目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1 海外第 I 相：IBD 患者における PK 試験（PK-IBD-01） 4
2.7.6.2 国内第 I 相：IDA 患者における PK/PD 試験（PK-IDA-01） 17
2.7.6.3 海外第 I 相：IBD に伴う IDA 患者における PK/PD 試験（PK-IBD-02） 34
2.7.6.4 国内第 III 相：過多月経に伴う IDA 患者対象の含糖酸化鉄対照比較試験（NS32-P3-01） 50
2.7.6.5 国内第 III 相：消化管障害に伴う IDA 患者対象のオープンラベル試験（NS32-P3-02） 101
2.7.6.6 国内第 III 相：分娩後出血に伴う IDA 患者対象のオープンラベル試験（NS32-P3-03） 143
2.7.6.7 海外第 III 相：QTc 評価のための EDG substudy（P-IDA-03-ECG-substudy） 174

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験の種類（資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者	治療期間（投与回数）	進行状況 報告書の種類
PK 第 I 相 （参考資料）	PK-IBD-01 デンマーク	5.3.3.2-1 （2.7.6.1）	薬物動態及び安全性	非盲検、ランダム化、クロスオーバー	NS-32：100 mg（又は 200 mg）を単回静脈内ボーラス投与後、4 週間以上の間隔をあけ、200 mg（又は 100 mg）を単回静脈内ボーラス投与	NS-32：12 例 （100 mg：12 例、200 mg：11 例）	IBD 患者	最大 7 週間 （2 回単回投与）	完了 完全な報告書
PK/PD 第 I 相 （評価資料）	PK-IDA-01 日本	5.3.4.2-1 （2.7.6.2）	薬物動態、薬力学及び安全性	非盲検、単回投与、用量漸増	NS-32：100 mg、500 mg を単回静脈内ボーラス投与又は、750 mg、1000 mg を単回点滴静注	NS-32：24 例 （100 mg、500 mg、750 mg、1000 mg：各 6 例）	IDA 患者	7 日間 （単回投与）	完了 完全な報告書
PK/PD 第 I 相 （参考資料）	PK-IBD-02 インド	5.3.4.2-2 （2.7.6.3）	薬物動態、薬力学及び安全性	非盲検、ランダム化、単回投与	NS-32：500 mg を単回静脈内ボーラス投与又は 1000 mg を単回点滴静注	NS-32：16 例 （500 mg：8 例、1000 mg：8 例）	IBD に伴う IDA 患者	3 日間 （単回投与）	完了 完全な報告書
QTc 評価 第 III 相 [a] （参考資料）	P-IDA-03 ECG substudy 米国	5.3.4.2-3 （2.7.6.7）	QTc 評価	ランダム化、オープンラベル	NS-32：1000 mgを単回点滴静注	NS-32：32例	IDA 患者	最大 8 週間 （単回投与）	完了 完全な報告書
有効性/安全性 第 III 相 （評価資料）	NS32-P3-01 日本	5.3.5.1-1 （2.7.6.4）	有効性及び安全性	オープンラベル、含糖酸化鉄対照、並行群間、非劣性試験、ランダム化	NS-32：1日1回、1回の最大投与量を点滴静注[b]。総鉄投与量が1回の最大投与量を超えた場合、残りは翌週の来院日に投与（500 mg以下：静脈内ボーラス投与、500 mg超：点滴静注） 含糖酸化鉄：1週間に2回又は3回の頻度を目安に投与。2分以上かけて点滴静注又は静脈内ボーラス投与	NS-32：237例 含糖酸化鉄：119 例	過多月経に伴う IDA 患者	最大 8 週間 （NS-32：最大 3 回投与、含糖酸化鉄：最大 17 回投与）	完了 完全な報告書

試験の種類（資料取扱い）	試験番号 実施国	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者	治療期間（投与回数）	進行状況報告書の種類
有効性/安全性 第 III 相（評価資料）	NS32-P3-02 日本	5.3.5.2-1（2.7.6.5）	有効性及び安全性	オープンラベル、非対照、ランダム化	NS-32：ボーラス投与群：初回は投与量を500 mgとし、その後1日1回最大500 mgを1週間に2回の頻度で最小回数により総鉄投与量を分割にて静脈内ボーラス投与 点滴静注群：1日1回、1回の最大投与量を点滴静注[b]。総鉄投与量が1回の最大投与量を超えた場合、残りは翌週の来院日に投与（500 mg以下：静脈内ボーラス投与、500 mg超：点滴静注）	NS-32：40 例（静脈内ボーラス投与群：30 例、点滴静注群：10 例）	消化管障害に伴う IDA 患者	最大 8 週間（ボーラス投与群：最大 4 回投与、点滴静注群：最大 2 回投与）	完了 完全な報告書
有効性/安全性 第 III 相（評価資料）	NS32-P3-03 日本	5.3.5.2-2（2.7.6.6）	有効性、安全性及び乳汁中鉄濃度測定	オープンラベル、非対照	NS-32：総鉄投与量を、1日1回、1回の最大投与量を分娩後48時間までに点滴静注[b]。総鉄投与量が1回の最大投与量を超えた場合、残りは翌週の来院日に投与（500 mg以下：静脈内ボーラス投与、500 mg超：点滴静注）	NS-32：21例	分娩後出血に伴う IDA 患者	最大 8 週間（2 回投与）	完了 完全な報告書

IBD：炎症性腸疾患、IDA：鉄欠乏性貧血
NS-32 は、静脈内ボーラス投与は 2 分以上、点滴静注は 15 分以上かけて投与（投与速度は最大 250 mg/分）
総鉄投与量は、被験者の投与前ヘモグロビン濃度及び体重から簡易早見表を用いて決定（体重 40 kg 未満では内田らの式を用いて算出）した。
a：第 III 相試験の一部として実施
b：初回投与は、1 回 1000 mg を上限とし、体重 50 kg 未満の被験者には、「体重 1 kg あたり 20 mg より算出される投与量（20 mg/kg）」が「投与前ヘモグロビン濃度及び体重から決定される総鉄投与量」を下回るときは 20 mg/kg を、上回るときは総鉄投与量の全量を投与した。

2.7.6.1 海外第 I 相：IBD 患者における PK 試験（PK-IBD-01）

資料番号：5.3.3.2-1（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 試験方法

試験の標題：An open-label, randomised, cross-over, single centre, pharmacokinetic trial of iron oligosaccharide 100 mg and 200 mg administered by intravenous bolus dose to subjects with inflammatory bowel disease.
試験番号：PK-IBD-01（プロトコール番号：COSMOS01）
試験実施施設（実施国）：1 施設（デンマーク）
試験期間： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（ランダム化した被験者の最初のスクリーニング日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者完了日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：Nordfjeld K, Andreasen H, Thomsen LL. Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease. Drug Des Devel Ther 2012;6:43-51.[1)]
目的： 主要目的：炎症性腸疾患（IBD）の患者 12 例に本剤をボーラス投与したときの薬物動態（PK）データを得ること 副次目的：本剤を静脈内投与したときの尿中排泄の有無を検討すること
試験デザイン：非盲検、ランダム化、クロスオーバー、単一施設
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：12 例 ランダム化例数：12 例［Group 1（100 mg/200 mg）6 例、Group 2（200 mg/100 mg）6 例］ 投与例数： 12 例（100 mg 投与 12 例、200 mg 投与 11 例） 薬物動態解析対象例数：12 例（100 mg 投与 12 例、200 mg 投与 11 例） 安全性解析対象例数：12 例（100 mg 投与 12 例、200 mg 投与 11 例） 被験者数の設定根拠： 正式な被験者数の算出は行わなかった。しかし、過去の試験で得られた血清鉄濃度データ（社内資料）に基づくと、12 例の被験者における平均 C_{max} の CV は 5%～7%の範囲にあると予想されたことから、PK 評価項目について十分な精度を有する被験者数として 12 名と設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 IBD 患者 【選択基準】 以下の基準をすべて満たす被験者のみを本治験に組み入れた。 1. 18 歳以上 70 歳未満の男女 2. IBD（潰瘍性大腸炎又はクローン病のいずれか）が 3 ヵ月以上持続している患者（IBD は Vibeke Binder/Lennard-Jones 基準により定義） 3. 男性のヘモグロビン濃度：5.5 mmol/L（8.9 g/dL）以上 9.5 mmol/L（15.3 g/dL）以下 4. 女性のヘモグロビン濃度：5.5 mmol/L（8.9 g/dL）以上 8.5 mmol/L（13.7 g/dL）以下 5. 血清フェリチン値：800 µg/L 未満 6. トランスフェリン飽和度（TSAT）：30%未満 7. 本治験に参加する意思があり、文書同意が得られている

【除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する被験者は本治験に組み入れなかった。

1. 重症 IBD の患者
2. スクリーニング前 8 週間以内に IBD のための手術を受けた患者
3. 鉄の絶対的・機能的欠乏以外の要因による貧血、慢性疾患の貧血の患者
4. スクリーニング前 30 日以内に生物学的製剤（infliximab、adalimumab、certolizumab など）の投与を受けた患者
5. スクリーニング前 30 日以内に経口鉄剤の投与を受けた患者
6. スクリーニング前 30 日以内にアンジオテンシン変換酵素阻害薬 enalapril の投与を受けた患者
7. 鉄過剰又は鉄利用障害（例：ヘモクロマトーシス又はヘモジデリン沈着症）の患者
8. 薬物過敏症、すなわちデキストラン鉄又は単糖類又は二糖類複合体に対する過敏症の既往歴のある患者
9. 湿疹又はその他のアレルギー性疾患を有する患者
10. 複数のアレルギー歴を有する患者
11. 腎疾患又は心疾患の現病歴又は既往歴を有する患者
12. 非代償性肝硬変又はウイルス性肝炎（正常値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ］の患者
13. 血清クレアチニン増加の患者
14. 急性又は慢性感染症（治験責任医師が必要と判断した場合、白血球数及び C-反応性蛋白を含む臨床的判断により評価）
15. 活動性炎症の症状又は徴候を伴う関節リウマチの患者
16. 治療を必要とする喘息の既往歴のある患者
17. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠を避けるため、女性は閉経後 1 年を超えているか、外科的に不妊であるか、又は信頼できる避妊法（避妊ピル、子宮内避妊具、妊娠期間を延長させる注射、皮下移植、ホルモン避妊具又は経皮パッチ）を用いなければならない。妊娠可能な女性は、投与期間中及び治験薬の血漿中半減期の少なくとも 5 倍の期間、すなわち Visit 6 における最終投与から約 48 時間、上記の避妊法のいずれかを使用しなければならない。
18. 輸血を必要とする広範で活動性の出血を有する患者
19. 治験期間中に重大な出血が予想される待機的手術を予定している患者
20. スクリーニング前に他の臨床試験に参加しており、治験薬の半減期の 5 倍に達していない患者

治験薬：
1 アンプル（1 mL 中）にデルイソマルトース第二鉄として 100 mg の鉄を含有（100 mg/mL）

用法・用量：
第 1 期にて、本剤 100 mg 又は 200 mg を単回ボーラス投与した後、4 週間以上の間隔をあけて、第 2 期にて、200 mg 又は 100 mg を単回ボーラス投与した。
いずれの用量も注入速度 50 mg/分で静脈内投与した（すなわち 100 mg 投与時は 2 分間、200 mg 投与時は 4 分間かけて投与）。

治療期間：最大 7 週間（2 回単回投与、各投与間は 4 週間以上の間隔をあける）

評価項目：
薬物動態：血清鉄及び尿中鉄の薬物動態
鉄の評価項目：トランスフェリン結合鉄（TBI）及びイソマルトシド結合鉄（IBI）（デルイソマルトース結合鉄）（本試験の Clinical trial report では、それぞれ「free-iron」及び「bound-iron」と記載されている）
PK パラメータ：$AUC_{0\text{-}end}$、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、k_e、$t_{1/2}$
採血時間：投与日（Visit 2 及び 6）の投与前 30 分、0 分、投与後 5、10、15、30、45 分、1、1.5、2、4、8、12、24、48、72 時間
採尿時間：投与前、投与後 0～8、8～24、24～48、48～72 時間

安全性：有害事象及び副作用の発現率及び重症度、臨床検査、身体的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、心電図
統計手法： 本試験では、血清中及び尿中の総鉄（TI）及び TBI を測定し、IBI は TI と TBI の差として算出した。 主要 PK 評価項目は投与及び来院別に要約し、一覧表にまとめた。 PK パラメータの用量依存性の検討には、有意水準 5%の通常の両側検定を用いた。多重性の調整及び欠測値の補完は行わなかった。血清中濃度は対数変換せずに、検定に用いた。 PK 評価項目である $AUC_{0\text{-end}}$、AUC_{inf} 及び C_{max} は対数変換し、投与群及び来院を固定効果とし、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いて解析した。被験者因子はクロスオーバーデザインを実装するために変量効果に組み入れた。 副次 PK 評価項目及びすべての安全性評価項目は投与群及び来院別に要約した。

2.7.6.1.2 被験者の内訳

スクリーニング実施被験者 36 例中 12 例がランダム化され、6 例ずつ Group 1（100 mg/200 mg 群）及び Group 2（200 mg/100 mg 群）に割り付けられた。ITT、薬物動態解析、安全性解析の対象集団は各群 6 例、全体で 12 例であった。100 mg/200 mg 群の 1 例は、複数の有害事象発現のため Visit 5（第 1 期投与の 72 時間後）で試験を中止し、第 2 期投与（200 mg）は実施されなかった。そのため、200 mg 投与時の解析対象例数は 11 例であった。

表 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

	100 mg/200 mg	200 mg/100 mg	全体
投与例数	6	6	12
ITT 集団	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
安全性解析対象例数	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
薬物動態解析対象例数	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
試験中止例数	1 (17%)	0	1 (8%)
中止理由			
複数の有害事象の発現	1 (17%)	0	1 (8%)

［5.3.3.2-1 Table 4 を引用］

2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

全体の年齢平均値（標準偏差）は 39.4（14.4）歳であり、100 mg/200 mg 群 49.3（13.7）歳、200 mg/100 mg 群 29.5（5.8）歳と群間で偏りが認められた。すべての被験者は白人で、男性 5 例（41.7%）、女性 7 例（58.3%）、平均体重（標準偏差）は 72.0（17.4）kg であった。

IBD（潰瘍性大腸炎 3 例、クローン病 9 例）は、試験期間中も持続していた。12 例中 2 例が貧血、1 例がビタミン B_{12} 欠乏性貧血、1 例が悪性貧血と診断されていた。前治療薬及び併用薬は試験期間中も使用可能であり、12 例中 8 例（67%）が試験期間中も併用薬を継続使用していた。

表 2.7.6.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

	100 mg/200 mg (N=6)	200 mg/100 mg (N=6)	全体 (N=12)
年齢（歳）[a]			
Mean (SD)	49.3 (13.7)	29.5 (5.8)	39.4 (14.4)
Median	48.0	28.0	36.0
Min, Max	28.0, 69.0	24.0, 38.0	24.0, 69.0
性別 n (%)			
女性	3 (50.0)	4 (66.7)	7 (58.3)
男性	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
人種 n (%)			
白人	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
身長（m）			
Mean (SD)	1.74 (0.11)	1.72 (0.12)	1.73 (0.11)
Median	1.74	1.72	1.72
Min, Max	1.61, 1.90	1.57, 1.94	1.57, 1.94
ベースライン時の体重（kg）			
Mean (SD)	79.0 (19.3)	65.0 (13.4)	72.0 (17.4)
Median	83.5	61.5	66.0
Min, Max	54.0, 107.0	50.0, 89.0	50.0, 107.0
初回投与時体重（kg）			
Mean (SD)	80.0 (19.6)	65.3 (13.7)	72.7 (17.8)
Median	85.0	61.0	66.0
Min, Max	54.0, 108.0	51.0, 90.0	51.0, 108.0
2 回目投与時の体重 (kg)[b]			
Mean (SD)	73.8 (15.0)	65.5 (13.2)	69.3 (14.0)
Median	83.0	61.5	62.0
Min, Max	55.0, 86.0	51.0, 89.0	51.0, 89.0
Day 0 の BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.9 (6.1)	21.8 (1.8)	23.8 (4.8)
Median	24.7	21.5	22.7
Min, Max	20.8, 37.5	19.6, 23.9	19.6, 37.5

a：同意取得日までの年数
b：100 mg/200 mg（N=5）、全体（N=11）

［5.3.3.2-1 Table 6 を引用］

2.7.6.1.4 薬物動態

（1） 血清中トランスフェリン結合鉄（TBI）

本剤 100 mg（12 例）及び 200 mg（11 例）を単回静脈内投与した際の血清中 TBI 濃度推移を図 2.7.6.1.4-1 及び図 2.7.6.1.4-2（対数時間）に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-1 に示す。

本試験における血清中 TBI 濃度推移は、一相性の消失を示した。また、200 mg 投与時の $AUC_{0\text{-end}}$、AUC_{inf} 及び C_{max} は 100 mg 投与時よりも約 50%～60%高かった。図 2.7.6.1.4-1 及び図 2.7.6.1.4-2 に示すとおり、本剤投与後 5 分から 72 時間までの全ての測定時点で 100 mg 群と 200 mg 群の血清中 TBI 濃度に有意な差が認められた。しかし、t_{max}、k_e 及び $t_{1/2}$ は両投与量で同程度であった。

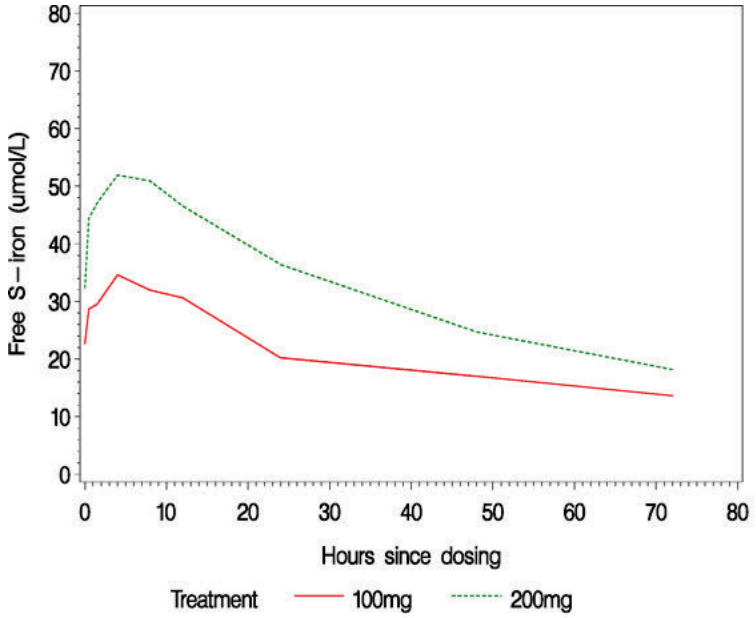


図 2.7.6.1.4-1　IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TBI 濃度推移（平均値）

［5.3.3.2-1 Figure 2 を引用］

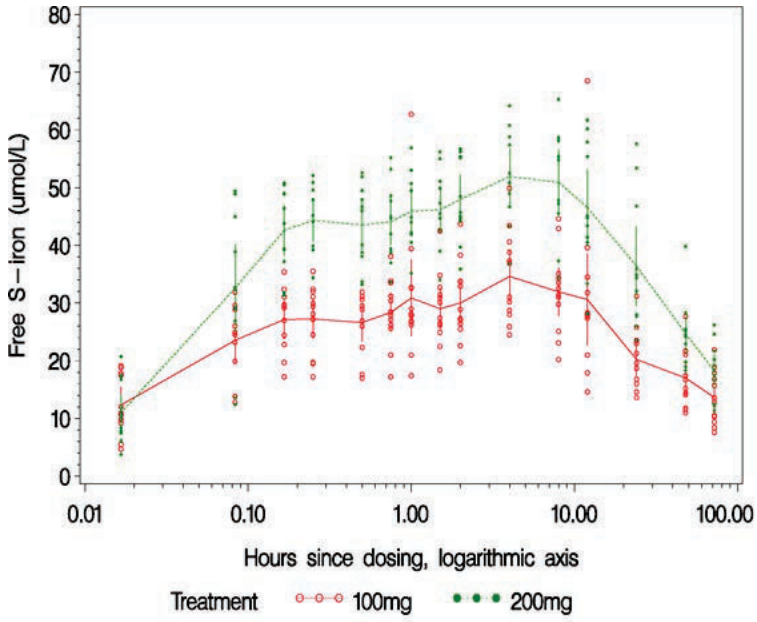


図 2.7.6.1.4-2　IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TBI 濃度推移
（対数時間、95%信頼区間）

［5.3.3.2-1 Figure 3 を引用］

表 2.7.6.1.4-1 血清中 TBI の薬物動態パラメータ（幾何平均値）

評価項目		100 mg (N=12)	200 mg (N=11)
$AUC_{0\text{-}end}$	(μmol·day/L)	62（19）	96（14）
	(μg·day/mL) [a]	3.46（19）	5.36（14）
AUC_{inf}	(μmol·day/L)	122（81） [b]	170（70）
	(μg·day/mL) [a]	6.81（81） [b]	9.49（70）
C_{max}	(μmol/L)	38（33）	54（14）
	(μg/mL)	2.12（33）	3.02（14）
t_{max}	(min)	240（15, 720）	240（11, 718）
k_e	(1/day)	0.27（46） [b]	0.31（52）
$t_{1/2}$	(day)	2.59（108） [b]	2.24（118）

a：1 μmol/L=0.05585 μg/mL
b：N=11（1 例で一部のパラメータが算出不能）
幾何平均値 (CV%)、t_{max} は Median (Min, Max)

［5.3.3.2-1 Table7, Appendix16.2 Table 8 を改変］

（2） 血清中イソマルトシド（デルイソマルトース）結合鉄（IBI）

本剤 100 mg（12 例）及び 200 mg（11 例）を単回静脈内投与した際の血清中 IBI 濃度推移を図 2.7.6.1.4-3 及び図 2.7.6.1.4-4（対数時間）に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-2 に示す。

200 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}end}$、AUC_{inf} 及び C_{max} は 100 mg 投与時と比較しておおむね 2 倍以上増加した。一方、t_{max}、k_e 及び $t_{1/2}$ は両投与量で同程度であった。

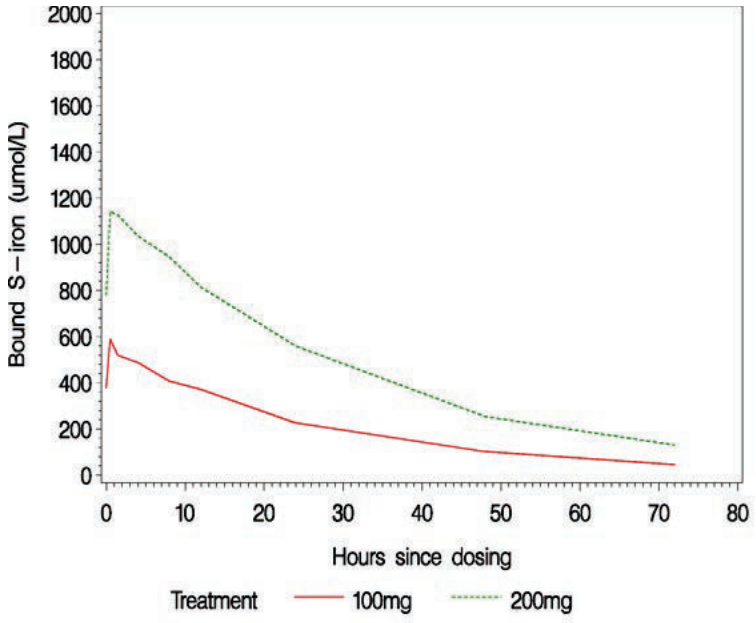


図 2.7.6.1.4-3 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 IBI 濃度推移（平均値）

［5.3.3.2-1 Figure 4 を引用］

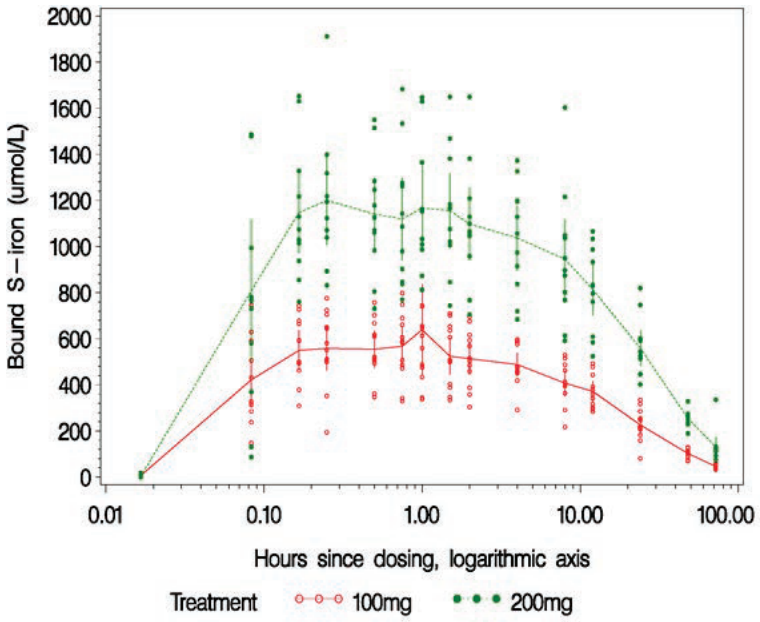


図 2.7.6.1.4-4 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 IBI 濃度推移
（対数時間、95%信頼区間）

［5.3.3.2-1 Figure 5 を引用］

表 2.7.6.1.4-2 血清中 IBI の薬物動態パラメータ（幾何平均値）

評価項目		100 mg (N=12)	200 mg (N=11)
$AUC_{0\text{-}end}$	(µmol·day/L)	604 (23)	1406 (19)
	(µg·day/mL) [a]	33.7 (23)	78.5 (19)
AUC_{inf}	(µmol·day/L)	662 (22)	1597 (24)
	(µg·day/mL) [a]	37.0 (22)	89.2 (24)
C_{max}	(µmol /L)	638 (47)	1229 (27)
	(µg /mL)	35.6 (47)	68.6 (27)
t_{max}	(min)	38 (15, 240)	30 (8, 91)
k_e	(1/day)	0.80 (11)	0.74 (20)
$t_{1/2}$	(day)	0.87 (12)	0.94 (29)

a：1µmol/L=0.05585µg/mL
幾何平均値 (CV%)、t_{max} は Median (Min, Max)

［5.3.3.2-1 Table 8, Appendix16.2 Table 8 を改変］

血中の TBI 及び IBI について、200 mg 群と 100 mg 群に TBI の AUC_{inf}以外の PK パラメータの幾何平均値の比に統計的に有意な差が認められた（表 2.7.6.1.4-3）。TBI の AUC_{inf}については、後半の消失が極めて遅く平坦な推移を示したことにより、信頼性の低い値が得られ、有意差が認められなかった可能性が考えられた。時期効果は認められなかった。

表 2.7.6.1.4-3　TBI 及び IBI の薬物動態パラメータの幾何平均値の比並びに 95%信頼区間

PK パラメータ		比較	幾何平均値の比	95%信頼区間		P 値
				下限	上限	
TBI	AUC_{end}	第 2 期 vs 第 1 期	1.050	0.954	1.155	0.3469
		200 mg vs 100 mg	1.557	1.415	1.714	＜0.0001
	AUC_{inf}	第 2 期 vs 第 1 期	0.964	0.681	1.365	0.8425
		200 mg vs 100 mg	1.305	0.922	1.848	0.1777
	C_{max}	第 2 期 vs 第 1 期	1.169	1.009	1.354	0.0705
		200 mg vs 100 mg	1.425	1.230	1.651	0.0015
IBI	AUC_{end}	第 2 期 vs 第 1 期	1.008	0.906	1.120	0.8906
		200 mg vs 100 mg	2.322	2.089	2.581	＜0.0001
	AUC_{inf}	第 2 期 vs 第 1 期	0.984	0.883	1.097	0.7768
		200 mg vs 100 mg	2.404	2.157	2.680	＜0.0001
	C_{max}	第 2 期 vs 第 1 期	0.957	0.872	1.050	0.3776
		200 mg vs 100 mg	2.090	1.904	2.293	＜0.0001

