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
2.7.6 個々の試験のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 5

2.7.6 個々の試験のまとめ 8

2.7.6.1 臨床試験一覧表 8

2.7.6.2 臨床薬理試験［GBX5-2］ 12

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要 12

2.7.6.2.2 統計及び解析手法 16

2.7.6.2.3 被験者の内訳 17

2.7.6.2.4 薬物動態の評価 18

2.7.6.2.5 安全性の評価 22

2.7.6.2.6 考察と全般的結論 22

2.7.6.3 海外第I相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-101］ 23

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要 23

2.7.6.3.2 統計及び解析手法 25

2.7.6.3.3 被験者の内訳 25

2.7.6.3.4 薬物動態の評価 26

2.7.6.3.5 安全性の評価 28

2.7.6.3.6 考察と全般的結論 29

2.7.6.4 海外第I相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-102］ 31

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要 31

2.7.6.4.2 統計及び解析手法 33

2.7.6.4.3 被験者の内訳 33

2.7.6.4.4 薬物動態の評価 34

2.7.6.4.5 安全性の評価 36

2.7.6.4.6 考察と全般的結論 38

2.7.6.5 海外第I相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-103］ 39

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要 39

2.7.6.5.2 統計及び解析手法 41

2.7.6.5.3 被験者の内訳 41

2.7.6.5.4 薬物動態の評価 42

2.7.6.5.5 安全性の評価 44

2.7.6.5.6 考察と全般的結論 45

2.7.6.6 海外第I相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-104］ 47

2.7.6.6.1 治験実施計画の概要 47

2.7.6.6.2 統計及び解析手法 49

2.7.6.6.3 被験者の内訳 49

2.7.6.6.4 薬物動態の評価 50

2.7.6.6.5 安全性の評価 52
2.7.6.6.6 考察と全般的結論 53
2.7.6.7 海外第I相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-105］ 55
2.7.6.7.1 治験実施計画の概要 55
2.7.6.7.2 統計及び解析手法 57
2.7.6.7.3 被験者の内訳 57
2.7.6.7.4 薬物動態の評価 58
2.7.6.7.5 安全性の評価 60
2.7.6.7.6 考察と全般的結論 62
2.7.6.8 海外第I相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-106］ 63
2.7.6.8.1 治験実施計画の概要 63
2.7.6.8.2 統計及び解析手法 65
2.7.6.8.3 被験者の内訳 65
2.7.6.8.4 薬物動態の評価 66
2.7.6.8.5 安全性の評価 68
2.7.6.8.6 考察と全般的結論 69
2.7.6.9 第II相臨床試験　用量反応試験［GBB2-1］ 71
2.7.6.9.1 治験実施計画の概要 71
2.7.6.9.2 統計及び解析手法 75
2.7.6.9.3 被験者の内訳 77
2.7.6.9.4 有効性の評価 78
2.7.6.9.5 安全性の評価 92
2.7.6.9.6 考察と全般的結論 99
2.7.6.10 第III相臨床試験　比較試験［GBB4-1］ 100
2.7.6.10.1 治験実施計画の概要 100
2.7.6.10.2 統計及び解析手法 104
2.7.6.10.3 被験者の内訳 108
2.7.6.10.4 有効性の評価 109
2.7.6.10.5 安全性の評価 120
2.7.6.10.6 考察と全般的結論 140
2.7.6.11 第III相臨床試験　一般臨床試験［GBB4-2］ 141
2.7.6.11.1 治験実施計画の概要 141
2.7.6.11.2 統計及び解析手法 146
2.7.6.11.3 被験者の内訳 148
2.7.6.11.4 有効性の評価 149
2.7.6.11.5 安全性の評価 161
2.7.6.11.6 考察と全般的結論 170
2.7.6.11.7 引用する図表 171

2.7.6.12 海外第II相臨床試験（対象：保存期慢性腎臓病を伴う鉄欠乏性貧血患者）［KRX-0502-204］ 177
2.7.6.12.1 治験実施計画の概要 177
2.7.6.12.2 統計及び解析手法 181
2.7.6.12.3 被験者の内訳 182
2.7.6.12.4 有効性の評価 182
2.7.6.12.5 安全性の評価 184
2.7.6.12.6 考察と全般的結論 185
2.7.6.12.7 引用する図表 186
2.7.6.13 海外第II相臨床試験（対象：保存期慢性腎臓病を伴う鉄欠乏性貧血患者）［KRX-0502-207］ 193
2.7.6.13.1 治験実施計画の概要 193
2.7.6.13.2 統計及び解析手法 195
2.7.6.13.3 被験者の内訳 196
2.7.6.13.4 有効性の評価 196
2.7.6.13.5 安全性の評価 197
2.7.6.13.6 考察と全般的結論 198
2.7.6.13.7 引用する図表 199
2.7.6.14 海外第III相臨床試験（対象：保存期慢性腎臓病を伴う鉄欠乏性貧血患者）［KRX-0502-306］ 201
2.7.6.14.1 治験実施計画の概要 201
2.7.6.14.2 統計及び解析手法 204
2.7.6.14.3 被験者の内訳 205
2.7.6.14.4 有効性の評価 206
2.7.6.14.5 安全性の評価 206
2.7.6.14.6 考察と全般的結論 208
2.7.6.14.7 引用する図表 209
2.7.6.15 海外第III相臨床試験（対象：高リン血症を伴う末期腎疾患の透析患者）［KRX-0502-307］ 227
2.7.6.15.1 治験実施計画の概要 227
2.7.6.15.2 統計及び解析手法 229
2.7.6.15.3 被験者の内訳 230
2.7.6.15.4 安全性の評価 230
2.7.6.15.5 考察と全般的結論 231
2.7.6.15.6 引用する図表 232

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
ANCOVA	Analysis of covariance，共分散分析
ANOVA	Analysis of variance，分散分析
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
AUC	Area under the concentration-time curve，濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	Percent of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated，濃度が定量下限未満とならなかった最終時点から投与後無限大時間までの AUC の外挿割合
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
BMI	Body mass index，体格指数
BUN	Blood urea nitrogen，尿素窒素
Ca	Calcium，カルシウム
cFGF23	C-terminal fibroblast growth factor 23，C 末端線維芽細胞増殖因子 23
CI	Confidence interval，信頼区間
CKD	Chronic kidney disease，慢性腎臓病
CL/F	Apparent clearance of drug following extravascular administration，血管外投与後後の全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration，最高濃度
CRP	C-reactive protein，C-反応性蛋白
CV	Coefficient of variation，変動係数
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
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent，赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full analysis set，最大の解析対象集団
FGF23	Fibroblast growth factor 23，線維芽細胞増殖因子 23
F-up Visit	9 weeks after Week 0，Week 0 の 9 週後
GMR	Geometric mean ratio，幾何平均値の比
Hb	Hemoglobin，ヘモグロビン
HBc 抗体	Hepatitis B core antibody，B 型肝炎ウイルスコア抗体
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen，B 型肝炎表面抗原
HCV	Hepatitis C virus，C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus，ヒト免疫不全ウイルス
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry, 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，医薬品規制調和国際会議
iFGF23	Full-length fibroblast growth factor 23，全長線維芽細胞増殖因子 23
iPTH	Intact parathyroid hormone，Intact 副甲状腺ホルモン
ITT	Intention-To-Treat，治療意図の原理による解析
K	Potassium，カリウム

略号及び用語	定義
k_{el}	Apparent first-order terminal elimination rate constant, represents the fraction of drug eliminated per unit time (k_{el} is the slope of log-linear regression for concentration-versus-time profiles), 最終相における消失速度定数
LOCF	Last Observation Carried Forward, 最後に観測された値を欠測データに代入する方法
KRX-0502	Ferric citrate, クエン酸第二鉄
LSM	Least square mean, 最小二乗平均値
MAR	Missing at Random（欠測したデータは欠測したデータそのものに依存せず，他の測定された値に依存してデータが欠測するという概念）
MCH	Mean corpuscular hemoglobin, 平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration, 平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume, 平均赤血球容積
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version, ICH 国際医薬用語集日本語版
MI	Multiple Imputation, 多重代入法
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
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N 末端脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体
Non-CKD 患者	Patients without CKD, CKD を合併しない患者
NYHA 分類	New York Heart Association classification, ニューヨーク心臓協会の心機能分類
PPS	Per protocol set, 治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）基本語
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio, プロトロンビン時間－国際標準比
RDW	Red cell distribution width, 赤血球体積分布幅
Scr Visit	Starting day of screening, 観察開始日
Scr Visit 1	First screening, 観察開始日（事前検査 1 回目）
Scr Visit 2	Second screening, 事前検査 2 回目
Scr Visit 3	Third screening, 事前検査 3 回目
SD	Standard deviation, 標準偏差
SE	Standard error, 標準誤差
SOC	System Organ Class in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）器官別大分類
sTfR	Soluble transferrin receptor, 可溶性トランスフェリン受容体
$t_{1/2}$	Elimination half-life at the terminal phase, 最終相における消失半減期
TIBC	Total iron-binding capacity, 総鉄結合能
t_{max}	Time to reach peak or maximum concentration following drug administration, 最高濃度到達時間
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 weeks after Week 0, Week 0 の X 週後
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase, γ-グルタミルトランスペプチターゼ

略号及び用語	定義
$\Delta AUC_{0\text{-}24}$	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
ΔC_{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

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1 国内臨床試験一覧

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

表 2.7.6.1-2　海外臨床試験一覧

試験区分 (資料区分)	試験 略名	試験デザイン	対象	投与量・投与方法	投与 被験者数	投与 期間	CTD番号 [計画書番号]
第I相 (参考資料)	薬物相互 作用試験	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)	健康 成人	KRX-0502：6 g/日（2 g/回） 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 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 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	単回 及び 反復	5.3.3.4-2 [KRX-0502-101]
				KRX-0502：6 g/日（2 g/回） 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 投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前3回 + ジゴキシン朝食直後単回 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		5.3.3.4-3 [KRX-0502-102]
				KRX-0502：6 g/日（2 g/回） 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 投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前3回 + グリメピリド朝食直後単回 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		5.3.3.4-4 [KRX-0502-103]

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 2.7.6.1-2　海外臨床試験一覧（続き）

試験区分 (資料区分)	試験 略名	試験デザイン	対象	投与量・投与方法	投与 被験者数	投与 期間	CTD 番号 [計画書番号]
第 I 相 (参考資料)	薬物相互 作用試験	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)	健康 成人	KRX-0502：6 g/日（2 g/回） 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 投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 + ロサルタン朝食直後単回 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	単回 及び 反復	5.3.3.4-5 [KRX-0502-104]
				KRX-0502：6 g/日（2 g/回） 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 投与 B：KRX-0502 夕/朝/昼食前 3 回 + ジルチアゼム朝食直後単回 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		5.3.3.4-6 [KRX-0502-105]
				KRX-0502：6 g/日（2 g/回） 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 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 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		5.3.3.4-7 [KRX-0502-106]

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 2.7.6.1-2 海外臨床試験一覧（続き）

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

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

2.7.6.2 臨床薬理試験［GBX5-2］

（評価資料：CTD5.3.3.4-1）

2.7.6.2.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTT-751 臨床薬理試験　－鉄欠乏性貧血患者を対象とした食事の影響に関する検討－

2) 治験の目的

鉄欠乏性貧血患者を対象として，JTT-751 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する。併せて，安全性について検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，非盲検，投与群 2 群，投与期 2 期の単回経口投与クロスオーバー試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：空腹時投与先行群 6 名，食直後投与先行群 6 名，合計 12 名

空腹時投与：12 名，食直後投与：12 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：空腹時投与先行群 6 名，食直後投与先行群 6 名，合計 12 名

空腹時投与：12 名，食直後投与：12 名

7) 対象被験者

鉄欠乏性貧血患者

8) 主な組み入れ基準

【選択基準】

(1) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上 45 歳以下の日本人患者
(2) 事前検査時の Hb 値が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の男性患者，又は 8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の女性患者
(3) 事前検査時の血清フェリチン値が 12 ng/mL 未満の患者
(4) 事前検査時の TSAT が 16%以下の患者
(5) 事前検査時の BMI（[体重(kg)]／[身長(m)]²）が 16.0 以上 25.0 未満の患者
(6) 本治験への参加についての同意が文書により得られた患者

【主な除外基準】
(1) 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
(2) 事前検査の結果，以下のいずれかに該当する患者
- 血清リン濃度：2.5 mg/dL 未満
- MCV：85 fL 以上
- AST：100 IU/L 以上
- ALT：100 IU/L 以上
- ピロリ菌抗体*，HBs 抗原，HBc 抗体，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体，又は尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性（偽陽性を含む）

*：尿素呼気検査により，ピロリ菌陰性であることが確認された患者を除く

(3) 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
(4) 発作性夜間血色素尿症を合併する患者
(5) 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者
(6) 入院前 4 週以内に静注鉄剤，経口鉄剤若しくは鉄補充を目的としたサプリメントを使用した患者
(7) 閉経前女性の場合，妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（事前検査の妊娠検査又は入院時の問診で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者，あるいは同意取得から退院時又は中止時検査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。男性患者の場合，治験薬投与開始後から退院時又は中止時検査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

9) 被験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

被験薬		JTT-751	
投与群		空腹時先行群	食直後先行群
投与量		各投与期において 500 mg	
投与期・投与方法※	第 I 期	空腹時に単回経口投与	食直後に単回経口投与
	第 II 期	食直後に単回経口投与	空腹時に単回経口投与
使用製剤		JTT-751 錠 250 mg	
使用錠数		各投与期において 2 錠	
ロット番号		[redacted]	

※第 I 期と第 II 期の投与間隔は 72 時間とした。

10) 投与期間

各期単回経口投与，2 期

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	事前検査日	入院日	鉄標準化期(1)	コントロール期	鉄標準化期(2)	第Ⅰ期投与日	第Ⅰ期投与1日後	鉄標準化期(3)	第Ⅱ期投与日	第Ⅱ期投与1日後	中止時検査
基準日 (Day)	–28 ～ –5	–4	–3	–2	–1	1	2	3	4	5	―
同意取得	●										
治験薬投与						●			●		
薬物動態の調査	●	●		●*	●	●**	●		●**	●	●
被験者背景	●	●									
自覚症状	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
他覚所見	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図											
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重	●					●				●	●
標準 12 誘導心電図	●	●				●				●	●
臨床検査											
血液学的検査	●	●				●				●	●
血液生化学的検査	●	●				●				●	●
尿検査	●	●				●				●	●
その他の調査											
鉄関連検査	●	●		●	●	●	●		●	●	●
服薬状況						●			●		
食事摂取状況			●	●	●	●	●	●	●		
併用薬剤・併用療法	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
月経状況				●	●	●	●	●	●	●	●

*：投与日と同様の採血
**：薬物動態の採血　投与–1，1，2，3，4，6，8，12 時間後

12) 評価項目

(1) 薬物動態に関する評価項目

血清鉄

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用
- バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

2.7.6.2.2 統計及び解析手法

2.7.6.2.2.1 薬物動態

2.7.6.2.2.1.1 解析対象集団

各投与期において，投与 24 時間後までの薬物動態の調査が 1 回以上実施された症例を薬物動態解析対象集団とした。

薬物動態の評価に影響を及ぼす治験実施計画からの逸脱及び第 I 期投与 1 時間前の薬物動態の調査後より第II期投与24時間後の薬物動態の調査終了までに出血(月経等)が認められた症例は，薬物動態解析対象集団から除外することとした。

2.7.6.2.2.1.2 解析手法

(1) 血清鉄濃度を用いて算出する薬物動態パラメータ

薬物動態解析対象集団に対し，本治験で得られた血清鉄濃度を用いて，ノンコンパートメントモデル法により以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血清鉄濃度到達時間：t_{max}
- 最高血清鉄濃度：C_{max}
- 最終相における消失半減期：$t_{1/2}$
- Baseline を基準とした血清鉄濃度変化量の最大値：ΔC_{max}
- 投与開始時から投与 24 時間後までの血清鉄濃度－時間曲線下面積：AUC_{0-24}
- 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：ΔAUC_{0-24}

(2) JTT-751 投与後の薬物動態パラメータに対する食事の影響

空腹時投与群及び食直後投与群から得られた ΔC_{max} 及び ΔAUC_{0-24} を用いて食事の影響を検討した。

対数変換した ΔC_{max} 及び ΔAUC_{0-24} に対して，分散分析を用いて，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 を算出した。

(3) 薬物動態パラメータの集計

薬物動態パラメータに対して，記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，変動係数［CV%］，幾何平均値，95% CI）を群別に算出した。なお，t_{max} 及び $t_{1/2}$ について，幾何平均値，95% CI は算出しないこととした。

(4) 血清鉄濃度

各時点における血清鉄濃度の実測値及び変化量に対して記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，CV%，幾何平均値，95% CI）を群別に算出した。

2.7.6.2.2 安全性

2.7.6.2.2.1 解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が 1 回以上実施された症例を，安全性解析対象集団とした。

2.7.6.2.2.2 解析手法

(1) 有害事象及び副作用

第 I 期投与後から退院時又は中止時検査終了時までに発現した有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

有害事象名を「MedDRA/J V.19.1」に読替え後の基本語（PT）と器官別大分類（SOC）を用いて集計し，発現例数（発現率）を主な指標として安全性の評価を行った。

有害事象の因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図

被験者全体に対して計量値は記述統計量を算出し，計数値は分類値を度数集計した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，被験者全体で発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.2.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。44 名の被験者から文書同意を取得し，12 名が各投与群にランダムに割り付けられた。空腹時先行群 6 名，食直後先行群 6 名の合計 12 名にクロスオーバー試験法により治験薬が投与された。

治験薬の投与又は投与終了後の観察を中止した被験者はなく，すべての被験者が観察を完了した。

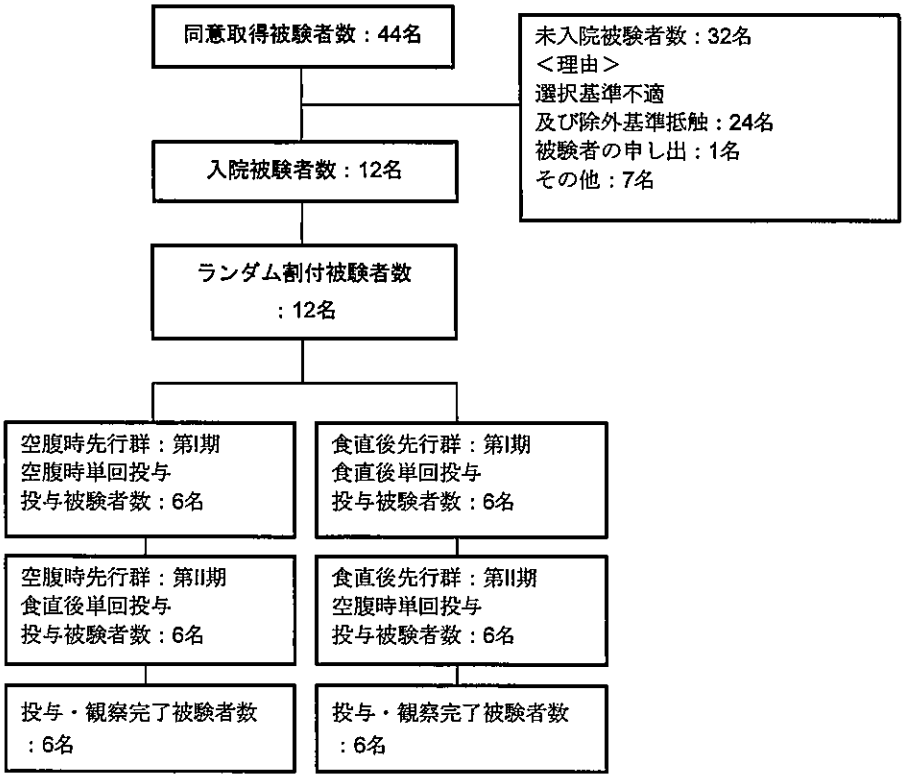


図 2.7.6.2-1 被験者の内訳（GBX5-2）

Source：CTD5.3.3.4-1 図 10-1

2.7.6.2.4 薬物動態の評価

2.7.6.2.4.1 解析したデータセット

薬物動態の評価に影響を及ぼす治験実施計画からの逸脱及び第 I 期投与 1 時間前の薬物動態の調査後より第II期投与24時間後の薬物動態の調査終了までに出血(月経等)が認められた症例は，薬物動態解析対象集団から除外することとしたが，当該被験者は認められなかった。

治験薬を投与された 12 名すべてを薬物動態解析対象集団として採用した。

薬物動態解析対象集団の解析に用いる群の名称・解析対象時期を表 2.7.6.2-1 に示した。治験薬未投与をコントロール群，治験薬空腹時投与を空腹時投与群，並びに治験薬食直後投与を食直後投与群として，薬物動態の集計及び解析を行った。

表 2.7.6.2-1 薬物動態解析対象集団の群の名称・解析対象時期

群	解析対象時期
コントロール群	Day −2 から Day −1
空腹時投与群	空腹時先行群の場合：Day 1 から Day 2
	食直後先行群の場合：Day 4 から Day 5
食直後投与群	空腹時先行群の場合：Day 4 から Day 5
	食直後先行群の場合：Day 1 から Day 2

2.7.6.2.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.2.4.2.1 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2-2 に示した。空腹時先行群と食直後先行群の群間に，薬物動態の評価を行う上で特筆すべき事項はなかった。

薬物動態解析対象集団の服薬状況は，すべての被験者で完全であった。

表 2.7.6.2-2 被験者背景（GBX5-2）

項目（単位）			空腹時先行群 (N = 6)	食直後先行群 (N = 6)	合計 (N = 12)
年齢*（歳）	平均値±標準偏差		32.7 ± 8.4	32.2 ± 8.4	32.4 ± 8.0
性別	男性		2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (25.0%)
	女性		4 (66.7%)	5 (83.3%)	9 (75.0%)
閉経前後 [女性のみ]	閉経前		4 (100%)	5 (100%)	9 (100%)
	閉経後		0	0	0
身長（cm）	平均値±標準偏差		160.30 ± 6.18	160.25 ± 10.78	160.28 ± 8.38
体重（kg）	平均値±標準偏差		54.72 ± 8.25	52.18 ± 5.55	53.45 ± 6.83
BMI	平均値±標準偏差		21.31 ± 3.07	20.36 ± 1.69	20.84 ± 2.41
収縮期血圧（mmHg）	平均値±標準偏差		113.2 ± 8.5	105.0 ± 12.4	109.1 ± 11.0
拡張期血圧（mmHg）	平均値±標準偏差		62.3 ± 4.6	62.5 ± 8.9	62.4 ± 6.7
脈拍数（回/min）	平均値±標準偏差		66.3 ± 10.6	59.2 ± 11.9	62.8 ± 11.3
体温（℃）	平均値±標準偏差		36.55 ± 0.20	36.47 ± 0.23	36.51 ± 0.21
既往歴	有		0	0	0
	無		6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
合併症	有		0	0	0
	無		6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
鉄剤投与経験	有	経口	1 (33.3%)	2** (66.7%)	3** (50.0%)
		静注	2 (66.7%)	2** (66.7%)	4** (66.7%)
	無		3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)
原疾患	子宮筋腫		0	0	0
	子宮腺筋症		0	0	0
	子宮内膜症		0	0	0
	月経過多		1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
	その他		0	0	0
	原因不明		5 (83.3%)	4 (66.7%)	9 (75.0%)

例数（%），ただし記述統計量を除く
*：同意取得時
**：経口と静注，いずれも治療経験のある被験者含む
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-1 表 11-2

2.7.6.2.4.2.2 薬物動態の Baseline 値

薬物動態解析対象集団の薬物動態の Baseline 値を表 2.7.6.2-3 に示した。

薬物動態の Baseline（基点となる時点）は，空腹時投与及び食直後投与における投与 1 時間前の調査時点とした。コントロール期（治験薬未投与時）の Baseline は，基点 1 時間前の調査時点とした。Baseline において得られた値を Baseline 値とし，検査値の変化量算出の基準値とした。

表 2.7.6.2-3 薬物動態の Baseline 値（GBX5-2）

項目（単位）	記述統計量	空腹時投与群 (N = 12)	食直後投与群 (N = 12)	コントロール群 (N = 12)
血清鉄（μg/dL）	平均値±標準偏差	24.7 ± 5.9	25.5 ± 7.4	28.2 ± 8.7

薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-1 表 11-3

2.7.6.2.4.3 薬物動態の解析

2.7.6.2.4.3.1 JTT-751 投与後の薬物動態パラメータに対する食事の影響

JTT-751 を投与した際の鉄吸収に対する食事の影響に関する解析結果を表 2.7.6.2-4 に示した。

JTT-751 500 mg を単回経口投与した際，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，ΔC_{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。

表 2.7.6.2-4 JTT-751 を投与した際の鉄吸収に対する食事の影響に関する解析結果（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)	
ΔC_{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：CTD5.3.3.4-1 表 11-5

2.7.6.2.4.3.2 血清鉄濃度及び薬物動態パラメータ

血清鉄濃度の変化量の推移図を図 2.7.6.2-2 に，薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.2-5 に示した。

(1) 食直後投与

JTT-751 を食直後に 500 mg の用量で単回経口投与した際，JTT-751 投与による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。ΔC_{max} は 225.3 ± 86.2 μg/dL であり，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 2548.9 ± 1190.5 μg·hr/dL 及び 1883.8 ± 1126.1 μg·hr/dL であった。

(2) 空腹時投与

JTT-751 を空腹時に 500 mg の用量で単回経口投与した際，JTT-751 投与による血清鉄濃度の上

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。ΔC_{max} は 157.8 ± 48.0 μg/dL であり，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $\Delta AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 1971.6 ± 658.3 μg·hr/dL 及び 1342.8 ± 654.6 μg·hr/dL であった。

(3) 未投与

コントロール群の血清鉄濃度の推移に明らかな変動は認められなかった。

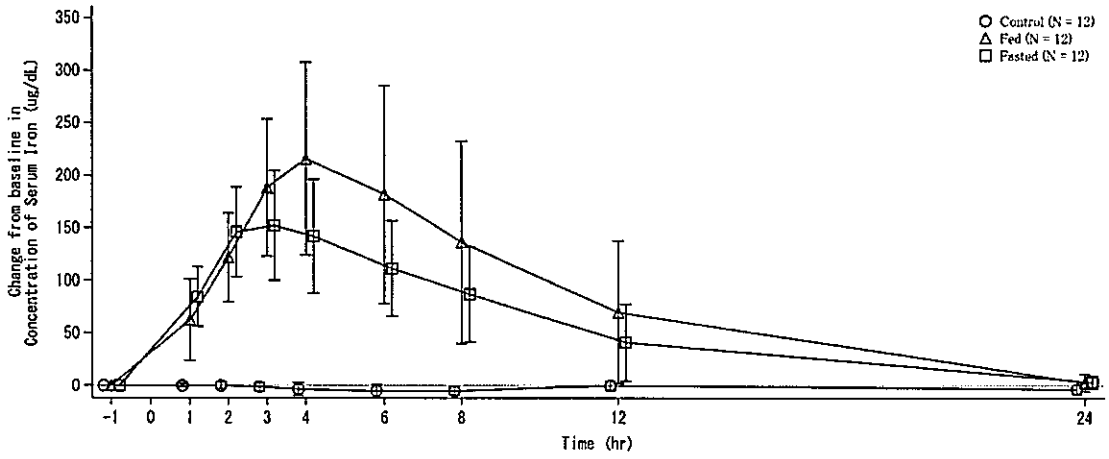


図 2.7.6.2-2　血清鉄濃度の変化量の推移図（GBX5-2）

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：CTD5.3.3.4-1 図 11-1

表 2.7.6.2-5　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
ΔC_{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：CTD5.3.3.4-1 表 11-6

2.7.6.2.5 安全性の評価

2.7.6.2.5.1 有害事象

本治験では，有害事象の発現は認められなかった。

2.7.6.2.5.2 臨床検査値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値は認められなかった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査定量値及び尿検査定性値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.3 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重）

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値は認められなかった。

バイタルサイン項目の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.4 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図に臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.6 考察と全般的結論

鉄欠乏性貧血患者 12 名を対象に，JTT-751 を 500 mg の用量で単回経口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。空腹時及び食直後のいずれの投与方法においても，JTT-751 投与による血清鉄濃度の上昇が認められた。血清鉄の ΔC_{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。

以上の結果から，JTT-751 を投与した際の，鉄吸収に対する明らかな食事の影響は認められないものと考えられた。

また，有害事象は認められず，鉄欠乏性貧血患者に JTT-751 を 500 mg の用量で空腹時又は食直後に単回投与した際の安全性に問題がないことが確認された。

2.7.6.3 海外第 I 相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-101］

（参考資料：CTD5.3.3.4-2）

2.7.6.3.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

KRX-0502 とシプロフロキサシンとの薬物相互作用試験

2) 治験の目的

【主要目的】健康成人を対象として，シプロフロキサシンの曝露に対する KRX-0502 の影響を評価する。

【副次目的】健康成人を対象として，KRX-0502 をシプロフロキサシン単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の組入れ日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，非盲検，投与期 3 期，投与群 3 群のクロスオーバー

6) 被験者数

被験者 26 名を組み入れ，26 名全員が試験を完了した。

試験を完了した 26 名が薬物動態解析及び安全性解析の対象となった。

7) 対象被験者

健康成人

8) 組入れ判断

本試験に組み入れられた全被験者は，選択基準をすべて満たし，いずれの除外基準にも該当せず健康であると，治験責任医師により判断された。

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

治験薬は，KRX-0502 及びシプロフロキサシンである。KRX-0502 は，鉄を 210 mg 含有するクエン酸第二鉄水和物の 1 g 錠（ロット番号 [redacted]）として，シプロフロキサシンは，Cipro 500 mg 錠（ロット番号 [redacted]）として供給した。いずれの治験薬も，約 240 mL の水とともに経口投与された。投与方法は以下の 3 種類とした。

投与 A（対照条件） : Day 1[*1] の中脂肪朝食の摂取終了直後にシプロフロキサシン 500 mg を単回投与。

投与 B（試験条件） : Day −1[*2] の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了直後にシプロフロキサシン 500 mg を単回投与。

投与 C（試験条件） : Day −1 の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を単回投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了 2 時間後に，シプロフロキサシン 500 mg を投与。

[*1]：シプロフロキサシン単回投与日
[*2]：シプロフロキサシン単回投与前日

10) 投与期間

治験薬の投与期間は 3 期で構成され，各期の長さは約 2 日とした。各期のシプロフロキサシン投与の間に 2 日以上の休薬期間を設けた。

11) 治験方法

初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

被験者は，第 1 期の Day −1 に，3 つの投与順序（ABC，BCA，CAB）に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けられた。1 期につき，いずれかの投与方法で治験薬が投与された。各期の投与は，シプロフロキサシンの単独投与（投与 A）又はシプロフロキサシンと KRX-0502 の併用投与（投与 B 又は C）であった。

各期のシプロフロキサシン投与後 32 時間にわたり連続採血した。

12) 評価

(1) 薬物動態

シプロフロキサシンの血漿中濃度は，高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて測定した。シプロフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータとして，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{\%extrap}$，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$ 及び CL/F を算出した。

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用

  有害事象は 5 段階（関連あり［likely］，多分関連あり［probably］，関連あるかもしれない［possibly］，関連がありそうもない［unlikely］，関連なし［unrelated］）で評価した。そのうち，関連あり［likely］，多分関連あり［probably］又は関連あるかもしれない［possibly］を副作用とした。

- バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数及び体温），標準 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

2.7.6.3.2 統計及び解析手法

2.7.6.3.2.1 薬物動態

薬物動態解析対象集団（評価可能な薬物動態プロファイルが得られた被験者）を対象に，解析を実施した。

シプロフロキサシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を Phoenix WinNonlin（Version 6.3）を用いて求めた。

すべての濃度測定時点（治験実施計画書に定める規定時間）における記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値）を算出した。

薬物動態解析対象集団に対して，シプロフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値，幾何平均及び幾何 CV%）を算出した。

投与条件，投与期及び投与順序を固定効果，被験者（投与順）を変量効果とする分散分析（ANOVA）を適用し，対数変換した各パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}）について最小二乗平均値（LSM），LSM の投与条件間の差，並びにこれらの差の SE 及び両側 90% CI を算出した。これらの推計結果（LSM，LSM の投与間の差，差の両側 90% CI）を逆対数変換後，幾何 LSM，幾何平均値の比（GMR）及び両側 90% CI を算出し，投与 A に対する投与 B 又は投与 C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.6.3.2.2 安全性

