-1）**

| 有害事象名<br>基本語<br>(MedDRA/J V.21.0) | 500 mg<br>(N = 174) | | 1000 mg<br>(N = 172) | | クエン酸<br>第一鉄 Na<br>(N = 171) | | 本剤投与群<br>(N = 346) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| **全有害事象** | **85** | **48.9** | **84** | **48.8** | **109** | **63.7** | **169** | **48.8** |
| 下痢 | 42 | 24.1 | 48 | 27.9 | 40 | 23.4 | 90 | 26.0 |
| 悪心 | 27 | 15.5 | 18 | 10.5 | 56 | 32.7 | 45 | 13.0 |
| 上咽頭炎 | 16 | 9.2 | 12 | 7.0 | 19 | 11.1 | 28 | 8.1 |
| 便秘 | 8 | 4.6 | 6 | 3.5 | 0 | | 14 | 4.0 |
| 嘔吐 | 9 | 5.2 | 2 | 1.2 | 26 | 15.2 | 11 | 3.2 |
| 上気道感染 | 3 | 1.7 | 3 | 1.7 | 0 | | 6 | 1.7 |
| 頭痛 | 2 | 1.1 | 2 | 1.2 | 3 | 1.8 | 4 | 1.2 |
| 上腹部痛 | 1 | 0.6 | 2 | 1.2 | 1 | 0.6 | 3 | 0.9 |
| 湿疹 | 1 | 0.6 | 2 | 1.2 | 0 | | 3 | 0.9 |
| 月経過多 | 1 | 0.6 | 2 | 1.2 | 3 | 1.8 | 3 | 0.9 |
| 不規則月経 | 1 | 0.6 | 2 | 1.2 | 0 | | 3 | 0.9 |
| 胃腸炎 | 2 | 1.1 | 1 | 0.6 | 2 | 1.2 | 3 | 0.9 |
| 不正子宮出血 | 2 | 1.1 | 0 | | 3 | 1.8 | 2 | 0.6 |
| 腹部不快感 | 1 | 0.6 | 0 | | 3 | 1.8 | 1 | 0.3 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | | 0 | | 2 | 1.2 | 0 | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 0 | | 6 | 3.5 | 0 | |
| 傾眠 | 0 | | 0 | | 2 | 1.2 | 0 | |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-15，表 2.7.6.10-16

表 15　本剤の各投与群又はクエン酸第一鉄 Na 群で 2 名以上に発現した副作用（GBB4-1）

| 副作用名<br>基本語<br>(MedDRA/J V.21.0) | 500 mg<br>(N = 174) | | 1000 mg<br>(N = 172) | | クエン酸<br>第一鉄 Na<br>(N = 171) | | 本剤投与群<br>(N = 346) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| 全副作用 | **52** | **29.9** | **50** | **29.1** | **72** | **42.1** | **102** | **29.5** |
| 下痢 | 31 | 17.8 | 36 | 20.9 | 30 | 17.5 | 67 | 19.4 |
| 悪心 | 21 | 12.1 | 13 | 7.6 | 49 | 28.7 | 34 | 9.8 |
| 便秘 | 5 | 2.9 | 6 | 3.5 | 0 | | 11 | 3.2 |
| 嘔吐 | 5 | 2.9 | 0 | | 21 | 12.3 | 5 | 1.4 |
| 上腹部痛 | 1 | 0.6 | 2 | 1.2 | 1 | 0.6 | 3 | 0.9 |
| 月経過多 | 0 | | 2 | 1.2 | 2 | 1.2 | 2 | 0.6 |
| 頭痛 | 2 | 1.1 | 1 | 0.6 | 1 | 0.6 | 3 | 0.9 |
| γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 0 | | 4 | 2.3 | 0 | |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-17

表 16　重症度別の有害事象及び副作用（GBB4-1）

| | 重症度 | 500 mg<br>(N = 174) | 1000 mg<br>(N = 172) | クエン酸第一鉄 Na<br>(N = 171) | 本剤投与群<br>(N = 346) |
|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 軽度 | 81 (46.6) | 79 (45.9) | 101 (59.1) | 160 (46.2) |
| | 中等度 | 4 (2.3) | 5 (2.9) | 8 (4.7) | 9 (2.6) |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副作用 | 軽度 | 49 (28.2) | 48 (27.9) | 66 (38.6) | 97 (28.0) |
| | 中等度 | 3 (1.7) | 2 (1.2) | 6 (3.5) | 5 (1.4) |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.4，14.3.1.9

2.7.4.2.1.1.5 一般臨床試験 [GBB4-2]

本剤の各投与群で，2 名以上に発現した有害事象を表 17 に，2 名以上に発現した副作用を表 18 に示した。重症度別の有害事象及び副作用を表 19 に示した。全有害事象の発現例数及び発現件数を CTD2.7.6 表 2.7.6.11-10 に示した。

有害事象は，500 mg 群で 58.3%（21/36 名），1000 mg 群で 67.6%（25/37 名）発現した。本剤投与群（500，1000 mg 群の合計）で 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎 12.3%（9/73 名），便秘 8.2%（6/73 名），悪心 5.5%（4/73 名）であった。有害事象の発現頻度に 500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。

高度の有害事象は 1000 mg 群で 2.7%（1/37 名）に急性心筋梗塞が発現したが，治験薬との因果関係は否定された。本剤投与群の重症度別の有害事象は中等度 13.7%（10/73 名），軽度 47.9%（35/73 名）であり，多くが軽度の有害事象であった。重症度別の有害事象において 500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。

副作用は，500 mg 群で 11.1%（4/36 名），1000 mg 群で 10.8%（4/37 名）発現した。本剤投与

群で 2%以上に発現した副作用は，便秘及びヘモグロビン増加がそれぞれ 2.7%（2/73 名）であった。副作用の発現頻度に 500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。

本剤投与群の重症度別の副作用は中等度 4.1%（3/73 名），軽度 6.8%（5/73 名）であった。中等度の副作用の内訳は，500 mg 群で倦怠感及び肝機能異常がそれぞれ 2.8%（1/36 名），1000 mg 群で腹部膨満が 2.7%（1/37 名）であった（CTD5.3.5.2-1 14.3.1.9 参照）。

悪心及び嘔吐の分析は CTD2.7.4.2.1.5.2 項に記載した。悪心及び嘔吐を除く胃腸障害の分析は CTD2.7.4.2.1.5.3 項に記載した。CKD 合併の有無別による有害事象の分析は CTD2.7.4.5.1 項に記載した。

表 17　本剤の各投与群で 2 名以上に発現した有害事象（GBB4-2）

| 有害事象名<br>基本語<br>(MedDRA/J V.21.0) | 500 mg<br>(N = 36) | | 1000 mg<br>(N = 37) | | 本剤投与群<br>(N = 73) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| **全有害事象** | **21** | **58.3** | **25** | **67.6** | **46** | **63.0** |
| 上咽頭炎 | 3 | 8.3 | 6 | 16.2 | 9 | 12.3 |
| 便秘 | 5 | 13.9 | 1 | 2.7 | 6 | 8.2 |
| 悪心 | 1 | 2.8 | 3 | 8.1 | 4 | 5.5 |
| 下痢 | 1 | 2.8 | 2 | 5.4 | 3 | 4.1 |
| 頭痛 | 1 | 2.8 | 2 | 5.4 | 3 | 4.1 |
| 挫傷 | 0 | | 2 | 5.4 | 2 | 2.7 |
| ヘモグロビン増加 | 0 | | 2 | 5.4 | 2 | 2.7 |
| 高血圧 | 0 | | 2 | 5.4 | 2 | 2.7 |
| 嘔吐 | 0 | | 2 | 5.4 | 2 | 2.7 |
| 膀胱炎 | 1 | 2.8 | 1 | 2.7 | 2 | 2.7 |
| 変形性関節症 | 1 | 2.8 | 1 | 2.7 | 2 | 2.7 |
| 動悸 | 1 | 2.8 | 1 | 2.7 | 2 | 2.7 |
| 浮動性めまい | 2 | 5.6 | 0 | | 2 | 2.7 |
| 上気道感染 | 2 | 5.6 | 0 | | 2 | 2.7 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-10，付表 2.7.6.11-1

表 18　本剤の各投与群で 2 名以上に発現した副作用（GBB4-2）

| 副作用名<br>基本語<br>(MedDRA/J V.21.0) | 500 mg<br>(N = 36) | | 1000 mg<br>(N = 37) | | 本剤投与群<br>(N = 73) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| **全副作用** | **4** | **11.1** | **4** | **10.8** | **8** | **11.0** |
| 便秘 | 2 | 5.6 | 0 | | 2 | 2.7 |
| ヘモグロビン増加 | 0 | | 2 | 5.4 | 2 | 2.7 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-11

表 19　重症度別の有害事象及び副作用（GBB4-2）

| | 重症度 | 500 mg (N = 36) | 1000 mg (N = 37) | 本剤投与群 (N = 73) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 軽度 | 15 (41.7) | 20 (54.1) | 35 (47.9) |
| | 中等度 | 6 (16.7) | 4 (10.8) | 10 (13.7) |
| | 高度 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.4) |
| 副作用 | 軽度 | 2 (5.6) | 3 (8.1) | 5 (6.8) |
| | 中等度 | 2 (5.6) | 1 (2.7) | 3 (4.1) |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.3.1.4，14.3.1.9

### 2.7.4.2.1.2 死亡

安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験で，死亡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

安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験でのその他の重篤な有害事象一覧表を表 20 に示した。

重篤な有害事象は，本剤投与群では GBB4-1 試験で 0.6%（2/346 名），GBB4-2 試験では 5.5%（4/73 名），クエン酸第一鉄 Na 群では GBB4-1 試験で 0.6%（1/171 名）に認められた。事象別では，GBB4-1 試験の 500 mg 群で頭痛が 1 名，1000 mg 群で変形性関節症が 1 名，クエン酸第一鉄 Na 群で腎盂腎炎が 1 名であり，GBB4-2 試験の 500 mg 群で変形性関節症が 1 名，1000 mg 群で急性膵炎，イレウス，急性腎盂腎炎及び急性心筋梗塞がそれぞれ 1 名であった。GBX5-2 試験及び GBB2-1 試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な副作用は，頭痛のみであった（CTD2.7.4.2.2 項参照）。

表 20　その他の重篤な有害事象一覧表

臨床薬理試験［GBX5-2］，用量反応試験［GBB2-1］
該当なし

比較試験［GBB4-1］

| 被験者識別コード（性別/年齢） | 投与群 | 有害事象名基本語（MedDRA/J V.21.0） | 有害事象発現日（Day） | 重症度 | 因果関係 | 治験薬の処方変更 | 治療の有無 | 転帰 | 持続期間（日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]（女性/58 歳） | 500 mg | 頭痛 | 49 | 中等度 | 関連あり | 休薬 | 有 | 回復 | 4 |
| [redacted]（女性/66 歳） | 1000 mg | 変形性関節症 | 24 | 軽度 | 関連なし | 休薬 | 有 | 回復 | 18 |
| [redacted]（女性/33 歳） | クエン酸第一鉄 Na | 腎盂腎炎 | 10 | 中等度 | 関連なし | 投与中止 | 有 | 回復 | 17 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-22

一般臨床試験［GBB4-2］

| 被験者識別コード（性別/年齢） | 投与群 | 有害事象名基本語（MedDRA/J V.21.0） | 有害事象発現日（Day） | 重症度 | 因果関係 | 治験薬の処方変更 | 治療の有無 | 転帰 | 持続期間（日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]（女性/83 歳） | 500 mg | 変形性関節症 | 117 | 中等度 | 関連なし | 変更せず | 有 | 回復 | 26 |
| [redacted]（男性/83 歳） | 1000 mg | 急性膵炎 | 45 | 中等度 | 関連なし | 休薬 | 有 | 回復 | 10 |
| | | イレウス | 45 | 中等度 | 関連なし | 休薬 | 有 | 回復 | 10 |
| [redacted]（女性/91 歳） | 1000 mg | 急性腎盂腎炎 | 51 | 中等度 | 関連なし | 変更せず | 有 | 回復 | 19 |
| [redacted]（女性/66 歳） | 1000 mg | 急性心筋梗塞 | 100 | 高度 | 関連なし | 非該当 | 有 | 回復 | 14 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-12

### 2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象

重篤な有害事象を除いた，治験薬投与中止（及び投与終了後の観察中止；GBB2-1 試験のみ）に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験での他の重要な有害事象一覧表を表 21 に示した。

他の重要な有害事象は，本剤投与群では GBB2-1 試験で 1.1%（1/93 名），GBB4-1 試験で 1.4%（5/346 名），GBB4-2 試験で 4.1%（3/73 名），クエン酸第一鉄 Na 群では GBB4-1 試験で 1.2%（2/171 名）に認められた。事象別では GBB2-1，GBB4-1 及び GBB4-2 試験において，下痢が 4 名（500 mg 群及び 1000 mg 群でそれぞれ 2 名）と最も多く，次いで悪心が 3 名（500 mg 群で 2 名，1000 mg 群で 1 名）であった。その他に 500 mg 群では便秘，肝酵素上昇，倦怠感がそれぞれ 1 名，1000 mg 群では頭痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部膨満，湿疹がそれぞれ 1 名であった。クエン酸第一鉄 Na 群では悪心，頭痛及び嘔吐がそれぞれ 1 名であった。GBB4-2 試験の 500 mg 群の便秘及び下痢の 1 名を除き，いずれも副作用と判断された。GBX5-2 試験では，有害事象は認められなかった。

