2.7.6.11 第 III 相臨床試験　一般臨床試験［GBB4-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-1）

2.7.6.11.1 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鉄補充効果の検討－

2) 治験の目的

鉄欠乏性貧血患者を対象として，JTT-751 の鉄補充効果を，非盲検，非対照試験により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　計 31 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，ランダム化，非盲検，非対照試験

6) 被験者数

【計画時】

目標被験者数：合計 70 名

500 mg 群，1000 mg 群：各 35 名

【解析時】

治験薬投与被験者数：合計 73 名

500 mg 群 36 名，1000 mg 群 37 名

mITT：合計 73 名

500 mg 群 36 名，1000 mg 群 37 名

PPS：合計 67 名

500 mg 群 35 名，1000 mg 群 32 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 1 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) 前観察期間において測定された Hb 値（治験実施医療機関で測定）について，以下の基準のいずれかを満たす患者

a) Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の Hb 値がいずれも 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，その差が 1.0 g/dL 以下の患者

b) Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Scr Visit 3 の Hb 値がいずれも 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満で，Scr Visit 2 及び Scr Visit 3 の Hb 値の差が 1.0 g/dL 以下の患者

(3) Scr Visit 1 の血清フェリチン値が 12.0 ng/mL 未満の患者。ただし，CKD を合併する場合，Scr Visit 1 の eGFRcre が 60 mL/min/1.73m^2 未満かつ血清フェリチン値が 50.0 ng/mL 未満の患者

【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) 消化管から明らかな慢性の出血が認められている患者，若しくは治験参加期間中に過多月経を伴う婦人科疾患に対する外科的療法を予定している患者

(3) Scr Visit 1 の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満若しくは 4.5 mg/dL 以上の患者

(4) 治験参加期間中に維持透析療法の導入（シャント作製術やカテーテル埋没術等の施行を含む）若しくは腎移植を予定している患者

(5) Scr Visit 1 前 3 ヵ月以内に急性腎障害を罹患した患者

(6) 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

(7) 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

(8) 発作性夜間血色素尿症を合併する患者

(9) 鉄含有製剤に対して過敏症の既往がある患者

(10) 高度な心疾患（NYHA 分類において III 度以上のうっ血性心不全や心筋梗塞等の入院治療が必要な血管病変を有する等）を合併している患者

(11) Scr Visit 1 前 6 ヵ月以内に入院治療を有する脳血管疾患（脳梗塞，脳出血等）又は心血管疾患（急性心筋梗塞，不安定狭心症等）を発症した患者

(12) Scr Visit 1 前 2 週以内に鉄非含有高リン血症治療薬の投与を受けた患者

(13) Scr Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤，静注鉄剤あるいは鉄含有高リン血症治療薬の投与を受けた患者

(14) 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 1 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	
投与群	JTT-751 500 mg 群	JTT-751 1000 mg 群
1 日投与量*	500 mg	1000 mg
投与方法	1 日 1 回，食直後，経口投与	1 日 2 回，食直後，経口投与
使用製剤	JTT-751 錠 250 mg	
ロット番号	[redacted]	[redacted]

*：クエン酸第二鉄としての投与量を記載

10) 投与期間

24 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 1	Scr Visit 2	Scr Visit 3[*6]	Week 0[*8]	…	Week 4	…	Week 8	…	Week 12	…	Week 16	…	Week 20	…	Week 24 又は 中止時検査[*11]
Scr Visit 1 基準の基準日 (SCR Day)	1	15～43	29～43[*7]	—		—		—		—		—		—		—
投与開始後 (週)	—	—	—	0		4		8		12		16		20		24
基準日 (Day)	—	—		−1		28		56		84		112		140		168
許容範囲 (Day)	—	—		—		21~35		49~63		77~91		105~119		133~147		161~175
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	●	●	●	●[*9]												
妊娠検査[*2]	●															
Hb 値の院内測定	●	●	●													
治験薬投与[*3]					←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	
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	●[*4]			●		●[*4]		●		●[*4]		●		●[*4]		●[*12]
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	●	●	●	●[*9]		●		●		●		●		●		●
体重				●												●
標準 12 誘導心電図				●[*10]												●
血液学的検査, 血液生化学的検査, 血液凝固系検査	●			●		●		●				●				●

調査項目及び実施時期（続き）

観察期名称	前観察期				治療期													
Visit 名称	Scr Visit 1	Scr Visit 2	Scr Visit 3[*6]	Week 0[*8]	…	Week 4	…	Week 8	…	Week 12	…	Week 16	…	Week 20	…	Week 24 又は 中止時検査[*11]
Scr Visit 1 基準の基準日（SCR Day）	1	15～43	29～43[*7]	—		—		—		—		—		—		—
投与開始後（週）	—	—	—	0		4		8		12		16		20		24
基準日（Day）	—	—		−1		28		56		84		112		140		168
許容範囲（Day）	—	—		—		21~35		49~63		77~91		105~119		133~147		161~175
その他の調査																
服薬状況					←											→
FGF23 及び NT-proBNP				●				●				●				●[*12]
腎機能関連検査	●[*5]			●												●
鉄補充効果判定																●[*12]

*1：Scr Visit 1 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 1 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 週間以上月経が無いこと等）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：Week 4，Week 8，Week 12，Week 16 及び Week 20 の規定来院日は治験薬を服用しない。ただし，中止基準の「効果十分」に該当し，治験薬の投与を中止する場合，予定されていた次回予定来院日の前日までに治験薬の投与を中止する。
*4：Hepcidin-25 及び sTfR は測定しない。
*5：eGFRcre は被験者の適格性の確認にも使用する。
*6：Scr Visit 2 で選択基準を満たさなかった場合のみ実施する。
*7：Scr Visit 3 を実施する場合，Scr Visit 2 の 14 日後以降に実施する。
*8：選択基準を満たした Visit（Scr Visit 2 若しくは Scr Visit 3）の当日から 14 日後までに実施する。
*9：選択基準を満たした Visit（Scr Visit 2 若しくは Scr Visit 3）と Week 0 が同日の場合は実施しなくてもよい。
*10：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。
*11：中止日を基点に原則として 7 日以内に，中止時検査を実施する。ただし，中止基準の「効果十分」に該当し，治験薬の投与を中止する場合，予定されていた次回予定来院日までに実施する。
*12：中止基準の「効果十分」に該当し，治験薬の投与を中止する場合，実施しない。

12) 評価項目

(1) 有効性評価項目

【主要評価項目】

血清フェリチン値及び Baseline からの変化量の推移

【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

*：血清フェリチン値を除く。

【その他の調査項目】

- 鉄補充効果判定
- 血清フェリチン値の目標値への累積到達率
- FGF23，NT-proBNP 及び腎機能関連検査値

(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

2.7.6.11.2 統計及び解析手法

2.7.6.11.2.1 有効性評価項目

2.7.6.11.2.1.1 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 24 又は中止時までの治験薬の服薬率が 75%未満の症例
- 有効性評価に影響を及ぼす，治験実施計画書からの逸脱が認められた症例

2.7.6.11.2.1.2 主要評価項目

解析対象集団を mITT 及び PPS とし，投与群別に Baseline，各解析 Visit 及び EOT の血清フェリチン値及び Baseline からの変化量の記述統計量を算出し，推移図を作成した。

2.7.6.11.2.1.3 副次評価項目

解析対象集団を mITT とし，投与群別に Baseline，各解析 Visit 及び EOT の赤血球関連検査値及び鉄関連検査値（血清フェリチン値を除く）及び Baseline からの変化量の記述統計量を算出した。

また，Hb 値の検査値及び変化量についての推移図を作成した。

2.7.6.11.2.2 安全性評価項目

2.7.6.11.2.2.1 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。

2.7.6.11.2.2.2 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。

(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。

2.7.6.11.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.11-1 に示した。500 mg 群 36 名，1000 mg 群 37 名の計 73 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 23 名，1000 mg 群 24 名の計 47 名であり，そのうち，効果十分による中止が 500 mg 群 20 名，1000 mg 群 21 名であった。

24 週間の治験薬投与を完了した被験者数は，500 mg 群，1000 mg 群ともに 13 名の計 26 名であった。

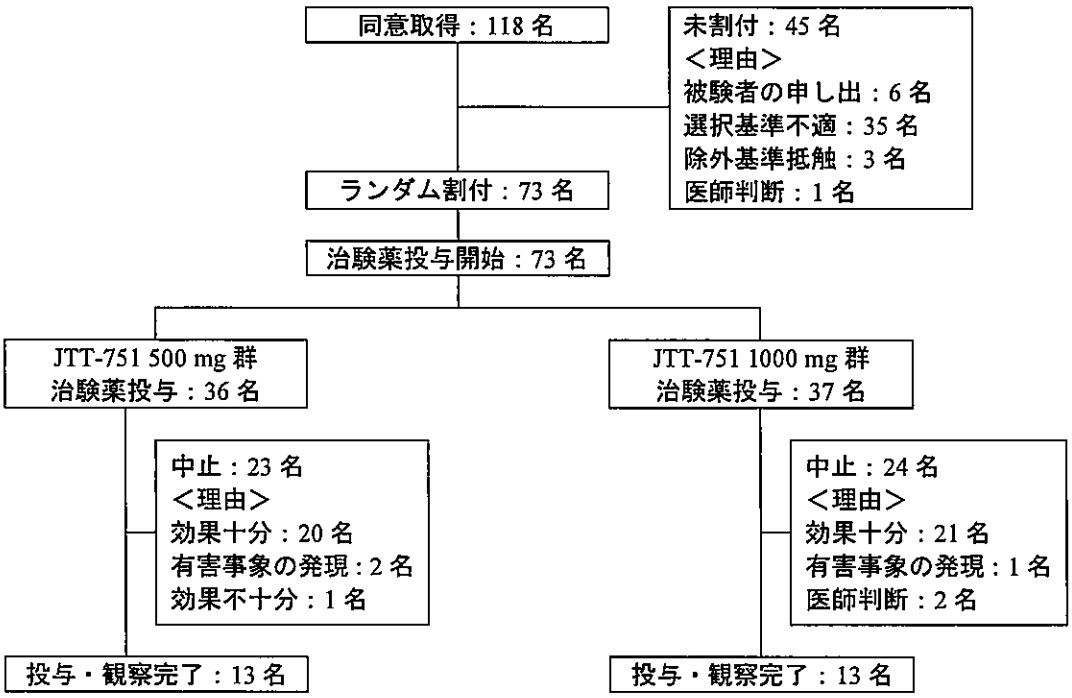


図 2.7.6.11-1　　被験者の内訳（GBB4-2）

Source：CTD5.3.5.2-1 図 10-1

2.7.6.11.4 有効性の評価

2.7.6.11.4.1 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 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（GBB4-2）

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	36	36	0	35	1 [理由] ・服薬率が 75%未満
JTT-751 1000 mg	37	37	0	32	5 [理由] ・服薬率が 75%未満
合計	73	73	0	67	6

例数
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-1

2.7.6.11.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.11.4.2.1 被験者背景

mITT の被験者背景を表 2.7.6.11-2 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 73 名の年齢の平均値は，500 mg 群で 61.6 歳，1000 mg 群で 58.6 歳であった。性別は女性が多く，500 mg 群で 29 名（80.6%），1000 mg 群で 33 名（89.2%）であった。そのうち閉経前の女性は，500 mg 群で 29 名中 17 名（58.6%），1000 mg 群で 33 名中 20 名（60.6%）であった。男性は 500 mg 群で 7 名（19.4%），1000 mg 群で 4 名（10.8%）であった。

本治験では，CKD 合併の有無を因子とした動的割付を実施した。mITT 73 名のうち，CKD を合併する患者（以下，CKD 患者）は 42 名（57.5%），CKD を合併しない患者（以下，Non-CKD 患者）は 31 名（42.5%）であった。各群の CKD 患者は，500 mg 群で 36 名中 21 名（58.3%），1000 mg 群で 37 名中 21 名（56.8%）であった。

表 2.7.6.11-2　　被験者背景（GBB4-2）

項目（単位）		JTT-751 500 mg 群 (N = 36)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 37)	合計 (N = 73)	p 値
年齢† (歳)	Mean SD	61.6 18.1	58.6 15.4	60.1 16.8	0.4541 1)
性別	男性	7 (19.4)	4 (10.8)	11 (15.1)	0.3447 2)
	女性	29 (80.6)	33 (89.2)	62 (84.9)	
閉経の有無 [女性のみ]	閉経前	17 (58.6)	20 (60.6)	37 (59.7)	1.0000 2)
	閉経後	12 (41.4)	13 (39.4)	25 (40.3)	
身長 (cm)	Mean SD	154.57 9.62	156.25 8.67	155.42 9.12	0.4341 1)
体重 (kg)	Mean SD	56.97 9.84	58.37 12.48	57.68 11.20	0.5961 1)
BMI	Mean SD	23.94 4.12	23.82 4.10	23.88 4.08	0.9020 1)
収縮期血圧 (mmHg)	Mean SD	122.6 17.8	131.3 17.9	127.0 18.3	0.0394 1)
拡張期血圧 (mmHg)	Mean SD	67.3 10.8	72.7 13.3	70.1 12.4	0.0634 1)
脈拍数 (回/min)	Mean SD	72.7 10.7	80.4 11.8	76.6 11.8	0.0045 1)
体温 (°C)	Mean SD	36.43 0.41	36.52 0.38	36.48 0.40	0.3150 1)
既往歴	有	15 (41.7)	18 (48.6)	33 (45.2)	0.6403 2)
	無	21 (58.3)	19 (51.4)	40 (54.8)	
合併症	有	33 (91.7)	32 (86.5)	65 (89.0)	0.7106 2)
	無	3 (8.3)	5 (13.5)	8 (11.0)	
鉄欠乏性貧血の原疾患‡	子宮筋腫	3 (8.3)	5 (13.5)	8 (11.0)	--
	子宮腺筋症	4 (11.1)	1 (2.7)	5 (6.8)	
	子宮内膜症	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.4)	
	その他*	5 (13.9)	3 (8.1)	8 (11.0)	
	不明	24 (66.7)	29 (78.4)	53 (72.6)	

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
‡重複あり
*鉄欠乏性貧血の原疾患「その他」8名の内訳：月経過多5名，摂取量不足による鉄欠乏2名，過長月経1名
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-2

表 2.7.6.11-2　被験者背景（GBB4-2）（続き）

項目（単位）		JTT-751 500 mg 群 (N = 36)	JTT-751 1000 mg 群 (N = 37)	合計 (N = 73)	p 値
CKD 合併の有無	有	21 (58.3)	21 (56.8)	42 (57.5)	1.0000 1)
	無	15 (41.7)	16 (43.2)	31 (42.5)	
CKD の原疾患‡	糖尿病性腎症	9 (25.0)	6 (16.2)	15 (20.5)	--
	慢性糸球体腎炎	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (4.1)	
	腎硬化症	8 (22.2)	9 (24.3)	17 (23.3)	
	原因不明	5 (13.9)	3 (8.1)	8 (11.0)	
	その他*	0 (0.0)	5 (13.5)	5 (6.8)	
過去の鉄剤投与の有無	有	16 (44.4)	22 (59.5)	38 (52.1)	0.2447 1)
	無	20 (55.6)	15 (40.5)	35 (47.9)	
過去の鉄剤投与の投与方法‡	経口	16 (44.4)	22 (59.5)	38 (52.1)	--
	静注	5 (13.9)	2 (5.4)	7 (9.6)	
直近の経口鉄剤薬剤名・投与状況	クエン酸第一鉄ナトリウム	6 (16.7)	3 (8.1)	9 (12.3)	--
	フマル酸第一鉄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	溶性ピロリン酸第二鉄	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.4)	
	乾燥硫酸鉄	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (2.7)	

度数集計は例数（%）
1) Fisher's exact test
‡重複あり
*CKD の原疾患「その他」5 名の内訳：腎摘除 1 名，常染色体優性多発性嚢胞腎 3 名，造影剤腎症 1 名
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-2

2.7.6.11.4.2.2 有効性評価項目の Baseline 値

mITT の有効性評価項目の Baseline 値を表 2.7.6.11-3 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，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 2.7.6.11-3　有効性評価項目の Baseline 値（GBB4-2）

項目（単位）	記述統計量	JTT-751 500 mg 群			JTT-751 1000 mg 群		
		Non-CKD (N = 15)	CKD (N = 21)	合計 (N = 36)	Non-CKD (N = 16)	CKD (N = 21)	合計 (N = 37)
Hb 値	Mean	9.40	10.15	9.84	9.40	10.22	9.86
(g/dL)	SD	0.55	0.84	0.82	0.60	0.63	0.73
赤血球数	Mean	416.3	357.4	381.9	411.6	382.6	395.1
(10^4/μL)	SD	41.4	30.6	45.7	39.3	48.5	46.5
ヘマトクリット	Mean	29.84	30.93	30.48	29.81	31.22	30.61
値 (%)	SD	1.58	2.31	2.08	1.81	1.73	1.88
MCV	Mean	72.3	86.8	80.8	73.0	82.6	78.4
(fL)	SD	6.7	5.5	9.4	5.8	8.6	8.8
MCH	Mean	22.77	28.49	26.11	22.99	27.09	25.31
(pg)	SD	2.55	2.18	3.67	2.25	3.44	3.60
MCHC	Mean	31.50	32.80	32.26	31.54	32.72	32.21
(%)	SD	0.76	0.61	0.93	0.71	1.07	1.09
RDW	Mean	18.25	15.21	16.48	17.95	15.58	16.61
(%)	SD	2.94	1.78	2.75	2.14	2.09	2.40
網状赤血球数	Mean	6.09	4.19	4.98	5.34	5.32	5.33
(10^4/μL)	SD	2.84	1.28	2.25	2.27	1.71	1.94
血清鉄	Mean	19.3	46.0	34.8	15.7	45.2	32.5
(μg/dL)	SD	14.9	24.5	24.7	4.0	23.8	23.3
フェリチン	Mean	5.17	16.87	12.00	4.91	15.88	11.14
(ng/mL)	SD	2.63	9.07	9.17	1.89	8.12	8.27
TIBC	Mean	448.2	382.3	409.8	436.9	378.5	403.7
(μg/dL)	SD	48.8	67.1	67.9	51.9	58.5	62.3
TSAT	Mean	4.3	12.4	9.1	3.6	12.5	8.6
(%)	SD	3.5	6.7	6.9	1.3	7.8	7.4
Hepcidin-25	Mean	322.3	2558.9	1627.0	197.1	2894.2	1727.9
(ng/L)	SD	575.5	3570.2	2944.0	122.5	3453.6	2909.9
sTfR	Mean	44.37	24.29	32.65	44.54	28.72	35.56
(nmol/L)	SD	13.97	9.62	15.22	14.94	18.34	18.52

mITT
Source : CTD5.3.5.2-1 表 11-3

2.7.6.11.4.3 主要評価項目

mITT の血清フェリチン値の記述統計量を表 2.7.6.11-4，血清フェリチン値の推移図を図 2.7.6.11-2，血清フェリチン値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.11-5 に示した。

Baseline及びEOTでの血清フェリチン値の平均値は500 mg群で12.00 ng/mL及び41.64 ng/mL，1000 mg群で11.14 ng/mL及び50.81 ng/mLであり，BaselineからEOTの血清フェリチン値の平均変化量は500 mg群で29.65 ng/mL，1000 mg群で39.68 ng/mLであった。

Non-CKD患者のBaseline及びEOTでの血清フェリチン値の平均値は，500 mg群で5.17 ng/mL及び30.33 ng/mL，1000 mg群で4.91 ng/mL及び26.74 ng/mLであり，BaselineからEOTの血清フェリチン値の平均変化量は500 mg群で25.16 ng/mL，1000 mg群で21.84 ng/mLであった。

CKD患者のBaseline及びEOTでの血清フェリチン値の平均値は，500 mg群で16.87 ng/mL及び49.72 ng/mL，1000 mg群で15.88 ng/mL及び69.15 g/mLであり，BaselineからEOTの血清フェリチン値の平均変化量は500 mg群で32.85 ng/mL，1000 mg群で53.27 ng/mLであった。

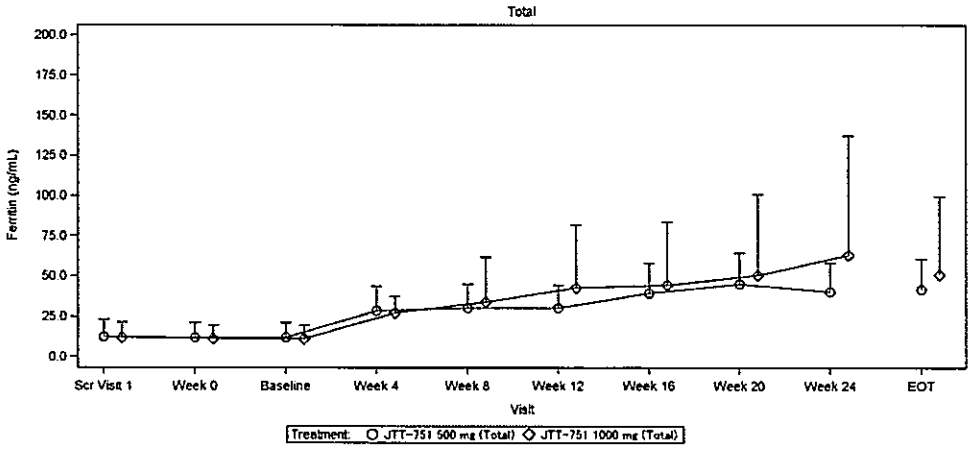
CKD合併の有無によらず，いずれの投与群でも投与開始後に血清フェリチン値は上昇した。なお，EOTの血清フェリチン値は，CKD合併の有無によらず，いずれの投与群でも治験担当医師が「効果十分」と判断する目安（Non-CKD患者では25.0 ng/mL以上，CKD患者では50.0 ng/mL以上）付近の値であった。