安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも投与された被験者）を対象に，解析を実施した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集「MedDRA/J version 17.0」を用いてコード化した。有害事象は被験者別の一覧表に示し，投与条件別に有害事象の発現例数，発現件数，重症度別の有害事象発現件数，治験薬との関連性及び重篤性の有無を要約した。

2.7.6.3.3 被験者の内訳

本試験には，被験者 26 名が組み入れられ，3 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。26 名すべての被験者が試験を完了した。

2.7.6.3.3.1 被験者背景

本試験には男女被験者が組み入れられた（女性及び男性の比率はそれぞれ 50%及び 50%）。ほとんどの被験者は白人（92%）であった。被験者の平均年齢は 38.8 歳（最小値：24 歳，最大値：60 歳），平均体重は 172.99 ポンド（最小値：117.8 ポンド，最大値：230.2 ポンド），平均身長は 65.3 インチ(最小値:59 インチ, 最大値:73 インチ), 平均 BMI は 28.422 kg/m^2(最小値:21.27 kg/m^2, 最大値：31.48 kg/m^2）であった。

2.7.6.3.4 薬物動態の評価

2.7.6.3.4.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団は 26 名であった。

試験を完了した 26 名すべてが薬物動態解析対象集団に適合した。

2.7.6.3.4.2 シプロフロキサシンの薬物動態及び統計解析の結果

2.7.6.3.4.2.1 シプロフロキサシンの薬物動態パラメータ

シプロフロキサシンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に，シプロフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-1 示した。

投与 4 時間後までのシプロフロキサシンの C_{max} 及び AUC の平均は，投与 C で最も高く，次いで高い順に投与 A，投与 B であった。投与 4 時間後の血漿中濃度は，投与 C と投与 A で同程度であった一方，投与 B で最も低かった。

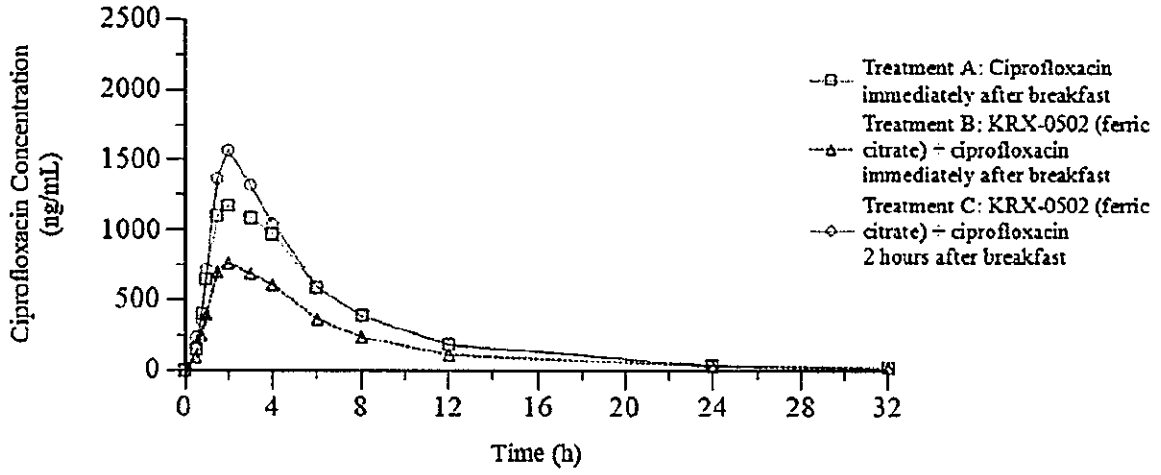


図 2.7.6.3-1　シプロフロキサシンの血漿中濃度推移（KRX-0502-101）

Arithmetic mean, Linear Scale
Source：CTD5.3.3.4-2 In-Text Figure 1

表 2.7.6.3-1　シプロフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（KRX-0502-101）

薬物動態パラメータ	投与 A (26 名)	投与 B (26 名)	投与 C (26 名)
C_{max} (ng/mL) [a]	1504 (25.5)	876 (53.4)	1897 (41.6)
AUC_{0-t} (ng·h/mL) [a]	8400 (22.7)	4628 (50.7)	8960 (28.4)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL) [a]	8647 (21.8)	4952 (46.3)	9208 (27.3)
$AUC_{\%extrap}$ (%) [b]	2.85 ± 1.17	6.46 ± 3.99	2.69 ± 1.21
t_{max} (h) [c]	1.76 (1.01, 4.00)	2.00 (0.75, 6.00)	2.00 (0.50, 4.00)
k_{el} [b]	0.139 ± 0.0221	0.167 ± 0.0412	0.147 ± 0.0190
$t_{1/2}$ (h) [b]	5.10 ± 0.778	4.37 ± 0.960	4.78 ± 0.598
CL/F (L/h) [b]	59.1 ± 13.0	112.2 ± 61.0	56.3 ± 16.5

a：GM（GCV%），b：AM ± SD，c：中央値（最小値，最大値）
投与 A：シプロフロキサシン単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋シプロフロキサシン単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋シプロフロキサシン単回投与（食後 2 時間後）
GM：幾何平均，GCV：幾何変動係数，AM：算術平均，SD：標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-2 In-Text Table 3

2.7.6.3.4.2.2 シプロフロキサシンの薬物動態パラメータの分散分析結果

投与 A 及び投与 B におけるシプロフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.3-2 に示した。また，投与 A 及び投与 C におけるシプロフロキサシンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.3-3 に示した。

投与 B におけるシプロフロキサシンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は，投与 A と比較してそれぞれ約 42%，45%及び 43%低かった。

投与 C におけるシプロフロキサシンの C_{max} の最小二乗幾何平均値は，投与 A と比較して約 26%高かった。しかし，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は，投与 A と投与 C で同程度であった（投与 C で約 6%高値）。

表 2.7.6.3-2　投与 A 及び投与 B におけるシプロフロキサシンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-101）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件 (投与 B)	対照条件 (投与 A)	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	877.63	1501.0	58.47	50.93 - 67.12	30.3
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	4645.3	8400.9	55.29	48.51 - 63.03	28.7
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	4973.8	8650.3	57.50	50.93 - 64.91	26.5

投与 A：シプロフロキサシン単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋シプロフロキサシン単回投与（食直後）
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-2 In-Text Table 4

表 2.7.6.3-3　投与 A 及び投与 C におけるシプロフロキサシンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-101）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件（投与 C）	対照条件（投与 A）	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	1890.2	1501.0	125.93	109.70 - 144.57	30.3
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	8938.9	8400.9	106.40	93.34 - 121.29	28.7
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	9187.6	8650.3	106.21	94.08 - 119.90	26.5

投与 A：シプロフロキサシン単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋シプロフロキサシン単回投与（食後 2 時間後）
薬物動態解析対象集団

Source：CTD5.3.3.4-2 In-Text Table 5

2.7.6.3.5 安全性の評価

2.7.6.3.5.1 有害事象

安全性解析対象集団は 26 名であった。

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.3-4 に示した。

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。治験薬投与下で発現した有害事象は 27 件であり，安全性解析対象集団 26 名中 14 名（54%）に認められた。有害事象 27 件のうち，24 件は軽度，3 件は中等度であった。全体として，有害事象発現率はいずれの投与条件（投与 A～C）においても同程度であった。報告された有害事象の 35%は「胃腸障害」の事象であり，腹部不快感，便秘，変色便，血便排泄，悪心などであった。

有害事象発現率が最も高かった事象は便秘であり，4 名（15%）に報告された。次いで発現率が高かった事象は腹部不快感，悪心及び頭痛で，各 3 名（各 12%）に報告された。

治験責任医師により，7 件の有害事象が KRX-0502 に，9 件の有害事象がシプロフロキサシンにそれぞれ関連すると判断された。9 件の有害事象は KRX-0502 とシプロフロキサシンの併用投与に関連すると判断された。2 件の有害事象は，治験薬との関連なしと治験責任医師により判断された。

表 2.7.6.3-4　有害事象の発現例数及び発現件数（KRX-0502-101）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	投与 A			投与 B						投与 C						試験全体 N = 26		
	A N = 26			B1 N = 26			B2 N = 26			C1 N = 26			C2 N = 26					
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	6	5	19	0	0	0	8	6	23	5	5	19	8	5	19	27	14	54
胃腸障害	3	3	12	0	0	0	5	4	15	3	3	12	2	2	8	13	9	35
腹部不快感	1	1	4				2	2	8							3	3	12
便秘	2	2	8				1	1	4				1	1	4	4	4	15
変色便							1	1	4	1	1	4				2	2	8
血便排泄										1	1	4				1	1	4
悪心							1	1	4	1	1	4	1	1	4	3	3	12
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	1	1	4
疲労													1	1	4	1	1	4
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	1	1	4
筋肉痛													1	1	4	1	1	4
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1	1	4	2	2	8	2	2	8	5	5	19
体位性めまい							1	1	4							1	1	4
頭痛										2	2	8	1	1	4	3	3	12
傾眠													1	1	4	1	1	4
精神障害	1	1	4	0	0	0	1	1	4	0	0	0	0	0	0	2	2	8
多幸気分	1	1	4				1	1	4							2	2	8
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1	1	4	0	0	0	0	0	0	1	1	4
鼻閉							1	1	4							1	1	4
皮膚および皮下組織障害	2	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	8	4	3	12
皮膚乾燥													1	1	4	1	1	4
そう痒症	1	1	4													1	1	4
紅斑性皮疹	1	1	4													1	1	4
丘疹性皮疹													1	1	4	1	1	4

投与 A：シプロフロキサシン単回投与（食直後），投与 B：KRX-0502 反復投与＋シプロフロキサシン単回投与（食直後），投与 C：KRX-0502 反復投与＋シプロフロキサシン単回投与（食後 2 時間後）
A：シプロフロキサシン単独（収集期間：シプロフロキサシン投与後以降），B1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後シプロフロキサシン投与前まで），B2：KRX-0502＋ シプロフロキサシン（収集期間：シプロフロキサシン投与後以降），C1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からシプロフロキサシン投与前以降），C2：KRX-0502＋ シプロフロキサシン（収集期間：シプロフロキサシン投与後以降）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-2 Table14.3.1.1，Table14.3.1.2

2.7.6.3.5.2 バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

バイタルサイン，標準 12 誘導心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.3.6 考察と全般的結論

本試験の結果，KRX-0502 を中脂肪朝食前及びシプロフロキサシンを中脂肪朝食直後に投与した場合，両剤間に薬物相互作用が認められることが示唆された。この薬物相互作用により，シプロフロキサシンのバイオアベイラビリティが低下した。

一方で，KRX-0502 を中脂肪朝食前及びシプロフロキサシンを中脂肪朝食摂取終了 2 時間後に投

与したとき，シプロフロキサシンのAUCへの影響は認められなかったが，シプロフロキサシンのC_{max}が上昇した。この上昇はシプロフロキサシン投与と食事との時間的関係に関連すると考えられた。

本試験により，KRX-0502とシプロフロキサシンの同時投与は避けることを考慮する旨，示唆された。

健康成人では，KRX-0502反復投与とシプロフロキサシン単回投与を併用したとき，概ね安全であり，忍容性は良好であった。

2.7.6.4 海外第 I 相臨床試験　薬物相互作用試験 [KRX-0502-102]

（参考資料：CTD5.3.3.4-3）

2.7.6.4.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

KRX-0502 とジゴキシンとの薬物相互作用試験

2) 治験の目的

【主要目的】健康成人を対象として，ジゴキシンの曝露に対する KRX-0502 の影響を評価する。
【副次目的】健康成人を対象として，KRX-0502 をジゴキシン単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の組入れ日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，非盲検，投与期 3 期，投与群 3 群のクロスオーバー

6) 被験者数

被験者 32 名を組み入れ，30 名が試験を完了した。
組み入れた 32 名が安全性解析対象に，試験を完了した 30 名が薬物動態解析の対象となった。

7) 対象被験者

健康成人

8) 組入れ判断

本試験に組み入れられた全被験者は，選択基準をすべて満たし，いずれの除外基準にも該当せず健康であると，治験責任医師により判断された。

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

治験薬は，KRX-0502 及びジゴキシンである。KRX-0502 は，鉄を 210 mg 含有するクエン酸第二鉄水和物の 1 g 錠（ロット番号 [redacted]）として，ジゴキシンは，Lanoxin 0.25 mg 錠（ロット番号 [redacted]）として供給した。いずれの治験薬も，約 240 mL の水とともに経口投与された。投与方法は以下の 3 種類とした。

投与 A（対照条件）　：　Day 1[*1] の中脂肪朝食の摂取終了直後にジゴキシン 0.25 mg（0.25 mg 錠 1 錠）を投与。

投与 B（試験条件）　：　Day −1[*2] の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了直後にジゴキシン 0.25 mg を投与。

投与 C（試験条件）　：　Day −1 の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を単回投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了 2 時間後に，ジゴキシン 0.25 mg を投与。

[*1]：ジゴキシン単回投与日
[*2]：ジゴキシン単回投与前日

10) 投与期間

治験薬の投与期間は 3 期で構成され，各期の長さは約 2 日であった。各期のジゴキシン投与の間に 14 日の休薬期間を設けた。

11) 治験方法

初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

被験者は，第 1 期の Day −1 に，3 つの投与順序（ABC，BCA，CAB）に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けられた。1 期につき，いずれかの投与方法で治験薬が投与された。各期の投与は，ジゴキシンの単独投与（投与 A）又はジゴキシンと KRX-0502 の併用投与（投与 B 又は C）であった。

各期のジゴキシン投与後 120 時間にわたり連続採血した。

12) 評価

(1) 薬物動態

ジゴキシンの血漿中濃度は，HPLC-MS/MS を用いて測定した。ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータとして，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{\%extrap}$，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$ 及び CL/F を算出した。

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用

有害事象は 5 段階（関連あり［likely］，多分関連あり［probably］，関連あるかもしれない［possibly］，関連がありそうもない［unlikely］，関連なし［unrelated］）で評価した。そのうち，関連あり［likely］，多分関連あり［probably］又は関連あるかもしれない［possibly］を副作用とした。

- バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数及び体温），標準 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

2.7.6.4.2 統計及び解析手法

2.7.6.4.2.1 薬物動態

薬物動態解析対象集団（評価可能な薬物動態プロファイルが得られた被験者）を対象に，解析を実施した。

ジゴキシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を，Phoenix WinNonlin（Version 6.3）を用いて求めた。

すべての濃度測定時点（治験実施計画書に定める規定時間）における記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値）を算出した。

薬物動態解析対象集団に対して，ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値，幾何平均及び幾何 CV%）を算出した。

投与条件，投与期及び投与順序を固定効果，被験者（投与順）を変量効果とする ANOVA を適用し，各パラメータについて LSM，LSM の投与条件間の差，並びにこれらの差の SE 及び両側 90% CI を算出した。これらの推計結果（LSM，LSM の投与間の差，差の両側 90% CI）を逆対数変換後，幾何 LSM，GMR 及び両側 90% CI を算出し，投与 A に対する投与 B 又は投与 C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.6.4.2.2 安全性

安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも投与された被験者）を対象に，解析を実施した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集「MedDRA/J.version 17.0」を用いてコード化した。有害事象は被験者別の一覧表に示し，投与条件別に有害事象の発現例数，発現件数，重症度別の有害事象発現件数，治験薬との関連性及び重篤性の有無を要約した。

2.7.6.4.3 被験者の内訳

本試験には，被験者 32 名が組み入れられ，3 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。このうち，被験者 2 名が試験を中止した。1 名（被験者識別コードA*）は第 1 期投与 A のジゴキシン投与後 96 及び 120 時間目に再来院しなかったため治験依頼者の要求に応じて試験を中止した。また 1 名（被験者識別コード B*）は第 1 期投与 B の Day 1 中脂肪朝食の摂取を完了できなかったため，ジゴキシン投与前に治験責任医師が試験中止を判断した。

30 名が試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.4.3.1 被験者背景

本試験には男女被験者が組み入れられた（女性及び男性の比率はそれぞれ 38%及び 63%）。ほとんどの被験者は白人（66%）及び非ヒスパニック／非ラテン系（81%）であった。すべての被験者の平均年齢は 32.9 歳（最小値：20 歳，最大値：59 歳），平均体重は 163.30 ポンド（最小値：108.5 ポンド，最大値：223.0 ポンド），平均身長は 66.4 インチ（最小値：59 インチ，最大値：73 インチ），平均 BMI は 25.944 kg/m^2（最小値：20.23 kg/m^2，最大値：30.81 kg/m^2）であった。

2.7.6.4.4 薬物動態の評価

2.7.6.4.4.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団は 30 名であった。

被験者識別コード A* 及び B* は評価可能な薬物動態プロファイルが得られなかったため，薬物動態解析対象集団に含まれなかった。

2.7.6.4.4.2 ジゴキシンの薬物動態及び統計解析の結果

2.7.6.4.4.2.1 ジゴキシンの薬物動態パラメータ

ジゴキシンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1 に，ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-1 に示した。

ジゴキシンの C_{max} の平均は，投与 B と投与 A で同程度であったが，投与 C で投与 A と比較して高かった。

ジゴキシンの曝露量（AUC により評価）は，投与 C で投与 A と比較して低値であった。さらに，CL/F は，投与 C で投与 A と比較してわずかに高値（18%）であった。ジゴキシンの $t_{1/2}$（平均値，約 39 時間）及び t_{max}（中央値，約 1.5 時間）は，いずれの投与条件でも同程度であった。

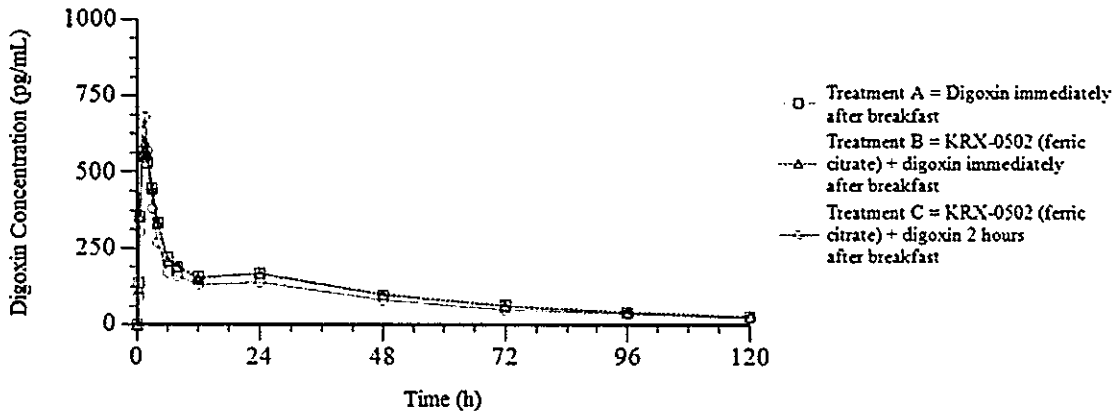


図 2.7.6.4-1　ジゴキシンの血漿中濃度推移（KRX-0502-102）

Arithmetic mean, Linear Scale
Source：CTD5.3.3.4-3 In-Text Figure 1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.4-1　ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（KRX-0502-102）

薬物動態パラメータ	投与 A (30 名)	投与 B (30 名)	投与 C (30 名)
C_{max} (pg/mL) [a]	618 (40%)	655 (34%)	748 (34%)
AUC_{0-t} (pg·h/mL) [a]	12022 (30%)	12381 (21%)	10312 (32%)
AUC_{0-inf} (pg·h/mL) [a]	13607 (30%)	13993 (21%)	11596 (32%)
$AUC_{\%extrap}$ (%) [b]	11.6 ± 3.7	11.5 ± 3.2	11.0 ± 3.2
t_{max} (h) [c]	1.52 (0.50, 6.10)	1.51 (1.00, 6.00)	1.50 (0.51, 3.02)
$t_{1/2}$ (h) [b]	38.8 ± 5.8	38.8 ± 5.5	38.7 ± 5.0
k_{el} (1/h) [b]	0.0183 ± 0.0027	0.0183 ± 0.0027	0.0182 ± 0.0022
CL/F (L/h) [b]	19.2 ± 5.9	18.2 ± 3.7	22.7 ± 7.6

a：GM（GCV%），b：AM ± SD，c：中央値（最小値，最大値）
投与 A：ジゴキシン単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋ジゴキシン単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋ジゴキシン単回投与（食後 2 時間後）
GM：幾何平均，GCV：幾何変動係数，AM：算術平均，SD：標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-3 In-Text Table 3

2.7.6.4.4.2.2 ジゴキシンの薬物動態パラメータの分散分析結果

投与 A 及び投与 B におけるジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.4-2 に示した。また，投与 C 及び投与 A におけるジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.4-3 に示した。

ジゴキシンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は，投与 B と投与 A で同程度であり，いずれのパラメータも投与 A に対する投与 B の幾何平均値の比の差は 6%未満であった。

ジゴキシンの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は，投与 C が投与 A と比較して 15%低く，C_{max} は投与 C で投与 A と比較して 21%高かった。

ジゴキシンの C_{max} の被験者内変動は大きかった（約 33%）が，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の被験者内変動は小さかった（約 19%）。

表 2.7.6.4-2　投与 A 及び投与 B におけるジゴキシンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-102）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件 (投与 B)	対照条件 (投与 A)	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (pg/mL)	652.64	618.85	105.46	91.47 - 121.59	33.8
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	12369	12004	103.04	94.92 - 111.85	19.1
AUC_{0-inf} (pg·h/mL)	13985	13585	102.94	94.67 - 111.93	19.5

投与 A：ジゴキシン単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋ジゴキシン単回投与（食直後）
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-3 In-Text Table 4

表 2.7.6.4-3　投与 A 及び投与 C におけるジゴキシンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-102）

薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値 試験条件（投与 C）	対照条件（投与 A）	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 %CV
C_{max} (pg/mL)	748.36	618.85	120.93	104.88 - 139.43	33.8
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	10293	12004	85.741	78.99 - 93.07	19.1
AUC_{0-inf} (pg·h/mL)	11576	13585	85.212	78.37 - 92.66	19.5

投与 A：ジゴキシン単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋ジゴキシン単回投与（食後 2 時間後）
薬物動態解析対象集団

Source：CTD5.3.3.4-3 In-Text Table 5

2.7.6.4.5 安全性の評価

2.7.6.4.5.1 有害事象

安全性解析対象集団は 32 名であった。

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.4-4 に示した。

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。併用投与時に発現した有害事象は，KRX-0502 及びジゴキシンのそれぞれの単独投与時の有害事象（頭痛，下痢，変色便，消化不良など）と，発現率及び種類が同様であった。

本試験では，55 件の有害事象が被験者 14 名（44%）で認められた。主な有害事象（発現率 10%以上）のうち最も発現率が高かったのは変色便 6 名（19%）であり，次いで高い順に消化不良 5 名（16%），頭痛及び下痢各 4 名（13%）であった。有害事象のうち 53 件が軽度であり，2 件（消化不良 1 件及び呼吸困難 1 件）が中等度であった。

38 件の有害事象が，治験責任医師により治験薬に関連ありと判断され，そのうち 17 件は単独投与後（2 件は投与 A でのジゴキシン単独投与後，15 件は投与 B 又は C でのジゴキシン併用投与前の KRX-0502 投与後），21 件は投与 B 又は C での KRX-0502 とジゴキシンの併用投与後に認められた（11 件は朝食摂取終了直後の投与後，10 件は朝食摂取終了 2 時間後の投与後）。

有害事象のうち 27 件は，KRX-0502 のみに関連すると判断され，5 件は，ジゴキシンのみに関連すると判断された。KRX-0502 とジゴキシンの併用投与後に発現し，両剤に関連すると判断された有害事象は 6 件（消化不良 4 件，頭痛 2 件）のみであった。17 件の有害事象は，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

表 2.7.6.4-4　有害事象の発現例数及び発現件数（KRX-0502-102）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	投与 A			投与 B						投与 C						試験全体 N = 32		
	A N = 31			B1 N = 31			B2 N = 30			C1 N = 30			C2 N = 30					
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	8	4	13	8	4	13	16	9	30	8	4	13	15	7	23	55	14	44
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1	3
動悸										1	1	3				1	1	3
胃腸障害	1	1	3	4	4	13	11	6	20	6	2	7	8	6	20	30	10	31
腹部圧痛							1	1	3							1	1	3
便秘	1	1	3				1	1	3							2	2	6
下痢							2	2	7	2	2	7	1	1	3	5	4	13
消化不良				1	1	3	2	2	7	2	1	3	4	3	10	9	5	16
変色便							4	4	13	1	1	3	3	3	10	8	6	19
悪心				3	3	10	1	1	3	1	1	3				5	3	9
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
熱感				1	1	3										1	1	3
感染症および寄生虫症	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
尿路感染	1	1	3													1	1	3
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1	3
多飲症							1	1	3							1	1	3
筋骨格系および結合組織障害	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
筋骨格硬直	1	1	3													1	1	3
神経系障害	3	2	6	1	1	3	2	2	7	0	0	0	4	3	10	10	5	16
注意力障害				1	1	3										1	1	3
体位性めまい													1	1	3	1	1	3
頭痛	2	1	3				1	1	3				3	3	10	6	4	13
傾眠	1	1	3				1	1	3							2	1	3
精神障害	1	1	3	1	1	3	0	0	0	1	1	3	0	0	0	3	3	9
不安	1	1	3													1	1	3
多幸気分				1	1	3				1	1	3				2	2	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	3	1	1	3	2	1	3	0	0	0	2	1	3	6	4	13
呼吸困難													2	1	3	2	1	3
鼻出血	1	1	3													1	1	3
口腔咽頭痛				1	1	3										1	1	3
湿性咳嗽							1	1	3							1	1	3
気道うっ血							1	1	3							1	1	3
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1	1	3
多汗症													1	1	3	1	1	3

投与 A：ジゴキシン単回投与（食直後），投与 B：KRX-0502 反復投与＋ジゴキシン単回投与（食直後），投与 C：KRX-0502 反復投与＋ジゴキシン単回投与（食後 2 時間後）
A：ジゴキシン単独（収集期間：ジゴキシン投与後以降），B1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からジゴキシン投与まで），B2：KRX-0502＋ ジゴキシン（収集期間：ジゴキシン投与後以降），C1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からジゴキシン投与まで），C2：KRX-0502 +ジゴキシン（収集期間：ジゴキシン投与後以降）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-3 Table14.3.1.1，Table14.3.1.2

2.7.6.4.5.2 バイタルサイン，標準12誘導心電図，臨床検査

尿路感染の有害事象（治験責任医師により治験薬との関連なしと判断）に伴って認められた臨床検査値異常（白血球エステラーゼ及び白血球）を除き，バイタルサイン，標準12誘導心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.4.6 考察と全般的結論

本試験の結果，KRX-0502の反復投与は，ジゴキシンを中脂肪食摂取終了直後に併用した場合，両剤間に臨床的意義のある薬物相互作用は認められないことが示唆された。

KRX-0502反復投与とジゴキシン（中脂肪食摂取終了2時間後に投与）を併用した場合，ジゴキシンのC_{max}が上昇し，AUCが低下した。しかし，この結果は，KRX-0502が腸管内に存在するためではなく，ジゴキシン投与と食事との時間的関係によるものと考えられた。

健康成人では，KRX-0502反復投与にジゴキシン単回投与を併用したとき，安全であり，忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.5 海外第 I 相臨床試験　薬物相互作用試験 [KRX-0502-103]

（参考資料：CTD 5.3.3.4-4）

2.7.6.5.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

KRX-0502 とグリメピリドとの薬物相互作用試験

2) 治験の目的

【主要目的】健康成人を対象としてグリメピリドの曝露に対する KRX-0502 の影響を評価する。

【副次目的】健康成人を対象として KRX-0502 をグリメピリド単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の組入れ日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，非盲検，投与期 3 期，投与群 3 群のクロスオーバー

6) 被験者数

被験者 38 名を組み入れ，35 名が試験を完了した。

組み入れた 38 名が安全性解析対象に，試験を完了した 35 名が薬物動態解析の対象となった。

7) 対象被験者

健康成人

8) 組入れ判断

本試験に組み入れられた全被験者は，選択基準をすべて満たし，いずれの除外基準にも該当せず健康であると，治験責任医師により判断された。

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

治験薬は，KRX-0502 及びグリメピリドである。KRX-0502 は，鉄を 210 mg を含有するクエン酸第二鉄水和物の 1 g 錠（ロット番号 [redacted]）として，グリメピリドは，アマリール 4 mg 錠 1 錠（ロット番号 [redacted]）として供給した。いずれの治験薬も，約 240 mL の水とともに経口投与された。投与方法は以下の 3 種類とした。

投与 A（対照条件） : Day 1[*1] の中脂肪朝食の摂取終了直後にグリメピリド 4 mg（4 mg 錠 1 錠）を投与。

投与 B（試験条件） : Day −1[*2] の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了直後にグリメピリド 4 mg を投与。

投与 C（試験条件） : Day −1 の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了 2 時間後に，グリメピリド 4 mg を投与。

[*1]：グリメピリド単回投与日
[*2]：グリメピリド単回投与前日

10) 投与期間

治験薬の投与期間は 3 期で構成され，各期の長さは約 2 日とした。各期のグリメピリド投与の間に 2 日の休薬期間を設けた。

11) 治験方法

初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

被験者は，第 1 期の Day −1 に，3 つの投与順序（ABC，BCA，CAB）に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けられ，1 期につき，いずれかの投与方法で治験薬が投与された。各期の投与は，グリメピリドの単独投与（投与 A）又はグリメピリドと KRX-0502 の併用投与（投与 B 又は C）であった。

各期のグリメピリド投与後 32 時間にわたり連続採血した。

12) 評価

(1) 薬物動態

グリメピリドの血漿中濃度は，HPLC-MS/MS を用いて測定した。グリメピリドの血漿中薬物動態パラメータとして，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{\%extrap}$，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$ 及び CL/F を算出した。

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用

有害事象は 5 段階（関連あり［likely］，多分関連あり［probably］，関連あるかもしれない［possibly］，関連がありそうもない［unlikely］，関連なし［unrelated］）で評価した。そのうち，関連あり［likely］，多分関連あり［probably］又は関連あるかもしれない［possibly］を副作用とした。

- バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数及び体温），標準 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

2.7.6.5.2 統計及び解析手法

2.7.6.5.2.1 薬物動態

薬物動態解析対象集団（目的とする比較データが 1 組以上得られた被験者）を対象に，解析を実施した。

グリメピリドの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を，Phoenix WinNonlin（Version 6.3）を用いて求めた。

すべての濃度測定時点（治験実施計画書に定める規定時間）における記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値）を算出した。

薬物動態解析対象集団に対して，グリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値，幾何平均及び幾何 CV%）を算出した。

投与条件，投与期及び投与順序を固定効果，被験者（投与順）を変量効果とする ANOVA を適用し，各パラメータについて LSM，LSM の投与条件間の差，並びにこれらの差の SE 及び両側 90% CI を算出した。これらの推計結果（LSM，LSM の投与間の差，差の両側 90% CI）を逆対数変換後，幾何 LSM，GMR 及び両側 90% CI を算出し，投与 A に対する投与 B 又は投与 C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.6.5.2.2 安全性

安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも投与された被験者）を対象に，解析を実施した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集「MedDRA/J version 17.0」を用いてコード化した。被験者別の一覧表に示した。投与条件別に有害事象の発現例数，発現件数，重症度別の有害事象発現件数，治験薬との関連性及び重篤性の有無を要約した。

2.7.6.5.3 被験者の内訳

本試験には，試験を通して被験者 38 名が組み入れられ，3 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。38 名のうち 2 名が，第 1 期の投与開始後いずれも本人の申し出により中止した。1 名（被験者識別コードC*）は第 1 期投与 C のグリメピリド投与後に中止し，1 名（被験者識別コード D*）は第 1 期投与 B のグリメピリド投与後に中止した。これら 2 名の代わりに別の被験者 2 名が組み入れられた。また被験者 1 名（被験者識別コード：E*）は，第 3 期投与 A の Day 1 中脂肪朝食の全量を摂取できなかったため，グリメピリド投与前に試験を中止した。