## 表 21　他の重要な有害事象一覧表

### 臨床薬理試験［GBX5-2］
該当なし

### 用量反応試験［GBB2-1］

| 被験者識別コード（性別/年齢） | 投与群 | 有害事象名基本語（MedDRA/J V.19.0） | 有害事象発現日（Day） | 重症度 | 因果関係 | 治験薬の処方変更 | 治療の有無 | 転帰 | 持続期間（日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]（女性/35 歳） | 500 mg | 下痢 | 1 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 3 |
| | | 悪心 | 1 | 軽度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 3 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-17

### 比較試験［GBB4-1］

| 被験者識別コード（性別/年齢） | 投与群 | 有害事象名基本語（MedDRA/J V.21.0） | 有害事象発現日（Day） | 重症度 | 因果関係 | 治験薬の処方変更 | 治療の有無 | 転帰 | 持続期間（日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]（女性/46 歳） | 500 mg | 悪心 | 2 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 有 | 回復 | 23 |
| [redacted]（女性/43 歳） | 1000 mg | 下痢 | 3 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 5 |
| | | 頭痛 | 5 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 3 |
| | | 悪心 | 5 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 3 |
| | | 下腹部痛 | 7 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 1 |
| [redacted]（女性/47 歳） | 1000 mg | 湿疹 | 7 | 軽度 | 関連あり | 投与中止 | 有 | 回復 | 48 |
| [redacted]（女性/31 歳） | 1000 mg | 下痢 | 3 | 軽度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 20 |
| [redacted]（女性/51 歳） | 1000 mg | 上腹部痛 | 29 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 4 |
| [redacted]（女性/43 歳） | クエン酸第一鉄 Na | 悪心 | 1 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 1 |
| [redacted]（女性/23 歳） | クエン酸第一鉄 Na | 頭痛 | 12 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 2 |
| | | 嘔吐 | 13 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 1 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-23

### 一般臨床試験［GBB4-2］

| 被験者識別コード（性別/年齢） | 投与群 | 有害事象名基本語（MedDRA/J V.21.0） | 有害事象発現日（Day） | 重症度 | 因果関係 | 治験薬の処方変更 | 治療の有無 | 転帰 | 持続期間（日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]（女性/78 歳） | 500 mg | 便秘 | 10 | 軽度 | 関連なし | 投与中止 | 有 | 回復 | 5 |
| | | 下痢 | 16 | 中等度 | 関連なし | 投与中止 | 有 | 回復 | 9 |
| [redacted]（女性/82 歳） | 500 mg | 肝酵素上昇 | 25 | 軽度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 未回復 | -- |
| | | 倦怠感 | 26 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 120 |
| [redacted]（女性/80 歳） | 1000 mg | 腹部膨満 | 83 | 中等度 | 関連あり | 投与中止 | 無 | 回復 | 14 |

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-13

### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

#### 2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の有害事象

安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験での器官別大分類別の有害事象の発現例数及び発現率を表 22 に，器官別大分類別の副作用の発現例数及び発現率を表 23 に示した。

GBB2-1 試験では，器官別大分類別で発現率が 10%以上の有害事象は，本剤投与群（250，500，1000，1500 mg 群の合計）で「胃腸障害」が 52.7%（49/93 名），「感染症および寄生虫症」が 19.4%（18/93 名）であった。プラセボ群では「胃腸障害」が 30.8%（8/26 名），「感染症および寄生虫症」が 23.1%（6/27 名）であった。クエン酸第一鉄 Na 群では「胃腸障害」が 63.0%（17/27 名），「感染症および寄生虫症」が 18.5%（5/27 名）であった。5%以上の副作用は，本剤投与群で「胃腸障害」が 37.6%（35/93 名）であった。プラセボ群では「胃腸障害」が 11.5%（3/26 名）であった。クエン酸第一鉄 Na 群では「胃腸障害」が 48.1%（13/27 名）であった。

GBB4-1 試験では，器官別大分類別で発現率が 10%以上の有害事象は，本剤投与群（500，1000 mg 群の合計）では「胃腸障害」が 35.0%（121/346 名），「感染症および寄生虫症」が 13.3%（46/346 名）であった。その内訳は「胃腸障害」で 500 mg 群 35.1%（61/174 名），1000 mg 群 34.9%（60/172 名），「感染症および寄生虫症」で 500 mg 群 15.5%（27/174 名），1000 mg 群 11.0%（19/172 名）であった（CTD2.7.6 表 2.7.6.10-15 参照）。クエン酸第一鉄 Na 群では「胃腸障害」が 48.5%（83/171 名），「感染症および寄生虫症」が 17.0%（29/171 名）であった。5%以上の副作用は，本剤投与群で「胃腸障害」が 28.0%（97/346 名）であった。その内訳は 500 mg 群 29.3%（51/174 名），1000 mg 群 26.7%（46/172 名）であった（CTD2.7.6 表 2.7.6.10-17 参照）。クエン酸第一鉄 Na 群では「胃腸障害」が 38.6%（66/171 名）であった。

GBB4-2 試験では，器官別大分類別で発現率が 10%以上の有害事象は，本剤投与群（500，1000 mg 群の合計）で「胃腸障害」が 26.0%（19/73 名），「感染症および寄生虫症」が 26.0%（19/73 名），「筋骨格系および結合組織障害」が 11.0%（8/73 名）であった。その内訳は「胃腸障害」で 500 mg 群 19.4%（7/36 名），1000 mg 群 32.4%（12/37 名），「感染症および寄生虫症」で 500 mg 群 22.2%（8/36 名），1000 mg 群 29.7%（11/37 名），「筋骨格系および結合組織障害」で 500 mg 群 8.3%（3/36 名），1000 mg 群 13.5%（5/37 名）であった（CTD2.7.6 付表 2.7.6.11-1 参照）。5%以上の副作用は，本剤投与群で「胃腸障害」が 5.5%（4/73 名）であった。その内訳は 500 mg 群 5.6%（2/36 名），1000 mg 群 5.4%（2/37 名）であった（CTD2.7.6 表 2.7.6.11-11 参照）。

GBX5-2 試験では，有害事象は認められなかった。

いずれの投与群でも，有害事象及び副作用の器官別大分類では「胃腸障害」が最も多く発現した。本剤の用量の増加に伴う有害事象及び副作用の器官別大分類の種類及びその発現頻度の明らかな増加は認められなかった。

表 22　器官別大分類別の有害事象発現例数及び発現率

| 器官別大分類 (MedDRA/J) * | 本剤投与群 | | | プラセボ群 | クエン酸第一鉄 Na 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | GBB2-1 (N = 93) | GBB4-1 (N = 346) | GBB4-2 (N = 73) | GBB2-1 (N = 26) | GBB2-1 (N = 27) | GBB4-1 (N = 171) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (1.1) | 1 (0.3) | 4 (5.5) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 49 (52.7) | 121 (35.0) | 19 (26.0) | 8 (30.8) | 17 (63.0) | 83 (48.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (2.2) | 0 | 3 (4.1) | 0 | 2 (7.4) | 2 (1.2) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (0.3) | 2 (2.7) | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 18 (19.4) | 46 (13.3) | 19 (26.0) | 6 (23.1) | 5 (18.5) | 29 (17.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.1) | 1 (0.3) | 5 (6.8) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 8 (8.6) | 4 (1.2) | 5 (6.8) | 1 (3.8) | 1 (3.7) | 12 (7.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 4 (5.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (1.1) | 4 (1.2) | 8 (11.0) | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| 神経系障害 | 2 (2.2) | 6 (1.7) | 6 (8.2) | 0 | 1 (3.7) | 5 (2.9) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (2.2) | 8 (2.3) | 2 (2.7) | 2 (7.7) | 0 | 7 (4.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (2.2) | 5 (1.4) | 0 | 0 | 2 (7.4) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (1.1) | 9 (2.6) | 4 (5.5) | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| 血管障害 | 0 | 1 (0.3) | 3 (4.1) | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
GBX5-2 試験は有害事象が確認されず，表中記載せず。
GBB2-1 試験のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
*：MedDRA/J のバージョンは GBB2-1 試験；19.0，GBB4-1 及び GBB4-2 試験；21.0
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-14，表 2.7.6.10-15，付表 2.7.6.11-1

表 23　器官別大分類別の副作用発現例数及び発現率

| 器官別大分類 (MedDRA/J) * | 本剤投与群 | | | プラセボ群 | クエン酸第一鉄 Na 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | GBB2-1 (N = 93) | GBB4-1 (N = 346) | GBB4-2 (N = 73) | GBB2-1 (N = 26) | GBB2-1 (N = 27) | GBB4-1 (N = 171) |
| 胃腸障害 | 35 (37.6) | 97 (28.0) | 4 (5.5) | 3 (11.5) | 13 (48.1) | 66 (38.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 4 (4.3) | 1 (0.3) | 3 (4.1) | 0 | 0 | 6 (3.5) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 神経系障害 | 0 | 3 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 3 (0.9) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 3 (1.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
GBX5-2 試験は有害事象が確認されず，表中記載せず。
GBB2-1 試験のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
*：MedDRA/J のバージョンは GBB2-1 試験；19.0，GBB4-1 及び GBB4-2 試験；21.0
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-16，表 2.7.6.10-17，表 2.7.6.11-11

### 2.7.4.2.1.5.2 悪心及び嘔吐

既存の経口鉄剤は，副作用として悪心及び嘔吐，腹痛，下痢，便秘などの消化器症状が発現し，その中でも悪心及び嘔吐の発現率が高く[8]，患者の服薬アドヒアランスを低下させる要因である[9, 10]ことから，悪心及び嘔吐について詳細に検討した。

#### 2.7.4.2.1.5.2.1 用量反応試験 [GBB2-1]

本試験で認められた「悪心」及び「嘔吐」の有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を表 24 に示した。

本剤の用量の増加に伴う「悪心」の発現頻度の増加は認められなかった。「悪心」の有害事象は，本剤投与群（250，500，1000，1500 mg 群の合計）で 25.8%（24/93 名），プラセボ群で 19.2%（5/26 名），クエン酸第一鉄 Na 群で 40.7%（11/27 名）発現した。「悪心」の副作用は，本剤投与群で 19.4%（18/93 名），プラセボ群で 7.7%（2/26 名），クエン酸第一鉄 Na 群で 37.0%（10/27 名）発現した。

本剤の用量の増加に伴う「嘔吐」の発現頻度の増加は認められなかった。「嘔吐」の有害事象は，本剤投与群で 5.4%（5/93 名），プラセボ群で 3.8%（1/26 名），クエン酸第一鉄 Na 群で 3.7%（1/27 名）発現した。「嘔吐」の副作用は，本剤投与群で 3.2%（3/93 名），クエン酸第一鉄 Na 群では 3.7%（1/27 名）であり，プラセボ群では発現しなかった。

本剤投与群で「悪心」又は「嘔吐」の有害事象及び副作用が多く発現した時期は，投与初期（Day 1 ～Day 7）であった（CTD5.3.5.1-1 図 12-3，図 12-4 参照）。クエン酸第一鉄 Na 群でも同様であった。

本剤投与群での「悪心」の有害事象及び副作用発現率は，クエン酸第一鉄 Na 群（非盲検下で投与）よりも低かった。また，本剤投与群での「嘔吐」の有害事象及び副作用発現率は，クエン酸第一鉄 Na 群とほぼ同じであった。

表 24 「悪心」及び「嘔吐」の有害事象及び副作用発現例数及び発現率（GBB2-1）

| 基本語 (MedDRA/J V.19.0) | | プラセボ (N = 26) | 250 mg (N = 22) | 500 mg (N = 22) | 1000 mg (N = 24) | 1500 mg (N = 25) | 本剤投与群 (N = 93) | クエン酸第一鉄 Na (N = 27) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 悪心 | 5 (19.2) | 2 (9.1) | 12 (54.5) | 4 (16.7) | 6 (24.0) | 24 (25.8) | 11 (40.7) |
| | 嘔吐 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 2 (8.3) | 3 (12.0) | 5 (5.4) | 1 (3.7) |
| 副作用 | 悪心 | 2 (7.7) | 1 (4.5) | 8 (36.4) | 3 (12.5) | 6 (24.0) | 18 (19.4) | 10 (37.0) |
| | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 2 (8.0) | 3 (3.2) | 1 (3.7) |

例数（%）
クエン酸第一鉄 Na 群は参照群
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-14，表 2.7.6.9-16

### 2.7.4.2.1.5.2.2 比較試験 [GBB4-1]

(1)「悪心」及び「嘔吐」の発現例数及び発現率

本試験で認められた「悪心」及び「嘔吐」の有害事象及び副作用発現率並びにクエン酸第一鉄 Na 群との検定結果を表 25 に示した。

「悪心」の有害事象は，500 mg 群で 15.5%（27/174 名），1000 mg 群で 10.5%（18/172 名），本剤投与群（500 mg 群，1000 mg 群の合計）で 13.0%（45/346 名），クエン酸第一鉄 Na 群では 32.7%（56/171 名）発現した。「悪心」の副作用は，500 mg 群で 12.1%（21/174 名），1000 mg 群で 7.6%（13/172 名），本剤投与群で 9.8%（34/346 名），クエン酸第一鉄 Na 群では 28.7%（49/171 名）発現した。「悪心」の有害事象及び副作用の発現率は，クエン酸第一鉄 Na 群と比較して，500 mg 群，1000 mg 群，本剤投与群のいずれの投与群においても有意に低かった（Fisher's exact 検定［vs クエン酸第一鉄 Na 群］：いずれも $p<0.05$）。