表 2.7.6.11-4　　血清フェリチン値の記述統計量（GBB4-2）

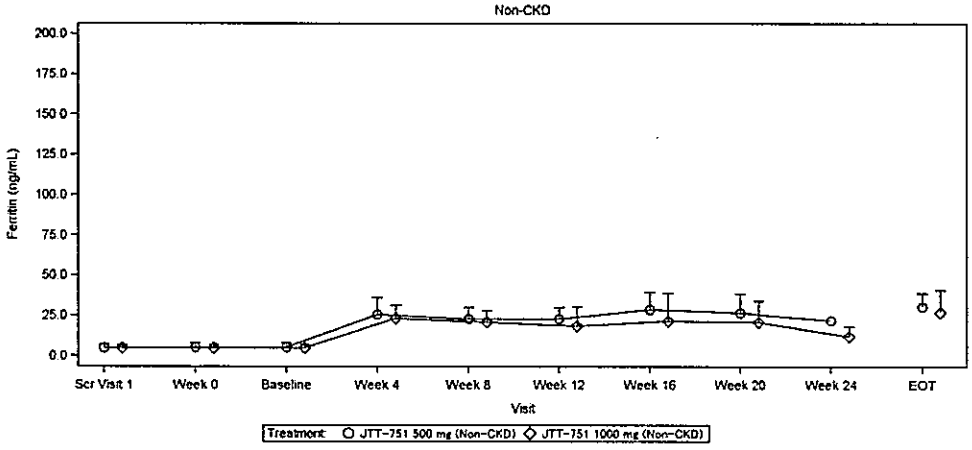
投与群		記述統計量	Scr Visit 1	Week 0	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	EOT
JTT-751 500 mg	合計	例数	36	36	36	36	35	31	25	18	13	36
		Mean ± SD	12.42 ± 10.65	12.00 ± 9.17	12.00 ± 9.17	28.70 ± 14.98	30.21 ± 14.97	30.20 ± 14.37	39.56 ± 18.69	45.25 ± 19.30	40.58 ± 17.91	41.64 ± 19.10
		Median	9.45	9.15	9.15	25.05	25.90	26.20	36.30	38.90	38.00	37.40
		Min - Max	2.3 - 46.3	2.9 - 37.4	2.9 - 37.4	10.2 - 78.6	13.1 - 72.0	13.2 - 68.2	12.8 - 95.5	11.5 - 88.7	20.4 - 78.9	10.6 - 95.5
	Non -CKD	例数	15	15	15	15	15	14	9	4	2	15
		Mean ± SD	4.79 ± 1.97	5.17 ± 2.63	5.17 ± 2.63	25.35 ± 10.71	22.71 ± 7.12	22.89 ± 7.12	28.54 ± 10.81	26.40 ± 11.95	21.90	30.33 ± 8.52
		Median	4.20	4.20	4.20	22.30	22.20	22.35	27.60	28.65	-	28.10
		Min - Max	2.3 - 9.7	2.9 - 12.9	2.9 - 12.9	12.2 - 47.7	13.1 - 38.8	13.2 - 40.7	12.8 - 46.9	11.5 - 36.8	20.4 - 23.4	16.8 - 46.9
	CKD	例数	21	21	21	21	20	17	16	14	11	21
		Mean ± SD	17.88 ± 10.98	16.87 ± 9.07	16.87 ± 9.07	31.09 ± 17.27	35.83 ± 16.91	36.21 ± 16.14	45.76 ± 19.57	50.64 ± 17.71	43.98 ± 17.38	49.72 ± 20.57
		Median	13.20	13.50	13.50	27.30	33.80	30.10	42.25	47.40	40.60	50.40
		Min - Max	3.2 - 46.3	3.6 - 37.4	3.6 - 37.4	10.2 - 78.6	15.3 - 72.0	15.5 - 68.2	22.3 - 95.5	31.7 - 88.7	24.8 - 78.9	10.6 - 95.5
JTT-751 1000 mg	合計	例数	37	37	37	37	37	31	26	18	13	37
		Mean ± SD	11.87 ± 9.57	11.14 ± 8.27	11.14 ± 8.27	27.21 ± 10.32	33.96 ± 27.91	42.69 ± 39.04	44.65 ± 39.30	50.54 ± 50.43	63.25 ± 74.22	50.81 ± 48.69
		Median	7.70	7.90	7.90	25.30	26.00	34.10	32.30	37.85	39.90	35.70
		Min - Max	1.6 - 44.0	2.8 - 30.1	2.8 - 30.1	7.7 - 56.0	5.8 - 162.0	2.8 - 175.0	3.1 - 185.0	5.4 - 228.0	5.6 - 287.0	5.6 - 287.0
	Non -CKD	例数	16	16	16	16	16	12	11	8	4	16
		Mean ± SD	4.74 ± 1.85	4.91 ± 1.89	4.91 ± 1.89	22.98 ± 8.46	20.84 ± 7.05	18.22 ± 11.93	21.30 ± 17.57	20.70 ± 13.36	11.83 ± 6.30	26.74 ± 14.00
		Median	4.80	4.90	4.90	23.10	20.60	18.60	19.70	24.25	12.05	28.10
		Min - Max	1.6 - 7.7	2.8 - 8.1	2.8 - 8.1	7.7 - 40.9	8.7 - 35.7	2.8 - 42.1	3.1 - 66.1	5.4 - 38.8	5.6 - 17.6	5.6 - 66.1
	CKD	例数	21	21	21	21	21	19	15	10	9	21
		Mean ± SD	17.30 ± 9.53	15.88 ± 8.12	15.88 ± 8.12	30.42 ± 10.63	43.95 ± 33.50	58.15 ± 42.44	61.78 ± 42.36	74.42 ± 56.93	86.10 ± 79.61	69.15 ± 57.48
		Median	13.70	15.40	15.40	29.60	39.60	45.60	46.60	65.50	61.80	59.50
		Min - Max	4.5 - 44.0	3.7 - 30.1	3.7 - 30.1	11.8 - 56.0	5.8 - 162.0	20.0 - 175.0	25.8 - 185.0	18.4 - 228.0	24.3 - 287.0	6.6 - 287.0

単位（ng/mL）
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-6

【合計】



【Non-CKD】



【CKD】

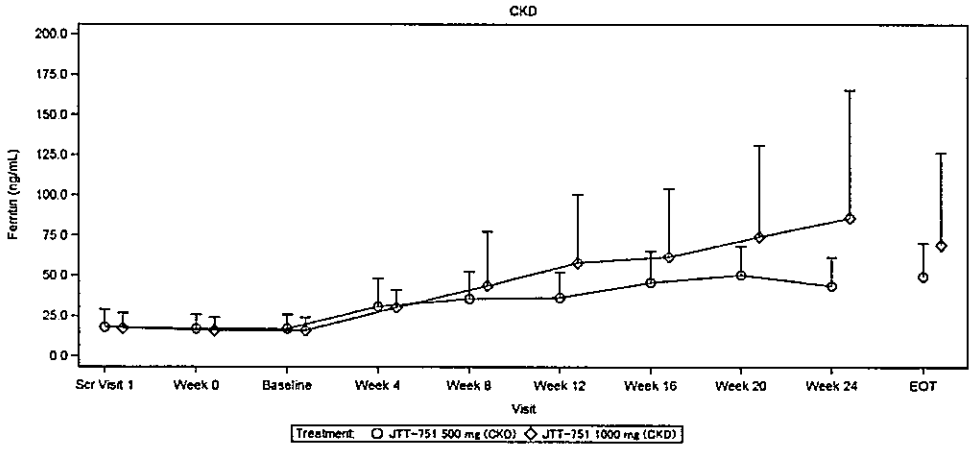


図 2.7.6.11-2　　血清フェリチン値の推移図（GBB4-2）

平均値＋標準偏差
例数は表 2.7.6.11-4 参照
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-1

表 2.7.6.11-5　　血清フェリチン値の変化量の記述統計量（GBB4-2）

投与群		記述統計量	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	EOT
JTT-751 500 mg	合計	例数	36	35	31	25	18	13	36
		Mean ± SD	16.70 ± 12.05	18.24 ± 9.78	19.00 ± 9.31	27.77 ± 13.16	33.21 ± 18.27	27.62 ± 11.09	29.65 ± 13.80
		Median	15.70	17.40	16.50	24.10	30.25	26.30	26.50
		Min - Max	−2.4 - 50.3	3.4 - 47.9	7.2 - 44.8	8.8 - 66.8	7.8 - 85.1	15.0 - 55.5	−2.4 - 66.8
	Non -CKD	例数	15	15	14	9	4	2	15
		Mean ± SD	20.17 ± 11.38	17.54 ± 6.78	17.56 ± 5.78	24.07 ± 11.19	21.38 ± 10.66	18.05	25.16 ± 8.20
		Median	17.30	18.00	17.30	23.10	23.45	-	23.10
		Min - Max	3.9 - 42.9	7.6 - 32.2	9.5 - 27.8	8.8 - 43.1	7.8 - 30.8	16.4 - 19.7	12.9 - 43.1
	CKD	例数	21	20	17	16	14	11	21
		Mean ± SD	14.22 ± 12.17	18.77 ± 11.69	20.18 ± 11.49	29.85 ± 14.05	36.59 ± 18.84	29.36 ± 11.19	32.85 ± 16.13
		Median	12.50	17.20	15.90	25.40	31.60	26.70	29.80
		Min - Max	−2.4 - 50.3	3.4 - 47.9	7.2 - 44.8	9.2 - 66.8	13.7 - 85.1	15.0 - 55.5	−2.4 - 66.8
JTT-751 1000 mg	合計	例数	37	37	31	26	18	13	37
		Mean ± SD	16.07 ± 8.93	22.82 ± 25.16	30.57 ± 36.03	32.75 ± 35.74	39.38 ± 45.99	50.88 ± 69.50	39.68 ± 44.65
		Median	17.00	17.70	23.10	20.20	31.60	32.40	27.80
		Min - Max	−6.3 - 37.8	0.6 - 151.9	−2.2 - 164.9	−2.5 - 164.4	0.4 - 207.4	0.8 - 266.4	0.8 - 266.4
	Non -CKD	例数	16	16	12	11	8	4	16
		Mean ± SD	18.08 ± 9.23	15.94 ± 7.23	13.08 ± 12.14	15.97 ± 17.92	15.16 ± 13.33	6.35 ± 6.12	21.84 ± 14.29
		Median	17.05	16.00	14.65	14.70	17.05	6.00	22.20
		Min - Max	−0.4 - 37.8	0.6 - 27.8	−2.2 - 34.0	−2.5 - 62.8	0.4 - 33.8	0.8 - 12.6	0.8 - 62.8
	CKD	例数	21	21	19	15	10	9	21
		Mean ± SD	14.54 ± 8.60	28.07 ± 32.15	41.63 ± 41.72	45.05 ± 40.84	58.76 ± 54.02	70.68 ± 76.15	53.27 ± 54.65
		Median	14.60	19.30	28.90	36.70	48.75	47.80	40.60
		Min - Max	−6.3 - 28.3	2.1 - 151.9	12.0 - 164.9	11.8 - 164.4	10.3 - 207.4	16.2 - 266.4	2.9 - 266.4

単位（ng/mL）
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-7

2.7.6.11.4.4 副次評価項目

2.7.6.11.4.4.1 Hb 値の推移

mITT の Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.11-6，Hb 値の実測値の推移図を図 2.7.6.11-3，Hb 値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.11-7 に示した。

Baseline 及び EOT での Hb 値の平均値は 500 mg 群で 9.84 g/dL 及び 12.22 g/dL，1000 mg 群で 9.86 g/dL 及び 12.33 g/dL であり，Baseline から EOT の Hb 値の平均変化量は 500 mg 群で 2.38 g/dL，1000 mg 群で 2.47 g/dL であった。

Non-CKD 患者の Baseline 及び EOT での Hb 値の平均値は，500 mg 群で 9.40 g/dL 及び 12.87 g/dL，1000 mg 群で 9.40 g/dL 及び 12.78 g/dL であり，Baseline から EOT の Hb 値の平均変化量は 500 mg 群で 3.47 g/dL，1000 mg 群で 3.38 g/dL であった。

CKD 患者の Baseline 及び EOT での Hb 値の平均値は，500 mg 群で 10.15 g/dL 及び 11.75 g/dL，1000 mg 群で 10.22 g/dL 及び 12.00 g/dL であり，Baseline から EOT の Hb 値の平均変化量は 500 mg 群で 1.60 g/dL，1000 mg 群で 1.78 g/dL であった。

CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも投与開始後に Hb 値は上昇した。

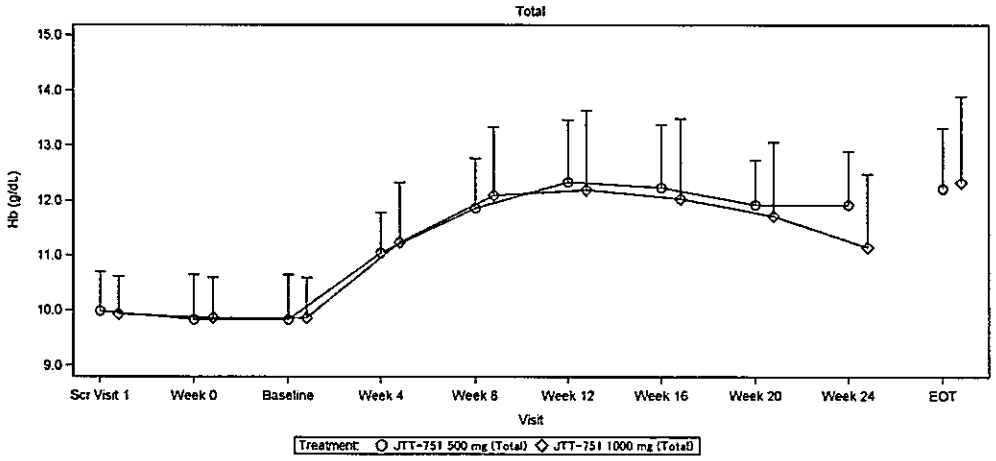
なお，十分な鉄補充効果が得られたとして治験の観察を終了した被験者の Hb 値が集計に含まれていない影響により，観察後期の Hb 値及びその変化量は見かけ上，低下した。

表 2.7.6.11-6　　Hb 値の記述統計量（GBB4-2）

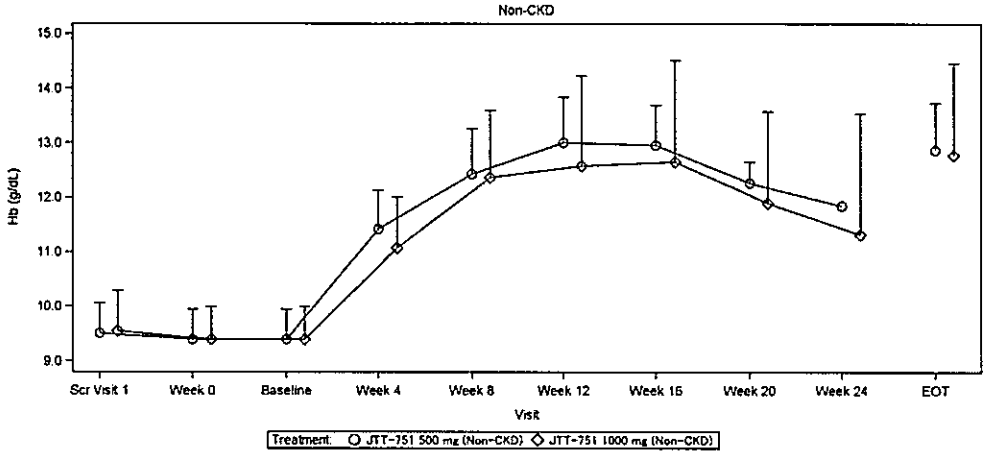
投与群		記述統計量	Scr Visit 1	Week 0	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	EOT
JTT-751 500 mg	合計	例数	36	36	36	36	35	31	25	18	13	36
		Mean ± SD	9.99 ± 0.71	9.84 ± 0.82	9.84 ± 0.82	11.05 ± 0.72	11.86 ± 0.90	12.35 ± 1.13	12.24 ± 1.14	11.93 ± 0.81	11.92 ± 0.98	12.22 ± 1.10
		Median	10.10	9.90	9.90	11.05	11.80	12.60	12.30	12.05	12.10	12.30
		Min - Max	8.7 - 11.5	7.9 - 11.3	7.9 - 11.3	9.6 - 12.6	10.2 - 13.7	9.4 - 14.7	9.1 - 14.4	10.3 - 13.0	10.6 - 13.4	9.1 - 14.4
	Non -CKD	例数	15	15	15	15	15	14	9	4	2	15
		Mean ± SD	9.51 ± 0.54	9.40 ± 0.55	9.40 ± 0.55	11.43 ± 0.71	12.43 ± 0.83	13.01 ± 0.84	12.97 ± 0.73	12.28 ± 0.39	11.85	12.87 ± 0.87
		Median	9.60	9.50	9.50	11.50	12.30	12.90	12.90	12.25	-	12.90
		Min - Max	8.7 - 10.4	8.2 - 10.1	8.2 - 10.1	10.3 - 12.6	11.2 - 13.7	11.5 - 14.7	12.1 - 14.4	11.9 - 12.7	10.9 - 12.8	10.9 - 14.4
	CKD	例数	21	21	21	21	20	17	16	14	11	21
		Mean ± SD	10.33 ± 0.61	10.15 ± 0.84	10.15 ± 0.84	10.79 ± 0.62	11.44 ± 0.71	11.79 ± 1.04	11.84 ± 1.14	11.83 ± 0.88	11.94 ± 0.99	11.75 ± 1.03
		Median	10.40	10.10	10.10	10.70	11.40	12.10	11.95	11.95	12.10	12.10
		Min - Max	8.9 - 11.5	7.9 - 11.3	7.9 - 11.3	9.6 - 12.2	10.2 - 12.5	9.4 - 13.0	9.1 - 13.3	10.3 - 13.0	10.6 - 13.4	9.1 - 13.4
JTT-751 1000 mg	合計	例数	37	37	37	37	37	31	26	18	13	37
		Mean ± SD	9.94 ± 0.68	9.86 ± 0.73	9.86 ± 0.73	11.25 ± 1.09	12.09 ± 1.25	12.20 ± 1.45	12.04 ± 1.46	11.72 ± 1.35	11.15 ± 1.33	12.33 ± 1.57
		Median	10.10	10.00	10.00	11.10	11.90	11.90	11.70	11.65	10.90	12.20
		Min - Max	8.2 - 10.9	8.3 - 11.0	8.3 - 11.0	9.6 - 14.9	9.9 - 14.6	10.2 - 15.4	9.5 - 15.6	9.9 - 14.3	9.6 - 14.6	9.6 - 15.7
	Non -CKD	例数	16	16	16	16	16	12	11	8	4	16
		Mean ± SD	9.56 ± 0.73	9.40 ± 0.60	9.40 ± 0.60	11.08 ± 0.94	12.38 ± 1.23	12.58 ± 1.66	12.65 ± 1.87	11.90 ± 1.68	11.33 ± 2.22	12.78 ± 1.70
		Median	9.55	9.35	9.35	11.20	12.40	12.55	12.40	12.05	10.45	12.50
		Min - Max	8.2 - 10.6	8.3 - 10.5	8.3 - 10.5	9.6 - 12.6	10.4 - 14.2	10.2 - 15.3	9.5 - 15.6	9.9 - 14.3	9.8 - 14.6	9.8 - 15.6
	CKD	例数	21	21	21	21	21	19	15	10	9	21
		Mean ± SD	10.23 ± 0.46	10.22 ± 0.63	10.22 ± 0.63	11.37 ± 1.19	11.88 ± 1.25	11.95 ± 1.29	11.59 ± 0.88	11.57 ± 1.09	11.08 ± 0.89	12.00 ± 1.41
		Median	10.20	10.40	10.40	11.00	11.70	11.50	11.50	11.45	10.90	11.70
		Min - Max	9.3 - 10.9	8.9 - 11.0	8.9 - 11.0	10.2 - 14.9	9.9 - 14.6	10.3 - 15.4	10.1 - 13.2	9.9 - 13.5	9.6 - 12.5	9.6 - 15.7

単位（g/dL）
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-8

【合計】



【Non-CKD】



【CKD】

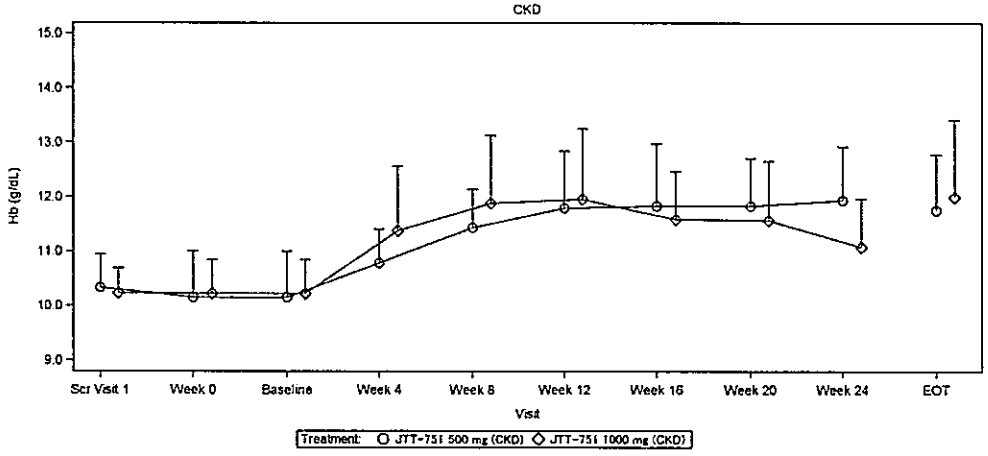


図 2.7.6.11-3　　Hb 値の推移図（GBB4-2）

平均値＋標準偏差
例数は表 2.7.6.11-6 参照
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 図 11-2

表 2.7.6.11-7　　Hb 値の変化量の記述統計量（GBB4-2）

投与群		記述統計量	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	EOT
JTT-751 500 mg	合計	例数	36	35	31	25	18	13	36
		Mean ± SD	1.21 ± 1.04	2.04 ± 1.35	2.48 ± 1.59	2.36 ± 1.63	2.05 ± 1.18	2.04 ± 1.38	2.38 ± 1.50
		Median	1.25	1.90	2.70	2.20	2.20	2.30	2.55
		Min - Max	−0.5 - 3.5	−0.3 - 4.8	−0.6 - 6.1	−0.9 - 5.8	−0.6 - 4.5	−0.2 - 4.5	−0.9 - 5.8
	Non -CKD	例数	15	15	14	9	4	2	15
		Mean ± SD	2.03 ± 0.71	3.03 ± 0.90	3.61 ± 1.07	3.64 ± 1.12	3.25 ± 0.84	3.15	3.47 ± 0.97
		Median	2.10	3.30	3.35	3.30	2.90	-	3.40
		Min - Max	1.2 - 3.5	1.9 - 4.8	2.1 - 6.1	2.2 - 5.8	2.7 - 4.5	2.7 - 3.6	2.1 - 5.8
	CKD	例数	21	20	17	16	14	11	21
		Mean ± SD	0.63 ± 0.84	1.30 ± 1.14	1.55 ± 1.32	1.64 ± 1.43	1.71 ± 1.05	1.84 ± 1.40	1.60 ± 1.32
		Median	0.40	1.20	1.40	1.45	1.85	1.20	1.40
		Min - Max	−0.5 - 2.7	−0.3 - 4.0	−0.6 - 4.7	−0.9 - 5.3	−0.6 - 3.2	−0.2 - 4.5	−0.9 - 4.5
JTT-751 1000 mg	合計	例数	37	37	31	26	18	13	37
		Mean ± SD	1.38 ± 1.31	2.23 ± 1.61	2.27 ± 1.84	2.12 ± 1.82	1.73 ± 1.54	1.02 ± 1.43	2.47 ± 1.97
		Median	1.10	2.00	1.80	1.75	1.00	0.70	2.50
		Min - Max	−0.2 - 5.7	−0.5 - 5.4	−0.2 - 6.7	−0.3 - 7.0	−0.5 - 4.6	−0.8 - 4.5	−0.8 - 7.0
	Non -CKD	例数	16	16	12	11	8	4	16
		Mean ± SD	1.68 ± 0.98	2.98 ± 1.32	3.13 ± 1.78	3.14 ± 1.95	2.23 ± 1.34	1.78 ± 1.83	3.38 ± 1.81
		Median	1.50	2.85	2.95	2.70	2.40	1.00	3.25
		Min - Max	0.2 - 3.3	0.9 - 5.0	1.0 - 6.7	0.3 - 7.0	0.7 - 4.2	0.6 - 4.5	0.6 - 7.0
	CKD	例数	21	21	19	15	10	9	21
		Mean ± SD	1.15 ± 1.50	1.66 ± 1.62	1.73 ± 1.71	1.37 ± 1.34	1.33 ± 1.65	0.69 ± 1.18	1.78 ± 1.82
		Median	0.60	1.30	0.90	0.80	0.85	0.50	1.10
		Min - Max	−0.2 - 5.7	−0.5 - 5.4	−0.2 - 6.2	−0.3 - 4.1	−0.5 - 4.6	−0.8 - 3.4	−0.8 - 6.5