35 名が試験を完了した。

2.7.6.5.3.1 被験者背景

本試験には男女被験者が組み入れられた（女性及び男性の比率はそれぞれ 34%及び 66%）。ほとんどの被験者は黒人／アフリカ系アメリカ人（63%）及び非ラテン系（68%）であった。

すべての被験者の平均年齢は 36.7 歳（最小値：20 歳，最大値：53 歳），平均体重は 175.00 ポンド（最小値：117.2 ポンド，最大値：240.4 ポンド），平均身長は 67.6 インチ（最小値：60 インチ，最大値：77 インチ），平均 BMI は 26.919 kg/m^2（最小値：19.93 kg/m^2，最大値：31.29 kg/m^2）であった。

2.7.6.5.4 薬物動態の評価

2.7.6.5.4.1.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団は 35 名であった。

被験者識別コード C*，D* 及び E* は 1 組以上の比較データが得られなかったため，薬物動態解析対象集団に含まれなかった。

2.7.6.5.4.2 グリメピリドの薬物動態及び統計解析の評価

2.7.6.5.4.2.1 グリメピリドの薬物動態パラメータ

グリメピリドの血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-1 に，グリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-1 に示した。

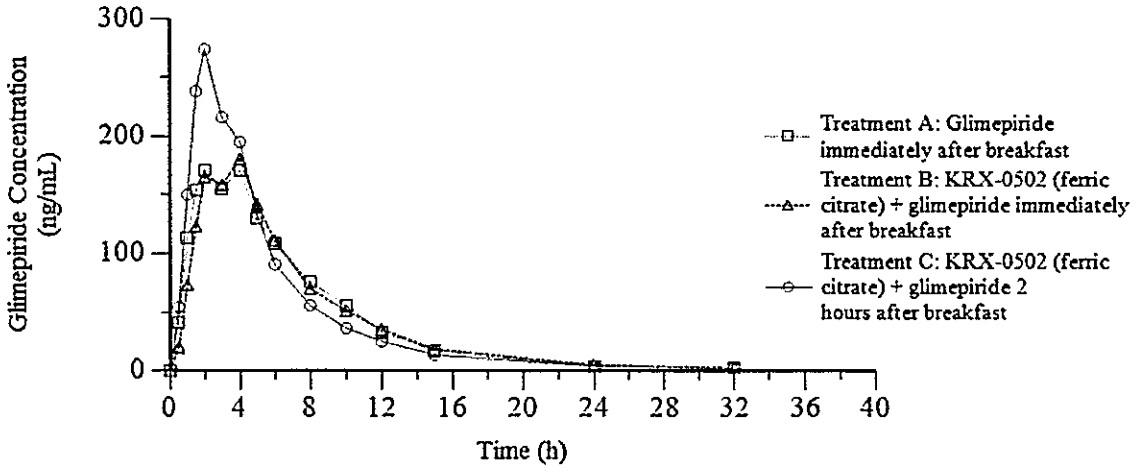


図 **2.7.6.5-1**　グリメピリドの血漿中濃度推移（**KRX-0502-103**）

Arithmetic mean, Linear Scale
Source：CTD5.3.3.4-4 In-Text Figure 1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.5-1　グリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（KRX-0502-103）

薬物動態パラメータ	投与 A (35 名†)	投与 B (35 名†)	投与 C (35 名)
C_{max} (ng/mL) [a]	209 (96)	214 (80)	304 (29)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL) [a]	1207 (88)	1176 (87)	1388 (36)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL) [a]	1372 (34)	1334 (37)	1407 (36)
$AUC_{\%extrap}$ (%) [b]	1.24 ± 0.69	1.36 ± 0.84	1.31 ± 0.84
t_{max} (hr) [c]	4.00 (1.00, 12.0)	3.00 (1.01, 10.0)	2.01 (0.501, 4.04)
$t_{1/2}$ (hr) [b]	5.30 ± 1.22	5.17 ± 1.55	5.51 ± 1.77
k_{el} [b]	0.138 ± 0.033	0.150 ± 0.059	0.142 ± 0.056
CL/F (mL/h) [b]	3061 ± 904	3174 ± 1027	3005 ± 950

a：GM（GCV%），b：AM ± SD，c：中央値（最小値，最大値）
†：k_{el} 及び k_{el} から算出したパラメータ（34 名）を除く。
投与 A：グリメピリド単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋グリメピリド単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋グリメピリド単回投与（食後 2 時間後）
GM：幾何平均，GCV：幾何変動係数，AM：算術平均，SD：標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-4 In-Text Table 3

2.7.6.5.4.2.2 グリメピリドの薬物動態パラメータの分散分析結果

投与 A 及び投与 B におけるグリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.5-2 に示した。また，投与 A 及び投与 C におけるグリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.5-3 に示した。

グリメピリド投与後の平均曝露量は，投与 A と投与 C で同程度であったが，平均 C_{max} は，投与 C で投与 A（対照条件）と比較して 45%高かった。さらに，グリメピリドの t_{max} の中央値は，投与 C で投与 A と比較して約 2 時間短かった。

グリメピリド投与後の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は，投与 A と投与 B で同程度であった。

表 2.7.6.5-2　投与 A 及び投与 B におけるグリメピリドの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-103）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件 (投与 B)	対照条件 (投与 A)	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	209.09	215.64	103.14	87.67 - 121.33	42.5
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1204.2	1182.2	98.179	84.22 - 114.45	39.9
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	1359.5	1330.7	97.884	93.96 - 101.97	10.1

投与 A：グリメピリド単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋グリメピリド単回投与（食直後）
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-4 In-Text Table 4

表 2.7.6.5-3　投与 A 及び投与 C におけるグリメピリドの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-103）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件（投与 C）	対照条件（投与 A）	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	209.09	303.74	145.27	123.49 - 170.90	42.5
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	1204.2	1382.4	114.81	98.49 - 133.83	39.9
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	1359.5	1399.4	102.93	98.81 - 107.23	10.1

投与 A：グリメピリド単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋グリメピリド単回投与（食後 2 時間後）
薬物動態解析対象集団

Source：CTD5.3.3.4-4 In-Text Table 5

2.7.6.5.5 安全性の評価

2.7.6.5.5.1 有害事象

安全性解析対象集団は 38 名であった。

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.5-4 に示した。

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。治験薬投与下で発現した有害事象 50 件が被験者 21 名（55%）で認められた。最も発現率が高かった有害事象は低血糖症 12 名（32%）であり，次いで高い順に変色便 9 名（24%），浮動性めまい 5 名（13%）であった。有害事象発現率は，KRX-0502 併用の有無にかかわらず，グリメピリド投与後に高かった。朝食摂取終了直後のグリメピリド投与時に認められた有害事象は，朝食摂取終了 2 時間後の投与時と比較して少なかった。この結果は，グリメピリドの C_{max} が，朝食摂取終了直後より 2 時間後に投与したときの方が高かったことと矛盾しないと考えられた。

表 2.7.6.5-4　有害事象の発現例数及び発現件数（KRX-0502-103）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	投与 A			投与 B						投与 C						試験全体 N = 38		
	A N = 35			B1 N = 37			B2 N = 37			C1 N = 37			C2 N = 37					
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	14	11	31	1	1	3	14	6	16	2	2	5	19	14	38	50	21	55
眼障害	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
結膜充血	1	1	3													1	1	3
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	2	2	5	2	2	5	6	6	16	10	10	26
腹痛										1	1	3				1	1	3
変色便							2	2	5	1	1	3	6	6	16	9	9	24
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	5
疲労	1	1	3													1	1	3
熱感	1	1	3													1	1	3
代謝および栄養障害	8	8	23	1	1	3	4	4	11	0	0	0	8	8	22	21	12	32
低血糖症	8	8	23	1	1	3	4	4	11				8	8	22	21	12	32
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1	3
筋肉痛							1	1	3							1	1	3
神経系障害	2	2	6	0	0	0	1	1	3	0	0	0	4	4	11	7	7	18
浮動性めまい							1	1	3				4	4	11	5	5	13
頭痛	1	1	3													1	1	3
振戦	1	1	3													1	1	3
精神障害	1	1	3	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1	3	3	2	5
多幸気分							1	1	3							1	1	3
神経過敏	1	1	3										1	1	3	2	2	5
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	5	3	8	0	0	0	0	0	0	5	3	8
多汗症							1	1	3							1	1	3
丘疹							2	1	3							2	1	3
そう痒症							1	1	3							1	1	3
蕁麻疹							1	1	3							1	1	3

投与 A：グリメピリド単回投与（食直後），投与 B：KRX-0502 反復投与＋グリメピリド単回投与（食直後），投与 C：KRX-0502 反復投与＋グリメピリド単回投与（食後 2 時間後）
A：グリメピリド単独（収集期間：グリメピリド投与後以降），B1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からグリメピリド投与まで），B2：KRX-0502＋ グリメピリド（収集期間：グリメピリド投与後以降），C1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からグリメピリド投与まで），C2：KRX-0502 +グリメピリド（収集期間：グリメピリド投与後以降）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-4 Table14.3.1.1，Table14.3.1.2

2.7.6.5.5.2 バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

バイタルサイン，標準 12 誘導心電図及び臨床検査値に，臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.5.6 考察と全般的結論

本試験の結果，KRX-0502 反復投与に，グリメピリドを中脂肪食摂取直後に併用したとき，両剤間に臨床的に意義のある薬物相互作用が認められないことが示唆された。

グリメピリドを中脂肪朝食摂取 2 時間後に併用したとき，グリメピリドの C_{max} が上昇した。し

かし，この結果は KRX-0502 が腸管内に存在するためでなく，グリメピリド投与と食事との時間的関係によるものと考えられた。

健康成人では，KRX-0502 反復投与にグリメピリド単回投与を併用したとき，安全であり，忍容性は概ね良好と判断された。

2.7.6.6 海外第 I 相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-104］

（参考資料：CTD5.3.3.4-5）

2.7.6.6.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

KRX-0502 とロサルタンとの薬物相互作用試験

2) 治験の目的

【主要目的】健康成人を対象として，ロサルタンの曝露に対する KRX-0502 の影響を評価する。
【副次目的】健康成人を対象として，KRX-0502 をロサルタン単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

ランダム化，非盲検，投与期 3 期，投与群 3 群のクロスオーバー

6) 被験者数

被験者 61 名を組み入れ，59 名が試験を完了した。
組み入れた 61 名が安全性解析の対象に，試験を完了した 59 名が薬物動態解析の対象となった。

7) 対象被験者

健康成人

8) 組入れ判断

本試験に組み入れられた全被験者は，選択基準をすべて満たし，いずれの除外基準にも該当せず健康であると，治験責任医師により判断された。

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

治験薬は，KRX-0502 及びロサルタンである。KRX-0502 は，鉄を 210 mg 含有するクエン酸第二鉄水和物の 1 g 錠（ロット番号 [redacted]）として，ロサルタンは，ロサルタン 100 mg 錠（ロット番号 [redacted]）として供給した。いずれの治験薬も，約 240 mL の水とともに経口投与された。投与方法は以下の 3 種類とした。

投与 A（対照条件） : Day 1[*1] の中脂肪朝食の摂取終了直後にロサルタン 100 mg（100 mg 錠 1 錠）を投与。

投与 B（試験条件） : Day −1[*2] の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了直後にロサルタン 100 mg を投与。

投与 C（試験条件） : Day −1 の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了 2 時間後に，ロサルタン 100 mg を投与。

*1：ロサルタン単回投与日
*2：ロサルタン単回投与前日

10) 投与期間

治験薬の投与期間は 3 期で構成され，各期の長さは約 2 日とした。各期のロサルタン投与の間に，2 日の休薬期間を設けた。

11) 治験方法

初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

被験者は，第 1 期の Day −1 に，3 つの投与順序（ABC，BCA，CAB）に 1：1：1 の比でランダムに割り付けられ，1 期につき，いずれかの投与方法で治験薬が投与された。各期の投与は，ロサルタンの単独投与（投与 A）又はロサルタンと KRX-0502 の併用投与（投与 B 又は C）であった。

各期のロサルタン投与後 15 時間にわたり連続採血した。

12) 評価

(1) 薬物動態

ロサルタンの血漿中濃度は，HPLC-MS/MS を用いて測定した。ロサルタンの血漿中薬物動態パラメータとして，AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，$AUC_{\%extrap}$，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$ 及び CL/F を算出した。

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用

有害事象は 5 段階（関連あり［likely］，多分関連あり［probably］，関連あるかもしれない［possibly］，関連がありそうもない［unlikely］，関連なし［unrelated］）で評価した。そのうち，関連あり［likely］，多分関連あり［probably］又は関連あるかもしれない［possibly］を副作用とした。

- バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数及び体温），標準 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

2.7.6.6.2 統計及び解析手法

2.7.6.6.2.1 薬物動態

薬物動態解析対象集団（評価可能な薬物動態プロファイルが得られた被験者）を対象に，解析を実施した。

ロサルタンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量はすべて，Phoenix WinNonlin（Version 6.3）を用いて求めた。

すべての濃度測定時点（治験実施計画書に定める規定時間）における記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値）を算出した。

薬物動態解析対象集団に対して，ロサルタンの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値，幾何平均及び幾何 CV%）を算出した。

投与条件，投与期及び投与順序を固定効果，被験者（投与順）を変量効果とする ANOV）を適用し，各パラメータについて LSM，LSM の投与条件間の差，並びにこれらの差の SE 及び両側 90% CI を算出した。これらの推計結果（LSM，LSM の投与間の差，差の両側 90% CI）を逆対数変換後，幾何 LSM，GMR 及び両側 90% CI を算出し，投与 A に対する投与 B 又は投与 C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.6.6.2.2 安全性

安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも投与された被験者）を対象に，解析を実施した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集「MedDRA/J version 17.0」を用いてコード化した。有害事象は被験者別の一覧表に示し，投与条件別に有害事象の発現例数，発現件数，重症度別の有害事象発現件数，治験薬との関連性及び重篤性の有無を要約した。

2.7.6.6.3 被験者の内訳

本試験には，試験を通して被験者 61 名が組み入れられ，3 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。61 名のうち 1 名（被験者識別コード F*）は第 1 期投与 C のロサルタン投与前に有害事象（リンパ節症）のため中止し，代わりに別の被験者 1 名が組み入れられた。また 1 名（被験者識別コード G*）は第 2 期投与前（第 1 期投与 B のロサルタン投与後），規定不順守のため中止した。

59 名が試験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.6.3.1 被験者背景

本試験の被験者は男性のみであった。被験者は黒人／アフリカ系アメリカ人（52%），白人（39%）であり，非ヒスパニック系／非ラテン系（70%）であった。

すべての被験者の平均年齢は 36.2 歳（最小値：21 歳，最大値：58 歳），平均体重は 182.41 ポンド（最小値：138.6 ポンド，最大値：242.0 ポンド），平均身長は 69.4 インチ（最小値：63 インチ，最大値：75 インチ），平均 BMI は 26.730 kg/m^2（最小値：19.60 kg/m^2，最大値：31.76 kg/m^2）であった。

2.7.6.6.4 薬物動態の評価

2.7.6.6.4.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団は 59 名であった。

被験者識別コード G* 及び F* は評価可能な薬物動態プロファイルが得られなかったため，薬物動態解析対象集団に含まれなかった。

2.7.6.6.4.2 ロサルタンの薬物動態及び統計解析の結果

2.7.6.6.4.2.1 ロサルタンの薬物動態パラメータ

ロサルタンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に，ロサルタンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-1 に示した。

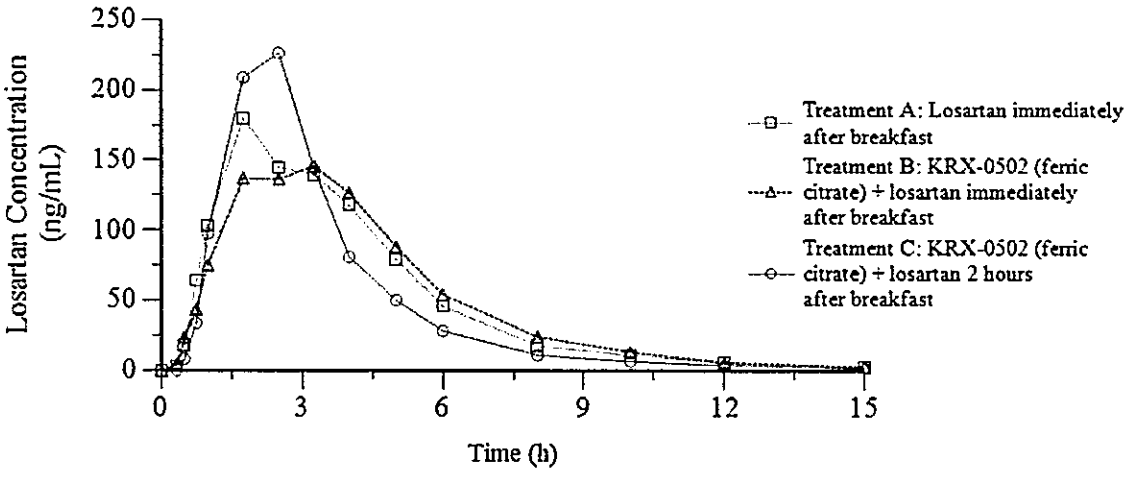


図 2.7.6.6-1　ロサルタンの血漿中濃度推移（KRX-0502-104）

Arithmetic mean, Linear Scale
Source：CTD5.3.3.4-5 In-Text Figure 1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.6-1　ロサルタンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（KRX-0502-104）

薬物動態パラメータ	投与 A (59 名)	投与 B (59 名)	投与 C (59 名*)
C_{max} (ng/mL) [a]	309 (54.4)	287 (45.0)	365 (49.4)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL) [a]	718 (29.5)	712 (27.5)	672 (33.2)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL) [a]	727 (29.6)	720 (27.6)	683 (33.3)
$AUC_{\%extrap}$ (%) [b]	1.22 ± 0.743	1.19 ± 0.806	1.08 ± 0.633
t_{max} (h) [c]	2.50 (0.523, 6.00)	2.50 (0.751, 8.01)	2.50 (0.753, 5.03)
$t_{1/2}$ (hr) [b]	2.39 ± 0.504	2.16 ± 0.453	2.48 ± 0.515
k_{el} [b]	0.302 ± 0.0561	0.333 ± 0.0629	0.291 ± 0.0550
CL/F (L/h) [b]	131 ± 36.8	132 ± 37.6	141 ± 46.7

*k_{el}依存パラメータは 58 名
a：GM（GCV%），b：AM ± SD，c：中央値（最小値，最大値）
投与 A：ロサルタン単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋ロサルタン単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋ロサルタン単回投与（食後 2 時間後）
GM：幾何平均，GCV：幾何変動係数，AM：算術平均，SD：標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-5 In-Text Table 3

2.7.6.6.4.2.2 ロサルタンの薬物動態パラメータの分散分析結果

投与 A 及び投与 B におけるロサルタンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.6-2 に示した。投与 A 及び投与 C におけるロサルタンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.6-3 に示した。

投与 B を投与 A と比較したときの，ロサルタンの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は低下率 7%未満であり，同程度であった。

投与 C を投与 A と比較したときの，ロサルタンの C_{max} の最小二乗幾何平均値は約 18%高かった。しかし，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は低下率 7%未満であり，同程度であった。

表 2.7.6.6-2　投与 A 及び投与 B におけるロサルタンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-104）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件 (投与 B)	対照条件 (投与 A)	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	287.12	308.46	93.08	82.89 - 104.53	39.4
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	711.03	717.24	99.13	94.92 - 103.53	14.3
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	719.57	726.10	99.10	94.93 - 103.45	14.1

投与 A：ロサルタン単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋ロサルタン単回投与（食直後）
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-5 In-Text Table 4

表 2.7.6.6-3　投与 A 及び投与 C におけるロサルタンの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-104）

薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値 試験条件（投与 C）	対照条件（投与 A）	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	364.25	308.46	118.09	105.15 - 132.61	39.4
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	670.93	717.24	93.54	89.57 - 97.70	14.3
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	677.96	726.10	93.37	89.42 - 97.49	14.1

投与 A：ロサルタン単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋ロサルタン単回投与（食後 2 時間後）
薬物動態解析対象集団

Source：CTD5.3.3.4-5 In-Text Table 5

2.7.6.6.5 安全性の評価

2.7.6.6.5.1 有害事象

安全性解析対象集団は 61 名であった。

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.6-4 に示した。

本試験では，死亡，重篤な有害事象はなかった。1 名が有害事象（リンパ節症，治験薬との関連なし）により試験を中止した。治験薬投与下で発現した有害事象 19 件が被験者 10 名（16%）で認められた。KRX-0502 とロサルタンを併用投与した場合，ロサルタン単回投与時と比較して有害事象発現率の増加はみられなかった。器官別大分類別の有害事象発現率が最も高かったのは胃腸障害であり，4 名（7%）に報告された。基本語別の有害事象発現率が最も高かったのは頭痛及び擦過傷であり，各 2 名（3%）に報告された。いずれの有害事象も軽度であった。

3 件の有害事象（便秘，排便痛及び変色便）が，治験責任医師により KRX-0502 の副作用と判断された。

表 2.7.6.6-4　有害事象の発現例数及び発現件数（KRX-0502-104）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	投与 A			投与 B						投与 C						試験全体 N = 61		
	A N = 59			B1 N = 60			B2 N = 60			C1 N = 60			C2 N = 59					
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	7	5	8	2	1	2	3	2	3	2	2	3	5	5	8	19	10	16
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	2
リンパ節症										1	1	2				1	1	2
胃腸障害	1	1	2	0	0	0	2	1	2	0	0	0	3	3	5	6	4	7
腹部不快感							1	1	2							1	1	2
便秘													1	1	2	1	1	2
下痢							1	1	2							1	1	2
変色便													1	1	2	1	1	2
悪心													1	1	2	1	1	2
排便痛	1	1	2													1	1	2
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	2	2	3
擦過傷	1	1	2							1	1	2				2	2	3
筋骨格系および結合組織障害	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
四肢痛	1	1	2													1	1	2
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	2	2	2	3
頭痛							1	1	2				1	1	2	2	2	3
生殖系および乳房障害	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	3
乳頭痛	1	1	2													1	1	2
精巣痛													1	1	2	1	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
口腔咽頭痛	1	1	2													1	1	2
皮膚および皮下組織障害	2	1	2	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	3
紅斑	1	1	2													1	1	2
丘疹性皮疹	1	1	2													1	1	2
皮膚病変				2	1	2										2	1	2

投与 A：ロサルタン単回投与（食直後），投与 B：KRX-0502 反復投与＋ロサルタン単回投与（食直後），投与 C：KRX-0502 反復投与＋ロサルタン単回投与（食後 2 時間後）
A：ロサルタン単独（収集期間：ロサルタン投与後以降），B1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からロサルタン投与まで），B2：KRX-0502＋ ロサルタン（収集期間：ロサルタン投与後以降），C1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からロサルタン投与まで），C2：KRX-0502 +ロサルタン（収集期間：ロサルタン投与後以降）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-5 Table14.3.1.1，Table14.3.1.2

2.7.6.6.5.2 バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

バイタルサイン，標準 12 誘導心電図及び臨床検査値に，臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.6.6 考察と全般的結論

本試験の結果，KRX-0502 の反復投与は，ロサルタンを中脂肪食摂取直後に投与したときの薬物

動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

ロサルタンを中脂肪朝食摂取 2 時間後に投与したとき，ロサルタンの C_{max} が上昇したが，KRX-0502 との相互作用ではなく，食事との時間的関係によるものと考えられた。

健康成人では，KRX-0502 反復投与とロサルタン単回投与を併用したとき，安全であり，忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.7 海外第Ⅰ相臨床試験　薬物相互作用試験［KRX-0502-105］

（参考資料：CTD5.3.3.4-6）

2.7.6.7.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

KRX-0502とジルチアゼムとの薬物相互作用試験

2) 治験の目的

【主要目的】健康成人を対象として，ジルチアゼムの曝露に対するKRX-0502の影響を評価する。

【副次目的】健康成人を対象として，KRX-0502をジルチアゼム単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（1例目の組入れ日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

ランダム化，非盲検，投与期3期，投与群3群のクロスオーバー

6) 被験者数

被験者36名を組み入れ，36名すべてが試験を完了した。試験を完了した36名が薬物動態解析及び安全性解析の対象となった。

7) 対象被験者

健康成人

8) 組入れ判断

本試験に組み入れられた全被験者は，選択基準をすべて満たし，いずれの除外基準にも該当せず健康であると，治験責任医師により判断された。

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

被験薬は，KRX-0502 及びジルチアゼムである。KRX-0502 は，鉄を 210 mg 含有するクエン酸第二鉄水和物の 1 g 錠（ロット番号 [redacted]）として，ジルチアゼムは，Cardizem 30 mg 錠（ロット番号 [redacted]）として供給した。いずれの治験薬も，約 240 mL の水とともに経口投与された。投与方法は以下の 3 種類とした。

投与 A（対照条件）　：　Day 1[*1] の中脂肪朝食の摂取終了直後にジルチアゼム 30 mg（30 mg 錠 1 錠）を投与。

投与 B（投与条件）　：　Day −1[*2] の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了直後にジルチアゼム 30 mg を投与。

投与 C（投与条件）　：　Day −1 の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了 2 時間後に，ジルチアゼム 30 mg を投与。

[*1]：ジルチアゼム単回投与日
[*2]：ジルチアゼム単回投与前日

10) 投与期間

治験薬の投与期間は 3 期で構成され，各期の長さは約 2 日とした。各期のジルチアゼム投与の間に，2 日の休薬期間を設けた。

11) 治験方法

初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

被験者は，第 1 期の Day −1 に，3 つの投与順序（ABC，BCA 及び CAB）に 1：1：1 の比でランダムに割り付けられた。1 期につき，いずれかの投与方法で治験薬が投与された。各期の投与は，ジルチアゼムの単独投与（投与 A）又はジルチアゼムと KRX-0502 の併用投与（投与 B 又は C）であった。

各期のジルチアゼム投与後 32 時間にわたり連続採血した。

12) 評価

(1) 薬物動態

ジルチアゼムの血漿中濃度は，HPLC-MS/MS を用いて測定した。ジルチアゼムの血漿中薬物動態パラメータとして，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{\%extrap}$，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$ 及び CL/F を算出した。

(2) 安全性

- 有害事象及び副作用

有害事象は 5 段階（関連あり［likely］，多分関連あり［probably］，関連あるかもしれない［possibly］，関連がありそうもない［unlikely］，関連なし［unrelated］）で評価した。そのうち，関連あり［likely］，多分関連あり［probably］又は関連あるかもしれない［possibly］を副作用とした。

- バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数及び体温），標準 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

2.7.6.7.2 統計及び解析手法

2.7.6.7.2.1 薬物動態

薬物動態解析対象集団（評価可能な薬物動態プロファイルが得られた被験者）を対象に，解析を実施した。

ジルチアゼムの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量はすべて，Phoenix WinNonlin（Version 6.3）を用いて求めた。

すべての濃度測定時点（治験実施計画書に定める規定時間）における記述統計量（被験者数，算術平均，標準偏差［SD］，変動係数［CV%］，中央値，最小値，最大値）を算出した。

薬物動態解析対象集団に対して，ジルチアゼムの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値，幾何平均及び幾何 CV%）を算出した。

投与条件，投与期及び投与順序を固定効果，被験者（投与順）を変量効果とする ANOVA を適用し，各パラメータについて LSM，LSM の投与条件間の差，並びにこれらの差の SE 及び両側 90% CI を算出した。これらの推計結果（LSM，LSM の投与間の差，差の両側 90% CI）を逆対数変換後，幾何 LSM，GMR 及び両側 90% CI を算出し，投与 A に対する投与 B 又は投与 C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.6.7.2.2 安全性

安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも投与された被験者）を対象に，解析を実施した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集「MedDRA/J.version 17.0」を用いてコード化した。有害事象は被験者別の一覧表に示し，投与条件別に有害事象の発現例数，発現件数，重症度別の有害事象発現件数，治験薬との関連性及び重篤性の有無を要約した。

2.7.6.7.3 被験者の内訳

本試験には，被験者 36 名が組み入れられ，3 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。36 名すべての被験者が試験を完了した。

2.7.6.7.3.1 被験者背景

本試験には男女被験者が組み入れられた（女性及び男性の比率はそれぞれ 72%及び 28%）。被験者は黒人／アフリカ系アメリカ人（50%），白人（44%）及び非ヒスパニック系／非ラテン系（72%）であった。

すべての被験者の平均年齢は37.1歳（最小値：19歳，最大値：56歳），平均体重は170.76ポンド（最小値：115.4ポンド，最大値：218.4ポンド），平均身長は68.0インチ（最小値：60インチ，最大値：73インチ），平均BMIは25.850 kg/m²（最小値：21.47 kg/m²，最大値：30.96 kg/m²）であった。

2.7.6.7.4 薬物動態の評価

2.7.6.7.4.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団は36名であった。

試験を完了した36名すべてが薬物動態解析対象集団に適合した。

2.7.6.7.4.2 ジルチアゼムの薬物動態及び統計解析の結果

2.7.6.7.4.2.1 ジルチアゼムの薬物動態パラメータ

ジルチアゼムの血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に，ジルチアゼムの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.7-1 に示した。

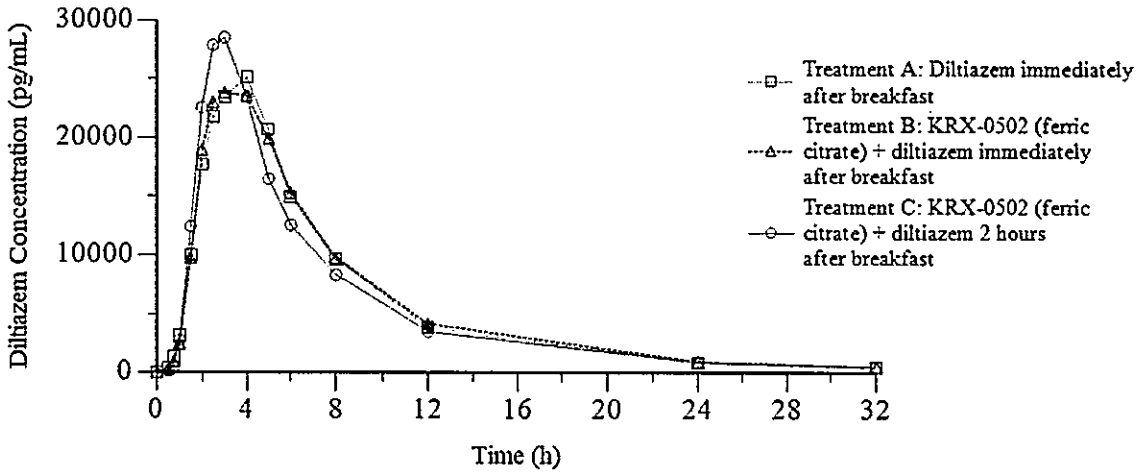


図 2.7.6.7-1　ジルチアゼムの血漿中濃度推移（KRX-0502-105）

Arithmetic mean, Linear Scale
Source：CTD5.3.3.4-6 In-Text Figure 1

表 2.7.6.7-1　ジルチアゼムの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（KRX-0502-105）

薬物動態パラメータ	投与 A (36 名)	投与 B (36 名)	投与 C (36 名)
C_{max} (ng/mL) [a]	28.9 (57.2)	28.4 (59.0)	27.1 (68.5)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL) [a]	166 (48.3)	166 (53.1)	148 (69.5)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL) [a]	169 (48.5)	170 (52.4)	152 (68.2)
$AUC_{\%extrap}$ (%) [b]	2.04 ± 1.10	2.36 ± 1.89	2.52 ± 1.85
t_{max} (hr) [c]	4.00 (1.50, 6.09)	4.00 (2.00, 6.02)	2.52 (1.50, 5.01)
$t_{1/2}$ (hr) [b]	5.37 ± 1.23	5.27 ± 1.20	5.07 ± 1.18
k_{el} [b]	0.136 ± 0.0308	0.140 ± 0.0409	0.146 ± 0.0418
CL/F (L/h) [b]	182 ± 96.6	185 ± 109	223 ± 174

a：GM（GCV%），b：AM ± SD，c：中央値（最小値，最大値）
投与 A：ジルチアゼム単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋ジルチアゼム単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋ジルチアゼム回投与（食後 2 時間後）
GM：幾何平均，GCV：幾何変動係数，AM：算術平均，SD：標準偏差
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-6 In-Text Table 3