「嘔吐」の有害事象は，500 mg 群で 5.2%（9/174 名），1000 mg 群で 1.2%（2/172 名），本剤投与群で 3.2%（11/346 名），クエン酸第一鉄 Na 群では 15.2%（26/171 名）発現した。「嘔吐」の副作用は，500 mg 群で 2.9%（5/174 名），1000 mg 群で 0.0%，本剤投与群で 1.4%（5/346 名），クエン酸第一鉄 Na 群では 12.3%（21/171 名）発現した。「嘔吐」の有害事象及び副作用の発現率は，クエン酸第一鉄 Na 群と比較して，500 mg 群，1000 mg 群，本剤投与群のいずれの投与群においても有意に低かった（Fisher's exact 検定［vs クエン酸第一鉄 Na 群］：いずれも $p<0.05$）。

表 25 「悪心」及び「嘔吐」の有害事象及び副作用発現率並びにクエン酸第一鉄 Na 群との検定結果（GBB4-1）

| 基本語 (MedDRA/J V.21.0) | | 項目 | 500 mg 群 (N = 174) | 1000 mg 群 (N = 172) | 本剤投与群 (N = 346) | クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 悪心 | 発現例数 | 27 | 18 | 45 | 56 |
| | | 発現率（%） | 15.5 | 10.5 | 13.0 | 32.7 |
| | | クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI] | −17.23 [−25.91 - −8.24] | −22.28 [−30.53 - −13.72] | −19.74 [−27.73 - −12.06] | -- |
| | | p 値 1) | 0.0002* | <0.0001* | <0.0001* | -- |
| | 嘔吐 | 発現例数 | 9 | 2 | 11 | 26 |
| | | 発現率（%） | 5.2 | 1.2 | 3.2 | 15.2 |
| | | クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI] | −10.03 [−16.64 - −3.68] | −14.04 [−20.24 - −8.55] | −12.03 [−18.32 - −6.82] | -- |
| | | p 値 1) | 0.0022* | <0.0001* | <0.0001* | -- |
| 副作用 | 悪心 | 発現例数 | 21 | 13 | 34 | 49 |
| | | 発現率（%） | 12.1 | 7.6 | 9.8 | 28.7 |
| | | クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI] | −16.59 [−24.83 - −8.14] | −21.10 [−28.92 - −13.13] | −18.83 [−26.51 - −11.62] | -- |
| | | p 値 1) | 0.0002* | <0.0001* | <0.0001* | -- |
| | 嘔吐 | 発現例数 | 5 | 0 | 5 | 21 |
| | | 発現率（%） | 2.9 | 0.0 | 1.4 | 12.3 |
| | | クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI] | −9.41 [−15.40 - −3.90] | −12.28 [−18.04 - −7.63] | −10.84 [−16.66 - −6.31] | -- |
| | | p 値 1) | 0.0009* | <0.0001* | <0.0001* | -- |

1) Fisher's exact test（vs.クエン酸第一鉄 Na 群），*：有意差あり（p <0.05）
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-18，表 2.7.6.10-19

(2)「悪心」及び「嘔吐」の累積発現率

本試験で認められた「悪心」の有害事象又は副作用累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線を図 1 及び図 2 に，「嘔吐」の有害事象又は副作用累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線を図 3 及び図 4 に，それぞれ示した。

いずれの投与群でも「悪心」，「嘔吐」の有害事象及び副作用の多くは，投与初期（Day 1～Day 7）に発現していた。また，クエン酸第一鉄 Na 群と比較して，500 mg 群，1000 mg 群，本剤投与群のいずれの投与群においても Kaplan-Meier 曲線に有意な差が認められた（Generalized Wilcoxon 検定［vs クエン酸第一鉄 Na 群］：いずれの投与群も p <0.05）。

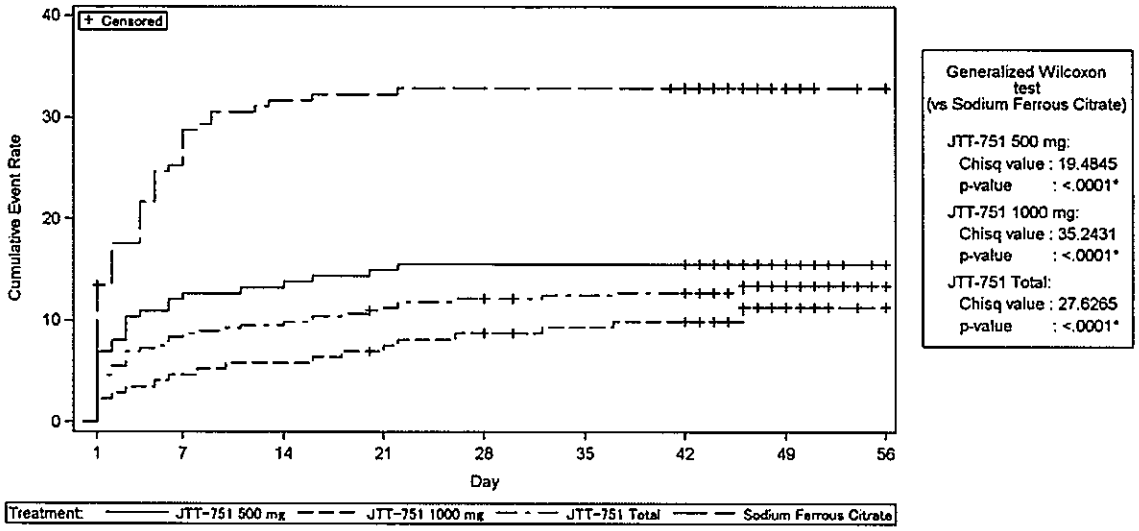



**図 1 悪心（有害事象）の累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線（GBB4-1）**

Generalized Wilcoxon test（vs クエン酸第一鉄 Na 群），*：有意差あり（$p < 0.05$）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.13

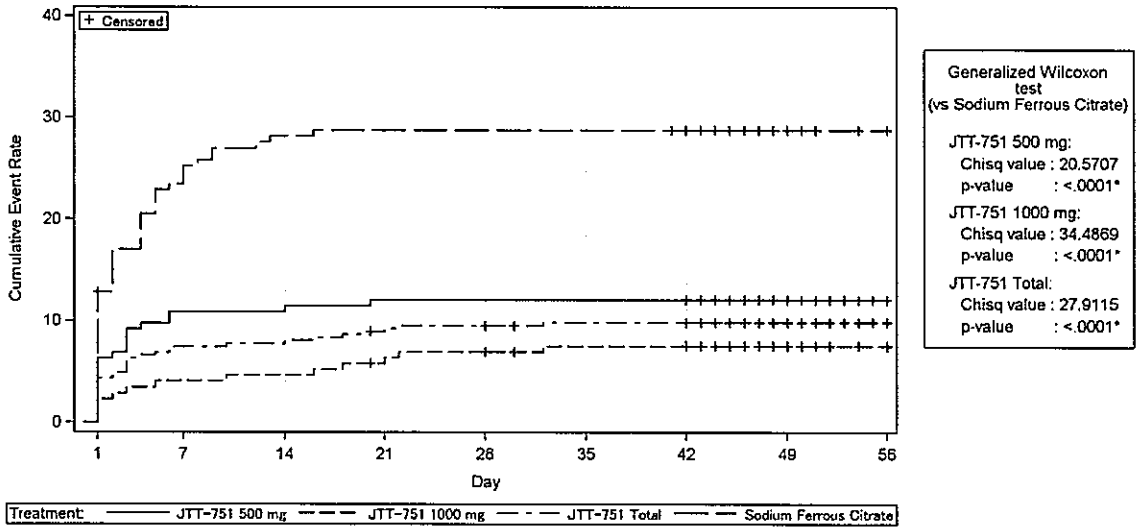



**図 2 悪心（副作用）の累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線（GBB4-1）**

Generalized Wilcoxon test（vs クエン酸第一鉄 Na 群），*：有意差あり（$p < 0.05$）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.18

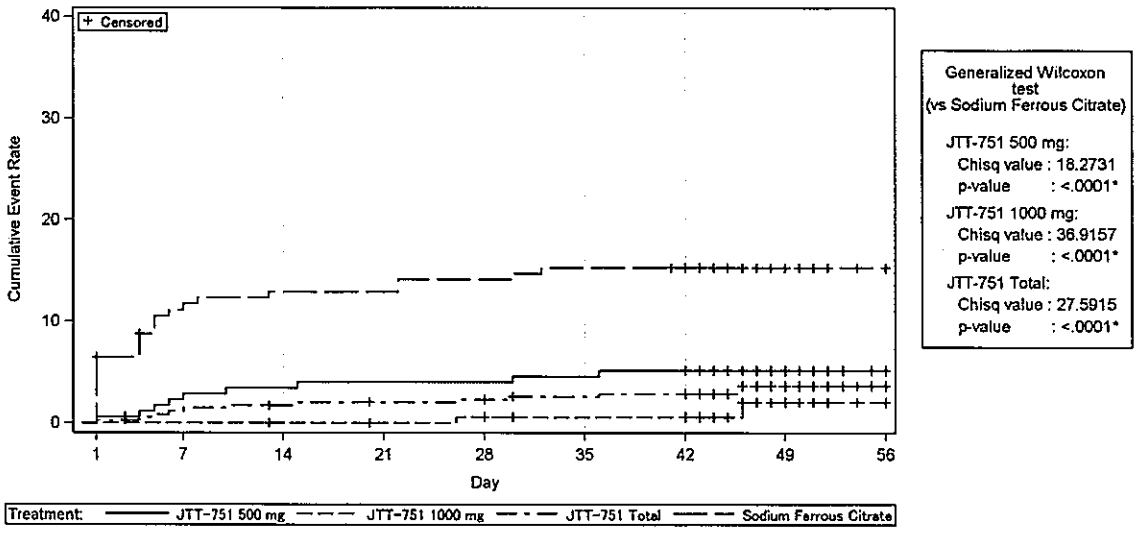



図 3 嘔吐（有害事象）の累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線（GBB4-1）

Generalized Wilcoxon test（vs クエン酸第一鉄 Na 群），*：有意差あり（p <0.05）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.23

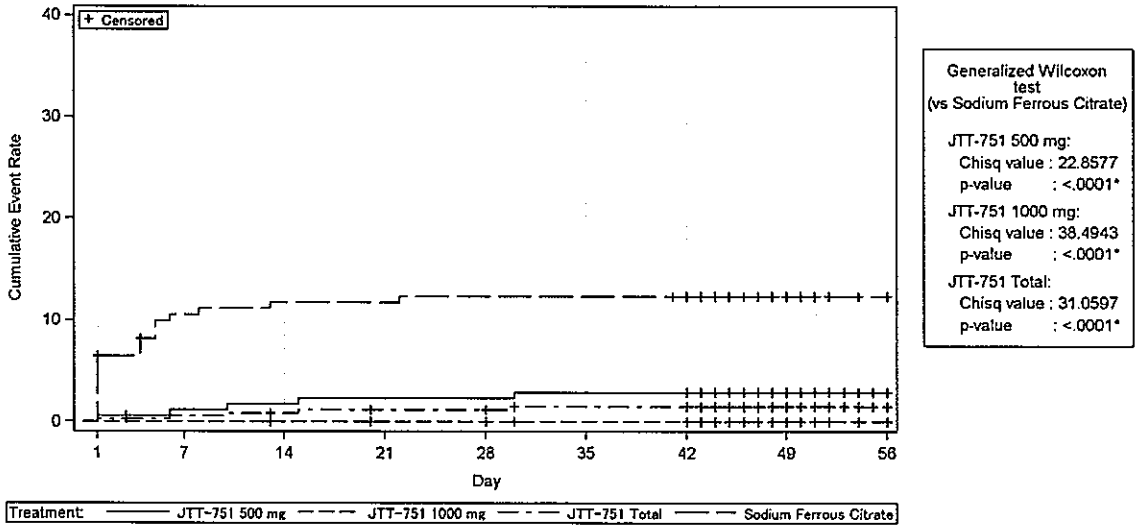



図 4 嘔吐（副作用）の累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線（GBB4-1）

Generalized Wilcoxon test（vs クエン酸第一鉄 Na 群），*：有意差あり（p <0.05）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.27

(3) 重症度別の「悪心」及び「嘔吐」の発現例数及び発現率

重症度別の「悪心」及び「嘔吐」の発現例数及び発現率を表 26 に示した。

「悪心」，「嘔吐」のいずれにおいても，高度と判定された有害事象は認められなかった。

中等度と判定された「悪心」の有害事象は，500 mg 群で 0.6%（1/174 名），1000 mg 群で 0.6%

(1/172 名) 発現し，本剤投与群では 0.6% (2/346 名) 発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 1.8% (3/171 名) 発現した。中等度と判定された「悪心」の有害事象はいずれも副作用と判断された。

中等度と判定された「嘔吐」の有害事象は，500 mg 群でのみ 0.6% (1/174 名) 発現し，本剤投与群では 0.3% (1/346 名) であった。クエン酸第一鉄 Na 群では 2.3% (4/171 名) 発現した。中等度と判定された「嘔吐」の有害事象はいずれも副作用と判断された。

いずれの投与群でも，ほとんどが軽度の「悪心」及び「嘔吐」の有害事象及び副作用であった。重症度別 (軽度及び中等度) の「悪心」及び「嘔吐」の有害事象及び副作用の発現率は，本剤のいずれの投与群でもクエン酸第一鉄 Na 群に比べて低かった。