単位（g/dL）
mITT
Source：CTD5.3.5.2-1 表 11-9

2.7.6.11.4.4.2 赤血球関連検査値の推移

Hb 値の推移については「2.7.6.11.4.4.1 Hb 値の推移」に記載した。

赤血球数，ヘマトクリット値，MCV，MCH 及び MCHC は，CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも投与開始後に増加した。RDW 及び網状赤血球数は，CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも Week 4 をピークに増加し，EOT では Baseline と同程度であった（「CTD5.3.5.2-1 11.4.2.1 項」参照）。

2.7.6.11.4.4.3 鉄関連検査値の推移

血清鉄，TSAT 及び Hepcidin-25 は，CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも投与開始後に上昇した。TIBC 及び sTfR は，CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも投与開始後に低下した（「CTD5.3.5.2-1　11.4.2.2 項」参照）。

2.7.6.11.4.5 その他の調査項目

2.7.6.11.4.5.1 鉄補充効果判定

中止基準の「効果十分」に該当し治験薬の投与を終了（効果十分による中止）した被験者，及び Week 24 若しくは中止時検査（効果十分による中止を除く）で鉄補充効果が「効果十分」と判定された被験者を，効果十分例と定義した。

効果十分例は，500 mg 群で 35 名中 29 名（82.9%），1000 mg 群で 36 名中 28 名（77.8%）であった。CKD 合併の有無別での効果十分例は，Non-CKD 患者では，500 mg 群で 15 名中 15 名（100%），1000 mg 群で 16 名中 13 名（81.3%）であり，CKD 患者では，500 mg 群で 20 名中 14 名（70.0%），1000 mg 群で 20 名中 15 名（75.0%）であった。CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも効果十分例の割合は高かった。

また，投与期間に応じて，効果十分例の割合は増加した（「CTD5.3.5.2-1　11.4.3.1 項」参照）。

2.7.6.11.4.5.2 FGF23

CKD 合併の有無によらず，いずれの投与群でも iFGF23 に特筆すべき変動は認められず，cFGF23 は投与開始後に減少した（「CTD5.3.5.2-1　11.4.3.3 項」参照）。

2.7.6.11.5 安全性の評価

2.7.6.11.5.1 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 2.7.6.11-8 に示した。

500 mg 群 36 名及び 1000 mg 群 37 名の計 73 名に治験薬が最長 24 週間投与された。治験薬が投与された 73 名を安全性解析対象集団とした。

なお，Week 8 以降に治験担当医師が十分な鉄補充効果が得られたと判断した場合は治験薬の投与を終了した（効果十分による中止）。

表 2.7.6.11-8　　治験薬が投与された被験者数及び期間（GBB4-2）

投与群		例数	曝露期間（日）														
			≦28 日		29 日≦～≦56 日		57 日≦～≦84 日		85 日≦～≦112 日		113 日≦～≦140 日		141 日≦～≦168 日		168 日<		平均曝露期間
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
JTT-751 500 mg	Non-CKD	15	0	0.0	1	6.7	2	13.3	7	46.7	2	13.3	3	20.0	0	0.0	108.1
	CKD	21	1	4.8	2	9.5	1	4.8	3	14.3	3	14.3	10	47.6	1	4.8	127.0
	合計	36	1	2.8	3	8.3	3	8.3	10	27.8	5	13.9	13	36.1	1	2.8	119.2
JTT-751 1000 mg	Non-CKD	16	0	0.0	3	18.8	2	12.5	3	18.8	5	31.3	3	18.8	0	0.0	107.6
	CKD	21	1	4.8	0	0.0	4	19.0	4	19.0	2	9.5	9	42.9	1	4.8	119.6
	合計	37	1	2.7	3	8.1	6	16.2	7	18.9	7	18.9	12	32.4	1	2.7	114.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-1

2.7.6.11.5.2 有害事象

2.7.6.11.5.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-9 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 36 名中 1 名（2.8%），1000 mg 群で 37 名中 3 名（8.1%）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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 36 名中 2 名（5.6%），1000 mg 群で 37 名中 1 名（2.7%）に認められた。

有害事象は，500 mg 群で 36 名中 21 名（58.3%），1000 mg 群で 37 名中 25 名（67.6%）に発現した。高度と判定された有害事象は，1000 mg 群で 37 名中 1 名（2.7%）に認められたが，治験薬との因果関係は否定された。

副作用は，500 mg 群 36 名中 4 名（11.1%），1000 mg 群 37 名中 4 名（10.8%）に発現した。

有害事象及び副作用の発現率に，500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。

なお，JTT-751 投与群合計（500 mg 群及び 1000 mg 群の合計）の CKD 合併の有無別では，有害事象は Non-CKD 患者 31 名中 16 名（51.6%），CKD 患者 42 名中 30 名（71.4%）に認められた。副作用は Non-CKD 患者 31 名中 3 名（9.7%），CKD 患者 42 名中 5 名（11.9%）に認められた。

表 2.7.6.11-9　有害事象の要約（GBB4-2）

項目	JTT-751 500 mg 群						JTT-751 1000 mg 群						JTT-751 群 合計					
	Non-CKD (N = 15)		CKD (N =21)		合計 (N = 36)		Non-CKD (N = 16)		CKD (N =21)		合計 (N = 37)		Non-CKD (N = 31)		CKD (N =42)		合計 (N = 73)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	7	46.7	14	66.7	21	58.3	9	56.3	16	76.2	25	67.6	16	51.6	30	71.4	46	63.0
高度な有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	2.7	0	0.0	1	2.4	1	1.4
副作用	2	13.3	2	9.5	4	11.1	1	6.3	3	14.3	4	10.8	3	9.7	5	11.9	8	11.0
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0	1	4.8	1	2.8	0	0.0	3	14.3	3	8.1	0	0.0	4	9.5	4	5.5
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	0	0.0	0	0.0
有害事象による投与中止*	0	0.0	2	9.5	2	5.6	0	0.0	1	4.8	1	2.7	0	0.0	3	7.1	3	4.1

*：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：CTD5.3.5.2-1 表 12-2

2.7.6.11.5.2.2 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付表 2.7.6.11-1 に示した。

有害事象は, JTT-751 投与群合計で 73 名中 46 名 (63.0%) に 105 件発現した。各群別では, 500 mg 群で 36 名中 21 名 (58.3%) に 39 件, 1000 mg 群で 37 名中 25 名 (67.6%) に 66 件発現した。

JTT-751 投与群合計の 73 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 19 名 (26.0%) に 27 件, 「感染症および寄生虫症」が 19 名 (26.0%) に 22 件, 「筋骨格系および結合組織障害」が 8 名 (11.0%) に 8 件であった。

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。

なお, JTT-751 投与群合計の CKD 合併の有無別では, 有害事象は Non-CKD 患者 31 名中 16 名 (51.6%) に 39 件, CKD 患者 42 名中 30 名 (71.4%) に 66 件認められた。

2.7.6.11.5.2.3 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 (JTT-751 投与群合計で 2 名以上) を表 2.7.6.11-10 に示した。

JTT-751 投与群合計の 73 名で 5%以上に発現した有害事象は, 上咽頭炎 9 名 (12.3%), 便秘 6 名 (8.2%), 悪心 4 名 (5.5%) であった。各群別で 5%以上に発現した有害事象は, 500 mg 群 36 名中, 便秘 5 名 (13.9%), 上咽頭炎 3 名 (8.3%), 浮動性めまい及び上気道感染が各 2 名 (5.6%), 1000 mg 群 37 名中, 上咽頭炎 6 名 (16.2%), 悪心 3 名 (8.1%), 下痢, 嘔吐, 頭痛, 挫傷, ヘモグロビン増加及び高血圧が各 2 名 (5.4%) であった。

なお, JTT-751 投与群合計の CKD 合併の有無別では, CKD 患者と Non-CKD 患者で 10 ポイント以上の発現率の違いを示す有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.11-10　発現頻度順の有害事象発現例数（JTT-751 投与群合計で 2 名以上）（GBB4-2）

有害事象名 (MedDRA/J V.21.0) PT	JTT-751 500 mg 群						JTT-751 1000 mg 群						JTT-751 群 合計					
	Non-CKD (N = 15)		CKD (N = 21)		合計 (N = 36)		Non-CKD (N = 16)		CKD (N = 21)		合計 (N = 37)		Non-CKD (N = 31)		CKD (N = 42)		合計 (N = 73)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
上咽頭炎	2	13.3	1	4.8	3	8.3	3	18.8	3	14.3	6	16.2	5	16.1	4	9.5	9	12.3
便秘	1	6.7	4	19.0	5	13.9	0	0.0	1	4.8	1	2.7	1	3.2	5	11.9	6	8.2
悪心	0	0.0	1	4.8	1	2.8	0	0.0	3	14.3	3	8.1	0	0.0	4	9.5	4	5.5
下痢	0	0.0	1	4.8	1	2.8	0	0.0	2	9.5	2	5.4	0	0.0	3	7.1	3	4.1
頭痛	1	6.7	0	0.0	1	2.8	1	6.3	1	4.8	2	5.4	2	6.5	1	2.4	3	4.1
挫傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.5	2	5.4	0	0.0	2	4.8	2	2.7
ヘモグロビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.5	2	5.4	0	0.0	2	4.8	2	2.7
高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	9.5	2	5.4	0	0.0	2	4.8	2	2.7
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.4	2	6.5	0	0.0	2	2.7
膀胱炎	0	0.0	1	4.8	1	2.8	0	0.0	1	4.8	1	2.7	0	0.0	2	4.8	2	2.7
変形性関節症	0	0.0	1	4.8	1	2.8	1	6.3	0	0.0	1	2.7	1	3.2	1	2.4	2	2.7
動悸	1	6.7	0	0.0	1	2.8	1	6.3	0	0.0	1	2.7	2	6.5	0	0.0	2	2.7
浮動性めまい	1	6.7	1	4.8	2	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.2	1	2.4	2	2.7
上気道感染	0	0.0	2	9.5	2	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.8	2	2.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-5

2.7.6.11.5.2.4 有害事象の重症度

高度の急性心筋梗塞が1000 mg群の37名中CKD患者の1名（2.7%）に発現したが，治験薬との因果関係は否定された。

中等度と判定された有害事象は，JTT-751投与群合計で73名中10名（13.7%）に認められた。各群別では，500 mg群で36名中6名（16.7%）に6件，1000 mg群で37名中4名（10.8%）に8件認められた。その内訳は，500 mg群で下痢，倦怠感，肝機能異常，上気道感染，変形性関節症及び性器出血が各1名（2.8%），1000 mg群で腹部膨満，イレウス，急性膵炎，急性腎盂腎炎，背部痛，ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症及び薬疹が各1名（2.7%）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。

なお，JTT-751投与群合計のCKD合併の有無別では，高度と判定された有害事象はCKD患者42名中1名（2.4%）に1件認められた。中等度と判定された有害事象は，Non-CKD患者31名中2名（6.5%）に2件，CKD患者42名中8名（19.0%）に12件認められた。

2.7.6.11.5.2.5 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 2.7.6.11-11に示した。

副作用は，JTT-751投与群合計で73名中8名（11.0%）に12件発現した。各群別では，500 mg群で36名中4名（11.1%）に5件，1000 mg群で37名中4名（10.8%）に7件発現した。また，JTT-751投与群合計のCKD合併の有無別では，副作用はNon-CKD患者31名中3名（9.7%）に3件，CKD患者42名中5名（11.9%）に9件認められた。

JTT-751投与群合計の73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4名（5.5%）に7件，「臨床検査」が3名（4.1%）に3件であった。

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73名で2%以上に発現した副作用は，便秘及びヘモグロビン増加が各2名（2.7%）であった。

高度と判定された副作用は認められなかった。中等度と判定された副作用は，JTT-751投与群合計で73名中3名（4.1%）に認められた。各群別では，500 mg群で36名中2名（5.6%）に2件，1000 mg群で37名中1名（2.7%）に2件認められた。その内訳は，500 mg群で倦怠感及び肝機能異常が各1名（2.8%），1000 mg群で腹部膨満が1名（2.7%）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。

表 2.7.6.11-11　副作用の発現例数及び発現件数（GBB4-2）

副作用名（MedDRA/J V.21.0） SOC/PT	JTT-751 500 mg 群									JTT-751 1000 mg 群									JTT-751 群 合計								
	Non-CKD (N = 15)			CKD (N = 21)			合計 (N = 36)			Non-CKD (N = 16)			CKD (N = 21)			合計 (N = 37)			Non-CKD (N = 31)			CKD (N = 42)			合計 (N = 73)		
	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	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	2	2	13.3	3	2	9.5	5	4	11.1	1	1	6.3	6	3	14.3	7	4	10.8	3	3	9.7	9	5	11.9	12	8	11.0
胃腸障害	1	1	6.7	1	1	4.8	2	2	5.6	1	1	6.3	4	1	4.8	5	2	5.4	2	2	6.5	5	2	4.8	7	4	5.5
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	1	4.8	4	1	2.7	0	0	0.0	4	1	2.4	4	1	1.4
便秘	1	1	6.7	1	1	4.8	2	2	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	1	1	2.4	2	2	2.7
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
倦怠感	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
肝胆道系障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
肝機能異常	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
臨床検査	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	0	0	0.0	3	3	7.1	3	3	4.1
ヘモグロビン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	0	0	0.0	2	2	4.8	2	2	2.7
肝酵素上昇	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-6

2.7.6.11.5.2.6 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 2.7.6.11-12 に示した。

重篤な有害事象は，500 mg 群で 36 名中 1 名（2.8%），1000 mg 群で 37 名中 3 名（8.1%）に認められた。その内訳は，500 mg 群で変形性関節症が 1 件，1000 mg 群で急性膵炎，イレウス，急性腎盂腎炎及び急性心筋梗塞が各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-1　14.3.3.2 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 2.7.6.11-13 に示した。

他の重要な有害事象は，500 mg 群で 36 名中 2 名（5.6%），1000 mg 群で 37 名中 1 名（2.7%）に認められた。その内訳は，500 mg 群で便秘，下痢，肝酵素上昇及び倦怠感が各 1 件，1000 mg 群で腹部膨満が 1 件であった。500 mg 群の肝酵素上昇及び倦怠感，1000 mg 群の腹部膨満が副作用と判断された。

表 2.7.6.11-12　その他の重篤な有害事象一覧表（GBB4-2）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群（CKD 合併）	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/83 歳）	500 mg（CKD 患者）	変形性関節症	117	中等度	関連なし	変更せず	有	回復	26
[redacted]（男性/83 歳）	1000 mg（CKD 患者）	急性膵炎	45	中等度	関連なし	休薬	有	回復	10
		イレウス	45	中等度	関連なし	休薬	有	回復	10
[redacted]（女性/91 歳）	1000 mg（CKD 患者）	急性腎盂腎炎	51	中等度	関連なし	変更せず	有	回復	19
[redacted]（女性/66 歳）	1000 mg（CKD 患者）	急性心筋梗塞	100	高度	関連なし	非該当	有	回復	14

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-9

表 2.7.6.11-13　他の重要な有害事象一覧表（GBB4-2）

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群（CKD 合併）	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/78 歳）	500 mg（CKD 患者）	便秘	10	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	5
		下痢	16	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	9
[redacted]（女性/82 歳）	500 mg（CKD 患者）	肝酵素上昇	25	軽度	関連あり	投与中止	無	未回復	--
		倦怠感	26	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	120
[redacted]（女性/80 歳）	1000 mg（CKD 患者）	腹部膨満	83	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	14

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-10

2.7.6.11.5.3 臨床検査値

2.7.6.11.5.3.1 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 2.7.6.11-14 に示した。

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

臨床検査異常値の発現頻度について，500 mg 群と 1000 mg 群で明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.11-14　臨床検査異常値の発現例数及び発現率（GBB4-2）

項目	方向	JTT-751 500 mg 群						JTT-751 1000 mg 群					
		Non-CKD (N = 15)		CKD (N = 21)		合計 (N = 36)		Non-CKD (N = 16)		CKD (N = 21)		合計 (N = 37)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
リンパ球	減少	1	6.7	0	0.0	1	2.8	1	6.3	2	9.5	3	8.1
アルブミン	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	2.7
総ビリルビン	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	2.7
直接ビリルビン	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	2.7
ALT	増加	1	6.7	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
γ-GTP	増加	2	13.3	1	4.8	3	8.3	0	0.0	1	4.8	1	2.7
ALP	増加	0	0.0	1	4.8	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
BUN	増加	0	0.0	1	4.8	1	2.8	0	0.0	2	9.5	2	5.4
クレアチニン	増加	0	0.0	3	14.3	3	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
K	増加	0	0.0	2	9.5	2	5.6	0	0.0	1	4.8	1	2.7
無機リン	減少	0	0.0	1	4.8	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血糖	増加	0	0.0	3	14.3	3	8.3	0	0.0	2	9.5	2	5.4
CRP 定量	増加	0	0.0	4	19.0	4	11.1	1	6.3	3	14.3	4	10.8
中性脂肪	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	2.7
PT-INR	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.8	1	2.7

網掛け：いずれかの投与群（Non-CKD 患者と CKD 患者の合計）で 5%以上の発現率を示した項目
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-11

2.7.6.11.5.3.2 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，開始用量 1500 mg/日，最高用量 6000 mg/日の用量で，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-751 500 mg/日（500 mg 群）及び 1000 mg/日（1000 mg 群）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。

2.7.6.11.5.4 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 2.7.6.11-15 に示した。

バイタルサイン異常値の発現頻度について，500 mg 群と 1000 mg 群で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いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.11-15　バイタルサイン異常値の発現例数及び発現率（GBB4-2）

項目	方向	JTT-751 500 mg 群						JTT-751 1000 mg 群					
		Non-CKD (N＝15)		CKD (N＝21)		合計 (N＝36)		Non-CKD (N＝16)		CKD (N＝21)		合計 (N＝37)	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
収縮期血圧	減少	0	0.0	1	4.8	1	2.8	1	6.3	1	4.8	2	5.4
拡張期血圧	減少	0	0.0	1	4.8	1	2.8	1	6.3	1	4.8	2	5.4
拡張期血圧	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	6.3	0	0.0	1	2.7
体温	減少	0	0.0	3	14.3	3	8.3	1	6.3	0	0.0	1	2.7
体重	減少	0	0.0	1	4.8	1	2.8	1	6.3	0	0.0	1	2.7
体重	増加	1	6.7	0	0.0	1	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-12

2.7.6.11.5.5 標準 12 誘導心電図

JTT-751 500 mg 群で 36 名中 1 名に「左脚ブロック」，JTT-751 1000 mg 群で 37 名中 1 名に「急性心筋梗塞」の有害事象に伴う心電図異常が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他には，いずれの被験者においても，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。

2.7.6.11.6 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/日を最長で 24 週間投与した際，いずれの用量でも血清フェリチン値及び Hb 値の上昇が認められ，多くの被験者が Week 24 までに治験担当医師により十分な鉄補充効果が得られたと判断されたことから，本剤の優れた鉄補充効果が確認された。

鉄欠乏性貧血患者に JTT-751 500 mg/日及び 1000 mg/日を最長で 24 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。

2.7.6.11.7 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付表 2.7.6.11-1　有害事象の発現例数及び発現件数（GBB4-2）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0） SOC/PT	JTT-751 500 mg 群									JTT-751 1000 mg 群									JTT-751 群 合計								
	Non-CKD (N = 15)			CKD (N = 21)			合計 (N = 36)			Non-CKD (N = 16)			CKD (N = 21)			合計 (N = 37)			Non-CKD (N = 31)			CKD (N = 42)			合計 (N = 73)		
	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	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	15	7	46.7	24	14	66.7	39	21	58.3	24	9	56.3	42	16	76.2	66	25	67.6	39	16	51.6	66	30	71.4	105	46	63.0
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
腎性貧血	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
心臓障害	1	1	6.7	1	1	4.8	2	2	5.6	1	1	6.3	1	1	4.8	2	2	5.4	2	2	6.5	2	2	4.8	4	4	5.5
急性心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
左脚ブロック	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
動悸	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	2	2	6.5	0	0	0.0	2	2	2.7
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
眼瞼痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
胃腸障害	2	2	13.3	6	5	23.8	8	7	19.4	6	4	25.0	13	8	38.1	19	12	32.4	8	6	19.4	19	13	31.0	27	19	26.0
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	1	4.8	4	1	2.7	0	0	0.0	4	1	2.4	4	1	1.4
腹痛	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	6.3	0	0	0.0	2	1	2.7	2	1	3.2	0	0	0.0	2	1	1.4
慢性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
便秘	1	1	6.7	4	4	19.0	5	5	13.9	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	1	1	3.2	5	5	11.9	6	6	8.2
下痢	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	0	0	0.0	3	3	7.1	3	3	4.1
イレウス	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
悪心	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	3	3	14.3	3	3	8.1	0	0	0.0	4	4	9.5	4	4	5.5
急性膵炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
埋伏歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	12.5	0	0	0.0	2	2	5.4	2	2	6.5	0	0	0.0	2	2	2.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-3

付表 2.7.6.11-1　有害事象の発現例数及び発現件数（GBB4-2）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0） SOC/PT	JTT-751 500 mg 群									JTT-751 1000 mg 群									JTT-751 群 合計								
	Non-CKD (N = 15)			CKD (N = 21)			合計 (N = 36)			Non-CKD (N = 16)			CKD (N = 21)			合計 (N = 37)			Non-CKD (N = 31)			CKD (N = 42)			合計 (N = 73)		
	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	%	件数	例数	%	件数	例数	%
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.6	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	3	3	7.1	3	3	4.1
倦怠感	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
末梢性浮腫	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
肝胆道系障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	1	1	3.2	1	1	2.4	2	2	2.7
胆石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
肝機能異常	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
感染症および寄生虫症	3	3	20.0	5	5	23.8	8	8	22.2	6	4	25.0	8	7	33.3	14	11	29.7	9	7	22.6	13	12	28.6	22	19	26.0
膀胱炎	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	2	2	4.8	2	2	2.7
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
上咽頭炎	2	2	13.3	1	1	4.8	3	3	8.3	4	3	18.8	3	3	14.3	7	6	16.2	6	5	16.1	4	4	9.5	10	9	12.3
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
歯髄炎	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
急性腎盂腎炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
上気道感染	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.8	2	2	2.7
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-3

付表 2.7.6.11-1　有害事象の発現例数及び発現件数（GBB4-2）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0）SOC/PT	JTT-751 500 mg 群									JTT-751 1000 mg 群									JTT-751 群 合計								
	Non-CKD (N = 15)			CKD (N = 21)			合計 (N = 36)			Non-CKD (N = 16)			CKD (N = 21)			合計 (N = 37)			Non-CKD (N = 31)			CKD (N = 42)			合計 (N = 73)		
	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	%	件数	例数	%	件数	例数	%
傷害、中毒および処置合併症	1	1	6.7	2	1	4.8	3	2	5.6	1	1	6.3	2	2	9.5	3	3	8.1	2	2	6.5	4	3	7.1	6	5	6.8
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	0	0	0.0	2	2	4.8	2	2	2.7
靭帯捻挫	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
処置による疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
皮膚擦過傷	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
創傷	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
臨床検査	2	2	13.3	1	1	4.8	3	3	8.3	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	2	2	6.5	3	3	7.1	5	5	6.8
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
ヘモグロビン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	0	0	0.0	2	2	4.8	2	2	2.7
肝酵素上昇	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
白血球数増加	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
代謝および栄養障害	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.6	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	0	0	0.0	4	4	9.5	4	4	5.5
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
脱水	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
低血糖	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
2 型糖尿病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-3