2.7.6.7.4.2.2 ジルチアゼムの薬物動態パラメータの分散分析結果

投与 A 及び投与 B におけるジルチアゼムの薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.7-2 に示した。また，投与 A 及び投与 C におけるジルチアゼムの薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.7-3 に示した。

投与 B を投与 A と比較したときの，ジルチアゼムの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は同程度であった。t_{max} の中央値は，両投与ともに 4 時間であった。

投与 C を投与 A と比較したときの，ジルチアゼムの C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は，わずかに（それぞれ約 6%，11%及び 10%）低かったが，同程度であった。ジルチアゼムの t_{max} の中央値は，投与 C で投与 A と比較して約 1.5 時間短かった。

表 2.7.6.7-2　投与 A 及び投与 B におけるジルチアゼムの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-105）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件 (投与 B)	対照条件 (投与 A)	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	28.370	28.944	98.01	90.60 - 106.04	20.2
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	165.63	165.91	99.83	93.78 - 106.27	16.0
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	169.69	169.38	100.18	94.25 -106.49	15.6

投与 A：ジルチアゼム単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋ジルチアゼム単回投与（食直後）
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-6 In-Text Table 4

表 2.7.6.7-3　投与 A 及び投与 C におけるジルチアゼムの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-105）

薬物動態パラメータ	最小二乗幾何平均値 試験条件（投与 C）	対照条件（投与 A）	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	27.120	28.944	93.70	86.61 - 101.37	20.2
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	148.49	165.91	89.50	84.08 - 95.27	16.0
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	152.49	169.38	90.03	84.70 - 95.70	15.6

投与 A：ジルチアゼム単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋ジルチアゼム回投与（食後 2 時間後）
薬物動態解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-6 In-Text Table 5

2.7.6.7.5 安全性の評価

2.7.6.7.5.1 有害事象

安全性解析対象集団は 36 名であった。

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.7-4 に示した。

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止は認められなかった。治験薬投与下で発現した有害事象 21 件が被験者 9 名（25%）で認められた。KRX-0502 とジルチアゼムを併用投与したとき，治験薬に関連する有害事象の発現率の増加はみられなかった。

器官別大分類別の有害事象発現率が最も高かったのは胃腸障害及び神経系障害であり，各 4 名（11%）に報告された。基本語別の有害事象発現率が最も高かったのは便秘及び頭痛であり，各 2 名（6%）に報告された。有害事象のうち 20 件が軽度であり，1 件（頭痛）が中等度であった。

4 件の有害事象が，治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。そのうち，便秘 1 件及び腹痛 2 件は KRX-0502 と関連あるかもしれないと判断され，便秘 1 件はジルチアゼムと関連あるかもしれないと判断された。治験責任医師により両剤に関連すると判断された有害事象はなかった。

表 2.7.6.7-4　有害事象の発現例数及び発現件数（KRX-0502-105）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	投与 A			投与 B						投与 C						試験全体 N = 36		
	A N = 36			B1 N = 36			B2 N = 36			C1 N = 36			C2 N = 36					
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	2	2	6	3	3	8	6	5	14	7	3	8	3	3	8	21	9	25
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1	3
頻脈							1	1	3							1	1	3
胃腸障害	2	2	6	1	1	3	2	2	6	0	0	0	0	0	0	5	4	11
腹部不快感	1	1	3				1	1	3							2	1	3
便秘	1	1	3	1	1	3										2	2	6
血便排泄							1	1	3							1	1	3
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1	1	3	0	0	0	2	2	6
胸痛							1	1	3							1	1	3
熱感										1	1	3				1	1	3
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1	1	3	2	2	6
血圧上昇										1	1	3				1	1	3
心電図 PR 短縮													1	1	3	1	1	3
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1	1	3
食欲亢進													1	1	3	1	1	3
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	1	3	1	1	3	0	0	0	0	0	0	2	1	3
筋骨格不快感							1	1	3							1	1	3
筋骨格痛				1	1	3										1	1	3
神経系障害	0	0	0	1	1	3	0	0	0	3	3	8	1	1	3	5	4	11
浮動性めまい										1	1	3				1	1	3
頭痛				1	1	3				2	2	6				3	2	6
失神寸前の状態													1	1	3	1	1	3
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1	3
不眠症										1	1	3				1	1	3
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1	3
丘疹性皮疹							1	1	3							1	1	3
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1	3
潮紅										1	1	3				1	1	3

投与 A：ジルチアゼム単回投与（食直後），投与 B：KRX-0502 反復投与＋ジルチアゼム単回投与（食直後），投与 C：KRX-0502 反復投与＋ジルチアゼム単回投与（食後 2 時間後）
A：ジルチアゼム単独（収集期間：ジルチアゼム投与後以降），B1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からジルチアゼム投与まで），B2：KRX-0502＋ ジルチアゼム（収集期間：ジルチアゼム投与後以降），C1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からジルチアゼム投与まで），C2：KRX-0502 +ジルチアゼム（収集期間：ジルチアゼム投与後以降）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-6 Table14.3.1.1，Table14.3.1.2

2.7.6.7.5.2 バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

血圧上昇及び標準 12 誘導心電図の PR 短縮の有害事象（いずれも治験責任医師により治験薬との関連なしと判断）が認められたが，これらの事象を除き，治験薬投与後のバイタルサイン，標準 12 誘導心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.7.6 考察と全般的結論

本試験の結果，KRX-0502の反復投与が，ジルチアゼムを中脂肪食摂取終了直後又は摂取終了2時間後に併用したとき，両剤間で薬物相互作用がみられないことが裏付けられた。したがって，KRX-0502とジルチアゼムを併用投与する際，ジルチアゼムの用量を調節する必要はないと考えられた。このことから，KRX-0502は非ジヒドロピリジン系カルシウムチャネル遮断薬と併用できることが示唆された。

健康成人では，KRX-0502反復投与にジルチアゼム単回投与を併用したとき，安全であり，忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.8 海外第 I 相臨床試験　薬物相互作用試験 [KRX-0502-106]

（参考資料：CTD5.3.3.4-7）

2.7.6.8.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

KRX-0502 とクロピドグレルとの薬物相互作用試験

2) 治験の目的

【主要目的】健康成人を対象として，クロピドグレルの曝露に対する KRX-0502 の影響を評価する。

【副次目的】健康成人を対象として，KRX-0502 をクロピドグレル単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

[redacted]，米国

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

ランダム化，非盲検，投与期 3 期，投与群 3 群のクロスオーバー

6) 被験者数

被験者 36 名を組み入れ，35 名が試験を完了した。

試験を完了した 35 名が薬物動態解析及び安全性解析の対象となった。

7) 対象被験者

健康成人

8) 組入れ判断

本試験に組み入れられた全被験者は，選択基準をすべて満たし，いずれの除外基準にも該当せず健康であると，治験責任医師により判断された。

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

被験薬は，KRX-0502 及びクロピドグレルである。KRX-0502 は，鉄を 210 mg 含有するクエン酸第二鉄水和物の 1 g 錠（ロット番号 [redacted]）として，クロピドグレルは，プラビックス 75 mg 錠（ロット番号 [redacted]）として供給した。いずれの治験薬も，約 240 mL の水とともに経口投与された。投与方法は以下の 3 種類とした。

投与 A（対照条件） : Day 1[*1] の中脂肪朝食の摂取終了直後にクロピドグレル 75 mg（75 mg 錠 1 錠）を投与。

投与 B（試験条件） : Day −1[*2] の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g（1 g 錠 2 錠）を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了直後にクロピドグレル 75 mg を投与。

投与 C（試験条件） : Day −1 の夕食～Day 1 の昼食までの毎食前に，KRX-0502 2 g を投与（計 3 回）。Day 1 の中脂肪朝食の摂取終了 2 時間後に，クロピドグレル 75 mg を投与。

[*1]：クロピドグレル単回投与日
[*2]：クロピドグレル単回投与前日

10) 投与期間

治験薬の投与期間は 3 期で構成され，各期の長さは約 2 日とした。各期のクロピドグレル投与の間に，2 日の休薬期間を設けた。

11) 治験方法

初回投与前 28 日以内に被験者をスクリーニングした。

被験者は，第 1 期の Day −1 に，3 つの投与順序（ABC，BCA 及び CAB）に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けられた。1 期につき，いずれかの投与方法で治験薬が投与された。各期の投与は，クロピドグレルの単独投与（投与 A）又はクロピドグレルと KRX-0502 の併用投与（投与 B 又は C）であった。

各期のクロピドグレル投与後 32 時間にわたり連続採血した。

12) 評価

(1) 薬物動態

クロピドグレルの血漿中濃度は，HPLC-MS/MS を用いて測定した。クロピドグレルの血漿中薬物動態パラメータとして，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{\%extrap}$，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$ 及び CL/F を算出した。

(2) 安全性

・有害事象及び副作用

有害事象は 5 段階（関連あり［likely］，多分関連あり［probably］，関連あるかもしれない［possibly］，関連がありそうもない［unlikely］，関連なし［unrelated］）で評価した。そのうち，関連あり［likely］，多分関連あり［probably］又は関連あるかもしれない［possibly］を副作用とした。

・バイタルサイン（心拍数，血圧，呼吸数及び体温），標準 12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

2.7.6.8.2 統計及び解析手法

2.7.6.8.2.1 薬物動態

薬物動態解析対象集団（評価可能な薬物動態プロファイルが得られた被験者）を対象に，解析を実施した。

クロピドグレルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量はすべて，Phoenix WinNonlin（Version 6.3）を用いて求めた。

すべての濃度測定時点（治験実施計画書に定める規定時間）における記述統計量（被験者数，算術平均，標準偏差［SD］，変動係数［CV%］，中央値，最小値，最大値）を算出した。

薬物動態解析対象集団に対して，クロピドグレルの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量（被験者数，算術平均，SD，CV%，中央値，最小値，最大値，幾何平均及び幾何 CV%）を算出した。

投与条件，投与期及び投与順序を固定効果，被験者（投与順）を変量効果とする ANOVA を適用し，各パラメータについて LSM，LSM の投与条件間の差，並びにこれらの差の SE 及び両側 90% CI を算出した。これらの推計結果（LSM，LSM の投与間の差，差の両側 90% CI）を逆対数変換後，幾何 LSM，GMR 及び両側 90% CI を算出し，投与 A に対する投与 B 又は投与 C の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.6.8.2.2 安全性

安全性解析対象集団（治験薬を 1 回でも投与された被験者）を対象に，解析を実施した。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集「MedDRA/J version 17.0」を用いてコード化した。有害事象は被験者別の一覧表に示し，投与条件別に有害事象の発現例数，発現件数，重症度別の有害事象発現件数，治験薬との関連性及び重篤性の有無を要約した。

2.7.6.8.3 被験者の内訳

本試験には，被験者 36 名が組み入れられ，3 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた。被験者 1 名（被験者識別コード H*）は緊急な家庭の事情により，第 1 期の治験薬投与前に試験を中止した。35 名が試験を完了した。

2.7.6.8.3.1 被験者背景

本試験には男女被験者が組み入れられた（女性及び男性の比率はそれぞれ 77%及び 23%）。ほ

とんどの被験者は白人（86%）及びヒスパニック系／ラテン系（83%）であった。

すべての被験者の平均年齢は 38.6 歳（最小値：23 歳，最大値：60 歳），平均体重は 151.39 ポンド（最小値：104.6 ポンド，最大値：198.4 ポンド），平均身長は 63.6 インチ（最小値：59 インチ，最大値：71 インチ），平均 BMI は 26.350 kg/m^2（最小値：19.50 kg/m^2，最大値：30.92 kg/m^2）であった。

2.7.6.8.4 薬物動態の評価

2.7.6.8.4.1 解析したデータセット

薬物動態解析対象集団は 35 名であった。

被験者識別コード H* は評価可能な薬物動態プロファイルが得られなかったため，薬物動態解析対象集団に含まれなかった。

2.7.6.8.4.2 クロピドグレルの薬物動態及び統計解析の結果

2.7.6.8.4.2.1 クロピドグレルの薬物動態パラメータ

クロピドグレルの血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-1 に，クロピドグレルの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.8-1 に示した。

クロピドグレルの C_{max} 及び AUC の平均値は，投与 B と投与 A で同程度であったが，投与 C で投与 A と比較して高かった。

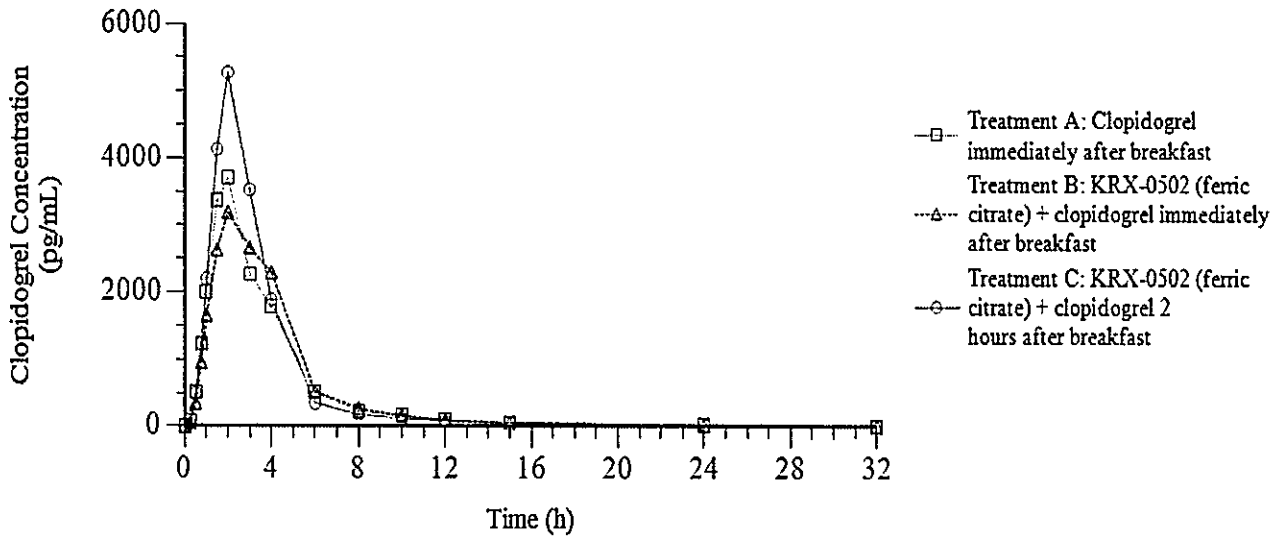


図 **2.7.6.8-1**　クロピドグレルの血漿中濃度推移（**KRX-0502-106**）

Arithmetic mean, Linear Scale
Source：CTD5.3.3.4-7 In-Text Figure 1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.8-1　クロピドグレルの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（KRX-0502-106）

薬物動態パラメータ	投与 A （35 名）	投与 B （35 名†）	投与 C （35 名）
C_{max} (ng/mL) [a]	3.706 (70)	3.827 (67)	6.033 (60)
AUC_{0-t} (ng·h/mL) [a]	11.52 (54)	11.73 (55)	13.75 (57)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL) [a]	11.65 (54)	12.17 (53)	13.90 (57)
$AUC_{\%extrap}$ (%) [b]	1.15 ± 0.72	1.00 ± 0.56	1.09 ± 0.89
t_{max} (h) [c]	2.00 (0.75, 4.01)	2.00 (0.75, 4.01)	2.00 (0.75, 4.01)
$t_{1/2}$ (h) [b]	7.40 ± 1.44	6.90 ± 1.77	7.47 ± 1.35
k_{el} (1/h) [b]	0.097 ± 0.018	0.110 ± 0.041	0.096 ± 0.017
CL/F (L/h) [b]	7172 ± 3035	6883 ± 3164	6134 ± 3119

a：GM（GCV%），b：AM ± SD，c：中央値（最小値，最大値）
†：k_{el} 及び k_{el} から算出したパラメータについては 34 名
投与 A：クロピドグレル単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋クロピドグレル単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋クロピドグレル単回投与（食後 2 時間後）
GM：幾何平均，GCV：幾何変動係数，AM：算術平均，SD：標準偏差
薬物動態解析対象集団

Source：CTD5.3.3.4-7 In-Text Table 3

2.7.6.8.4.2.2 クロピドグレルの薬物動態パラメータの分散分析結果

投与 A 及び投与 B におけるクロピドグレルの薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.8-2 に示した。また，投与 A 及び投与 C におけるクロピドグレルの薬物動態パラメータの ANOVA 結果を表 2.7.6.8-3 に示した。

クロピドグレル投与後の C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は，投与 B と投与 A の差が 4%未満であり，同程度であった。事前に設定した基準ではないが，GMR の 90% CI はすべて 80%～125%の範囲内であった。

クロピドグレル投与後の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値は，投与 C で投与 A と比較してわずかに 19%高かった。クロピドグレルの C_{max} の最小二乗幾何平均値は，投与 C で投与 A と比較して 62%高かった。

C_{max} の被験者内変動（33%）は大きかったが，AUC の被験者内変動（19%）は小さかった。

表 2.7.6.8-2　投与 A 及び投与 B におけるクロピドグレルの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-106）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件 （投与 B）	対照条件 （投与 A）	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	3.8587	3.7450	103.03	90.55 - 117.24	33.2
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	11.827	11.646	101.55	94.12 - 109.57	19.2
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	12.065	11.779	102.43	94.92 - 110.55	19.1

投与 A：クロピドグレル単回投与（食直後）
投与 B：KRX-0502 反復投与＋クロピドグレル単回投与（食直後）
薬物動態解析対象集団

Source：CTD5.3.3.4-7 In-Text Table 4

表 2.7.6.8-3　投与 A 及び投与 C におけるクロピドグレルの薬物動態パラメータの ANOVA 結果（KRX-0502-106）

	最小二乗幾何平均値				
薬物動態パラメータ	試験条件（投与 C）	対照条件（投与 A）	幾何平均値の比	90% CI	被験者内 CV%
C_{max} (ng/mL)	6.0812	3.7450	162.38	142.71 - 184.76	33.2
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	13.879	11.646	119.17	110.45 - 128.58	19.2
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	14.034	11.779	119.15	110.50 - 128.48	19.1

投与 A：クロピドグレル単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋クロピドグレル単回投与（食後 2 時間後）
薬物動態解析対象集団

Source：CTD5.3.3.4-7 In-Text Table 5

2.7.6.8.5 安全性の評価

2.7.6.8.5.1 有害事象

安全性解析対象集団は 35 名であった。

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.8-4 に示した。

本試験では，死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止はなかった。治験薬投与下で発現した有害事象 28 件が被験者 12 名（34%）で認められた。KRX-0502 の投与と中脂肪朝食摂取直後のクロピドグレル投与併用では，KRX-0502 単独投与時よりも有害事象発現率が増加した。一方，KRX-0502 投与と中脂肪朝食摂取 2 時間後のクロピドグレル併用投与では，有害事象発現率は，KRX-0502 単独投与時と同程度であった。

有害事象発現率が最も高かった事象は頭痛であり，5 名（14%）に報告された。次いで発現率が高かった事象は便秘で，4 名（11%）に報告された。

23 件の有害事象が，治験責任医師により治験薬に関連ありと判断された。そのうち 15 件は KRX-0502，7 件は KRX-0502 とクロピドグレル（6 件は中脂肪朝食摂取直後，1 件は中脂肪朝食摂取 2 時間後）の併用投与，1 件はクロピドグレル（中脂肪朝食摂取直後）に関連すると判断された。5 件の有害事象は，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

表 2.7.6.8-4　有害事象の発現例数及び発現件数（KRX-0502-106）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	投与 A			投与 B						投与 C						試験全体 N = 35		
	A N = 35			B1 N = 35			B2 N = 35			C1 N = 35			C2 N = 35					
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	2	1	3	2	2	6	16	7	20	3	2	6	5	4	11	28	12	34
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1	3
聴覚過敏										1	1	3				1	1	3
胃腸障害	1	1	3	1	1	3	5	4	11	1	1	3	4	4	11	12	9	26
腹部膨満										1	1	3				1	1	3
腹痛							1	1	3							1	1	3
便秘	1	1	3				1	1	3				2	2	6	4	4	11
下痢							1	1	3							1	1	3
着色便				1	1	3	1	1	3							2	2	6
悪心							1	1	3				2	2	6	3	3	9
神経系障害	0	0	0	0	0	0	6	4	11	0	0	0	1	1	3	7	5	14
浮動性めまい							1	1	3							1	1	3
頭痛							5	4	11				1	1	3	6	5	14
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	1	3
多幸気分										1	1	3				1	1	3
生殖系および乳房障害	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
月経障害				1	1	3										1	1	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	1	3
咽喉刺激感							1	1	3							1	1	3
皮膚および皮下組織障害	1	1	3	0	0	0	4	2	6	0	0	0	0	0	0	5	2	6
皮膚乾燥							2	2	6							2	2	6
そう痒症	1	1	3				2	2	6							3	2	6

投与 A：クロピドグレル単回投与（食直後），投与 B：KRX-0502 反復投与＋クロピドグレル単回投与（食直後）
投与 C：KRX-0502 反復投与＋クロピドグレル単回投与（食後 2 時間後）
A：クロピドグレル単独（収集期間：クロピドグレル投与後以降），B1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からクロピドグレル投与まで），B2：KRX-0502＋クロピドグレル（収集期間：クロピドグレル投与後以降），C1：KRX-0502 単独（収集期間：KRX-0502 投与後からクロピドグレル投与まで），C2：KRX-0502 +クロピドグレル（収集期間：クロピドグレル投与後以降）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-7 Table14.3.1.1，Table14.3.1.2

2.7.6.8.5.2 バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

バイタルサイン，標準 12 誘導心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.8.6 考察と全般的結論

本試験の結果，KRX-0502 の反復投与は，クロピドグレルを中脂肪食摂取直後に単回投与したとき，薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

一方で，KRX-0502 を中脂肪朝食前及びクロピドグレルを中脂肪朝食摂取 2 時間後に投与したとき，クロピドグレルの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 19%及び 62%の上昇を示した。この上昇は，KRX-0502 との薬物相互作用でなく，食事との時間的関係によるものと考えられた。

健康成人では，KRX-0502 反復投与とクロピドグレル単回投与を併用したとき，安全であり，忍

容性は概ね良好であった。

2.7.6.9 第 II 相臨床試験　用量反応試験［GBB2-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-1）

2.7.6.9.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTT-751 第 II 相臨床試験　－鉄欠乏性貧血患者を対象とした用量反応性の検討－

2) 治験の目的

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，JTT-751 の用量反応性及び安全性を検討する。

また，参照群としてクエン酸第一鉄 Na 群を設定し，JTT-751 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する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　計 16 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

多施設共同，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験

クエン酸第一鉄 Na 群は非盲検下で投与

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：合計 120 名

プラセボ群，250 mg 群，500 mg 群，1000 mg 群，1500 mg 群　各 20 名

クエン酸第一鉄 Na 群 20 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：合計 146 名

プラセボ群 26 名，250 mg 群 22 名，500 mg 群 22 名，1000 mg 群 24 名，1500 mg 群 25 名，

クエン酸第一鉄 Na 群 27 名

FAS：合計145名
プラセボ群26名，250 mg群22名，500 mg群21名，1000 mg群24名，1500 mg群25名，クエン酸第一鉄Na群27名

7) 対象被験者

鉄欠乏性貧血患者

8) 主な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visitの最初の検査を実施する前に治験参加予定者より文書で同意を取得した。以下の基準を満たす患者を対象とした。

(1) 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
(2) Scr Visit及びWeek 0のHb値（治験実施医療機関にてHemoCue® Hb 201 DMアナライザを用いて測定）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
(3) Scr VisitのTIBCが360 μg/dL以上あるいは血清フェリチン値が12 ng/mL未満の患者

【主な除外基準】

(1) 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MCVが85 fL以上など）
(2) Scr Visitの血清リン濃度が2.5 mg/dL未満の患者
(3) 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
(4) 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
(5) 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
(6) 発作性夜間血色素尿症を合併する患者
(7) 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者
(8) Scr Visit前4週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者
(9) 女性患者の場合，妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visitの妊娠検査又はWeek 0の問診で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者，あるいは同意取得からF-up Visit又は中止後検査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。男性患者の場合，治験薬投与開始後からF-up Visit又は中止後検査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

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

被験薬／参照薬		JTT-751					クエン酸第一鉄Na
投与群		プラセボ群	250 mg群	500 mg群	1000 mg群	1500 mg群	クエン酸第一鉄Na群
投与量*（1日量）		–	250 mg	500 mg	1000 mg	1500 mg	100 mg
	朝	プラセボ	250 mg	500 mg	500 mg	500 mg	100 mg
	昼	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	500 mg	–
	夕	プラセボ	プラセボ	プラセボ	500 mg	500 mg	–
投与方法		1日3回 毎食直後 経口投与					1日1回 朝食後 経口投与
使用製剤		JTT-751 錠 250 mg 又は JTT-751 錠プラセボ					フェロミア錠 50 mg
使用錠数		1回2錠					1回2錠
ロット番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*：JTT-751 群はクエン酸第二鉄として，クエン酸第一鉄 Na 群は鉄としての投与量を記載

10) 投与期間

7週間

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期			投与期		後観察期	
Visit 名称	Scr Visit[*6]	Week 0[*7,8]	…	Week 3[*7,9]	…	Week 7[*7,9] 又は 中止時検査[*10]	F-up Visit[*7] 又は 中止後検査[*13]
投与開始後（週）	–4	0		3		7	9
基準日（Day）	–29	–1		21		49	63
文書同意取得[*1]	●						
登録センター連絡	●	●				●[*11]	●[*11]
適格性確認	●	●					
被験者背景	●	●					
妊娠検査[*2]	●						
Hb 値の簡易測定	●	●		●		●[*12]	
治験薬投与[*3,4]			←	→			
薬剤，療法の調査	←	→				→	
有効性の調査							
赤血球関連検査	●	●		●		●	●
鉄関連検査[*5]	●	●		●		●	●
安全性の調査							
有害事象の調査			←	→		→	
自覚症状，他覚所見	←	→				→	
血圧，脈拍数，体温	●	●		●		●	●
体重		●				●	
標準 12 誘導心電図		●				●	
血液学的検査	●	●		●		●	●
血液生化学的検査	●	●		●		●	●
血液凝固系検査	●	●		●		●	●
尿検査	●	●		●		●	●
その他の調査							
服薬状況			←	→			
月経状況	←	→				→	
採血時刻	●	●		●		●	●
FGF23 の測定		●				●	

*1： Scr Visit の検査実施前までに被験者の同意を得なければならない。
*2： 男性及び Scr Visit で閉経（別の医学的理由を伴わず，最終月経開始から起算して 52 週間以上月経がないこと等）が問診により確認された女性は，妊娠検査を実施しない。
*3： 本登録後，症例登録センターから連絡を受けた薬剤番号あるいは投与群に従い，治験薬を処方する。
*4： Week 3 の規定来院日は治験薬を服薬しない。
*5： Scr Visit 及び F-up Visit，中止後検査では，Hepcidin-25 及び sTfR は測定しない。
*6： 閉経前女性の場合，月経 8 日目（±4 日）に来院する。
*7： 原則として，同じ時間帯に来院する。
*8： 閉経前女性の場合，月経 6 日目（±2 日）に来院する。
*9： 閉経前女性の場合，月経開始予定日前に来院する。
*10： 中止日を起点に原則として 7 日以内に，中止時検査を実施する。
*11： 中止が決定した場合のみ，速やかに登録センターに連絡する。
*12： 中止時検査時は実施しない。
*13： 中止時検査から 14 日後を起点に原則として±7 日以内に，中止後検査を実施する。Week 7 の調査終了後から F-up Visit の調査終了前に治験薬投与終了後の観察を中止する場合には，中止日を起点に原則として 7 日以内に，中止後検査を実施する。

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

【主要評価項目】

投与終了時（End of treatment［EOT］）における Week 0 からの Hb 値の変化量

【副次評価項目】

- 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
- 各観察日における鉄関連検査値及び Week 0 からの変化量
- 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
- 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
- Week 0 から各観察日までの Hb 値の 1 日平均変化量

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用
- バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

2.7.6.9.2 統計及び解析手法

2.7.6.9.2.1 有効性評価項目

2.7.6.9.2.1.1 解析対象集団

有効性解析対象集団として，最大の解析集団（Full Analysis Set［FAS］）を設定した。感度分析として治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set［PPS］）を設定した。FAS 及び PPS の定義は以下のとおりとした。

FAS：治験薬が 1 週間以上投与され，有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された症例*

*：治験薬が投与され，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

*：1 日内の各投与タイミングによって投与量が異なる場合があるため，プラセボ群及び実薬群については，朝，昼，夕それぞれの服薬率が 75%以上とした。

2.7.6.9.2.1.2 主要評価項目

解析対象集団を FAS とした。また，クエン酸第一鉄 Na 群に対しては，検定を行わなかった。

(1) 主要解析

各投与群における EOT における Hb 値の変化量の平均値を，プラセボ群（μ_1），250 mg 群（μ_2），500 mg 群（μ_3），1000 mg 群（μ_4），1500 mg 群（μ_5）とし，用量反応性が単調増加であることを仮定し，以下に示した仮説に対して Williams の検定（有意水準片側 2.5%）を行い，プラセボ群よ

り効果のある最低用量を決定した。

- 仮説

包括的帰無仮説：各群の平均値（μ）が等しい

H_0：$\mu_1=\mu_2=\mu_3=\mu_4=\mu_5$

対立仮説：プラセボ群の平均値より，少なくとも 1500 mg 群の平均値が大きい

H_1：$\mu_1 \leqq \mu_2 \leqq \mu_3 \leqq \mu_4 \leqq \mu_5$（ただし，少なくとも 1 つの“≦”は“<”）

(2) 副次解析

各仮説に対して，対比に基づく用量反応関係を検討した。

- 仮説

対比を$\varphi(c,\mu)=\sum_{i=1}^{I}\mu_i c_i$とし，仮説を以下に示す。

帰無仮説：H_0：$\varphi(c,\mu)=0$

対立仮説：H_1：$\varphi(c,\mu)>0$

- モデル

従属変数：EOT における Week 0 からの Hb 値の変化量

固定効果：投与群

共変量：Baseline における Hb 値

(3) その他の解析

以下のモデルに基づき共分散分析を行い，各投与群間で EOT における Hb 値の変化量が異なるかを検討した。また，Tukey-Kramer の方法を用いて多重性を考慮した。

- モデル

従属変数：EOT における Week 0 からの Hb 値の変化量

固定効果：投与群

共変量：Baseline における Hb 値

2.7.6.9.2.1.3 副次評価項目

解析対象集団を FAS とした。なお，多重性については考慮しなかった。また，クエン酸第一鉄 Na 群に対しては，検定を行わなかった。

- 「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」及び「各観察日における鉄関連検査値及び Week 0 からの変化量」に対する解析

投与群別に記述統計量を算出し，推移図を作成した。主要評価項目の解析と同様の解析を行った。

- 「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」及び「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」に対する解析

投与群別に到達の有無に対して度数集計を行った。また，プラセボ群と各実薬群において，到達/達成の有無に対して Fisher's exact 検定を行った。

・「Week 0 から各観察日までの Hb 値の 1 日平均変化量」に対する解析

Hb 値に対して，固定効果に投与群及び投与群と観察日の交互作用を，変量効果に切片及び観察日を設定した混合効果モデルにより，Hb 値の 1 日平均変化量をプラセボ群と各実薬群において比較した。

2.7.6.9.2.2 安全性評価項目

2.7.6.9.2.2.1 解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が 1 回以上実施された症例を，安全性解析対象集団とした。

2.7.6.9.2.2.2 解析手法

(1) 有害事象及び副作用

試験治療下で発現した有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

有害事象名を「MedDRA/J V.19.0」読替え後の PT と SOC を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を主な指標として安全性の評価を行った。

有害事象の因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図

計量値は記述統計量を算出し，計数値は分類値を度数集計した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，投与群別に発現例数（発現率）を算出した。