表 26　重症度別の「悪心」及び「嘔吐」の発現例数及び発現率 (GBB4-1)

| 基本語 MedDRA/J V.21.0 | | 重症度 | 500 mg 群 (N = 174) | 1000 mg 群 (N = 172) | 本剤投与群 (N = 346) | クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 悪心 | 軽度 | 26 (14.9) | 17 (9.9) | 43 (12.4) | 53 (31.0) |
| | | 中等度 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 3 (1.8) |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 嘔吐 | 軽度 | 8 (4.6) | 2 (1.2) | 10 (2.9) | 22 (12.9) |
| | | 中等度 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 4 (2.3) |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副作用 | 悪心 | 軽度 | 20 (11.5) | 12 (7.0) | 32 (9.2) | 46 (26.9) |
| | | 中等度 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) | 3 (1.8) |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 嘔吐 | 軽度 | 4 (2.3) | 0 | 4 (1.2) | 17 (9.9) |
| | | 中等度 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 4 (2.3) |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%)
安全性解析対象集団
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.10-20，表 2.7.6.10-21

### 2.7.4.2.1.5.2.3 一般臨床試験 [GBB4-2]

本試験で認められた重症度別の「悪心」及び「嘔吐」の発現例数及び発現率を表 27 に示した。

「悪心」の有害事象は，500 mg 群で 2.8% (1/36 名)，1000 mg 群で 8.1% (3/37 名)，本剤投与群 (500 mg 群，1000 mg 群の合計) では 5.5% (4/73 名) 発現した。「悪心」の副作用は，いずれの投与群でも認められなかった。なお，「悪心」はいずれも軽度な有害事象であった。

「嘔吐」の有害事象は，500 mg 群で 0.0%，1000 mg 群で 5.4% (2/37 名)，本剤投与群では 2.7% (2/73 名) 発現した。「嘔吐」の副作用は，1000 mg 群でのみ 2.7% (1/37 名) 発現し，本剤投与群では 1.4% (1/73 名) であった。なお，「嘔吐」はいずれも軽度な有害事象であった。

表 27　重症度別の「悪心」及び「嘔吐」の発現例数及び発現率（GBB4-2）

| 基本語 (MedDRA/J V.21.0) | | 重症度 | 500 mg 群 (N = 36) | 1000 mg 群 (N = 37) | 本剤投与群 (N = 73) |
|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | 悪心 | | 1 (2.8) | 3 (8.1) | 4 (5.5) |
| | | 軽度 | 1 (2.8) | 3 (8.1) | 4 (5.5) |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 |
| | 嘔吐 | | 0 | 2 (5.4) | 2 (2.7) |
| | | 軽度 | 0 | 2 (5.4) | 2 (2.7) |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 |
| 副作用 | 悪心 | | 0 | 0 | 0 |
| | | 軽度 | 0 | 0 | 0 |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 |
| | 嘔吐 | | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.4) |
| | | 軽度 | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.4) |
| | | 中等度 | 0 | 0 | 0 |
| | | 高度 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.3.1.3，14.3.1.4，14.3.1.8，14.3.1.9

### 2.7.4.2.1.5.3 悪心及び嘔吐を除く胃腸障害

悪心及び嘔吐を除いた器官別大分類「胃腸障害」について検討した。安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験での悪心及び嘔吐を除く「胃腸障害」の有害事象発現例数及び発現率を表 28 に，悪心及び嘔吐を除く「胃腸障害」の副作用発現例数及び発現率を表 29 に，重症度別の悪心及び嘔吐を除く「胃腸障害」の有害事象発現例数及び発現率を表 30 に，重症度別の悪心及び嘔吐を除く「胃腸障害」の副作用発現例数及び発現率を表 31 にそれぞれ示した。

GBB2-1 試験では，5%以上に発現した「胃腸障害」の事象別の有害事象は，本剤投与群（250，500，1000，1500 mg 群の合計）で下痢が 38.7%（36/93 名），プラセボ群では下痢が 11.5%（3/26 名）であった。クエン酸第一鉄 Na 群では下痢が 33.3%（9/27 名），便秘が 11.1%（3/27 名）であった。5%以上に発現した「胃腸障害」の事象別の副作用は，本剤投与群で下痢が 21.5%（20/93 名）であった。クエン酸第一鉄 Na 群では下痢が 29.6%（8/27 名），便秘が 11.1%（3/27 名）であった。いずれの投与群でも，ほとんどが軽度の「胃腸障害」の有害事象及び副作用であった。

GBB4-1 試験では，5%以上に発現した「胃腸障害」の事象別の有害事象は，本剤投与群（500，1000 mg 群の合計）で下痢が 26.0%（90/346 名），クエン酸第一鉄 Na 群では下痢が 23.4%（40/171 名）であった。5%以上に発現した「胃腸障害」の事象別の副作用は，本剤投与群で下痢が 19.4%（67/346 名），クエン酸第一鉄 Na 群では下痢が 17.5%（30/171 名）であった。いずれの投与群でも，ほとんどが軽度の「胃腸障害」の有害事象及び副作用であった。

GBB4-2 試験では，5%以上に発現した「胃腸障害」の事象別の有害事象は，本剤投与群（500，1000 mg 群の合計）で便秘が 8.2%（6/73 名）であった。5%以上に発現した「胃腸障害」の事象別

の副作用は認められなかった。いずれの投与群でも，ほとんどが軽度の「胃腸障害」の有害事象及び副作用であった。

GBX5-2 試験では，有害事象は認められなかった。

悪心及び嘔吐を除き，本剤投与群において比較的頻度の高い「胃腸障害」の有害事象及び副作用は下痢及び便秘であったが，いずれもほとんどが軽度であり，クエン酸第一鉄 Na 群と同程度の発現率であった。また，本剤投与群においてクエン酸第一鉄 Na 群より明らかに多く発現した「胃腸障害」の有害事象及び副作用は認められなかった。

表 28 「悪心」及び「嘔吐」を除く胃腸障害（器官別大分類）の有害事象発現例数及び発現率

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA/J) * | 本剤投与群 | | | プラセボ群 | クエン酸第一鉄 Na 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | GBB2-1<br>(N = 93) | GBB4-1<br>(N = 346) | GBB4-2<br>(N = 73) | GBB2-1<br>(N = 26) | GBB2-1<br>(N = 27) | GBB4-1<br>(N = 171) |
| **胃腸障害** | **49 (52.7)** | **121 (35.0)** | **19 (26.0)** | **8 (30.8)** | **17 (63.0)** | **83 (48.5)** |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.3) | 1 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 下腹部痛 | 3 (3.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 3 (0.9) | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.7) | 1 (0.6) |
| 慢性胃炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 3 (3.2) | 14 (4.0) | 6 (8.2) | 0 | 3 (11.1) | 0 |
| 齲歯 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 下痢 | 36 (38.7) | 90 (26.0) | 3 (4.1) | 3 (11.5) | 9 (33.3) | 40 (23.4) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| おくび | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軟便 | 2 (2.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| 胃腸の炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| イレウス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 埋伏歯 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.7) | 0 |

例数（%）
GBX5-2 試験は有害事象が確認されず，表中記載せず。
GBB2-1 試験のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
*：MedDRA/J のバージョンは GBB2-1 試験；19.0，GBB4-1 及び GBB4-2 試験；21.0
網掛けはいずれかの群で 5%以上の発現率を示す有害事象を示した。
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-14，表 2.7.6.10-15，付表 2.7.6.11-1

表 29 「悪心」及び「嘔吐」を除く胃腸障害（器官別大分類）の副作用発現例数及び発現率

| 器官別大分類<br>基本語<br>(MedDRA/J) * | 本剤投与群 | | | プラセボ群 | クエン酸第一鉄 Na 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | GBB2-1<br>(N = 93) | GBB4-1<br>(N = 346) | GBB4-2<br>(N = 73) | GBB2-1<br>(N = 26) | GBB2-1<br>(N = 27) | GBB4-1<br>(N = 171) |
| **胃腸障害** | **35 (37.6)** | **97 (28.0)** | **4 (5.5)** | **3 (11.5)** | **13 (48.1)** | **66 (38.6)** |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (0.3) | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 下腹部痛 | 2 (2.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 3 (0.9) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 (0.6) |
| 便秘 | 3 (3.2) | 11 (3.2) | 2 (2.7) | 0 | 3 (11.1) | 0 |
| 下痢 | 20 (21.5) | 67 (19.4) | 0 | 1 (3.8) | 8 (29.6) | 30 (17.5) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| おくび | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軟便 | 1 (1.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |

例数（%）
GBX5-2 試験は有害事象が確認されず，表中記載せず。
GBB2-1 試験のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
*：MedDRA/J のバージョンは GBB2-1 試験；19.0，GBB4-1 及び GBB4-2 試験；21.0
網掛けはいずれかの群で 5%以上の発現率を示す副作用を示した。
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-16，表 2.7.6.10-17，表 2.7.6.11-11

表 30 「悪心」及び「嘔吐」を除く重症度別の胃腸障害（器官別大分類）の有害事象発現例数及び発現率

| 基本語<br>(MedDRA/J)*1 | 重症度*2 | 本剤投与群 | | | プラセボ群 | クエン酸第一鉄 Na 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | GBB2-1<br>(N = 93) | GBB4-1<br>(N = 346) | GBB4-2<br>(N = 73) | GBB2-1<br>(N = 26) | GBB2-1<br>(N = 27) | GBB4-1<br>(N = 171) |
| 腹部不快感 | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 軽度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 軽度 | 3 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 軽度 | 0 | 2 (0.6) | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.7) | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 1 (1.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | 軽度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 軽度 | 3 (3.2) | 14 (4.0) | 6 (8.2) | 0 | 3 (11.1) | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
（次ページに続く）
GBX5-2 試験は有害事象が確認されず，表中記載せず。
GBB2-1 試験のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
*1：MedDRA/J のバージョンは GBB2-1 試験；19.0，GBB4-1 及び GBB4-2 試験；21.0
*2：いずれの試験でも高度の「胃腸障害」有害事象はないため，「高度」欄は表中記載せず。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.3.1.4，CTD5.3.5.1-2 14.3.1.4，CTD5.3.5.2-1 14.3.1.4

表 30 「悪心」及び「嘔吐」を除く重症度別の胃腸障害（器官別大分類）の有害事象発現例数及び発現率（続き）

| 基本語 (MedDRA/J)*1 | 重症度*2 | 本剤投与群 | | | プラセボ群 | クエン酸第一鉄 Na 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | GBB2-1 (N = 93) | GBB4-1 (N = 346) | GBB4-2 (N = 73) | GBB2-1 (N = 26) | GBB2-1 (N = 27) | GBB4-1 (N = 171) |
| 齲歯 | 軽度 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 下痢 | 軽度 | 35 (37.6) | 88 (25.4) | 2 (2.7) | 3 (11.5) | 9 (33.3) | 39 (22.8) |
| | 中等度 | 1 (1.1) | 2 (0.6) | 1 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 消化不良 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| おくび | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軟便 | 軽度 | 2 (2.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食中毒 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸の炎症 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| イレウス | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 軽度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (3.7) | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 埋伏歯 | 軽度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
GBX5-2 試験は有害事象が確認されず，表中記載せず。
GBB2-1 試験のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
*1：MedDRA/J のバージョンは GBB2-1 試験；19.0，GBB4-1 及び GBB4-2 試験；21.0
*2：いずれの試験でも高度の「胃腸障害」有害事象はないため，「高度」欄は表中記載せず。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.3.1.4，CTD5.3.5.1-2 14.3.1.4，CTD5.3.5.2-1 14.3.1.4

表 31 「悪心」及び「嘔吐」を除く重症度別の胃腸障害（器官別大分類）の副作用発現例数及び発現率

| 基本語 (MedDRA/J)*1 | 重症度*2 | 本剤投与群 | | | プラセボ群 | クエン酸第一鉄 Na 群 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | GBB2-1 (N = 93) | GBB4-1 (N = 346) | GBB4-2 (N = 73) | GBB2-1 (N = 26) | GBB2-1 (N = 27) | GBB4-1 (N = 171) |
| 腹部不快感 | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 軽度 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 軽度 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 1 (1.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 軽度 | 3 (3.2) | 11 (3.2) | 2 (2.7) | 0 | 3 (11.1) | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 軽度 | 19 (20.4) | 66 (19.1) | 0 | 1 (3.8) | 8 (29.6) | 29 (17.0) |
| | 中等度 | 1 (1.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 消化不良 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| おくび | 軽度 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 軟便 | 軽度 | 1 (1.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数（%）
GBX5-2 試験は副作用が確認されず，表中記載せず。
GBB2-1 試験のクエン酸第一鉄 Na 群は参照群
*1：MedDRA/J のバージョンは GBB2-1 試験；19.0，GBB4-1 及び GBB4-2 試験；21.0
*2：いずれの試験でも高度の「胃腸障害」副作用はないため，「高度」欄は表中記載せず。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.3.1.15，CTD5.3.5.1-2 14.3.1.9，CTD5.3.5.2-1 14.3.1.9

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験で，死亡は認められなかった。重篤な有害事象は，GBB4-1 試験では 500 mg 群で頭痛が 1 名（0.6%），1000 mg 群で変形性関節症が 1 名（0.6%），クエン酸第一鉄 Na 群で腎盂腎炎が 1 名（0.6%）に認められた。GBB4-2 試験では 500 mg 群で変形性関節症が 1 名（2.8%），1000 mg 群で急性膵炎，イレウス，急性腎盂腎炎及び急性心筋梗塞がそれぞれ 1 名（それぞれ 2.7%）に認められた。GBX5-2 試験及び GBB2-1 試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