［5.3.3.2-1 Appendix16.2 Table 9 を引用］

本剤静脈内投与後の血清中の IBI/TBI 濃度比の推移を図 2.7.6.1.4-5 に示す。観察期間中の IBI/TBI 分布は時間に依存して大きく低下した。

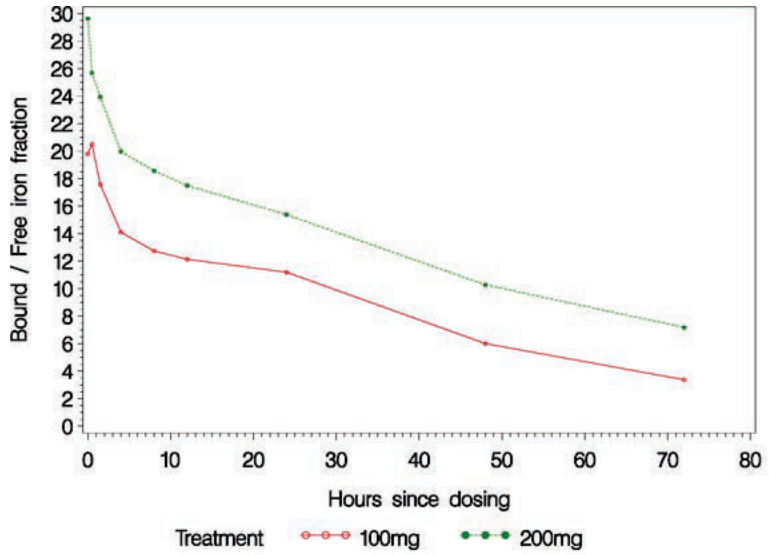


図 2.7.6.1.4-5　IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 IBI/TBI 比の推移

［5.3.3.2-1 Figure 6 を引用］

（3）　尿中トランスフェリン結合鉄（TBI）

本剤 100 mg（12 例）及び 200 mg（11 例）を単回静脈内投与した際の尿中の TBI 濃度推移を表 2.7.6.1.4-4 に示す。ベースラインでは、すべての被験者で尿中の TBI 濃度は定量下限（1.0 μmol/L）を下回った。

すべての被験者で、尿中 TBI 濃度は投与後 8 時間までは低く、標準偏差は大きいものの、100 mg 群の方が 200 mg 群よりわずかに高かった。投与後 8～24 時間では 200 mg 群でのみ尿中に TBI を認めたが、投与後 48 時間以降では、いずれの用量でもほとんど検出されなかった。なお、被験者間の差は比較的小さかった。

表 2.7.6.1.4-4 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の尿中 TBI 濃度の推移

尿中 TBI (μmol/L)		100 mg (N=12)	200 mg (N=11)
ベースライン	Mean (SD)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
	Median	1.0	1.0
	Min, Max	1.0, 1.0	1.0, 1.0
0～8 時間	Mean (SD)	3.6 (5.5)	2.2 (1.2)
	Median	1.2	1.8
	Min, Max	1.0, 20.0	1.0, 4.6
8～24 時間	Mean (SD)	1.0 (0.0)	1.9 (0.9)
	Median	1.0	1.6
	Min, Max	1.0, 1.0	1.0, 3.4
24～48 時間	Mean (SD)	1.0 (0.1)	1.0 (0.0)
	Median	1.0	1.0
	Min, Max	1.0, 1.2	1.0, 1.1
48～72 時間後	Mean (SD)	1.0 (0.0)	1.0 (0.0)
	Median	1.0	1.0
	Min, Max	1.0, 1.0	1.0, 1.0

定量下限（1.0 μmol/L）以下の場合は、1.0 μmol/L として算出した。

［5.3.3.2-1 Appendix16.2 Table 10 を引用］

（4） 尿中イソマルトシド（デルイソマルトース）結合鉄（IBI）

本剤 100 mg（12 例）及び 200 mg（11 例）を単回静脈内投与した際の尿中 IBI 濃度推移を表 2.7.6.1.4-5 に示す。ベースラインでは、すべての被験者で尿中の IBI 濃度は定量下限（2.8 μmol/L）を下回った。

尿中 IBI 濃度は、投与後初期（0～8 時間）から検出され、投与後 24 時間までは 200 mg 群では 100 mg 群の約 2 倍であった。投与後 24～48 時間では、200 mg 群のみ検出されたが、48 時間以降では、いずれの用量でもほとんど検出されなかった。なお、被験者間変動は比較的小さかった。

表 2.7.6.1.4-5 IBD 患者に本剤を単回静脈内投与した際の尿中 IBI 濃度推移

尿中 IBI (μmol/L)		100 mg (N=12)	200 mg (N=11)
ベースライン	Mean (SD)	2.8 (0.0)	2.8 (0.0)
	Median	2.8	2.8
	Min, Max	2.8, 2.8	2.8, 2.8
0～8 時間	Mean (SD)	17.8 (6.6)	37.0 (10.7)
	Median	17.3	37.8
	Min, Max	8.7, 29.8	19.9, 58.6
8～24 時間	Mean (SD)	3.5 (0.9)	6.2 (2.1)
	Median	3.1	5.5
	Min, Max	2.8, 5.5	4.4, 10.4
24～48 時間	Mean (SD)	2.8 (0.0)	2.9 (0.3)
	Median	2.8	2.8
	Min, Max	2.8, 2.8	2.8, 3.8
48～72 時間後	Mean (SD)	2.8 (0.0)	2.8 (0.0)
	Median	2.8	2.8
	Min, Max	2.8, 2.8	2.8, 2.8

定量下限（2.8 μmol/L）以下の場合は、2.8 μmol/L として算出した。

［5.3.3.2-1 Table 11 を引用］

（5） 尿量及び尿中排泄率

総尿量平均値（範囲）は、100 mg 群で 4.6（2.7～7.8）L、200 mg 群で 4.56（2.4～7.6）L であり、用量間で差はなかった。

尿中鉄排泄量は、ベースライン値を全ての測定値から差し引いて算出した。尿中鉄排泄量平均値（範囲）は、100 mg 群で 15.4（11.6～20.1）μmol、200 mg 群で 38.2（24.5～49.1）μmol であった。TBI 排泄量平均値（範囲）は、100 mg 群で 1.3（0～5.7）μmol、200 mg 群で 1.6（0.3～4.0）μmol であった。

尿中鉄排泄率平均値（範囲）は、100 mg 群で投与量の 0.86%（0.6%～1.1%）、200 mg 群で 1.07%（0.7%～1.4%）であり、群間に有意差が認められたものの（P=0.005、符号付順位検定）、いずれも投与量の約 1%と低かった。さらに、TBI 排泄率（平均値）は、100 mg 群で投与量の 0.07%、200 mg 群で 0.04%と、循環血中で容易に利用できる鉄のうち尿中に排泄される鉄の量は非常に低いことが示された。

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 被験薬の投与量及び投与期間

被験者 12 例中 11 例に 2 用量（100 mg 及び 200 mg 又は 200 mg 及び 100 mg）を投与した。残りの 1 例（被験者[redacted]）は、有害事象発現により試験を中止したため 100 mg のみを投与した。

2.7.6.1.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.1.5.2-1 に示す。

本剤投与後から試験期間中に 12 例中 9 例（75%）で 39 件の有害事象が発現した。副作用は 6 例（50%）31 件であった。有害事象の多くは軽度であり、高度な有害事象（上腹部痛、潮紅）を発現した被験者は試験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.5.2-1 有害事象の要約

	全体 (N=12)	
	例数 (%)	件数
有害事象	9 (75%)	39
副作用	6 (50%)	31
軽度な有害事象	9 (75%)	29
中等度な有害事象	3 (25%)	8
高度な有害事象	1 (8%)	2
死亡に至った有害事象	0	
重篤な有害事象	0	
中止に至った有害事象	1 (8%)	11

因果関係は Definite, Probable, Possible, Unlikely, Unknown, Unassessable で判定され、Definite, Probable, Possible の場合を副作用として集計した。
同一被験者で程度の異なる複数の同一事象を発現した場合は、それぞれの程度別にカウントした。

［5.3.3.2-1 Table 13～15, Appendix16.2 Listing 10 を改変］

（2） 有害事象の表示及び分析

発現率 10%以上の有害事象は、悪心 33%（4/12 例）、頻脈 25%（3/12 例）、上腹部痛、注射部位刺激感、浮動性めまい、潮紅が各 17%（2/12 例）であった。

発現した有害事象 39 件中 29 件が軽度、8 件が中等度、2 件が高度であった。高度な有害事象は上腹部痛、潮紅が各 1 例、中等度な有害事象は悪心 2 例、腹部不快感、クローン病（クローン病の悪化）、浮動性めまい、感覚障害、潮紅が各 1 例であった。

本剤と因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、50%（6/12 例）で認められ、10%以上に発現した副作用は、悪心 33%、頻脈 25%、上腹部痛、浮動性めまい、潮紅が各 17%であった。

表 2.7.6.1.5.2-2 治療下における有害事象一覧（程度別、因果関係別）

MedDRA ver.10.1 SOC PT	全体（N=12）				
	有害事象				副作用
	合計	軽度	中等度	高度	合計
全有害事象	9 (75%) 39	9 (75%) 29	3 (25%) 8	1 (8%) 2	6 (50%) 31
心臓障害	3 (25%) 4				
頻脈	3 (25%) 4	3 (25%) 4	0	0	3 (25%) 4
胃腸障害	5 (42%) 11				
腹部不快感	1 (8%) 1	0	1 (8%) 1	0	1 (8%) 1
上腹部痛	2 (17%) 2	1 (8%) 1	0	1 (8%) 1	2 (17%) 2
便秘	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	0
クローン病	1 (8%) 1	0	1 (8%) 1	0	0
口内乾燥	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	1 (8%) 1
悪心	4 (33%) 5	3 (25%) 3	2 (17%) 2	0	4 (33%) 5
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (50%) 7				
胸部不快感	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	1 (8%) 1
冷感	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	1 (8%) 1
注射部位刺激感	2 (17%) 2	2 (17%) 2	0	0	1 (8%) 1
注射部位疼痛	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	1 (8%) 1
異物感	1 (8%) 2	1 (8%) 2	0	0	1 (8%) 2
感染症および寄生虫症	2 (17%) 2				
膀胱炎	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	0
麦粒腫	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (8%) 1				
背部痛	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	1 (8%) 1
神経系障害	3 (25%) 9				
浮動性めまい	2 (17%) 4	2 (17%) 3	1 (8%) 1	0	2 (17%) 4
味覚異常	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	1 (8%) 1
頭痛	1 (8%) 2	1 (8%) 2	0	0	0
感覚障害	1 (8%) 2	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	1 (8%) 2
皮膚および皮下組織障害	1 (8%) 1				
発疹	1 (8%) 1	1 (8%) 1	0	0	0
血管障害	2 (17%) 4				
潮紅	2 (17%) 4	1 (8%) 1	1 (8%) 2	1 (8%) 1	2 (17%) 4

発現例数 (%) 発現件数
本剤投与後試験終了まで（washout 期間を含む）に発現した有害事象
クローン病はクローン病の悪化を示す。
同一被験者で程度の異なる複数の同一事象を発現した場合は、それぞれの程度別にカウントした。
因果関係は Definite, Probable, Possible, Unlikely, Unknown, Unassessable で判定され、Definite, Probable, Possible の場合を副作用として集計した。
初回投与日よりも前に発現した鼻咽頭炎、便秘、上腹部痛、腹部圧痛の各 1 例 1 件（いずれも軽度で Unlikely）は集計に含まない。

［5.3.3.2-1 Table 13～15, Appendix16.2 Listing 10 を改変］

発現時投与量別の副作用発現件数を表 2.7.6.1.5.2-3 に示す。100 mg のみを投与した 1 例（被験者コード[redacted]）で発現した 11 件の副作用（軽度 6 件、中等度 3 件、高度 2 件）を除けば、100 mg 投与時と 200 mg 投与時の発現件数、重症度は同様であった。

表 2.7.6.1.5.2-3 用量別の副作用発現件数

発現時投与量	合計	軽度	中等度	高度
100 mg	4 例 21 件	3 例 15 件	2 例 4 件	1 例 2 件
200 mg	4 例 10 件	4 例 7 件	1 例 3 件	0 件

［5.3.3.2-1 Table 16, Appendix16.2 Listing 10 を改変］

2.7.6.1.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡及び重篤な有害事象

死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

（2） 中止に至った有害事象

被験者[redacted]では、第 1 期の本剤 100 mg 投与直後から様々な有害事象が 11 件発現したため、試験を中止し、第 2 期の投与を行わなかった。表 2.7.6.1.5.3-1 に発現した有害事象一覧を示す。報告された有害事象はすべて副作用であり、予期できないものは含まれていなかった。これらの事象は急性アナフィラキシー反応を示唆するものではなかったが、遅延型アレルギー反応予防のため、標準的な抗ヒスタミン薬及びグルココルチコイドを投与し回復した。

表 2.7.6.1.5.3-1 投与中止に至った被験者で発現した有害事象一覧

被験者コード	性別	年齢	発現時投与期	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	程度	重篤/非重篤	転帰
[redacted]	女	4[redacted]	第 1 期 (100 mg)	腹部不快感	1	1	Probable	中等度	非重篤	回復
				上腹部痛	1	1	Probable	高度	非重篤	回復
				潮紅	1	1	Probable	高度	非重篤	回復
				悪心	1	1	Probable	軽度	非重篤	回復
				頻脈	1	1	Probable	軽度	非重篤	回復
				異物感	1	1	Probable	軽度	非重篤	回復
				背部痛	2	1	Possible	軽度	非重篤	回復
				口内乾燥	2	1	Possible	軽度	非重篤	回復
				潮紅	2	1	Possible	中等度	非重篤	回復
				異物感	2	1	Possible	軽度	非重篤	回復
				潮紅	3	22	Possible	中等度	非重篤	回復

a：MedDRA ver.10.1 PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.3.2-1 Appendix16.2 Listing 10 を改変］

2.7.6.1.5.4 臨床検査値

本剤投与後に臨床的に意味のある異常変動及び有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

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

（1） バイタルサイン

血圧に、治験期間を通じて異常値は認められなかった。心拍数では、3 例に頻脈が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった。

2.7.6.1.6 結論

本剤 100 mg 及び 200 mg を単回静脈内投与したとき、予測されたように TBI 及び IBI は投与量に依存した一次反応速度プロファイルを示した。また、IBD 患者における本剤 100 mg 及び 200 mg の忍容性が認められた。

2.7.6.2 国内第 I 相：IDA 患者における PK/PD 試験（PK-IDA-01）

資料番号：5.3.4.2-1（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 試験方法

試験の標題： Phase I dose-escalation trial of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of iron isomaltoside (Monofer®) administered as single bolus injections or infusions in Japanese subjects with iron deficiency anemia
試験番号：PK-IDA-01（プロトコール番号 P-Monofer-PK-IDA-01）
試験実施施設（実施国）：1 施設（日本）
試験期間： 2017 年 1 月 6 日（最初の被験者の初回来院日） 2017 年 6 月 4 日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：なし
目的： 主要目的：日本人鉄欠乏性貧血（IDA）患者に対する本剤の用量漸増投与の安全性を検討すること 副次的目的：日本人 IDA 患者に対する本剤の用量漸増投与（100、500、750、1000 mg）の薬物動態及び薬力学的作用を評価すること
試験デザイン：非盲検、単回投与、用量漸増試験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 24 例（コホート 1～4：6 例ずつ） 投与例数 24 例（コホート 1～4：6 例ずつ） 安全性解析対象例数 24 例（コホート 1～4：6 例ずつ） 薬物動態解析対象例数 23 例（コホート 1～3：6 例ずつ、コホート 4：5 例） 薬力学解析対象例数 23 例（コホート 1～3：6 例ずつ、コホート 4：5 例） 被験者数の設定根拠： 本治験では被験者数の計算は実施していない。本剤投与後の安全性に関する総合的な情報、及び薬物動態（PK）/薬力学（PD）パラメータに関する確実な情報を得るには、被験者 24 例（各コホート 6 例）を組み入れれば十分と考えられた。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 IDA 患者 【選択基準】 以下の基準を全て満たす患者。 (1) 20 歳以上、65 歳未満の日本人男女 (2) ヘモグロビン濃度：9.0 g/dL 以上、かつ女性の場合は 12.0 g/dL 未満、男性の場合は 13.0 g/dL 未満 (3) 血清フェリチン値：25 ng/mL 未満 (4) 総鉄結合能（TIBC）濃度：360 µg/dL 以上 (5) 体重：50 kg 以上 (6) 本治験に参加する意思があり、文書同意が得られている

【除外基準】

以下の基準のいずれかに該当する患者は対象から除外する。

(1) 治験担当医師により、鉄欠乏以外の原因による貧血と判断された患者
(2) IDA とその基礎疾患以外の合併症を有する患者
(3) 癌患者
(4) スクリーニング前 4 週間以内に静注鉄剤もしくは経口鉄剤の投与、又は輸血を受けた患者
(5) スクリーニング前 8 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
(6) 治験担当医師により、輸血が緊急に必要であると判断された患者
(7) 鉄過剰症又は鉄利用障害（ヘモクロマトーシス、ヘモジデリン沈着症等）の患者
(8) いずれかの鉄剤に過敏症反応を示すことが知られている患者
(9) 複数のアレルギー歴を有する患者
(10) 非代償性肝硬変又は活動性肝炎の患者［アラニンアミノトランスフェラーゼ及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超える患者］
(11) 免疫不全症の既往及び/又は B 型/C 型肝炎の既往を有する患者
(12) 活動性の急性又は慢性感染症の患者［白血球数及び C 反応性タンパク質値に基づく臨床的判断で評価］
(13) 血清リン酸塩濃度が基準値下限未満の患者
(14) 活動性関節炎の症状又は所見が見られる関節リウマチ患者
(15) 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠を回避するため、妊娠可能な女性は治験期間を通して及び投与後 7 日間、医学的に有効性の高い避妊法［子宮内避妊器具、ホルモン避妊法、二重バリア法（殺精子剤付きコンドーム）等］を用いることに同意しなければならない。女性は、永久的な避妊手術を受けている場合又は閉経後である場合を除き、妊娠可能とみなされる。閉経後とは、その他の医学的理由なしに、12 ヵ月以上無月経であることと定義される
(16) スクリーニング前 3 ヵ月以内に他のいずれかの臨床試験に参加した患者
(17) 治験中に待機的手術を受けることを予定している患者
(18) 未治療のビタミン B_{12} 又は葉酸欠乏症の患者
(19) 被験者の疾患管理にリスクを及ぼす、又は被験者として治験要件を遵守することができなくなる恐れがあると治験担当医師が判断する、その他の何らかの臨床検査値異常、病状又は精神疾患が認められる患者

治験薬：

1 mL バイアル	1 バイアル（1 mL）中にデルイソマルトース第二鉄として 100 mg の鉄を含有
5 mL バイアル	1 バイアル（5 mL）中にデルイソマルトース第二鉄として 500 mg の鉄を含有
10 mL バイアル	1 バイアル（10 mL）中にデルイソマルトース第二鉄として 1000 mg の鉄を含有

用法・用量：

コホート 1：本剤 100 mg を約 2 分かけて単回静脈内ボーラス投与
（1 mL バイアルを未希釈で使用）
コホート 2：本剤 500 mg を約 2 分かけて単回静脈内ボーラス投与
（5 mL バイアルを未希釈で使用）
コホート 3：本剤 750 mg を約 15 分かけて単回点滴静注
（10 mL バイアルから 7.5 mL を取り出し 100 mL の 0.9%生理食塩液で希釈して使用）
コホート 4：本剤 1000 mg を約 15 分かけて単回点滴静注
（10 mL バイアルから 10 mL を取り出し 100 mL の 0.9%生理食塩液で希釈して使用）
投与はコホート 1 から開始する。1 つのコホートの全被験者に対する 7 日間の治験期間が完了し、治験責任医師及び治験依頼者により安全性が確認された時点で、次のコホートを開始する。

治療期間：各コホート 7 日間

前治療及び併用療法：治験薬投与前の前投薬（抗ヒスタミン薬、ステロイド等）は認められない。

以下の薬剤及び非薬物療法は、評価項目に影響を及ぼす恐れがあるため治験期間中投与禁止とする。
・治験薬以外の全ての鉄分補給（鉄を含む栄養補助食品は、被験者の貧血の治療用でない限り認められる）
・輸血
・ESA

評価項目：
(1) 安全性：
有害事象、身体所見検査、バイタルサイン、体重、心電図、臨床検査パラメータ
(2) 薬物動態：
Day 1（治験薬投与日）の投与 30 分前、治験薬投与時（投与前）、投与 2、10、15、30、45 分後、投与 1、1.5、2、3、4、8、12、24、48、72、96 時間後（いずれも静脈内投与開始～分/～時間後）及び Day 7 に収集したデータに基づく血清中総鉄（TI）、トランスフェリン結合鉄（TBI）及びイソマルトシド結合鉄（IBI）（デルイソマルトース結合鉄）の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、t_{max}、消失速度定数（λ_z）、$t_{1/2}$、全身クリアランス（CL）及び分布容積（V_z）
(3) 薬力学：
ヘモグロビン濃度、網状赤血球数、血清フェリチン値、TIBC 及びトランスフェリン飽和度（TSAT）のベースライン（投与前値）から治験薬投与 4、8、12、24、48、72、96 時間後（いずれも静脈内投与開始後）及び Day 7 までの相対変化量

統計手法：
(1) 解析対象集団
安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者とした。
薬物動態解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受け、血清中 PK パラメータを測定するための十分な数の血液検体を提供し、治験薬の PK に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった全ての被験者とした。
薬力学解析対象集団：治験薬の投与を 1 回 1 以上受け、血清中 PD パラメータを測定するための十分な血液量を提供し、治験薬の薬力学的作用に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった全ての被験者とした。
(2) PK/PD
連続変数に関するデータは、記述統計量を用い、投与群別に要約した。
TBI は、TI と IBI の差として算出した。
個々の濃度プロファイル曲線は、実際の時点を用いてプロットした。各用量レベルの平均プロファイル曲線は、規定時点を用いてプロットした。PK 評価項目は、記述統計量を用いて提示した。個々の血漿中薬物濃度（測定値及びベースライン補正値）及び PK パラメータ（ベースライン補正値）を、適切な記述統計量を用い、用量別及び測定時点別に一覧にして要約した。
TI 及び IBI 濃度は、投与 30 分前及び治験薬投与時（投与時）の濃度の平均値（=ベースライン値）を投与後の測定値から減算してベースライン補正値を算出し、PK パラメータ算出に用いた。なお、測定値が定量下限（LLOQ）未満の場合は、LLOQ として扱い、計算に使用した。ただし最終定量可能時点以降の濃度が定量下限未満となった場合は 0 として扱い、対数プロットの作図においては欠測値とした。
$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、及び C_{max} の用量比例性を、グラフ及び統計解析を用いて、パワーモデル法により評価した。用量比例性は、傾きのパラメータ「b」の 90%信頼区間（CI）が、最大用量比（r）を 10（最高用量=1000 mg/最低用量=100 mg）、同等性基準の下限 0.80、上限 1.25 と仮定して算出した（L、U）=（0.9031, 1.097）の範囲内に完全に収まった場合に宣言されるとした。
個々の PD 評価項目（観察データ及びベースラインで補正した値）を一覧表として示し、各用量の記述統計量を用いて要約した。PD 分析物は内因性の物質であるため、ベースライン値を補正する前に LLOQ 未満の濃度は LLOQ に設定した。

ヘモグロビン濃度、網状赤血球数、血清フェリチン値、TIBC 及び TSAT の治験薬投与時（投与前）から投与 4、8、12、24、48、72、96 時間後及び 7 日目（投与 168 時間後）までの変化量が、投与群内で 0 から変化するか否かを反復測定線形混合モデルにより検討した。このモデルでは、投与群、時点、投与群×時点、及びベースライン値を固定効果として使用し、複合対称共分散行列下で投与群別にグループ化した被験者内での繰り返し時点効果を変量効果として使用した。同じモデルを用いて投与群間の平均値を比較した。

(3) 安全性

全て、記述統計量を用い、表形式でまとめた。

2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

コホート 4 の 1 例が有害事象の発現のために試験を中止した以外は、いずれも試験を完了した。

投与した全例が安全性解析対象、投与中に有害事象発現のために投与を中止した 1 例を除いた 23 例が薬物動態及び薬力学の解析対象であった。

表 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

	コホート 1 100 mg	コホート 2 500 mg	コホート 3 750 mg	コホート 4 1000 mg	全体
投与例数	6	6	6	6	24
安全性解析対象例数	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
薬物動態解析対象例数	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	23 (95.8)
薬力学解析対象例数	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	23 (95.8)
試験完了例数	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	23 (95.8)
試験中止例数	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
中止理由					
有害事象の発現	0	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)

安全性解析対象例数に対する割合（中止理由別のみ中止例数に対する割合）

［5.3.4.2-1 Table 4 を改変］

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

コホート別の人口統計学的及びベースライン特性の要約を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

人口統計学的及びベースライン特性のデータは群間で類似していた。

被験者 24 例の年齢中央値（範囲）は 44 歳（23～56 歳）であり、18 例（75%）が女性であった。

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的及びベースライン特性－安全性解析対象－

	コホート 1 100 mg (N=6)	コホート 2 500 mg (N=6)	コホート 3 750 mg (N=6)	コホート 4 1000 mg (N=6)	全体 (N=24)
年齢（歳）					
Mean (SD)	38.5 (9.2)	47.2 (4.4)	46.5 (7.3)	33.2 (8.1)	41.3 (9.2)
Median	42	47	44	31	44
Min, Max	23, 47	41, 54	40, 56	26, 49	23, 56
性別 n (%)					
女性	3 (50.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	18 (75.0)
男性	3 (50.0)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (25.0)
人種					
アジア人	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	24 (100.0)
喫煙歴（過去 6 ヵ月以内）					
あり	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (12.5)
なし	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	21 (87.5)
身長 (m)					
Mean (SD)	1.67 (0.08)	1.60 (0.00)	1.65 (0.08)	1.62 (0.10)	1.63 (0.08)
Median	1.7	1.6	1.7	1.7	1.6
Min, Max	1.6, 1.8	1.6, 1.6	1.5, 1.7	1.5, 1.7	1.5, 1.8
体重 (kg)					
Mean (SD)	59.37 (8.81)	54.25 (5.13)	62.57 (5.97)	57.95 (8.89)	58.53 (7.54)
Median	57.0	52.5	60.7	55.7	57.3
Min, Max	51.0, 75.3	50.2, 64.2	57.0, 73.9	50.1, 75.0	50.1, 75.3
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	21.52 (3.97)	21.20 (2.01)	23.03 (2.21)	22.25 (3.21)	22.00 (2.85)
Median	20.3	20.6	23.0	21.9	20.8
Min, Max	18.7, 29.4	19.6, 25.1	20.6, 25.6	18.6, 26.0	18.6, 29.4