2.7.6.9.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した。プラセボ群 26 名，250 mg 群 22 名，500 mg 群 22 名，1000 mg 群 24 名，1500 mg 群 25 名，クエン酸第一鉄 Na 群 27 名の計 146 名に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後の中止被験者数は計 3 名であり，そのうち，500 mg 群の 1 名は有害事象の発現による治験薬の投与中止，1000 mg 群の 1 名は被験者からの申し出による治験薬の投与中止，プラセボ群の 1 名は 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。

7 週間投与及び投与終了後の観察を完了した被験者数は，プラセボ群 25 名，250 mg 群 22 名，500 mg 群 21 名，1000 mg 群 23 名，1500 mg 群 25 名，クエン酸第一鉄 Na 群 27 名であった。

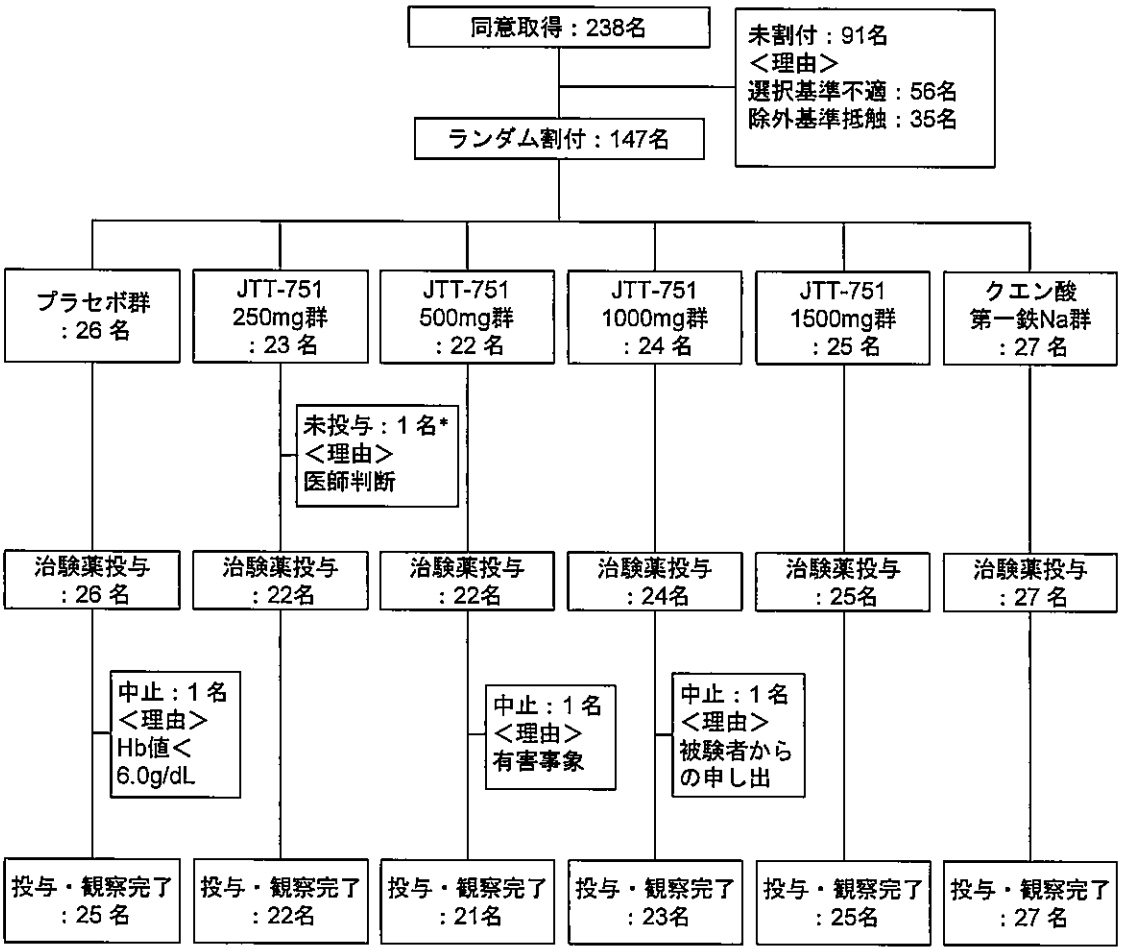


図 2.7.6.9-1 被験者の内訳（GBB2-1）

*：医師判断により，治験薬投与開始前に治験を中止した。
Source：CTD5.3.5.1-1 図 10-1

2.7.6.9.4 有効性の評価

2.7.6.9.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.9-1 に示した。

経口鉄剤によって，Hb 値が増加し始めるのは投与 1～2 週後であることから，治験薬の投与が 1 週間未満の症例は FAS から除外した。

表 2.7.6.9-1　有効性解析対象集団の被験者構成（GBB2-1）

投与群	治験薬投与開始被験者数	FAS		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
プラセボ	26	26	0	26	0
JTT-751 250 mg	22	22	0	22	0
JTT-751 500 mg	22	21	1 〔理由〕 ・治験薬の投与が 1 週間未満	21	1 〔理由〕 ・Week 7 の有効性評価（Week 7 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）が未実施 ・治験薬の服薬率が 75%未満 ・治験薬の投与が 1 週間未満
JTT-751 1000 mg	24	24	0	23	1 〔理由〕 ・Week 7 の有効性評価（Week 7 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）が未実施 ・中止時検査及び中止後検査が未実施
JTT-751 1500 mg	25	25	0	25	0
クエン酸第一鉄 Na	27	27	0	27	0
合計	146	145	1	144	2

例数
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-1

2.7.6.9.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.9.4.2.1 被験者背景

FAS の被験者背景を表 2.7.6.9-2 に示した。

FAS の被験者背景の各項目について両側有意水準 15%程度を目安として投与群間の不均衡を検討した結果，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間で認められなかった。FAS 145 名のうち，男性は 1500 mg 群の 1 名のみであり，それ以外は閉経前の女性であった。

表 2.7.6.9-2 被験者背景（GBB2-1）

項目（単位）		投与群							p 値
		プラセボ (N = 26)	250 mg (N = 22)	500 mg (N = 21)	1000 mg (N = 24)	1500 mg (N = 25)	クエン酸第一鉄 Na (N = 27)	合計 (N = 145)	
年齢† (歳)	Mean	43.0	42.5	42.0	41.2	39.5	41.8	41.7	0.5273 2)
	SD	5.2	6.1	6.4	8.4	6.9	7.0	6.7	
性別	男性	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (0.7)	0.6345 1)
	女性	26 (100)	22 (100)	21 (100)	24 (100)	24 (96.0)	27 (100)	144 (99.3)	
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)	--
	閉経後	0	0	0	0	0	0	0	
身長 (cm)	Mean	159.18	160.54	158.72	158.40	161.86	159.75	159.76	0.1848 2)
	SD	5.94	5.02	4.57	3.60	5.81	5.12	5.15	
体重 (kg)	Mean	56.96	54.77	55.18	54.38	58.36	56.01	56.01	0.6801 2)
	SD	13.68	7.93	8.28	8.47	9.14	6.50	9.28	
BMI	Mean	22.48	21.22	21.88	21.67	22.36	22.04	21.96	0.8661 2)
	SD	5.24	2.58	3.09	3.24	3.94	3.14	3.65	
収縮期血圧 (mmHg)	Mean	113.3	115.0	108.6	115.7	111.5	115.8	113.4	0.5429 2)
	SD	14.5	18.3	10.9	14.2	17.9	12.5	14.9	
拡張期血圧 (mmHg)	Mean	67.8	70.7	62.3	69.3	64.8	69.6	67.5	0.1344 2)
	SD	11.9	12.0	9.3	12.6	12.6	10.9	11.8	
脈拍数 (回/min)	Mean	72.8	74.9	74.7	73.3	71.7	74.1	73.5	0.8807 2)
	SD	7.5	9.9	13.9	9.2	8.9	9.8	9.8	
体温 (°C)	Mean	36.44	36.41	36.41	36.24	36.36	36.52	36.40	0.3027 2)
	SD	0.48	0.36	0.41	0.51	0.48	0.30	0.43	
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)	0.0944 1)
	無	23 (88.5)	19 (86.4)	12 (57.1)	15 (62.5)	18 (72.0)	20 (74.1)	107 (73.8)	
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)	0.7565 1)
	無	11 (42.3)	5 (22.7)	6 (28.6)	9 (37.5)	9 (36.0)	8 (29.6)	48 (33.1)	

例数（%），ただし記述統計量を除く
1)Fisher's exact 検定，2)一元配置分散分析
†同意取得時
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-2

表 2.7.6.9-2 被験者背景（GBB2-1）（続き）

項目（単位）		投与群							p 値
		プラセボ (N = 26)	250 mg (N = 22)	500 mg (N = 21)	1000 mg (N = 24)	1500 mg (N = 25)	クエン酸第一鉄 Na (N = 27)	合計 (N = 145)	
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)	--
	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)	
	子宮内膜症	1 (3.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	
	その他*	10 (38.5)	10 (45.5)	7 (33.3)	9 (37.5)	13 (52.0)	13 (48.1)	62 (42.8)	
	不明	5 (19.2)	4 (18.2)	3 (14.3)	5 (20.8)	4 (16.0)	4 (14.8)	25 (17.2)	
過去の鉄剤投与の有無	有	19 (73.1)	14 (63.6)	16 (76.2)	16 (66.7)	16 (64.0)	17 (63.0)	98 (67.6)	0.8999 1)
	無	7 (26.9)	8 (36.4)	5 (23.8)	8 (33.3)	9 (36.0)	10 (37.0)	47 (32.4)	
過去の鉄剤投与の投与方法‡	経口	18 (94.7)	13 (92.9)	16 (100)	16 (100)	16 (100)	16 (94.1)	95 (96.9)	--
	静注	5 (26.3)	3 (21.4)	1 (6.3)	1 (6.3)	3 (18.8)	2 (11.8)	15 (15.3)	

例数（%）
1)Fisher's exact 検定
†重複あり
*鉄欠乏性貧血の原疾患「その他」62 名の内訳：子宮内膜ポリープ 2 名，双角子宮 1 名，月経過多 59 名
‡重複あり，過去の鉄剤投与「有」の例数を母数として割合を算出
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-2，14.1.2

2.7.6.9.4.2.2 有効性評価項目の Baseline 値

FAS の有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.9-3 に示した。

有効性評価項目の Baseline 値は，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と定義した。有効性評価項目の Baseline 値の投与群間の不均衡を，両側有意水準 15%程度を目安として検討した結果，有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められなかった。

表 2.7.6.9-3 有効性評価項目の Baseline 値（GBB2-1）

項目（単位）	記述統計量	投与群							p 値
		プラセボ (N = 26)	250 mg (N = 22)	500 mg (N = 21)	1000 mg (N = 24)	1500 mg (N = 25)	クエン酸第一鉄 Na (N = 27)	合計 (N = 145)	
Hb 値 (g/dL)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	9.20	9.45	8.96	9.68	9.38	9.21	9.32	0.2146 3)
	SD	1.03	0.93	0.97	0.87	1.14	0.89	0.99	
	< 9	11 (42.3)	4 (18.2)	10 (47.6)	5 (20.8)	10 (40.0)	10 (37.0)	50 (34.5)	0.1936 1)
	9 ≤	15 (57.7)	18 (81.8)	11 (52.4)	19 (79.2)	15 (60.0)	17 (63.0)	95 (65.5)	
	< 8	3 (11.5)	2 (9.1)	3 (14.3)	1 (4.2)	4 (16.0)	3 (11.1)	16 (11.0)	
	8 ≤, < 10	18 (69.2)	13 (59.1)	16 (76.2)	12 (50.0)	12 (48.0)	17 (63.0)	88 (60.7)	0.3720 2)
	10 ≤	5 (19.2)	7 (31.8)	2 (9.5)	11 (45.8)	9 (36.0)	7 (25.9)	41 (28.3)	
赤血球数 ($10^4/\mu L$)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	407.3	413.8	393.8	424.4	420.4	406.7	411.3	0.0810 3)
	SD	40.5	32.0	23.7	44.1	40.2	35.4	37.6	
ヘマトクリット値 (%)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	28.75	29.37	27.94	30.11	29.21	28.71	29.02	0.1356 3)
	SD	2.74	2.55	2.41	2.45	3.33	2.37	2.70	
MCV (fL)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	70.9	71.1	71.1	71.3	69.6	70.7	70.8	0.9386 3)
	SD	6.1	4.9	5.9	6.2	6.7	5.2	5.8	
MCH (pg)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	22.67	22.87	22.79	22.95	22.40	22.74	22.73	0.9761 3)
	SD	2.45	1.95	2.40	2.53	2.67	2.18	2.35	
MCHC (%)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	31.96	32.15	32.02	32.11	32.08	32.07	32.06	0.9818 3)
	SD	0.99	0.73	0.97	0.85	0.93	0.88	0.88	
RDW (%)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	19.05	17.81	17.97	18.99	18.88	18.02	18.48	0.1166 3)
	SD	3.28	1.20	1.89	2.23	1.82	1.36	2.13	
網状赤血球数 ($10^4/\mu L$)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	4.62	4.50	4.30	4.93	5.10	5.38	4.83	0.3599 3)
	SD	2.14	1.59	1.68	2.08	2.02	1.75	1.90	
血清鉄 (μg/dL)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	21.7	18.5	17.7	25.2	21.8	18.7	20.7	0.4959 3)
	SD	18.8	6.9	8.2	23.5	13.9	6.5	14.6	
フェリチン (ng/mL)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	4.94	4.84	4.78	4.72	4.60	4.41	4.71	0.9518 3)
	SD	2.64	1.41	2.19	2.65	1.13	1.51	1.98	
TIBC (μg/dL)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	430.5	435.7	423.0	439.5	438.2	458.1	438.2	0.1179 3)
	SD	40.7	35.3	47.6	44.7	46.3	46.9	44.5	
TSAT (%)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	5.16	4.25	4.33	5.82	4.95	4.09	4.78	0.5312 3)
	SD	4.92	1.58	2.42	5.70	3.05	1.36	3.58	
Hepcidin-25 (ng/mL)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	1.173	0.711	0.561	0.509	0.628	0.623	0.708	0.3271 3)
	SD	2.461	0.419	0.574	0.289	0.331	0.591	1.126	
sTfR (nmol/L)	例数	26	22	21	24	25	27	145	
	Mean	48.12	45.82	43.80	52.37	45.95	47.21	47.31	0.7867 3)
	SD	18.48	12.21	15.49	37.69	14.58	9.12	19.96	

Hb 値層別は例数（%），記述統計量はそれぞれの単位
1) Fisher's exact 検定，2) χ^2 検定，3) 一元配置分散分析
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-3

2.7.6.9.4.3 主要評価項目

2.7.6.9.4.3.1 主要解析

FAS の EOT における Hb 値の変化量及び Williams 検定結果を表 2.7.6.9-4，EOT における Hb 値の変化量を図 2.7.6.9-2 に示した。

EOT の Hb 値の変化量は，プラセボ群で−0.18 g/dL（95% CI：−0.70～0.33 g/dL），250 mg 群で 2.21 g/dL（95% CI：1.80～2.63 g/dL），500 mg 群で 2.80 g/dL（95% CI：2.32～3.27 g/dL），1000 mg 群で 3.12 g/dL（95% CI：2.72～3.52 g/dL）及び 1500 mg 群で 3.46 g/dL（95% CI：2.88～4.05 g/dL）であった。

EOT の Hb 値の変化量は JTT-751 250 mg 以上の投与群でプラセボ群に対して有意に大きかった（Williams 検定：250 mg 群，500 mg 群，1000 mg 群及び 1500 mg 群はいずれも $p < 0.0001$，vs プラセボ群）。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（95% CI：2.80～3.61 g/dL）であった。

表 2.7.6.9-4　EOT における Hb 値の変化量及び Williams 検定結果（GBB2-1）

投与群	実測値		変化量		Williams 検定（変化量）		
	Baseline 値	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	--	--	

単位（g/dL）
CI：信頼区間
*有意差あり（有意水準片側 2.5%）
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-5

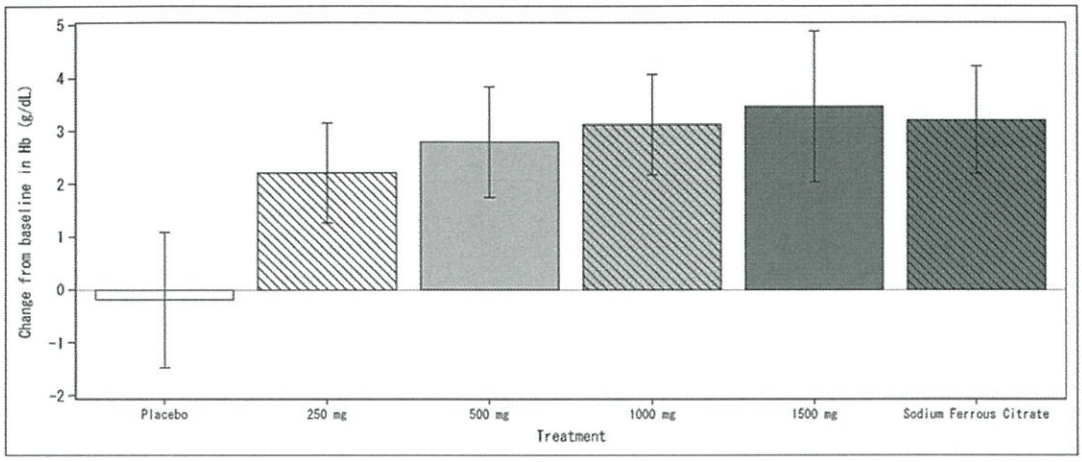


図 2.7.6.9-2　EOT における Hb 値の変化量（GBB2-1）

平均値±標準偏差
例数は表 2.7.6.9-4 参照
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-1

2.7.6.9.4.3.2 副次解析

FAS の EOT における Hb 値の変化量に対する用量反応関係の検討結果を表 2.7.6.9-5 に示した。

EOT の Hb 値の変化量に対して，対比に基づく用量反応関係を検討した結果，対比パターン「線形」，「頭打ち（≧250 mg）」，「頭打ち（≧500 mg）」及び「頭打ち（≧1000 mg）」の F 値が大きかった。

表 2.7.6.9-5 EOT における Hb 値の変化量に対する用量反応関係の検討結果（GBB2-1）

対比パターン	検定結果		
	対比ベクトル	F 値	p 値
線形	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–2, –1, 0, 1, 2]	179.16	<0.0001
頭打ち(≧250 mg)	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–4, 1, 1, 1, 1]	202.07	<0.0001
頭打ち(≧500 mg)	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–7, –2, 3, 3, 3]	198.42	<0.0001
頭打ち(≧1000 mg)	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–9, –4, 1, 6, 6]	193.42	<0.0001
1500 mg のみ	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–1, –1, –1, –1, 4]	44.54	<0.0001
1000 mg 及び 1500 mg	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–3, –3 –3, 2, 7]	88.29	<0.0001
1000 mg 及び 1500 mg, 頭打ち(≧1000 mg)	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–2, –2, –2, 3, 3]	96.63	<0.0001
500 mg, 1000 mg 及び 1500 mg	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–6, –6, –1, 4, 9]	127.11	<0.0001
500 mg, 1000 mg 及び 1500 mg, 頭打ち(≧1000 mg)	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–1, –1, 0, 1, 1]	136.24	<0.0001
500 mg, 1000 mg 及び 1500 mg, 頭打ち (≧500 mg)	[Placebo, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg] = [–3, –3, 2, 2, 2]	126.12	<0.0001

線形モデル
従属変数：EOT における Week 0 からの Hb 値の変化量，固定効果：投与群，共変量：Baseline の Hb 値，有意水準両側 5%
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-6

2.7.6.9.4.3.3 その他の解析

FAS の EOT における Hb 値の変化量に対する共分散分析結果を表 2.7.6.9-6 に示した。

EOT の Hb 値の変化量の最小二乗平均値はプラセボ群で–0.27 g/dL（95% CI：–0.66～0.12 g/dL），250 mg 群で 2.28 g/dL（95% CI：1.85～2.70 g/dL），500 mg 群で 2.58 g/dL（95% CI：2.14～3.02 g/dL），1000 mg 群で 3.32 g/dL（95% CI：2.91～3.73 g/dL）及び 1500 mg 群で 3.49 g/dL（95% CI：3.09～3.89 g/dL）であり，JTT-751 の投与量の増加に伴う Hb 値の上昇が認められた。

EOT の Hb 値の変化量の最小二乗平均値は JTT-751 250 mg 以上の投与群でプラセボ群に対して有意に大きかった（共分散分析：250 mg, 500 mg, 1000 mg 及び 1500 mg 群はいずれも $p < 0.0001$, vs プラセボ群）。

JTT-751 投与群間の比較をした結果，250 mg 群と 1000 mg 群の間，250 mg 群と 1500 mg 群の間，及び 500 mg 群と 1500 mg 群の間で有意差が認められた。

表 2.7.6.9-6 EOT における Hb 値の変化量に対する共分散分析結果（GBB2-1）

投与群	例数	Baseline からの変化量	
		最小二乗平均	最小二乗平均の 95% CI
プラセボ	26	−0.27	−0.66 - 0.12
250 mg	22	2.28	1.85 - 2.70
500 mg	21	2.58	2.14 - 3.02
1000 mg	24	3.32	2.91 - 3.73
1500 mg	25	3.49	3.09 - 3.89

投与群間の比較	最小二乗平均の差	最小二乗平均の差の 95% CI	p 値
250 mg vs. プラセボ	2.55	1.74 - 3.36	<0.0001
500 mg vs. プラセボ	2.84	2.02 - 3.66	<0.0001
1000 mg vs. プラセボ	3.58	2.79 - 4.38	<0.0001
1500 mg vs. プラセボ	3.76	2.97 - 4.54	<0.0001
250 mg vs. 500 mg	0.30	−0.56 - 1.16	0.8720
250 mg vs. 1000 mg	1.04	0.21 - 1.86	0.0061
250 mg vs. 1500 mg	1.21	0.40 - 2.02	0.0007
500 mg vs. 1000 mg	0.74	−0.11 - 1.59	0.1215
500 mg vs. 1500 mg	0.91	0.08 - 1.74	0.0242
1000 mg vs. 1500 mg	0.17	−0.63 - 0.97	0.9756

単位（g/dL）
共分散分析のモデル
従属変数：EOT における Week 0 からの Hb 値の変化量
固定効果：投与群
共変量：Baseline における Hb 値
有意水準両側 5%
p 値は Tukey-Kramer により多重性を調整
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-7

2.7.6.9.4.3.4 追加解析

クエン酸第一鉄 Na 群を含めた FAS の EOT における Hb 値の変化量に対する共分散分析結果を表 2.7.6.9-7 に示した。

EOT の Hb 値の変化量の最小二乗平均値は，500 mg 群で 2.59 g/dL（95% CI：2.16～3.01 g/dL），1000 mg 群で 3.33 g/dL（95% CI：2.93～3.73 g/dL），クエン酸第一鉄 Na 群で 3.15 g/dL（95% CI：2.78～3.52 g/dL）であった。500 mg 群及び 1000 mg 群の Hb 値の変化量は，参照群のクエン酸第一鉄 Na 群と同程度であった。

表 2.7.6.9-7　　EOTにおけるHb値の変化量に対する共分散分析結果（GBB2-1）

投与群	例数	EOTのHb値の変化量（g/dL）	
		最小二乗平均	最小二乗平均の95% CI
プラセボ	26	−0.25	−0.63 – 0.13
250 mg	22	2.29	1.88 – 2.71
500 mg	21	2.59	2.16 – 3.01
1000 mg	24	3.33	2.93 – 3.73
1500 mg	25	3.50	3.11 – 3.89
クエン酸第一鉄Na	27	3.15	2.78 – 3.52

共分散分析のモデル
従属変数：EOTにおけるWeek 0からのHb値の変化量
固定効果：投与群
共変量：Baselineにおける Hb値
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 14.2.6

2.7.6.9.4.4 副次評価項目

2.7.6.9.4.4.1 Hb値の推移

FASのHb値の記述統計量を表 2.7.6.9-8，Hb値の推移図を図 2.7.6.9-3に示した。

JTT-751のいずれの投与群でも，投与開始後にHb値は経時的に上昇した。プラセボ群のHb値に明らかな変動は認められなかった。なお，クエン酸第一鉄Na群では，投与開始後にHb値は経時的に上昇した。

表 2.7.6.9-8 Hb 値の記述統計量（GBB2-1）

投与群	記述統計量	Scr	Week 0	Week 3	Week 7	EOT	F-up
プラセボ	例数	26	26	26	25	26	25
	Mean ± SD	9.30 ± 1.05	9.20 ± 1.03	9.29 ± 0.93	9.16 ± 1.07	9.01 ± 1.28	9.18 ± 0.99
	Median	9.25	9.15	9.40	9.20	9.10	9.20
	Min - Max	7.5 - 11.7	7.3 - 11.4	7.6 - 11.0	7.5 - 11.4	5.4 - 11.4	7.3 - 11.1
250 mg	例数	22	22	22	22	22	22
	Mean ± SD	9.53 ± 0.89	9.45 ± 0.93	10.61 ± 0.96	11.66 ± 0.94	11.66 ± 0.94	11.56 ± 0.94
	Median	9.55	9.70	10.80	11.65	11.65	11.60
	Min - Max	7.7 - 11.0	7.5 - 11.2	8.6 - 12.5	9.1 - 13.3	9.1 - 13.3	9.0 - 13.1
500 mg	例数	21	21	21	21	21	20
	Mean ± SD	9.23 ± 0.93	8.96 ± 0.97	10.38 ± 0.92	11.76 ± 1.03	11.76 ± 1.03	11.61 ± 0.75
	Median	9.40	9.10	10.10	12.00	12.00	11.70
	Min - Max	7.5 - 11.0	7.0 - 11.0	9.1 - 12.5	10.0 - 13.4	10.0 - 13.4	10.2 - 13.1
1000 mg	例数	24	24	24	23	24	21
	Mean ± SD	9.78 ± 0.98	9.68 ± 0.87	11.77 ± 0.89	12.82 ± 0.80	12.80 ± 0.79	12.90 ± 0.88
	Median	9.90	9.85	11.85	13.00	12.95	12.80
	Min - Max	7.9 - 11.5	7.9 - 10.8	10.2 - 13.9	10.6 - 14.5	10.6 - 14.5	11.6 - 14.9
1500 mg	例数	25	25	24	25	25	24
	Mean ± SD	9.51 ± 1.17	9.38 ± 1.14	11.58 ± 1.10	12.84 ± 1.25	12.84 ± 1.25	12.80 ± 1.21
	Median	9.40	9.40	11.60	13.00	13.00	12.80
	Min - Max	7.4 - 11.4	7.4 - 11.2	8.8 - 13.6	10.3 - 16.0	10.3 - 16.0	10.6 - 15.2
クエン酸第一鉄 Na	例数	27	27	27	27	27	26
	Mean ± SD	9.43 ± 0.84	9.21 ± 0.89	11.03 ± 0.94	12.42 ± 0.92	12.42 ± 0.92	12.44 ± 0.85
	Median	9.30	9.20	11.00	12.30	12.30	12.35
	Min - Max	8.1 - 11.0	7.4 - 10.6	9.4 - 12.5	10.1 - 14.2	10.1 - 14.2	10.5 - 13.8

単位（g/dL）
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-8

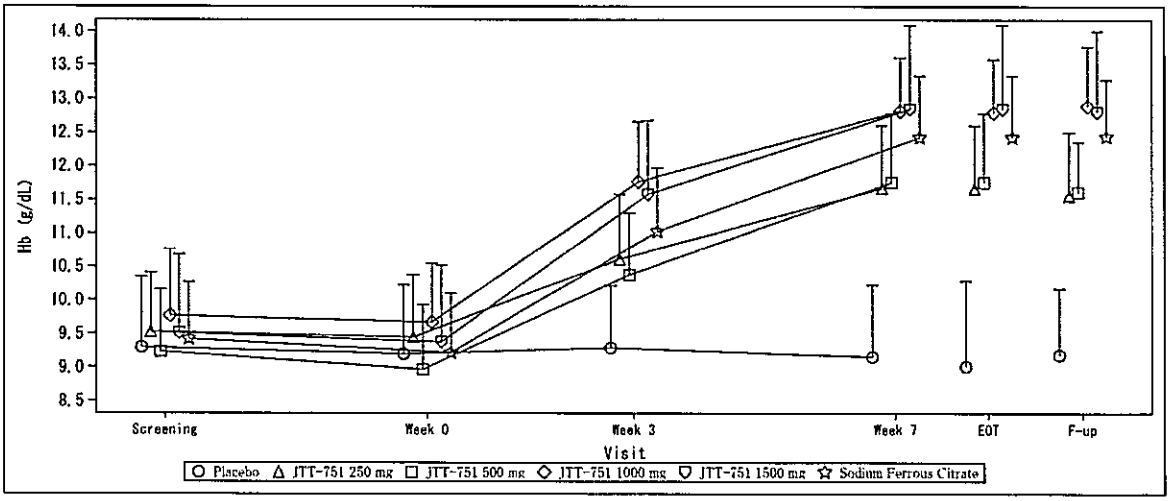


図 2.7.6.9-3 Hb 値の推移図（GBB2-1）

平均値＋標準偏差
例数は表 2.7.6.9-8 参照
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-3

2.7.6.9.4.4.2 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

FASのHb値の目標値に到達した被験者の割合及びFisher's exact検定結果を表 2.7.6.9-9に示した。

EOTでHb値の目標値（女性：12.0 g/dL以上，男性：13.0 g/dL以上）に到達した被験者の割合は，プラセボ群0.0%，250 mg群40.9%，500 mg群52.4%，1000 mg群91.7%及び1500 mg群72.0%であり，JTT-751 250 mg以上の投与群でプラセボ群に対して有意に高かった。なお，クエン酸第一鉄Na群ではEOTでHb値の目標値に到達した被験者の割合は74.1%であった。

表 2.7.6.9-9 Hb値の目標値に到達した被験者の割合及びFisher's exact検定結果（GBB2-1）

投与群	Week 3			Week 7			EOT		
	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p値	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p値	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p値
プラセボ (N=26)	0 (0.0)	26 (100)	--	0 (0.0)	25 (100)	--	0 (0.0)	26 (100)	--
250 mg (N=22)	1 (4.5)	21 (95.5)	0.4583	9 (40.9)	13 (59.1)	0.0004	9 (40.9)	13 (59.1)	0.0003
500 mg (N=21)	1 (4.8)	20 (95.2)	0.4468	11 (52.4)	10 (47.6)	<0.0001	11 (52.4)	10 (47.6)	<0.0001
1000 mg (N=24)	10 (41.7)	14 (58.3)	0.0002	21 (91.3)	2 (8.7)	<0.0001	22 (91.7)	2 (8.3)	<0.0001
1500 mg (N=25)	7 (29.2)	17 (70.8)	0.0035	18 (72.0)	7 (28.0)	<0.0001	18 (72.0)	7 (28.0)	<0.0001
クエン酸第一鉄Na (N=27)	7 (25.9)	20 (74.1)	--	20 (74.1)	7 (25.9)	--	20 (74.1)	7 (25.9)	--

p値：プラセボ群と各実薬群の到達の有無についてのFisher's exact検定（有意水準両側5%）
目標値：女性 ≧ 12.0 g/dL，男性 ≧ 13.0 g/dL
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表11-10

2.7.6.9.4.4.3 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

FASのHb値が1.0 g/dL以上あるいは2.0 g/dL以上改善した被験者の割合及びFisher's exact検定結果を表 2.7.6.9-10に示した。

EOTでHb値が1.0 g/dL以上改善した被験者の割合は，プラセボ群7.7%，250 mg群95.5%，500 mg群95.2%，1000 mg群95.8%及び1500 mg群92.0%であり，JTT-751 250 mg以上の投与群でプラセボ群に対して有意に高かった。なお，クエン酸第一鉄Na群ではEOTでHb値が1.0 g/dL以上改善した被験者の割合は100%であった。

EOTでHb値が2.0 g/dL以上改善した被験者の割合は，プラセボ群0.0%，250 mg群63.6%，500 mg群81.0%，1000 mg群95.8%及び1500 mg群84.0%であり，JTT-751 250 mg以上の投与群でプラセボ群に対して有意に高かった。なお，クエン酸第一鉄Na群では，EOTでHb値が2.0 g/dL以上改善した被験者の割合は88.9%であった。

表 2.7.6.9-10 Hb 値が 1.0 g/dL あるいは 2.0 g/dL 以上改善した被験者の割合及び Fisher's exact 検定結果（GBB2-1）