個別有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-2 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」及び「CTD5.3.5.2-1 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」にそれぞれ記載した。重篤な有害事象のうち，重篤な副作用と判断された GBB4-1 試験の 500 mg 群の頭痛（1 名）について，簡潔な叙述を以下に記載した。

頭痛（女性，58 歳，GBB4-1 試験，500 mg 群）

当該被験者は合併症に頭痛があった。Day 49 に激しい頭痛のため緊急搬送され，他院に入院となった。核磁気共鳴画像法検査などを実施するも，明らかな頭痛の原因となるものは認めず，鎮痛剤による加療及び Day 49～Day 52 まで治験薬の休薬が行われた。Day 51 に退院し，Day 53 の Week 7 の来院で，回復が確認された。本事象の重症度は中等度であった。

治験責任医師は，当該被験者は他に薬剤を使用しておらず，本事象は合併症の頭痛の悪化とも判断できないとし，他に説明できる原因がないことから，治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験で検討した結果，血液学的検査値，血液生化学的検査値，血液凝固系検査値，尿検査定量値及び尿検査定性値の平均値及び度数推移に臨床上問題となる変動は，いずれの投与群でも認められなかった。

本剤は「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能又は効果で製造販売承認（承認用量：1500 mg/日～6000 mg/日）を取得していることを踏まえ，本剤を反復経口投与した 3 試験の本剤の各投与群の血清リン濃度の推移を表 32 に示した。

血清リン濃度が正常域にある鉄欠乏性貧血患者を対象に，本剤を 1500 mg/日まで投与した場合，血清リン濃度の平均値推移に変動は認められなかった。

表 32　本剤投与における血清リン濃度の推移

| Visit | 投与群 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 500 mg | | | 1000 mg | | | 1500 mg |
| | GBB2-1 | GBB4-1 | GBB4-2 | GBB2-1 | GBB4-1 | GBB4-2 | GBB2-1 |
| Week 0 | 3.44 ± 0.48 (22) | 3.50 ± 0.45 (174) | 3.61 ± 0.58 (36) | 3.53 ± 0.68 (24) | 3.55 ± 0.50 (172) | 3.33 ± 0.57 (37) | 3.38 ± 0.44 (25) |
| Week 3* | 3.48 ± 0.44 (21) | 3.59 ± 0.47 (174) | 3.56 ± 0.58 (36) | 3.50 ± 0.56 (24) | 3.61 ± 0.52 (170) | 3.45 ± 0.51 (37) | 3.44 ± 0.45 (25) |
| Week 7** | 3.61 ± 0.55 (21) | 3.62 ± 0.50 (173) | 3.68 ± 0.46 (35) | 3.48 ± 0.45 (23) | 3.65 ± 0.51 (168) | 3.40 ± 0.52 (37) | 3.48 ± 0.55 (25) |
| Week 16 | | | 3.59 ± 0.52 (30) | | | 3.38 ± 0.48 (32) | |
| Week 24 | | | 3.61 ± 0.49 (20) | | | 3.44 ± 0.49 (21) | |

Mean ± SD，単位：mg/dL，（ ）内は各 Visit の被験者数
*：GBB4-2 試験は Week 4，**：GBB4-2 試験は Week 8
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.3.5.2，CTD5.3.5.1-2 14.3.5.3，CTD5.3.5.2-1 14.3.5.3

#### 2.7.4.3.2 臨床検査異常値

(1) 臨床薬理試験［GBX5-2］

GBX5-2 試験では臨床検査異常値は認められなかった。

(2) 用量反応試験［GBB2-1］

GBB2-1 試験の臨床検査異常値の発現例数及び発現率を CTD2.7.6 表 2.7.6.9-18 に示した。

本剤の各投与群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，250 mg 群で尿潜血増加が 22.7%（5/22 名），500 mg 群で尿潜血増加が 27.3%（6/22 名），1000 mg 群で尿潜血増加が 12.5%（3/24 名），γ-GTP 増加が 8.3%（2/24 名），1500 mg 群で尿潜血増加が 20.0%（5/25 名），CRP 定量増加，中性脂肪増加が各 8.0%（2/25 名）であった。プラセボ群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，尿潜血増加が 26.9%（7/26 名），クエン酸第一鉄 Na 群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，尿潜血増加が 33.3%（9/27 名）であった。

尿潜血増加はいずれの投与群でも最も多く認められ，尿潜血増加が認められた被験者はすべて女性であった。

臨床検査異常値は散見されたものの，異常値の発現頻度について本剤の各投与群とプラセボ群との間に特筆すべき違いは認められなかった。

(3) 比較試験［GBB4-1］

GBB4-1 試験の臨床検査異常値の発現例数及び発現率を CTD2.7.6 表 2.7.6.10-24 に示した。

500 mg 群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，リンパ球減少が 6.9%（12/174 名），CRP 定量増加が 6.3%（11/174 名）であり，1000 mg 群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目はなかった。クエン酸第一鉄 Na 群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，γ-GTP 増加が 5.3%（9/171 名）であった。

臨床検査異常値は散見されたものの，異常値の発現頻度について本剤の各投与群とクエン酸第一鉄 Na 群との間に特筆すべき違いは認められなかった。

(4) 一般臨床試験［GBB4-2］

GBB4-2 試験の臨床検査異常値の発現例数を CTD2.7.6 表 2.7.6.11-14 に示した。

500 mg 群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，CRP 定量増加が 11.1%（4/36 名），γ-GTP 増加，クレアチニン増加及び血糖増加がそれぞれ 8.3%（3/36 名），K 増加が 5.6%（2/36 名）であり，1000 mg 群で CRP 定量増加が 10.8%（4/37 名），リンパ球減少が 8.1%（3/37 名），BUN 増加及び血糖増加がそれぞれ 5.4%（2/37 名）であった。

臨床検査異常値は散見されたものの，異常値の発現頻度に特筆すべきものはなかった。

### 2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常

死亡及びその他の重篤な副作用に関連した臨床的に重要な異常を示す項目はなかった。

### 2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.7.4.4.1 バイタルサイン

安全性評価対象の国内臨床試験 4 試験で，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）の平均値推移に臨床上問題となる変動は，いずれの投与群でも認められなかった。

#### 2.7.4.4.2 心電図

安全性評価対象の国内臨床試験4試験のうちGBB4-2試験での500 mg群1名に「左脚ブロック」，1000 mg 群 1 名に「急性心筋梗塞」の有害事象に伴う心電図異常が認められたが，治験薬との因果関係は否定された。その他には標準12誘導心電図に特筆すべき変化は，いずれの投与群でも認められなかった。

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

本申請では，鉄欠乏性貧血患者を対象に本剤を投与した場合に，内因性要因として，CKD合併の有無が本剤の安全性に及ぼす影響をGBB4-2試験のデータを用いて検討した。

GBB4-2試験のCKD合併の有無別での有害事象及び副作用発現状況を表 33 に示した。

全有害事象の発現率は，CKDを合併しない患者群（以下，Non-CKD群）で51.6%（16/31名），CKDを合併する患者群（以下，CKD群）で71.4%（30/42名）であった。器官別大分類別で発現率が10%以上の有害事象は，Non-CKD群で「胃腸障害」が19.4%（6/31名），「感染症および寄生虫症」が22.6%（7/31名）であった。CKD群では「胃腸障害」が31.0%（13/42名），「感染症および寄生虫症」が28.6%（12/42名），「筋骨格系および結合組織障害」が11.9%（5/42名）であった。Non-CKD群よりも5ポイント以上発現率が高かったCKD群の有害事象は，便秘が11.9%（5/42名），悪心が9.5%（4/42名），下痢が7.1%（3/42名）であった。

全副作用の発現率は，Non-CKD群で9.7%（3/31名），CKD群で11.9%（5/42名）であった。器官別大分類別で発現率が2%以上の副作用は，Non-CKD群で「胃腸障害」が6.5%（2/31名）であった。CKD群では「胃腸障害」が4.8%（2/42名），「臨床検査」が7.1%（3/42名）であった。Non-CKD群よりも5ポイント以上発現率が高かったCKD群の副作用は認められなかった。

GBB4-2試験ではCKD合併の有無別の部分集団で有害事象及び副作用発現状況を検討した結果，各部分集団における全有害事象及び副作用，比較的頻度の高い有害事象及び副作用の発現率に明らかな違いは認められなかった。

表 33　CKD 合併の有無別での有害事象及び副作用発現状況（GBB4-2）

| | 本剤投与群 (N = 73) | | |
|---|---|---|---|
| | CKD 合併 | | |
| | 無 (N = 31) | 有 (N = 42) | |
| **全有害事象** | **16 (51.6)** | **30 (71.4)** | **46 (63.0)** |
| 各部分集団で 5%以上発現した有害事象（器官別大分類） | | | |
| 心臓障害 | 2 (6.5) | 2 (4.8) | 4 (5.5) |
| 胃腸障害 | 6 (19.4) | 13 (31.0) | 19 (26.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 3 (7.1) | 3 (4.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (22.6) | 12 (28.6) | 19 (26.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (6.5) | 3 (7.1) | 5 (6.8) |
| 臨床検査 | 2 (6.5) | 3 (7.1) | 5 (6.8) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 4 (9.5) | 4 (5.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (9.7) | 5 (11.9) | 8 (11.0) |
| 神経系障害 | 3 (9.7) | 3 (7.1) | 6 (8.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (6.5) | 0 | 2 (2.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.2) | 3 (7.1) | 4 (5.5) |
| 各部分集団で 5%以上発現した有害事象（基本語） | | | |
| 上咽頭炎 | 5 (16.1) | 4 (9.5) | 9 (12.3) |
| 悪心 | 0 | 4 (9.5) | 4 (5.5) |
| 下痢 | 0 | 3 (7.1) | 3 (4.1) |
| 頭痛 | 2 (6.5) | 1 (2.4) | 3 (4.1) |
| 嘔吐 | 2 (6.5) | 0 | 2 (2.7) |
| 便秘 | 1 (3.2) | 5 (11.9) | 6 (8.2) |
| 動悸 | 2 (6.5) | 0 | 2 (2.7) |
| **全副作用** | **3 (9.7)** | **5 (11.9)** | **8 (11.0)** |
| 本剤投与群で 2%以上発現した副作用（器官別大分類） | | | |
| 胃腸障害 | 2 (6.5) | 2 (4.8) | 4 (5.5) |
| 臨床検査 | 0 | 3 (7.1) | 3 (4.1) |
| 本剤投与群で 2%以上発現した副作用（基本語） | | | |
| ヘモグロビン増加 | 0 | 2 (4.8) | 2 (2.7) |
| 便秘 | 1 (3.2) | 1 (2.4) | 2 (2.7) |

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-3，表 12-6

### 2.7.4.5.2 外因性要因

本申請では，鉄欠乏性貧血患者を対象に本剤を投与した場合に，外因性要因として，鉄剤治療歴の有無が本剤の安全性に及ぼす影響を GBB4-1 試験のデータを用いて検討した。

GBB4-1 試験の過去の静注・経口鉄剤投与経験の有無別での有害事象及び副作用発現状況を表 34 に示した。

GBB4-1 試験では過去の静注・経口鉄剤投与経験の有無別の部分集団で有害事象及び副作用発現状況を検討した結果，各部分集団における全有害事象及び副作用，比較的頻度の高い有害事象及び副作用の発現率に明らかな違いは認められなかった。

表 34　過去の静注・経口鉄剤投与経験の有無別での有害事象及び副作用発現状況（GBB4-1）

| | 本剤投与群 (N = 346) | | |
|---|---|---|---|
| | 静注・経口鉄剤投与経験 | | |
| | 無 (N = 136) | 有 (N = 210) | |
| **全有害事象** | **64 (47.1)** | **105 (50.0)** | **169 (48.8)** |
| 各部分集団で 5%以上発現した有害事象（器官別大分類） | | | |
| 胃腸障害 | 44 (32.4) | 77 (36.7) | 121 (35.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 17 (12.5) | 29 (13.8) | 46 (13.3) |
| 各部分集団で 5%以上発現した有害事象（基本語） | | | |
| 上咽頭炎 | 10 (7.4) | 18 (8.6) | 28 (8.1) |
| 悪心 | 22 (16.2) | 23 (11.0) | 45 (13.0) |
| 下痢 | 33 (24.3) | 57 (27.1) | 90 (26.0) |
| **全副作用** | **39 (28.7)** | **63 (30.0)** | **102 (29.5)** |
| 本剤投与群で 2%以上発現した副作用（器官別大分類） | | | |
| 胃腸障害 | 38 (27.9) | 59 (28.1) | 97 (28.0) |
| 本剤投与群で 2%以上発現した副作用（基本語） | | | |
| 便秘 | 4 (2.9) | 7 (3.3) | 11 (3.2) |
| 下痢 | 27 (19.9) | 40 (19.0) | 67 (19.4) |
| 悪心 | 18 (13.2) | 16 (7.6) | 34 (9.8) |

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.3，14.3.1.8

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤である KRX-0502 を用いて薬物相互作用を検討した海外臨床試験の結果を CTD2.7.2.2.2 項に記載した。

薬物相互作用試験［KRX-0502-101］では，KRX-0502 とシプロフロキサシンの間に薬物相互作用が認められたが，シプロフロキサシン単独投与と KRX-0502 との併用投与における有害事象発現率は同様であり（CTD2.7.6.3 項参照），併用投与時の安全性に問題はなかった。なお，シプロフロキサシンはキノロン系抗菌剤であり，本剤の添付文書にて薬物相互作用に関する注意喚起は記載されている。