［5.3.4.2-1 Table 5 を引用］

2.7.6.2.4 薬物動態

2.7.6.2.4.1 血清中濃度

（1） 総鉄（TI）

日本人 IDA 患者に本剤 100 mg 及び 500 mg を 2 分間かけて単回静脈内ボーラス投与、又は本剤 750 mg 及び 1000 mg を 15 分間かけて点滴静脈内投与した後、投与後 168 時間まで血清中 TI 濃度を誘導結合プラズマ質量分析（ICP-MS）により測定した。血清中 TI 濃度は、内因性の鉄も測定されるため、ほとんどが投与前から投与後 168 時間まで定量下限（0.5 μg/mL）を上回っていた。

本剤投与後の血清中 TI 濃度推移（ベースライン補正値）を図 2.7.6.2.4.1-1 に示す。血清中 TI 濃度は、おおむね静脈内ボーラス投与後 0.25～0.5 時間、点滴静脈内投与後 1.0 時間まで上昇した後、一相性のゆるやかな消失を示した。

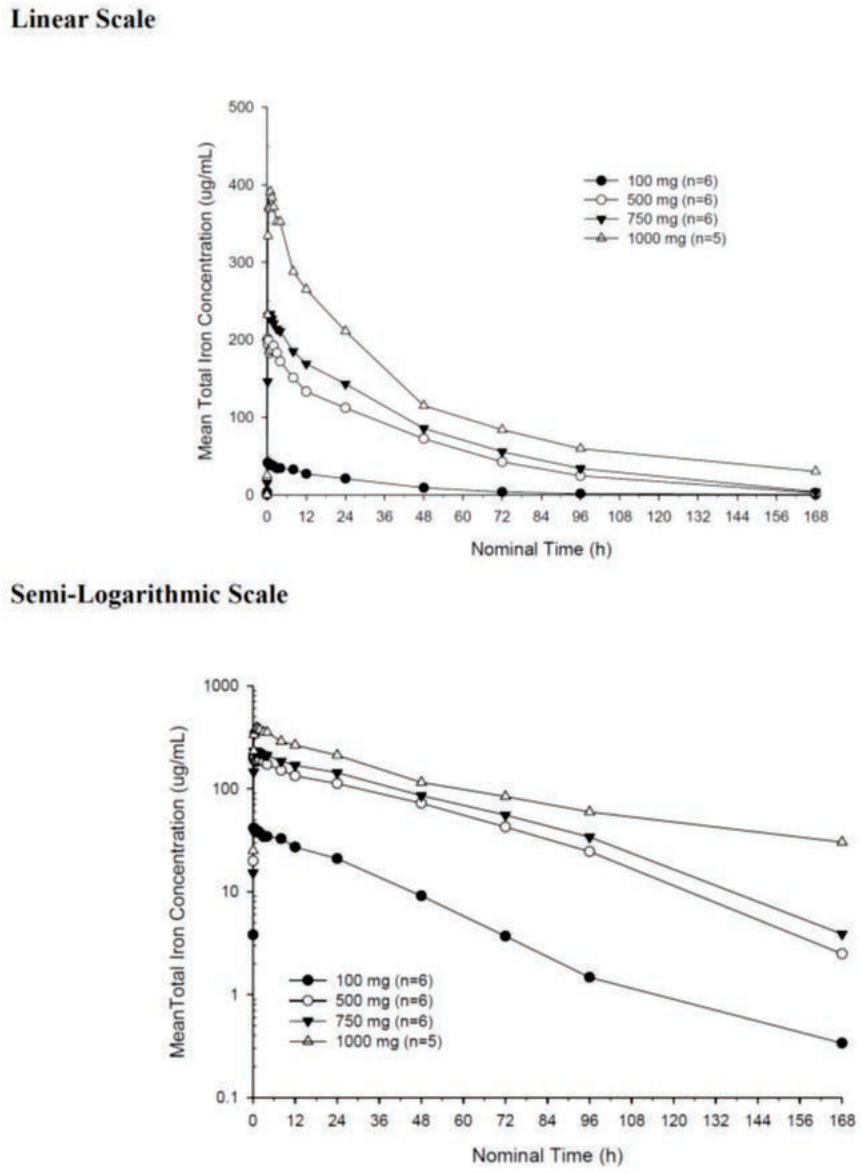


図 2.7.6.2.4.1-1 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TI 濃度推移
（ベースライン補正値、平均値）

［5.3.4.2-1 Figure 3 を引用］

血清中 TI（ベースライン補正値）の AUC 及び C_{max} は、100 mg から 1000 mg までの投与量の増加に伴い増加した（表 2.7.6.2.4.1-1）。t_{max} の中央値は、100 mg 及び 500 mg の静脈内ボーラス投与でそれぞれ 0.209 及び 0.250 hr、並びに 750 mg 及び 1000 mg の点滴静脈内投与ではいずれも 1.000 hr であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、100 mg では 19.38 hr、1000 mg では 26.81 hr となり、投与量の増加により延長した。これは、低投与量では血清中 TI 濃度が早期にベースラインまで低下したためと考えられた。CL（幾何平均値）は 0.05642～0.08000L/hr、V_z（幾何平均値）は 1.940~2.475 L であり、投与量に依存しないと考えられた。AUC の幾何変動係数（GCV%）は 9.8%～22.3%、C_{max} では 10.8%～26.7%であり被験者間変動は小さかった。

表 2.7.6.2.4.1-1　IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TI の薬物動態パラメータ（各コホート N=6）

用量	パラメータ：幾何平均値（GCV%）						
	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[c] (hr)	V_z (L)
100 mg	1249 (22.1)	1237 (22.3)	19.38 (21.5)	0.08000 (21.9)	41.955 (26.7)	0.209 (0.167, 0.500)	2.240 (31.9)
500 mg	8461 (9.8)	8375 (9.8)	22.77 (14.3)	0.05908 (9.9)	208.353 (14.1)	0.250 (0.167, 2.000)	1.940 (17.1)
750 mg	10640 (15.4)	10520 (15.5)	24.36 (7.2)	0.07043 (15.5)	239.230 (20.3)	1.000 (0.250, 1.500)	2.475 (17.7)
1000 mg	17730[a] (20.4)	17080[b] (17.3)	26.81[a] (12.8)	0.05642[a] (20.4)	407.852[b] (10.8)	1.000[b] (0.250, 2.000)	2.182[a] (9.7)

GCV%：幾何変動係数
a：N=4、1 例は投与不備、1 例は消失速度定数関連パラメータ欠測のため不採用
b：N=5、1 例は投与不備のため不採用
c：t_{max} は中央値（範囲）

［5.3.4.2-1 Table 6 を引用］

（2） イソマルトシド（デルイソマルトース）結合鉄（IBI）

血清中 IBI 濃度は、投与前は定量下限未満（4.0 μg/mL）であったが、全ての群で投与直後から定量可能となり、100 mg 群のすべての被験者で投与後 48 時間まで、500 及び 750 mg 群のすべての被験者で投与後 96 時間、1000 mg 群のすべての被験者で投与後 168 時間まで定量可能であった。

本剤投与後の血清中 IBI 濃度推移（ベースライン補正値）を図 2.7.6.2.4.1-2 に示す。個々の被験者の血清中 IBI 濃度は、静脈内ボーラス投与後 0.25～0.5 時間、点滴静脈内投与後 1.0 時間まで上昇した後、一相性の低下を示した。100 mg 群では 48 時間以降、500 mg 群、750 mg 群では 96 時間以降に定量下限未満になったため、血清中 IBI 濃度推移の傾きが変化した。

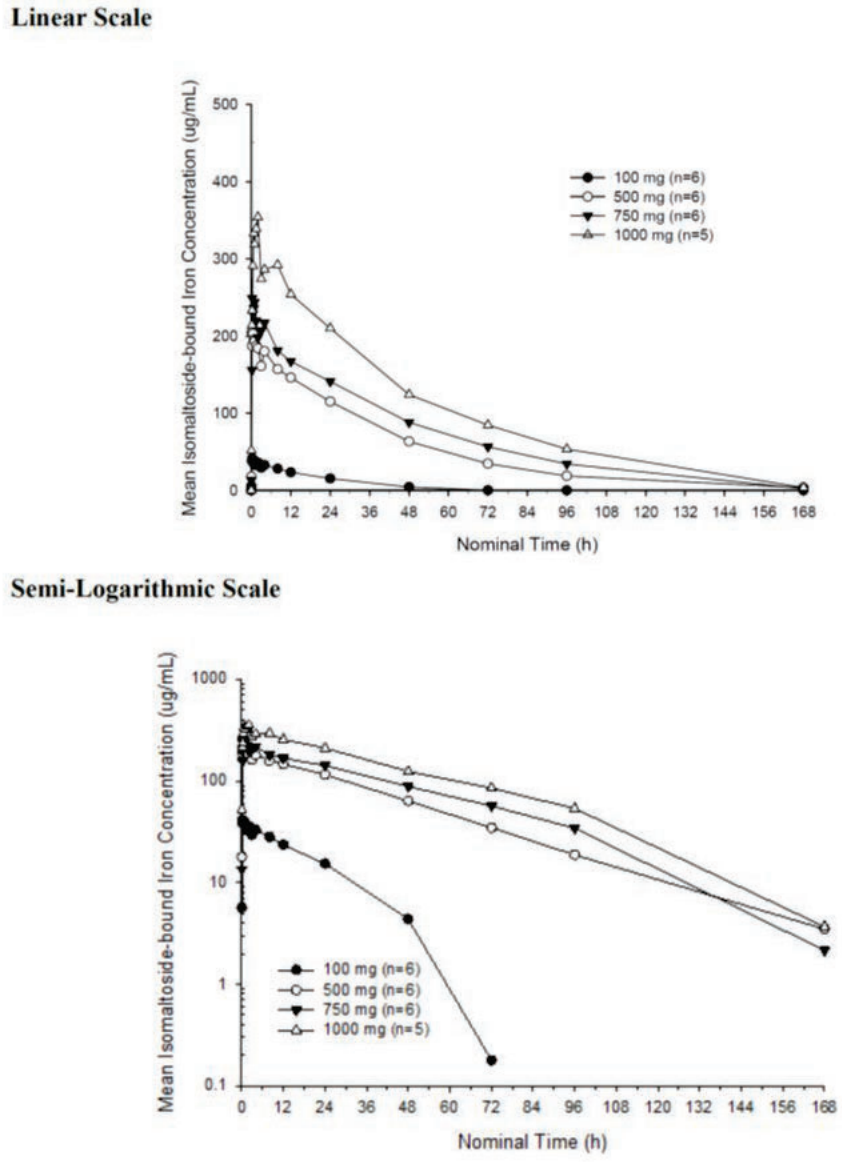


図 2.7.6.2.4.1-2 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 IBI 濃度推移
（ベースライン補正値、平均値）

［5.3.4.2-1 Figure 4 を引用］

血清中 IBI（ベースライン補正値）の AUC 及び C_{max} は、100 mg から 1000 mg まで投与量の増加に伴い増加した（表 2.7.6.2.4.1-2）。血清中 TI の大部分は IBI であり、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の IBI/TI 比（幾何平均値）は 0.69～1.17 であった。

t_{max}（中央値）は 0.334～1.500 hr であった。$t_{1/2}$（幾何平均値）は 13.80～28.56 hr、CL（幾何平均値）は 0.06209～0.1153 L/hr、V_z（幾何平均値）は 1.934～2.560 L であり、投与量に依存しないと考えられた。AUC の GCV%は 15.0%～16.9%、C_{max} では 5.9%～17.1%であり、被験者間変動は小さかった。

表 2.7.6.2.4.1-2 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 IBI の薬物動態パラメータ（各コホート N=6）

用量	パラメータ:幾何平均値（GCV%）						
	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[b] (hr)	V_z (L)
100 mg	866.8 (15.5)	797.7 (15.5)	13.80 (5.6)	0.1153 (15.4)	43.321 (5.9)	0.625 (0.250, 0.750)	2.297 (12.5)
500 mg	8053 (15.7)	7892 (16.3)	28.56 (13.9)	0.06209 (15.8)	220.446 (17.0)	0.334 (0.167, 4.000)	2.560 (26.6)
750 mg	10360 (16.3)	10280 (16.9)	19.05 (33.7)	0.07237 (16.3)	280.043 (17.1)	0.625 (0.250, 1.000)	1.993 (47.0)
1000 mg [a]	15580 (15.3)	15460 (15.0)	20.91 (20.5)	0.06416 (15.3)	403.158 (9.8)	1.500 (0.250, 2.000)	1.934 (26.1)

GCV%：幾何変動係数
a：N=5、1 例は投与不備のため不採用
b：t_{max} は中央値（範囲）

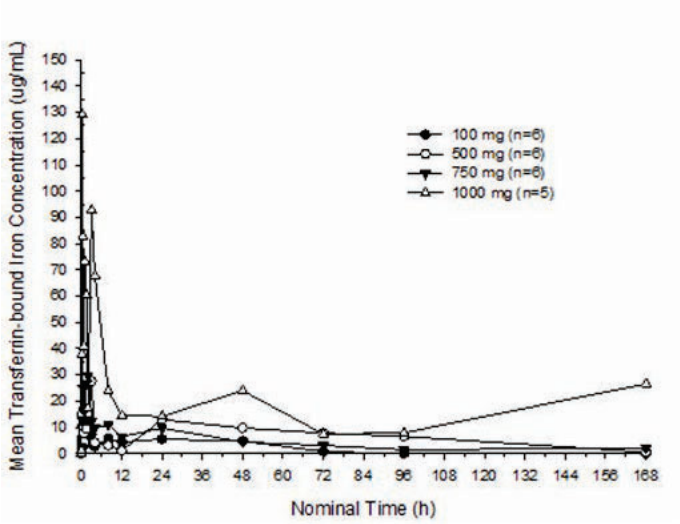
［5.3.4.2-1 Table 7 を引用］

（3） トランスフェリン結合鉄（TBI）

血清中 TBI 濃度は、血清中 TI 濃度から血清中 IBI 濃度を減算することで算出した。その結果、マイナスの値（平均値や PK パラメータ算出には 0 として扱った）や消失相が不明確といったばらつきのある結果が認められた。これは、TBI の算出に血清中 TI や IBI の測定誤差が影響したことが原因と考えられた。

本剤投与後の血清中 TBI 濃度推移（ベースライン補正値）を図 2.7.6.2.4.1-3 に示す。血清中 TBI 濃度はばらつきが大きく、消失相は不明確であった。

Linear Scale



Semi-Logarithmic Scale

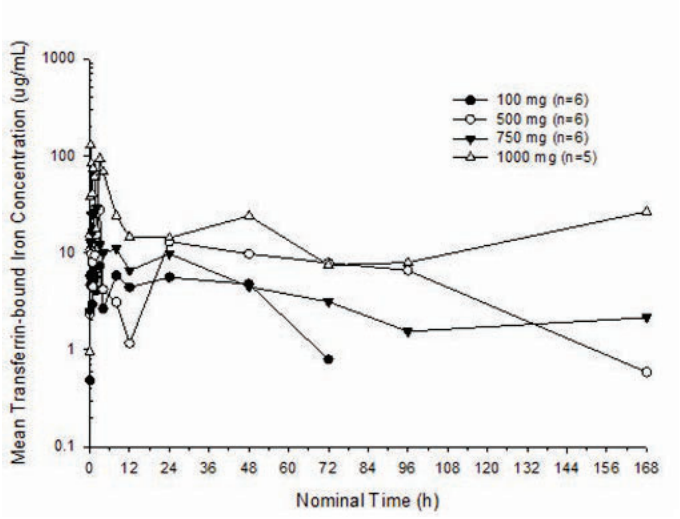


図 2.7.6.2.4.1-3 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TBI 濃度推移
（ベースライン補正値、平均値）

［5.3.4.2-1 Figure 5 を引用］

血清中 TBI の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} からは、用量依存性を確認することはできなかった（表 2.7.6.2.4.1-3）。血清中 TBI 濃度の t_{max}（中央値）は、1.750～3.000 hr であった。

被験者間変動は大きく、$AUC_{0\text{-last}}$ の GCV%は 47.4%～171.7%、C_{max} では 91.5%～156.1%であった。

表 2.7.6.2.4.1-3 IDA 患者に本剤を単回静脈内投与した際の血清中 TBI の薬物動態パラメータ（各コホート N=6）

用量	パラメータ:幾何平均値（GCV%）		
	$AUC_{0\text{-last}}$（μg·hr/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[b]（hr）
100 mg	213.9 （85.4）	10.670 （121.3）	1.875 （0.167, 24.000）
500 mg	740.1 （47.4）	33.212 （91.5）	3.000 （0.167, 72.000）
750 mg	490.7 （86.1）	39.087 （145.4）	1.750 （0.500, 48.000）
1000 mg [a]	1926 （171.7）	151.284 （156.1）	3.000 （0.250, 168.530）

GCV%：幾何変動係数
a：N=5、1 例は投与不備のため不採用
b：t_{max} は中央値（範囲）
TBI を TI から IBI を減算することで算出した結果、マイナスの値（平均値及び PK パラメータの測定では 0 に設定）を伴うばらつきのある結果を示し、消失相は不明確であった。そのため、消失速度定数及び関連するパラメータは算出できず、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max} 及び t_{max} のみを算出した。

［5.3.4.2-1 Table 8 を引用］

（4） 薬物動態パラメータの用量比例性

TI の薬物動態パラメータは、評価した用量範囲（100～1000 mg）では、投与量に伴って増加した。パワーモデル解析の結果、C_{max} はすべての用量範囲で用量比例性を示し、傾きは 0.9419 と 1.0 に近く、90% CI は 1 の値を含んでいた（表 2.7.6.2.4.1-4）。AUC の傾きも 1.115～1.119 と 1.0 に近く、90%CI は 1 よりもわずかに高かった。しかし、いずれのパラメータについても 90%CI の範囲は事前に規定した範囲（0.9031, 1.097）を逸脱した。

IBI の薬物動態パラメータは、評価した用量範囲では、TI と同様に投与量に伴って増加した。パワーモデル解析の結果、C_{max} は用量比例性を示し、傾きは 0.9564 で、90%CI は 1 を含んでいた。AUC の傾きも 1.26～1.29 と 1.0 に近く、90%CI は 1 よりもわずかに高かった。しかし、いずれのパラメータの 90%CI も事前に規定した範囲を逸脱した。

TBI の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の 90%CI は 1 を含んでいたが、間隔が広く、用量比例性に関して何らかの結論を引き出すことはできなかった。また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の決定係数（R^2）は 0.3849 及び 0.4165 であり、データのばらつきが大きかったためと考えられた。

表 2.7.6.2.4.1-4 用量比例性の要約：パワーモデル（薬物動態解析対象集団）

	パラメータ	n	傾き			切片			決定係数
			推定値	SE	90%CI	推定値	SE	90%CI	
TI	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	22	1.119	0.04455	(1.042, 1.196)	1.990	0.2708	(1.523, 2.457)	0.9693
	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	23	1.115	0.04234	(1.042, 1.188)	2.002	0.2590	(1.556, 2.447)	0.9706
	C_{max} (μg/mL)	23	0.9419	0.04937	(0.8570, 1.027)	- 0.5967	0.3020	(-1.116, -0.07710)	0.9455
IBI	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	23	1.257	0.04265	(1.184, 1.331)	1.014	0.2609	(0.5654, 1.463)	0.9764
	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	23	1.292	0.04345	(1.217, 1.367)	0.7714	0.2657	(0.3142, 1.229)	0.9768
	C_{max} (μg/mL)	23	0.9564	0.03263	(0.9003, 1.013)	- 0.6228	0.1996	(-0.9662, -0.2794)	0.9761
TBI	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	23	0.7350	0.2028	(0.3861, 1.084)	1.936	1.240	(-0.1979, 4.070)	0.3849
	C_{max} (μg/mL)	23	0.9227	0.2383	(0.5127, 1.333)	- 2.005	1.458	(-4.513, 0.5034)	0.4165

［5.3.4.2-1 Table 9 を引用］

2.7.6.2.5 薬力学

2.7.6.2.5.1 ヘモグロビン濃度

ヘモグロビン濃度は本剤投与後にわずかに増加しており、ベースラインからの絶対変化量（平均値）の最大値は 100 mg 群で 0.43 g/dL（投与 72 時間後）、500 mg 群 0.67 g/dL、750 mg 群 0.50 g/dL、1000 mg 群 0.74 g/dL（全て投与 168 時間後）であった。さらに、投与 72 時間後で 500 mg 群、750 mg 群及び 1000 mg 群のヘモグロビン濃度は 100 mg 群と比較して有意に異なった（それぞれ P=0.0028、P=0.0252 及び P=0.0264、反復測定線形混合モデルを用いた解析）（5.3.4.2-1 Table 14.6.7, Table 14.6.12）。

2.7.6.2.5.2 網状赤血球数

網状赤血球数は、投与量及び本剤投与後の時間経過とともに増加し、ベースラインからの絶対変化量（平均値）の最大値は 100 mg 群 1.73%、500 mg 群 3.00%、750 mg 群 6.37%、1000 mg 群 4.94%（全て投与 168 時間後）であった。さらに、投与 168 時間後で 500 mg 群、750 mg 群及び 1000 mg 群の網状赤血球数は 100 mg 群と比較して有意に異なっていた（それぞれ P=0.0387、P<0.0001 及び P=0.0004、反復測定線形混合モデルを用いた解析）（5.3.4.2-1 Table 14.6.7, Table 14.6.13）。

2.7.6.2.5.3 血清フェリチン値

血清フェリチン値は投与量とともに増加し、ベースラインからの絶対変化量（平均値）最大値は 100 mg 群 18.17 μg/L、500 mg 群 233.07 μg/L、750 mg 群 213.17 μg/L、1000 mg 群 410.64 μg/L であった（100 mg 群は投与 72 時間後、その他の群は投与 168 時間後）。また、投与 24 時間後から 168 時間後までの 500 mg 群、750 mg 群及び 1000 mg 群の血清フェリチン値は、100 mg 群と比較

して有意に異なっていた（いずれも P＜0.0001、反復測定線形混合モデルを用いた解析）（5.3.4.2-1 Table 14.6.7, Table 14.6.13）。

2.7.6.2.5.4 総鉄結合能（TIBC）

TIBC は投与後 4 時間で最も高く、投与量に伴ってベースラインからの絶対変化量（平均値）が増加し（100 mg 群 264.7 µg/dL、500 mg 群 1510.7 µg/dL、750 mg 群 1850.0 µg/dL、1000 mg 群 2699.8 µg/dL）、すべての群で投与後 168 時間までにベースライン値に戻った。また、投与後 4 時間から 96 時間までの 500 mg 群、750 mg 群及び 1000 mg 群の TIBC 値は、100 mg 群と比較して有意に異なっていた（いずれも P＜0.0001、反復測定線形混合モデルを用いた解析）（5.3.4.2-1 Table 14.6.7, Table 14.6.13）。

2.7.6.2.5.5 トランスフェリン飽和度（TSAT）

500 mg 群、750 mg 群及び 1000 mg 群では、ベースラインと比較した投与後 4 時間から 48 時間までの TSAT の絶対変化量（平均値）は約 50%であり、その後は時間経過とともにベースラインまで低下した。100 mg 群では、TSAT のベースラインからの絶対変化量（平均値）が投与 8 時間後に 13.08%に達した後、投与 72 時間後までにベースライン値に戻った。投与後 4 時間から 168 時間までの 500 mg 群、750 mg 群及び 1000 mg 群の TSAT 値は、100 mg 群と比較して有意に異なっていた（いずれも P＜0.0001、反復測定線形混合モデルを用いた解析）（5.3.4.2-1 Table 14.6.7, Table 14.6.13）。

2.7.6.2.6 安全性

2.7.6.2.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

有害事象発現のため点滴静注開始 2 分後に投与を中止した 1000 mg 群の 1 例を除き、すべての被験者に計画通り本剤を投与した。中止した 1 例の曝露量は、197 mg であった。

2.7.6.2.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.2.6.2-1 に示す。

有害事象の発現率は全体で 79.2%（19/24 例）50 件であり、100 mg のボーラス投与では 16.7%（1/6 例）、500 mg のボーラス投与、750 mg 又は 1000 mg の点滴静注では、いずれも 100%（6/6 例）であった。発現した有害事象は、1 件を除きいずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

ほとんどが軽度な事象であり、中等度の有害事象は、500 mg 群で 1 例（16.7%）1 件、1000 mg 群で 2 例（33.3%）5 件であり、高度な有害事象は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象が 1000 mg 群で 1 例に 3 件認められた。

表 2.7.6.2.6.2-1 有害事象の要約

	100 mg (N=6)	500 mg (N=6)	750 mg (N=6)	1000 mg (N=6)	全体 (N=24)
	例数(%)件数	例数(%)件数	例数(%)件数	例数(%)件数	例数(%)件数
有害事象	1 (16.7) 1	6 (100.0) 8	6 (100.0) 11	6 (100.0) 30	19 (79.2) 50
副作用	1 (16.7) 1	6 (100.0) 7	6 (100.0) 11	6 (100.0) 30	19 (79.2) 49
軽度な有害事象	1 (16.7) 1	6 (100.0) 7	6 (100.0) 11	6 (100.0) 25	19 (79.2) 44
中等度な有害事象	0	1 (16.7) 1	0	2 (33.3) 5	3 (12.5) 6
高度の有害事象	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	1 (16.7) 3	1 (4.2) 3

因果関係の判断基準：因果関係は、「Not Related」、「Unlikely Related」、「Possibly Related」、「Related」の 4 段階で評価され、「Possibly Related」、「Related」に判定された場合、因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.4.2-1 Table 10 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

すべての有害事象一覧を表 2.7.6.2.6.2-2 に示す。

全体で、最も高頻度に報告された有害事象は MedDRA/PT「有害事象」で 75.0%（18/24 例）に認められた。これは、血清の褐色変色を示しており、500、750、1000 mg 群で全例に認められた。また、全体で 3 例以上に報告された有害事象は頭痛 20.8%（5/24 例）、C-反応性蛋白増加及び蕁麻疹 12.5%（3/24 例）であった。

500 mg 群の C-反応性蛋白増加 1 例以外は全て本剤との因果関係は否定されなかった。

発現した有害事象の多くは軽度であり、中等度と判定された事象は、500 mg 群 1 例 1 件（頭痛）1000 mg 群 2 例 5 件（気管狭窄・鼻閉塞・蕁麻疹、呼吸窮迫・蕁麻疹）であった。

1000 mg 群の 2 例 3 件（C-反応性蛋白増加、頭部不快感・鼻漏）が未回復であった以外は、いずれの有害事象も無処置又は対症療法により回復又は軽快した。

表 2.7.6.2.6.2-2 有害事象一覧

MedDRA ver.19.1 SOC PT	100 mg (N=6) 例数(%)件数	500 mg (N=6) 例数(%)件数	750 mg (N=6) 例数(%)件数	1000 mg (N=6) 例数(%)件数	全体 (N=24) 例数(%)件数
有害事象発現例数	1 (16.7) 1	6 (100.0) 8	6 (100.0) 11	6 (100.0) 30	19 (79.2) 50
眼障害			1 (16.7) 1	1 (16.7) 1	2 (8.3) 2
眼瞼浮腫			1 (16.7) 1		1 (4.2) 1
視力障害				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
胃腸障害				3 (50.0) 3	3 (12.5) 3
腹部不快感				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
消化不良				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
悪心				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
一般・全身障害および投与部位の状態		6 (100.0) 6	6 (100.0) 6	6 (100.0) 9	18 (75.0) 21
有害事象		6 (100.0) 6	6 (100.0) 6	6 (100.0) 6	18 (75.0) 18
倦怠感				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
発熱				2 (33.3) 2	2 (8.3) 2
臨床検査		1 (16.7) 1		3 (50.0) 3	4 (16.7) 4
C-反応性蛋白増加		1 (16.7) 1		2 (33.3) 2	3 (12.5) 3
血清フェリチン増加				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
神経系障害		1 (16.7) 1	2 (33.3) 4	3 (50.0) 4	6 (25.0) 9
頭部不快感				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
頭痛		1 (16.7) 1	2 (33.3) 4	2 (33.3) 3	5 (20.8) 8
呼吸器、胸郭および縦隔障害				2 (33.3) 4	2 (8.3) 4
鼻閉塞				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
呼吸窮迫				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
鼻漏				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
気管狭窄				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7) 1			3 (50.0) 5	4 (16.7) 6
そう痒症				2 (33.3) 2	2 (8.3) 2
皮膚変色				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
蕁麻疹	1 (16.7) 1			2 (33.3) 2	3 (12.5) 3
血管障害				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1
潮紅				1 (16.7) 1	1 (4.2) 1