【1.0 g/dL 以上改善】

投与群	Week 3			Week 7			EOT		
	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p 値	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p 値	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p 値
プラセボ (N＝26)	1 (3.8)	25 (96.2)	--	2 (8.0)	23 (92.0)	--	2 (7.7)	24 (92.3)	--
250 mg (N＝22)	14 (63.6)	8 (36.4)	<0.0001	21 (95.5)	1 (4.5)	<0.0001	21 (95.5)	1 (4.5)	<0.0001
500 mg (N＝21)	17 (81.0)	4 (19.0)	<0.0001	20 (95.2)	1 (4.8)	<0.0001	20 (95.2)	1 (4.8)	<0.0001
1000 mg (N＝24)	23 (95.8)	1 (4.2)	<0.0001	22 (95.7)	1 (4.3)	<0.0001	23 (95.8)	1 (4.2)	<0.0001
1500 mg (N＝25)	21 (87.5)	3 (12.5)	<0.0001	23 (92.0)	2 (8.0)	<0.0001	23 (92.0)	2 (8.0)	<0.0001
クエン酸第一鉄 Na (N＝27)	24 (88.9)	3 (11.1)	--	27 (100)	0 (0.0)	--	27 (100)	0 (0.0)	--

【2.0 g/dL 以上改善】

投与群	Week 3			Week 7			EOT		
	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p 値	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p 値	到達例数 (%)	未達例数 (%)	p 値
プラセボ (N＝26)	0 (0.0)	26 (100)	--	0 (0.0)	25 (100)	--	0 (0.0)	26 (100)	--
250 mg (N＝22)	3 (13.6)	19 (86.4)	0.0890	14 (63.6)	8 (36.4)	<0.0001	14 (63.6)	8 (36.4)	<0.0001
500 mg (N＝21)	4 (19.0)	17 (81.0)	0.0336	17 (81.0)	4 (19.0)	<0.0001	17 (81.0)	4 (19.0)	<0.0001
1000 mg (N＝24)	15 (62.5)	9 (37.5)	<0.0001	22 (95.7)	1 (4.3)	<0.0001	23 (95.8)	1 (4.2)	<0.0001
1500 mg (N＝25)	15 (62.5)	9 (37.5)	<0.0001	21 (84.0)	4 (16.0)	<0.0001	21 (84.0)	4 (16.0)	<0.0001
クエン酸第一鉄 Na (N＝27)	12 (44.4)	15 (55.6)	--	24 (88.9)	3 (11.1)	--	24 (88.9)	3 (11.1)	--

p 値：プラセボ群と各実薬群の到達の有無についての Fisher's exact 検定（有意水準両側 5%）
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-11 及び表 11-12

2.7.6.9.4.4.4 Hb 値の 1 日平均変化量

FAS の混合効果モデルを用いた Hb 値の 1 日平均変化量を表 2.7.6.9-11 に示した。

Hb 値の 1 日平均変化量の最小二乗平均値は，プラセボ群で−0.001 g/dL，250 mg 群で 0.048 g/dL，500 mg 群で 0.063 g/dL，1000 mg 群で 0.067 g/dL 及び 1500 mg 群で 0.073 g/dL であり，JTT-751 250 mg 以上の投与群でプラセボ群に対して有意に大きかった。

表 2.7.6.9-11　混合効果モデルを用いた Hb 値の 1 日平均変化量（GBB2-1）

投与群	例数	最小二乗平均	最小二乗平均の 95% CI	プラセボ群との比較		
				最小二乗平均の差	最小二乗平均の差の 95% CI	p 値
プラセボ	26	−0.001	−0.010 - 0.007	--	--	--
250 mg	22	0.048	0.039 - 0.057	0.049	0.037 - 0.062	<0.0001
500 mg	21	0.063	0.053 - 0.072	0.064	0.051 - 0.077	<0.0001
1000 mg	24	0.067	0.058 - 0.076	0.069	0.056 - 0.081	<0.0001
1500 mg	25	0.073	0.065 - 0.082	0.075	0.063 - 0.087	<0.0001

単位（g/dL）
対象期間 Week 0 – Week 7
混合効果モデル
従属変数：各観察日における Hb 値，固定効果：投与群，投与群と観察日の交互作用，共変量：切片，観察日
有意水準両側 5%
FAS
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-13

2.7.6.9.4.4.5 赤血球関連検査値の推移

Hb 値の推移については「2.7.6.9.4.4.1 Hb 値の推移」に記載した。

治験薬投与開始後，赤血球数，ヘマトクリット値，MCV，MCH 及び MCHC は，JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも経時的に増加した。RDW は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも増加した。網状赤血球数は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも Week 3 をピークに増加した（「CTD5.3.5.1-1　11.4.2.5 項」参照）。

2.7.6.9.4.4.6 鉄関連検査値の推移

治験薬投与開始後，血清鉄，フェリチン，TSAT は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも上昇した。TIBC 及び sTfR は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも経時的に低下した。Hepcidin-25 は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも経時的に上昇した（「CTD5.3.5.1-1　11.4.2.6 項」参照）。

2.7.6.9.5 安全性の評価

2.7.6.9.5.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

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期間を表 2.7.6.9-12 に示した。

治験薬が投与されたプラセボ群26名，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名を安全性解析対象集団として採用した。

表 2.7.6.9-12 治験薬が投与された被験者数及び期間（GBB2-1）

投与群	曝露期間				合計	平均暴露期間（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

N = 146
安全性解析対象集団
Source : CTD5.3.5.1-1 表 12-1

2.7.6.9.5.2 有害事象

2.7.6.9.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9-13 に示した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は500 mg群で22名中1名（4.5%）に認められた。

有害事象は，プラセボ群で26名中14名（53.8%），250 mg群で22名中10名（45.5%），500 mg群で22名中20名（90.9%），1000 mg群で24名中15名（62.5%），1500 mg群で25名中19名（76.0%），クエン酸第一鉄Na群で27名中20名（74.1%）に発現した。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用は，プラセボ群で26名中4名（15.4%），250 mg群で22名中5名（22.7%），500 mg群で22名中13名(59.1%)，1000 mg群で24名中7名(29.2%)，1500 mg群で25名中13名(52.0%)，クエン酸第一鉄Na群で27名中13名（48.1%）に発現した。

表 2.7.6.9-13 有害事象の要約（GBB2-1）

項目	投与群													
	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)		JTT-751 合計 (N＝93)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
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
高度な有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用	4	15.4	5	22.7	13	59.1	7	29.2	13	52.0	13	48.1	38	40.9
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象による投与中止	0	0.0	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-2

2.7.6.9.5.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.9-14 に示した。

有害事象はプラセボ群で 26 名中 14 名（53.8%）に 18 件，250 mg 群で 22 名中 10 名（45.5%）に 16 件，500 mg 群で 22 名中 20 名（90.9%）に 51 件，1000 mg 群で 24 名中 15 名（62.5%）に 26 件，1500 mg 群で 25 名中 19 名（76.0%）に 39 件，クエン酸第一鉄 Na 群で 27 名中 20 名（74.1%）に 47 件発現した。

プラセボ群の 26 名における発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」が 8 名（30.8%）に 9 件，「感染症および寄生虫症」が 6 名（23.1%）に 6 件であった。JTT-751 投与群合計（250，500，1000，1500 mg 群の合計）の 93 名における発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」が 49 名（52.7%）に 88 件，「感染症および寄生虫症」が 18 名（19.4%）に 22 件であった。クエン酸第一鉄 Na 群の 27 名における発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」が 17 名（63.0%）に 33 件，「感染症および寄生虫症」が 5 名（18.5%）に 6 件であった。いずれの投与群でも「胃腸障害」が最も多く発現した。

表 2.7.6.9-14 有害事象の発現例数及び発現件数（GBB2-1）

有害事象名 (MedDRA/J V.19.0) SOC/PT	投与群																				
	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)			JTT-751 合計 (N = 93)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	18	14	53.8	16	10	45.5	51	20	90.9	26	15	62.5	39	19	76.0	47	20	74.1	132	64	68.8
心臓障害	0	0	0.0	1	1	4.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
上室性不整脈				1	1	4.5													1	1	1.1
胃腸障害	9	8	30.8	11	9	40.9	33	17	77.3	17	9	37.5	27	14	56.0	33	17	63.0	88	49	52.7
下腹部痛				1	1	4.5	1	1	4.5				1	1	4.0				3	3	3.2
上腹部痛							1	1	4.5							1	1	3.7	1	1	1.1
便秘							2	2	9.1	1	1	4.2				3	3	11.1	3	3	3.2
齲歯							1	1	4.5										1	1	1.1
下痢	3	3	11.5	8	7	31.8	13	11	50.0	10	8	33.3	15	10	40.0	12	9	33.3	46	36	38.7
軟便							1	1	4.5				1	1	4.0	1	1	3.7	2	2	2.2
食中毒																1	1	3.7			
胃腸の炎症																1	1	3.7			
悪心	5	5	19.2	2	2	9.1	14	12	54.5	4	4	16.7	7	6	24.0	12	11	40.7	27	24	25.8
口内炎																1	1	3.7			
嘔吐	1	1	3.8							2	2	8.3	3	3	12.0	1	1	3.7	5	5	5.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.0	3	2	7.4	2	2	2.2
胸痛																1	1	3.7			
倦怠感													1	1	4.0	1	1	3.7	1	1	1.1
発熱													1	1	4.0	1	1	3.7	1	1	1.1
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
季節性アレルギー							1	1	4.5										1	1	1.1
感染症および寄生虫症	6	6	23.1	3	3	13.6	10	7	31.8	5	5	20.8	4	3	12.0	6	5	18.5	22	18	19.4
気管支炎										1	1	4.2							1	1	1.1
クラミジア感染							1	1	4.5										1	1	1.1
膀胱炎							1	1	4.5										1	1	1.1
胃腸炎							1	1	4.5				1	1	4.0				2	2	2.2
ウイルス性胃腸炎	1	1	3.8	1	1	4.5													1	1	1.1
陰部ヘルペス				1	1	4.5													1	1	1.1
インフルエンザ							1	1	4.5	1	1	4.2				2	2	7.4	2	2	2.2
喉頭炎	1	1	3.8																		
鼻咽頭炎	4	4	15.4	1	1	4.5	4	3	13.6	2	2	8.3	3	3	12.0	4	4	14.8	10	9	9.7
口腔咽頭淋菌感染							1	1	4.5										1	1	1.1
咽頭炎							1	1	4.5										1	1	1.1
急性腎盂腎炎										1	1	4.2							1	1	1.1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
熱中症							1	1	4.5										1	1	1.1

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-3

（次表に続く）

表 2.7.6.9-14 有害事象の発現例数及び発現件数（GBB2-1）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.19.0）SOC/PT	投与群																				
	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）			JTT-751 合計（N = 93）		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	18	14	53.8	16	10	45.5	51	20	90.9	26	15	62.5	39	19	76.0	47	20	74.1	132	64	68.8
臨床検査	1	1	3.8	0	0	0.0	4	3	13.6	1	1	4.2	4	4	16.0	1	1	3.7	9	8	8.6
血中ブドウ糖増加							1	1	4.5										1	1	1.1
血中トリグリセリド増加							1	1	4.5										1	1	1.1
尿中血陽性													3	3	12.0				3	3	3.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							1	1	4.5										1	1	1.1
尿中ブドウ糖陽性							1	1	4.5										1	1	1.1
ヘモグロビン減少	1	1	3.8																		
肝機能検査値上昇										1	1	4.2	1	1	4.0				2	2	2.2
腎機能検査異常																1	1	3.7			
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.0	1	1	3.7	1	1	1.1
背部痛													1	1	4.0	1	1	3.7	1	1	1.1
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	2	2	2.2
頭痛							1	1	4.5										1	1	1.1
失神寸前の状態																1	1	3.7			
傾眠							1	1	4.5										1	1	1.1
生殖系および乳房障害	2	2	7.7	1	1	4.5	0	0	0.0	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2
不正子宮出血	2	2	7.7	1	1	4.5				1	1	4.2							2	2	2.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.2	1	1	4.0	2	2	7.4	2	2	2.2
喘息													1	1	4.0				1	1	1.1
鼻漏																1	1	3.7			
上気道の炎症										1	1	4.2				1	1	3.7	1	1	1.1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1
皮膚嚢腫										1	1	4.2							1	1	1.1

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-3

2.7.6.9.5.2.3 比較的頻度の高い有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2 名以上）を表 2.7.6.9-15 に示した。

プラセボ群で 5%以上に発現した有害事象は，下痢 3 名（11.5%），悪心 5 名（19.2%），鼻咽頭炎 4 名（15.4%），不正子宮出血 2 名（7.7%）であった。

JTT-751 投与群合計の 93 名で 5%以上に発現した有害事象は，下痢 36 名（38.7%），悪心 24 名（25.8%），鼻咽頭炎 9 名（9.7%），嘔吐 5 名（5.4%）であり，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。

JTT-751 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。

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 11 名（40.7%），下痢 9 名（33.3%），鼻咽頭炎 4 名（14.8%），便秘 3 名（11.1%），インフルエンザ 2 名（7.4%）であり，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，悪心，便秘及びインフルエンザであった。

表 2.7.6.9-15 発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で2名以上）（GBB2-1）

有害事象名 (MedDRA/JV.19.0) PT	投与群													
	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)		JTT-751 合計 (N=93)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
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	0.0	0	0.0	2	8.3	3	12.0	1	3.7	5	5.4
尿中血陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	12.0	0	0.0	3	3.2
便秘	0	0.0	0	0.0	2	9.1	1	4.2	0	0.0	3	11.1	3	3.2
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	4.2	0	0.0	2	7.4	2	2.2
不正子宮出血	2	7.7	1	4.5	0	0.0	1	4.2	0	0.0	0	0.0	2	2.2

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-5

2.7.6.9.5.2.4 有害事象の重症度

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有害事象は，プラセボ群でウイルス性胃腸炎及びヘモグロビン減少がそれぞれ1名に1件，250 mg群でウイルス性胃腸炎が1名に1件，500 mg群で上腹部痛及び下痢がそれぞれ1名に1件，1000 mg群で鼻咽頭炎及び急性腎盂腎炎がそれぞれ1名に1件，1500 mg群で胃腸炎が1名に1件，クエン酸第一鉄Na群で胃腸の炎症及びインフルエンザが1名にそれぞれ1件認められた。

軽度と判定された有害事象は，プラセボ群で12名に16件，JTT-751投与群合計で58名に126件，クエン酸第一鉄Na群で19名に45件認められ，本治験で発現した有害事象の多くが軽度であった。

2.7.6.9.5.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.9-16 示した。

副作用は，プラセボ群で26名中4名（15.4%）に4件，250 mg群で22名中5名（22.7%）に6件，500 mg群で22名中13名（59.1%）に18件，1000 mg群で24名中7名（29.2%）に9件，1500 mg群で25名中13名（52.0%）に19件発現した。クエン酸第一鉄Na群では27名中13名（48.1%）に23件発現した。

いずれの投与群でも，SOC別の副作用は「胃腸障害」が最も多く発現した。

JTT-751投与群合計の93名で2%以上に発現した副作用は，下痢20名(21.5%)，悪心18名(19.4%)，嘔吐3名（3.2%），便秘3名（3.2%），尿中血陽性2名（2.2%），下腹部痛2名（2.2%）であった。プラセボ群よりも5ポイント以上発現率が高かった副作用は下痢及び悪心であった。JTT-751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。

クエン酸第一鉄 Na 群で 2%以上に発現した副作用は，悪心 10 名（37.0%），下痢 8 名（29.6%），便秘 3 名（11.1%），嘔吐 1 名（3.7%），上腹部痛 1 名（3.7%）であった。プラセボ群よりも 5 ポイント以上発現率が高かった副作用は，下痢，悪心及び便秘であった。

高度と判定された副作用は，認められなかった。中等度の副作用は，500 mg 群で上腹部痛及び下痢がそれぞれ 1 名に認められた。本治験で発現した副作用の多くが軽度であった。

表 2.7.6.9-16　副作用の発現例数及び発現件数（GBB2-1）

副作用名（MedDRA/J V.19.0）SOC/PT	投与群																				
	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）			JTT-751 合計（N = 93）		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	4	4	15.4	6	5	22.7	18	13	59.1	9	7	29.2	19	13	52.0	23	13	48.1	52	38	40.9
胃腸障害	3	3	11.5	6	5	22.7	17	12	54.5	9	7	29.2	16	11	44.0	23	13	48.1	48	35	37.6
下腹部痛							1	1	4.5				1	1	4.0				2	2	2.2
上腹部痛							1	1	4.5							1	1	3.7	1	1	1.1
便秘							2	2	9.1	1	1	4.2				3	3	11.1	3	3	3.2
下痢	1	1	3.8	5	5	22.7	5	5	22.7	4	4	16.7	6	6	24.0	8	8	29.6	20	20	21.5
軟便													1	1	4.0				1	1	1.1
悪心	2	2	7.7	1	1	4.5	8	8	36.4	3	3	12.5	6	6	24.0	10	10	37.0	18	18	19.4
嘔吐										1	1	4.2	2	2	8.0	1	1	3.7	3	3	3.2
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.5	0	0	0.0	3	3	12.0	0	0	0.0	4	4	4.3
尿中血陽性													2	2	8.0				2	2	2.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							1	1	4.5										1	1	1.1
肝機能検査値上昇													1	1	4.0				1	1	1.1
生殖系および乳房障害	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	1	1	3.8																		

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-6

2.7.6.9.5.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止あるいは投与終了後の観察中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。

他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.9-17 に示した。他の重要な有害事象は，500 mg 群で 1 名に下痢及び悪心が 1 件ずつ認められ，いずれも副作用と判断された。

表 2.7.6.9-17　他の重要な有害事象一覧表（GBB2-1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名（MedDRA/J V.19.0）PT	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：CTD5.3.5.1-1 表 12-13

2.7.6.9.5.3 臨床検査値

2.7.6.9.5.3.1 臨床検査異常値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」を用いて定義した臨床検査異常値の発現例数を表 2.7.6.9-18 に示した。

JTT-751 のいずれかの投与群で 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 5 名（22.7%），500 mg 群で尿潜血増加が 6 名（27.3%），1000 mg 群で γ-GTP 増加が 2 名（8.3%），尿潜血増加が 3 名（12.5%），1500 mg 群で CRP 定量増加，中性脂肪増加が各 2 名（8.0%），尿潜血増加が 5 名（20.0%）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 7 名（26.9%）であった。

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，尿潜血増加が 9 名（33.3%）であった。

尿潜血増加はいずれの投与群で最も多く認められ，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 JTT-751 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。

表 2.7.6.9-18　臨床検査異常値の発現例数（GBB2-1）

項目	方向	投与群											
		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)	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
白血球数	増加	0		0		1	4.5	0		0		0	
白血球分画 リンパ球	減少	0		1	4.5	1	4.5	0		0		1	3.7
白血球分画 単球	増加	0		1	4.5	0		0		0		0	
白血球分画 好酸球	増加	0		0		1	4.5	0		0		1	3.7
血小板数	増加	0		0		0		1	4.2	0		0	
総ビリルビン	増加	0		0		0		0		0		1	3.7
直接ビリルビン	増加	0		0		0		0		0		1	3.7
γ-GTP	増加	1	3.8	0		1	4.5	2	8.3	1	4.0	1	3.7
無機リン	減少	1	3.8	0		0		0		1	4.0	0	
CRP 定量	増加	0		0		1	4.5	1	4.2	2	8.0	1	3.7
中性脂肪	増加	0		0		1	4.5	0		2	8.0	1	3.7
尿蛋白定性	増加	1	3.8	0		1	4.5	0		0		1	3.7
尿糖定性	増加	0		0		1	4.5	0		0		0	
尿潜血	増加	7	26.9	5	22.7	6	27.3	3	12.5	5	20.0	9	33.3

網掛けはいずれかの投与群で 5%以上の発現率を示した項目
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-14

2.7.6.9.5.3.2 臨床検査値の推移

血液学的検査値，血液生化学的検査値，血液凝固系検査値及び尿検査値の推移に，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。

なお，JTT-751はリオナ錠250 mgとして，CKD患者の高リン血症治療薬として承認販売されている。鉄欠乏性貧血患者に対するJTT-751の血清リンへの影響を確認した結果，JTT-751のいずれの投与群でも血清リンに明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.9.5.4 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数を表 2.7.6.9-19に示した。

JTT-751 の投与量の増加に伴い異常値の発現頻度が増加したバイタルサイン項目は認められなかった。

バイタルサイン項目の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.9-19 バイタルサイン異常値の発現例数（GBB2-1）

項目	方向	投与群											
		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)	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
収縮期血圧	低下	0		0		0		0		0		1	3.7
拡張期血圧	低下	0		1	4.5	2	9.1	0		0		0	
体温	低下	1	3.8	1	4.5	0		3	12.5	1	4.0	1	3.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-15

2.7.6.9.5.5 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.9.6 考察と全般的結論

鉄欠乏性貧血患者にJTT-751を7週間投与した場合，JTT-751 250 mg以上の投与群でプラセボ群に対してEOTのHb値の変化量が有意に大きく，投与量の増加に伴うHb値の上昇が認められた。また，JTT-751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。主な有害事象及び副作用は下痢，悪心を中心とした胃腸障害であった。JTT-751 1500 mg/日までの安全性について，臨床使用上の問題は認められなかった。

以上の有効性及び安全性成績の結果，鉄欠乏性貧血患者に対するJTT-751の臨床的有用性が期待された。

2.7.6.10 第 III 相臨床試験　比較試験［GBB4-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-2）

2.7.6.10.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTT-751 第 III 相臨床試験　－鉄欠乏性貧血患者を対象とした JTT-751 のクエン酸第一鉄ナトリウムとの比較試験－

2) 治験の目的

鉄欠乏性貧血患者を対象として，JTT-751 の有効性及び安全性を，クエン酸第一鉄ナトリウムを対照としたランダム割付二重盲検群間比較試験法により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　計 50 施設

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2019 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，実薬対照，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：合計 480 名

500 mg 群，1000 mg 群：各 160 名

クエン酸第一鉄 Na 群：160 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：合計 518 名

500 mg 群 174 名，1000 mg 群 172 名，クエン酸第一鉄 Na 群 172 名，

Modified Intention-to-treat（mITT）：合計 517 名

500 mg 群 174 名，1000 mg 群 172 名，クエン酸第一鉄 Na 群 171 名

PPS：合計 507 名

500 mg 群 173 名，1000 mg 群 169 名，クエン酸第一鉄 Na 群 165 名

7) 対象被験者

鉄欠乏性貧血患者

8) 主な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visit の最初の検査を実施する前に治験参加予定者より文書で同意を取得した。以下の基準を満たす患者を対象とした。

(1) 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
(2) Scr Visit 及び Week 0 の Hb 値（治験実施医療機関で測定）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
(3) 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

【主な除外基準】

(1) 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 MCV が 85 fL 以上など）
(2) Scr Visit の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の患者
(3) 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 24 日以下又は 39 日以上の患者
(4) 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
(5) 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
(6) 発作性夜間血色素尿症を合併する患者
(7) 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者
(8) 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
(9) 女性患者の場合，妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit の妊娠検査又は Week 0 の問診で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）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。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

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

治験薬（開発コード）	JTT-751		クエン酸第一鉄ナトリウム
投与群	JTT-751 500 mg 群	JTT-751 1000 mg 群	クエン酸第一鉄 Na 群
1 日投与量*	500 mg	1000 mg	100 mg
朝食直後	500 mg	500 mg	プラセボ
朝食後	プラセボ	プラセボ	100 mg
夕食直後	プラセボ	500 mg	プラセボ
投与方法	JTT-751 錠 250 mg 又は JTT-751 錠プラセボ 1 日 2 回，食直後（原則として，朝夕食直後），経口投与，1 回 2 錠 クエン酸第一鉄 Na 錠 50 mg 又はクエン酸第一鉄 Na 錠プラセボ 1 日 1 回，食後（原則として，朝食後），経口投与，1 回 2 錠		
使用製剤（ロット番号）	JTT-751 錠 250 mg（[redacted]） JTT-751 錠プラセボ（[redacted]） クエン酸第一鉄 Na 錠プラセボ（[redacted]）	JTT-751 錠 250 mg（[redacted]） クエン酸第一鉄 Na 錠プラセボ（[redacted]）	クエン酸第一鉄 Na 錠 50 mg（[redacted]） JTT-751 錠プラセボ（[redacted]）

*：JTT-751 群はクエン酸第二鉄として，クエン酸第一鉄 Na 群は鉄としての投与量を記載

10) 投与期間

7 週間

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期		治療期			
Visit 名称	Scr Visit	Week 0*7	…	Week 3*9,10	…	Week 7*9,10 又は 中止時検査*11
投与開始後（週）	−4	0		3		7
基準日（Day）	−29	−1		21		49
許容範囲（Day）	−36〜−15	−		17～25		42～56
文書同意取得*1	●					
登録センター連絡	●（仮登録）	●（本登録）				
適格性確認	●	●				
被験者背景	●					
妊娠検査*2	●					
Hb 値の院内測定	●	●				
治験薬投与*3,4			←	→		
薬剤及び療法の調査	←					→
有効性の調査						
赤血球関連検査，鉄関連検査	●*6	●		●*6		●
安全性の調査						
有害事象の調査			←			→
自覚症状*5，他覚所見	←					→
血圧，脈拍数，体温	●	●		●		●
体重		●				●
標準 12 誘導心電図		●*8				●
血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固系検査	●	●		●		●
その他の調査						
服薬状況			←	→		
月経状況	←					→

*1：Scr Visit の調査実施前までに被験者の同意を得なければならない。
*2：男性及び Scr Visit で閉経（別の医学的理由を伴わず，最終月経開始から起算して 52 週間以上月経がないこと等）が問診により確認された女性は，妊娠検査を実施しなくてもよい。
*3：本登録後，症例登録センターから連絡を受けた薬剤番号に従い，治験薬を処方する。
*4：Week 3 の規定来院日は治験薬を服用しない。
*5：消化器症状（悪心，嘔吐及び下痢）については，被験者日誌を用いて確認する。
*6：Hepcidin-25 及び sTfR は測定しない。
*7：閉経前女性の場合，月経 6 日目（±2 日）に来院する。
*8：Week 0 の前 7 日以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*9：可能な限り，Week 0 と同じ時間帯に来院する。
*10：閉経前女性の場合，月経開始予定日前に来院する。
*11：中止日を起点に原則として 7 日以内に，中止時検査を実施する。

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

【主要評価項目】

Week 7 の Baseline からの Hb 値の変化量

【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

*:被験者の性別及び同意取得時の満年齢に応じて, Hb 値の目標値を下記のとおり設定した。

20 歳以上 80 歳未満の男性：13.0 g/dL 以上

20 歳以上 80 歳未満の女性：12.0 g/dL 以上

80 歳以上の男性及び女性：11.0 g/dL 以上

【副次評価項目】

- 各観察日の赤血球関連検査値及び Baseline からの変化量
- 各観察日の鉄関連検査値及び Baseline からの変化量
- 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

(2) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用
- バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，臨床検査

2.7.6.10.2 統計及び解析手法

2.7.6.10.2.1 有効性評価項目

2.7.6.10.2.1.1 解析対象集団

mITT を主たる解析対象集団とし，治験実施計画書に適合した解析対象集団 PPS に対する解析も実施した。mITT 及び PPS の定義は以下のとおりとした。

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

2.7.6.10.2.1.2 主要評価項目

(1) 主要解析

mITT を解析対象集団として Mixed Models for Repeated Measure（MMRM）を行い，Week 7 でのクエン酸第一鉄 Na 群と各 JTT-751 群の Hb 値の変化量の差の最小二乗平均値及び 95% CI を算出した。モデルの推定法には制限付き最尤推定法を，自由度の近似法には SAS オプションとして Satterthwaite を用いた。共分散構造は Unstructured を仮定した。推定値が収束しない場合は，Heterogeneous Toeplitz，Heterogeneous Compound Symmetry の順に仮定を変更して解析を行った。

算出された最小二乗平均値の投与群間差（JTT-751 群 － クエン酸第一鉄 Na 群）の 95% CI の下限が−1.00 g/dL を上回る場合，クエン酸第一鉄 Na 群に対する JTT-751 群の非劣性が検証されたと判断することとした。

ただし，以下の固定順序法に従い，クエン酸第一鉄 Na 群に対する JTT-751 1000 mg 群の非劣性が検証された場合のみ，JTT-751 500 mg 群の非劣性を確認することとした。

・Step 1

−仮説

帰無仮説：JTT-751 1000 mg 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_H）は，クエン酸第一鉄 Na 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_R）より，非劣性マージン $\Delta = 1.00$ 以上劣る

$H_0 : \mu_H \leq \mu_R - \Delta$

対立仮説：JTT-751 1000 mg 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_H）は，クエン酸第一鉄 Na 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_R）より，非劣性マージン $\Delta = 1.00$ 以上劣らない

$H_1 : \mu_H > \mu_R - \Delta$

・Step 2

−仮説

帰無仮説：JTT-751 500 mg 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_L）は，クエン酸第一鉄 Na 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_R）より，非劣性マージン $\Delta = 1.00$ 以上劣る

$H_0 : \mu_L \leq \mu_R - \Delta$

対立仮説：JTT-751 500 mg 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_L）は，クエン酸第一鉄 Na 群の Hb 値の変化量の平均値（μ_R）より，非劣性マージン $\Delta = 1.00$ 以上劣らない

$H_1 : \mu_L > \mu_R - \Delta$

・モデル

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

(2) 補足的解析

各仮説解析対象集団を PPS とし，「(1) 主要解析」と同様の解析を行った。

2.7.6.10.2.1.3 重要な副次評価項目

(1) Logistic 回帰分析

解析対象集団を mITT とした。欠測メカニズムに Missing at Random（MAR）を仮定した Multiple Imputation（MI）を用いて欠測値を補完後（補完回数 100 回），各補完データに対して Logistic 回帰分析を行い，クエン酸第一鉄 Na 群に対する各 JTT-751 群の対数オッズ比及びその標準誤差を算出した。得られた各対数オッズ比及びその標準誤差を Rubin の方法により統合した。統合により得られた対数オッズ比及びその標準誤差を用いて，オッズ比及びその 95% CI を算出した。

また，JTT-751 500 mg 群に対する JTT-751 1000 mg 群のオッズ比及び 95% CI も同様に算出し，グラフを作成した。

・モデル

応答変数：Week 7 又は Week 3 での 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

(2) 度数集計

解析対象集団を mITT とした。欠測メカニズムに MAR を仮定した MI を用いて欠測を補完後（補完回数 100 回），各補完データに対して投与群別に到達例数，累積到達率及び標準誤差を算出した。得られた各到達例数，累積到達率及び標準誤差を Rubin の方法により統合した。統合により得られた標準誤差を用いて 95% CI を算出した。

(3) 補足的解析

解析対象集団を PPS とし，（1），（2）と同様の解析を行った。

2.7.6.10.2.1.4 副次評価項目

解析対象集団を mITT とし，副次評価項目(1)から(3)に対して，以下の解析を行った。

(1) Baseline 及び各解析 Visit の赤血球関連検査値及び Baseline からの変化量

- 記述統計量を算出した。また，実測値について推移図を作成した。なお，Hb 値の変化量について推移図を作成した。

(2) Baseline 及び各解析 Visit の鉄関連検査値及び Baseline からの変化量

- 記述統計量を算出した。また，実測値について推移図を作成した。

(3) 各解析 Visit 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

- 度数集計を行った。

2.7.6.10.2.2 安全性評価項目

2.7.6.10.2.2.1 解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が 1 回以上実施された症例を，安全性解析対象集団と

した。

2.7.6.10.2.2.2 解析手法

(1) 有害事象及び副作用

試験治療下で発現した有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

有害事象名を「MedDRA/J V. 21.0」読替え後の PT と SOC を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を主な指標として安全性の評価を行った。

有害事象の因果関係は，2 段階（関連あり，関連なし）に分類し，因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。