薬物相互作用試験［KRX-0502-102，KRX-0502-103，KRX-0502-104，KRX-0502-105，KRX-0502-106］では，各薬剤（ジゴキシン，グリメピリド，ロサルタン，ジルチアゼム及びクロピドグレル）単独投与と KRX-0502 との併用投与における有害事象発現率は同様であり（CTD2.7.6.4，2.7.6.5，2.7.6.6，2.7.6.7，及び 2.7.6.8 項参照），併用投与時の安全性に問題はなかった。

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

これまでに妊婦及び授乳中の患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

国内で実施した臨床試験では「妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者」を除外対象と規定し，妊娠中，授乳中の患者は臨床試験に組み入れないこととした。また，妊娠する可能性のある患者に対しては，同意取得時の説明を行い治験期間中の適切な避妊を指導した。安全性

評価に用いたいずれの国内臨床試験においても，試験中の妊娠事例の報告はなかった。

#### 2.7.4.5.5 過量投与

鉄欠乏性貧血患者を対象に実施した国内臨床試験では一日の最大用量である 1500 mg を上回る過量投与は報告されていない。なお，本剤は本邦で 2014 年 1 月に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果で製造販売承認を取得し，CKD 患者に対して一日用量 1500 mg から 6000 mg で使用されている。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

該当資料なし

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当資料なし

#### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当資料なし

#### 2.7.4.5.9 海外における臨床試験成績

海外臨床試験は，本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤である KRX-0502 を用いて実施された。そのうち本剤の初回申請後に入手した海外臨床試験成績を参考資料とした。

Akebia 社が実施した薬物相互作用試験の 6 試験，第 II 相臨床試験の 2 試験及び第 III 相臨床試験の 2 試験について，個々の試験のまとめを下記にそれぞれ示した。

- 薬物相互作用試験［KRX-0502-101］：CTD2.7.6.3 項参照
- 薬物相互作用試験［KRX-0502-102］：CTD2.7.6.4 項参照
- 薬物相互作用試験［KRX-0502-103］：CTD2.7.6.5 項参照
- 薬物相互作用試験［KRX-0502-104］：CTD2.7.6.6 項参照
- 薬物相互作用試験［KRX-0502-105］：CTD2.7.6.7 項参照
- 薬物相互作用試験［KRX-0502-106］：CTD2.7.6.8 項参照
- 第 II 相臨床試験［KRX-0502-204］：CTD2.7.6.12 項参照
- 第 II 相臨床試験［KRX-0502-207］：CTD2.7.6.13 項参照
- 第 III 相臨床試験［KRX-0502-306］：CTD2.7.6.14 項参照
- 第 III 相臨床試験［KRX-0502-307］：CTD2.7.6.15 項参照

なお，米国で Akebia 社が鉄欠乏性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に第 IV 相臨床試験［KRX-0502-402］を実施中である。また中国で Panion & BF Biotech 社が透析中の CKD 患者を対象に第 III 相臨床試験［WGPBB00302］を実施中である。

### 2.7.4.6 市販後データ

本剤の市販後使用経験による安全性評価のデータとして，安全性定期報告書の最新版（第 9 回新医療用医薬品に関する安全性定期報告書［2020 年 12 月 10 日提出］，調査単位期間：2019 年 9 月 23 日～2020 年 9 月 22 日）及び PBRER の最新版（第 9 版，作成日：2020 年 11 月 23 日，対象期間：2019 年 9 月 24 日～2020 年 9 月 23 日）を参考資料として，それぞれ CTD5.3.6-1 及び 5.3.6-2 に添付した。

#### 2.7.4.6.1 承認及び販売状況

本剤並びに本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤である KRX-0502 の承認及び販売状況を表 35 に示した。

本剤は本邦において「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を適応として 2014 年 1 月 17 日に医薬品製造販売承認を取得し，2014 年 5 月 12 日から販売されている。また，本剤の有効成分であるクエン酸第二鉄を含有する製剤である KRX-0502 は，米国（商品名：Auryxia）では「成人の透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理」，欧州の 31 ヵ国（商品名：Fexeric）では「成人の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理」，台湾（商品名：Nephoxil）では「成人の血液透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理」をそれぞれ適応として承認され，米国及び台湾で販売されている。また，米国では「成人の保存期慢性腎臓病患者における鉄欠乏性貧血の治療」が適応追加されている。

表 35　国内外での販売及び承認状況

| 国名 | 商品名<br>(販売元) | 剤形 | 販売開始年月日<br>(承認年月日) | 効能・効果及び用法・用量 |
|---|---|---|---|---|
| 日本 | リオナ錠 250mg<br>(鳥居薬品株式会社) | 錠剤(フィルムコーティング錠) | 2014 年 5 月 12 日<br>(2014 年 1 月 17 日) | [効能・効果]<br>慢性腎臓病患者における高リン血症の改善<br>[用法・用量]<br>通常，成人には，クエン酸第二鉄として 1 回 500mg を開始用量とし，1 日 3 回食直後に経口投与する。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 6,000mg とする。 |
| 米国 | Auryxia<br>(Akebia 社) | 錠剤 | 2014 年 12 月 22 日<br>(2014 年 9 月 5 日) | [効能・効果]<br>成人の透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理<br>[用法・用量]<br>・開始用量は 1 回 2 錠（クエン酸第二鉄水和物として 2g）を 1 日 3 回として食事と共に経口投与する。<br>・血清リンの目標値を維持するため必要に応じて，1 日当たり最高 12 錠までの範囲で，投与量 1～2 錠の増減によって調整する。用量調整は 1 週間以上の間隔をあけて行う。 |
| | | | (2017 年 11 月 6 日) | [効能・効果]<br>適応追加：成人の保存期慢性腎臓病患者における鉄欠乏性貧血の治療<br>[用法・用量]<br>・開始用量は 1 回 1 錠（クエン酸第二鉄水和物として 1g）を 1 日 3 回として食事と共に経口投与する。<br>・Hb 値の目標値への達成と維持のため必要に応じて 1 日当たり最高 12 錠までの範囲で，投与量を調整する。 |
| 台湾 | Nephoxil<br>(Panion & BF Biotech 社) | カプセル剤 | 2015 年 7 月 1 日<br>(2015 年 1 月 13 日) | [効能・効果]<br>成人の血液透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理<br>[用法・用量]<br>・開始用量は 4g/日（第二鉄として 840mg）で食事と共に又は食直後に経口投与する。最高用量は 6g/日とする。<br>・血清リンの目標値を維持するため必要に応じて 1 日当たり投与量 1g（2 カプセル）の増減によって調整する。 |
| 欧州 | Fexeric<br>*EU（中央承認審査）で承認されたが，販売はされず，現在は承認を失効している。 | 錠剤 | 未発売<br>(2015 年 9 月 23 日) | [効能・効果]<br>成人の慢性腎臓病患者における高リン血症の管理<br>[用法・用量]<br>・開始用量は 3～6g（3～6 錠）/日を食事と共に又は食直後に経口投与する（透析を必要としない慢性腎臓病患者では 3g（3 錠）/日）。<br>・血清リンの目標値を維持するため，必要に応じて，1 日当たり最高 12 錠（透析を必要としない慢性腎臓病患者では最高 9 錠）までの範囲で，投与量 1～2 錠の増減によって調整する。用量調整は 2～4 週間の間隔をあけて行う。 |

### 2.7.4.6.2 推定される曝露患者数

本剤並びに本剤と同様の有効成分を含有する製剤である KRX-0502 の世界的な推定市販後曝露を表 36 に示した。

市販後情報から世界的な累積患者曝露を，本剤並びに本剤と同様の有効成分を含有する製剤である KRX-0502 が販売されている国別に分類した。PBRER の最新版（CTD5.3.6-2 参照）では累積患者曝露は世界合計で 455,081～558,711 人年であった。

**表 36　Estimated Worldwide Post-Marketing Exposure**

| 販売国 | 累積曝露 | 対象期間での曝露 |
|---|---|---|
| | 累積期間<br>（2014 年 5 月 12 日～2020 年 9 月 23 日） | 期間<br>（2019 年 9 月 24 日～2020 年 9 月 23 日） |
| 日本 | 347,560 | 66,964 |
| 米国* | 103,630 – 207,260 | 34,434 – 68,868 |
| 台湾 | 3,891 | 754 |
| 世界合計 | 455,081 – 558,711 | 102,152 – 136,586 |

単位：人年
*：処方錠数と 50% - 100%アドヒアランスを基に算出
Source：CTD5.3.6-2 Table 5-6

### 2.7.4.6.3 国内の市販後データ

#### 2.7.4.6.3.1 特定使用成績調査

本邦では，本剤は既に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能又は効果で製造販売承認を取得し，特定使用成績調査を実施した。本調査は，高リン血症を有する血液透析（HD）施行中，腹膜透析（PD）施行中又は透析導入前（保存期）の CKD 患者を対象として，本剤の使用実態下で，1 年以上の長期投与例における安全性（特に鉄蓄積）及び有効性を確認することを目的とし，2015 年 1 月 30 日から 2020 年 4 月 30 日までを調査期間とした。調査予定症例数は HD 患者 1,000 例，PD 患者 100 例，保存期 CKD 患者 500 例とし，観察期間は本剤投与開始日から 1 年以上（最大 2 年間）とした。

以下に，特定使用成績調査の結果（CTD5.3.6-1 参照）を要約した。

調査単位期間終了日までの調査票回収症例は 2735 例であり，そのうち，安全性解析対象症例は 2723 例であった。安全性解析対象症例での対象症例の内訳（本剤投与開始時の区分）は，HD 患者 1567 例，PD 患者 209 例，保存期 CKD 患者 924 例，その他（HD，PD 併用等）23 例であった。

安全性解析対象症例 2723 例における投与中止症例は 1692 例（投与開始日～3 ヵ月未満の中止：375 例，3 ヵ月以上～6 ヵ月未満の中止：432 例，6 ヵ月以上～12 ヵ月未満の中止：414 例，12 ヵ月以上の中止：471 例）であった。投与中止症例 1692 例の投与中止理由の内訳は，「有害事象」558 例，「転院／来院せず」399 例，「効果不十分」105 例，「脱落」241 例，「その他」389 例であった。

特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況を，副作用・感染症一覧表（国内）とし

て付表 2 に示した。

安全性解析対象症例（全体）では，調査単位期間終了日までに，副作用・感染症（以下，副作用等）は 19.54%（532/2723 例）に 708 件認められた。

主な副作用等の器官別大分類別は，発現頻度の高い順に「胃腸障害」9.14%（249/2723 例），「臨床検査」5.77%（157/2723 例），「代謝および栄養障害」2.17%（59/2723 例），「血液およびリンパ系障害」0.73%（20/2723 例），「血管障害」0.70%（19/2723 例）であった。

主な副作用等は，下痢 4.11%（112/2723 例），血清フェリチン増加 3.56%（97/2723 例），便秘 1.69%（46/2723 例），ヘモグロビン増加 1.25%（34/2723 例），悪心 1.10%（30/2723 例）であった。

副作用等発現症例 532 例の転帰は，不明 11 例以外に，死亡が 17 例（死亡 3 例，くも膜下出血，急性心筋梗塞及び不整脈が各 2 例，腹膜炎，腎嚢胞感染，リンパ腫，好酸球増加症，脳出血，狭心症，心不全，誤嚥性肺炎，イレウス，急性腎障害及び大腿骨頚部骨折が各 1 例），未回復が 56 例（血清フェリチン増加 23 例，高フェリチン血症 8 例，四肢痛，腎機能障害，血中副甲状腺ホルモン増加及びヘモグロビン増加が各 2 例，貧血，高リン酸塩血症，低カルシウム血症，食欲減退，脳梗塞，誤嚥性肺炎，腹部膨満，便秘，下痢，胃食道逆流性疾患，悪心，そう痒症，皮脂欠乏症，背部痛，筋骨格硬直，腎不全，倦怠感，血中重炭酸塩減少，血中カルシウム減少，血中鉄増加，血中副甲状腺ホルモン減少，血圧上昇，糸球体濾過率減少及びリンパ球刺激試験陽性が各 1 例）であった。その他の副作用等はいずれも回復又は軽快した。

なお，本調査の副作用等発現症例割合（19.54%）は，承認時までの臨床試験における副作用等発現症例割合 25.47%（204/801 例）と比較し，有意に低かった（$p<0.001$，Fisher の直接確率法）。

#### 2.7.4.6.3.2 副作用・感染症症例報告

特定使用成績調査を含む調査期間中（2014 年 1 月 17 日～2020 年 9 月 22 日）に医薬品医療機器総合機構に報告した副作用・感染症症例（外国の症例を除く）を，副作用・感染症報告一覧表（国内）として付表 3 に示した。

調査単位期間中（2019 年 9 月 23 日～2020 年 9 月 22 日）に入手した症例において，未知・重篤として死亡 2 件，脳出血，くも膜下出血，急性心筋梗塞，心不全，好酸球性心筋炎，誤嚥性肺炎，腎硬化症，糸球体濾過率減少及び入院が各 1 件の症例報告を行った。また，既知・重篤として下痢及び肝機能異常が各 1 件の症例報告を行った。