付表 2.7.6.11-1　有害事象の発現例数及び発現件数（GBB4-2）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0） SOC/PT	JTT-751 500 mg 群									JTT-751 1000 mg 群									JTT-751 群 合計								
	Non-CKD (N = 15)			CKD (N = 21)			合計 (N = 36)			Non-CKD (N = 16)			CKD (N = 21)			合計 (N = 37)			Non-CKD (N = 31)			CKD (N = 42)			合計 (N = 73)		
	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	%	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	1	1	6.7	2	2	9.5	3	3	8.3	2	2	12.5	3	3	14.3	5	5	13.5	3	3	9.7	5	5	11.9	8	8	11.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
関節滲出液	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
筋骨格硬直	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	1	1	2.4	2	2	2.7
変形性脊椎症	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
腱鞘炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
神経性障害	2	2	13.3	1	1	4.8	3	3	8.3	5	1	6.3	3	2	9.5	8	3	8.1	7	3	9.7	4	3	7.1	11	6	8.2
浮動性めまい	1	1	6.7	1	1	4.8	2	2	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	1	1	2.4	2	2	2.7
頭痛	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	5	1	6.3	2	1	4.8	7	2	5.4	6	2	6.5	2	1	2.4	8	3	4.1
頭蓋内動脈瘤	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-3

付表 **2.7.6.11-1**　有害事象の発現例数及び発現件数（**GBB4-2**）（続き）

有害事象名（MedDRA/J V.21.0） SOC/PT	JTT-751 500 mg 群									JTT-751 1000 mg 群									JTT-751 群 合計								
	Non-CKD (N = 15)			CKD (N = 21)			合計 (N = 36)			Non-CKD (N = 16)			CKD (N = 21)			合計 (N = 37)			Non-CKD (N = 31)			CKD (N = 42)			合計 (N = 73)		
	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	%	件数	例数	%	件数	例数	%
生殖系および乳房障害	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	2	2	6.5	0	0	0.0	2	2	2.7
性器出血	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
閉経期症状	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
皮膚および皮下組織障害	1	1	6.7	1	1	4.8	2	2	5.6	0	0	0.0	3	2	9.5	3	2	5.4	1	1	3.2	4	3	7.1	5	4	5.5
水疱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
薬疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
そう痒症	0	0	0.0	1	1	4.8	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.4	1	1	1.4
蕁麻疹	1	1	6.7	0	0	0.0	1	1	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	2	2	9.5	3	3	8.1	1	1	3.2	2	2	4.8	3	3	4.1
ほてり	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	6.3	0	0	0.0	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	1	1	1.4
高血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	9.5	2	2	5.4	0	0	0.0	2	2	4.8	2	2	2.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 表 12-3

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]

(参考資料:CTD5.3.5.4-1)

2.7.6.12.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

保存期慢性腎臓病(重症度ステージ 3～5)を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象として血清リン濃度及び鉄欠乏の管理における KRX-0502 の第 II 相臨床試験

2) 治験の目的

保存期慢性腎臓病(重症度ステージ 3～5)を伴う鉄欠乏性貧血の患者を対象として,12 週間の投与期間中の血清リン濃度及び TSAT の変化量を指標に,血清リン濃度及び鉄欠乏性貧血の管理における KRX-0502 の有効性及び安全性をプラセボと比較する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

計 27 施設,米国

4) 治験期間

治験開始日(1 例目の組入れ日):2012 年 11 月 16 日

治験終了日(すべての被験者で観察が終了した日):2013 年 10 月 29 日

5) 治験デザイン

ランダム化,二重盲検,プラセボ対照,個体内用量増減法

6) 被験者数

【計画時】

140 名の被験者を KRX-0502 又はプラセボのいずれかの投与群に 1:1 の比でランダムに割り付けることを計画した。

【解析時】

割付:KRX-0502 群 75 名,プラセボ群 74 名,計 149 名

有効性解析対象集団:Intention-To-Treat (ITT)

KRX-0502 群 72 名,プラセボ群 69 名,計 141 名

安全性解析対象集団:KRX-0502 群 75 名,プラセボ群 73 名,計 148 名

7) 対象被験者

保存期慢性腎臓病（重症度ステージ 3～5）を伴う鉄欠乏性貧血患者

8) 診断及び組入れ基準

保存期慢性腎臓病（重症度ステージ 3～5）を伴う鉄欠乏性貧血の患者を，以下の基準で組み入れた。

【選択基準】

以下の選択基準を満たす患者を本試験への参加に適格とした。

(1) 男性及びスクリーニング時点の妊娠反応陰性（妊娠の可能性のある女性の場合）で授乳中でない女性
(2) 18 歳以上の患者
(3) 重症度ステージ 3～5 の保存期慢性腎臓病を有し，低リン食による血清リン濃度のコントロールが不成功であったと治験責任医師が判断し，（i）血清リンの管理のためリン吸着薬を現在使用中であり，スクリーニング時点の血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以上 5.5 mg/dL 以下，休薬後の血清リン濃度が 4.0 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 未満の患者，又は（ii）リン吸着薬を使用しておらず，スクリーニング時点の血清リン濃度が 4.0 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 未満の患者
(4) スクリーニング時の血清フェリチン値が 300 ng/mL 以下及び TSAT が 30%以下の患者
(5) スクリーニング時点及びリン吸着薬の休薬（必要な場合）後で Hb 値が 9.0 g/dL 超えてかつ 12.0 g/dL 未満の患者
(6) スクリーニング時点で 4 変数 Modification of Diet in Renal Disease 式を用いた eGFR が 60 mL/min 未満の患者
(7) スクリーニング時点で血清 iPTH が 600 pg/mL 以下の患者
(8) 活性型及び非活性型ビタミン D 製剤（及びその誘導体）を処方されている場合，スクリーニング前 4 週間にわたり投与量が一定している患者
(9) 未治療新規，又は治療中の場合，使用中のリン吸着薬を休薬し，KRX-0502 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け可能な患者
(10) 1 日 2 回以上の食事摂取が可能な患者
(11) 同意書を提出する意思と能力がある患者

【除外基準】

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れないこととした。

(1) スクリーニング前 24 週間以内に副甲状腺摘出を受けた患者
(2) スクリーニング前 12 週間以内に症候性胃腸出血又は炎症性腸疾患に罹患した患者
(3) スクリーニング前 8 週間以内に急性腎障害が認められたか，透析が必要となった患者
(4) スクリーニングから 16 週間以内に腎移植を予定しているか，透析の開始が見込まれる患者
(5) スクリーニング前 8 週間以内に静注鉄剤の投与を受けた患者
(6) スクリーニング前 4 週間以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を受けた患者

(7) スクリーニング前 8 週間以内に輸血を受けた患者
(8) スクリーニング前 4 週間以内に Sensipar（シナカルセト）の投与を受けた患者
(9) スクリーニング前 4 週間以内にナイアシン又はニコチンアミドの投与を受けた患者。ただし，マルチビタミン（Centrum™，Nephrocaps™，Renaphro™等）の投与を受けた患者は組入れ可能とした。
(10) スクリーニング前 4 週間以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者
(11) 鉄欠乏又は慢性腎臓病以外の原因による貧血の患者
(12) 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者
(13) ヘモクロマトーシスの既往歴のある患者
(14) スクリーニング前 12 ヵ月以内に薬物又はアルコールの積極的な依存又は乱用（喫煙を除く）の既往歴があるか，そのような乱用が認められる患者
(15) 鉄剤に対するアレルギーが判明している患者
(16) 経口クエン酸第二鉄に対する不耐性の既往歴がある患者
(17) 経口鉄剤による治療が必要不可欠な患者（治験責任医師の判断による）
(18) 静注鉄剤による治療が必要不可欠な患者（治験責任医師の判断による）
(19) ESA による治療が必要不可欠な患者（治験責任医師の判断による）
(20) 輸血による治療が必要不可欠な患者（治験責任医師の判断による）
(21) Sensipar（シナカルセト）による治療が必要不可欠な患者（治験責任医師の判断による）
(22) ビタミン C（ただし，マルチビタミン［Centrum™，Nephrocaps™，Renaphro™等］は組入れ可能とした。）による治療が必要不可欠な患者（治験責任医師の判断による）
(23) 食事とともにカルシウム含有製剤，マグネシウム含有製剤，又はアルミニウム含有製剤による治療が必要不可欠な患者（治験責任医師の判断による）
(24) 治験実施計画書を遵守することを妨げる精神疾患を有する患者
(25) 試験中に外科手術又は入院を予定している患者（バスキュラーアクセス手術のための入院を除く）
(26) その他何らかの医学的状態のため，試験の完了が不可能又は困難，試験への参加により被験者に重大なリスクが生じると治験責任医師が判断した患者
(27) 試験関係者と協力することが困難，又は過去に不遵守が認められた患者

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

被験薬は KRX-0502 であり，鉄として 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]）を使用した。対照薬はプラセボ（ロット番号 [redacted]）を使用した。処方された数の錠剤を食事又は軽食とともに服用するか，食後 1 時間以内に服用することとした。

1 日 3 錠で投与を開始し，血清リン濃度を 3.0～3.5 mg/dL に維持するため投与開始 1 週後から各被験者の用量の調節（増減）を行った。なお，KRX-0502 又はプラセボの 1 日当たりの最大錠数は 12 錠（クエン酸第二鉄水和物 12 g/日）であった。（ 11)治験方法を参照）

10) 投与期間

12 週間

11) 治験方法

本試験は以下の 3 期で構成された。

- スクリーニング及び適格性確認期間
- 休薬期間（必要な場合に 2 週間）
- 投与期間（12 週間）

適格と判断された被験者は，KRX-0502 又はプラセボのいずれかの投与群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。治療目標（血清リン濃度 3.0～3.5 mg/dL）を達成するように各被験者の用量の調節を以下のように行った。なお，KRX-0502（クエン酸第二鉄）又はプラセボの 1 日当たりの最大錠数は 12 錠（クエン酸第二鉄水和物 12 g/日）であった。

(1) 血清リン濃度が目標値（3.0～3.5 mg/dL）内の場合，用量調節は不要とした。
(2) 血清リン濃度が 2.5 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満の場合，KRX-0502 又はプラセボの用量を 1 日当たり 1 錠減量した。
(3) 血清リン濃度が 2.5 mg/dL 未満の場合，KRX-0502 又はプラセボを中止し，被験者の血清リン濃度が 3.0 mg/dL 以上になるまで週 1 回再検査し，3.0 mg/dL 以上になった時点で，治験依頼者と相談して決定した低用量で KRX-0502 又はプラセボを再開した。
(4) 血清リン濃度が 3.5 mg/dL を超えてかつ 4.0 mg/dL 未満の場合，KRX-0502 又はプラセボの用量を 1 日当たり 1 錠増量した。
(5) 血清リン濃度が 4.0 mg/dL 以上の場合，KRX-0502 又はプラセボの用量を下記のいずれかで増量した。
- 投与 2 週時点（Week 2）よりも前の場合：1 日当たり 1 錠
- Week 2 又はそれ以降の場合：1 日当たり 2 錠

投与開始後の 12 週間の投与期間中に 2 回連続の来院（間隔が 7 日以上）で血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上であった被験者は治療効果不十分と判断され，治験薬の投与を中止し，試験を中止した。

投与開始後の 12 週間の投与期間中に 2 回連続の来院（間隔が 7 日以上）で Hb 値が 9.0 g/dL 未満であった被験者は治療効果不十分と判断され，治験薬の投与を中止し，試験を中止した。

静注鉄剤や ESA の使用及び輸血を，それぞれスクリーニングの 8 週間前，4 週間前及び 8 週間前から禁止した。試験中は経口鉄剤の使用を禁止した。

12) 評価項目

(1) 有効性

【主要評価項目】

投与 12 週時点（Week 12）の TSAT 及び血清リン濃度の Baseline からの変化量

【副次評価項目】

以下の項目の Baseline からの変化量

1. 投与 12 週時点（Week 12）の血清フェリチン値
2. Week 12 の Hb 値
3. Week 12 の intact FGF-23 値
4. Week 12 の尿中リン値
5. Week 12 の eGFR 値

(2) 安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象

  有害事象は治験薬との因果関係を 2 段階（疑いあり［suspect］，疑いなし［not suspect］）で評価した。そのうち，疑いあり［suspect］を副作用とした。
- バイタルサイン（血圧及び心拍数），体重，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

2.7.6.12.2 統計及び解析手法

連続データは記述統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータは頻度及び割合を用いて要約した。

特に記載のない限り，CI は両側 95%で構成した。2 値変数の場合，連続修正なしの正規近似を用いて 95% CI を構成した。

本試験の Baseline は，治験薬投与直前の評価とした。

2.7.6.12.2.1 有効性

2.7.6.12.2.1.1 解析対象集団

ITT 集団を有効性解析対象集団とした。

ITT 集団の定義は，本試験においてランダム化され，Baseline の臨床検査測定，並びに少なくとも 1 回の治験薬が投与され，かつ Baseline 後の臨床検査測定が 1 回は実施された被験者の集団とした。

2.7.6.12.2.1.2 評価項目

欠測値は Last Observation Carried Forward（LOCF）法により補完し，群を固定効果，Baseline を共変量とする共分散分析（ANCOVA）により解析した。また，感度分析は群，Baseline，時点及び群×時点を説明変数とする MMRM により実施した。

多重性の調整として，全体の第一種の過誤を 5%に制御するため，逐次検定によるゲートキーピング法を適用した。Week 12 時点の KRX-0502（クエン酸第二鉄）とプラセボの効果の比較に関する主要評価項目及び副次評価項目の順位を以下に示す。

1.主要評価項目：TSAT の Baseline からの変化量
2.主要評価項目：血清リンの Baseline からの変化量
3.副次評価項目：血清フェリチン値の Baseline からの変化量

4.副次評価項目：Hb 値の Baseline からの変化量
5.副次評価項目：intact FGF-23 の Baseline からの変化量
6.副次評価項目：尿中リンの Baseline からの変化量
7.副次評価項目：eGFR の Baseline からの変化量

上記の7つの比較を第I種の過誤率5%として実施した(個々の比較当たりの第I種過誤率が5%)。本試験である比較が有意とされるのは，先に実施した比較があれば，実施済みの比較がすべて有意であった場合のみとした。

2.7.6.12.2.1.2.1 主要評価項目

各種評価項目の検定結果について p 値を示すとともに，投与群間の差の推定値及び両側 95% CI を示した。分布の正規性を正規確率プロットで検討し，正規分布仮定を評価した。仮定が著しく外れていると考えられる場合，別の解析（例：ノンパラメトリック手法の Wilcoxon 順位和検定）を実施することとした。

2.7.6.12.2.1.2.2 副次評価項目

変数には LOCF 法を用い，ANCOVA を採用した。全体の第 I 種の過誤率を 5%に制御するため，ある比較が有意とされるのは，先に実施した比較があれば，実施済みの比較がすべて有意であった場合のみとした。

2.7.6.12.2.2 安全性

2.7.6.12.2.2.1 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回（1 錠）以上投与された被験者を，安全性解析対象集団とした。

2.7.6.12.2.2.2 評価項目

有害事象の発現率，重症度，種類のほか，被験者のバイタルサイン及び臨床検査結果の臨床的に重大な変化に基づいて安全性の解析を実施した。有害事象，試験中止，死亡を表形式で試験の期間ごと（休薬期間及び 12 週間の投与期間）に分けて示した。

2.7.6.12.3 被験者の内訳

本試験には，被験者 149 名が KRX-0502 又はプラセボのいずれかの群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。両群で 111 名（74.5%）が試験を完了した。KRX-0502 群（81.3%）はプラセボ群（67.7%）よりも試験を完了した被験者が多かった。

2.7.6.12.4 有効性の評価

2.7.6.12.4.1 解析したデータセット

ランダム化された被験者 149 名のうち 141 名が ITT 集団となった。

2.7.6.12.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT集団141名のうち，被験者の多数は白人（77.3%），女性（66.0%），年齢65歳以上（55.3%），重症度ステージ4の慢性腎臓病患者（52.5%）であった。それぞれの群においても同様で特筆すべきことはなかった。

2.7.6.12.4.3 結果の要約

2.7.6.12.4.3.1 主要評価項目

TSATのBaseline値はKRX-0502群とプラセボ群とで同程度で，それぞれ21.6%±7.44%（Mean±SD［以下同様の標記］）及び21.0%±8.26%であった。

Week 12のTSATはKRX-0502群でプラセボ群と比較してBaselineから有意に上昇した。KRX-0502群及びプラセボ群のBaselineからの変化量の最小二乗平均値は，それぞれ10.2%±1.18%及び−1.1%±1.20%であった（ANCOVA，p<0.001 vs. プラセボ群）。

血清リン濃度のBaseline値は，KRX-0502群とプラセボ群とで同程度で，それぞれ4.5±0.61 mg/dL及び4.7±0.60 mg/dLであった。Week 12のKRX-0502群及びプラセボ群のBaselineからの変化量の最小二乗平均値は，それぞれ−0.7±0.07 mg/dL及び−0.2 ± 0.07 mg/dLであった（ANCOVA，p<0.001 vs. プラセボ群）。

Week 12のTSAT及び血清リン濃度のいずれについても，MMRM法を用いた感度分析の結果は，ANCOVAによる結果と同様であった。

2.7.6.12.4.3.2 副次評価項目

副次評価項目の解析結果を以下に示した。

- Week 12の血清フェリチン値のBaselineからの変化量の最小二乗平均値は，KRX-0502群及びプラセボ群でそれぞれ73.3±7.51 ng/mL（Mean±SE［以下同様の標記］）及び−4.2±7.67 ng/mLであった（ANCOVA，p<0.001 vs. プラセボ群）。
- Week 12のHb値のBaselineからの変化量の最小二乗平均値は，KRX-0502群及びプラセボ群でそれぞれ0.4±0.10 g/dL及び−0.2±0.10 g/dLであった（ANCOVA, p<0.001 vs. プラセボ群）。
- Week 12のintact FGF-23値のBaselineからの変化量の最小二乗平均値は，KRX-0502群及びプラセボ群でそれぞれ−108 ±36.21 pg/mL及び17.4 ± 37.10 pg/mLであった（ANCOVA，p = 0.017 vs. プラセボ群）。
- Week 12の尿中リン値のBaselineからの変化量の最小二乗平均値は，KRX-0502群及びプラセボ群でそれぞれ−269±32.33 mg/24h及び17.5±33.67 mg/24hであった（ANCOVA，p<0.001 vs. プラセボ群）。
- Week 12のeGFR値のBaselineからの変化量の最小二乗平均値は，KRX-0502群及びプラセボ群でそれぞれ−0.3 ± 0.76 mL/min/1.73 m^2及び1.6 ± 0.79 mL/min/1.73 m^2であった（ANCOVA，p = 0.079 vs. プラセボ群）。
- Week 12のすべての有効性の副次評価項目について，MMRM法を用いた感度分析の結果はANCOVAによる結果と同様であった。

2.7.6.12.5 安全性の評価

2.7.6.12.5.1 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団のKRX-0502群の投与期間の平均値及び中央値はそれぞれ75.6日及び85日であった。被験者は中央値で1日当たり5.0 gのKRX-0502を服用した。

2.7.6.12.5.2 有害事象

安全性解析対象集団148名のうち95名(KRX-0502群52名[69.3%],プラセボ群43名[58.9%])に有害事象が発現した。有害事象の重症度は,いずれの投与群でもほとんどが軽度及び中等度(KRX-0502群[92.3%],プラセボ群[83.7%])であった。また,高度の有害事象で,治験責任医師により治験薬と関連ありと疑われたものはなかった。

43名(KRX-0502群30名[40.0%],プラセボ群13名[17.8%])に副作用が1件以上発現した。KRX-0502群で最も頻度が高かった副作用(3名以上)は胃腸障害で,変色便(20名),下痢(8名),便秘(10名),悪心(4名)が認められた。プラセボ群では,最も頻度が高かった副作用(3名以上)は下痢(3名)及び便秘(3名)であった。

KRX-0502群の10名(13.3%)及びプラセボ群の8名(11.0%)が有害事象により試験を中止した。KRX-0502群の2名以上に発現し,中止に至った有害事象は,下痢(3名[4.0%])及び悪心(2名[2.7%])のみであった。プラセボ群では,2名以上に発現し,中止に至った有害事象はなかった。

KRX-0502群の6名(8.0%)及びプラセボ群の9名(12.3%)に重篤な有害事象が発現し,プラセボ群の2名が試験中に死亡した。重篤な有害事象のうち,治験責任医師及びメディカルモニターにより治験薬と関連ありと疑われたものはなかった。重篤な有害事象のうち6名が治験薬投与の中止に至り,内訳はKRX-0502群が2名(急性冠動脈症候群,心房細動),プラセボ群が4名(胸痛,ヘモグロビン減少,急性腎不全,慢性腎不全)であった。

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.12-1に,死亡一覧を付表 2.7.6.12-2に,死亡を除く重篤な有害事象一覧を付表 2.7.6.12-3 に,重要な有害事象(中止に至った有害事象)一覧を付表 2.7.6.12-4に,それぞれ示した。

2.7.6.12.5.3 臨床検査

本試験中の有効性評価に関連する臨床検査値を除き,Baselineと同程度であった。

2.7.6.12.5.4 バイタルサイン

本試験中の血圧及び心拍数は,いずれの投与群でも,Baselineと同程度であった。

2.7.6.12.5.5 その他

本試験中に次の被験者2名に一過性の血清リン濃度低下(血清リン濃度が2.5 mg/dL未満と定義)が発現した。

(1) 被験者522-005はKRX-0502服用中,投与2週時点(Week 2)に血清リン濃度が2.3 mg/dLとなった。次の測定時の投与4週時点(Week 4)には血清リン濃度は3.6 mg/dLであった。

この被験者は，KRX-0502 を服用している間に回復した。

(2) 被験者 518-020 は KRX-0502 服用中，投与 10 週時点（Week 10）に血清リン濃度が 2.2 mg/dL となった。治験薬を 1 週間中止した後，次の測定時（規定外来院，投与 10 週時点の 1 週間後）には血清リン濃度は 3.6 mg/dL であった。

2.7.6.12.6 考察と全般的結論

2.7.6.12.6.1 有効性

Week 12 の Baseline からの平均変化量は以下のとおりであった。

【主要評価項目】

- KRX-0502 群の TSAT はプラセボ群よりも有意に高かった（ANCOVA，p<0.001）。
- KRX-0502 群の血清リン濃度はプラセボ群よりも有意に低かった（ANCOVA，p<0.001）。

【副次評価項目】

- KRX-0502 群の血清フェリチン値はプラセボ群よりも有意に高かった（ANCOVA, p<0.001）。
- KRX-0502 群の Hb 値はプラセボ群よりも有意に高かった（ANCOVA，p<0.001）。
- KRX-0502 群の Intact FGF-23 値はプラセボ群よりも有意に低かった（ANCOVA, p = 0.017）。
- KRX-0502 群の尿中リン値はプラセボ群よりも有意に低かった（ANCOVA，p<0.001）。
- KRX-0502 群の eGFR 値はプラセボ群との有意差はなかった（ANCOVA，p = 0.079）。

2.7.6.12.6.2 安全性

KRX-0502 群がプラセボ群よりも有害事象の発現率が高かった（それぞれ，69.3% vs 58.9%）。KRX-0502 群で最も発現率が高かった有害事象は胃腸障害（50.7%）であり，主に変色便（有害事象が発現した全被験者の 32.0%）であった。高度の有害事象で，治験責任医師により治験薬と関連ありと疑われたものはなかった。

プラセボ群で 2 名の死亡（ヘモグロビン減少及び心停止）が認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

全体として，KRX-0502 群の重篤な有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。下痢及び悪心を除き，KRX-0502 群で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。