［5.3.4.2-1 Table 11 を引用］

2.7.6.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡及び重篤な有害事象

本試験中、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

（2） その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象が 1 例に認められた。一覧表を表 2.7.6.2.6.3-1 に示し、詳細を以下に叙述する。

投与中止に至った被験者では、本剤 1000 mg を約 15 分かけて単回点滴静脈内投与する予定であったが、投与開始から 2 分後、呼吸窮迫及び潮紅が発現したため本剤の投与は中止された。算出された投与量は 197 mg であった。投与終了後、蕁麻疹も発現した。蕁麻疹に対してグルココルチコイドを静脈内投与した。呼吸窮迫及び蕁麻疹は中等度、潮紅は軽度と評価された。重篤と報告された事象はなかった。これらの事象はすべて回復し、治験薬との因果関係は関連ありと判定された。

表 2.7.6.2.6.3-1 投与中止に至った有害事象一覧

投与群	被験者コード	性別	年齢	有害事象 [a]	発現日 [b]	持続期間 [c]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
1000 mg	[redacted]	女	3[redacted]	呼吸窮迫	1	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				潮紅	1	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				蕁麻疹	1	3	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復

a：MedDRA ver.19.1 PT
b：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
c：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）

［5.3.4.2-1 Listing16.2.7.7, 16.2.4.1 を改変］

（3） 過敏症/アレルギー反応に関連する有害事象

治験薬投与後に発現した過敏症/アレルギー反応を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2.6.3-2 に要約した。全体で 5 例（20.8%）の過敏症/アレルギー反応が報告され、その内訳は 1000 mg 群で 3 例、100 mg 群及び 750 mg 群で各 1 例であった。最も多く報告された過敏症/アレルギー反応の SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり（全体で 4 例）、そう痒症が 1000 mg 群 2 例、蕁麻疹が 100 mg 群 1 例及び 1000 mg 群 2 例に認められた。1000 mg 群の 1 例には、そう痒症と蕁麻疹の両方が認められた。そう痒症及び蕁麻疹を除き、2 例以上の被験者で報告された PT はなかった。

本試験では重篤又は高度の過敏症/アレルギー反応は報告されなかった。

表 2.7.6.2.6.3-2 過敏症/アレルギー反応関連の有害事象一覧

MedDRA ver.19.1 SOC / PT	100 mg (N=6) n (%)	500 mg (N=6) n (%)	750 mg (N=6) n (%)	1000 mg (N=6) n (%)	合計 (N=24) n (%)
有害事象発現例数	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (20.8)
眼障害			1 (16.7)		1 (4.2)
眼瞼浮腫			1 (16.7)		1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				2 (33.3)	2 (8.3)
鼻閉塞				1 (16.7)	1 (4.2)
呼吸窮迫				1 (16.7)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)			3 (50.0)	4 (16.7)
そう痒症				2 (33.3)	2 (8.3)
蕁麻疹	1 (16.7)			2 (33.3)	3 (12.5)
血管障害				1 (16.7)	1 (4.2)
潮紅				1 (16.7)	1 (4.2)

過敏症/アレルギー反応に該当する有害事象：アナフィラキシー標準化 MedDRA クエリ（SMQ）＋Pharmacosmos 社が選択した PT

［5.3.4.2-1 Table 13 を引用］

2.7.6.2.6.4 臨床検査値

（1） 血液学的検査

ベースラインで低値又は正常値であった網状赤血球数が、Day 7（投与 168 時間後）には 24 例中 19 例（79.2%）で高値となった。試験中に測定されたその他の血液学的パラメータは、大部分の被験者で基準範囲内であった。血液学的検査値異常変動に関連した有害事象はみられなかった。

（2） 生化学的検査

ベースライン時に低値又は正常値であった血清フェリチンが、Day 7（投与後 168 時間）には 24 例中 17 例（70.8%）で高値となった。試験中に測定されたその他の生化学的パラメータは、大部

分の被験者で基準範囲内であった。生化学的検査パラメータに関連する有害事象は 24 例中 4 例（16.7%）報告され、C-反応性蛋白増加が 500 mg 群 1 例及び 1000 mg 群 2 例、血清フェリチン増加が 1000 mg 群 1 例であった。程度はいずれも軽度であった。

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

（1） バイタルサイン

いずれの用量群でもバイタルサインに明らかな差は認められなかった。試験中に顕著なバイタルサインの変化や異常は報告されなかった。

（2） 標準 12 誘導心電図

ベースライン時の心電図結果は、24 例中 23 例（95.8%）で正常であった。750 mg 群の 1 例でベースライン時に異常が認められたが、臨床的に重要ではなかった。投与終了後のすべての時点で異常は認められなかった。

2.7.6.2.7 結論

（1） PK

・TI 及び IBI（ベースライン補正値）の薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）は、本剤（100 mg～1000 mg）の投与量にほぼ比例して増加した。
・TI は主に IBI として存在した。
・TI 及び IBI の $t_{1/2}$、CL 及び V_z に用量依存性は認められなかった。
・TBI の算出結果にばらつきが大きいため、明確な消失相を示さず、用量比例性に関する結論は得られなかった。

（2） PD

・ヘモグロビン濃度、網状赤血球数及び血清フェリチン値のベースラインからの平均変化量は、おおむね本剤の投与量及び投与後の時間経過に伴い増加すると考えられた。
・TIBC のベースラインからの絶対変化量の平均値は投与量に伴って増加した。これは投与直後（投与後 4 時間）に最も高く、時間が経過するにつれてベースラインに戻る傾向がみられた。
・本剤 500～1000 mg の単回投与後、TSAT の絶対変化量は 50%を超え、投与後 48 時間以上持続した。

（3） 安全性

日本人 IDA 患者に 100 mg 又は 500 mg を単回ボーラス投与もしくは 750 mg 又は 1000 mg を点滴静注したときの本剤の忍容性は良好であった。

2.7.6.3 海外第 I 相：IBD に伴う IDA 患者における PK/PD 試験（PK-IBD-02）

資料番号：5.3.4.2-2（参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 試験方法

試験の標題：Open-label pharmacokinetic study of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) administered by 500 mg intravenous bolus injection or 1000 mg intravenous infusion to subjects with inflammatory bowel disease
試験番号：PK-IBD-02（プロトコール番号：P-Monofer-PK-IBD-02）
試験実施施設（実施国）：7 施設（インド）
試験期間： 2012 年 2 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） 2012 年 8 月 [redacted] 日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 I 相
公表論文：なし
目的： 主要目的： ・鉄欠乏性貧血（IDA）を伴う炎症性腸疾患（IBD）患者を対象に本剤の高用量（500 mg 及び 1000 mg）を投与したときの薬物動態（PK）を評価すること 副次目的： ・本剤の薬力学的（PD）特性を評価すること ・本剤の高用量を静脈内投与後の尿中排泄を検討すること 安全性目的 ・本剤使用による安全性を検討すること
試験デザイン：プロスペクティブ、非盲検、ランダム化、単回投与
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：16 例 ランダム化例数：16 例（500 mg 群 8 例、1000 mg 群 8 例） 投与例数：16 例（500 mg 群 8 例、1000 mg 群 8 例） PK/PD 解析対象例数（PPS）：15 例（500 mg 群 8 例、1000 mg 群 7 例） 安全性解析対象例数：16 例（500 mg 群 8 例、1000 mg 群 8 例） 被験者数の設定根拠： 正式な被験者数の算出は行わなかった。各投与群に 8 例を組み入れることは、安全性全般、並びに本剤の静脈内投与後の PK 及び PD プロファイルに関して信頼性のある情報を得るのに十分であると考えられた。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 IDA を伴う IBD 患者 【選択基準】 以下の基準をすべて満たす被験者のみを本治験に組み入れた。 1. 18 歳を超える男女 2. 軽度から中等度の疾患状態を呈する IBD 患者［クローン病については Harvey-Bradshaw index でスコア 5 以下、潰瘍性大腸炎については Mayo スコア（内視鏡検査なし）が 6 以下と定義］

3. 体重：50 kg 超
4. ヘモグロビン濃度：12.0 g/dL 未満
5. トランスフェリン飽和度（TSAT）：20%未満
6. 治験責任医師の判断で 12 ヵ月以上の生存が見込まれる患者
7. 同意取得後の参加意思

【除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する被験者は本治験に組み入れなかった。

1. IDA 以外の要因が主となる貧血を有する患者
2. 鉄過剰又は鉄利用障害（ヘモクロマトーシス又はヘモジデリン沈着症等）の患者
3. 薬物過敏症（デキストラン鉄、単糖類又は二糖類複合体に対する過敏症）の既往歴を有する患者
4. 治験薬に含まれる添加剤に対する過敏症を有する患者
5. 複数のアレルギー歴を有する患者
6. 活動性腸結核の患者
7. 活動性の腸管アメーバに感染している患者
8. 非代償性肝硬変又は肝炎の患者（正常値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと定義）
9. 免疫不全の既往及び/又は B 型及び/又は C 型肝炎の既往歴を有する患者
10. 活動性の急性又は慢性感染症を有する患者（治験責任医師が必要と判断した場合、白血球数及び C-反応性蛋白を含む臨床的判断により評価）
11. 活動性炎症の症状又は徴候を伴う関節リウマチの患者
12. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠を避けるため、女性は閉経後 1 年を超えているか、外科的に不妊である、又は妊娠可能な女性は投与期間中及び治験薬の血漿中半減期の 5 倍以上の期間（5 日間）、避妊法（避妊ピル、子宮内避妊具、避妊用デポ注射（徐放性黄体ホルモン）、皮下移植、膣リング又は経皮パッチ）のいずれかを使用しなければならない。
13. 輸血を必要とする広範で活動性の出血を有する患者
14. 治験期間中に待機的手術を予定の患者
15. スクリーニング前 3 ヵ月以内に他の臨床試験に参加した患者
16. 未治療のビタミン B_{12} 又は葉酸欠乏の患者
17. スクリーニング前 4 週間以内の他の静注鉄剤、経口鉄剤の投与又は輸血を受けた患者
18. スクリーニング前 4 週間以内の erythropoietin 治療を実施した患者
19. その他、治験責任医師等の判断で、被験者が治験を完了するにあたり不適当と考えられる、又は被験者が治験に参加することにより潜在的リスクを負う可能性のある状態の患者（コントロール不良の高血圧、不安定虚血性心疾患、コントロール不良の糖尿病など）

治験薬：
1 バイアル（5 mL）にデルイソマルトース第二鉄として 500 mg の鉄を含有（100 mg/mL）

用法・用量：
500 mg 群：1 バイアルを希釈せず約 2 分かけて単回ボーラス投与
1000 mg 群：2 バイアルを 0.9%生理食塩液 100 mL に希釈し約 15 分かけて単回点滴静注

治療期間：約 17 日間

評価項目：
血清鉄の薬物動態
PK パラメータ：AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max}、k_e、$t_{1/2}$
採血時間：投与前 30 分、0 分、投与後 30 分、1、2、3、4、8、24、48、72 時間
薬力学：ヘモグロビン濃度、網状赤血球数、血清フェリチン値、総鉄結合能（TIBC）、TSAT
採血時間：投与時、投与後 4、8、24、48、72 時間
尿中鉄の薬物動態

採尿時間：0～8、8～24、24～48 及び 48～72 時間
安全性：有害事象、身体所見、臨床検査、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図

統計手法：
(1)解析対象集団
・治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、治験薬を投与されたすべての被験者。PK/PD 評価は PPS を対象とした。
・安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての被験者

(2)PK/PD
連続変数に関するデータは、記述統計量を用い、投与群別に要約した。カテゴリー変数はカテゴリーごとの例数と%で要約した。
血清鉄の薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max}、k_e 及び $t_{1/2}$）は、実際の採血時間を元に算出した。各用量の平均濃度推移は予定採血時間を用いてプロットした。正確な PK 結果を得るため、PK 解析を実施する前に、ベースライン値（投与 30 分前及び投与開始時の濃度の平均値）を投与後の値から減算し、0 以上の値を PK 解析に用いた。なお、投与前の 2 つの値のうち 1 つが欠測した場合、入手した投与前値を投与後の値から差し引いて解析に使用した。
AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、k_e 及び $t_{1/2}$ は対応のない t 検定で、t_{max} は Wilcoxon-Mann-Whitney U 検定を用いて群間比較を行った。

網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、TIBC、TSAT 及び血清フェリチン値について、ベースラインから投与後 4、8、24、48 及び 72 時間後（EOS）までの変化量が、投与群内で 0 から変化するか否かを、群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルにより検討した。同モデルを用いて、ベースラインから投与後 72 時間（EOS）までの平均変化量を投与群間で比較した。

尿中鉄排泄量については、被験者ごとに 0～8、8～24、24～48 及び 48～72 時間後の尿中鉄量を算出し、尿中薬物濃度データ（未変化体の累積尿中排泄量、最大尿中排泄率及び t_{max}）を算出することとしていた。しかし、事前に規定した時点で排泄された総尿量を収集しなかったため、尿中への排泄量を算出することはできなかった。したがって、本試験では尿中鉄の薬物動態解析は実施しなかった。

(3)安全性
有害事象、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン（ECG を含む）の全ての安全性パラメータは、記述統計量を用い表形式でまとめた。有害事象は、治験薬との因果関係、重篤度、程度を評価した。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

本剤が投与された 16 例（各群 8 例）全例が安全性解析対象集団であり、PK/PD 解析対象（PPS）は 15 例（500 mg 群 8 例、1000 mg 群 7 例）であった。1000 mg 群にランダム化された被験者 8 例のうち 1 例は、誤って 500 mg が投与されたため、PPS から除外された。

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.3-1 に示す。

被験者 16 例中 8 例（50.0%）が男性で、全例がアジア人であった。年齢及び体重の平均値（標準偏差）は 43（13）歳及び 60（11）kg であった。喫煙者は 1000 mg 群の 1 例のみであった。人口統計学的特性は群間で類似していた。

IBD 患者 16 例中 2 例（12.5%）がクローン病（いずれも 500 mg 群）、14 例（87.5%）が潰瘍性大腸炎（500 mg 群 6 例、1000 mg 群 8 例）であった。

表 2.7.6.3.3-1 ベースライン時の人口統計学的特性－ランダム化集団－

		500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=8)	全体 (N=16)
年齢（歳）	Mean (SD)	39 (13)	48 (12)	43 (13)
	Median	41	48	43
	Min, Max	20, 63	29, 64	20, 64
性別 n (%)	女性	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (50.0)
	男性	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (50.0)
人種 n (%)	アジア人	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
現喫煙 n (%)	Yes	-	1 (12.5)	1 (6.3)
	No	8 (100.0)	7 (87.5)	15 (93.8)
身長（cm）	Mean (SD)	162 (9)	163 (9)	162 (9)
	Median	158	164	160
	Min, Max	151, 179	146, 175	146, 179
体重（kg）	Mean (SD)	60 (14)	60 (7)	60 (11)
	Median	55	59	56
	Min, Max	53, 95	52, 72	52, 95

［5.3.4.2-2 Table 4 を引用］

2.7.6.3.4 薬物動態

（1） 血清鉄

本剤 500 mg を単回ボーラス投与した 8 例、1000 mg を単回点滴静注した 7 例の血清中の鉄濃度 PK パラメータを表 2.7.6.3.4-1 に、濃度推移を図 2.7.6.3.4-1 に示す。

PK パラメータのうち、AUC、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に用量依存的な増加が、k_e に用量依存的減少が認められ、いずれも統計学的に有意であった（それぞれ、P=0.0320、P<0.0001、P=0.0030 及び P=0.0116、対応のない t-検定）。$t_{1/2}$ には用量依存的な延長が認められたが、統計学的に有意ではなく（P=0.0926）、1000 mg 群で認められた $t_{1/2}$ の高値は、$t_{1/2}$ が 286.37 時間であった 1 例の影響が大きいと推測された。

表 2.7.6.3.4-1 血清鉄の薬物動態パラメータ（PPS）

		AUC (mg·hr/dL)	AUC_{0-t} (mg·hr/dL)	C_{max} (μg/dL)	t_{max} (hr)	k_e (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
500 mg ボーラス投与 (N=8)	Mean (SD)	28.154 (8.634)	20.015 (6.029)	461 (103)	2.58 (1.40)	0.0220 (0.0101)	37.97 (16.88)
	Geometric Mean	27.054	19.174	448	2.12	0.0200	34.64
	Median	27.858	19.913	494	2.53	0.0181	38.21
	CV (%)	30.67	30.12	22.42	54.23	46.0133	44.44
	Min., Max.	16.904	11.447	234	0.50	0.0111	18.52
		44.976	28.695	566	4.05	0.0374	62.62
1000 mg 点滴静注 (N=7)	Mean (SD)	92.127 (60.938)	36.226 (4.659)	694 (143)	1.94 (1.05)	0.0096 (0.0049)	101.93 (84.23)
	Geometric Mean	80.309	35.957	681	1.66	0.0083	83.08
	Median	76.655	37.353	696	2.25	0.0090	76.74
	CV (%)	66.15	12.86	20.66	54.12	50.5476	82.64
	Min.,Max.	44.859	29.604	504	0.73	0.0024	40.37
		223.419	41.143	881	3.20	0.0172	286.37
P-value [a]		0.0320	< 0.0001	0.0030	0.5237	0.0116	0.0926

PK パラメータは血清中濃度からベースライン値（投与 30 分前及び投与時の濃度の平均値）を差し引いて算出した。
マイナスの値及び定量下限（LLOQ 10 μg/dL）未満の値は欠測値とした。
a：対応のない t 検定

［5.3.4.2-2 Table 5 を引用］

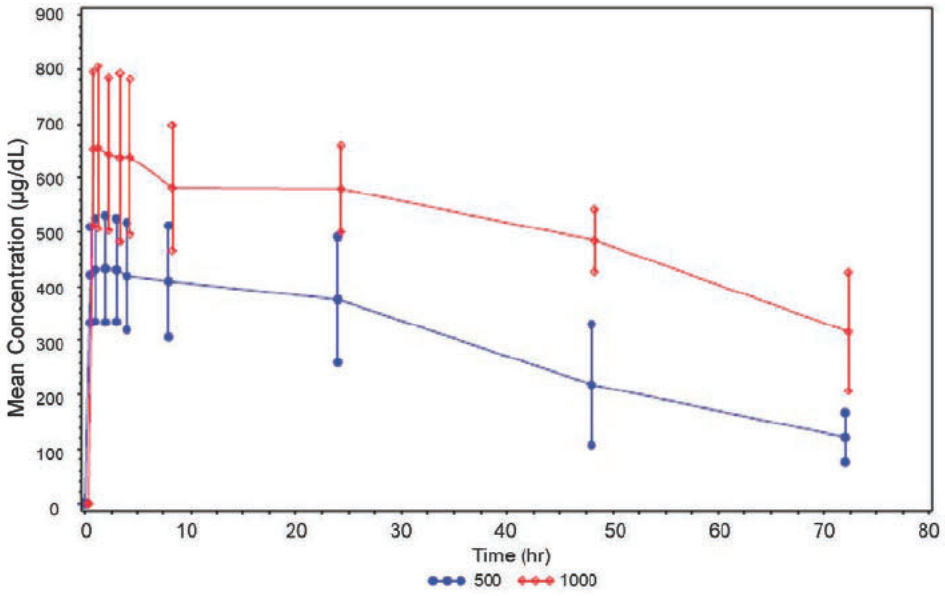


図 2.7.6.3.4-1 IBD 患者に本剤を単回投与した際の血清鉄濃度推移（平均値±標準偏差）

［5.3.4.2-2 Figure 1 を改変］

2.7.6.3.5 薬力学

（1） ヘモグロビン濃度

本剤 500 mg を単回ボーラス投与した 8 例、1000 mg を単回点滴静注した 7 例の投与後 72 時間までのヘモグロビン濃度推移を表 2.7.6.3.5-1 及び図 2.7.6.3.5-1 に示す。

1000 mg 群で、投与 48 時間後にベースラインからの統計学的に有意な増加が認められたが（P=0.0023、反復測定線形混合モデルを用いた解析）、被験者 1 例でこの時点のみに高値を示したことが影響していると考えられる。他の時点においては、両群とも、統計学的に有意な増加及び群間差は認められなかった。

表 2.7.6.3.5-1 IBD 患者に本剤を単回投与した際のヘモグロビン濃度の推移（PPS）

時点		ヘモグロビン濃度 (g/dL)		ベースラインからの変化 (g/dL)	
		500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	6	6		
	Mean (SD)	9.23 (2.10)	10.48 (2.29)		
	Geometric Mean	9.02	10.27		
	Median	9.90	10.55		
	Min., Max.	6.5, 11.1	8.0, 13.4		
投与後 4 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	9.00 (2.05)	10.77 (2.10)	0.02 (0.43)	0.42 (0.85)
	Geometric Mean	8.80	10.59	-	-
	Median	9.05	11.40	-0.20	0.45
	Min., Max.	6.3, 11.6	8.0, 13.9	-0.3, 0.7	-0.8, 1.8
	P-value [a]	-	-	0.9216	0.3502
投与後 8 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	9.03 (2.05)	10.67 (2.19)	0.04 (0.49)	0.27 (0.65)
	Geometric Mean	8.84	10.47	-	-
	Median	8.85	11.10	0.20	0.05
	Min., Max.	6.7, 11.4	7.8, 13.6	-0.8, 0.5	-0.2, 1.5
	P-value [a]	-	-	0.8605	0.5183
投与後 24 時間	n	8	6	6	5
	Mean (SD)	9.43 (1.84)	10.45 (1.58)	0.22 (0.29)	0.58 (0.53)
	Geometric Mean	9.26	10.35	-	-
	Median	9.35	10.55	0.25	0.60
	Min., Max.	6.7, 11.7	8.4, 12.2	-0.2, 0.6	-0.2, 1.2
	P-value [a]	-	-	0.4756	0.2863
投与後 48 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	9.74 (1.80)	11.87 (1.91)	0.47 (0.60)	1.67 (2.43)
	Geometric Mean	9.59	11.74	-	-
	Median	9.85	11.70	0.35	0.75
	Min., Max.	6.9, 12.4	9.0, 14.4	-0.4, 1.4	-0.1, 6.4
	P-value [a]	-	-	0.0963	0.0023
投与後 72 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	9.60 (1.51)	11.14 (1.86)	0.28 (0.65)	0.75 (0.78)
	Geometric Mean	9.49	11.01	-	-
	Median	9.85	11.40	0.25	0.60
	Min., Max.	7.1, 11.7	8.6, 13.6	-0.5, 1.2	-0.1, 2.1
	P-value [a]	-	-	0.3265	0.1201
	P-value [b]	-	-	0.3096	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 7 を引用］

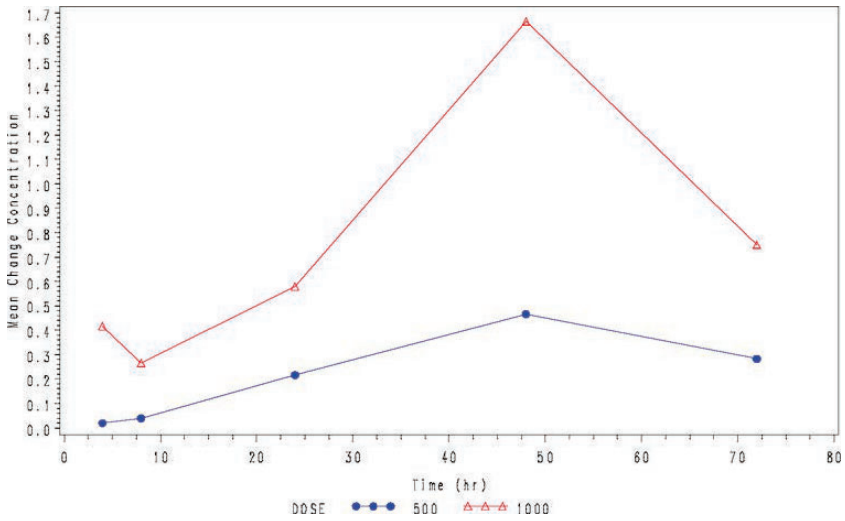


図 2.7.6.3.5-1 IBD 患者に本剤を単回投与した際のヘモグロビンの平均変化量(g/dL)推移

［5.3.4.2-2 Figure 3 を引用］

（2） 網状赤血球数

本剤 500 mg を単回ボーラス投与した 8 例、1000 mg を単回点滴静注した 7 例の投与後 72 時間までの網状赤血球数推移を表 2.7.6.3.5-2 及び図 2.7.6.3.5-2 に示す。

網状赤血球数は、両群において、投与後 72 時間（試験終了時）にベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた（500 mg 群 P=0.0071、1000 mg 群 P=0.0413、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。投与後 72 時間（試験終了時）の網状赤血球数の変化量において、群間で統計学的な有意差は認められなかった（P=0.4619、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。

表 2.7.6.3.5-2 IBD 患者に本剤を単回投与した際の網状赤血球数の推移（PPS）

時点		網状赤血球数 (%)		ベースラインからの変化 (%)	
		500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	6	6		
	Mean (SD)	1.63 (1.01)	1.62 (0.59)		
	Geometric Mean	1.43	1.54		
	Median	1.05	1.55		
	Min., Max.	1.0, 3.4	1.1, 2.7		
投与後 4 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	1.58 (0.64)	1.80 (0.59)	-0.06 (0.49)	0.08 (0.41)
	Geometric Mean	1.49	1.72	-	-
	Median	1.35	1.80	0.00	-0.00
	Min., Max.	1.0, 2.6	1.2, 2.6	-0.8, 0.5	-0.4, 0.7
	P-value [a]	-	-	0.8477	0.6263
投与後 8 時間	n	6	7	5	6
	Mean (SD)	1.68 (0.92)	1.44 (0.54)	0.08 (0.22)	-0.25 (0.10)
	Geometric Mean	1.51	1.36	-	-
	Median	1.25	1.30	0.10	-0.25
	Min., Max.	0.9, 3.2	0.9, 2.4	-0.2, 0.4	-0.4, -0.1
	P-value [a]	-	-	0.6115	0.1189
投与後 24 時間	n	8	6	6	5
	Mean (SD)	1.81 (0.84)	1.67 (0.69)	0.33 (0.26)	-0.06 (0.18)
	Geometric Mean	1.68	1.55	-	-
	Median	1.65	1.50	0.25	-0.10
	Min., Max.	1.0, 3.6	1.0, 2.6	0.1, 0.7	-0.3, 0.2
	P-value [a]	-	-	0.0650	0.7263
投与後 48 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	1.78 (0.70)	1.96 (0.87)	0.20 (0.58)	0.18 (0.37)
	Geometric Mean	1.66	1.80	-	-
	Median	1.60	1.80	0.15	0.20
	Min., Max.	0.9, 2.9	1.0, 3.3	-0.5, 1.2	-0.4, 0.6
	P-value [a]	-	-	0.2547	0.2712
投与後 72 時間	n	8	7	6	6
	Mean (SD)	2.08 (0.60)	2.10 (0.79)	0.52 (0.76)	0.35 (0.54)
	Geometric Mean	1.99	1.94	-	-
	Median	1.95	2.40	0.40	0.40
	Min., Max.	1.2, 2.9	0.9, 2.9	-0.5, 1.7	-0.5, 0.9
	P-value [a]	-	-	0.0071	0.0413
	P-value [b]	-	-	0.4619	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 6 を引用］