また，「悪心」，「嘔吐」及び「悪心又は嘔吐」の発現例数及び発現率，累積発現率，中止率，継続期間（「嘔吐」を除く）並びに重症度別の発現例数及び発現率を算出した。

- 発現例数及び発現率：投与群別に発現例数及び発現率算出し，クエン酸第一鉄 Na 群と各 JTT-751 群の発現率の差及びその 95% CI を算出し，Fisher's exact test を行った。
- 累積発現率：初発の「悪心」，「嘔吐」及び「悪心又は嘔吐」をイベントとし，一般化 Wilcoxon 検定を行うとともに Kaplan-Meier 曲線を作成し，クエン酸第一鉄 Na 群に対する各 JTT-751 群の Kaplan-Meier 曲線に差があるかを検討した。
- 中止率：投与群別に中止例数及び中止率を算出した。
- 継続期間：投与群別に継続期間を算出し，記述統計量を算出した。クエン酸第一鉄 Na 群と各 JTT-751 群の群間差について t 検定を行った。
- 重症度別の発現例数及び発現率：投与群及び重症度別に発現例数及び発現率を算出し，クエン酸第一鉄 Na 群と各 JTT-751 群の発現率の差及びその 95% CI を算出した。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図

計量値は記述統計量を算出し，計数値は分類値を度数集計した。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触する異常値について，投与群別に発現例数（発現率）を算出した。

2.7.6.10.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示した。500 mg 群 174 名，1000 mg 群 172 名，クエン酸第一鉄 Na 群 172 名の計 518 名に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後の中止被験者数は 500 mg 群 1 名，1000 mg 群 4 名，クエン酸第一鉄 Na 群 5 名の計 10 名であった。なお，クエン酸第一鉄 Na 群の 5 名のうち，1 名で被験者の故意による重複登録が判明し，対象として不適切なため，治験を中止した。

7 週間の治験薬投与を完了した被験者数は，500 mg 群 173 名，1000 mg 群 168 名，クエン酸第一鉄 Na 群 167 名であった。

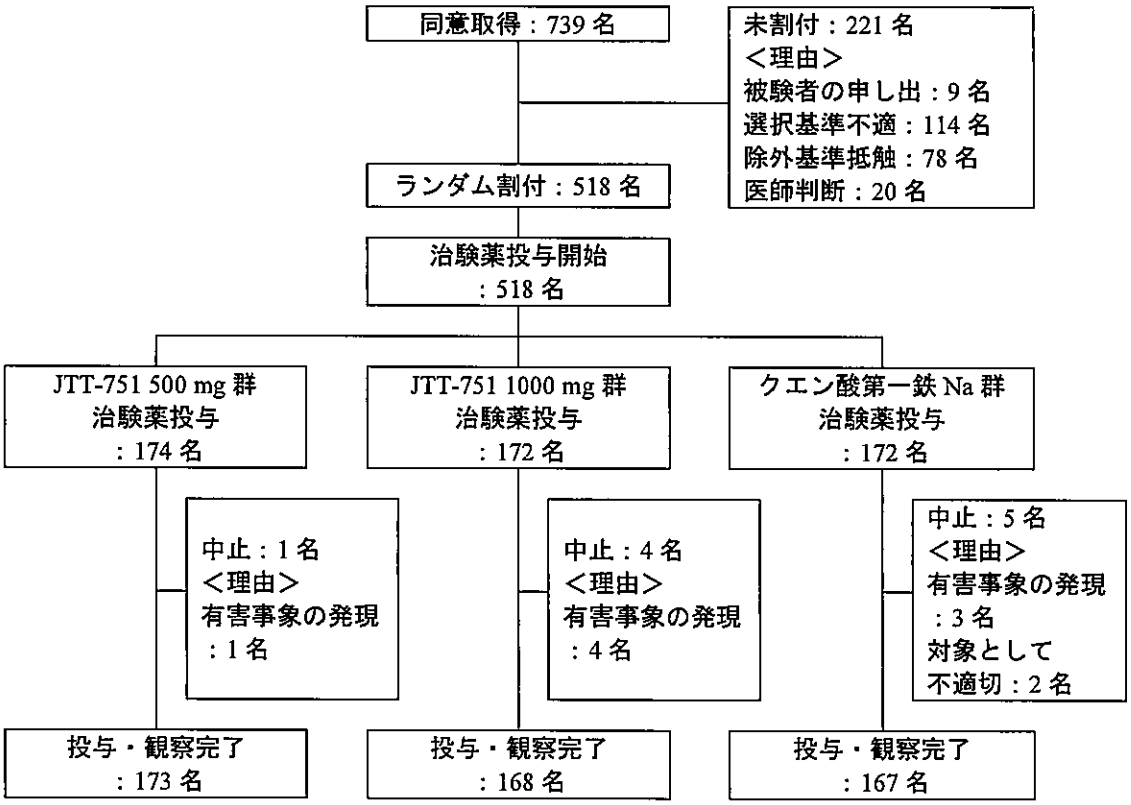


図 2.7.6.10-1　　被験者の内訳（GBB4-1）

注釈：クエン酸第一鉄 Na 群の中止（理由：対象として不適切）1 名は重複登録である。他方の登録は割付前脱落であり，同意取得例数及び未割り付け例数には含まれていない。
Source：CTD5.3.5.1-2 図 10-1

2.7.6.10.4 有効性の評価

2.7.6.10.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（GBB4-1）

投与群	治験薬投与開始被験者数	mITT		PPS	
		採用	不採用	採用	不採用
JTT-751 500 mg	174	174	0	173	1 〔理由〕 ・服薬率が 75%未満
JTT-751 1000 mg	172	172	0	169	3 〔理由〕 ・服薬率が 75%未満
クエン酸第一鉄 Na	172	171	1 〔理由〕 ・被験者の故意による重複登録 ・治験薬服用を確認できない	165	7 〔理由〕† ・服薬率が 75%未満 ・検査の不足（適格性の判定不能） ・併用制限薬（経血量に明らかな影響を及ぼす薬剤）の休薬 ・被験者の故意による重複登録 ・治験薬服用を確認できない
合計	518	517	1	507	11

例数
†重複あり
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-1

2.7.6.10.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.10.4.2.1 被験者背景

mITT の被験者背景を表 2.7.6.10-2 に示した。

被験者背景については，両側有意水準 15%程度を目安として投与群間の不均衡を検討した。被験者背景の各項目に，有効性評価を行う上で問題となる偏りは投与群間で認められなかった。

mITT 517 名の年齢の平均値は 40.7 歳であった。また，517 名中 511 名が閉経前の女性であった。

表 2.7.6.10-2　　被験者背景（GBB4-1）

項目（単位）		JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)	合計 (N = 517)	p 値
年齢† (歳)	Mean	41.1	41.1	40.1	40.7	0.3300 1)
	SD	7.4	7.3	7.2	7.3	
性別	男性	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1.0000 2)
	女性	173 (99.4)	172 (100)	171 (100)	516 (99.8)	
閉経の有無 [女性のみ]	閉経前	172 (99.4)	168 (97.7)	171 (100)	511 (99.0)	0.0921 2)
	閉経後	1 (0.6)	4 (2.3)	0 (0.0)	5 (1.0)	
身長 (cm)	Mean	159.49	159.64	159.88	159.67	0.7779 1)
	SD	5.37	5.27	4.79	5.14	
体重 (kg)	Mean	56.60	55.43	55.22	55.75	0.2978 1)
	SD	9.93	8.60	8.11	8.92	
BMI	Mean	22.27	21.73	21.60	21.87	0.1419 1)
	SD	3.85	3.02	3.01	3.32	
収縮期血圧 (mmHg)	Mean	111.7	109.6	111.1	110.8	0.3618 1)
	SD	16.0	13.1	12.7	14.0	
拡張期血圧 (mmHg)	Mean	66.0	66.2	67.0	66.4	0.6644 1)
	SD	11.7	10.8	10.4	10.9	
脈拍数 (回/min)	Mean	74.3	72.8	73.0	73.4	0.2799 1)
	SD	10.0	9.7	10.0	9.9	
体温 (°C)	Mean	36.45	36.46	36.44	36.45	0.9445 1)
	SD	0.42	0.40	0.38	0.40	
既往歴	有	35 (20.1)	39 (22.7)	35 (20.5)	109 (21.1)	0.8260 2)
	無	139 (79.9)	133 (77.3)	136 (79.5)	408 (78.9)	
合併症	有	115 (66.1)	97 (56.4)	101 (59.1)	313 (60.5)	0.1613 2)
	無	59 (33.9)	75 (43.6)	70 (40.9)	204 (39.5)	

度数集計は例数（%）
1)一元配置分散分析，2) Fisher's exact test
†同意取得時
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-2

表 2.7.6.10-2　　被験者背景（GBB4-1）（続き）

項目（単位）		JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)	合計 (N = 517)	p 値
鉄欠乏性貧血の原疾患‡	子宮筋腫	50 (28.7)	45 (26.2)	41 (24.0)	136 (26.3)	--
	子宮腺筋症	16 (9.2)	18 (10.5)	26 (15.2)	60 (11.6)	
	子宮内膜症	6 (3.4)	6 (3.5)	10 (5.8)	22 (4.3)	
	その他*	58 (33.3)	63 (36.6)	65 (38.0)	186 (36.0)	
	不明	50 (28.7)	50 (29.1)	43 (25.1)	143 (27.7)	
過去の鉄剤投与の有無	有	108 (62.1)	102 (59.3)	108 (63.2)	318 (61.5)	0.7691 1)
	無	66 (37.9)	70 (40.7)	63 (36.8)	199 (38.5)	
過去の鉄剤投与の投与方法‡	経口	101 (58.0)	99 (57.6)	105 (61.4)	305 (59.0)	--
	静注	17 (9.8)	18 (10.5)	19 (11.1)	54 (10.4)	

度数集計は例数（%）
1) Fisher's exact test
‡重複あり
*鉄欠乏性貧血の原疾患「その他」186 名の内訳：子宮内膜ポリープ 3 名，双角子宮 1 名，偏食 1 名，月経過多 182 名（重複あり）
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-2，14.1.2

2.7.6.10.4.2.2 有効性評価項目の Baseline 値

mITT の有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.10-3 に示した。

有効性調査項目の Baseline 値は，治験薬投与開始前かつ Day −1（治験薬投与開始日の前日）に最も近い時点で測定された検査値と定義した。有効性調査項目の Baseline 値について，両側有意水準 15%程度を目安として投与群間の不均衡を検討した結果，有効性評価を行う上で問題となる偏りは認められなかった。

表 2.7.6.10-3　有効性評価項目の Baseline 値（GBB4-1）

項目 (単位)	記述 統計量	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	クエン酸 第一鉄 Na 群 (N = 171)	合計 (N = 517)	p 値
Hb 値 (g/dL)	Mean SD	9.25 0.92	9.24 0.89	9.24 0.87	9.24 0.89	0.9954 1)
	< 8 8 ≤, < 10 10 ≤	14 (8.0) 120 (69.0) 40 (23.0)	18 (10.5) 115 (66.9) 39 (22.7)	18 (10.5) 113 (66.1) 40 (23.4)	50 (9.7) 348 (67.3) 119 (23.0)	0.9316 2)
赤血球数 (10^4/μL)	Mean SD	416.5 39.3	412.1 34.3	409.7 32.9	412.8 35.7	0.2017 1)
ヘマトクリット値（%）	Mean SD	29.54 2.46	29.49 2.42	29.39 2.32	29.47 2.40	0.8465 1)
MCV (fL)	Mean SD	71.3 6.3	71.8 5.6	72.0 5.8	71.7 5.9	0.4937 1)
MCH (pg)	Mean SD	22.33 2.50	22.52 2.27	22.64 2.33	22.50 2.37	0.4784 1)
MCHC (%)	Mean SD	31.27 0.92	31.32 0.91	31.40 0.85	31.33 0.89	0.4281 1)
RDW (%)	Mean SD	18.23 1.90	18.11 1.80	18.17 1.94	18.17 1.88	0.8458 1)
網状赤血球数 (10^4/μL)	Mean SD	5.49 2.03	5.62 2.13	5.27 1.91	5.46 2.03	0.2796 1)
血清鉄 (μg/dL)	Mean SD	19.9 20.7	17.9 9.1	16.9 7.4	18.2 13.8	0.1213 1)
フェリチン (ng/mL)	Mean SD	4.45 3.98	4.22 2.48	4.29 2.96	4.32 3.20	0.7830 1)
TIBC (μg/dL)	Mean SD	436.6 48.6	428.7 44.0	429.8 40.5	431.7 44.6	0.1997 1)
TSAT (%)	Mean SD	4.6 4.7	4.2 2.1	3.9 1.8	4.2 3.2	0.1684 1)
Hepcidin-25 (ng/L)	Mean SD	208.7 301.4	213.1 317.5	364.3 1362.1	261.6 824.8	0.1379 1)
sTfR (nmol/L)	Mean SD	44.75 14.17	46.36 16.31	44.84 18.29	45.32 16.32	0.5899 1)

度数集計は例数（%）
1)一元配置分散分析，2) χ^2 検定
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-3

2.7.6.10.4.3 主要評価項目

2.7.6.10.4.3.1 主要解析及び補足的解析

mITT のクエン酸第一鉄 Na 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）を表 2.7.6.10-4 に示した。

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（JTT-751 群－クエン酸第一鉄 Na 群）は，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）であった。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と判断した。

PPSを解析対象集団とした補足的解析結果もmITTの結果と同様であり，500 mg群及び1000 mg群のクエン酸第一鉄Na群に対する非劣性が検証されたと判断した（「CTD5.3.5.1-2 11.4.1.2項」参照）。

表 2.7.6.10-4　クエン酸第一鉄Na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）

Visit	Step	投与群	例数	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
Week 7	Step 1	JTT-751 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	JTT-751 500 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	--	--

単位（g/dL）
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
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表11-6

2.7.6.10.4.4 重要な副次評価項目

mITTのHb値の目標値への累積到達率のLogistic回帰分析結果を表 2.7.6.10-5，度数集計を表2.7.6.10-6に示した。

クエン酸第一鉄Na群に対する各JTT-751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ではそれぞれ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，Week 3では500 mg群及び1000 mg群で，それぞれ9.3%及び22.8%，Week 7ではそれぞれ51.5%及び79.1%であった。一方，クエン酸第一鉄Na群は，Week 3では16.0%，Week 7では72.1%であった。

いずれの観察日においても，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。

PPSを解析対象集団とした補足的解析結果もmITTでの結果と同様であった（「CTD5.3.5.1-2 11.4.2.3項」参照）。

表 2.7.6.10-5　　Hb 値の目標値への累積到達率の Logistic 回帰分析（GBB4-1）

Visit	項目	JTT-751 500 mg 群 (N = 174) vs. クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172) vs. クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172) vs. JTT-751 500 mg 群 (N = 174)
Week 3	オッズ比 95% CI	0.50 0.32 - 0.76	1.83 1.27 - 2.62	3.69 1.85 - 7.36
Week 7	オッズ比 95% CI	0.46 0.35 - 0.61	1.80 1.33 - 2.43	3.88 2.34 - 6.43

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 値の目標値：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
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-7

表 2.7.6.10-6　　Hb 値の目標値への累積到達率の度数集計（GBB4-1）

Visit	投与群	例数	累積到達率（%）	標準誤差	95% CI
Week 3	JTT-751 500 mg	174	9.3	2.21	4.96 - 13.63
	JTT-751 1000 mg	172	22.8	3.21	16.50 - 29.06
	クエン酸第一鉄 Na	171	16.0	2.83	10.45 - 21.55
Week 7	JTT-751 500 mg	174	51.5	3.80	44.01 - 58.90
	JTT-751 1000 mg	172	79.1	3.28	72.68 - 85.56
	クエン酸第一鉄 Na	171	72.1	3.59	65.02 - 79.11

Hb 値の目標値：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
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-8

2.7.6.10.4.5 副次評価項目

2.7.6.10.4.5.1 各観察日の 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

mITT の Baseline からの Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上の累積達成率の度数集計を表 2.7.6.10-7，Baseline からの Hb 値の改善が 2.0 g/dL 以上の累積達成率の度数集計を表 2.7.6.10-8 にそれぞれ示した。

Hb 値が 1.0 g/dL 以上改善した累積達成率は，Week 3 では JTT-751 500 mg 群及び 1000 mg 群でそれぞれ 75.3%及び 90.1%，Week 7 ではそれぞれ 94.3%及び 93.6%であった。クエン酸第一鉄 Na 群では Week 3 では 87.7%，Week 7 では 95.3%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 JTT-751 500 mg 群及び 1000 mg 群でそれぞれ 27.6%及び 56.4%，Week 7 ではそれぞれ 79.9%及び 89.5%であった。クエン酸第一鉄 Na 群では Week 3 では 46.2%，Week 7 では 87.7%であった。

表 2.7.6.10-7　Baseline からの Hb 値の改善が 1.0 g/dL 以上の累積達成率の度数集計（GBB4-1）

投与群	Week 3 達成例数 (%)	Week 7 達成例数 (%)
JTT-751 500 mg (N = 174)	131 (75.3)	164 (94.3)
JTT-751 1000 mg (N = 172)	155 (90.1)	161 (93.6)
クエン酸第一鉄 Na (N = 171)	150 (87.7)	163 (95.3)

mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-11

表 2.7.6.10-8　Baseline からの Hb 値の改善が 2.0 g/dL 以上の累積達成率の度数集計（GBB4-1）

投与群	Week 3 達成例数 (%)	Week 7 達成例数 (%)
JTT-751 500 mg (N = 174)	48 (27.6)	139 (79.9)
JTT-751 1000 mg (N = 172)	97 (56.4)	154 (89.5)
クエン酸第一鉄 Na (N = 171)	79 (46.2)	150 (87.7)

mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-12

2.7.6.10.4.5.2 Hb 値の推移

mITT の Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.10-9，Hb 値の実測値の推移図を図 2.7.6.10-2，Hb 値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.10-10，Hb 値の変化量の推移図を図 2.7.6.10-3 に示した。

JTT-751 のいずれの投与群でも，投与開始後に Hb 値は経時的に上昇した。クエン酸第一鉄 Na 群でも，投与開始後に Hb 値は経時的に上昇した。

表 2.7.6.10-9　　Hb 値の記述統計量（GBB4-1）

投与群	記述統計量	Scr Visit	Week 0	Baseline	Week 3	Week 7
JTT-751 500 mg	例数	174	174	174	173	173
	Mean ± SD	9.37 ± 0.90	9.25 ± 0.92	9.25 ± 0.92	10.76 ± 0.84	11.99 ± 0.90
	Median	9.50	9.30	9.30	10.70	12.00
	Min - Max	6.9 - 11.0	7.1 - 11.2	7.1 - 11.2	8.4 - 12.8	8.6 - 14.0
JTT-751 1000 mg	例数	172	172	172	170	168
	Mean ± SD	9.35 ± 0.90	9.24 ± 0.89	9.24 ± 0.89	11.32 ± 0.87	12.55 ± 0.95
	Median	9.40	9.40	9.40	11.40	12.60
	Min - Max	7.0 - 11.6	7.3 - 11.2	7.3 - 11.2	8.3 - 13.4	9.0 - 15.1
クエン酸第一鉄 Na	例数	170	171	171	167	167
	Mean ± SD	9.44 ± 0.91	9.24 ± 0.87	9.24 ± 0.87	11.11 ± 0.82	12.35 ± 0.85
	Median	9.50	9.30	9.30	11.20	12.40
	Min - Max	6.7 - 11.3	6.9 - 11.0	6.9 - 11.0	8.6 - 12.9	9.0 - 14.4

単位（g/dL）
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-9

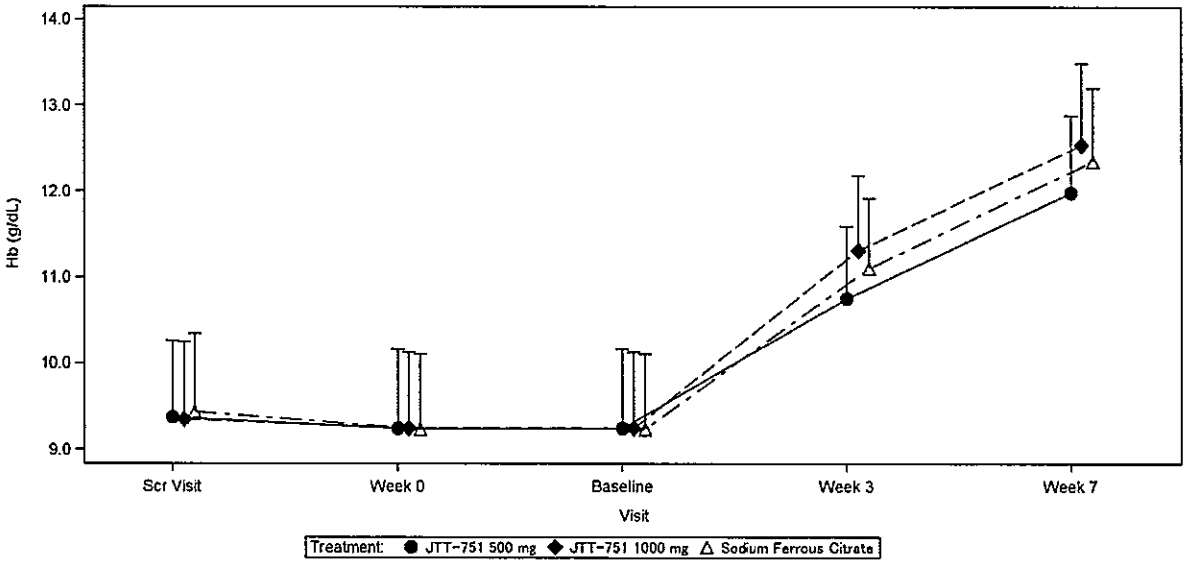


図 2.7.6.10-2　　Hb 値の実測値の推移図（GBB4-1）

平均値＋標準偏差
例数は表 2.7.6.10-9 参照
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-1

表 2.7.6.10-10　Hb 値の変化量の記述統計量（GBB4-1）

投与群	記述統計量	Week 3	Week 7
JTT-751 500 mg	例数	173	173
	Mean ± SD	1.51 ± 0.69	2.75 ± 1.05
	Median	1.50	2.80
	Min - Max	−0.2 - 3.8	−0.7 - 5.4
JTT-751 1000 mg	例数	170	168
	Mean ± SD	2.07 ± 0.86	3.29 ± 1.16
	Median	2.10	3.30
	Min - Max	−0.4 - 4.5	−0.5 - 6.4
クエン酸第一鉄 Na	例数	167	167
	Mean ± SD	1.87 ± 0.73	3.12 ± 1.04
	Median	1.90	3.20
	Min - Max	−0.2 - 3.7	−0.3 - 5.5

単位（g/dL）
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-10

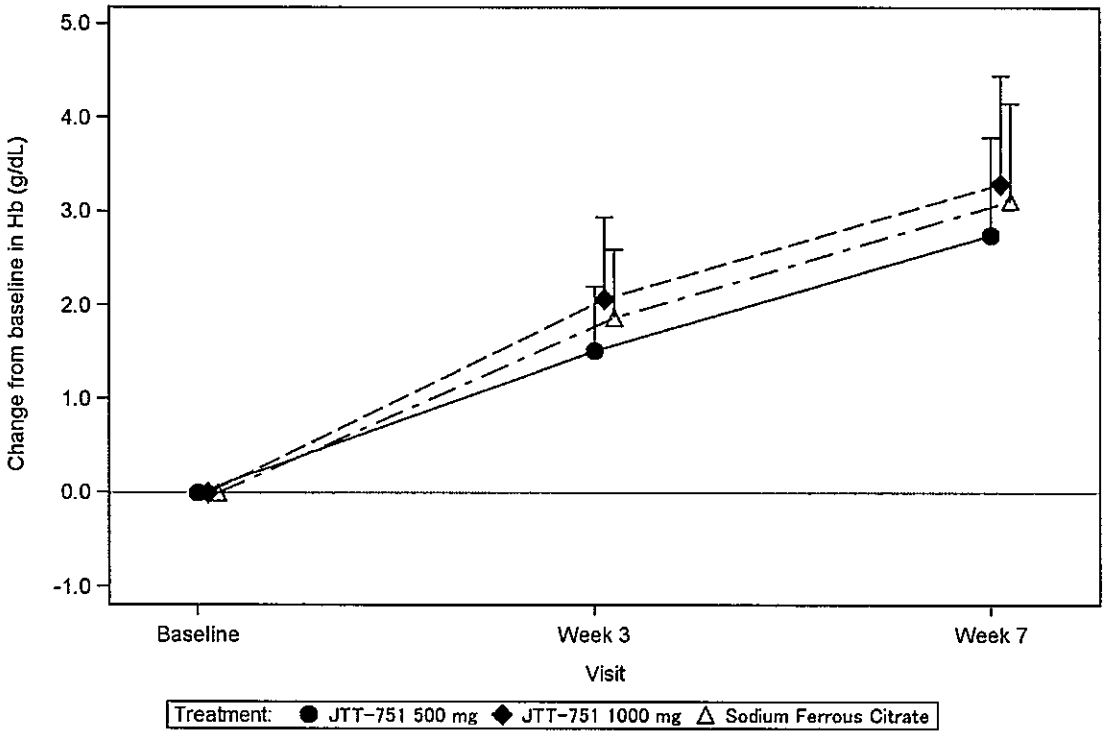


図 2.7.6.10-3　Hb 値の変化量の推移図（GBB4-1）

平均値＋標準偏差
例数は表 2.7.6.10-10 参照
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 図 11-2

2.7.6.10.4.5.3 赤血球関連検査値の推移

Hb 値の推移については「2.7.6.10.4.5.2 Hb 値の推移」に記載した。

治験薬投与開始後，赤血球数，ヘマトクリット値，MCV，MCH 及び MCHC は，JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも経時的に増加した。RDW は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも増加した。網状赤血球数は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも Week 3 をピークに増加した（「CTD5.3.5.1-2　11.4.3.3 項」参照）。

2.7.6.10.4.5.4 鉄関連検査値の推移

(1) 血清鉄

mITT の血清鉄の記述統計量を表 2.7.6.10-11 に示した。

血清鉄の変化量の平均値は，Week 3 では JTT-751 500 mg 群及び 1000 mg 群でそれぞれ 21.5 μg/dL 及び 58.3 μg/dL，Week 7 ではそれぞれ 33.7 μg/dL 及び 61.1 μg/dL であった。クエン酸第一鉄 Na 群は Week 3 では 34.9 μg/dL，Week 7 では 48.1 μg/dL であった。

JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも投与開始後に血清鉄は上昇した。

表 2.7.6.10-11　血清鉄の記述統計量（GBB4-1）

投与群	記述統計量	Scr Visit	Week 0	Baseline	Week 3	Week 7
JTT-751 500 mg	例数	173	174	174	173	173
	Mean ± SD	16.7 ± 8.3	19.9 ± 20.7	19.9 ± 20.7	41.3 ± 25.2	53.5 ± 31.4
	Median	15.0	16.0	16.0	34.0	48.0
	Min - Max	7 - 81	7 - 241	7 - 241	12 - 167	10 - 255
JTT-751 1000 mg	例数	172	172	172	169	167
	Mean ± SD	18.9 ± 14.5	17.9 ± 9.1	17.9 ± 9.1	76.1 ± 51.4	79.1 ± 44.0
	Median	16.0	15.5	15.5	59.0	69.0
	Min - Max	6 - 169	8 - 63	8 - 63	16 - 318	12 - 323
クエン酸第一鉄 Na	例数	170	171	171	167	167
	Mean ± SD	19.9 ± 27.8	16.9 ± 7.4	16.9 ± 7.4	51.8 ± 24.1	65.0 ± 40.9
	Median	15.5	15.0	15.0	45.0	55.0
	Min - Max	6 - 363	7 - 51	7 - 51	14 - 148	13 - 375

単位（μg/dL）
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-13

(2) フェリチン

mITT のフェリチンの記述統計量を表 2.7.6.10-12 に示した。

フェリチンの変化量の平均値は，Week 3 では JTT-751 500 mg 群及び 1000 mg 群でそれぞれ 16.01 ng/mL 及び 26.57 ng/mL，Week 7 ではそれぞれ 16.42 ng/mL 及び 20.82 ng/mL であった。クエン酸第一鉄 Na 群は，Week 3 では 30.76 ng/mL，Week 7 では 24.68 ng/mL であった。

JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも投与開始後にフェリチンは上昇した。

表 2.7.6.10-12　フェリチンの記述統計量（GBB4-1）

投与群	記述統計量	Scr Visit	Week 0	Baseline	Week 3	Week 7
JTT-751 500 mg	例数	174	174	174	173	173
	Mean ± SD	4.27 ± 2.55	4.45 ± 3.98	4.45 ± 3.98	20.46 ± 12.38	20.86 ± 11.69
	Median	3.70	3.70	3.70	17.90	18.70
	Min - Max	1.0 - 25.2	1.1 - 40.9	1.1 - 40.9	4.1 - 85.1	1.5 - 96.1
JTT-751 1000 mg	例数	172	171	172	169	168
	Mean ± SD	4.32 ± 2.82	4.24 ± 2.48	4.22 ± 2.48	30.66 ± 17.24	25.02 ± 12.59
	Median	3.70	3.70	3.70	26.30	23.70
	Min - Max	1.1 - 24.1	1.0 - 19.9	1.0 - 19.9	4.6 - 93.4	3.0 - 116.0
クエン酸第一鉄 Na	例数	170	171	171	167	167
	Mean ± SD	4.14 ± 1.86	4.29 ± 2.96	4.29 ± 2.96	35.05 ± 17.30	28.97 ± 21.10
	Median	3.70	3.60	3.60	32.50	25.40
	Min - Max	1.1 - 14.5	1.1 - 23.2	1.1 - 23.2	3.1 - 105.0	2.5 - 248.0

単位（ng/mL）
mITT
Source：CTD5.3.5.1-2 表 11-15

(3) TIBC，TSAT，Hepcidin-25，sTfR

治験薬投与開始後，TIBC は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも経時的に低下した。TSAT は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも経時的に上昇した。Hepcidin-25 は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも上昇した。sTfR は JTT-751 のいずれの投与群並びにクエン酸第一鉄 Na 群でも低下した（「CTD5.3.5.1-2 11.4.3.4.3，11.4.3.4.4，11.4.3.4.5，11.4.3.4.6 項」参照）。

2.7.6.10.5 安全性の評価

2.7.6.10.5.1 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

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期間を表 2.7.6.10-13 に示した。

各群にランダムに割り付けられた 518 名のうち，クエン酸第一鉄 Na 群の 1 名に被験者の故意による重複登録が発生した。当該被験者は治験薬を服用したことが確認できないことから，治験実施計画書の規定に従い安全性解析対象集団から除外した。治験薬が投与された 500 mg 群 174 名，1000 mg 群 172 名，クエン酸第一鉄 Na 群 171 名の計 517 名を安全性解析対象集団として採用した。

表 2.7.6.10-13　治験薬が投与された被験者数及び期間（GBB4-1）

投与群	例数	曝露期間						
		≦21 日		22 日≦～≦49 日		49 日＜		平均曝露期間（日）
		例数	%	例数	%	例数	%	
JTT-751 500 mg	174	1	0.6	167	96.0	6	3.4	41.6
JTT-751 1000 mg	172	4	2.3	164	95.3	4	2.3	41.4
クエン酸第一鉄 Na	171	4	2.3	165	96.5	2	1.2	40.8

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-1

2.7.6.10.5.2 有害事象

2.7.6.10.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.10-14 に示した。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は，500 mg 群で 174 名中 1 名（0.6%），1000 mg 群で 172 名中 1 名（0.6%），クエン酸第一鉄 Na 群で 171 名中 1 名（0.6%）に認められた。そのうち，重篤な副作用は，500 mg 群で 174 名中 1 名（0.6%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は，500 mg 群で 174 名中 1 名（0.6%），1000 mg 群で 172 名中 4 名（2.3%），クエン酸第一鉄 Na 群で 171 名中 2 名（1.2%）に認められた。

有害事象は，500 mg 群で 174 名中 85 名（48.9%），1000 mg 群で 172 名中 84 名（48.8%），クエン酸第一鉄 Na 群で 171 名中 109 名（63.7%）に発現した。高度と判定された有害事象は認められなかった。

副作用は，500 mg 群で 174 名中 52 名（29.9%），1000 mg 群で 172 名中 50 名（29.1%），クエン酸第一鉄 Na 群で 171 名中 72 名（42.1%）に発現した。