全体として，試験中に有効性評価を目的とせず測定した臨床検査パラメータの値，血圧，呼吸数はそれぞれ Baseline と同程度であった。

2.7.6.12.6.3 全般的結論

保存期慢性腎臓病（重症度ステージ 3～5）を伴う鉄欠乏貧血患者を対象に 12 週間投与のランダム化，二重盲検，プラセボ対照比較試験を実施した。その結果，KRX-0502 を連日投与したとき，血清リン濃度，鉄関連及び貧血に関連する評価項目にプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められ，概ね安全で，忍容性は良好であることが示された。

2.7.6.12.7 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付表 2.7.6.12-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-204）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N＝75		プラセボ N＝73	
	例数	%	例数	%
合計	52	69.3	43	58.9
血液およびリンパ系障害	2	2.7	1	1.4
貧血	2	2.7	1	1.4
心臓障害	4	5.3	3	4.1
心房細動	2	2.7	0	0.0
急性冠動脈症候群	1	1.3	0	0.0
うっ血性心不全	1	1.3	1	1.4
心停止	0	0.0	1	1.4
冠動脈疾患	0	0.0	1	1.4
動悸	0	0.0	1	1.4
眼障害	1	1.3	2	2.7
眼そう痒症	1	1.3	0	0.0
片側失明	0	0.0	1	1.4
結膜炎	0	0.0	1	1.4
霧視	0	0.0	1	1.4
胃腸障害	38	50.7	18	24.7
変色便	24	32.0	0	0.0
下痢	15	20.0	4	5.5
便秘	14	18.7	4	5.5
悪心	5	6.7	5	6.8
嘔吐	4	5.3	4	5.5
腹部不快感	2	2.7	1	1.4
腹痛	2	2.7	1	1.4
上腹部痛	2	2.7	2	2.7
消化不良	2	2.7	0	0.0
痔核	2	2.7	0	0.0
腹部膨満	1	1.3	0	0.0
口内乾燥	1	1.3	1	1.4
鼓腸	1	1.3	0	0.0
血便排泄	1	1.3	0	0.0
粘液便	1	1.3	0	0.0
硬便	0	0.0	1	1.4
胃炎	0	0.0	1	1.4
胃食道逆流性疾患	0	0.0	1	1.4
全身障害および投与局所様態	7	9.3	6	8.2
末梢性浮腫	3	4.0	1	1.4
疲労	2	2.7	1	1.4
浮腫	2	2.7	1	1.4
異常感	1	1.3	0	0.0
温度変化不耐症	1	1.3	0	0.0
胸痛	0	0.0	2	2.7
インフルエンザ様疾患	0	0.0	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.12-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-204）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 75		プラセボ N = 73	
	例数	%	例数	%
合計	52	69.3	43	58.9
感染症および寄生虫症	10	13.3	9	12.3
上気道感染	4	5.3	0	0.0
尿路感染	2	2.7	4	5.5
蜂巣炎	1	1.3	0	0.0
ヘルペス眼感染	1	1.3	0	0.0
鼻咽頭炎	1	1.3	0	0.0
中耳炎	1	1.3	0	0.0
肺炎	1	1.3	0	0.0
気管支炎	0	0.0	1	1.4
耳感染	0	0.0	1	1.4
帯状疱疹	0	0.0	1	1.4
限局性感染	0	0.0	1	1.4
腎盂腎炎	0	0.0	1	1.4
傷害、中毒および処置合併症	9	12.0	5	6.8
足骨折	2	2.7	1	1.4
挫傷	1	1.3	1	1.4
転倒	1	1.3	1	1.4
骨折	1	1.3	0	0.0
顎の骨折	1	1.3	0	0.0
靭帯断裂	1	1.3	0	0.0
靭帯捻挫	1	1.3	0	0.0
上肢骨折	1	1.3	0	0.0
鎖骨骨折	0	0.0	1	1.4
大腿骨頚部骨折	0	0.0	1	1.4
裂傷	0	0.0	1	1.4
熱傷	0	0.0	1	1.4
臨床検査	0	0.0	3	4.1
血圧上昇	0	0.0	1	1.4
ヘモグロビン減少	0	0.0	1	1.4
体重増加	0	0.0	1	1.4
代謝および栄養障害	10	13.3	5	6.8
痛風	2	2.7	0	0.0
高血糖	2	2.7	1	1.4
高カリウム血症	2	2.7	1	1.4
低血糖症	2	2.7	1	1.4
低リン酸血症	1	1.3	0	0.0
食欲亢進	1	1.3	0	0.0
代謝性アシドーシス	1	1.3	0	0.0
アシドーシス	0	0.0	1	1.4
低カルシウム血症	0	0.0	1	1.4
低カリウム血症	0	0.0	1	1.4
低ナトリウム血症	0	0.0	1	1.4
筋骨格系および結合組織障害	2	2.7	4	5.5
背部痛	1	1.3	1	1.4
筋肉痛	1	1.3	1	1.4
関節痛	0	0.0	1	1.4
関節腫脹	0	0.0	1	1.4
筋痙縮	0	0.0	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.12-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-204）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 75		プラセボ N = 73	
	例数	%	例数	%
合計	52	69.3	43	58.9
神経系障害	2	2.7	4	5.5
頭痛	1	1.3	1	1.4
振戦	1	1.3	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	3	4.1
味覚異常	0	0.0	2	2.7
傾眠	0	0.0	1	1.4
腎および尿路障害	1	1.3	2	2.7
急性腎不全	1	1.3	1	1.4
慢性腎不全	0	0.0	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4.0	5	6.8
慢性閉塞性肺疾患	1	1.3	1	1.4
呼吸困難	1	1.3	3	4.1
口腔咽頭痛	1	1.3	0	0.0
喘息	0	0.0	1	1.4
皮膚および皮下組織障害	3	4.0	6	8.2
水疱	1	1.3	1	1.4
皮膚炎	1	1.3	0	0.0
そう痒症	1	1.3	3	4.1
発疹	0	0.0	2	2.7
蕁麻疹	0	0.0	1	1.4
外科および内科処置	1	1.3	0	0.0
抜歯	1	1.3	0	0.0
血管障害	3	4.0	2	2.7
高血圧	2	2.7	1	1.4
末梢冷感	1	1.3	0	0.0
進行性高血圧	0	0.0	1	1.4
低血圧	0	0.0	1	1.4

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-1 Table 14.3.1.2.1

付表 2.7.6.12-2　死亡一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	プラセボ	男性/5[redacted]歳	ヘモグロビン減少	高度	重篤	疑いなし	投与中止	死亡
[redacted]	プラセボ	男性/7[redacted]歳	胸痛	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復するも後遺症あり
			心停止	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-1 Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.5.4

付表 2.7.6.12-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/56 歳	急性腎不全	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			肺炎	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	女性/42 歳	慢性腎不全	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
	KRX-0502	男性/69 歳	急性冠動脈症候群	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
	KRX-0502	女性/74 歳	心房細動	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
	プラセボ	女性/22 歳	腎盂腎炎	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
	KRX-0502	女性/59 歳	うっ血性心不全	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
	プラセボ	男性/67 歳	慢性閉塞性肺疾患	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	男性/67 歳	呼吸困難	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			末梢性浮腫	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女性/60 歳	急性腎不全	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			大腿骨頚部骨折	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ	男性/63 歳	高カリウム血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			進行性高血圧	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女性/63 歳	高カリウム血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			低ナトリウム血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			うっ血性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ	女性/82 歳	胸痛	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
	KRX-0502	男性/87 歳	慢性閉塞性肺疾患	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
	KRX-0502	女性/84 歳	心房細動	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-1 Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.5.4

付表 2.7.6.12-4　重要な有害事象（中止に至った有害事象）一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/56 歳	貧血	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/25 歳	嘔吐	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			腹部不快感	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			下痢	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			悪心	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/87 歳	変色便	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			血便排泄	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			粘液便	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ	女性/49 歳	インフルエンザ様疾患	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			腹部不快感	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/56 歳	悪心	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ	男性/73 歳	蕁麻疹	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/69 歳	顎の骨折	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/81 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/84 歳	眼そう痒症	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ	女性/63 歳	貧血	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502	男性/87 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			痔核	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	不明
[redacted]	プラセボ	女性/83 歳	動悸	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			発疹	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			そう痒症	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			呼吸困難	軽度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-1 Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.5.3

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]

(参考資料:CTD5.3.5.4-2)

2.7.6.13.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

保存期慢性腎臓病(重症度ステージ3～5)を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象とした鉄欠乏性貧血の治療におけるKRX-0502の第II相パイロット試験

2) 治験の目的

保存期慢性腎臓病(重症度ステージ3～5)を伴う鉄欠乏性貧血患者の鉄欠乏性貧血の治療において,低用量のKRX-0502を空腹時に8週間連日経口投与したときの有効性及び安全性を,Hb値の変化量を指標として評価する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

計3施設,イスラエル

4) 治験期間

治験開始日(1例目の組入れ日):2014年5月5日
治験終了日(すべての被験者で観察が終了した日):2014年8月31日

5) 治験デザイン

非盲検,個体内用量増減法

6) 被験者数

【計画時】30名
【解析時】32名の被験者を組み入れた。32名全員がKRX-0502の投与を1回以上受けた。
有効性解析対象集団:ITT 32名
安全性解析対象集団:32名

7) 対象被験者

保存期慢性腎臓病(重症度ステージ3～5)を伴う鉄欠乏性貧血患者

8) 診断及び組入れ基準

【選択基準】
以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた。

(1) 男性及びスクリーニング時点の妊娠反応陰性（妊娠の可能性のある女性の場合）で授乳中でない女性
(2) 18 歳以上の患者
(3) スクリーニング時点で血清フェリチン値が 300 ng/mL 以下及び TSAT 値が 25%以下の患者
(4) スクリーニング時点で Hb 値が 9.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下の患者
(5) スクリーニング時点で 4 変数 Modification of Diet in Renal Disease 式を用いた eGFR が 60 mL/min 未満の患者
(6) 同意書を提出する意思と能力がある患者

【除外基準】
以下の除外基準のいずれかに該当する患者は本試験に組み入れないこととした。
(1) スクリーニング時点又はスクリーニング前 4 週間以内にリン吸着薬の投与を受けた患者
(2) スクリーニング前 24 週間以内に症候性胃腸出血，炎症性腸疾患，炎症性腸症候群，クローン病のいずれかに罹患した患者
(3) スクリーニング前 8 週間以内に急性腎障害が認められたか，透析が必要となった患者
(4) スクリーニングから 16 週以内に腎移植を予定しているか，透析の開始が見込まれる患者
(5) スクリーニング前 4 週間以内に静注鉄剤の投与を受けた患者
(6) スクリーニング前 4 週間以内に ESA の投与を受けた患者
(7) スクリーニング前 4 週間以内に輸血を受けた患者
(8) スクリーニング前 4 週間以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者
(9) 鉄欠乏又は慢性腎臓病以外の原因による貧血の患者
(10) 過去 5 年間に悪性腫瘍の既往歴がある患者
(11) ヘモクロマトーシスの既往歴のある患者
(12) スクリーニング前 12 ヵ月以内に薬物又はアルコールの積極的な依存又は乱用（喫煙を除く）の既往歴があるか，そのような乱用が認められる患者
(13) 鉄剤に対するアレルギーが判明している患者
(14) 経口クエン酸第二鉄に対する不耐性の既往歴がある患者
(15) 治験実施計画書を遵守することを妨げる精神疾患を有する患者
(16) 試験中に外科手術又は入院を予定している患者
(17) その他何らかの医学的状態のため，試験の完了が不可能又は困難，試験への参加により被験者に重大なリスクが生じると治験責任医師が判断した患者
(18) 試験関係者と協力することが困難，又は過去に不遵守が認められた患者

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

治験薬は，KRX-0502 であり，鉄として 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]）として提供した。KRX-0502 は空腹時に経口投与した。食事又は軽食を摂取してから 2 時間以内は KRX-0502 を服用しないよう被験者に指導した。

各被験者の用量調節を行った。1日1錠で投与を開始し，投与4週後からHb値の測定値に基づき，各被験者の用量の増減を行った。（ 11)治験方法を参照）

10) 投与期間

8週間

11) 治験方法

治験薬の投与開始はスクリーニング来院後1週間以内とした。

KRX-0502を開始用量である1日1錠で投与開始した後，毎回の試験来院時（Week 1, 2, 4, 6, 8）にHb値を測定した。投与開始から4週間後，投与開始前と比較してHb値の増加が1.0 g/dL未満の被験者には，それ以降の試験期間中，用量を1日2錠に増量した。投与開始から4週間後，投与開始前と比較してHb値の増加が1.5 g/dL超の被験者には，それ以降の試験期間中，用量を2日に1錠に減量した。その他の場合には，それ以降の試験期間中，用量を1日1錠のままとした。

2回連続の来院（間隔が7日以上）でHb値が9.0 g/dL未満又は13.0 g/dL超であった被験者は試験を中止した。

12) 評価項目

(1) 有効性

【主要評価項目】

Baselineから8週間の投与期間終了時までのHb値の変化量

【副次評価項目】

- Hb値のBaselineから最高値への平均変化量
- 試験中のいずれかの来院時にHb値の変化量が1.0 g/dL以上に達した被験者の割合
- 試験中のいずれかの来院時にHb値が12.0 g/dL以上に達した被験者の割合

(2) 安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象
  有害事象は治験薬との因果関係を2段階（疑いあり［suspect］，疑いなし［not suspect］）で評価した。そのうち，疑いあり［suspect］を副作用とした。
- 併用薬の使用状況
- 臨床検査（血液学的検査，血清生化学的検査［肝機能検査，鉄検査を含む］）
- 妊娠検査
- バイタルサイン

2.7.6.13.2 統計及び解析手法

要約表に観測数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値，連続変数については該当するパーセ

ンタイル，カテゴリカルデータについてはカテゴリーごとの数及び割合を示した。得られているすべての有効性データ及び安全性データを一覧表に記載した。

2.7.6.13.2.1 有効性

2.7.6.13.2.1.1 解析対象集団

ITT 集団を有効性解析対象集団とした。

ITT 集団の定義は，本試験においてランダム化され，Baseline の臨床検査測定，並びに少なくとも 1 回の治験薬が投与され，かつ Baseline 後の臨床検査測定が 1 回は実施された被験者の集団とした。

2.7.6.13.2.1.2 評価項目

主要評価項目の主要解析では，有効性データの欠測値を LOCF 法を用いて補完した。特に記載のない限り，複数の観測値がある副次評価項目及び補助的評価項目はすべて LOCF 法を用いて解析した。

2.7.6.13.2.2 安全性

2.7.6.13.2.2.1 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を，安全性解析対象集団とした。

2.7.6.13.2.2.2 評価項目

有害事象については，治験責任医師による重症度及び治験薬との関連性の判断に従って要約した。

また，血清フェリチン値 800 ng/mL 以上，TSAT 値 50%以上，肝酵素値の基準値上限の 3 倍以上の上昇のうち，いずれかに該当するものを，関心のある臨床検査結果とした。

2.7.6.13.3 被験者の内訳

本試験には，被験者 32 名が組み入れられ，32 名全員が KRX-0502 の投与を 1 回以上受けた。

26 名の被験者が試験を完了した。

2.7.6.13.4 有効性の評価

2.7.6.13.4.1 解析したデータセット

ランダム化された被験者 32 名のすべてを ITT 集団とした。

2.7.6.13.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験に組み入れられた被験者のほとんどが，白人（96.9%）及び 65 歳以上（平均年齢 69.3 歳［最小値：40 歳，最大値：92 歳］）であった。重症度ステージ 3 又は 4 の慢性腎臓病患者が 90%以上（ステージ 3：53.1%，ステージ 4：40.6%）であった。

2.7.6.13.4.3 結果の要約

2.7.6.13.4.3.1 主要評価項目

ITT集団ではKRX-0502を8週間投与したところ，Hb値はBaselineの10.8±0.7 g/dL[Mean±SD（以降同様に記載）]からWeek 8の11.1 ± 0.8 g/dLに増加したものの，この変化は統計学的に有意ではなかった（p＝0.0600）。

2.7.6.13.4.3.2 副次評価項目

Hb値のBaselineから最高値への平均変化量は統計学的有意差が認められた（0.5±0.68 g/dL，p＝0.0003）。

試験中のいずれかの来院時でHb値がBaselineと比較して1.0 g/dL以上増加した被験者は6名（18.8%）であり，いずれかの来院時にHb値が12.0 g/dL以上であった被験者は8名（25.0%）であった。

2.7.6.13.5 安全性の評価

2.7.6.13.5.1 治験薬の曝露状況

組み入れられた被験者32名すべてがKRX-0502を1回以上服用した。32名すべてを安全性解析対象集団とした。

安全性対象集団のKRX-0502投与期間の平均値は40.2日，投与量の平均は1.2 g/日であった。

2.7.6.13.5.2 有害事象

本試験では，25名（78.1%）に有害事象が1件以上発現した。有害事象の多くは被験者の基礎疾患（保存期慢性腎臓病患者と鉄欠乏性貧血）及び関連する合併症によるものであった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。副作用は13名（40.6%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3名（9.4%）に発現し，いずれも副作用とは判定されなかった。重篤な有害事象の発現率は低く，本試験中の死亡は1名に認められたが，副作用とは判定されなかった。

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.13-1に，死亡一覧を付表 2.7.6.13-2に，死亡を除く重篤な有害事象一覧を付表 2.7.6.13-3 に，重要な有害事象（中止に至った有害事象）一覧を付表 2.7.6.13-4に，それぞれ示した。

2.7.6.13.5.3 臨床検査

有効性関連の臨床検査パラメータ（例：Hb値及び鉄関連パラメータ）以外の臨床検査パラメータに，臨床的に重要な平均値の変化は認められなかった。試験中の全時点で報告された血清リン濃度の平均値は，Baselineと同程度であり，基準範囲内であった。

2.7.6.13.5.4 バイタルサイン

バイタルサインのいずれのパラメータにも臨床的に特筆すべき平均値の変化は認められなかった。

2.7.6.13.6 考察と全般的結論

保存期慢性腎臓病（重症度ステージ 3～5）を伴う鉄欠乏性貧血患者を対象として低用量のKRX-0502を空腹時に8週間連日投与したところ，Baselineと比較して投与8週後のHb値に統計学的に有意な改善は認められなかった。しかしながら，Hb値のBaselineから最高値への変化量には統計学的に有意な改善が認められた。

本試験でのKRX-0502の投与は概ね安全であった。最も発現頻度の高かった有害事象は，消化器症状であり，KRX-0502の他の臨床試験の結果と一致していた。

2.7.6.13.7 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付表 2.7.6.13-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-207）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502　N＝32	
	例数	%
合計	25	78.1
心臓障害	1	3.1
慢性心不全	1	3.1
胃腸障害	19	59.4
下痢	9	28.1
変色便	8	25.0
腹痛	6	18.8
便秘	3	9.4
腹部不快感	2	6.3
嘔吐	2	6.3
Faeces soft（軟便）	1	3.1
全身障害および投与局所様態	2	6.3
無力症	1	3.1
全身健康状態低下	1	3.1
感染症および寄生虫症	3	9.4
胃腸炎	1	3.1
感染	1	3.1
尿路感染	1	3.1
傷害、中毒および処置合併症	2	6.3
肋骨骨折	1	3.1
胸椎骨折	1	3.1
脛骨骨折	1	3.1
臨床検査	2	6.3
体重減少	2	6.3
代謝および栄養障害	7	21.9
高カリウム血症	2	6.3
低カルシウム血症	2	6.3
食欲減退	1	3.1
痛風	1	3.1
高尿酸血症	1	3.1
低クロール血症	1	3.1
低カリウム血症	1	3.1
神経系障害	2	6.3
浮動性めまい	2	6.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	3.1
胸水	1	3.1
腎および尿路障害	1	3.1
腎嚢胞破裂	1	3.1
皮膚および皮下組織障害	1	3.1
発疹	1	3.1
外科および内科処置	1	3.1
抜歯	1	3.1
血管障害	2	6.3
低血圧	2	6.3

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 Table 14.3.1.2

付表 2.7.6.13-2　死亡一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/6[redacted]歳	感染	高度	重篤	疑いなし	投与中止	死亡
			胸椎骨折	高度	重篤	疑いなし	投与中止	未回復
			脛骨骨折	高度	重篤	疑いなし	投与中止	未回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 Listing 16.2.4.1/Listing 16.2.7.5

付表 2.7.6.13-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/92 歳	全身健康状態低下	軽度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			尿路感染	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			肋骨骨折	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/74 歳	慢性心不全	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			慢性心不全	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 Listing 16.2.4.1/Listing 16.2.7.5

付表 2.7.6.13-4　重要な有害事象（中止に至った有害事象）一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/53 歳	腹部不快感	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-2 Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.4

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]

（参考資料：CTD5.3.5.4-3）

2.7.6.14.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

成人の保存期慢性腎臓病患者の鉄欠乏性貧血治療における KRX-0502 の第 III 相臨床試験

2) 治験の目的

【主要目的】

Baseline から治療期終了時（投与 16 週後，Week 16）までの試験のいずれかの来院時で，Hb 値の増加量が 1.0 g/dL 以上に達した被験者の割合を指標として，成人の保存期慢性腎臓病患者を対象とした鉄欠乏性貧血治療における KRX-0502 の有効性及び安全性をプラセボと比較する。

【副次目的】

成人の保存期慢性腎臓病患者の鉄欠乏性貧血治療における KRX-0502 の安全性及び忍容性を検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

計 32 施設，米国

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の組入れ日）：2014 年 10 月 3 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2016 年 1 月 15 日

5) 治験デザイン

【治療期】ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，個体内用量増減法

【継続投与期】非盲検（治療期の盲検は維持），個体内用量増減法

6) 被験者数

【計画時】

230 名の被験者を KRX-0502 又はプラセボのいずれかの投与群に 1：1 の比でランダムに割り付けることを計画した。

【解析時】

割付：KRX-0502 群 117 名，プラセボ群 117 名，計 234 名

有効性解析対象集団：ITT

治療期　KRX-0502 群 117 名，プラセボ群 115 名，計 232 名
継続投与期　KRX-0502 群 86 名，プラセボ群 81 名，計 167 名
安全性解析対象集団：治療期　KRX-0502 群 117 名，プラセボ群 116 名，計 233 名
継続投与期　KRX-0502 群 86 名，プラセボ群 81 名，計 167 名

7) 対象被験者

保存期慢性腎臓病を伴う鉄欠乏性貧血患者

8) 診断及び主な組入れ基準

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた。

(1) 男性及びスクリーニング時点の妊娠反応陰性（妊娠の可能性のある女性の場合）で授乳中でない女性
(2) 18 歳以上の患者
(3) スクリーニング時点で 4 変数 Modification of Diet in Renal Disease 式を用いた eGFR が 60 mL/min 未満の保存期慢性腎臓病患者（ランダム化の目標被験者数である 230 名中，eGFR が 15 mL/min 未満の被験者は 20%を上限とした）
(4) 経口鉄補充療法に不耐性であるか，十分な治療効果が得られなかった患者（治験責任医師の判断による）
(5) スクリーニング時点で Hb 値が 9.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下の患者
(6) スクリーニング時点で血清フェリチン値が 200 ng/mL 以下及び TSAT が 25%以下の患者
(7) スクリーニング時点で血清 iPTH が 600 pg/mL 以下の患者
(8) 1 日 2 回以上の食事摂取が可能な患者
(9) 同意書を提出する意思と能力がある患者