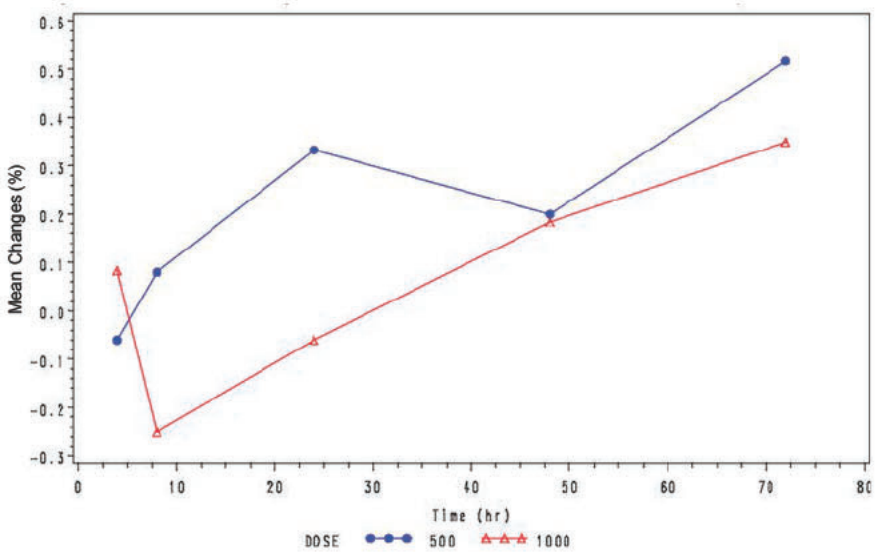


図 2.7.6.3.5-2 IBD 患者に本剤を単回投与した際の網状赤血球数の平均変化量(%)推移

［5.3.4.2-2 Figure 2 を改変］

（3） 血清フェリチン値

本剤 500 mg を単回ボーラス投与した 8 例、1000 mg を単回点滴静注した 7 例の投与後 72 時間までの血清フェリチン値推移を表 2.7.6.3.5-3 及び図 2.7.6.3.5-3 に示す。

両群とも血清フェリチン値は経時的に増加し、投与後 24、48 及び 72 時間（試験終了時）で、ベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた（500 mg 群：P<0.0001、1000 mg 群：P<0.0001～P=0.0050、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。また、投与後 72 時間（試験終了時）の血清フェリチン値の変化量は、500 mg 群と比較して 1000 mg 群で統計学的に有意に高かった（P=0.0029、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。

表 2.7.6.3.5-3 IBD 患者に本剤を単回投与した際の血清フェリチン値の推移（PPS）

時点		血清フェリチン値 (ng/mL)		ベースラインからの変化 (ng/mL)	
		500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	8	7		
	Mean (SD)	14.13 (18.04)	21.43 (16.52)		
	Geometric Mean	8.64	16.24		
	Median	6.50	17.00		
	Min., Max.	3, 56	4, 53		
投与後 4 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	17.50 (20.86)	22.29 (17.55)	3.38 (3.74)	0.86 (2.12)
	Geometric Mean	11.72	17.08	-	-
	Median	9.50	20.00	2.50	1.00
	Min., Max.	4, 67	5, 57	-1, 11	-2, 4
	P-value [a]	-	-	0.7685	0.9223
投与後 8 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	22.75 (20.41)	27.00 (20.10)	8.63 (5.26)	5.57 (6.19)
	Geometric Mean	16.60	20.08	-	-
	Median	16.50	24.00	10.00	7.00
	Min., Max.	4, 68	6, 61	1, 17	-2, 15
	P-value [a]	-	-	0.6174	0.9826
投与後 24 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	134.50 (77.48)	147.86 (70.86)	120.38 (65.64)	126.43 (62.70)
	Geometric Mean	114.81	127.97	-	-
	Median	107.50	163.00	93.00	131.00
	Min., Max.	36, 269	40, 232	33, 216	32, 213
	P-value [a]	-	-	<0.0001	0.0050
投与後 48 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	252.25 (102.56)	377.57 (132.07)	238.13 (94.21)	356.14 (132.10)
	Geometric Mean	223.74	355.86	-	-
	Median	274.00	347.00	269.00	315.00
	Min., Max.	56, 394	170, 603	53, 338	166, 584
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 72 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	289.75 (121.74)	454.86 (183.81)	275.63 (114.48)	433.43 (177.61)
	Geometric Mean	255.33	420.86	-	-
	Median	312.50	488.00	306.50	455.00
	Min., Max.	64, 454	217, 770	61, 398	213, 751
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
	P-value [b]	-	-	0.0029	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。

b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 8 を引用］

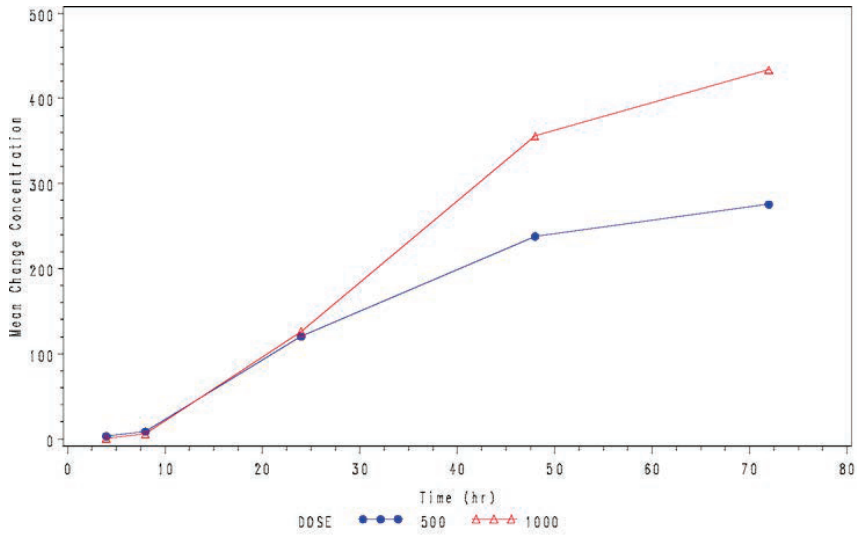


図 2.7.6.3.5-3 IBD 患者に本剤を単回投与した際の血清フェリチン値の平均変化量(ng/mL)推移

［5.3.4.2-2 Figure 4 を引用］

（4） 総鉄結合能（TIBC）

本剤 500 mg を単回ボーラス投与した 8 例、1000 mg を単回点滴静注した 7 例の投与後 72 時間までの TIBC の推移を表 2.7.6.3.5-4 及び図 2.7.6.3.5-4 に示す。

両群とも、投与後 4 時間には TIBC の急激な増加が認められたが、その後徐々に減少した。500 mg 群では投与後 4、8 及び 24 時間で、1000 mg 群では投与後 4、8、24 及び 48 時間でベースラインから統計学的に有意な増加が認められた（500 mg 群：P<0.0001～P=0.0003、1000 mg 群：P<0.0001～P=0.0002、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。投与後 72 時間（試験終了時）の TIBC の変化量に、群間で統計学的な有意差は認められなかった（P=0.0793、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。

表 2.7.6.3.5-4 IBD 患者に本剤を単回投与した際の TIBC の推移（PPS）

時点		TIBC (μg/dL)		ベースラインからの変化 (μg/dL)	
		500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	8	7		
	Mean (SD)	401.13 (117.46)	381.14 (74.01)		
	Geometric Mean	386.89	375.42		
	Median	367.50	366.00		
	Min., Max.	265, 601	300, 510		
投与後 4 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	517.13 (63.00)	723.29 (154.16)	116.00 (116.47)	342.14 (154.71)
	Geometric Mean	513.60	708.87	-	-
	Median	533.00	732.00	152.50	398.00
	Min., Max.	405, 610	509, 925	-54, 243	124, 559
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 8 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	513.00 (68.93)	645.86 (132.49)	111.88 (73.77)	264.71 (130.21)
	Geometric Mean	508.93	633.93	-	-
	Median	516.00	621.00	131.50	321.00
	Min., Max.	397, 640	449, 848	-13, 214	102, 395
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 24 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	478.00 (95.43)	644.29 (89.25)	76.88 (28.53)	263.14 (55.42)
	Geometric Mean	470.04	638.89	-	-
	Median	440.00	626.00	75.00	259.00
	Min., Max.	355, 643	515, 751	42, 116	203, 366
	P-value [a]	-	-	0.0003	<0.0001
投与後 48 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	417.88 (99.15)	549.14 (53.15)	16.75 (40.03)	168.00 (47.18)
	Geometric Mean	408.55	546.80	-	-
	Median	397.50	579.00	25.50	168.00
	Min., Max.	291, 626	453, 602	-63, 55	92, 215
	P-value [a]	-	-	0.3061	0.0002
投与後 72 時間	n	7	7	7	7
	Mean (SD)	388.14 (124.70)	449.00 (51.22)	-14.71 (46.41)	67.86 (53.36)
	Geometric Mean	372.19	446.36	-	-
	Median	369.00	445.00	-16.00	89.00
	Min., Max.	237, 624	357, 511	-86, 44	-8, 129
	P-value [a]	-	-	0.5956	0.0896
	P-value [b]	-	-	0.0793	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。
b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 9 を引用］

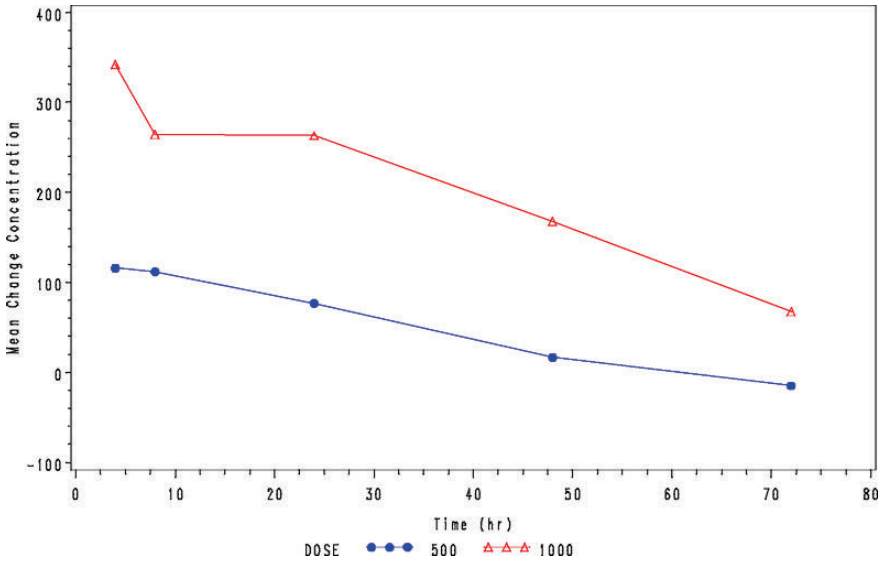


図 2.7.6.3.5-4 IBD 患者に本剤を単回投与した際の TIBC の平均変化量(μg/dL)推移

［5.3.4.2-2 Figure 5 を引用］

（5） トランスフェリン飽和度（TSAT）

本剤 500 mg を単回ボーラス投与した 8 例、1000 mg を単回点滴静注した 7 例の投与後 72 時間までの TSAT 推移を表 2.7.6.3.5-5 及び図 2.7.6.3.5-5 に示す。

両群とも、投与後 4 時間には TSAT の急激な増加が認められたが、投与後 48 時間以降は経時的に減少した。両群とも、すべての測定時点（投与後 4、8、24、48、72 時間）でベースラインから統計学的に有意に増加していた（500 mg 群：P<0.0001～P=0.0122、1000 mg 群：P<0.0001、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。また、投与後 72 時間（試験終了時）の TSAT の変化量は、500 mg 群と比較して 1000 mg 群で統計学的に有意に高かった（P<0.0001、反復測定線形混合モデルを用いた解析）。

表 2.7.6.3.5-5 IBD 患者に本剤を単回投与した際の TSAT の推移（PPS）

時点		TSAT (%)		ベースラインからの変化(%)	
		500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)	500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=7)
投与時（ベースライン）	n	8	7		
	Mean (SD)	19.88 (30.76)	10.29 (6.16)		
	Geometric Mean	8.00	8.03		
	Median	7.00	11.00		
	Min., Max.	2, 89	2, 17		
投与後 4 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	88.63 (20.93)	96.29 (3.68)	68.75 (34.19)	86.00 (4.80)
	Geometric Mean	85.20	96.22	-	-
	Median	96.50	98.00	88.50	86.00
	Min., Max.	37, 97	88, 98	3, 95	81, 94
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 8 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	88.00 (21.91)	95.86 (3.98)	68.13 (34.94)	85.57 (4.69)
	Geometric Mean	84.08	95.78	-	-
	Median	96.00	97.00	88.50	85.00
	Min., Max.	34, 97	87, 98	2, 95	81, 93
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 24 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	88.00 (23.04)	97.43 (0.53)	68.13 (33.55)	87.14 (6.07)
	Geometric Mean	83.46	97.43	-	-
	Median	96.00	97.00	87.50	86.00
	Min., Max.	31, 97	97, 98	8, 94	81, 96
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 48 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	62.13 (26.95)	96.86 (0.38)	42.25 (22.31)	86.57 (6.29)
	Geometric Mean	56.52	96.86	-	-
	Median	53.50	97.00	45.50	86.00
	Min., Max.	23, 96	96, 97	7, 80	80, 95
	P-value [a]	-	-	<0.0001	<0.0001
投与後 72 時間	n	8	7	8	7
	Mean (SD)	38.50 (17.43)	82.43 (14.80)	18.63 (33.06)	72.14 (16.20)
	Geometric Mean	35.21	81.22	-	-
	Median	36.50	90.00	21.50	79.00
	Min., Max.	16, 73	61, 97	-46, 65	50, 90
	P-value [a]	-	-	0.0122	<0.0001
	P-value [b]	-	-	<0.0001	-

a：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与群内のベースラインからの変化が 0 と異なるかどうかを検定した。
b：群、時間、群×時間、及びベースライン値を因子とする反復測定線形混合モデルを用いて、投与後 72 時間のベースラインからの変化量を群間で比較した。

［5.3.4.2-2 Table 10 を引用］

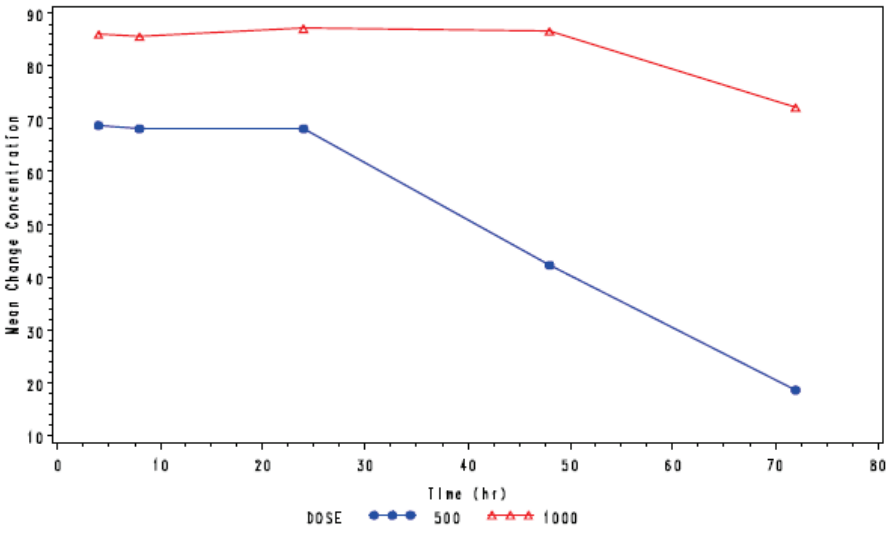


図 2.7.6.3.5-5 IBD 患者に本剤を単回投与した際の TSAT の平均変化量(%)推移

［5.3.4.2-2 Figure 6 を改変］

2.7.6.3.6 安全性

2.7.6.3.6.1 被験薬の投与量及び投与期間

被験者 16 例全例に本剤が投与された。500 mg 群の全 8 例、1000 mg 群の 8 例中 7 例に規定の投与量を投与した。1000 mg 群の被験者 1 例には、誤って 2 バイアルではなく 1 バイアルが点滴静注された。1000 mg 群 8 例の投与量の平均値（標準偏差）は 937.50（176.78）mg であった。

2.7.6.3.6.2 有害事象

安全性解析対象集団における、有害事象の要約を表 2.7.6.3.6.2-1 に示す。

本剤投与後から試験期間中に 16 例中 2 例（12.5%）2 件の有害事象が発現した。発現した有害事象は 500 mg 群で注射部位そう痒感 1 例、1000 mg 群（2 バイアル投与）で発熱 1 例であった。いずれも非重篤、軽度で、本剤との因果関係は否定された。また、いずれも無処置で回復した。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.6.2-1 治療下における有害事象の要約及び有害事象一覧

	500 mg ボーラス投与群 (N=8)	1000 mg 点滴静注群 (N=8)	全体 (N=16)
	例数(%)件数	例数(%)件数	例数(%)件数
有害事象	1 (12.5%) 1	1 (12.5%) 1	2 (12.5%) 2
副作用	0	0	0
軽度な有害事象	1 (12.5%) 1	1 (12.5%) 1	2 (12.5%) 2
中等度な有害事象	0	0	0
高度な有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
有害事象名 [a]			
注射部位そう痒感	1 (12.5%) 1	0	1 (6.3%) 1
発熱	0	1 (12.5%) 1	1 (6.3%) 1

因果関係は Related, Possible related, Unlikely related, Not related, Unknown で判定され、Related, Possible related の場合を副作用とした。
a：MedDRA/PT ver.15.1

［5.3.4.2-2 Listing16.2.7.1 を改変］

2.7.6.3.6.3 臨床検査値

試験期間中を通じて、血液学的検査及び生化学検査のデータに顕著な変化は認められなかった。試験期間中に低リン酸血症（血清リン酸塩濃度＜2 mg/dL）に該当した被験者はいなかった。

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

試験期間中を通じて、血圧及び脈拍数に臨床的に重要な異常変動は認められなかった。

また、臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった。

2.7.6.3.7 結論

IDA を伴う IBD 患者を対象に、本剤 500 mg を単回ボーラス投与又は 1000 mg を単回点滴静注したところ、AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、及び C_{max} については統計学的に有意な用量依存的増加、k_e については統計学的に有意な用量依存的減少が認められた。両群で、網状赤血球数、血清フェリチン値、TIBC 及び TSAT においてベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた。本剤投与後 72 時間（EOS）の網状赤血球数及び TIBC の増加に、群間で統計学的有意差は認められなかった。TIBC において、群間で有意差が認められなかった理由として、比較に用いた投与後 72 時間の時点で効果が減弱していた可能性が考えられる。投与後 72 時間の血清フェリチン値及び TSAT の変化量は、500 mg 群と比較して 1000 mg 群で統計学的に有意に大きかった。ヘモグロビン濃度の変化量は、投与群内でも投与群間（投与後 72 時間）でも統計学的に有意ではなかった。

安全性については、投与期間を通じて安全性の問題は認められず、IDA を伴う IBD 患者において、いずれの用量も安全性及び忍容性は良好であることが確認された。

2.7.6.4 国内第 III 相：過多月経に伴う IDA 患者対象の含糖酸化鉄対照比較試験（NS32-P3-01）

資料番号：5.3.5.1-1（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に、試験デザインを図 2.7.6.4.1-1 に示す。

表 2.7.6.4.1-1 試験方法

試験の標題：Confirmatory open-label saccharated iron oxide-controlled study of NS-32 in patients withiron deficiency anemia associated with menorrhagia (Phase III)
試験番号：NS32-P3-01
試験実施施設：国内 41 施設
試験期間： 2019 年 2 月 2 日（最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 III 相
公表論文：なし
目的： 【主目的】 経口鉄剤に忍容性がない若しくは効果不十分又は急速な鉄補給を必要とする過多月経に伴う鉄欠乏性貧血（IDA）患者を対象に、NS-32 の含糖酸化鉄に対する非劣性を検証する。 【副次目的】 以下の項目に関する NS-32 と含糖酸化鉄の比較 (1) 鉄剤投与に関連する血液学的パラメータ (2) 治験薬投与コンプライアンス（総鉄投与量の達成） (3) 安全性
試験デザイン：多施設、含糖酸化鉄対照、非盲検、並行群間、非劣性試験、ランダム化
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 360 例（NS-32 群 240 例、含糖酸化鉄群 120 例） 投与例数 356 例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 119 例） 有効性解析対象例数 FAS 355 例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 118 例） PPS 315 例（NS-32 群 222 例、含糖酸化鉄群 93 例） 安全性解析対象例数 356 例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 119 例） 被験者数の設定根拠： 国内での NS-32 群の安全性データを多く収集するために NS-32 群と対照薬群の被験者の比を 2:1 とした。目標被験者数は治験期間中におけるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量について NS-32 群と対照薬群間の非劣性を検定する場合に基づき設定した。非劣性限界値は、同効類薬である Ferinject の海外臨床試験での非劣性マージンの設定[2]及び NS-32 について本試験と同じくヘモグロビン濃度の変化量を主要評価項目として用いている海外臨床試験[3, 4]と同様に -0.5 g/dL と設定した。ヘモグロビン濃度変化量の標準偏差についても、NS-32 の海外臨床試験と同様に 1.5 g/dL と仮定した。この場合、両側 5%の有意水準で検出力 80%を得るためには、2：1 の割付比で 321 例が必要となる（NS-32 群 214 例、対照薬群 107 例）。約 10%の解析除外率を考慮し、必要被験者数として 360 例を設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 過多月経に伴う IDA 患者 【選択基準】

下記基準を全て満たす患者
＜1 次登録日＞
(1) 過多月経に伴う IDA と診断された患者
(2) 1 次登録時の直近 2 周期の月経において少なくとも 1 周期は 1 及び 2 の症状に該当し、過多月経と診断されている患者
1) 月経時に凝血塊（レバー状の大きな塊）を伴う
2) 月経時に①～③のいずれかの症状が 1 日以上続く
① パッドの取り換え頻度が 1 日 10 回以上
② 夜用ナプキン取り換え頻度が昼間も含め 1 日 3 回以上
③ タンポンとパッドの併用頻度が 1 日 3 回以上
(3) 過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容若しくは 1 ヵ月以上に及ぶ不応答*が認められた、又は治験責任（分担）医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された患者
*経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない患者を不応答とした。
(4) 文書により同意が得られた 18 歳以上で 49 歳以下の日本人女性（20 歳未満の患者は代諾者の同意も得る）

＜2 次登録日＞
(1) ヘモグロビン濃度 11.0 g/dL 未満*
(2) 血清フェリチン値 12 ng/mL 未満*
(3) 総鉄結合能（TIBC）360 μg/dL 以上*
(4) 1 次登録日（同意取得日）の選択基準及び除外基準を考慮した上で、治験薬の有効性及び安全性を適切に評価できると治験責任（分担）医師が判断した患者
*1 次登録日検査時の値

【除外基準】
下記基準のいずれかに該当する患者
＜1 次登録日＞
(1) 鉄欠乏以外の原因による貧血を有する患者（例：未治療のビタミン B_{12} 欠乏症又は葉酸欠乏症による貧血、溶血性貧血等）
(2) 鉄過剰又は鉄利用障害を有する患者（例：血色素症、ヘモジデリン沈着症等）
(3) 活動性の急性又は慢性感染症を有する患者（白血球数及び C 反応性蛋白（CRP）等に基づき臨床的に判断した）
(4) 過敏症を重症化させるリスクを有する患者（例：関節リウマチ、重症アトピー性皮膚炎、全身性肥満細胞症、重症喘息、重症湿疹、全身性エリテマトーデス、全身性炎症疾患、薬剤アレルギーを有する患者）
(5) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者
(6) 静注鉄剤又は治験薬のいずれかの成分に対するアレルギーの既往を有する患者
(7) 1 次登録日前 8 週間以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与又は輸血を受けた患者
(8) 1 次登録日前 4 週間以内に鉄剤の静脈内投与を受けた患者
(9) 治験責任（分担）医師により、外科的治療が優先されると判断された患者
(10) 1 次登録日前 8 週間以内に治験薬の評価に影響を与える可能性のある外科療法を受けた患者
(11) 1 次登録日前 8 週間以内に以下の薬剤を使用した患者
・ 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト
・ テストステロン誘導体
・ 卵胞ホルモン・黄体ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル
・ 子宮内黄体ホルモン放出システム（IUS）
・ 排卵誘発剤
・ トラネキサム酸（医療用医薬品を月経期間中に 1 日 750 mg 超で使用した場合）
(12) 1 次登録日前 12 週間以内に他の治験に参加した患者

(13) 治験責任（分担）医師により試験の完了を妨げる又は患者にとって治験参加が容認できない潜在的リスクがあると判断された患者（例：複数のアレルゲンに対するアレルギー歴、コントロール不良の高血圧、状態の安定していない虚血性心疾患、コントロール不良の糖尿病）
(14) 悪性腫瘍の既往歴・合併症を有する又は疑われる患者（ただし、既往があるが、同意取得前 5 年以内に無治療で再発が認められない患者は参加可能とした）
(15) 重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患又は精神疾患を有する患者
(16) 薬物乱用又はアルコール依存症の既往歴・合併症を有する患者
(17) その他、治験責任（分担）医師により不適当と判断された患者

＜2 次登録日＞
(1) 推定糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者*
(2) 非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 3 倍超*］
(3) 低リン血症リスクを有する患者（血清リン濃度が基準値未満*）
(4) 1 次登録日（同意取得日）に確認した選択基準及び除外基準の判定から変更のあった患者
*1 次登録日検査時の値

治験薬：

治験薬	含量
NS-32 注 1000 mg	1 バイアル（10 mL）中に鉄を 1000 mg 含有する暗褐色の 10%コロイド注射液（鉄として 100 mg/mL）
NS-32 注 500 mg	1 バイアル（5 mL）中に鉄を 500 mg 含有する暗褐色の 10%コロイド注射液（鉄として 100 mg/mL）
含糖酸化鉄注 40 mg	1 アンプル（2 mL）中に鉄 40 mg に相当する含糖酸化鉄を含有する暗褐色、粘性の注射液

用法・用量：
【投与量】
いずれの群も、1 次登録時（Vs）のヘモグロビン濃度と 2 次登録時（V0）の体重を用いて、以下の簡易早見表に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量*1 を投与した。
*1 本治験の治療期（8 週間）中に投与する鉄の総量

簡易早見表に基づく鉄としての総投与量（mg）

投与前 ヘモグロビン濃度（g/dL）	体重 40 kg 未満	体重 40～50 kg 未満	体重 50～70 kg 未満	体重 70 kg 以上
10 以上	内田らの式*2	750 mg	1000 mg	1500 mg
10 未満	内田らの式*2	1000 mg	1500 mg	2000 mg