調査単位期間終了日（2020 年 9 月 22 日）までに医薬品医療機器総合機構に 3 件以上報告した副作用は，ヘモグロビン増加 8 件，下痢 6 件，赤血球増加症，肝機能異常，血清フェリチン増加及びシャント閉塞が各 5 件，腎機能障害及び死亡が各 4 件，脳出血，脳梗塞，急性心筋梗塞及びうっ血性心不全が各 3 件であった。

#### 2.7.4.6.3.2.1 3 件以上報告した未知・重篤な副作用

調査単位期間中（2019 年 9 月 23 日～2020 年 9 月 22 日）に 3 件以上報告した未知・重篤な副作用はなかった。

#### 2.7.4.6.3.2.2 報告した死亡症例

調査単位期間中（2019 年 9 月 23 日～2020 年 9 月 22 日）に転帰死亡として報告した事象は死亡 2 件，脳出血，くも膜下出血，心不全，腎硬化症の各 1 件であった。いずれも特定使用成績調査からの情報であり，報告医は本剤との関連性を不明として評価し，本剤との関連が強く疑われる症例はなかった。

#### 2.7.4.6.3.3 まとめ

本剤の国内市販後使用経験から安全性に関する新たな知見は認められなかった。

### 2.7.4.6.4 海外の市販後データ

本剤並びに本剤と同様の有効成分を含有する製剤である KRX-0502 の市販後における副作用発現例数一覧表として「Cumulative and Interval Summary Tabulations of Serious and Non-Serious Adverse Reactions from Post-marketing Data Sources」を，CTD5.3.6-2 Appendix 3 に添付した。

最新版 PBRER（CTD5.3.6-2 参照）からは，本剤のベネフィット/リスク比の有意な変更を示唆する新たな情報はなかった。

## 2.7.4.7 付録

### 付表 1　国内臨床試験 4 試験の安全性解析対象集団の被験者背景

| 項目（単位） | | GBX5-2 | GBB2-1 | | | | | | | GBB4-1（比較） | | | | GBB4-2（一般） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 合計 | プラセボ | 本剤 250 mg | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 本剤 1500 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | クエン酸第一鉄 Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 合計 |
| 例数 | | 12 | 26 | 22 | 22 | 24 | 25 | 27 | 146 | 174 | 172 | 171 | 517 | 36 | 37 | 73 |
| 年齢（歳） | Mean ± SD | 32.4 ± 8.0 | 43.0 ± 5.2 | 42.5 ± 6.1 | 41.6 ± 6.4 | 41.2 ± 8.4 | 39.5 ± 6.9 | 41.8 ± 7.0 | 41.6 ± 6.7 | 41.1 ± 7.4 | 41.1 ± 7.3 | 40.1 ± 7.2 | 40.7 ± 7.3 | 61.6 ± 18.1 | 58.6 ± 15.4 | 60.1 ± 16.8 |
| | 最小 - 最大 | 20 - 43 | 29 - 51 | 25 - 50 | 23 - 50 | 20 - 52 | 20 - 48 | 25 - 51 | 20 - 52 | 20 - 58 | 21 - 66 | 20 - 53 | 20 - 66 | 27 - 90 | 36 - 91 | 27 - 91 |
| 性別 | 男性 | 3 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.0) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 7 (19.4) | 4 (10.8) | 11 (15.1) |
| | 女性 | 9 (75.0) | 26 (100) | 22 (100) | 22 (100) | 24 (100) | 24 (96.0) | 27 (100) | 145 (99.3) | 173 (99.4) | 172 (100) | 171 (100) | 516 (99.8) | 29 (80.6) | 33 (89.2) | 62 (84.9) |
| 閉経の有無（女性のみ） | 閉経前 | 9 (100) | 26 (100) | 22 (100) | 22 (100) | 24 (100) | 24 (100) | 27 (100) | 145 (100) | 172 (99.4) | 168 (97.7) | 171 (100) | 511 (99.0) | 17 (58.6) | 20 (60.6) | 37 (59.7) |
| | 閉経後 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 4 (2.3) | 0 | 5 (1.0) | 12 (41.4) | 13 (39.4) | 25 (40.3) |
| 身長 (cm) | Mean ± SD | 160.28 ± 8.38 | 159.18 ± 5.94 | 160.54 ± 5.02 | 158.32 ± 4.83 | 158.40 ± 3.60 | 161.86 ± 5.81 | 159.75 ± 5.12 | 159.69 ± 5.19 | 159.49 ± 5.37 | 159.64 ± 5.27 | 159.88 ± 4.79 | 159.67 ± 5.14 | 154.57 ± 9.62 | 156.25 ± 8.67 | 155.42 ± 9.12 |
| 体重 (kg) | Mean ± SD | 53.45 ± 6.83 | 56.96 ± 13.68 | 54.77 ± 7.93 | 55.25 ± 8.09 | 54.38 ± 8.47 | 58.36 ± 9.14 | 56.01 ± 6.50 | 56.01 ± 9.25 | 56.60 ± 9.93 | 55.43 ± 8.60 | 55.22 ± 8.11 | 55.75 ± 8.92 | 56.97 ± 9.84 | 58.37 ± 12.48 | 57.68 ± 11.20 |
| BMI | Mean ± SD | 20.84 ± 2.41 | 22.48 ± 5.24 | 21.22 ± 2.58 | 22.04 ± 3.11 | 21.67 ± 3.24 | 22.36 ± 3.94 | 22.04 ± 3.14 | 21.99 ± 3.64 | 22.27 ± 3.85 | 21.73 ± 3.02 | 21.60 ± 3.01 | 21.87 ± 3.32 | 23.94 ± 4.12 | 23.82 ± 4.10 | 23.88 ± 4.08 |
| 既往歴 | 有 | 0 | 3 (11.5) | 3 (13.6) | 9 (40.9) | 9 (37.5) | 7 (28.0) | 7 (25.9) | 38 (26.0) | 35 (20.1) | 39 (22.7) | 35 (20.5) | 109 (21.1) | 15 (41.7) | 18 (48.6) | 33 (45.2) |
| | 無 | 12 (100) | 23 (88.5) | 19 (86.4) | 13 (59.1) | 15 (62.5) | 18 (72.0) | 20 (74.1) | 108 (74.0) | 139 (79.9) | 133 (77.3) | 136 (79.5) | 408 (78.9) | 21 (58.3) | 19 (51.4) | 40 (54.8) |
| 合併症 | 有 | 0 | 15 (57.7) | 17 (77.3) | 16 (72.7) | 15 (62.5) | 16 (64.0) | 19 (70.4) | 98 (67.1) | 115 (66.1) | 97 (56.4) | 101 (59.1) | 313 (60.5) | 33 (91.7) | 32 (86.5) | 65 (89.0) |
| | 無 | 12 (100) | 11 (42.3) | 5 (22.7) | 6 (27.3) | 9 (37.5) | 9 (36.0) | 8 (29.6) | 48 (32.9) | 59 (33.9) | 75 (43.6) | 70 (40.9) | 204 (39.5) | 3 (8.3) | 5 (13.5) | 8 (11.0) |

例数（%），ただし記述統計量は除く。観察開始日の値。
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-1 14.1.1，CTD5.3.5.1-1 14.1.2，CTD5.3.5.1-2 14.1.2，CTD5.3.5.2-1 14.1.2

付表 1　国内臨床試験4試験の安全性解析対象集団の被験者背景（続き）

| 項目（単位） | | | GBX5-2 | GBB2-1 | | | | | | GBB4-1（比較） | | | | GBB4-2（一般） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 合計 | プラセボ | 本剤 250 mg | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 本剤 1500 mg | クエン酸第一鉄Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | クエン酸第一鉄Na | 合計 | 本剤 500 mg | 本剤 1000 mg | 合計 |
| 例数 | | | 12 | 26 | 22 | 22 | 24 | 25 | 27 | 146 | 174 | 172 | 171 | 517 | 36 | 37 | 73 |
| 鉄剤投与経験 | 有 | | 6 (50.0) | 19 (73.1) | 14 (63.6) | 16 (72.7) | 16 (66.7) | 16 (64.0) | 17 (63.0) | 98 (67.1) | 108 (62.1) | 102 (59.3) | 108 (63.2) | 318 (61.5) | 16 (44.4) | 22 (59.5) | 38 (52.1) |
| | | 経口* | 3 (50.0) | 18 (94.7) | 13 (92.9) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (94.1) | 95 (96.9) | 101 (93.5) | 99 (97.1) | 105 (97.2) | 305 (95.9) | 16 (44.4) | 22 (59.5) | 38 (52.1) |
| | | 静注* | 4 (66.7) | 5 (26.3) | 3 (21.4) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 3 (18.8) | 2 (11.8) | 15 (15.3) | 17 (15.7) | 18 (17.6) | 19 (17.6) | 54 (17.0) | 5 (13.9) | 2 (5.4) | 7 (9.6) |
| | 無 | | 6 (50.0) | 7 (26.9) | 8 (36.4) | 6 (27.3) | 8 (33.3) | 9 (36.0) | 10 (37.0) | 48 (32.9) | 66 (37.9) | 70 (40.7) | 63 (36.8) | 199 (38.5) | 20 (55.6) | 15 (40.5) | 35 (47.9) |
| 鉄欠乏性貧血の原疾患** | 子宮筋腫 | | 0 | 8 (30.8) | 6 (27.3) | 12 (54.5) | 8 (33.3) | 6 (24.0) | 7 (25.9) | 47 (32.2) | 50 (28.7) | 45 (26.2) | 41 (24.0) | 136 (26.3) | 3 (8.3) | 5 (13.5) | 8 (11.0) |
| | 子宮腺筋症 | | 0 | 2 (7.7) | 3 (13.6) | 4 (18.2) | 4 (16.7) | 3 (12.0) | 3 (11.1) | 19 (13.0) | 16 (9.2) | 18 (10.5) | 26 (15.2) | 60 (11.6) | 4 (11.1) | 1 (2.7) | 5 (6.8) |
| | 子宮内膜症 | | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 6 (3.4) | 6 (3.5) | 10 (5.8) | 22 (4.3) | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.4) |
| | その他 | | 0 | 10 (38.5) | 10 (45.5) | 7 (31.8) | 9 (37.5) | 13 (52.0) | 13 (48.1) | 62 (42.5) | 58 (33.3) | 63 (36.6) | 65 (38.0) | 186 (36.0) | 5 (13.9) | 3 (8.1) | 8 (11.0) |
| | 原因不明 | | 9 (75.0) | 5 (19.2) | 4 (18.2) | 3 (13.6) | 5 (20.8) | 4 (16.0) | 4 (14.8) | 25 (17.1) | 50 (28.7) | 50 (29.1) | 43 (25.1) | 143 (27.7) | 24 (66.7) | 29 (78.4) | 53 (72.6) |

例数（%）
*：重複あり，（%）は鉄剤投与経験有の被験者を分母として算出し，GBB4-2試験では群の全被験者を分母として算出した。
**：重複あり
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-1 14.1.1，CTD5.3.5.1-1 14.1.2，CTD5.3.5.1-2 14.1.2，CTD5.3.5.2-1 14.1.2

付表 2　製造販売後調査等における副作用・感染症一覧表（国内）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数（発現割合） | |
|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 10 | (0.37) |
| 気管支炎 | 2 | (0.07) |
| 結膜炎 | 1 | (0.04) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 | (0.04) |
| 乳腺炎 | 1 | (0.04) |
| 上咽頭炎 | 2 | (0.07) |
| 腹膜炎 | 2 | (0.07) |
| 咽頭炎 | 1 | (0.04) |
| 尿路感染 | 1 | (0.04) |
| カテーテル留置部位感染 | 1 | (0.04) |
| 腎嚢胞感染 | 1 | (0.04) |
| 感染性腸炎 | 1 | (0.04) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 | (0.11) |
| 胃癌 | 1 | (0.04) |
| リンパ腫 | 1 | (0.04) |
| 真性多血症 | 1 | (0.04) |
| 血液およびリンパ系障害 | 20 | (0.73) |
| 貧血 | 3 | (0.11) |
| 好酸球増加症 | 2 | (0.07) |
| 赤血球増加症 | 12 | (0.44) |
| 血小板減少症 | 1 | (0.04) |
| 腎性貧血 | 3 | (0.11) |
| 内分泌障害 | 2 | (0.07) |
| 続発性副甲状腺機能亢進症 | 1 | (0.04) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 | (0.04) |
| 代謝および栄養障害 | 59 | (2.17) |
| 脱水 | 1 | (0.04) |
| 高カルシウム血症 | 1 | (0.04) |
| 高コレステロール血症 | 2 | (0.07) |
| 高カリウム血症 | 1 | (0.04) |
| 高リン酸塩血症 | 4 | (0.15) |
| 高尿酸血症 | 3 | (0.11) |
| 低カルシウム血症 | 4 | (0.15) |
| 低ナトリウム血症 | 2 | (0.07) |
| 低リン酸血症 | 3 | (0.11) |
| 食欲減退 | 10 | (0.37) |
| 鉄過剰 | 2 | (0.07) |
| 高フェリチン血症 | 26 | (0.95) |
| 精神障害 | 2 | (0.07) |
| 不眠症 | 2 | (0.07) |