【除外基準】

以下の除外基準のいずれかに該当する患者は適格とせず本試験に組み入れないこととした。

(1) スクリーニング時点で血清リン濃度が 3.5 mg/dL 未満の患者
(2) スクリーニング時点で AST/ALT の基準値上限の 3 倍超の患者
(3) スクリーニング前 12 週間以内に症候性胃腸出血又は炎症性腸疾患に罹患した患者
(4) スクリーニング前 12 週間以内に急性腎障害が認められたか，透析が必要となった患者
(5) スクリーニングから 24 週間以内に腎移植を予定しているか，透析開始を計画している患者
(6) スクリーニング前 4 週間以内に静注鉄剤の投与を受けた患者
(7) スクリーニング前 4 週間以内に ESA の投与を受けた患者
(8) スクリーニング前 4 週間以内に輸血を受けた患者
(9) スクリーニング時点で抗生物質を要する活動性感染症を有する患者
(10) スクリーニング前 4 週間以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者
(11) 鉄欠乏又は慢性腎臓病以外の原因による貧血の患者

(12) 悪性腫瘍を有する患者（非黒色腫皮膚癌又は根治療法後 2 年以上無病である場合を除く）
(13) ヘモクロマトーシスの既往歴のある患者
(14) スクリーニング前 12 ヵ月以内に薬物又はアルコールの積極的な依存又は乱用（喫煙又は医療大麻を除く）の既往歴があるか，そのような乱用が認められる患者（治験責任医師の判断による）
(15) 過去に経口鉄補充療法を受けてアレルギー反応の既往を有する患者
(16) 経口クエン酸第二鉄に対する不耐性の既往を有する患者
(17) 治験実施計画書を遵守する能力を妨げる精神疾患を有する患者
(18) 本試験の治療期に，透析アクセス関連の外科手術以外の外科手術又は入院（期間が 72 時間を超えると予想されるもの）を予定している患者
(19) その他何らかの医学的状態のため，試験の完了が不可能又は困難，試験への参加により被験者に重大なリスクが生じると治験責任医師が判断した患者
(20) 試験関係者と協力することが困難な患者

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

被験薬は KRX-0502 であり，鉄として 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]，[redacted] 及び [redacted]）として提供した。対照薬はプラセボ錠（ロット番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted]）を使用した。処方された錠剤を食事とともに又は食後 1 時間以内に服用することとした。

各被験者の用量調節を行った。1 日 3 錠で投与を開始し，治療期及び継続投与期ともに，Hb 値に基づいて治験薬の用量を調節した。なお，KRX-0502 又はプラセボの 1 日当たりの最大錠数は 12 錠（クエン酸第二鉄水和物 12 g/日）であった。（ 11)治験方法を参照）

10) 投与期間

24 週間（治療期：16 週間，継続投与期：8 週間）

11) 治験方法

本試験は 24 週間の第 III 相，多施設共同，臨床試験であり，16 週間のランダム化，二重盲検，プラセボ対照期間（治療期）の後，全被験者に KRX-0502 を投与する 8 週間の非盲検，安全性，継続投与期間（継続投与期）で構成された。Baseline 時点で，適格な被験者を治療期の KRX-0502 又はプラセボのいずれかの投与群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

KRX-0502 群に割り付けられ，治療期を完了した被験者は，8 週間の継続投与期の KRX-0502 の継続投与に適格とされた。治療期を完了したプラセボ群の被験者は，8 週間の継続投与期では治験薬を KRX-0502 へ変更した。

全被験者で治験薬の開始用量は 1 日 3 錠とした。治療期及び継続投与期中，Hb 値に基づいて治験薬の用量を調節した。用量調節は 1 日当たり 3 錠とし，1 日の最大投与量は 12 錠とした。

治療期では，投与 4 週時点（Week 4），投与 8 週時点（Week 8），投与 12 週時点（Week 12）に各被験者の Hb 値の Baseline からの変化量に基づいて用量を調節した。Hb 値の Baseline からの増加量が 1.0 g/dL 以下の被験者は，治験薬を 1 日当たり 3 錠増量した。Hb 値の Baseline からの増加量が 1.0 g/dL を超えている被験者には用量を維持した。治験薬の用量増量は，被験者の血清リン濃度が 3.0 mg/dL 以上の場合のみ行った。

継続投与期では，毎回の来院時に Hb 値を測定した。被験者の Hb 値が 11.5 g/dL 以上の場合，KRX-0502 の用量を維持した。投与 18 週時点（Week 18）及び投与 20 週時点（Week 20）に Hb 値が 11.5 g/dL 未満の被験者は，KRX-0502 の用量を 1 日当たり 3 錠増量した。治験薬の増量は，被験者の血清リン濃度が 3.0 mg/dL 以上の場合のみ行った。

12) 評価項目

(1) 有効性

【主要評価項目】

治療期終了時(投与 16 週時点, Week 16)までのいずれかの時点で, Hb 値が Baseline から 1.0 g/dL 以上の増加を示した被験者の割合

【副次評価項目】

・治療期 16 週間の Hb 値，TSAT，血清フェリチン値及び血清リン濃度の平均変化量

・Hb 値に対する治療効果の持続（治療期 16 週間の任意の 4 週間にわたり Baseline からの平均変化量が 0.75 g/dL 以上かつその期間中に 1.0 g/dL 以上の増加が認められていることと定義）が認められた被験者の割合

(2) 安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象
  有害事象は治験薬との因果関係を 2 段階（疑いあり［suspect］，疑いなし［not suspect］）で評価した。そのうち，疑いあり［suspect］を副作用とした。
- 併用薬の使用状況
- 血液生化学的検査，バイタルサインの臨床的に重要な変化
- 臨床検査（血液学的検査，血清生化学的検査［肝機能検査，鉄検査，血清アルミニウム，FGF23＜intact 及び C 末端＞，iPTH，妊娠検査を含む］）

2.7.6.14.2 統計及び解析手法

特に記載のない限り，解析はすべて SAS Version 9.2 以降を使用して実施し，検定の有意水準を両側 5%とした。

連続データは記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値）を用いて要約した。一覧表には，症例報告書で収集した全データを投与群，治験実施施設，例数別に示した。

特に記載のない限り，CI は両側 95%で構成した。2 項変数の場合，連続修正なしの正規近似を用いて 95% CI を構成した。

2.7.6.14.2.1 有効性

2.7.6.14.2.1.1 解析対象集団

ITT 集団を有効性解析対象集団とした。

ITT 集団の定義は，ランダムに割り付けられ，治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者のうち，Baseline の臨床検査測定と治験薬投与後の臨床検査測定が 1 回は実施された被験者の集団とした。

2.7.6.14.2.1.2 主要評価項目及び副次評価項目

有効性の主要変数の群間比較は両側 χ^2 検定を用いた。各投与群の推定割合及び群間差の両側 95% CI を正規近似により算出した。有効性の副次変数の Baseline 値からの経時的な変化量のデータ解析を行った。計量値としての各評価項目については，治療，週，治療－週の交互作用を固定効果，被験者を変量効果，対応する Baseline 値を共変量とする MMRM を用いて，最尤推定法により解析した。また，割合の差は両側 χ^2 検定を用いて解析した。

2.7.6.14.2.2 安全性

2.7.6.14.2.2.1 解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者を，安全性解析対象集団とした。

2.7.6.14.2.2.2 評価項目

有害事象について，治験責任医師の判断による重症度及び治験薬との関連性に従って要約した。

また，血清フェリチン値 700 ng/mL 以上，TSAT 70%以上，血清リン濃度 2.0 mg/dL 未満，肝酵素値の基準値上限の 3 倍以上の上昇のうち，いずれかに該当するものを，注目すべき臨床検査結果とした。

2.7.6.14.3 被験者の内訳

2.7.6.14.3.1 被験者の内訳の要約

被験者 234 名が KRX-0502 又はプラセボのいずれかの群にランダムに割り付けられた。そのうち 233 名（KRX-0502 群：117 名，プラセボ群：116 名）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。継続投与期に組み入れられた被験者は 167 名（KRX-0502 群：86 名，プラセボ群：81 名）であった。そのうち 155 名の被験者が試験を完了した。

2.7.6.14.3.2 被験者背景

安全性解析対象集団 233 名のうち，多数は白人（68.7%），女性（63.1%）であった。被験者の平均年齢は 65.4 歳（最小値：26 歳，最大値：93 歳）であった。

KRX-0502 群とプラセボ群の被験者背景はいずれも類似していた。

2.7.6.14.3.3 Baseline 値

主要評価項目及び副次評価項目のパラメータの Baseline 値を以下に示した。

表 2.7.6.14-1　主要評価項目及び副次評価項目のパラメータの Baseline 値

項目	記述統計量	KRX-0502 群 (N = 117)	プラセボ群 (N = 115)	合計 (N = 232)
Hb 値	Mean (SD)	10.44 (0.727)	10.38 (0.785)	10.41 (0.756)
	Min, Max	8.5, 12.4	8.4, 12.3	8.4, 12.4
TSAT	Mean (SD)	20.2 (6.43)	19.6 (6.63)	19.9 (6.52)
	Min, Max	9, 48	4, 38	4, 48
血清フェリチン値	Mean (SD)	85.9 (55.74)	81.7 (58.26)	83.8 (56.92)
	Min, Max	3, 229	7, 236	3, 236
血清リン濃度	Mean (SD)	4.23 (0.905)	4.12 (0.681)	4.18 (0.802)
	Min, Max	2.8, 8.7	2.8, 6.9	2.8, 8.7

治療期 ITT 集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.1.2.2

2.7.6.14.4 有効性の評価

2.7.6.14.4.1 解析したデータセット

治療期は ITT 集団とされた 232 名（KRX-0502 群：117 名，プラセボ群：115 名）を有効性解析対象集団とした。継続投与期は ITT 集団とされた 167 名（KRX-0502 群：86 名，プラセボ群：81 名）を有効性解析対象集団とした。

2.7.6.14.4.2 結果の要約

2.7.6.14.4.2.1 主要評価項目

Baseline から治療期 16 週終了時までのいずれかの来院時で Hb 値の増加量が 1.0 g/dL 以上に達した被験者の割合は，KRX-0502 群（52.1%）がプラセボ群（19.1%）よりも有意に高かった（両側 χ^2 検定，$p<0.001$）。

2.7.6.14.4.2.2 副次評価項目

MMRM により算出した治療期 16 週時の以下の項目に，統計学的に有意な群間差（KRX-0502 群とプラセボ群）が認められた。

- Hb 値の平均増加量（$p<0.001$，最小二乗平均変化量の差が 0.84 g/dL）
- TSAT の平均増加量（$p<0.001$，最小二乗平均変化量の差が 18.4%）
- 血清フェリチン値の平均増加量（$p<0.001$，最小二乗平均変化量の差が 170.3 ng/mL）
- 血清リン濃度の平均減少量（$p = 0.02$，最小二乗平均変化量の差が−0.21 mg/dL）
- Hb 値に対する治療効果の持続（$p<0.001$，KRX-0502 群 48.7%，プラセボ群 14.8%）

2.7.6.14.5 安全性の評価

2.7.6.14.5.1 治験薬の曝露状況

治療期の KRX-0502 群の投与期間は平均 98.3 日（最小値：13 日，最大値：117 日）であった。

また，継続投与期の投与期間は治療期 KRX-0502 群で平均 54.03 日（最小値：74 日，最大値：70 日），治療期プラセボ群で平均 53.1 日（最小値：14 日，最大値：64 日）であった。

KRX-0502 の治療期の平均投与量は 5.0 g/日であった。また継続投与期の KRX-0502 の平均投与量は，治療期 KRX-0502 群で平均 3.9 g/日，治療期プラセボ群で 4.7 g/日あった。

2.7.6.14.5.2 有害事象

治療期の有害事象の発現率は，KRX-0502 群（79.5%）がプラセボ群（64.7%）よりも高かった。有害事象の多くは被験者の基礎疾患（保存期慢性腎臓病と鉄欠乏性貧血）及び関連する合併症によるものであった。

治療期中の KRX-0502 群で最も発現頻度が高かった有害事象は胃腸障害であり，いずれも KRX-0502 群でプラセボ群よりも発現頻度が高く，KRX-0502 の既知の事象と一致していた。これらの有害事象には，下痢（20.5% vs 16.4% [KRX-0502 群 vs プラセボ群] 以下同様），便秘（18.8% vs 12.9%），変色便（14.5% vs 0%），悪心（11.1% vs 2.6%）があった。下痢及び変色便は継続投与期中に発現頻度が高かった有害事象であり，継続投与期にプラセボから KRX-0502 に切り替えた被験者は，KRX-0502 を継続した被験者よりも発現率が高かった。最長 24 週間にわたり KRX-0502 の投与を受けた被験者に発現した有害事象で発現頻度が高かった事象は下痢，便秘，変色便であり，その割合は KRX-0502 を 16 週間投与した治療期に認められたものと同程度であった。

有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。軽度，中等度，高度の有害事象が発現した被験者の割合は，投与群間で同程度であった。最長 24 週間にわたり KRX-0502 の投与を受けた被験者における軽度，中等度，高度の有害事象の割合も，治療期に認められたものと同程度であった。

治療期及び継続投与期の発現頻度が高い副作用は下痢，便秘，変色便であった。継続投与期の副作用の発現率は，プラセボから KRX-0502 に切り替えた被験者（16 名 [19.8%]）が，KRX-0502 を継続した被験者（4 名 [4.7%]）よりも高かった。

治療期に KRX-0502 群の 2 名が死亡した。1 名は腸の外科手術の合併症による敗血症性ショックが発現し，もう 1 名には慢性呼吸不全及び心肺停止に至る肺炎が発現した。死亡に至ったこれらの有害事象のうち，治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

治療期に 27 名に重篤な有害事象が 1 件以上発現した（KRX-0502 群 14 名，プラセボ群 13 名）。各群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はほとんど認められず，重篤な有害事象に明確な傾向は認められなかった。継続投与期では 12 名に重篤な有害事象が 1 件以上発現した（KRX-0502 を継続した被験者 3 名，プラセボから KRX-0502 に切り替えた被験者 9 名）。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。プラセボから KRX-0502 への切り替えを含む KRX-0502 の投与を受けた 198 名中，23 名（13.1%）に重篤な有害事象が 1 件以上発現した。3 名以上に発現した重篤な有害事象は，急性呼吸不全，肺炎，急性腎不全（各 3 名）であった。

治療期では合計 7 名に透析を要する腎不全（急性又は慢性）の事象が発現した。事象はすべて重篤で治験薬と関連なしと判断された。投与群間で事象の分布は均等であり，KRX-0502 投与群で 3 名，プラセボ投与群で 4 名であった。継続投与期に腎不全が発現した被験者はいなかった。KRX-0502 群とプラセボ群で平均 eGFR は同程度であり，試験期間全体で変化はなかった。以上の結果から，KRX-0502 の投与は慢性腎臓病の進行に影響を及ぼさないことが示唆された。

治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は，群間で同程度であった（KRX-0502群 10.3%，プラセボ群 8.6%）。治療期に2名以上に発現した治験薬の投与中止に至った事象は，下痢（KRX-0502群3名），慢性腎不全（KRX-0502群2名，プラセボ群1名），急性腎不全（プラセボ群2名）であった。継続投与期に2名以上に発現し治験薬の投与中止に至った有害事象は，慢性腎不全(KRX-0502を継続した被験者2名)及び下痢(プラセボからKRX-0502に切り替えた被験者2名）のみであった。全体で，KRX-0502の投与を受けた被験者のうち21名（10.6%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が1件以上発現した。治験薬と関連ありとされ，治験薬の投与中止に至った下痢の有害事象が発現したときにKRX-0502の投与を受けていた被験者は5名であった。5名とも，KRX-0502投与開始から1ヵ月以内に下痢が発現した。

治療期及び継続投与期の有害事象の発現例数を付表 2.7.6.14-1 及び付表 2.7.6.14-2 に，それぞれ示した。死亡一覧を付表 2.7.6.14-3 に，死亡を除く重篤な有害事象一覧を付表 2.7.6.14-4 に，重要な有害事象（中止に至った有害事象）一覧を付表 2.7.6.14-5 に，それぞれ示した。

2.7.6.14.5.3 臨床検査

有効性関連の臨床検査パラメータ（例：Hb値，ヘマトクリット，鉄関連の検査値，リン及び重炭酸塩）以外の臨床検査パラメータに，臨床的に重要な平均値の変化は認められなかった。

2.7.6.14.5.4 バイタルサイン

バイタルサインのいずれのパラメータにも臨床的に重要な平均値の変化は認められなかった。

2.7.6.14.5.5 その他

治療期にTSATが70%以上となった症例は，KRX-0502群（17.9%）でプラセボ群（0%）よりも多かった。治療期にTSATが70%以上となった21名中1名で，トランスフェリン飽和度上昇の有害事象が報告され，治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.14.6 考察と全般的結論

本試験の結果から，成人の保存期慢性腎臓病を伴う鉄欠乏性貧血患者にKRX-0502を投与した場合，以下のことが示された。

- Hb値に臨床的に意味のある上昇が認められた。また，TSAT及び血清フェリチン値がプラセボ群よりも上昇した。
- Hb値に対するKRX-0502の効果には持続性があった。
- KRX-0502群の安全性プロファイルは，胃腸障害である下痢，便秘，悪心，変色便の有害事象がKRX-0502群でプラセボ群よりも発現率が高かったが，それ以外はプラセボ群と同様であった。また，治験薬と関連ありと判断された死亡及び重篤な有害事象はなかった。
- KRX-0502を24週間投与した被験者の安全性プロファイルは，KRX-0502を16週間投与した場合と同様であった。

2.7.6.14.7 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
血液およびリンパ系障害	4	3.4	2	1.7
貧血	1	0.9	2	1.7
鉄欠乏性貧血	1	0.9	0	0
白血球増加症	2	1.7	0	0
心臓障害	6	5.1	5	4.3
急性心筋梗塞	0	0	1	0.9
徐脈	0	0	2	1.7
右脚ブロック	1	0.9	0	0
心停止	1	0.9	0	0
急性心不全	0	0	1	0.9
うっ血性心不全	0	0	3	2.6
心肺停止	1	0.9	0	0
冠動脈疾患	0	0	2	1.7
拡張機能障害	1	0.9	0	0
結節性調律	0	0	1	0.9
洞不全症候群	1	0.9	0	0
頻脈	1	0.9	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1	0.9
プロテインＣ欠乏症	0	0	1	0.9
プロテインＳ欠乏症	0	0	1	0.9
耳および迷路障害	3	2.6	1	0.9
両耳難聴	1	0.9	0	0
感音性難聴	1	0.9	0	0
耳鳴	1	0.9	1	0.9
回転性めまい	2	1.7	0	0
頭位性回転性めまい	1	0.9	0	0
内分泌障害	1	0.9	1	0.9
副甲状腺機能亢進症	0	0	1	0.9
甲状腺機能低下症	1	0.9	0	0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
眼障害	3	2.6	0	0
糖尿病網膜症	1	0.9	0	0
視力低下	1	0.9	0	0
硝子体出血	1	0.9	0	0
胃腸障害	57	48.7	34	29.3
腹部不快感	2	1.7	0	0
腹部膨満	1	0.9	1	0.9
腹痛	7	6.0	2	1.7
上腹部痛	1	0.9	1	0.9
虚血性大腸炎	1	0.9	0	0
便秘	22	18.8	15	12.9
便意切迫	1	0.9	0	0
下痢	24	20.5	19	16.4
消化不良	2	1.7	1	0.9
嚥下障害	1	0.9	0	0
便失禁	0	0	1	0.9
変色便	17	14.5	0	0
放屁	5	4.3	3	2.6
食中毒	1	0.9	0	0
排便回数増加	1	0.9	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2	1.7
血便排泄	1	0.9	0	0
悪心	13	11.1	3	2.6
直腸出血	1	0.9	0	0
歯痛	1	0.9	1	0.9
臍ヘルニア	1	0.9	0	0
嘔吐	4	3.4	4	3.4
噴出性嘔吐	1	0.9	0	0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
一般・全身障害および投与部位の状態	10	8.5	18	15.5
医薬品副作用	0	0	1	0.9
無力症	1	0.9	1	0.9
胸痛	0	0	1	0.9
悪寒	0	0	1	0.9
疲労	0	0	6	5.2
歩行障害	1	0.9	0	0
全身性浮腫	0	0	1	0.9
局所腫脹	2	1.7	2	1.7
壊死	0	0	1	0.9
腫瘤	0	0	1	0.9
浮腫	1	0.9	3	2.6
末梢性浮腫	4	3.4	3	2.6
発熱	1	0.9	0	0
肝胆道系障害	0	0	2	1.7
急性胆管炎	0	0	1	0.9
高ビリルビン血症	0	0	1	0.9
免疫系障害	3	2.6	1	0.9
季節性アレルギー	3	2.6	1	0.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
感染症および寄生虫症	22	18.8	26	22.4
四肢膿瘍	1	0.9	0	0
気管支炎	4	3.4	2	1.7
蜂巣炎	0	0	4	3.4
結膜炎	1	0.9	0	0
膀胱炎	1	0.9	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.9	1	0.9
憩室炎	2	1.7	1	0.9
真菌感染	2	1.7	0	0
胃腸炎	1	0.9	1	0.9
ウイルス性胃腸炎	1	0.9	1	0.9
インフルエンザ	1	0.9	3	2.6
限局性感染	1	0.9	0	0
鼻咽頭炎	3	2.6	4	3.4
骨髄炎	1	0.9	1	0.9
急性中耳炎	1	0.9	0	0
肺炎	3	2.6	2	1.7
急性腎盂腎炎	0	0	1	0.9
直腸膿瘍	1	0.9	0	0
敗血症	1	0.9	1	0.9
敗血症性ショック	1	0.9	0	0
副鼻腔炎	0	0	3	2.6
足部白癬	1	0.9	0	0
歯膿瘍	0	0	1	0.9
上気道感染	4	3.4	1	0.9
尿路感染	3	2.6	3	2.6
真菌性尿路感染	1	0.9	0	0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
傷害、中毒および処置合併症	10	8.5	9	7.8
腹部創離開	1	0.9	0	0
挫傷	0	0	2	1.7
眼の熱症	1	0.9	0	0
擦過傷	1	0.9	0	0
転倒	2	1.7	1	0.9
高アルミニウム血症	0	0	1	0.9
裂傷	2	1.7	1	0.9
四肢損傷	1	0.9	1	0.9
肉離れ	0	0	1	0.9
処置による出血	1	0.9	0	0
処置による悪心	1	0.9	0	0
処置による嘔吐	1	0.9	0	0
引っかき傷	0	0	1	0.9
熱傷	0	0	1	0.9
歯牙破折	0	0	1	0.9
臨床検査	14	12.0	3	2.6
好酸球数増加	1	0.9	0	0
ヘモグロビン減少	1	0.9	0	0
心拍数不整	0	0	1	0.9
肝酵素上昇	2	1.7	1	0.9
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.9	0	0
血中アルミニウム増加	1	0.9	0	0
血中ブドウ糖増加	2	1.7	0	0
血中カリウム増加	1	0.9	0	0
血圧上昇	2	1.7	0	0
血中ナトリウム減少	1	0.9	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2	1.7	0	0
トランスフェリン飽和度上昇	1	0.9	0	0
トロポニン増加	1	0.9	0	0
白血球数増加	0	0	1	0.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
代謝および栄養障害	24	20.5	14	12.1
食欲減退	1	0.9	0	0
脱水	1	0.9	0	0
糖尿病	1	0.9	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1	0.9	0	0
水分過負荷	2	1.7	1	0.9
体液貯留	1	0.9	1	0.9
痛風	3	2.6	1	0.9
高血糖	5	4.3	1	0.9
高カリウム血症	8	6.8	4	3.4
高脂血症	2	1.7	0	0
高リン酸塩血症	1	0.9	1	0.9
低カルシウム血症	2	1.7	1	0.9
低血糖症	2	1.7	1	0.9
低カリウム血症	1	0.9	1	0.9
低マグネシウム血症	2	1.7	0	0
低リン酸血症	1	0.9	3	2.6
食欲亢進	1	0.9	0	0
代謝性アシドーシス	1	0.9	2	1.7
2 型糖尿病	1	0.9	0	0
ビタミン D 欠乏	1	0.9	0	0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
筋骨格系および結合組織障害	9	7.7	9	7.8
関節痛	1	0.9	0	0
関節炎	0	0	1	0.9
背部痛	4	3.4	1	0.9
顎障害	1	0.9	0	0
筋力低下	0	0	1	0.9
筋骨格系胸痛	1	0.9	0	0
筋骨格痛	1	0.9	0	0
筋骨格硬直	1	0.9	0	0
筋痙縮	0	0	1	0.9
筋肉痛	0	0	2	1.7
変形性関節症	0	0	1	0.9
骨粗鬆症	0	0	1	0.9
四肢痛	2	1.7	1	0.9
関節リウマチ	0	0	1	0.9
全身性エリトマトーデス	0	0	1	0.9
顎関節症候群	1	0.9	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1	0.9
脂肪腫	0	0	1	0.9
神経系障害	19	16.2	10	8.6
痙攣	0	0	1	0.9
認知症	0	0	1	0.9
糖尿病性ニューロパチー	2	1.7	0	0
浮動性めまい	3	2.6	2	1.7
脳症	0	0	1	0.9
頭痛	5	4.3	4	3.4
記憶障害	1	0.9	0	0
代謝性脳症	2	1.7	0	0
片頭痛	1	0.9	0	0
末梢性ニューロパチー	2	1.7	0	0
錯感覚	0	0	1	0.9
坐骨神経痛	1	0.9	0	0
傾眠	1	0.9	0	0
てんかん重積状態	1	0.9	0	0
失神	2	1.7	1	0.9
振戦	0	0	1	0.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
精神障害	2	1.7	4	3.4
不安	2	1.7	1	0.9
錯乱状態	1	0.9	0	0
うつ病	1	0.9	2	1.7
不眠症	0	0	1	0.9
腎および尿路障害	11	9.4	8	6.9
水腎症	0	0	1	0.9
腎結石症	2	1.7	0	0
腎症	1	0.9	0	0
急性腎不全	4	3.4	4	3.4
慢性腎不全	3	2.6	3	2.6
腎機能障害	0	0	1	0.9
腎臓痛	1	0.9	0	0
尿失禁	0	0	1	0.9
尿閉	0	0	1	0.9
生殖系および乳房障害	1	0.9	0	0
膣出血	1	0.9	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	7.7	5	4.3
急性呼吸不全	3	2.6	1	0.9
気管支拡張症	1	0.9	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.9	1	0.9
慢性呼吸不全	1	0.9	0	0
咳嗽	1	0.9	0	0
呼吸困難	0	0	1	0.9
鼻出血	3	2.6	1	0.9
低酸素症	0	0	1	0.9
口腔咽頭痛	1	0.9	0	0
起坐呼吸	0	0	1	0.9
誤嚥性肺炎	1	0.9	0	0
肺線維症	1	0.9	0	0
皮膚および皮下組織障害	7	6.0	2	1.7
糖尿病性足病変	2	1.7	0	0
嵌入爪	1	0.9	0	0
寝汗	1	0.9	0	0
そう痒症	2	1.7	1	0.9
発疹	2	1.7	1	0.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，治療期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	治療期（16 週間）			
	KRX-0502 N = 117		プラセボ N = 116	
	例数	%	例数	%
合計	93	79.5	75	64.7
外科および内科処置	1	0.9	0	0
足指切断	1	0.9	0	0
血管障害	13	11.1	13	11.2
腕頭静脈狭窄	1	0.9	0	0
拡張期高血圧	1	0.9	0	0
血腫	2	1.7	2	1.7
ほてり	1	0.9	0	0
高血圧	5	4.3	6	5.2
低血圧	2	1.7	4	3.4
起立性低血圧	2	1.7	0	0
大静脈血栓症	1	0.9	0	0
静脈不全	0	0	1	0.9