*2 内田らの式：［2.2×（16-治療前患者ヘモグロビン濃度 (g/dL)）+10］×体重 (kg)
（算出された総鉄投与量の 1 の位を四捨五入）

【投与方法】
A 群：NS-32 投与
初回投与は点滴静注とし、体重 50 kg 以上の被験者には、1 日 1 回 1000 mg を投与した。体重 50 kg 未満の被験者には、体重 1 kg あたり 20 mg より算出される投与量（20 mg/kg）が簡易早見表による総鉄投与量を下回るときは 20 mg/kg を、上回るときは簡易早見表による総鉄投与量の全量を投与した。総鉄投与量の残りは翌週の来院日に投与し、残りの投与量が 500 mg 以下の場合には静脈内ボーラス投与、500 mg 超の場合は点滴静注とした。
点滴静注は 15 分以上、静脈内ボーラス投与は 2 分以上かけて行った（投与速度：最大 250 mg/分）。

B 群：含糖酸化鉄投与
1 日あたりの最大投与量は 120 mg とし、2 分以上かけて静脈内注射（点滴静注又は静脈内ボーラス投与）した。また、1 週間に 2 回又は 3 回の頻度を目安に投与した。

検査値が休薬基準(1)又は(2)に該当した場合は治験薬の投与を中止し、検査値が再開基準(1)及び(2)を満たした場合に、投与を再開可能とした。
【休薬基準】
(1) 血清リン濃度 2.0 mg/dL 未満
(2) 血清フェリチン値 500 ng/mL 以上
【再開基準】
(1) 血清リン濃度 臨床検査基準値下限以上
(2) 血清フェリチン値 250 ng/mL 未満

治験期間：観察期：最大 6 週間、治療期：8 週間、追跡期：4 週間

前治療及び併用療法：
【併用禁止薬】
治験期間中は、以下の医薬品の併用を禁止した。これらの薬剤による治療が必要な場合の取り扱いを以下に示した。
(1)～(3)、(9)：併用する場合は、治験薬の投与を中止した。
(4)～(8)：有害事象及び原疾患の悪化に対する治療を目的として併用する場合に限り、治験薬の投与継続を可能とした。

(1) 治験薬以外の鉄剤（市販のサプリメントを含む）
(2) ESA
(3) 鉄キレート剤
(4) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体
(5) 卵胞ホルモン・黄体ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル
(6) 子宮内黄体ホルモン放出システム（IUS）
(7) 排卵誘発剤
(8) トラネキサム酸（医療用医薬品を月経期間中に 1 日 750 mg を超えて投与する場合）
(9) 本治験薬以外の治験薬

【併用禁止療法】
治験期間中は、以下の療法の併用を禁止した。これらの療法が必要な場合（もしくは、併用療法を必要とする治療を行う場合）には、原則として治験を中止した。
(1) 輸血
(2) 過多月経の原因疾患に対する外科療法（例：子宮全摘術、子宮筋腫核出術、子宮内膜掻爬術、子宮内膜焼灼術）

評価項目：
(1) 有効性評価項目
主要評価項目
2 次登録日（V0）のヘモグロビン濃度をベースラインとして、最終観察日（Vf2）までにおけるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量
副次評価項目
1) 2 次登録日（V0）から最終観察日（Vf2）におけるベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間
2) ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量
3) 投与後から最終観察日（Vf2）までにヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合
4) ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合
5) ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量

6) ベースラインから各測定時点までのトランスフェリン飽和度（TSAT）の変化量
7) ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量
8) ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量
9) 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合

(2) 探索的評価項目
1) 非トランスフェリン結合鉄（NTBI）
2) 不安定性血清鉄（LPI）
3) ヘプシジン

(3) 安全性評価項目
1) 有害事象・副作用
2) 血圧・脈拍数
3) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
4) 標準 12 誘導心電図

統計手法：
(1) 解析対象集団
有効性評価項目のための主要な解析対象集団は FAS とした。ただし、参考までに主要評価項目のみ PPS についても検討した。探索的評価項目及び安全性評価項目のための解析対象集団は安全性解析対象集団とした。
有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）：
治験薬が割り付けられた症例のうち、対象外疾患の症例、有効性に関して解析すべきデータがない症例、割り付けられた治験薬が未投与であることが明らかな症例及び GCP 違反例を除いた集団
治験実施計画書適合集団（PPS）：
治験薬が割り付けられた症例のうち、FAS 除外例、不適格例及び処置違反・処置不遵守例（併用薬違反、用法・用量違反、処置不遵守、評価データの時期のズレ・欠損）を除いた集団
安全性解析対象集団：
治験薬が割り付けられた症例のうち、安全性に関して解析すべきデータがない症例、割り付けられた治験薬が未投与であることが明らかな症例、及び GCP 違反例を除いた集団

(2) 有効性評価項目
1) 主要評価項目：
2 次登録日（V0）のヘモグロビン濃度をベースラインとして、最終観察日（Vf2）までにおけるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量
ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量に対して、投与群別に記述統計量を求めた。投与群間の比較（NS-32－対照群）にはベースライン値を共変量とした共分散分析を用い、非劣性マージンは -0.5 g/dL とした。
2) 副次評価項目
1. 2 次登録日（V0）から最終観察日（Vf2）におけるベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間
ヘモグロビン濃度の変化量が最大となった時点をイベントとして、投与群別に Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線の推定を行った。また、投与群間の比較として、一般化 Wilcoxon 検定を行った。
2. ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量
各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量に対して、投与群別に記述統計量を求めた。また、測定値の推移図を示した。
3. 投与後から最終観察日（Vf2）までにヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合
4. ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合
3. 4.は、投与群別に各測定時点の割合、いずれかの時点で閾値を達成した割合を算出した。

5. ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量
6. ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量
7. ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量
8. ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量

5.～8.は、各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量に対して、投与群別に記述統計量を求めた。また、測定値の推移図を示した。

9. 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合

投与群別に割合を算出した。また、投与群別の割合の差の比較として、Fisher の直接確率計算法を行った。

3) 欠測値及び外れ値の取扱い

欠測値の補完は行わなかった。

4) 共変量による調整

層別因子として用いる投与前ヘモグロビン濃度が共変量と考えられるため、主要評価項目について、ベースラインで調整した解析を実施した。

(3) 探索的評価項目

臨床検査（血液生化学検査）にて、NTBI、LPI、ヘプシジンを測定し、各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量に対して、投与群別に記述統計量を求めた。また、測定値の推移図を示した。

(4) 安全性評価項目

有害事象・副作用は MedDRA の PT 及び SOC 別に集計した。

1) 有害事象・副作用発現率について、投与群ごとに算出した。
2) 有害事象の因果関係別、程度別、発現時期別集計を投与群ごとに表示した。
3) 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象について投与群ごとに表示した。
4) 過敏症症状の有無を、投与終了後少なくとも 30 分間観察し、発現例数と発現率を要約した。過敏症に関連する有害事象は過敏症／アレルギー反応に関連する SMQ に失神、無反応、意識消失、痙攣発作を加えた事象と定義し、全体及び Group A～E 別に要約した（該当 PT 名は、5.3.5.1-1 16.1.9 Statistical analysis plan Table 4 参照）。

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語
Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語
Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語
Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語
Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語
また、重篤又は高度の過敏症に関する有害事象、Group B+C、Group B+D、Group B+C+D ごとの要約も示した。

5) 臨床検査値、血圧、脈拍数及び標準 12 誘導心電図について、データの種類に応じて被験者ごとの推移図、投与前後の記述統計量、シフトテーブル等により投与群ごとに表示した。

(5) ベースラインの取扱い

治験薬投与前の測定値（2 次登録日［V0］の測定値）をベースラインの値とした（血圧、脈拍数は V0 の投与の約 0～10 分前の値）。当該時点にデータが存在しない場合は、投与開始時点に一番近いデータをベースライン値とした。

(6) サブグループ解析

投与量について、1 次登録時のヘモグロビン濃度とベースライン時の体重のカテゴリ別に要約した。

主要評価項目について、ベースライン時のヘモグロビン濃度のカテゴリ別、過多月経の原因疾患別、ベースライン時の体重カテゴリ別に、投与群別の記述統計量を求めた。

有害事象及び副作用について、ベースライン時のヘモグロビン濃度のカテゴリ別、過多月経の原因疾患別、ベースライン時の体重カテゴリ別、投与量カテゴリ別に集計した。

(7) 有意水準及び信頼係数
有意水準は両側 5%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

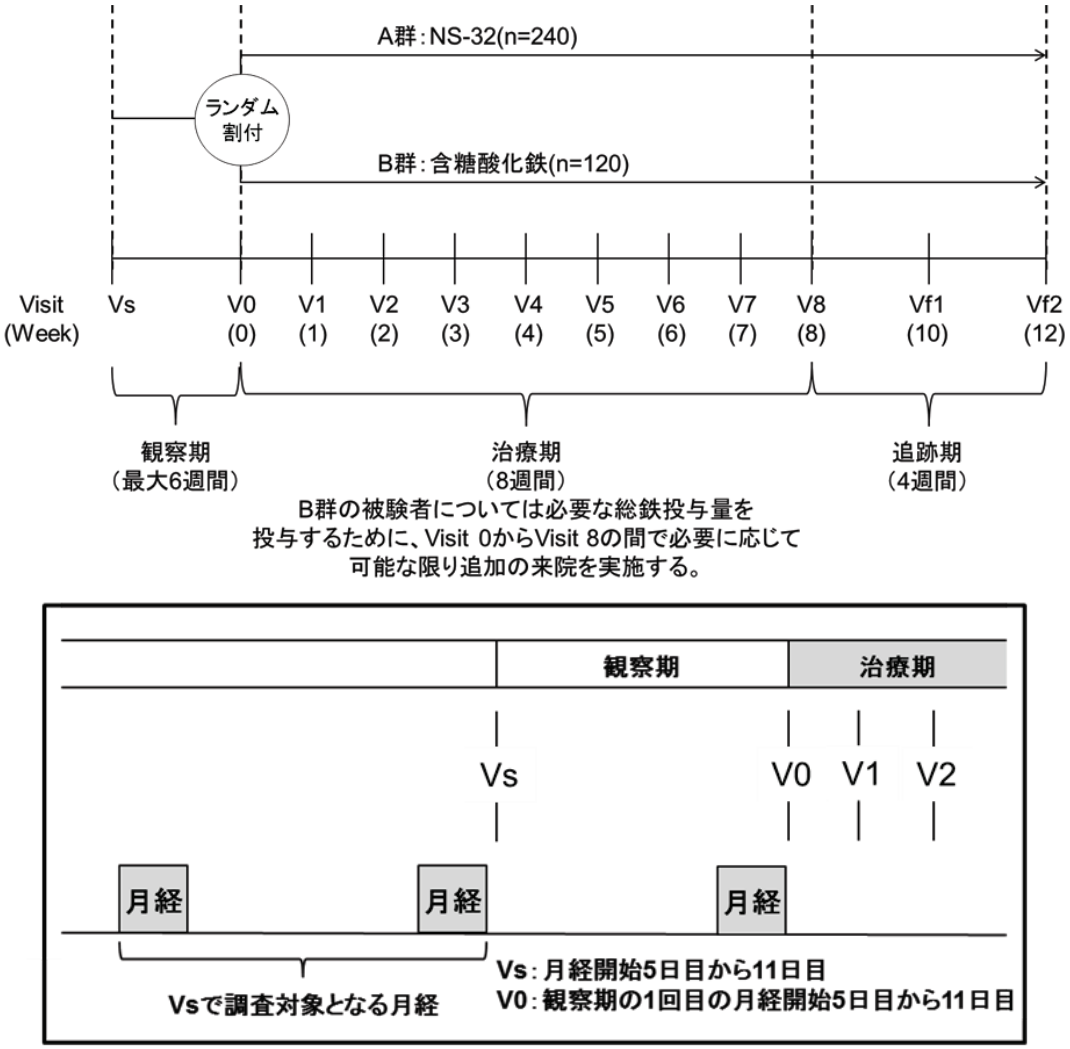


図 2.7.6.4.1-1 試験デザイン図

［5.3.5.1-1 Figure 1 を引用］

2.7.6.4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-1 に、解析対象集団を表 2.7.6.4.2-2 に示す。

同意取得した被験者 513 例のうち、156 例が観察期脱落となった。2 次登録に至った 357 例を 2:1 の比率でランダムに割り付け、投与開始前に同意を撤回した NS-32 群の 1 例を除いた 356 例（NS-32 群：237 例、含糖酸化鉄群：119 例）に治験薬を投与した。

そのうち、有害事象の発現により NS-32 群 15 例、含糖酸化鉄群 3 例、治験責任（分担）医師の判断により NS-32 群 1 例が治験薬投与中止となった。

ランダムに割付された 357 例中、NS-32 群 3 例、含糖酸化鉄群 1 例が試験を中止し、NS-32 群 235 例、含糖酸化鉄群 118 例が試験を完了した。

治験薬が投与された 356 例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 119 例）を安全性解析対象集団とした。FAS は、治験薬が投与された 356 例のうち、有効性に関して解析すべきデータがない含糖酸化鉄群 1 例を除いた 355 例（NS-32 群 237 例、含糖酸化鉄群 118 例）とし、PPS は 42 例（NS-32 群 16 例、含糖酸化鉄群 26 例）を除いた 315 例（NS-32 群 222 例、含糖酸化鉄群 93 例）とした。

表 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳

		NS-32	含糖酸化鉄	合計
同意取得例数	n			513
2 次登録例数 [a]	n (%)			357 (69.6)
観察期脱落 [a]	n (%)			156 (30.4)
1 次登録基準不適格例数 [a]	n (%)			3 (0.6)
2 次登録基準不適格例数 [a]	n (%)			153 (29.8)
主な観察期脱落理由 [b]				
選択・除外基準不適合	n (%)			146 (95.4)
原疾患の悪化	n (%)			1 (0.7)
妊娠	n (%)			0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)			2 (1.3)
同意の撤回	n (%)			4 (2.6)
治験責任（分担）医師の判断	n (%)			0 (0.0)
ランダム化された例数	n (%)	238 (100.0)	119 (100.0)	357 (100.0)
治療された例数	n (%)	237 (99.6)	119 (100.0)	356 (99.7)
治験薬投与完了例数	n (%)	221 (92.9)	116 (97.5)	337 (94.4)
治験薬投与中止例数	n (%)	16 (6.7)	3 (2.5)	19 (5.3)
主な治験薬投与中止理由 [c]				
選択・除外基準不適合	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の発現	n (%)	15 (93.8)	3 (100.0)	18 (94.7)
原疾患の悪化	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意の撤回	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験責任（分担）医師の判断	n (%)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
治験完了例数	n (%)	235 (98.7)	118 (99.2)	353 (98.9)
治験中止例数	n (%)	3 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.1)
主な治験中止理由 [d]				
有害事象の発現	n (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
原疾患の悪化	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
同意の撤回	n (%)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
治験責任（分担）医師の判断	n (%)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)

a：同意取得例数に対する割合
b：2 次登録基準不適格例数に対する割合
c：治験薬投与中止例数に対する割合
d：治験中止例数に対する割合
特に断りのない限り、ランダム化された例数に対する割合とする。

［5.3.5.1-1 Table 5 を引用］

表 2.7.6.4.2-2 解析対象集団

	NS-32 (N=238)	含糖酸化鉄 (N=119)	合計 (N=357)
	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	237 (99.6)	119 (100.0)	356 (99.7)
安全性解析対象除外集団	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
除外理由			
中止例	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
FAS	237 (99.6)	118 (99.2)	355 (99.4)
FAS 除外	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
除外理由			
中止例	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
PPS	222 (93.3)	93 (78.2)	315 (88.2)
PPS 除外	16 (6.7)	26 (21.8)	42 (11.8)
除外理由			
中止例	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
処置違反・処置不遵守例	15 (6.3)	25 (21.0)	40 (11.2)

［5.3.5.1-1 Table 7 を引用］

2.7.6.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.3-1 に示す。

年齢の中央値は NS-32 群 43 歳、含糖酸化鉄群 44 歳であった。また、体重の平均値（最小値～最大値）は NS-32 群 56.29（38.5～87.7）kg、含糖酸化鉄群 57.46（41.9～113.5）kg であった。

被験者の約 60%に原疾患として器質性過多月経が認められた。静注鉄剤の使用理由は、いずれの群も「急速な鉄補給が必要」が最も多かった（NS-32 群：84.0%、含糖酸化鉄群：83.1%）。

ベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 9.12（1.15）g/dL、含糖酸化鉄群 8.87（1.29）g/dL であった。ベースライン時の eGFR の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 85.26（13.53）mL/min/1.73m^2、含糖酸化鉄群 84.63（13.27）mL/min/1.73m^2 であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は両群でおおむね類似していた。

表 2.7.6.4.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)	合計 (N=355)
年齢（歳）	n	237	118	355
	Mean (SD)	41.5 (6.3)	42.4 (4.9)	41.8 (5.9)
	Median	43.0	44.0	43.0
	Min - Max	20 - 49	26 - 49	20 - 49
性別	n	237	118	355
女性	n (%)	237 (100.0)	118 (100.0)	355 (100.0)
人種	n	237	118	355
アジア人	n (%)	237 (100.0)	118 (100.0)	355 (100.0)
体重（kg）	n	237	118	355
	Mean (SD)	56.29 (8.96)	57.46 (11.02)	56.68 (9.69)
	Median	55.40	54.95	55.20
	Min - Max	38.5 - 87.7	41.9 - 113.5	38.5 - 113.5
	<40	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.8)
	40～<50	52 (21.9)	25 (21.2)	77 (21.7)
	50～<70	164 (69.2)	82 (69.5)	246 (69.3)
	≧70	18 (7.6)	11 (9.3)	29 (8.2)
身長（cm）	n	237	118	355
	Mean (SD)	159.7 (5.9)	160.0 (5.6)	159.8 (5.8)
	Median	160.0	160.5	160.0
	Min - Max	141 - 175	145 - 175	141 - 175
BMI（kg/m^2）	n	237	118	355
	Mean (SD)	22.06 (3.23)	22.45 (4.03)	22.19 (3.51)
	Median	21.61	21.27	21.56
	Min - Max	15.4 - 35.2	16.7 - 43.8	15.4 - 43.8
過多月経の原因疾患	n	237	118	355
器質性過多月経	n (%)	146 (61.6)	78 (66.1)	224 (63.1)
非器質性過多月経	n (%)	91 (38.4)	40 (33.9)	131 (36.9)
静注鉄剤を使用する理由	n	237	118	355
過去 2 年間に経口鉄剤不耐容あり	n (%)	32 (13.5)	16 (13.6)	48 (13.5)
過去 2 年間に 1 ヵ月以上に及ぶ経口鉄剤不応答	n (%)	6 (2.5)	4 (3.4)	10 (2.8)
急速な鉄補給が必要	n (%)	199 (84.0)	98 (83.1)	297 (83.7)
ベースライン時のヘモグロビン濃度（g/dL）	n	237	118	355
	Mean (SD)	9.12 (1.15)	8.87 (1.29)	9.03 (1.20)
	Median	9.20	9.00	9.20
	Min - Max	5.0 - 11.5	5.4 - 11.4	5.0 - 11.5
	<8	35 (14.8)	31 (26.3)	66 (18.6)
	8～<10	141 (59.5)	57 (48.3)	198 (55.8)
	≧10	61 (25.7)	30 (25.4)	91 (25.6)
ベースライン時の eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）	n	237	118	355
	Mean (SD)	85.26 (13.53)	84.63 (13.27)	85.05 (13.43)
	Median	84.10	83.50	83.50
	Min - Max	61.3 - 139.5	59.4 - 130.2	59.4 - 139.5
	<60	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.3)
	60～<90	161 (67.9)	82 (69.5)	243 (68.5)
	≧90	76 (32.1)	35 (29.7)	111 (31.3)

［5.3.5.1-1 Table 8 を引用］

2.7.6.4.4 有効性評価項目

2.7.6.4.4.1 主要評価項目：ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量

ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量を表 2.7.6.4.4.1-1 に示す。

ベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 9.12（1.15）g/dL、含糖酸化鉄群 8.87（1.29）g/dL であり、最終観察日までのヘモグロビン濃度の最大値の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 13.38（0.83）g/dL、含糖酸化鉄群 13.27（0.99）g/dL であった。ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 4.27（1.32）g/dL、含糖酸化鉄群 4.40（1.06）g/dL であった。

ベースライン時のヘモグロビン濃度を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて群間比較した結果、最小二乗平均値の推定量の差（95%信頼区間）は、0.06（-0.13, 0.24）g/dL であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージン -0.5 g/dL を上回ったことから、NS-32 の含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.4.4.1-1 ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量（g/dL）（FAS）

	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)
ベースライン値		
n	237	118
Mean (SD)	9.12 (1.15)	8.87 (1.29)
Median	9.20	9.00
Min - Max	5.0 - 11.5	5.4 - 11.4
ベースライン以降の最大値		
n	237	118
Mean (SD)	13.38 (0.83)	13.27 (0.99)
Median	13.40	13.40
Min - Max	9.5 - 16.0	9.2 - 15.0
ベースラインからの最大変化量		
n	237	118
Mean (SD)	4.27 (1.32)	4.40 (1.06)
Median	4.20	4.40
Min - Max	0.3 - 8.0	1.4 - 6.6

［5.3.5.1-1 Table 10 を引用］

表 2.7.6.4.4.1-2 ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量の群間比較（FAS）

治療群	最小二乗平均値			群間差（NS-32 –含糖酸化鉄）					
	推定量	SE	95%信頼区間	推定量	SE	95%信頼区間	自由度	T 値	P 値
NS-32 (n = 237)	4.33	0.05	4.22 - 4.44	0.06	0.10	-0.13 - 0.24	352	0.602	0.547
含糖酸化鉄 (n = 118)	4.27	0.08	4.12 - 4.42						

ベースライン値を共変量とした投与群による ANCOVA モデルを用いて、ベースラインからの最大変化量を分析した。

群間差の 95%信頼区間の下限値が -0.5 g/dL を超える場合、NS-32 は含糖酸化鉄に対して統計学的に非劣性である。

［5.3.5.1-1 Table 11 を引用］

ベースライン時のヘモグロビン濃度、過多月経の原因疾患及びベースライン時の体重について、サブグループ別のヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量の群間比較を表 2.7.6.4.4.1-3 に示す。ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量の群間差は、ほとんどのグループで類似しており、主要評価項目と同様の結果を示した。

ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量は、ベースライン時のヘモグロビン濃度が 8 g/dL 未満の被験者では、NS-32 群の治療効果が含糖酸化鉄群に比べ良好であった。ベースライン時のヘモグロビン濃度が 10 g/dL 以上の被験者では、含糖酸化鉄群の治療効果が NS-32 群に比べ良好であった。

表 2.7.6.4.4.1-3 ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量の群間比較：サブグループ解析（FAS）

	治療群	最小二乗平均値			群間差（NS-32 –含糖酸化鉄）					
		推定量	SE	95%信頼区間	推定量	SE	95%信頼区間	自由度	T 値	P 値
ベースライン時のヘモグロビン濃度										
<8 g/dL	NS-32 (n = 35)	6.01	0.13	5.74 - 6.27	0.73	0.20	0.34 - 1.12	63	3.743	<0.001
	含糖酸化鉄 (n = 31)	5.28	0.14	4.99 - 5.56						
8～<10 g/dL	NS-32 (n = 141)	4.42	0.07	4.28 - 4.55	-0.06	0.13	-0.31 - 0.19	195	-0.466	0.642
	含糖酸化鉄 (n = 57)	4.48	0.11	4.27 - 4.69						
≧10 g/dL	NS-32 (n = 61)	2.94	0.10	2.75 - 3.13	-0.36	0.17	-0.70 - -0.02	88	-2.105	0.038
	含糖酸化鉄 (n = 30)	3.30	0.14	3.02 - 3.57						
過多月経の原因疾患別										
器質性過多月経	NS-32 (n = 146)	4.40	0.08	4.25 - 4.54	0.06	0.13	-0.19 - 0.32	221	0.490	0.625
	含糖酸化鉄 (n = 78)	4.33	0.10	4.13 - 4.54						
非器質性過多月経	NS-32 (n = 91)	4.21	0.07	4.07 - 4.35	0.02	0.13	-0.23 - 0.28	128	0.180	0.857
	含糖酸化鉄 (n = 40)	4.18	0.11	3.97 - 4.40						
ベースライン時の体重										
<40 kg	NS-32 (n = 3)	5.40	0.03	5.05 - 5.75	-	-	-	-	-	-
	含糖酸化鉄 (n = 0)	-	-	-						
40～<50 kg	NS-32 (n = 52)	4.13	0.13	3.88 - 4.38	-0.06	0.23	-0.51 - 0.39	74	-0.267	0.790
	含糖酸化鉄 (n = 25)	4.19	0.18	3.82 - 4.56						
50～<70 kg	NS-32 (n = 164)	4.36	0.06	4.23 - 4.48	0.04	0.11	-0.17 - 0.25	243	0.347	0.729
	含糖酸化鉄 (n = 82)	4.32	0.09	4.15 - 4.49						
≧70 kg	NS-32 (n = 18)	4.55	0.24	4.05 - 5.04	0.55	0.42	-0.32 - 1.41	26	1.301	0.205
	含糖酸化鉄 (n = 11)	4.00	0.32	3.34 - 4.65						

［5.3.5.1-1 Table 12、Table 13、Table 14 を改変］

2.7.6.4.4.2 副次評価項目

（1） ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間

ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4.4.2-1 に、一般化 Wilcoxon 検定による解析結果を表 2.7.6.4.4.2-1 に示す。

2 次登録日から最終観察日までにおけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、NS-32 群 71.0（70.0, 71.0）日、含糖酸化鉄群 72.0（71.0, 83.0）日であり、群間で統計学的有意差が認められた（P=0.004、一般化 Wilcoxon 検定）。また、最大ヘモグロビン濃度に到達した被験者の割合は Week 8 と Week 10 で NS-32 群の方が高かった（図 2.7.6.4.4.2-1 参照）。

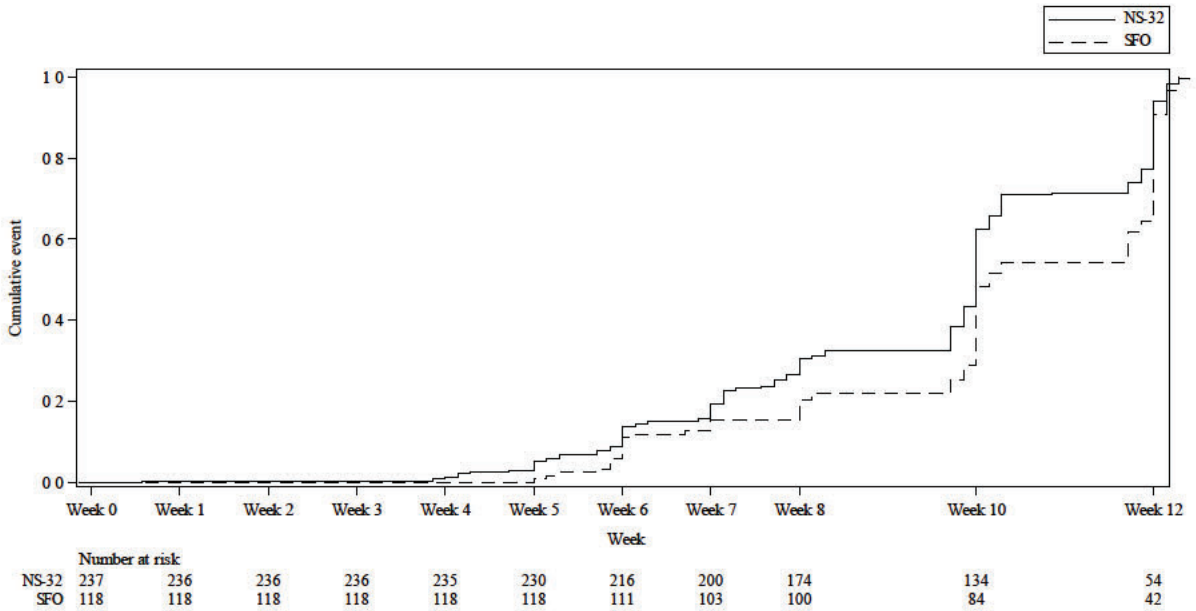


図 2.7.6.4.4.2-1 ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

SFO:含糖酸化鉄

[5.3.5.1-1 Figure 2 を引用]