（次ページに続く）

付表 2　製造販売後調査等における副作用・感染症一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数（発現割合） | |
|---|---|---|
| 神経系障害 | 15 | (0.55) |
| 小脳梗塞 | 2 | (0.07) |
| 脳出血 | 1 | (0.04) |
| 脳梗塞 | 3 | (0.11) |
| 浮動性めまい | 1 | (0.04) |
| てんかん | 1 | (0.04) |
| 頭痛 | 3 | (0.11) |
| くも膜下出血 | 2 | (0.07) |
| 一過性脳虚血発作 | 1 | (0.04) |
| 虚血性脳梗塞 | 1 | (0.04) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (0.04) |
| 突発性難聴 | 1 | (0.04) |
| 心臓障害 | 13 | (0.48) |
| 急性心筋梗塞 | 3 | (0.11) |
| 狭心症 | 2 | (0.07) |
| 不整脈 | 3 | (0.11) |
| 冠動脈硬化症 | 1 | (0.04) |
| 心不全 | 1 | (0.04) |
| 慢性心不全 | 1 | (0.04) |
| うっ血性心不全 | 3 | (0.11) |
| 血管障害 | 19 | (0.70) |
| 高血圧 | 17 | (0.62) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 2 | (0.07) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 | (0.22) |
| 喘息 | 1 | (0.04) |
| 咳嗽 | 1 | (0.04) |
| 誤嚥性肺炎 | 2 | (0.07) |
| 肺水腫 | 1 | (0.04) |
| 上気道の炎症 | 1 | (0.04) |

（次ページに続く）

付表 2　製造販売後調査等における副作用・感染症一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数（発現割合） | |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 249 | (9.14) |
| 腹部不快感 | 15 | (0.55) |
| 腹部膨満 | 12 | (0.44) |
| 腹痛 | 7 | (0.26) |
| 下腹部痛 | 2 | (0.07) |
| 上腹部痛 | 3 | (0.11) |
| 慢性胃炎 | 1 | (0.04) |
| 便秘 | 46 | (1.69) |
| 便意切迫 | 1 | (0.04) |
| 齲歯 | 1 | (0.04) |
| 下痢 | 112 | (4.11) |
| 十二指腸潰瘍 | 1 | (0.04) |
| 消化不良 | 1 | (0.04) |
| 変色便 | 12 | (0.44) |
| 鼓腸 | 1 | (0.04) |
| 排便回数増加 | 2 | (0.07) |
| 胃潰瘍 | 2 | (0.07) |
| 胃炎 | 1 | (0.04) |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 | (0.18) |
| 胃腸障害 | 2 | (0.07) |
| イレウス | 1 | (0.04) |
| 悪心 | 30 | (1.10) |
| 膵炎 | 1 | (0.04) |
| 口内炎 | 2 | (0.07) |
| 舌変色 | 1 | (0.04) |
| 嘔吐 | 8 | (0.29) |
| 排便困難 | 1 | (0.04) |
| 胃腸音異常 | 1 | (0.04) |
| 軟便 | 8 | (0.29) |
| 肝胆道系障害 | 6 | (0.22) |
| 肝機能異常 | 6 | (0.22) |

（次ページに続く）

付表 2　製造販売後調査等における副作用・感染症一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数（発現割合） | |
|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 15 | (0.55) |
| 脱毛症 | 1 | (0.04) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 | (0.04) |
| 薬疹 | 1 | (0.04) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 | (0.04) |
| 紅斑 | 1 | (0.04) |
| そう痒症 | 8 | (0.29) |
| 発疹 | 1 | (0.04) |
| 皮脂欠乏症 | 1 | (0.04) |
| 色素沈着障害 | 1 | (0.04) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 | (0.29) |
| 関節痛 | 2 | (0.07) |
| 背部痛 | 3 | (0.11) |
| 筋痙縮 | 2 | (0.07) |
| 筋骨格痛 | 2 | (0.07) |
| 四肢痛 | 2 | (0.07) |
| 筋骨格硬直 | 1 | (0.04) |
| 腎および尿路障害 | 10 | (0.37) |
| 緊張性膀胱 | 1 | (0.04) |
| 腎不全 | 2 | (0.07) |
| 腎機能障害 | 5 | (0.18) |
| 急性腎障害 | 1 | (0.04) |
| 末期腎疾患 | 1 | (0.04) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 17 | (0.62) |
| 胸痛 | 1 | (0.04) |
| 死亡 | 3 | (0.11) |
| 不快感 | 1 | (0.04) |
| 異常感 | 3 | (0.11) |
| 倦怠感 | 3 | (0.11) |
| 浮腫 | 2 | (0.07) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (0.04) |
| 疼痛 | 1 | (0.04) |
| 先行疾患の改善 | 1 | (0.04) |
| 腎疾患による浮腫 | 1 | (0.04) |

（次ページに続く）

付表 2　製造販売後調査等における副作用・感染症一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数（発現割合） | |
|---|---|---|
| 臨床検査 | 157 | (5.77) |
| 血中重炭酸塩減少 | 1 | (0.04) |
| 血中カルシウム減少 | 3 | (0.11) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | (0.04) |
| 血中鉄異常 | 1 | (0.04) |
| 血中鉄増加 | 5 | (0.18) |
| 血中副甲状腺ホルモン減少 | 1 | (0.04) |
| 血中副甲状腺ホルモン増加 | 2 | (0.07) |
| 血圧低下 | 2 | (0.07) |
| 血圧上昇 | 2 | (0.07) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.04) |
| 糸球体濾過率減少 | 1 | (0.04) |
| ヘマトクリット増加 | 3 | (0.11) |
| ヘモグロビン減少 | 3 | (0.11) |
| ヘモグロビン増加 | 34 | (1.25) |
| 脂質異常 | 1 | (0.04) |
| 赤血球数増加 | 5 | (0.18) |
| 血清フェリチン増加 | 97 | (3.56) |
| 体重減少 | 1 | (0.04) |
| 血中リン減少 | 1 | (0.04) |
| 血中リン増加 | 3 | (0.11) |
| トランスフェリン飽和度上昇 | 3 | (0.11) |
| 全血球数増加 | 1 | (0.04) |
| リンパ球刺激試験陽性 | 1 | (0.04) |
| 肝酵素上昇 | 1 | (0.04) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 | (0.26) |
| 大腿骨頚部骨折 | 1 | (0.04) |
| シャント閉塞 | 3 | (0.11) |
| シャント狭窄 | 2 | (0.07) |
| 骨盤骨折 | 1 | (0.04) |

安全性解析対象症例数 2723 例
MedDRA/J version (23.0)
Source：CTD5.3.6-1 別紙様式 2

付表 3　副作用・感染症報告一覧表（国内）

| 副作用等の種類 | 副作用・感染症の症例報告を行った症例数 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2014/01/17 ～ 2014/07/16 | 2014/07/17 ～ 2015/01/16 | 2015/01/17 ～ 2015/07/16 | 2015/07/17 ～ 2016/01/16 | 2016/01/17 ～ 2016/09/22 | 2016/09/23 ～ 2017/09/22 | 2017/09/23 ～ 2018/09/22 | 2018/09/23 ～ 2019/09/22 | 2019/09/23 ～ 2020/09/22 | 再審査期間中の合計 | 備考 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 5 | |
| * 憩室炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| * 腹膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | |
| * 尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| * 腎嚢胞感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 4 | |
| * 胃癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | |
| * リンパ腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 真性多血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 10 | |
| * 貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| * 好酸球増加症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| 赤血球増加症 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 承認時記載済み |
| * 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 7 | |
| * 脱水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| * 高リン酸塩血症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| * 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| * 食欲減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 高フェリチン血症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 承認時記載済み |

（次ページに続く）

付表 3　副作用・感染症報告一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用・感染症の症例報告を行った症例数 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2014/01/17 ～ 2014/07/16 | 2014/07/17 ～ 2015/01/16 | 2015/01/17 ～ 2015/07/16 | 2015/07/17 ～ 2016/01/16 | 2016/01/17 ～ 2016/09/22 | 2016/09/23 ～ 2017/09/22 | 2017/09/23 ～ 2018/09/22 | 2018/09/23 ～ 2019/09/22 | 2019/09/23 ～ 2020/09/22 | 再審査期間中の合計 | 備考 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 4 | 2 | 2 | 13 | |
| * 小脳梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| * 脳出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | |
| * 脳梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| * 浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| * くも膜下出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| * 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| * 虚血性脳梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 眼障害 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 視力障害 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 6 | 0 | 3 | 13 | |
| * 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | |
| * 狭心症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | |
| * 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| * 冠動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| * 慢性心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * うっ血性心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | |
| * 好酸球性心筋炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| * 血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 4 | |
| * 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| * 肺水腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |

（次ページに続く）

付表 3　副作用・感染症報告一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | | 副作用・感染症の症例報告を行った症例数 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2014/01/17 ～ 2014/07/16 | 2014/07/17 ～ 2015/01/16 | 2015/01/17 ～ 2015/07/16 | 2015/07/17 ～ 2016/01/16 | 2016/01/17 ～ 2016/09/22 | 2016/09/23 ～ 2017/09/22 | 2017/09/23 ～ 2018/09/22 | 2018/09/23 ～ 2019/09/22 | 2019/09/23 ～ 2020/09/22 | 再審査期間中の合計 | 備考 |
| 胃腸障害 | | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 5 | 2 | 2 | 1 | 18 | |
| | 腹部膨満 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 承認時記載済み |
| | 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 承認時記載済み |
| | 急性腹症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 承認時記載済み |
| | 便秘 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 承認時記載済み |
| | 下痢 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 6 | 承認時記載済み |
| * | 出血性腸憩室 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * | 胃穿孔 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * | 穿孔性胃潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * | 胃腸出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| * | 血便排泄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * | イレウス | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| * | メレナ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| * | 膵炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 承認時記載済み |
| * | 胃腸の炎症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 肝胆道系障害 | | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 9 | |
| * | 肝硬変 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | |
| | 肝機能異常 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 承認時記載済み |
| | 肝障害 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 承認時記載済み |

（次ページに続く）

付表 3　副作用・感染症報告一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用・感染症の症例報告を行った症例数 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2014/01/17 ～ 2014/07/16 | 2014/07/17 ～ 2015/01/16 | 2015/01/17 ～ 2015/07/16 | 2015/07/17 ～ 2016/01/16 | 2016/01/17 ～ 2016/09/22 | 2016/09/23 ～ 2017/09/22 | 2017/09/23 ～ 2018/09/22 | 2018/09/23 ～ 2019/09/22 | 2019/09/23 ～ 2020/09/22 | 再審査期間中の合計 | 備考 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| * 薬疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 特発性蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| * 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| * 筋力低下 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 | 9 | |
| * 腎硬化症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| * 腎不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | |
| * 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 4 | |
| * 急性腎障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 末期腎疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 8 | |
| * 胸痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| * 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | |
| * 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * 腎疾患による浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |

（次ページに続く）

付表 3　副作用・感染症報告一覧表（国内）（続き）

| 副作用等の種類 | | 副作用・感染症の症例報告を行った症例数 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2014/01/17 ～ 2014/07/16 | 2014/07/17 ～ 2015/01/16 | 2015/01/17 ～ 2015/07/16 | 2015/07/17 ～ 2016/01/16 | 2016/01/17 ～ 2016/09/22 | 2016/09/23 ～ 2017/09/22 | 2017/09/23 ～ 2018/09/22 | 2018/09/23 ～ 2019/09/22 | 2019/09/23 ～ 2020/09/22 | 再審査期間中の合計 | 備考 |
| 臨床検査 | | 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 6 | 2 | 1 | 18 | |
| * | 血中クレアチニン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| * | 血圧低下 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| * | 糸球体濾過率減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| * | ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | |
| * | ヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 1 注1) | 0 | 0 | 0 | 1 注1) | 0 | 0 | 2 | |
| | ヘモグロビン増加 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 | 承認時記載済み |
| | 血清フェリチン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 | 承認時記載済み |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 | 0 | 7 | |
| * | 大腿骨頚部骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| * | シャント閉塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 5 | |
| * | 骨盤骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 外科および内科処置 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| * | 入院 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |

MedDRA/J version (23.0)
注 1）2015/01/17～2015/07/16 及び 2017/09/23～2018/09/22 での本事象各 1 例は，既知であるが，重篤区分が死亡又は死亡につながるおそれのため「使用上の注意」から予測できないものと評価した。
*定期報告時において「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症を示す。
Source：CTD5.3.6-1 別紙様式 3

# リオナ錠 250mg
# －鉄欠乏性貧血－

## 第 2 部 CTD の概要（サマリー）
## 2.7 臨床概要
## 2.7.5 参考文献

日本たばこ産業株式会社

# 目次

2.7.5. 参考文献 ..... 3

## 2.7.5. 参考文献

1. 株式会社シノテスト. クイックオート ネオ Fe 添付文書 第5版. (CTD5.4-27)
2. 日本鉄バイオサイエンス学会. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 2015; 改訂［第 3 版］. (CTD5.4-3)
3. 社団法人 日本透析医学会. 2015年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 日本透析医学会雑誌. 2016; 49(2): 89-158. (CTD5.4-26)
4. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. 2001. (CTD5.4-4)
5. 厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針. 平成29年3月 (CTD5.4-25)
6. 日本鉄バイオサイエンス学会. 鉄剤の適正使用による貧血治療指針. 2009; 改訂［第 2 版］. (CTD5.4-9)
7. 張替秀郎. 鉄代謝と鉄欠乏性貧血ー最近の知見ー. 日本内科学会雑誌. 2015; 104(7): 1383-8. (CTD5.4-10)
8. 矢野尊啓. 鉄剤不耐容・不応性の鉄欠乏性貧血. 臨床雑誌内科. 2013; 112(2): 257-61. (CTD5.4-13)
9. 岡田定. 鉄欠乏性貧血の治療指針. 日本内科学会雑誌. 2010; 99(6): 1220-5. (CTD5.4-14)
10. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Pak J Med Sci. 2016; 32(3): 604-7. (CTD5.4-15)