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.1

付表 2.7.6.14-2　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，継続投与期）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	継続投与期（8 週間）					
	KRX-0502/ KRX-0502 N = 86		プラセボ/ KRX-0502 N = 81		合計 N = 167	
	例数	%	例数	%	例数	%
合計	33	38.4	42	51.9	75	44.9
血液およびリンパ系障害	1	1.2	0	0	1	0.6
貧血	1	1.2	0	0	1	0.6
心臓障害	2	2.3	3	3.7	5	3.0
急性心不全	0	0	2	2.5	2	1.2
うっ血性心不全	1	1.2	0	0	1	0.6
冠動脈疾患	1	1.2	0	0	1	0.6
第二度房室ブロック	0	0	1	1.2	1	0.6
心筋梗塞	0	0	1	1.2	1	0.6
眼障害	1	1.2	0	0	1	0.6
白内障	1	1.2	0	0	1	0.6
緑内障	1	1.2	0	0	1	0.6
胃腸障害	10	11.6	20	24.7	30	18.0
下痢	3	3.5	8	9.9	11	6.6
変色便	0	0	10	12.3	10	6.0
悪心	4	4.7	1	1.2	5	3.0
便秘	2	2.3	3	3.7	5	3.0
腹部不快感	0	0	2	2.5	2	1.2
腹痛	1	1.2	0	0	1	0.6
胃腸出血	1	1.2	0	0	1	0.6
嘔吐	1	1.2	0	0	1	0.6
上腹部痛	0	0	1	1.2	1	0.6
大腸炎	0	0	1	1.2	1	0.6
口内乾燥	0	0	1	1.2	1	0.6
胃食道逆流性疾患	0	0	1	1.2	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5.8	0	0	5	3.0
疲労	2	2.3	0	0	2	1.2
浮腫	2	2.3	0	0	2	1.2
発熱	1	1.2	0	0	1	0.6
感染症および寄生虫症	10	11.6	9	11.1	19	11.4
尿路感染	3	3.5	3	3.7	6	3.6
気管支炎	2	2.3	1	1.2	3	1.8
真菌感染	2	2.3	0	0	2	1.2
副鼻腔炎	2	2.3	0	0	2	1.2
鼻咽頭炎	1	1.2	1	1.2	2	1.2
上気道感染	1	1.2	1	1.2	2	1.2
ウイルス性胃腸炎	0	0	2	2.5	2	1.2
咽頭炎	1	1.2	0	0	1	0.6
膀胱炎	0	0	1	1.2	1	0.6
大腸菌性尿路感染	0	0	1	1.2	1	0.6
肺炎	0	0	1	1.2	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-2　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，継続投与期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	継続投与期（8 週間）					
	KRX-0502/ KRX-0502 N = 86		プラセボ / KRX-0502 N = 81		合計 N = 167	
	例数	%	例数	%	例数	%
合計	33	38.4	42	51.9	75	44.9
傷害、中毒および処置合併症	3	3.5	2	2.5	5	3.0
裂傷	1	1.2	0	0	1	0.6
靭帯捻挫	1	1.2	0	0	1	0.6
四肢損傷	1	1.2	0	0	1	0.6
上腕骨骨折	0	0	1	1.2	1	0.6
創傷	0	0	1	1.2	1	0.6
臨床検査	2	2.3	5	6.2	7	4.2
血清フェリチン増加	1	1.2	0	0	1	0.6
トランスフェリン飽和度上昇	1	1.2	0	0	1	0.6
血中鉄増加	0	0	1	1.2	1	0.6
血中マグネシウム減少	0	0	1	1.2	1	0.6
血中リン減少	0	0	1	1.2	1	0.6
肝酵素上昇	0	0	1	1.2	1	0.6
不飽和鉄結合能減少	0	0	1	1.2	1	0.6
トロポニン増加	0	0	1	1.2	1	0.6
体重増加	0	0	1	1.2	1	0.6
代謝および栄養障害	5	5.8	8	9.9	13	7.8
高カリウム血症	2	2.3	1	1.2	3	1.8
低カリウム血症	1	1.2	1	1.2	2	1.2
アシドーシス	1	1.2	0	0	1	0.6
糖尿病性ケトアシドーシス	1	1.2	0	0	1	0.6
コントロール不良の糖尿病	0	0	1	1.2	1	0.6
高カルシウム血症	0	0	1	1.2	1	0.6
高血糖	0	0	1	1.2	1	0.6
高脂血症	0	0	1	1.2	1	0.6
高尿酸血症	0	0	1	1.2	1	0.6
低リン酸血症	0	0	1	1.2	1	0.6
ビタミンＤ欠乏	0	0	1	1.2	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	2	2.3	3	3.7	5	3.0
関節痛	1	1.2	1	1.2	2	1.2
筋痙縮	0	0	2	2.5	2	1.2
背部痛	1	1.2	0	0	1	0.6
変形性関節症	0	0	1	1.2	1	0.6
四肢痛	0	0	1	1.2	1	0.6
神経系障害	4	4.7	4	4.9	8	4.8
浮動性めまい	1	1.2	2	2.5	3	1.8
一過性脳虚血発作	0	0	2	2.5	2	1.2
頭痛	1	1.2	0	0	1	0.6
錯感覚	1	1.2	0	0	1	0.6
坐骨神経痛	1	1.2	0	0	1	0.6
精神障害	1	1.2	3	3.7	4	2.4
不眠症	1	1.2	2	2.5	3	1.8
精神状態変化	0	0	1	1.2	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-2　有害事象の発現例数（KRX-0502-306，継続投与期）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V17.0)	継続投与期（8 週間）					
	KRX-0502/ KRX-0502 N = 86		プラセボ / KRX-0502 N = 81		合計 N = 167	
	例数	%	例数	%	例数	%
合計	33	38.4	42	51.9	75	44.9
腎および尿路障害	2	2.3	3	3.7	5	3.0
慢性腎不全	2	2.3	0	0	2	1.2
尿意切迫	0	0	1	1.2	1	0.6
腎機能障害	0	0	1	1.2	1	0.6
腎臓痛	0	0	1	1.2	1	0.6
生殖系および乳房障害	0	0	1	1.2	1	0.6
良性前立腺肥大症	0	0	1	1.2	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3.5	5	6.2	8	4.8
咳嗽	2	2.3	1	1.2	3	1.8
呼吸困難	1	1.2	0	0	1	0.6
口腔咽頭痛	1	1.2	0	0	1	0.6
喘鳴	1	1.2	0	0	1	0.6
胸水	0	0	1	1.2	1	0.6
湿性咳嗽	0	0	1	1.2	1	0.6
肺高血圧症	0	0	1	1.2	1	0.6
アレルギー性鼻炎	0	0	1	1.2	1	0.6
鼻漏	0	0	1	1.2	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	1.2	1	0.6
そう痒症	0	0	1	1.2	1	0.6
血管障害	2	2.3	0	0	2	1.2
末梢動脈閉塞性疾患	1	1.2	0	0	1	0.6
末梢血管障害	1	1.2	0	0	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Table 14.3.2.2

付表 2.7.6.14-3　死亡一覧

被験者 識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.17.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の 処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/7[redacted]歳	敗血症性ショック	高度	重篤	疑いなし	投与中止	死亡
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/7[redacted]歳	心肺停止	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
			肺炎	高度	重篤	疑いなし	投与中止	死亡

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.5.3.2

付表 2.7.6.14-4　死亡を除く重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.17.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/44 歳	貧血	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/70 歳	うっ血性心不全	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			うっ血性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性腎不全	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復するも後遺症あり
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/67 歳	冠動脈疾患	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			冠動脈疾患	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/75 歳	てんかん重積状態	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/67 歳	水分過負荷	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/74 歳	心停止	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			憩室炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			腹部創離開	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			代謝性脳症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			急性腎不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			急性呼吸不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			誤嚥性肺炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/49 歳	高カリウム血症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			慢性腎不全	高度	重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/79 歳	うっ血性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			蜂巣炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			腎機能障害	高度	重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/77 歳	肺炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Appendix 16.2.4.1，Listing 16.2.5.3.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-4　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.17.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/76 歳	急性心筋梗塞	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
			急性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性呼吸不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			慢性閉塞性肺疾患	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/47 歳	肺炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			尿閉	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/72 歳	急性腎盂腎炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			敗血症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			水腎症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性腎不全	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復するも後遺症あり
			慢性腎不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/70 歳	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/64 歳	代謝性脳症	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			代謝性脳症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			慢性腎不全	高度	重篤	疑いなし	投与中止	未回復
			急性呼吸不全	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/46 歳	低酸素症	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Appendix 16.2.4.1，Listing 16.2.5.3.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-4　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.17.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/70 歳	虚血性大腸炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			小腸炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			小腸炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			肺炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			敗血症	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			尿路感染	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			真菌性尿路感染	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性腎不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性呼吸不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/80 歳	浮動性めまい	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/26 歳	糖尿病性ケトアシドーシス	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			糖尿病性ケトアシドーシス	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			糖尿病性ケトアシドーシス	軽度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			糖尿病性ケトアシドーシス	軽度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			高血糖	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			低血糖	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/72 歳	一過性脳虚血発作	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/43 歳	急性心不全	軽度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/59 歳	急性心不全	軽度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/66 歳	嘔吐	軽度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/43 歳	処置による悪心	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			処置による嘔吐	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			高血糖	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/63 歳	鉄欠乏性貧血	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			四肢膿瘍	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			処置による出血	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			足指切断	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Appendix 16.2.4.1，Listing 16.2.5.3.1

（次表に続く）

付表 2.7.6.14-4　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.17.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/71 歳	慢性呼吸不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
			肺線維症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/63 歳	蜂巣炎	高度	重篤	疑いなし	休薬	未回復
			痛風	高度	重篤	疑いなし	休薬	未回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/54 歳	高血圧	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/87 歳	洞不全症候群	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			失神	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			急性腎不全	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/64 歳	急性胆管炎	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/66 歳	嚥下障害	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/54 歳	壊死	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			骨髄炎	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/76 歳	第二度房室ブロック	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			心筋梗塞	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			胸水	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/82 歳	貧血	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			胃腸出血	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/51 歳	大腸菌性尿路感染	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			精神状態変化	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/93 歳	上腕骨骨折	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/77 歳	背部痛	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/73 歳	大腸炎	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			大腸炎	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			一過性脳虚血発作	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/70 歳	血中ブドウ糖増加	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Appendix 16.2.4.1，Listing 16.2.5.3.1

付表 2.7.6.14-5　重要な有害事象（中止に至った有害事象）一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.17.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/68 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/67 歳	慢性腎不全	高度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/67 歳	慢性腎不全	高度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/66 歳	慢性腎不全	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/55 歳	冠動脈疾患	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/68 歳	上腹部痛	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/67 歳	腎臓痛	軽度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/53 歳	便意切迫	軽度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/37 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/78 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/43 歳	腎症	高度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	男性/76 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	男性/82 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	未回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/63 歳	低血圧	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	プラセボ/KRX-0502	女性/59 歳	失神	軽度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502/KRX-0502	女性/66 歳	嘔吐	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-3 Appendix 16.2.4.1，Listing 16.2.5.2

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]

（参考資料：CTD5.3.5.4-4）

2.7.6.15.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

高リン血症を伴う末期腎疾患の透析患者を対象とした KRX-0502 の長期継続投与試験

2) 治験の目的

週 3 回の血液透析又は腹膜透析のいずれかを受けている高リン血症を伴う末期腎疾患患者を対象として，KRX-0502 の長期投与の安全性を検討する。

3) 治験実施医療機関及び治験実施国

計 35 施設，米国

4) 治験期間

治験開始日（1 例目の組入れ日）：2012 年 8 月 14 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：2014 年 6 月 4 日

5) 治験デザイン

非盲検，個体内用量増減，KRX-0502-304 試験*（高リン血症を伴う末期腎疾患透析患者を対象としたランダム化，非盲検，投与期間 56 週間の第 III 相臨床試験）から移行した最大 48 週間の長期投与試験

* KRX-0502-304 試験計画概要

項目	内容
治験の目的	末期腎疾患透析患者を対象として，1 日用量として最大 12 g（12 錠）まで 52 週間投与した時の安全性を確認する。また，52 週投与後にプラセボを対照とし，ランダム化非盲検にて 4 週間投与し，有効性を確認する。
治験デザイン	非盲検試験，非盲検・ランダム化試験 安全性評価期（52 週間） 有効性評価期（4 週間）
対象	末期腎疾患透析患者
主な選択基準	• 年齢：18 歳以上 • スクリーニング前 3 ヵ月以上の期間，週 3 回の血液透析又は腹膜透析を受けている者 • 血清リン濃度：2.5 mg/dL 以上，8.0 mg/dL 以下（スクリーニング時） • 血清リン濃度：6.0 mg/dL 以上（washout 期間） • 高リン血症治療薬：酢酸カルシウム，塩酸セベラマーを単独又は併用している患者 • フェリチン：1000 ng/mL 未満（スクリーニング時） • TSAT：50%未満（スクリーニング時）
投与量	開始用量：6.0 g/日 血清リン濃度により，最大 1 g/日までの範囲で適宜増減する。
投与期間	56 週間（安全性の検討 52 週間，有効性の検討 4 週間）
被験者数	投与症例数：441 例（KRX-0502：292 例，対照薬 149 例）
評価項目	安全性：有害事象発現率 有効性：血清リン濃度

6) 被験者数

【計画時】

KRX-0502-304 試験の被験者から最大約 400 名

【解析時】

168 名の被験者を組み入れた。このうち 166 名が KRX-0502 の投与を 1 回以上受けた。

安全性解析対象集団：166 名

7) 対象被験者

週 3 回の血液透析又は腹膜透析のいずれかを受けている末期腎疾患患者

8) 診断及び主な組入れ基準

血液透析又は腹膜透析のいずれかを週 3 回受けている末期腎疾患患者で，KRX-0502-304 試験の安全性評価期及び有効性評価期を完了した被験者は，KRX-0502-304 試験で割り付けられた投与群にかかわらず，本試験への組み入れを適格とした。本試験に新規の被験者の組み入れは認めなかった。

9) 治験薬，投与量及び投与方法，ロット番号

治験薬は KRX-0502 であり，鉄として 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]）として提供した。処方された KRX-0502 を食事とともに又は食後 1 時間以内に経口投与した。治験薬投与量は血清リン濃度により調節し，最大用量は 12 g とした。

10) 投与期間

最大 48 週間

11) 治験方法

本試験は，KRX-0502-304 試験から移行する 48 週間の非盲検，継続投与，安全性試験である。末期腎疾患患者を対象として，最大 2 年間の累積投与期間にわたり KRX-0502 を長期投与したときの安全性を評価した。

12) 安全性評価項目

- 有害事象及び副作用
  有害事象は治験薬との因果関係を 2 段階（疑いあり［suspect］，疑いなし［not suspect］）で評価した。そのうち，疑いあり［suspect］を副作用とした。
- 臨床検査
- バイタルサイン

2.7.6.15.2 統計及び解析手法

正式な被験者数の決定や検出力計算は不要と判断した。本試験には合計で最大 400 名の組み入れを計画した。KRX-0502-304 試験の被験者のうち，この長期投与継続試験への参加に同意すると考えられる適格な被験者数の推定値に基づいて被験者数を決定した。

特に記載のない限り，CI は両側 95%で算出した。2 項変数の場合，連続修正なしの正規近似を用いて 95% CI を算出した。

2.7.6.15.2.1 安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回（1 錠）以上投与された被験者を，安全性解析対象集団とした。

2.7.6.15.2.2 安全性評価

有害事象，重篤な有害事象及び一連の臨床検査結果を記録してモニタリングし，安全性を評価した。器官別大分類（SOC），基本語（PT），重症度，KRX-0502 との関連性ごとに，有害事象の発現率を要約した。臨床検査パラメータの Baseline からの経時的変化も要約した。

2.7.6.15.3 被験者の内訳

KRX-0502-304 試験から被験者 168 名が組み入れられた。このうち 166 名が KRX-0502 の投与を 1 回以上受け，125 名の被験者が試験を完了した。

2.7.6.15.4 安全性の評価

2.7.6.15.4.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団 166 名のうち，被験者の多数は黒人/アフリカ系アメリカ人（62.0%），男性（62.0%）であった。被験者の平均年齢は 55.1 歳（最小値：22 歳，最大値：80 歳）であった。

2.7.6.15.4.2 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団の被験者の KRX-0502 投与期間の平均値は 302.4 日（最小値：3 日，最大値：408 日，中央値：344.0 日）であった。被験者は 1 日当たり平均 7.9 g の KRX-0502 を服用した。

2.7.6.15.4.3 有害事象

大部分の被験者（75.3%）が 48 週間の KRX-0502 投与を完了した。KRX-0502 の中止理由として最も多かったのは有害事象であったが（18 名［10.8%］），18 名中 7 名は腎移植による中止であり，これは透析患者では肯定的な結果と考えられる。

大部分の被験者(85.5%)に有害事象が発現した。発現頻度が高かった有害事象は，下痢(15.1%)，嘔吐（9.6%），悪心（9.0%），変色便（8.4%），動静脈瘻部位合併症（7.8%）及び頭痛（7.8%）であった。

ほとんどが軽度（16.9%）又は中等度（34.3%）の有害事象であった。2 名以上に発現した高度の有害事象は，敗血症，失神，腎移植（各 4 名，2.4%），急性心筋梗塞，狭心症，心房細動，心停止，肺炎（各 3 名，1.8%），急性肺水腫，動静脈グラフト部位感染，背部痛，うっ血性心不全，呼吸困難，高血圧クリーゼ，低血糖症，低血圧，筋骨格系胸痛，変形性関節症，胸水，術後創感染，呼吸不全，創し開（各 2 名，1.2%）であった。

被験者の 21.1%に副作用が発現した。最も発現率が高かった副作用（5 名以上に発現）の SOC は胃腸障害であり（被験者の 16.9%），PT は変色便（8.4%）及び下痢（6.0%）であった。

本試験では 10 名の死亡が報告され，そのうち 4 名は治験薬の最終投与から 30 日以降に発現した。6 名は SOC の心臓障害と関連する死亡であった。死亡との関連性が高頻度に認められた有害事象（2 名以上に発現）の PT は，心停止（3 名）及び死亡（2 名）であった。治験薬と関連の疑いありと疑われた死亡はなかった。

重篤な有害事象は被験者の 45.2%に発現した。発現率が高かった重篤な有害事象は，肺炎，腎移植（各 9 名，5.4%），敗血症（各 7 名，4.2%），水分過負荷，発熱（各 5 名，3.0%）であった。治験薬と関連の疑いありと判断された重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，最も発現率の高い事象は腎移植（7 名）であった。治験薬の投与中止に至ったその他の有害事象のうち 2 名以上に報告された事象は，悪心，嘔吐，下痢（各 3 名）であった。

有害事象の発現例数を付表 2.7.6.15-1 に，死亡一覧を付表 2.7.6.15-2 に，死亡を除く重篤な有害

事象一覧を付表 2.7.6.15-3 に，重要な有害事象（中止に至った有害事象）一覧を付表 2.7.6.15-4 に，それぞれ示した。

2.7.6.15.4.4 臨床検査

本試験を通して Hb 値，ヘマトクリット，赤血球数の値は低く，血中尿素窒素及びクレアチニンの平均値は高く，末期腎疾患患者集団と合致していた。治験薬との関連の疑いありと判断された血液生化学的検査値の異常が 3 名に発現し，内訳は，低リン酸血症が 2 名（1.2%），2 型糖尿病が 1 名（0.6%）であった。治験薬と関連ありと判断された血清フェリチン値増加の有害事象は 1 名のみ（0.6%）に発現した。

2.7.6.15.4.5 バイタルサイン

バイタルサインのいずれのパラメータにも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.15.4.6 その他