表 2.7.6.4.4.2-1 ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間（FAS）

	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)
最大変化量となるまでの期間（日数）		
n	237	118
中央値	71.0	72.0
95%信頼区間	70.0 - 71.0	71.0 - 83.0
一般化 Wilcoxon 検定	0.004	

Kaplan-Meier 法を用いた中央値と 95%信頼区間

[5.3.5.1-1 Table 15 を引用]

（2） ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量

ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.4.2-2 に、測定値の推移を図 2.7.6.4.4.2-2 に示す。

ヘモグロビン濃度の変化量は、Week 5 までは、NS-32 群の方が含糖酸化鉄群よりも大きかった。NS-32 群のヘモグロビン濃度の測定値の平均は、含糖酸化鉄群よりも 1 週間早くヘモグロビン濃度が 12 g/dL を超え、Week 6 時点のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 12.66（0.83）g/dL、含糖酸化鉄群 12.35（0.92）g/dL であった。いずれの群も Week 6 以降のヘモグロビン濃度の平均値は 12 g/dL を超え、維持していた。

表 2.7.6.4.4.2-2 ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量（g/dL）（FAS）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	118	-
	Mean (SD)	9.12 (1.15)	-	8.87 (1.29)	-
	Median	9.20	-	9.00	-
	Min - Max	5.0 - 11.5	-	5.4 - 11.4	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	10.10 (0.92)	0.99 (0.65)	9.54 (1.16)	0.67 (0.47)
	Median	10.20	1.00	9.70	0.70
	Min - Max	6.5 - 12.3	-0.6 - 3.2	6.3 - 11.9	-0.6 - 2.0
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	11.27 (0.72)	2.14 (0.97)	10.43 (1.05)	1.56 (0.64)
	Median	11.30	2.00	10.60	1.60
	Min - Max	8.7 - 13.2	-0.6 - 5.1	7.5 - 12.4	0.3 - 3.3
Week 3	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	11.56 (0.73)	2.44 (1.12)	10.85 (1.08)	1.99 (0.97)
	Median	11.60	2.30	11.00	2.00
	Min - Max	8.7 - 13.6	0.0 - 5.8	6.3 - 12.7	-1.3 - 5.1
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	11.92 (0.74)	2.81 (1.12)	11.31 (1.06)	2.44 (0.95)
	Median	11.90	2.70	11.50	2.40
	Min - Max	9.1 - 14.2	0.2 - 6.5	7.2 - 13.2	-0.2 - 4.8
Week 5	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	12.34 (0.75)	3.23 (1.17)	11.93 (0.96)	3.08 (1.02)
	Median	12.40	3.20	12.00	3.10
	Min - Max	8.3 - 14.1	0.3 - 6.8	8.1 - 13.8	0.5 - 5.5
Week 6	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	12.66 (0.83)	3.54 (1.29)	12.35 (0.92)	3.47 (1.08)
	Median	12.65	3.60	12.50	3.60
	Min - Max	8.6 - 14.5	0.4 - 6.8	9.2 - 14.1	0.9 - 6.4
Week 7	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	12.60 (0.82)	3.49 (1.26)	12.28 (1.09)	3.42 (1.09)
	Median	12.60	3.40	12.40	3.40
	Min - Max	9.1 - 14.5	0.5 - 8.0	6.9 - 14.3	1.0 - 6.6
Week 8	n	234	234	117	117
	Mean (SD)	12.60 (0.83)	3.48 (1.23)	12.38 (1.13)	3.52 (0.98)
	Median	12.55	3.45	12.50	3.60
	Min - Max	9.3 - 14.6	0.4 - 7.3	7.6 - 14.7	1.2 - 6.0
Week 10	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	12.95 (1.01)	3.83 (1.37)	12.77 (1.14)	3.90 (1.12)
	Median	13.00	3.80	12.85	3.85
	Min - Max	7.0 - 15.4	0.4 - 7.2	9.0 - 14.9	1.1 - 6.4
Week 12	n	234	234	118	118
	Mean (SD)	12.90 (0.99)	3.79 (1.27)	12.78 (1.30)	3.92 (1.19)
	Median	12.90	3.75	12.90	3.85
	Min - Max	7.7 - 16.0	0.1 - 7.9	7.2 - 15.0	0.2 - 6.1

［5.3.5.1-1 Table 16 を引用］

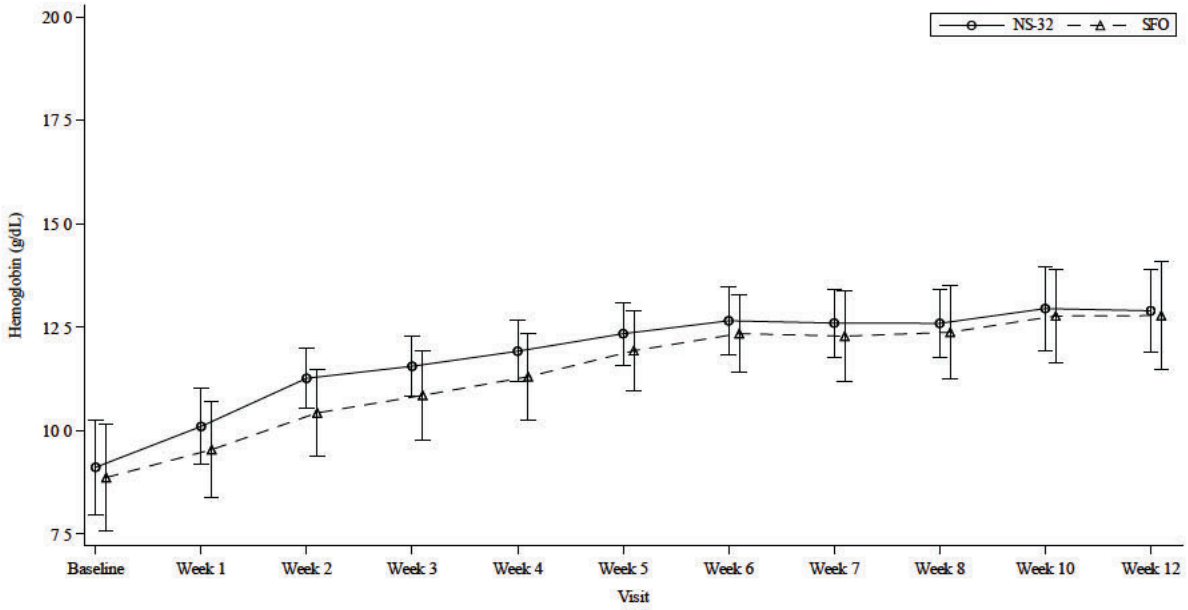


図 2.7.6.4.4.2-2 ヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 3 を引用］

（3） ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合

ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合を表 2.7.6.4.4.2-3 に示す。

ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合は、含糖酸化鉄群の Week 7 での一時的な減少を除き、両群ともに経時的に増加した。ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合が 50%を超えた時点は、NS-32 群は Week 2、含糖酸化鉄群は Week 3 と、NS-32 群の方が 1 週間早く、Week 5 以降の割合は、両群ともに 80%以上であった。治療期間全体におけるヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合は、両群で同程度であった（NS-32 群：97.5%、含糖酸化鉄群：99.2%）。

表 2.7.6.4.4.2-3 ヘモグロビン濃度がベースラインから 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合（FAS）

	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)
	n (%)	n (%)
Week 1	16 (6.8)	2 (1.7)
Week 2	122 (51.5)	34 (28.8)
Week 3	143 (60.3)	62 (52.5)
Week 4	177 (74.7)	80 (67.8)
Week 5	200 (84.4)	98 (83.1)
Week 6	204 (86.1)	109 (92.4)
Week 7	209 (88.2)	108 (91.5)
Week 8	213 (89.9)	113 (95.8)
Week 10	215 (90.7)	113 (95.8)
Week 12	220 (92.8)	113 (95.8)
治療期間中 [a]	231 (97.5)	117 (99.2)

a：投与翌日（Day2）から 91 日目（Day91）

［5.3.5.1-1 Table 17 を引用］

（4） ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合

ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合を表 2.7.6.4.4.2-4 に示す。

ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合は、含糖酸化鉄群の Week 7 での一時的な減少を除き、両群ともに経時的に増加した。

ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合の増加は NS-32 群の方が含糖酸化鉄群よりも早く、治療期間全体における割合は、NS-32 群（96.2%）の方が含糖酸化鉄群（90.7%）よりも高かった。

表 2.7.6.4.4.2-4 ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となった被験者の割合（FAS）

	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)
	n (%)	n (%)
Week 1	2 (0.8)	0 (0.0)
Week 2	38 (16.0)	4 (3.4)
Week 3	74 (31.2)	15 (12.7)
Week 4	117 (49.4)	33 (28.0)
Week 5	165 (69.6)	67 (56.8)
Week 6	191 (80.6)	88 (74.6)
Week 7	192 (81.0)	78 (66.1)
Week 8	192 (81.0)	87 (73.7)
Week 10	206 (86.9)	96 (81.4)
Week 12	205 (86.5)	98 (83.1)
治療期間中 [a]	228 (96.2)	107 (90.7)

a：投与翌日（Day2）から 91 日目（Day91）

［5.3.5.1-1 Table 18 を引用］

（5） ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量

ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.4.2-5 に、測定値の推移を図 2.7.6.4.4.2-3 に示す。

NS-32 群では Week 1 に、含糖酸化鉄群では Week 4 に血清フェリチン値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）が最大となり［NS-32 群：398.53（207.11）ng/mL、含糖酸化鉄群：128.46（76.95）ng/mL］、その後、経時的に減少した。

NS-32 投与後の血清フェリチン値の平均値（標準偏差）は投与終了 2 週間後（Week 3）で 255.59（128.64）ng/mL、最終評価時点（Week 12）で 52.33（52.49）ng/mL であり、おおむね国内の鉄剤の適正使用による貧血治療指針 第 3 版 [5)]が定める血清フェリチン値の正常値範囲（25～250 ng/mL）で推移した。

表 2.7.6.4.4.2-5 ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量（ng/mL）（FAS）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	118	-
	Mean (SD)	3.56 (2.40)	-	3.11 (1.64)	-
	Median	3.10	-	2.90	-
	Min - Max	1.0 - 19.7	-	1.0 - 8.9	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	402.10 (207.99)	398.53 (207.11)	58.48 (29.05)	55.37 (29.18)
	Median	372.00	368.60	55.80	52.80
	Min - Max	6.0 - 1500.0	0.3 - 1492.5	12.5 - 170.0	11.5 - 164.4
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	369.33 (175.57)	365.77 (174.96)	97.81 (50.89)	94.70 (50.77)
	Median	335.00	331.10	90.65	86.40
	Min - Max	8.7 - 1160.0	3.0 - 1152.5	22.0 - 267.0	21.0 - 264.6
Week 3	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	255.59 (128.64)	252.02 (128.07)	129.51 (63.32)	126.40 (62.99)
	Median	232.50	227.40	120.50	118.40
	Min - Max	5.9 - 837.0	0.2 - 829.5	9.6 - 391.0	8.6 - 388.6
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	182.02 (105.46)	178.46 (105.08)	131.57 (77.27)	128.46 (76.95)
	Median	164.00	159.05	114.00	112.10
	Min - Max	6.2 - 829.0	0.5 - 826.2	3.6 - 484.0	2.6 - 481.6
Week 5	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	140.50 (82.67)	136.93 (82.41)	115.84 (76.23)	112.74 (76.00)
	Median	122.00	118.95	93.50	89.10
	Min - Max	6.0 - 547.0	0.3 - 543.0	19.3 - 419.0	16.2 - 417.3
Week 6	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	121.40 (78.69)	117.83 (78.47)	98.74 (71.41)	95.62 (71.02)
	Median	104.50	99.10	83.60	80.50
	Min - Max	4.8 - 528.0	-0.9 - 524.0	16.7 - 375.0	15.3 - 368.8
Week 7	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	103.08 (71.46)	99.51 (71.26)	90.67 (63.57)	87.56 (63.34)
	Median	85.70	81.50	76.50	72.70
	Min - Max	2.2 - 467.0	-3.5 - 463.0	7.5 - 338.0	4.9 - 336.0
Week 8	n	234	234	117	117
	Mean (SD)	86.31 (67.80)	82.73 (67.63)	110.35 (85.36)	107.25 (85.41)
	Median	68.30	64.45	88.60	87.20
	Min - Max	1.0 - 479.0	-4.7 - 475.0	5.1 - 518.0	3.1 - 515.6
Week 10	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	68.26 (60.18)	64.68 (60.07)	76.44 (59.26)	73.33 (59.15)
	Median	55.30	53.20	69.05	65.85
	Min - Max	1.0 - 440.0	-9.1 - 436.0	1.8 - 432.0	-0.2 - 429.6
Week 12	n	234	234	118	118
	Mean (SD)	52.33 (52.49)	48.75 (52.43)	54.42 (48.34)	51.31 (48.25)
	Median	39.20	37.20	43.55	40.90
	Min - Max	1.0 - 395.0	-10.4 - 391.0	1.0 - 373.0	-3.0 - 370.6

［5.3.5.1-1 Table 19 を引用］

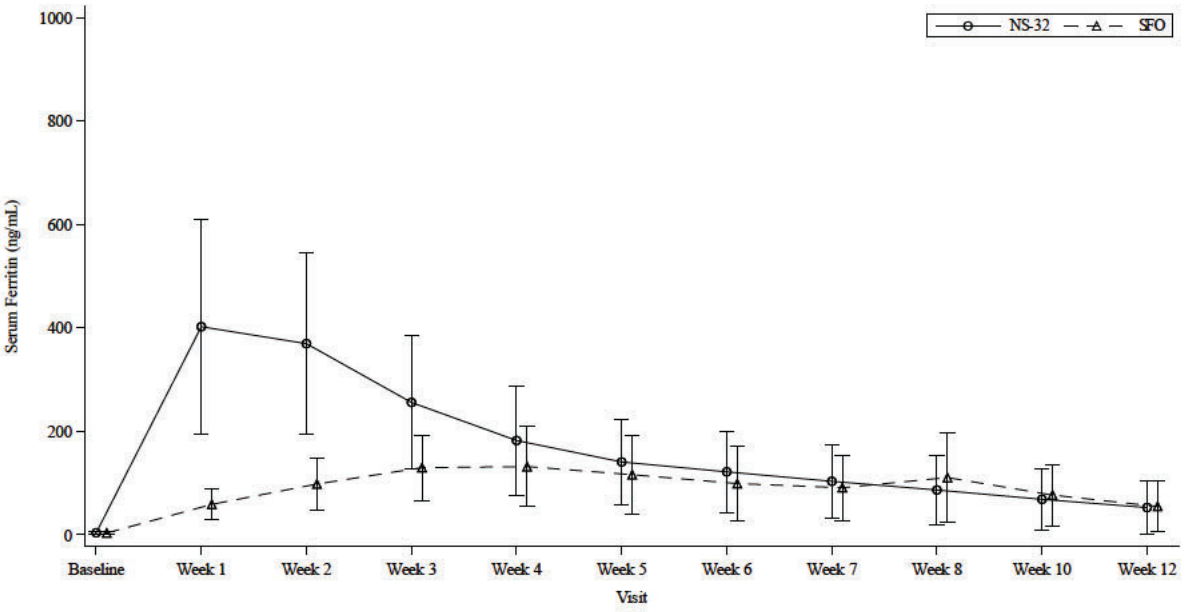


図 2.7.6.4.4.2-3 血清フェリチン値（Mean±SD）の推移図（FAS）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 4 を引用］

（6） ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量

ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.4.2-6 に、測定値の推移図を図 2.7.6.4.4.2-4 に示す。

TSAT のベースラインからの変化量は、NS-32 群で Week 1、含糖酸化鉄群で Week 8 に最大となった［平均値（標準偏差）は、NS-32 群：36.2（14.8）%、含糖酸化鉄群：23.4（17.0）%］。

Week 12 における TSAT の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 21.9（10.2）%、含糖酸化鉄群 23.5（15.0）%であり、いずれの群も追跡期間中（Week 10～12）の TSAT の平均値は約 20%を維持していた。

表 2.7.6.4.4.2-6 ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量 (%)（FAS）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄(N=118)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	118	-
	Mean (SD)	3.9 (2.8)	-	3.9 (2.6)	-
	Median	3.0	-	3.0	-
	Min - Max	1 - 32	-	1 - 21	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	40.2 (14.9)	36.2 (14.8)	13.8 (17.4)	9.9 (16.9)
	Median	39.0	35.0	8.0	4.0
	Min - Max	3 - 99	0 - 96	2 - 93	-17 - 88
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	36.1 (12.4)	32.2 (12.8)	19.4 (18.7)	15.5 (18.6)
	Median	35.0	31.0	14.0	11.0
	Min - Max	4 - 96	0 - 94	2 - 95	-17 - 90
Week 3	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	30.2 (10.1)	26.3 (10.2)	19.7 (13.1)	15.8 (13.1)
	Median	29.0	25.0	17.0	13.0
	Min - Max	3 - 96	-1 - 94	3 - 77	-15 - 74
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	29.1 (10.2)	25.1 (9.8)	20.7 (10.4)	16.8 (10.3)
	Median	28.0	24.0	20.0	15.0
	Min - Max	4 - 68	0 - 62	4 - 74	-7 - 72
Week 5	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	28.8 (9.9)	24.8 (9.6)	20.8 (9.1)	16.9 (8.9)
	Median	26.0	23.0	20.0	17.0
	Min - Max	4 - 59	0 - 55	3 - 41	-6 - 37
Week 6	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	28.4 (10.1)	24.4 (10.2)	24.2 (13.3)	20.2 (12.8)
	Median	28.0	25.0	23.0	18.0
	Min - Max	6 - 71	2 - 64	3 - 87	-7 - 80
Week 7	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	26.0 (10.3)	22.1 (10.2)	22.2 (11.2)	18.3 (11.0)
	Median	26.0	21.0	21.5	17.0
	Min - Max	5 - 72	-3 - 68	3 - 67	-11 - 64
Week 8	n	234	234	117	117
	Mean (SD)	25.1 (9.6)	21.1 (9.7)	27.3 (17.0)	23.4 (17.0)
	Median	26.0	20.0	25.0	20.0
	Min - Max	4 - 58	0 - 52	3 - 93	-9 - 89
Week 10	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	24.6 (10.7)	20.7 (10.7)	22.7 (11.0)	18.7 (10.5)
	Median	24.0	20.0	21.5	18.0
	Min - Max	3 - 79	0 - 76	3 - 53	-15 - 47
Week 12	n	234	234	118	118
	Mean (SD)	21.9 (10.2)	17.9 (9.8)	23.5 (15.0)	19.6 (14.0)
	Median	22.0	17.0	22.5	18.0
	Min - Max	2 - 55	-1 - 52	2 - 90	0 - 88

［5.3.5.1-1 Table 20 を引用］

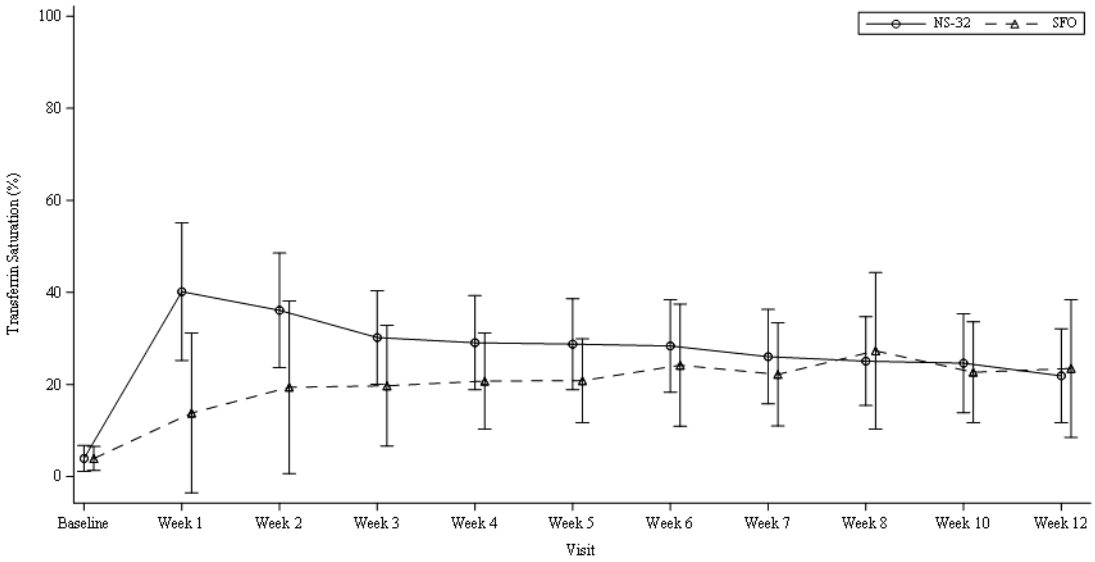


図 2.7.6.4.4.2-4 TSAT（Mean±SD）の推移図（FAS）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 5 を引用］

（7） ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量

ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.4.2-7 に、測定値の推移図を図 2.7.6.4.4.2-5 に示す。

血清鉄のベースラインからの変化量は、NS-32 群で Week 1、含糖酸化鉄群で Week 8 に最大となった［平均値（標準偏差）は、NS-32 群：149.7（138.3）μg/dL、含糖酸化鉄群：65.8（50.4）μg/dL］。

Week 12 における血清鉄の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 65.1（27.4）μg/dL、含糖酸化鉄群 74.0（48.1）μg/dL であり、いずれの群も追跡期間中（Week 10～12）の血清鉄のベースラインからの変化量はおおよそ 50 μg/dL を維持していた。

表 2.7.6.4.4.2-7 ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量（μg/dL）（FAS）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	118	-
	Mean (SD)	16.5 (10.9)	-	16.6 (11.0)	-
	Median	13.0	-	14.0	-
	Min - Max	5 - 117	-	5 - 95	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	166.2 (137.9)	149.7 (138.3)	54.5 (69.2)	37.9 (68.2)
	Median	151.0	131.0	32.0	16.0
	Min - Max	13 - 1533	-1 - 1527	9 - 387	-78 - 377
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	117.2 (43.8)	100.7 (45.5)	71.9 (76.4)	55.3 (76.2)
	Median	112.0	98.0	52.0	37.5
	Min - Max	19 - 371	-25 - 362	10 - 557	-75 - 541
Week 3	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	86.4 (30.7)	69.9 (31.6)	65.7 (42.8)	49.1 (42.9)
	Median	84.0	68.0	58.5	39.0
	Min - Max	15 - 342	-12 - 333	11 - 249	-72 - 230
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	80.4 (28.7)	63.9 (28.0)	69.5 (69.3)	52.9 (69.7)
	Median	78.5	62.0	63.0	46.0
	Min - Max	17 - 279	-2 - 254	13 - 762	-45 - 752
Week 5	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	79.1 (25.2)	62.6 (25.2)	65.3 (26.9)	48.7 (27.0)
	Median	75.0	61.0	64.0	46.0
	Min - Max	18 - 167	-3 - 149	11 - 130	-39 - 117
Week 6	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	79.0 (26.9)	62.5 (28.6)	79.7 (67.4)	63.1 (66.1)
	Median	78.0	63.5	71.0	53.0
	Min - Max	20 - 202	-22 - 193	11 - 678	-44 - 650
Week 7	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	71.6 (27.3)	55.2 (27.6)	67.7 (32.4)	51.1 (32.6)
	Median	69.0	52.0	65.0	49.5
	Min - Max	16 - 265	-18 - 251	10 - 234	-65 - 219
Week 8	n	234	234	117	117
	Mean (SD)	69.4 (24.6)	52.9 (25.3)	82.3 (49.6)	65.8 (50.4)
	Median	68.0	52.0	74.0	56.0
	Min - Max	15 - 153	-36 - 128	10 - 277	-55 - 271
Week 10	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	72.0 (32.0)	55.5 (32.6)	69.0 (31.4)	52.4 (30.3)
	Median	68.0	51.0	66.0	52.0
	Min - Max	11 -270	-39 - 255	12 - 166	-74 - 137
Week 12	n	234	234	118	118
	Mean (SD)	65.1 (27.4)	48.6 (26.2)	74.0 (48.1)	57.4 (44.0)
	Median	65.0	47.0	68.0	51.0
	Min - Max	10 - 136	-16 - 109	7 -338	-1 -327

［5.3.5.1-1 Table 21 を引用］

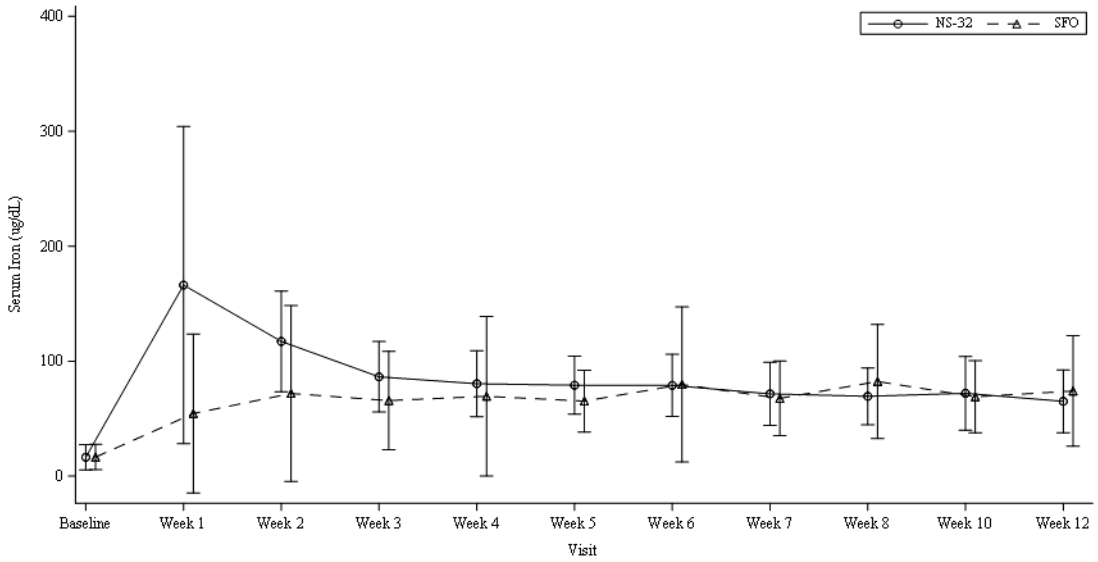


図 2.7.6.4.4.2-5 血清鉄（Mean±SD）の推移図（FAS）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 6 を引用］

（8） ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量

ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.4.2-8 に、測定値の推移図を図 2.7.6.4.4.2-6 に示す。