表 2.7.6.10-14　有害事象の要約（GBB4-1）

項目	JTT-751				クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)		JTT-751 群合計 (N = 346)	
	500 mg 群 (N = 174)		1000 mg 群 (N = 172)					
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	85	48.9	84	48.8	109	63.7	169	48.8
高度な有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用	52	29.9	50	29.1	72	42.1	102	29.5
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	1	0.6	1	0.6	1	0.6	2	0.6
重篤な副作用	1	0.6	0	0.0	0	0.0	1	0.3
有害事象による投与中止*	1	0.6	4	2.3	2	1.2	5	1.4

*：重篤な有害事象を発現した被験者を除く
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-2

2.7.6.10.5.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.10-15 に示した。

有害事象は 500 mg 群で 174 名中 85 名（48.9%）に 163 件，1000 mg 群で 172 名中 84 名（48.8%）に 144 件，クエン酸第一鉄 Na 群で 171 名中 109 名（63.7%）に 242 件発現した。

JTT-751 投与群合計（500 mg 群及び 1000 mg 群の合計）の 346 名における発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」が 121 名（35.0%）に 216 件，「感染症および寄生虫症」が 46 名（13.3%）に 48 件であった。クエン酸第一鉄 Na 群 171 名における発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は，「胃腸障害」が 83 名（48.5%）に 178 件，「感染症および寄生虫症」が 29 名（17.0%）に 31 件であった。いずれの投与群でも「胃腸障害」が最も多く発現した。

有害事象の SOC 別の種類及びその発現頻度に，500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。

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の集計を行ったが，全体の結果と差異は認められなかった（「CTD5.3.5.1-2　14.3.1.3 項」参照）。

表 2.7.6.10-15　有害事象の発現例数及び発現件数（GBB4-1）

有害事象名 (MedDRA/J V.21.0) SOC/PT	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)			JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)			クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)			JTT-751 群合計 (N = 346)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	163	85	48.9	144	84	48.8	242	109	63.7	307	169	48.8
心臓障害	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
心筋梗塞	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
胃腸障害	116	61	35.1	100	60	34.9	178	83	48.5	216	121	35.0
腹部不快感	1	1	0.6	0	0	0.0	4	3	1.8	1	1	0.3
腹部膨満	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.3
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
下腹部痛	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.3
上腹部痛	1	1	0.6	3	2	1.2	1	1	0.6	4	3	0.9
便秘	8	8	4.6	6	6	3.5	0	0	0.0	14	14	4.0
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
下痢	62	42	24.1	63	48	27.9	53	40	23.4	125	90	26.0
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
おくび	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
軟便	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
胃炎	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.3
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
悪心	33	27	15.5	20	18	10.5	79	56	32.7	53	45	13.0
歯痛	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.3
嘔吐	10	9	5.2	2	2	1.2	33	26	15.2	12	11	3.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0
悪寒	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
肝機能異常	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-3

（次表に続く）

表 2.7.6.10-15　有害事象の発現例数及び発現件数（GBB4-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.21.0) SOC/PT	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)			JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)			クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)			JTT-751 群合計 (N = 346)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
感染症および寄生虫症	28	27	15.5	20	19	11.0	31	29	17.0	48	46	13.3
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
感染性腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
胃腸炎	2	2	1.1	1	1	0.6	2	2	1.2	3	3	0.9
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
歯肉炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
麦粒腫	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	0.6
インフルエンザ	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	0.6
上咽頭炎	16	16	9.2	12	12	7.0	19	19	11.1	28	28	8.1
口腔ヘルペス	2	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	2	1	0.3
爪囲炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
咽頭炎	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
歯髄炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
腎盂腎炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
上気道感染	3	3	1.7	3	3	1.7	0	0	0.0	6	6	1.7
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
肋骨骨折	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
臨床検査	2	2	1.1	3	2	1.2	14	12	7.0	5	4	1.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
血中カルシウム減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0
血中リン減少	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
血圧上昇	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.3
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
C-反応性蛋白増加	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	6	6	3.5	0	0	0.0
肝機能検査値上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
脂質異常症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-3

（次表に続く）

表 2.7.6.10-15　有害事象の発現例数及び発現件数（GBB4-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.21.0) SOC/PT	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)			JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)			クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)			JTT-751 群合計 (N = 346)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.6	3	3	1.7	0	0	0.0	4	4	1.2
関節痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
筋骨格硬直	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	0.6
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
神経系障害	2	2	1.1	4	4	2.3	7	5	2.9	6	6	1.7
自律神経失調	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
頭痛	2	2	1.1	2	2	1.2	4	3	1.8	4	4	1.2
片頭痛	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	1.2	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	6	4	2.3	4	4	2.3	7	7	4.1	10	8	2.3
性器出血	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
月経過多	2	1	0.6	2	2	1.2	3	3	1.8	4	3	0.9
不規則月経	1	1	0.6	2	2	1.2	0	0	0.0	3	3	0.9
不正子宮出血	2	2	1.1	0	0	0.0	3	3	1.8	2	2	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	2.3	1	1	0.6	0	0	0.0	5	5	1.4
喘息	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
口腔咽頭痛	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
鼻漏	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
上気道の炎症	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	0.6
皮膚および皮下組織障害	3	3	1.7	6	6	3.5	2	2	1.2	9	9	2.6
ざ瘡	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
接触皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
湿疹	1	1	0.6	2	2	1.2	0	0	0.0	3	3	0.9
嵌入爪	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
神経皮膚炎	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
発疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
温熱蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
血管障害	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
高血圧	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-3

2.7.6.10.5.2.3 比較的頻度の高い有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2 名以上）を表 2.7.6.10-16 に示した。

JTT-751 投与群合計の 346 名で 5%以上に発現した有害事象は，下痢 90 名（26.0%），悪心 45 名（13.0%），上咽頭炎 28 名（8.1%）であった。個々の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 群の 171 名で 5%以上に発現した有害事象は，悪心 56 名（32.7%），下痢 40

名（23.4%），嘔吐 26 名（15.2%），上咽頭炎 19 名（11.1%）であった。

表 2.7.6.10-16　発現頻度順の有害事象発現例数（いずれかの投与群で 2 名以上）（GBB4-1）

有害事象名 (MedDRA/J V.21.0) PT	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)		JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)		クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)		JTT-751 群合計 (N = 346)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
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	0.0	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	0.0	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	0.0	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	0.0	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	0.0	3	1.8	2	0.6
腹部不快感	1	0.6	0	0.0	3	1.8	1	0.3
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0	2	1.2	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	6	3.5	0	0.0
傾眠	0	0.0	0	0.0	2	1.2	0	0.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-4

2.7.6.10.5.2.4 有害事象の重症度

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有害事象は，500 mg 群で 4 名（2.3%）に 4 件，1000 mg 群で 5 名（2.9%）に 9 件，クエン酸第一鉄 Na 群で 8 名（4.7%）に 14 件認められた。その内訳は，500 mg 群で悪心，嘔吐，インフルエンザ及び頭痛が各 1 名（0.6%），1000 mg 群で下痢が 2 名（1.2%），下腹部痛，上腹部痛，悪心，ウイルス性胃腸炎，インフルエンザ，肋骨骨折及び頭痛が各 1 名（0.6%），クエン酸第一鉄 Na 群で嘔吐が 4 名（2.3%），悪心が 3 名（1.8%），齲歯，下痢，腎盂腎炎，頭痛及び傾眠が各 1 名（0.6%）であった。

本治験で発現した有害事象の多くは軽度であった。

2.7.6.10.5.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.10-17 に示した。

副作用は，500 mg 群で 174 名中 52 名（29.9%）に 85 件，1000 mg 群で 172 名中 50 名（29.1%）に 78 件，クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 72 名（42.1%）に 150 件発現した。

JTT-751 投与群合計の 346 名における発現率が 2%以上の SOC 別の副作用は，「胃腸障害」が 97 名（28.0%）に 153 件であった。クエン酸第一鉄 Na 群 171 名における発現率が 2%以上の SOC 別の副作用は，「胃腸障害」が 66 名（38.6%）に 135 件，「臨床検査」が 6 名（3.5%）に 6 件であった。いずれの投与群でも「胃腸障害」が最も多く発現した。

副作用の SOC 別の種類及びその発現頻度に，500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。

JTT-751 投与群合計の 346 名で 2%以上に発現した副作用は，下痢が 67 名（19.4%），悪心が 34 名（9.8%），便秘が 11 名（3.2%）であった。クエン酸第一鉄 Na 群の 171 名で 2%以上に発現した副作用は，悪心が 49 名（28.7%），下痢が 30 名（17.5%），嘔吐が 21 名（12.3%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 4 名（2.3%）であった。

中等度と判定された副作用は，500 mg 群で 3 名（1.7%）に 3 件，1000 mg 群で 2 名（1.2%）に 5 件，クエン酸第一鉄 Na 群で 6 名（3.5%）に 12 件認められた。その内訳は，500 mg 群で悪心，嘔吐及び頭痛が各 1 名（0.6%），1000 mg 群で下痢，悪心，上腹部痛，下腹部痛及び頭痛が各 1 名（0.6%），クエン酸第一鉄 Na 群で嘔吐が 4 名（2.3%），悪心が 3 名（1.8%），下痢，頭痛及び傾眠が各 1 名（0.6%）であった。本治験で発現した副作用の多くは軽度であった。

過去の静注・経口鉄剤投与経験の有無別の部分集団で副作用の集計を行ったが，全体の結果と差異は認められなかった（「CTD5.3.5.1-2　14.3.1.8 項」参照）。

表 2.7.6.10-17　副作用の発現例数及び発現件数（GBB4-1）

副作用名 (MedDRA/J V.21.0) SOC/PT	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)			JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)			クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)			JTT-751 群合計 (N = 346)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	85	52	29.9	78	50	29.1	150	72	42.1	163	102	29.5
胃腸障害	82	51	29.3	71	46	26.7	135	66	38.6	153	97	28.0
腹部不快感	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.3
腹部膨満	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
下腹部痛	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.3
上腹部痛	1	1	0.6	3	2	1.2	1	1	0.6	4	3	0.9
便秘	5	5	2.9	6	6	3.5	0	0	0.0	11	11	3.2
下痢	45	31	17.8	44	36	20.9	36	30	17.5	89	67	19.4
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
おくび	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
軟便	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
悪心	24	21	12.1	15	13	7.6	68	49	28.7	39	34	9.8
嘔吐	5	5	2.9	0	0	0.0	25	21	12.3	5	5	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
肝機能異常	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
臨床検査	1	1	0.6	0	0	0.0	6	6	3.5	1	1	0.3
血中カルシウム減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
血中リン減少	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3
血圧上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	2.3	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
脂質異常症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
神経系障害	2	2	1.1	1	1	0.6	4	2	1.2	3	3	0.9
頭痛	2	2	1.1	1	1	0.6	2	1	0.6	3	3	0.9
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.6	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	3	3	1.7	3	3	1.8	3	3	0.9
月経過多	0	0	0.0	2	2	1.2	2	2	1.2	2	2	0.6
不規則月経	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
不正子宮出血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	0.6
湿疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-5

2.7.6.10.5.2.6 本剤に特徴的な有害事象及び副作用

既存の経口鉄剤は，副作用として悪心，嘔吐，腹痛，下痢及び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，服薬アドヒアランスを低下させる大きな要因になっている。そのため，本治験では悪心及び嘔吐（PT）を中心とした胃腸障害の発現について検討した。

2.7.6.10.5.2.6.1 悪心及び嘔吐（PT）の発現例数及び発現率

「悪心」，「嘔吐」，「悪心又は嘔吐」の有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6.10-18 に，「悪心」，「嘔吐」，「悪心又は嘔吐」の副作用発現例数及び発現率を表 2.7.6.10-19 に示した。

「悪心」の有害事象は，500 mg 群で 174 名中 27 名（15.5%），1000 mg 群で 172 名中 18 名（10.5%），JTT-751 投与群合計では 346 名中 45 名（13.0%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 56 名（32.7%）に発現した。

「悪心」の副作用は，500 mg 群 174 名中 21 名（12.1%），1000 mg 群 172 名中 13 名（7.6%），JTT-751 投与群合計では 346 名中 34 名（9.8%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 49 名（28.7%）に発現した。

「嘔吐」の有害事象は，500 mg 群で 174 名中 9 名（5.2%），1000 mg 群で 172 名中 2 名（1.2%），JTT-751 投与群合計では 346 名中 11 名（3.2%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 26 名（15.2%）に発現した。

「嘔吐」の副作用は，500 mg 群で 174 名中 5 名（2.9%），1000 mg 群での発現はなく，JTT-751 投与群合計では 346 名中 5 名（1.4%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 21 名（12.3%）に発現した。

「悪心又は嘔吐」の有害事象は，500 mg 群で 174 名中 30 名（17.2%），1000 mg 群で 172 名中 18 名（10.5%），JTT-751 投与群合計では 346 名中 48 名（13.9%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 61 名（35.7%）に発現した。

「悪心又は嘔吐」の副作用は，500 mg 群で 174 名中 23 名（13.2%），1000 mg 群で 172 名中 13 名（7.6%），JTT-751 投与群合計では 346 名中 36 名（10.4%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 53 名（31.0%）に発現した。

悪心及び嘔吐に関する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，JTT-751 投与群合計のいずれにおいても有意に低かった。

表 2.7.6.10-18　悪心及び嘔吐（PT）の発現例数及び発現率（有害事象：GBB4-1）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0）PT	項目	JTT-751 500 mg 群 (N＝174)	JTT-751 1000 mg 群 (N＝172)	JTT-751 群 合計 (N＝346)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N＝171)
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*	--
悪心又は嘔吐	発現例数	30	18	48	61
	発現率（%）	17.2	10.5	13.9	35.7
	クエン酸第一鉄Na群との発現率の差 [95% CI]	−18.43 [−27.32 - −9.16]	−25.21 [−33.52 - −16.49]	−21.80 [−29.90 - −13.90]	--
	p 値 1)	0.0001*	<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：CTD5.3.5.1-2 表 12-7

表 2.7.6.10-19　悪心及び嘔吐（PT）の発現例数及び発現率（副作用：GBB4-1）

副作用名（MedDRA/J V.21.0）PT	項目	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	JTT-751 群 合計 (N = 346)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)
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*	--
悪心又は嘔吐	発現例数	23	13	36	53
	発現率（%）	13.2	7.6	10.4	31.0
	クエン酸第一鉄Na群との発現率の差 [95% CI]	−17.78 [−26.21 - −9.08]	−23.44 [−31.35 - −15.31]	−20.59 [−28.39 - −13.17]	--
	p 値 1)	<0.0001*	<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：CTD5.3.5.1-2 表 12-8

2.7.6.10.5.2.6.2 悪心及び嘔吐（PT）の累積発現率

「悪心又は嘔吐」の有害事象累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-4，「悪心又は嘔吐」の副作用累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-5 に示した。

累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線で，いずれの投与群でも「悪心又は嘔吐」の有害事象及び副作用の多くは，Day 1～Day 7 の間に発現していた。一般化 Wilcoxon 検定の結果，クエン酸第一鉄 Na 群に対する各 JTT-751 群の Kaplan-Meier 曲線に有意な差が認められた。

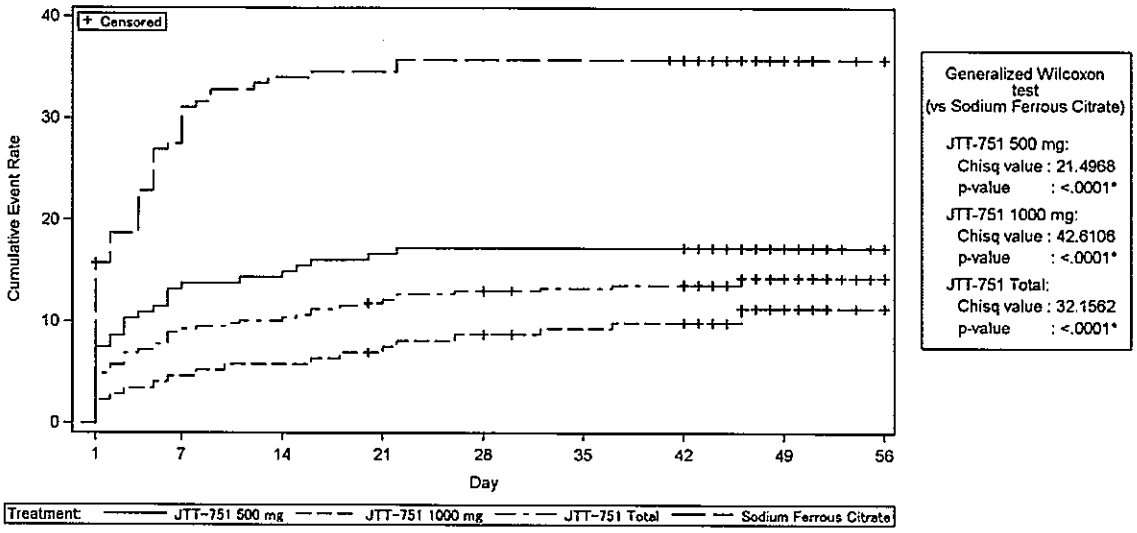


図 2.7.6.10-4　悪心又は嘔吐(PT)の有害事象累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線(GBB4-1)

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 図 12-1

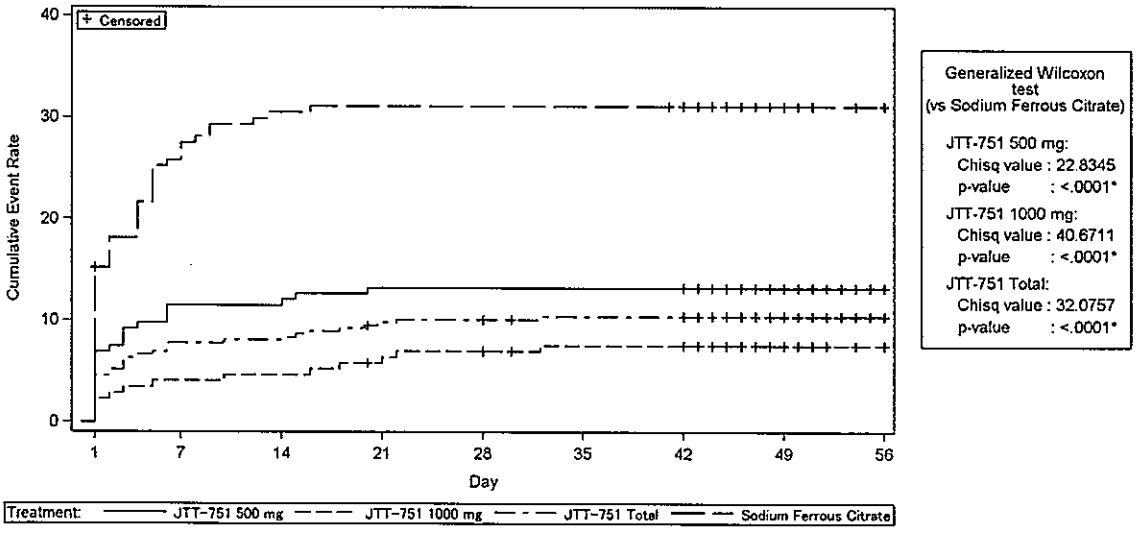


図 2.7.6.10-5　悪心又は嘔吐（PT）の副作用累積発現率に対する Kaplan-Meier 曲線（GBB4-1）

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 図 12-2

2.7.6.10.5.2.6.3 重症度別の悪心及び嘔吐（PT）の発現例数及び発現率

「悪心」,「嘔吐」,「悪心又は嘔吐」の重症度別の有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6.10-20,「悪心」，「嘔吐」，「悪心又は嘔吐」の重症度別の副作用発現例数及び発現率を表 2.7.6.10-21 に示した。

「悪心」，「嘔吐」，「悪心又は嘔吐」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ず，中等度と判定された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「悪心」の有害事象は，500 mg 群で 174 名中 1 名（0.6%），1000 mg 群で 172 名中 1 名（0.6%），JTT-751 投与群合計では 346 名中 2 名（0.6%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 3 名（1.8%）に発現した。

中等度と判定された「嘔吐」の有害事象は，500 mg 群で 174 名中 1 名（0.6%），1000 mg での発現はなく，JTT-751 投与群合計で 346 名中 1 名（0.3%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 4 名（2.3%）に発現した。

中等度と判定された「悪心又は嘔吐」の有害事象は，500 mg 群で 174 名中 2 名（1.1%），1000 mg 群で 172 名中 1 名（0.6%），JTT-751 投与群合計では 346 名中 3 名（0.9%）に発現した。クエン酸第一鉄 Na 群では 171 名中 5 名（2.9%）に発現した。

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，JTT-751 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 2.7.6.10-20　悪心及び嘔吐（PT）の重症度別の有害事象発現例数及び発現率（GBB4-1）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0） PT	重症度	項目	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	JTT-751 群 合計 (N = 346)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)
悪心	軽度	発現例数	26	17	43	53
		発現率（%）	14.9	9.9	12.4	31.0
		クエン酸第一鉄 Na 群との 発現率の差 [95% CI]	−16.05 [−24.63 - −7.21]	−21.11 [−29.25 - −12.72]	−18.57 [−26.47 - −11.03]	--
	中等度	発現例数	1	1	2	3
		発現率（%）	0.6	0.6	0.6	1.8
		クエン酸第一鉄 Na 群との 発現率の差 [95% CI]	−1.18 [−4.49 - 1.67]	−1.17 [−4.48 - 1.71]	−1.18 [−4.48 - 0.72]	--
	高度	発現例数	0	0	0	0
		発現率（%）	0.0	0.0	0.0	0.0
		クエン酸第一鉄 Na 群との 発現率の差 [95% CI]	--	--	--	--
嘔吐	軽度	発現例数	8	2	10	22
		発現率（%）	4.6	1.2	2.9	12.9
		クエン酸第一鉄 Na 群との 発現率の差 [95% CI]	−8.27 [−14.53 - −2.31]	−11.70 [−17.61 - −6.54]	−9.98 [−15.97 - −5.15]	--
	中等度	発現例数	1	0	1	4
		発現率（%）	0.6	0.0	0.3	2.3
		クエン酸第一鉄 Na 群との 発現率の差 [95% CI]	−1.76 [−5.32 - 1.21]	−2.34 [−5.86 - 0.27]	−2.05 [−5.58 - −0.10]	--
	高度	発現例数	0	0	0	0
		発現率（%）	0.0	0.0	0.0	0.0
		クエン酸第一鉄 Na 群との 発現率の差 [95% CI]	--	--	--	--

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-13

表 2.7.6.10-20　悪心及び嘔吐（PT）の重症度別の有害事象発現例数及び発現率（GBB4-1）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0）PT	重症度	項目	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	JTT-751 群 合計 (N = 346)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)
悪心又は嘔吐	軽度	発現例数	28	17	45	56
		発現率（%）	16.1	9.9	13.0	32.7
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−16.66 [−25.39 - −7.62]	−22.86 [−31.05 - −14.36]	−19.74 [−27.73 - −12.06]	--
	中等度	発現例数	2	1	3	5
		発現率（%）	1.1	0.6	0.9	2.9
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−1.77 [−5.60 - 1.61]	−2.34 [−6.11 - 0.78]	−2.06 [−5.84 - 0.29]	--
	高度	発現例数	0	0	0	0
		発現率（%）	0.0	0.0	0.0	0.0
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	--	--	--	--

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-13

表 2.7.6.10-21　悪心及び嘔吐（PT）の重症度別の副作用発現例数及び発現率（GBB4-1）

副作用名（MedDRA/J V.21.0）PT	重症度	項目	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	JTT-751 群 合計 (N = 346)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)
悪心	軽度	発現例数	20	12	32	46
		発現率（%）	11.5	7.0	9.2	26.9
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−15.41 [−23.52 - −7.14]	−19.92 [−27.61 - −12.16]	−17.65 [−25.22 - −10.62]	--
	中等度	発現例数	1	1	2	3
		発現率（%）	0.6	0.6	0.6	1.8
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−1.18 [−4.49 - 1.67]	−1.17 [−4.48 - 1.71]	−1.18 [−4.48 - 0.72]	--
	高度	発現例数	0	0	0	0
		発現率（%）	0.0	0.0	0.0	0.0
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	--	--	--	--
嘔吐	軽度	発現例数	4	0	4	17
		発現率（%）	2.3	0.0	1.2	9.9
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−7.64 [−13.22 - −2.62]	−9.94 [−15.34 - −5.69]	−8.79 [−14.23 - −4.73]	--
	中等度	発現例数	1	0	1	4
		発現率（%）	0.6	0.0	0.3	2.3
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−1.76 [−5.32 - 1.21]	−2.34 [−5.86 - 0.27]	−2.05 [−5.58 - −0.10]	--
	高度	発現例数	0	0	0	0
		発現率（%）	0.0	0.0	0.0	0.0
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	--	--	--	--

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-14

表 2.7.6.10-21　悪心及び嘔吐（PT）の重症度別の副作用発現例数及び発現率（GBB4-1）（続き）

副作用名（MedDRA/J V.21.0）PT	重症度	項目	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)	JTT-751 群合計 (N = 346)	クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)
悪心又は嘔吐	軽度	発現例数	21	12	33	48
		発現率（%）	12.1	7.0	9.5	28.1
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−16.00 [−24.22 - −7.60]	−21.09 [−28.83 - −13.24]	−18.53 [−26.17 - −11.39]	--
	中等度	発現例数	2	1	3	5
		発現率（%）	1.1	0.6	0.9	2.9
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	−1.77 [−5.60 - 1.61]	−2.34 [−6.11 - 0.78]	−2.06 [−5.84 - 0.29]	--
	高度	発現例数	0	0	0	0
		発現率（%）	0.0	0.0	0.0	0.0
		クエン酸第一鉄 Na 群との発現率の差 [95% CI]	--	--	--	--

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-14

2.7.6.10.5.2.6.4 その他の胃腸障害

各投与群の 5%以上に認められた悪心及び嘔吐以外の胃腸障害は下痢であった（表 2.7.6.10-16，表 2.7.6.10-17 参照）。

下痢の有害事象及び副作用の発現頻度は，500 mg 群，1000 mg 群及び JTT-751 投与群合計のいずれにおいても，クエン酸第一鉄 Na 群との間に大きな違いは認められなかった。

2.7.6.10.5.2.7 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.10-22 に示した。

重篤な有害事象は，500 mg 群で 174 名中 1 名（0.6%），1000 mg 群で 172 名中 1 名（0.6%），クエン酸第一鉄 Na 群で 171 名中 1 名（0.6%）に認められた。その内訳は，500 mg 群で頭痛が 1 件，1000 mg 群で変形性関節症が 1 件，クエン酸第一鉄 Na 群で腎盂腎炎が 1 件であり，そのうち，500 mg 群で認められた頭痛が副作用と判断された。本事象の重症度は中等度であり，治療により回復した。重篤な副作用と判断された頭痛について，簡潔な叙述を「CTD5.3.5.1-2　12.3.2.2 項その他の重篤な有害事象」に記載した。また，重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-2　14.3.3.2 項その他の重篤な有害事象の叙述」に示した。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.10-23 に示した。

他の重要な有害事象は，500 mg 群で 174 名中 1 名 (0.6%)，1000 mg 群で 172 名中 4 名 (2.3%)，クエン酸第一鉄 Na 群で 171 名中 2 名 (1.2%) に認められた。その内訳は，500 mg 群で悪心が 1 件，1000 mg 群で下痢が 2 件，頭痛，悪心，下腹部痛，湿疹及び上腹部痛が各 1 件であった。クエン酸第一鉄 Na 群では，悪心，頭痛及び嘔吐が各 1 件であった。いずれの有害事象も副作用と判断された。

表 2.7.6.10-22　その他の重篤な有害事象一覧表 (GBB4-1)

被験者識別コード (性別/年齢)	投与群	有害事象名 (MedDRA/J V.21.0) PT	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)	JTT-751 500 mg	頭痛	49	中等度	関連あり	休薬	有	回復	4
[redacted] (女性/66 歳)	JTT-751 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：CTD5.3.5.1-2 表 12-15

表 2.7.6.10-23　他の重要な有害事象一覧表（GBB4-1）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名（MedDRA/J V.21.0）PT	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）	JTT-751 500 mg	悪心	2	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	23
[redacted]（女性/43 歳）	JTT-751 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）	JTT-751 1000 mg	湿疹	7	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	48
[redacted]（女性/31 歳）	JTT-751 1000 mg	下痢	3	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	20
[redacted]（女性/51 歳）	JTT-751 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：CTD5.3.5.1-2 表 12-16

2.7.6.10.5.3 臨床検査値

2.7.6.10.5.3.1 臨床検査異常値

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」を用いて定義した臨床検査異常値の発現例数及び発現率を表 2.7.6.10-24 に示した。

JTT-751 のいずれかの投与群で 5%以上に異常値を認めた臨床検査項目は，500 mg 群でリンパ球減少が 12 名（6.9%），CRP 定量増加が 11 名（6.3%）であり，1000 mg 群では認められなかった。

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 9 名（5.3%）であった。

500 mg 群で，リンパ球減少と CRP 定量増加の発現頻度が若干高かった（いずれも臨床上問題ないと判断された）以外は，臨床検査異常値の発現頻度について，JTT-751 のいずれの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。

表 2.7.6.10-24　臨床検査異常値の発現例数及び発現率（GBB4-1）

項目	方向	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)		JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)		クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)	
		例数	%	例数	%	例数	%
白血球数	増加	2	1.1	0	0.0	0	0.0
白血球数	減少	0	0.0	0	0.0	1	0.6
好中球	増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0
リンパ球	減少	12	6.9	3	1.7	1	0.6
好酸球	増加	1	0.6	1	0.6	2	1.2
AST	増加	0	0.0	0	0.0	2	1.2
ALT	増加	0	0.0	0	0.0	2	1.2
γ-GTP	増加	7	4.0	4	2.3	9	5.3
ALP	増加	0	0.0	0	0.0	1	0.6
Na	増加	0	0.0	0	0.0	1	0.6
K	減少	0	0.0	1	0.6	0	0.0
Ca	減少	0	0.0	0	0.0	1	0.6
無機リン	増加	1	0.6	3	1.7	1	0.6
無機リン	減少	1	0.6	1	0.6	0	0.0
血糖	増加	0	0.0	0	0.0	1	0.6
CRP 定量	増加	11	6.3	6	3.5	5	2.9
総コレステロール	増加	0	0.0	0	0.0	1	0.6
中性脂肪	増加	4	2.3	5	2.9	5	2.9
APTT	増加	2	1.1	1	0.6	1	0.6

網掛け：いずれかの投与群で 5%以上の発現率を示した項目
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-17

2.7.6.10.5.3.2 臨床検査値の推移

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固系検査値の推移に，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。

なお，JTT-751 はリオナ錠 250 mg として，CKD 患者の高リン血症治療薬として承認販売されている。鉄欠乏性貧血患者に対する JTT-751 の血清リンへの影響を確認した結果，JTT-751 のいずれの投与群でも血清リンに明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.10.5.4 バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）

治験依頼者が定めた「臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値の発現例数及び発現率を表 2.7.6.10-25 に示した。

バイタルサイン異常値の発現頻度について，JTT-751 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。

バイタルサイン項目の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.10-25　バイタルサイン異常値の発現例数及び発現率（GBB4-1）

項目	方向	JTT-751 500 mg 群 (N = 174)		JTT-751 1000 mg 群 (N = 172)		クエン酸第一鉄 Na 群 (N = 171)	
		例数	%	例数	%	例数	%
収縮期血圧	増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0
収縮期血圧	減少	2	1.1	1	0.6	3	1.8
拡張期血圧	増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0
拡張期血圧	減少	3	1.7	2	1.2	4	2.3
脈拍数	増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体温	増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体温	減少	2	1.1	5	2.9	4	2.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-18

2.7.6.10.5.5 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.10.6 考察と全般的結論

鉄欠乏性貧血患者に JTT-751 500 mg/日及び 1000 mg/日を 7 週間投与した際，Week 7 の Baseline からの Hb 値の変化量から，JTT-751 のいずれの投与群でもクエン酸第一鉄 Na 群に対する非劣性が検証された。また，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。。

赤血球関連検査値及び鉄関連検査値の推移より，JTT-751 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。

鉄欠乏性貧血患者に JTT-751 500 mg/日及び 1000 mg/日を 7 週間投与した際，安全性に大きな問題は認められなかった。悪心及び嘔吐に関する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，JTT-751 のいずれの投与群でも有意に低かった。