本試験では，末端器官障害を伴う臨床的に重要な鉄過剰の事象及びその疑いがある事象は認められなかった。

KRX-0502-304 試験から KRX-0502-307 試験に直ちに移行した 36 名のサブセット（KRX-0502-304 試験で実対照薬及びクエン酸第二鉄の投与を受けた被験者を含む）における KRX-0502 の安全性プロファイルは，本試験のその他すべての患者と同様であった。

2.7.6.15.5 考察と全般的結論

本試験の結果から，末期腎疾患の透析患者に KRX-0502 の 48 週間の長期投与，及び最大 2 年間の累積投与期間の長期投与を行った場合，忍容性は良好であることが示唆された。

2.7.6.15.6 引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
血液およびリンパ系障害	7	4.2
貧血	2	1.2
白血球増加症	2	1.2
凝血異常	1	0.6
リンパ節症	1	0.6
汎血球減少症	1	0.6
血小板減少症	1	0.6
心臓障害	32	19.3
徐脈	9	5.4
頻脈	6	3.6
狭心症	5	3.0
うっ血性心不全	5	3.0
心房細動	4	2.4
急性心筋梗塞	3	1.8
心停止	3	1.8
虚血性心筋症	1	0.6
心筋梗塞	1	0.6
心筋虚血	1	0.6
心嚢液貯留	1	0.6
心膜炎	1	0.6
胸膜心膜炎	1	0.6
洞不全症候群	1	0.6
心室細動	1	0.6
心室性頻脈	1	0.6
心臓障害（secondary）	11	6.6
呼吸困難	11	6.6
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.6
非急性ポルフィリン症	1	0.6
耳および迷路障害	3	1.8
耳痛	2	1.2
頭位性回転性めまい	1	0.6
内分泌障害	6	3.6
副甲状腺機能亢進症	4	2.4
クッシング症候群	1	0.6
続発性副甲状腺機能亢進症	1	0.6
眼障害	6	3.6
網膜剥離	2	1.2
白内障	1	0.6
眼刺激	1	0.6
眼充血	1	0.6
霧視	1	0.6
硝子体出血	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
胃腸障害	73	44.0
下痢	25	15.1
嘔吐	16	9.6
悪心	15	9.0
変色便	14	8.4
便秘	7	4.2
腹部不快感	4	2.4
腹痛	3	1.8
胃食道逆流性疾患	3	1.8
直腸出血	3	1.8
腹部膨満	2	1.2
上腹部痛	2	1.2
消化不良	2	1.2
胃腸出血	2	1.2
腹膜炎	2	1.2
後腹膜血腫	2	1.2
歯痛	2	1.2
腹部ヘルニア	1	0.6
大腸炎	1	0.6
結腸ポリープ	1	0.6
出血性腸憩室炎	1	0.6
出血性腸憩室	1	0.6
嚥下障害	1	0.6
鼓腸	1	0.6
歯肉退縮	1	0.6
吐血	1	0.6
血便排泄	1	0.6
麻痺性イレウス	1	0.6
胃排出不全	1	0.6
過敏性腸症候群	1	0.6
下部消化管出血	1	0.6
膵炎	1	0.6
レッチング	1	0.6
閉塞性臍ヘルニア	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
全身障害および投与局所様態	46	27.7
発熱	12	7.2
末梢性浮腫	9	5.4
限局性浮腫	5	3.0
疼痛	5	3.0
全身性浮腫	4	2.4
注入部位血管外漏出	4	2.4
倦怠感	4	2.4
医療機器合併症	4	2.4
非心臓性胸痛	4	2.4
胸部不快感	3	1.8
胸痛	3	1.8
顔面浮腫	3	1.8
異常感	3	1.8
カテーテル留置部位出血	2	1.2
悪寒	2	1.2
医療機器機能不良	2	1.2
熱感	2	1.2
浮腫	2	1.2
医療機器内血栓	2	1.2
潰瘍	2	1.2
無力症	1	0.6
カテーテル留置部位紅斑	1	0.6
カテーテル留置部位炎症	1	0.6
カテーテル留置部位浮腫	1	0.6
カテーテル留置部位疼痛	1	0.6
カテーテル留置部位そう痒感	1	0.6
捻髪音	1	0.6
死亡	1	0.6
医療機器閉塞	1	0.6
冷感	1	0.6
びくびく感	1	0.6
注入部位痂皮	1	0.6
壊死	1	0.6
ステント機能不良	1	0.6
突然死	1	0.6
血管穿刺部位疼痛	1	0.6
免疫系障害	1	0.6
季節性アレルギー	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
感染症および寄生虫症	68	41.0
肺炎	10	6.0
鼻咽頭炎	9	5.4
敗血症	8	4.8
上気道感染	8	4.8
気管支炎	4	2.4
動静脈グラフト部位感染	3	1.8
菌血症	3	1.8
蜂巣炎	3	1.8
医療機器関連感染	3	1.8
感染	3	1.8
副鼻腔炎	3	1.8
尿路感染	3	1.8
直腸周囲膿瘍	2	1.2
術後創感染	2	1.2
ブドウ球菌感染	2	1.2
顎膿瘍	1	0.6
四肢膿瘍	1	0.6
動静脈瘻部位感染	1	0.6
感染性関節炎	1	0.6
細菌感染	1	0.6
細菌性敗血症	1	0.6
カテーテル留置部位感染	1	0.6
レンサ球菌性蜂巣炎	1	0.6
憩室炎	1	0.6
毛包炎	1	0.6
せつ	1	0.6
壊疽	1	0.6
胃腸炎	1	0.6
ウイルス性消化管感染	1	0.6
切開部位膿瘍	1	0.6
感染性皮膚潰瘍	1	0.6
インフルエンザ	1	0.6
クレブシエラ性菌血症	1	0.6
肝膿瘍	1	0.6
限局性感染	1	0.6
下気道感染	1	0.6
ウイルス性髄膜炎	1	0.6
骨髄炎	1	0.6
会陰膿瘍	1	0.6
腹膜膿瘍	1	0.6
敗血症性ショック	1	0.6
ブドウ球菌性菌血症	1	0.6
皮下組織膿瘍	1	0.6
歯膿瘍	1	0.6
トリコモナス性外陰部腟炎	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
傷害、中毒および処置合併症	50	30.1
動静脈瘻部位合併症	13	7.8
転倒	9	5.4
移植血管合併症	8	4.8
血管確保合併症	6	3.6
血液透析誘発症状	5	3.0
動静脈瘻血栓症	4	2.4
皮膚裂傷	3	1.8
血管グラフト血栓症	3	1.8
挫傷	2	1.2
透析間の過剰な体重増加	2	1.2
関節損傷	2	1.2
関節捻挫	2	1.2
処置による低血圧	2	1.2
創し開	2	1.2
吻合部狭窄	1	0.6
動物咬傷	1	0.6
動静脈瘻瘤	1	0.6
鎖骨骨折	1	0.6
擦過傷	1	0.6
足骨折	1	0.6
移植片血栓症	1	0.6
上腕骨骨折	1	0.6
切開部位痛	1	0.6
関節脱臼	1	0.6
裂傷	1	0.6
爪損傷	1	0.6
開放創	1	0.6
処置後血腫	1	0.6
処置後出血	1	0.6
術後創合併症	1	0.6
処置による疼痛	1	0.6
交通事故	1	0.6
骨格損傷	1	0.6
硬膜下血腫	1	0.6
熱傷	1	0.6
創傷	1	0.6
創傷出血	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
臨床検査	23	13.9
呼吸音異常	5	3.0
血清フェリチン増加	5	3.0
血圧低下	4	2.4
血圧上昇	3	1.8
体重増加	3	1.8
トランスフェリン飽和度上昇	2	1.2
静脈圧上昇	2	1.2
胸腔吸引	1	0.6
出血時間延長	1	0.6
血中カルシウム減少	1	0.6
血液培養陽性	1	0.6
血中ブドウ糖減少	1	0.6
血中ブドウ糖増加	1	0.6
起立血圧低下	1	0.6
血中尿素減少	1	0.6
中心静脈圧上昇	1	0.6
ドライウェイト評価	1	0.6
駆出率減少	1	0.6
ヘマトクリット減少	1	0.6
ヘモグロビン減少	1	0.6
心拍数不整	1	0.6
総鉄結合能減少	1	0.6
酸素飽和度低下	1	0.6
トランスフェリン飽和度低下	1	0.6
代謝および栄養障害	37	22.3
水分過負荷	10	6.0
高カリウム血症	6	3.6
低カルシウム血症	5	3.0
食欲減退	3	1.8
低リン酸血症	3	1.8
体液貯留	2	1.2
低血糖症	2	1.2
栄養障害	2	1.2
カルシウム欠乏	1	0.6
糖尿病	1	0.6
糖尿病性足病変	1	0.6
痛風	1	0.6
高カルシウム血症	1	0.6
高トリグリセリド血症	1	0.6
低アルブミン血症	1	0.6
低カリウム血症	1	0.6
低マグネシウム血症	1	0.6
ビタミン欠乏症	1	0.6
乳酸アシドーシス	1	0.6
代謝性アシドーシス	1	0.6
2 型糖尿病	1	0.6
ビタミン D 欠乏	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
代謝および栄養障害（secondary）	3	1.8
鉄欠乏性貧血	1	0.6
代謝性脳症	1	0.6
末梢性浮腫	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	42	25.3
背部痛	12	7.2
四肢痛	10	6.0
筋骨格痛	8	4.8
関節痛	7	4.2
筋痙縮	7	4.2
筋骨格系胸痛	4	2.4
四肢不快感	3	1.8
関節炎	2	1.2
側腹部痛	2	1.2
筋力低下	2	1.2
頚部痛	2	1.2
変形性関節症	2	1.2
脊柱管狭窄症	2	1.2
滑液包炎	1	0.6
瘻孔	1	0.6
椎間板変性症	1	0.6
椎間板障害	1	0.6
椎間板突出	1	0.6
関節不安定	1	0.6
腰部脊柱管狭窄症	1	0.6
筋骨格不快感	1	0.6
筋骨格硬直	1	0.6
神経障害性関節症	1	0.6
変形性脊椎症	1	0.6
全身性エリテマトーデス	1	0.6
腱炎	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害（secondary）	1	0.6
下肢静止不能症候群	1	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	6	3.6
前立腺癌	2	1.2
骨の悪性新生物	1	0.6
肺の悪性新生物	1	0.6
扁平上皮癌	1	0.6
膣癌	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
神経系障害	30	18.1
頭痛	13	7.8
浮動性めまい	8	4.8
失神	5	3.0
感覚鈍麻	3	1.8
刺激無反応	3	1.8
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	1.2
脳浮腫	1	0.6
大脳血栓症	1	0.6
味覚異常	1	0.6
ジスキネジー	1	0.6
単神経炎	1	0.6
神経炎	1	0.6
神経学的代償不全	1	0.6
末梢性ニューロパチー	1	0.6
不全対麻痺	1	0.6
下肢静止不能症候群	1	0.6
一過性脳虚血発作	1	0.6
精神障害	8	4.8
うつ病	3	1.8
精神障害	3	1.8
錯乱状態	1	0.6
失見当識	1	0.6
不眠症	1	0.6
精神障害（secondary）	2	1.2
睡眠時無呼吸症候群	2	1.2
腎および尿路障害	5	3.0
高窒素血症	1	0.6
尿路出血	1	0.6
腎結石症	1	0.6
尿失禁	1	0.6
尿閉	1	0.6
生殖系および乳房障害	6	3.6
勃起不全	1	0.6
閉経後出血	1	0.6
陰嚢痛	1	0.6
陰嚢腫脹	1	0.6
子宮出血	1	0.6
膣分泌物	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40	24.1
咳嗽	10	6.0
呼吸困難	7	4.2
喘鳴	7	4.2
口腔咽頭痛	5	3.0
湿性咳嗽	4	2.4
急性肺水腫	3	1.8
胸水	3	1.8
肺水腫	3	1.8
ラ音	3	1.8
呼吸不全	3	1.8
副鼻腔うっ血	3	1.8
労作性呼吸困難	2	1.2
鼻出血	2	1.2
低酸素症	2	1.2
急性呼吸窮迫症候群	1	0.6
急性呼吸不全	1	0.6
喘息	1	0.6
鼻閉	1	0.6
嚥下性肺炎	1	0.6
肺うっ血	1	0.6
肺塞栓症	1	0.6
呼吸窮迫	1	0.6
アレルギー性鼻炎	1	0.6
低音性連続性ラ音	1	0.6
くしゃみ	1	0.6
咽喉絞扼感	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害（secondary）	3	1.8
胸部不快感	1	0.6
筋骨格系胸痛	1	0.6
鼻咽頭炎	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
皮膚および皮下組織障害	14	8.4
水疱	2	1.2
眼窩周囲浮腫	2	1.2
皮膚潰瘍	2	1.2
脱毛症	1	0.6
血管浮腫	1	0.6
皮膚嚢腫	1	0.6
接触性皮膚炎	1	0.6
皮膚症	1	0.6
皮膚乾燥	1	0.6
多汗症	1	0.6
立毛	1	0.6
そう痒症	1	0.6
発疹	1	0.6
そう痒性皮疹	1	0.6
皮膚病変	1	0.6
蕁麻疹	1	0.6
外科および内科処置	25	15.1
腎移植	9	5.4
動静脈瘻手術	2	1.2
動静脈グラフト	2	1.2
心臓ペースメーカー挿入	2	1.2
カテーテル留置	2	1.2
中心静脈カテーテル除去	2	1.2
下肢切断	2	1.2
白内障手術	1	0.6
カテーテル除去	1	0.6
中心静脈カテーテル留置	1	0.6
血液透析	1	0.6
副甲状腺摘出	1	0.6
腹膜透析	1	0.6
植皮	1	0.6
皮膚新生物切除	1	0.6
外科的脊椎固定	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-1　有害事象の発現例数（KRX-0502-307）（続き）

有害事象名 SOC/PT (MedDRA /J V13.0)	KRX-0502 N = 166	
	例数	%
合計	142	85.5
血管障害	31	18.7
低血圧	12	7.2
高血圧	10	6.0
動静脈瘻	4	2.4
高血圧クリーゼ	3	1.8
腕頭静脈狭窄	2	1.2
深部静脈血栓症	2	1.2
空気塞栓症	1	0.6
動脈瘤	1	0.6
動脈狭窄	1	0.6
出血	1	0.6
ほてり	1	0.6
高血圧緊急症	1	0.6
起立性低血圧	1	0.6
末梢動脈閉塞性疾患	1	0.6
末梢血管障害	1	0.6
上大静脈閉塞	1	0.6
血管石灰化	1	0.6
静脈狭窄	1	0.6
血管障害（secondary）	4	2.4
鼻出血	2	1.2
浮動性めまい	1	0.6
痔核	1	0.6

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.4-4 Table 14.3.1.2

付表 2.7.6.15-2　死亡一覧

被験者 識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の 処方変更	転帰
[redacted]*	KRX-0502	女性/7[redacted]歳	死亡	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
[redacted]*	KRX-0502	女性/6[redacted]歳	心停止	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
[redacted]*	KRX-0502	女性/4[redacted]歳	肺炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	死亡
			高窒素血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
[redacted]	KRX-0502	男性/5[redacted]歳	心停止	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
[redacted]*	KRX-0502	男性/6[redacted]歳	心停止	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	死亡
[redacted]	KRX-0502	男性/6[redacted]歳	心筋梗塞	高度	重篤	疑いなし	投与中止	死亡
[redacted]**	KRX-0502	男性/6[redacted]歳	うっ血性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
[redacted]	KRX-0502	男性/6[redacted]歳	死亡	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
[redacted]	KRX-0502	女性/7[redacted]歳	心室細動	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	死亡
			敗血症性ショック	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
			乳酸アシドーシス	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡
[redacted]	KRX-0502	男性/7[redacted]歳	突然死	高度	重篤	疑いなし	変更せず	死亡

安全性解析対象集団
*：治験期間中だが，最終投与から 30 日を過ぎて死亡した。
**：最終投与から 30 日を過ぎて死亡したが，中止理由が「死亡」となった。
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/72 歳	ブドウ球菌感染	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			ブドウ球菌感染	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			背部痛	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			失神	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/62 歳	創し開	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			創傷出血	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/64 歳	白血球増加症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			出血性腸憩室炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			出血性腸憩室	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			発熱	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			肝膿瘍	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			敗血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/74 歳	下部消化管出血	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/58 歳	血管浮腫	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/45 歳	呼吸困難	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			うっ血性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			頻脈	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			発熱	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			医療機器関連感染	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			動静脈瘻部位合併症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			肺塞栓症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/59 歳	肺の悪性新生物	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/47 歳	心停止	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			腹部膿瘍	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			蜂巣炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			敗血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			低血圧	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/48 歳	胸痛	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			動静脈グラフト部位感染	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			ブドウ球菌性菌血症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			高血圧緊急症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
[redacted]	KRX-0502	男性/66 歳	胸痛	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			非心臓性胸痛	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			切開部位膿瘍	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			外科的脊椎固定	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			外科的脊椎固定	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/80 歳	血管グラフト血栓症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/43 歳	肺水腫	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/51 歳	呼吸困難	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			狭心症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/53 歳	高血圧クリーゼ	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/56 歳	細菌性敗血症	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			関節炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			変形性関節症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			変形性脊椎症	軽度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
[redacted]	KRX-0502	男性/53 歳	低血糖症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			副甲状腺摘出	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/42 歳	術後創感染	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
[redacted]	KRX-0502	女性/26 歳	腎移植	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/70 歳	骨髄炎	軽度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
			肺炎	軽度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			術後創合併症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			創し開	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
			創し開	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
			下肢切断	軽度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
[redacted]	KRX-0502	男性/55 歳	急性心筋梗塞	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			心房細動	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			失神	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/63 歳	水分過負荷	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性肺水腫	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/51 歳	呼吸困難	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			狭心症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/67 歳	神経障害性関節症	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/61 歳	心房細動	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
			水分過負荷	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/62 歳	移植手術における合併症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			腎移植	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/63 歳	レンサ球菌性蜂巣炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			失神	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/50 歳	肺水腫	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			高血圧	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/65 歳	カテーテル留置	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/45 歳	深部静脈血栓症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			高血圧クリーゼ	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/39 歳	移植血管合併症	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/37 歳	副甲状腺機能亢進症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			上腕骨骨折	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			関節脱臼	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			低カルシウム血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			刺激無反応	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/55 歳	肺炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/48 歳	骨盤膿瘍	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			腎移植	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			腕頭静脈狭窄	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/56 歳	クレブシエラ性菌血症	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			敗血症	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/55 歳	徐脈	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			酸素飽和度低下	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			失見当識	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			低血圧	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/62 歳	精神障害	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/65 歳	急性心筋梗塞	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			急性心筋梗塞	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			急性心筋梗塞	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			狭心症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			肺炎	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			移植血管合併症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復するも後遺症あり
			外科的脊椎固定	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			高カリウム血症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			大脳血栓症	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			精神障害	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			急性肺水腫	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/41 歳	肺炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/58 歳	副甲状腺機能亢進症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/60 歳	腎移植	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/40 歳	血小板減少症	軽度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			ウイルス性髄膜炎	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			敗血症	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/50 歳	後腹膜血腫	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/54 歳	後腹膜血腫	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			腎移植	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/59 歳	腎移植	中等度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/44 歳	うっ血性心不全	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			肺炎	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			敗血症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			水分過負荷	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			呼吸不全	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/69 歳	水分過負荷	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/74 歳	狭心症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			水分過負荷	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			末梢血管障害	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/53 歳	直腸周囲膿瘍	軽度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
[redacted]	KRX-0502	男性/56 歳	失神	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/65 歳	腎移植	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/44 歳	壊死	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			動静脈グラフト部位感染	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			術後創感染	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/44 歳	一過性脳虚血発作	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/47 歳	せつ	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			糖尿病性足病変	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			錯乱状態	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			精神障害	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/47 歳	発熱	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			限局性感染	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/40 歳	敗血症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			敗血症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			呼吸困難	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			呼吸困難	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			動脈瘤	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/59 歳	直腸出血	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/69 歳	心停止	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			浮動性めまい	軽度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			低血圧	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/70 歳	心室性頻脈	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			心臓ペースメーカー挿入	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			カテーテル留置	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/52 歳	心停止	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			虚血性心筋症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			動静脈瘻血栓症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/59 歳	急性心筋梗塞	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			肺炎	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			高カリウム血症	軽度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/64 歳	肺炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			低血糖症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/64 歳	喘息	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/59 歳	腎移植	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/72 歳	胃腸出血	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			吐血	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			深部静脈血栓症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			低血圧	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/48 歳	心房細動	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/43 歳	胃腸出血	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			閉塞性臍ヘルニア	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			脱水	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			急性呼吸窮迫症候群	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復
			低血圧	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			低血圧	高度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/58 歳	うっ血性心不全	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			胸腔吸引	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			胸水	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			嚥下性肺炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			呼吸窮迫	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			呼吸窮迫	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/28 歳	蜂巣炎	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			敗血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			背部痛	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/59 歳	白血球増加症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			リンパ節症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			発熱	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			壊疽	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			感染性皮膚潰瘍	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			感染性皮膚潰瘍	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	未回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	男性/50 歳	四肢膿瘍	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			下肢切断	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/72 歳	下痢	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			腹膜炎	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			嘔吐	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			非心臓性胸痛	軽度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			発熱	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			肺炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			腰部脊柱管狭窄症	高度	重篤	疑いなし	休薬	未回復
			不全対麻痺	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			腹膜透析	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/65 歳	頭位性回転性めまい	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			肺炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			敗血症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			敗血症	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			硬膜下血腫	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			硬膜下血腫	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復するも後遺症あり
			高カリウム血症	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			肺水腫	中等度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

（次表に続く）

付表 2.7.6.15-3　死亡を除く重篤な有害事象一覧（続き）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/54 歳	麻痺性イレウス	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			腹膜炎	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			腹膜膿瘍	高度	重篤	疑いなし	投与中止	不明
			代謝性脳症	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復するも後遺症あり
			閉経後出血	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復するも後遺症あり
			急性呼吸不全	高度	重篤	疑いなし	投与中止	回復するも後遺症あり
			胸水	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/56 歳	心嚢液貯留	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			胸膜心膜炎	中等度	重篤	疑いなし	変更せず	回復
			全身性エリテマトーデス	高度	重篤	疑いなし	休薬	未回復
			胸水	中等度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			胸水	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
			呼吸不全	高度	重篤	疑いなし	休薬	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/63 歳	呼吸困難	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			筋骨格系胸痛	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			変形性関節症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			高血圧	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/40 歳	菌血症	高度	重篤	疑いなし	変更せず#	回復
			腎移植	軽度	重篤	疑いなし	投与中止	回復

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.5

付表 2.7.6.15-4　重要な有害事象（中止に至った有害事象）一覧

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	有害事象名 PT（MedDRA/J V.13.0）	重症度	重篤度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰
[redacted]	KRX-0502	女性/74 歳	腟癌	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502	女性/47 歳	下痢	高度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/80 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/61 歳	悪心	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			嘔吐	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/43 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	女性/68 歳	下痢	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/59 歳	悪心	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			嘔吐	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/57 歳	腹部膨満	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			悪心	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
			嘔吐	中等度	非重篤	疑いあり	投与中止	回復
[redacted]	KRX-0502	男性/68 歳	前立腺癌	中等度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502	女性/71 歳	腺扁平上皮癌	高度	非重篤	疑いなし	投与中止	未回復
[redacted]	KRX-0502	女性/54 歳	低血糖症	高度	非重篤	疑いなし	投与中止	回復
			閉経後出血	軽度	非重篤	疑いなし	投与中止	不明

安全性解析対象集団
#：Source 記載の「Concomitant Medication Therapy」は「No Action Taken」として記載
Source：CTD5.3.5.4-4 Listing 16.2.7.4