TIBC は、両群ともベースライン時が最も高く、NS-32 群は Week 4 まで減少し、Week 8 まで維持した。一方、含糖酸化鉄群は Week 6 を除いて Week 8 まで減少した。TIBC の平均値が IDA の診断基準（≧360 μg/dL）を下回ったのは、NS-32 群で Week 2、含糖酸化鉄群で Week 3 であり、いずれの群も Week 12 まで 360 μg/dL 未満を維持した。Week 12 における TIBC の平均値（標準偏差）は、NS-32 群 310.2（45.6）μg/dL、含糖酸化鉄群 325.3（45.0）μg/dL であった。

表 2.7.6.4.4.2-8 ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量（μg/dL）（FAS）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=118)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	118	-
	Mean (SD)	425.7 (38.5)	-	425.1 (38.4)	-
	Median	423.0	-	424.0	-
	Min - Max	347 - 529	-	348 - 566	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	396.7 (113.8)	-29.0 (108.6)	402.5 (46.1)	-22.6 (36.4)
	Median	384.0	-42.0	398.0	-26.0
	Min - Max	299 - 1577	-144 - 1066	321 - 666	-88 - 281
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	324.2 (35.3)	-101.7 (29.1)	374.2 (50.3)	-50.9 (44.6)
	Median	320.0	-100.0	369.5	-53.0
	Min - Max	246 - 431	-173 - -1	279 - 706	-112 - 342
Week 3	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	288.5 (32.7)	-137.1 (30.1)	342.2 (39.8)	-82.9 (27.1)
	Median	287.5	-135.0	344.0	-81.0
	Min - Max	211 - 434	-207 - 2	267 - 454	-148 - -14
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	279.5 (33.8)	-146.2 (33.2)	328.8 (75.8)	-96.2 (69.4)
	Median	278.0	-147.5	319.0	-102.5
	Min - Max	205 - 431	-225 - 4	248 - 1026	-186 - 584
Week 5	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	279.9 (33.1)	-145.7 (32.4)	321.1 (38.1)	-104.0 (30.5)
	Median	278.0	-144.0	321.0	-103.0
	Min - Max	203 - 416	-238 - -16	245 - 434	-167 - -17
Week 6	n	236	236	117	117
	Mean (SD)	283.1 (35.5)	-142.6 (34.7)	326.1 (56.5)	-98.8 (54.3)
	Median	281.0	-142.0	320.0	-102.0
	Min - Max	207 - 413	-233 --19	244 - 779	-174 - 379
Week 7	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	280.5 (36.7)	-145.3 (35.8)	314.1 (37.4)	-111.0 (33.9)
	Median	274.0	-142.0	308.5	-109.0
	Min - Max	198 - 407	-244 - -25	233 - 417	-191 - -43
Week 8	n	234	234	117	117
	Mean (SD)	284.2 (37.6)	-141.6 (38.3)	311.9 (40.2)	-113.4 (34.4)
	Median	282.5	-141.0	307.0	-116.0
	Min - Max	192 - 406	-253 - -26	236 - 442	-182 - -16
Week 10	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	299.6 (42.7)	-125.7 (40.6)	316.1 (44.9)	-108.9 (39.9)
	Median	299.0	-125.0	312.5	-111.5
	Min - Max	204 - 440	-232 - 8	232 - 444	-206 - -19
Week 12	n	234	234	118	118
	Mean (SD)	310.2 (45.6)	-115.4 (43.6)	325.3 (45.0)	-99.8 (36.5)
	Median	306.0	-114.5	322.5	-103.0
	Min - Max	212 - 437	-240 - 34	234 - 433	-185 - -21

［5.3.5.1-1 Table 22 を引用］

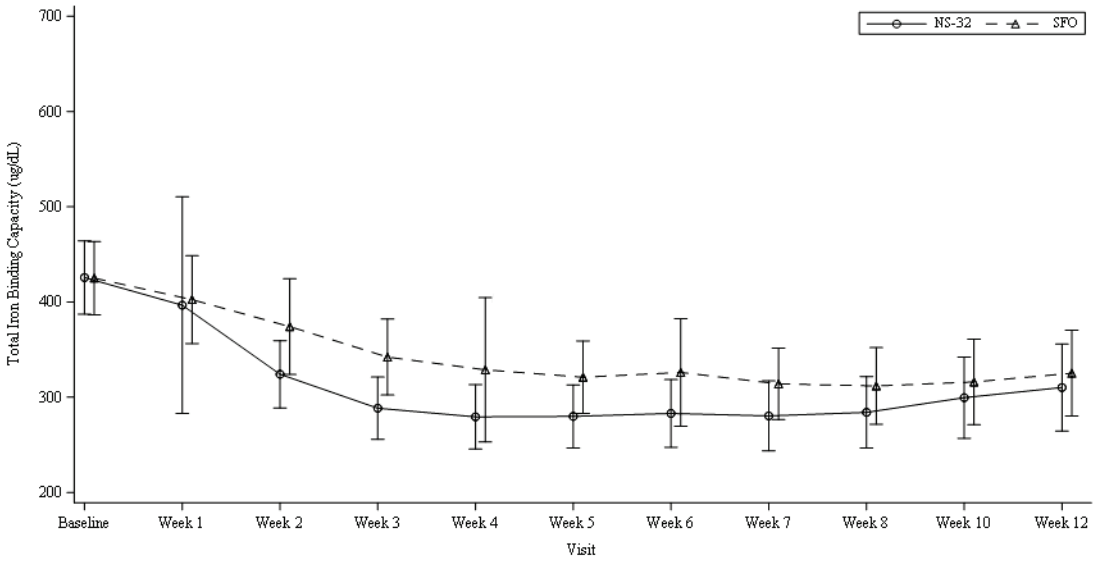


図 2.7.6.4.4.2-6 TIBC（Mean±SD）の推移図（FAS）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 7 を引用］

（9） 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合

治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合を表 2.7.6.4.4.2-9 に示す。

治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合は、NS-32 群 92.8%、含糖酸化鉄群 43.2%であり、群間で統計学的有意差が認められた（P<0.001、Fisher の直接確率計算法）。

表 2.7.6.4.4.2-9 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合の群間比較（FAS）

	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=118)
	n (%)	n (%)
治療期に総鉄投与量を達成した例数	220 (92.8)	51 (43.2)
群間比較		
Fisher の直接確率計算法	<0.001	

［5.3.5.1-1 Table 23 を引用］

2.7.6.4.5 探索的評価項目

（1） NTBI

安全性解析対象集団におけるベースラインから各測定時点までの NTBI の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.5-1 に、測定値の推移図を図 2.7.6.4.5-1 に示す。

NS-32 群 1 例が Week 1 に高値（6.38 µmol/L）を示した以外は、両群に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.4.5-1 ベースラインから各測定時点までの NTBI の変化量（μmol/L）（安全性解析対象集団）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=119)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	119	-
	Mean (SD)	0.318 (0.050)	-	0.316 (0.049)	-
	Median	0.290	-	0.290	-
	Min - Max	0.28 - 0.53	-	0.28 - 0.48	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	0.398 (0.402)	0.080 (0.401)	0.343 (0.080)	0.027 (0.072)
	Median	0.360	0.040	0.320	0.000
	Min - Max	0.28 - 6.38	-0.21 - 6.06	0.28 - 0.74	-0.11 - 0.46
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	0.379 (0.093)	0.061 (0.086)	0.370 (0.091)	0.054 (0.078)
	Median	0.370	0.050	0.350	0.030
	Min - Max	0.28 - 1.08	-0.09 - 0.80	0.28 - 0.70	-0.08 - 0.33
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	0.381 (0.084)	0.063 (0.078)	0.374 (0.084)	0.058 (0.067)
	Median	0.370	0.050	0.360	0.050
	Min - Max	0.28 - 0.61	-0.12 - 0.33	0.28 - 0.67	-0.08 - 0.30
Week 8	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	0.406 (0.086)	0.088 (0.078)	0.417 (0.097)	0.101 (0.087)
	Median	0.410	0.080	0.420	0.090
	Min - Max	0.28 - 0.59	-0.10 - 0.29	0.28 - 0.69	-0.02 - 0.41
Week 12	n	233	233	118	118
	Mean (SD)	0.446 (0.085)	0.128 (0.084)	0.441 (0.096)	0.125 (0.092)
	Median	0.450	0.120	0.440	0.120
	Min - Max	0.28 - 0.64	-0.05 - 0.36	0.28 - 0.88	-0.06 - 0.59

［5.3.5.1-1 Table 24 を引用］

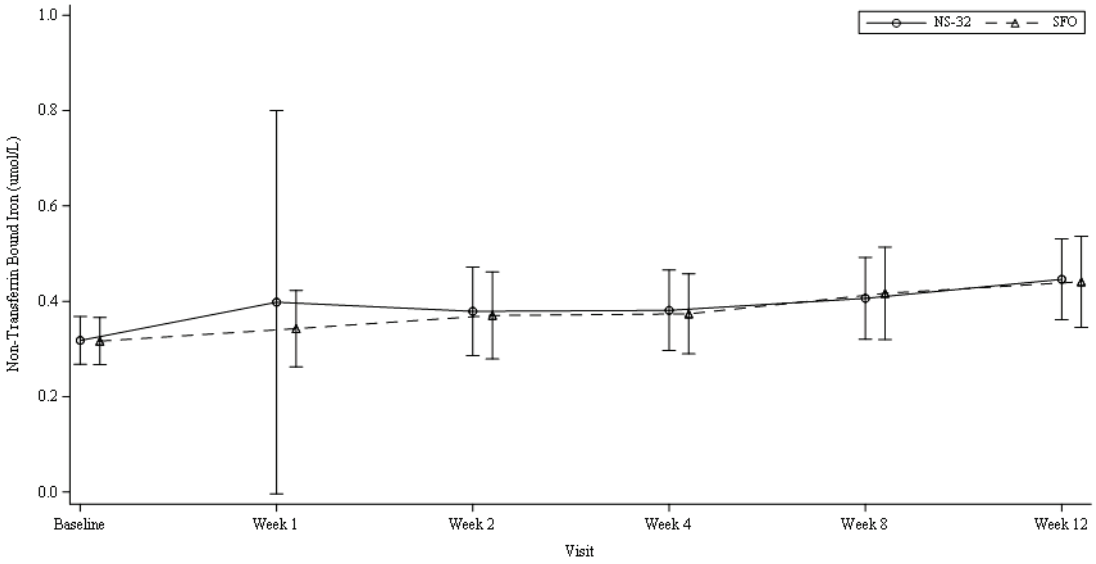


図 2.7.6.4.5-1 NTBI（Mean±SD）の推移図（安全性解析対象集団）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 8 を引用］

（2） LPI

安全性解析対象集団におけるベースラインから各測定時点までの LPI の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.5-2 に、測定値の推移図を図 2.7.6.4.5-2 に示す。

NS-32 群において、LPI の平均値（標準偏差）は Week 2 に最高値である 0.00351（0.00172）Abs/min となったのち、徐々に減少した。

LPI の平均値は Week 4 まで含糖酸化鉄群に比べ、NS-32 群で高かったが、Week 12 では両群で同程度であった［平均値（標準偏差）は、NS-32 群：0.00234（0.00117）Abs/min、含糖酸化鉄群：0.00248（0.00168）Abs/min］。

表 2.7.6.4.5-2 ベースラインから各測定時点までの LPI の変化量（Abs/min）（安全性解析対象集団）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=119)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	119	-
	Mean (SD)	0.00092 (0.00056)	-	0.00094 (0.00055)	-
	Median	0.00080	-	0.00080	-
	Min - Max	0.0002 - 0.0030	-	0.0002 - 0.0025	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	0.00348 (0.00182)	0.00255 (0.00163)	0.00174 (0.00177)	0.00080 (0.00163)
	Median	0.00320	0.00230	0.00140	0.00050
	Min - Max	0.0005 - 0.0152	-0.0001 - 0.0146	0.0002 - 0.0164	-0.0014 - 0.0146
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	0.00351 (0.00172)	0.00259 (0.00150)	0.00242 (0.00210)	0.00148 (0.00191)
	Median	0.00320	0.00230	0.00205	0.00090
	Min - Max	0.0010 - 0.0168	0.0001 - 0.0164	0.0002 - 0.0125	-0.0004 - 0.0107
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	0.00288 (0.00126)	0.00196 (0.00097)	0.00244 (0.00122)	0.00151 (0.00102)
	Median	0.00270	0.00170	0.00230	0.00130
	Min - Max	0.0002 - 0.0079	-0.0003 - 0.0053	0.0004 - 0.0068	-0.0005 - 0.0055
Week 8	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	0.00248 (0.00114)	0.00155 (0.00094)	0.00280 (0.00209)	0.00186 (0.00191)
	Median	0.00240	0.00150	0.00230	0.00155
	Min - Max	0.0002 - 0.0064	-0.0008 - 0.0047	0.0002 - 0.0154	-0.0006 - 0.0134
Week 12	n	234	234	118	118
	Mean (SD)	0.00234 (0.00117)	0.00141 (0.00097)	0.00248 (0.00168)	0.00155 (0.00153)
	Median	0.00220	0.00130	0.00220	0.00130
	Min - Max	0.0002 - 0.0076	-0.0010 - 0.0056	0.0002 - 0.0134	-0.0006 - 0.0118

［5.3.5.1-1 Table 25 を引用］

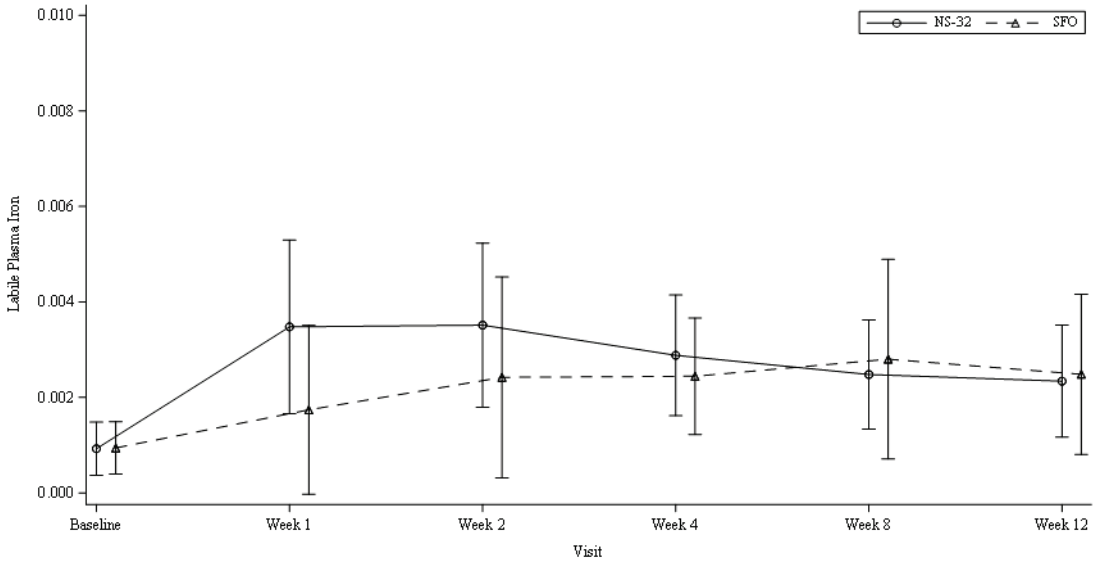


図 2.7.6.4.5-2 LPI（Mean±SD）の推移図（安全性解析対象集団）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 9 を引用］

（3） ヘプシジン

安全性解析対象集団におけるベースラインから各測定時点までのヘプシジンの変化量の記述統計量を表 2.7.6.4.5-3 に、測定値の推移図を図 2.7.6.4.5-3 に示す。

NS-32 群において、ヘプシジンの平均値（標準偏差）は Week 2 に最高値である 25189.7（20457.6）pg/mL となったのち、徐々に減少した。

ヘプシジンの測定値の平均値は Week 4 まで含糖酸化鉄群に比べ、NS-32 群で高かったが、Week 12 におけるヘプシジンの平均値（標準偏差）は同程度であった［NS-32 群：11419.0（15627.8）pg/mL、含糖酸化鉄群：11803.3（15388.7）pg/mL］。

表 2.7.6.4.5-3 ベースラインからの各測定時点までのヘプシジンの変化量（pg/mL）（安全性解析対象集団）

		NS-32 (N=237)		含糖酸化鉄 (N=119)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	237	-	119	-
	Mean (SD)	231.1 (634.3)	-	205.5 (265.5)	-
	Median	157.0	-	157.0	-
	Min - Max	157 - 9330	-	157 - 2260	-
Week 1	n	237	237	118	118
	Mean (SD)	16724.3 (15348.0)	16493.1 (15324.2)	1064.5 (2583.3)	858.6 (2583.9)
	Median	12100.0	11943.0	157.0	0.0
	Min - Max	157 - 90200	0 - 89953	157 - 19800	-1504 - 19643
Week 2	n	235	235	118	118
	Mean (SD)	25189.7 (20457.6)	24957.9 (20467.0)	3361.9 (5937.9)	3156.0 (5898.3)
	Median	19600.0	19109.0	710.5	553.5
	Min - Max	157 - 100001	0 - 99844	157 - 32400	-36 - 32243
Week 4	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	18589.3 (16453.4)	18357.8 (16394.0)	6959.4 (12946.1)	6753.5 (12865.6)
	Median	14200.0	14043.0	2035.0	1874.5
	Min - Max	157 - 100001	0 - 99844	157 - 95400	-238 - 95243
Week 8	n	236	236	118	118
	Mean (SD)	15666.6 (17553.2)	15435.2 (17554.3)	16760.7 (21738.9)	16554.8 (21712.3)
	Median	10100.0	9878.0	8600.0	8443.0
	Min - Max	157 - 100001	0 - 99844	157 - 100001	-197 - 99790
Week 12	n	234	234	118	118
	Mean (SD)	11419.0 (15627.8)	11186.9 (15585.2)	11803.3 (15388.7)	11597.3 (15362.4)
	Median	5935.0	5778.0	5705.0	5548.0
	Min - Max	157 - 100001	0 - 99844	157 - 100001	-257 - 99844

［5.3.5.1-1 Table 26 を引用］

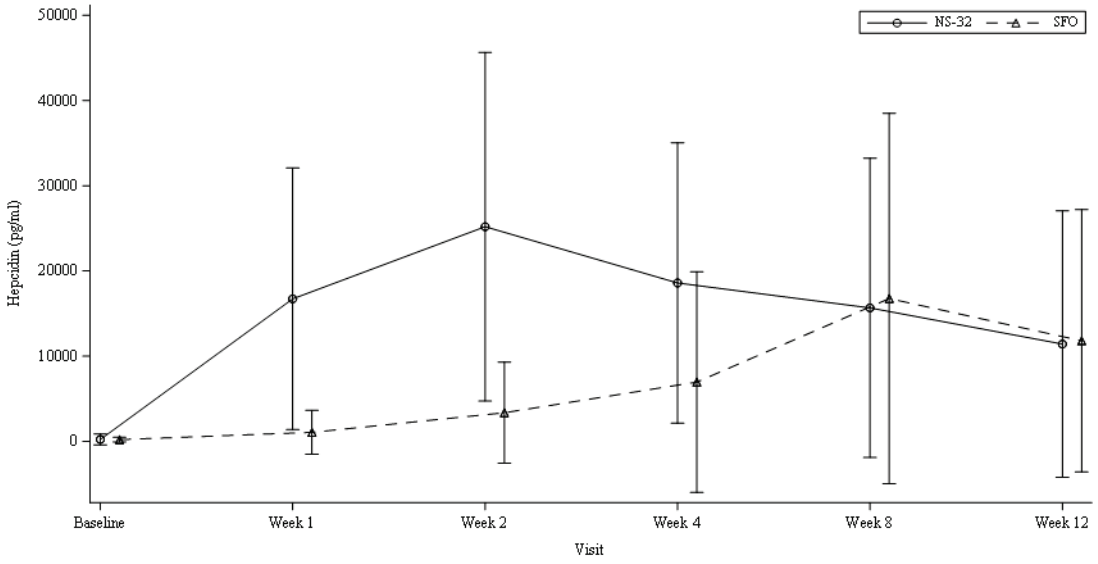


図 2.7.6.4.5-3 ヘプシジン（Mean±SD）の推移図（安全性解析対象集団）

SFO:含糖酸化鉄

［5.3.5.1-1 Figure 10 を引用］

2.7.6.4.6 安全性評価項目

2.7.6.4.6.1 治験薬の投与量

安全性解析対象集団における実総鉄投与量及び服薬遵守率を表 2.7.6.4.6.1-1 に、サブグループ別の投与量を表 2.7.6.4.6.1-2 に示す。

実総鉄投与量（標準偏差）は、NS-32 群 1226.4（341.9）mg、含糖酸化鉄群 1103.1（291.0）mg であった。服薬遵守率（標準偏差）は、NS-32 群で高かった［NS-32 群：96.80（13.70）%、含糖酸化鉄群 87.68（17.30）%］。

計画総鉄投与量が 1500 mg（Hb<10 かつ体重 50～<70、又は Hb≧10 かつ体重≧70）及び 2000 mg（Hb<10 かつ体重≧70）のサブグループにおいて、NS-32 群の方が含糖酸化鉄群に比べて、計画総鉄投与量を達成した割合は高かった（1500 mg；NS-32 群 91.9%、含糖酸化鉄群 13.5%、2000 mg；NS-32 群 83.3%、含糖酸化鉄群 22.2%）。

表 2.7.6.4.6.1-1 実総鉄投与量及び服薬遵守率（安全性解析対象集団）

		NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=119)
実総鉄投与量 (mg)	n	237	119
	Mean (SD)	1226.4 (341.9)	1103.1 (291.0)
	Median	1000.0	1000.0
	Min - Max	33 - 2000	80 - 2000
服薬遵守率（%）	n	237	119
	Mean (SD)	96.80 (13.70)	87.68 (17.30)
	Median	100.00	96.00
	Min - Max	1.7 - 100.0	10.7 - 104.0

実総鉄投与量＝投与した鉄の合計
服薬遵守率（%）＝100×実総鉄投与量／計画総鉄投与量

［5.3.5.1-1 Table 27 を引用］

表 2.7.6.4.6.1-2 サブグループ別投与量（安全性解析対象集団）

	合計	サブグループ				
		体重<40	Hb≧10 かつ 体重 40～<50	Hb<10 かつ 体重 40～<50、又は Hb≧10 かつ体重 50～<70	Hb<10 かつ 体重 50～<70、又は Hb≧10 かつ体重≧70	Hb<10 かつ体重≧70
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NS-32	(N=237)	(N=3)	(N=12)	(N=99)	(N=111)	(N=12)
カテゴリ別患者数						
計画総鉄投与量						
750 mg	12 (5.1)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	99 (41.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	99 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	111 (46.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	12 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)
その他	3 (1.3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
実総鉄投与量						
750 mg	12 (5.1)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	101 (42.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	93 (93.9)	7 (6.3)	1 (8.3)
1500 mg	102 (43.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (91.9)	0 (0.0)
2000 mg	10 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (83.3)
その他	12 (5.1)	3 (100.0)	0 (0.0)	6 (6.1)	2 (1.8)	1 (8.3)
用量別患者数						
<1000 mg	23 (9.7)	2 (66.7)	12 (100.0)	6 (6.1)	2 (1.8)	1 (8.3)
1000～<1500 mg	102 (43.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	93 (93.9)	7 (6.3)	1 (8.3)
1500～<2000 mg	102 (43.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (91.9)	0 (0.0)
≧2000 mg	10 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (83.3)
含糖酸化鉄	(N=119)	(N=0)	(N=5)	(N=53)	(N=52)	(N=9)
カテゴリ別患者数						
計画総鉄投与量						
750 mg	5 (4.2)	-	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	53 (44.5)	-	0 (0.0)	53 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	52 (43.7)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	52 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	9 (7.6)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)
その他	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
実総鉄投与量						
750 mg	4 (3.4)	-	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	38 (31.9)	-	0 (0.0)	37 (69.8)	1 (1.9)	0 (0.0)
1500 mg	7 (5.9)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.5)	0 (0.0)
2000 mg	2 (1.7)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)
その他	68 (57.1)	-	1 (20.0)	16 (30.2)	44 (84.6)	7 (77.8)
用量別患者						
<1000 mg	30 (25.2)	-	5 (100.0)	15 (28.3)	8 (15.4)	2 (22.2)
1000～<1500 mg	77 (64.7)	-	0 (0.0)	38 (71.7)	37 (71.2)	2 (22.2)
1500～<2000 mg	10 (8.4)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (13.5)	3 (33.3)
≧2000 mg	2 (1.7)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)

Hb：1 次登録時（V0）のヘモグロビン濃度（g/dL）、体重：ベースライン時の体重（kg）
実総鉄投与量＝投与した鉄の合計
投与量のカテゴリ分類（750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合は「その他」に分類した。

［5.3.5.1-1 Table 27 を引用］

2.7.6.4.6.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4.6.2-1 に示す。

有害事象の発現率は NS-32 群 66.2%（157/237 例）、含糖酸化鉄群 90.8%（108/119 例）であり、副作用の発現率は NS-32 群 46.8%（111/237 例）、含糖酸化鉄群 87.4%（104/119 例）であった。有害事象の発現率及び副作用の発現率のいずれも含糖酸化鉄群に比べて NS-32 群で低かった。

軽度の有害事象は NS-32 群 60.8%（144/237 例）、含糖酸化鉄群 86.6%（103/119 例）、中等度の有害事象は NS-32 群 5.1%（12/237 例）、含糖酸化鉄群 4.2%（5/119 例）、高度の有害事象は NS-32 群 0.4%（1/237 例）であり、両群とも大半の有害事象が軽度であった。

重篤な有害事象は NS-32 群 0.8%（2/237 例）で発現し、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、NS-32 群 6.3%（15/237 例）、含糖酸化鉄群 2.5%（3/119 例）、休薬に至った有害事象は、NS-32 群 1.7%（4/237 例）、含糖酸化鉄群 72.3%（86/119 例）で発現した。

表 2.7.6.4.6.2-1 有害事象の要約

投与群		NS-32	含糖酸化鉄
安全性解析対象例数		237	119
有害事象発現例数（%）	有害事象	157 (66.2)	108 (90.8)
	副作用	111 (46.8)	104 (87.4)
程度別有害事象発現例数（%）	軽度	144 (60.8)	103 (86.6)
	中等度	12 (5.1)	5 (4.2)
	高度	1 (0.4)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現例数（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	有害事象	2 (0.8)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象の発現例数（%）	有害事象	15 (6.3)	3 (2.5)
	副作用	15 (6.3)	2 (1.7)
休薬に至った有害事象の発現例数（%）	有害事象	4 (1.7)	86 (72.3)
	副作用	4 (1.7)	86 (72.3)

投与開始後から Visit 8 終了時までに発現（又は悪化）した事象を有害事象とした。
因果関係は、「関連なし」、「関連あり」で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.1-1 Table 29 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.4.6.2-2 に示す。因果関係は、「関連なし」及び「関連あり」で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

有害事象の発現率は NS-32 群 66.2%（157/237 例）、含糖酸化鉄群 90.8%（108/119 例）であり、副作用の発現率は NS-32 群 46.8%（111/237 例）、含糖酸化鉄群 87.4%（104/119 例）であった。

いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象は、上咽頭炎（NS-32 群：14.3%、含糖酸化鉄群：15.1%）、発熱（11.4%、2.5%）、蕁麻疹（8.9%、0.8%）、低リン酸血症（5.9%、55.5%）、頭痛（5.9%、5.0%）、血清フェリチン増加（5.5%、0.8%）、血中リン減少（1.3%、25.2%）であった。

いずれかの群で発現率 5%以上の副作用は、発熱（NS-32 群：8.4%、含糖酸化鉄群：1.7%）、蕁麻疹（8.0%、0.0%）、低リン酸血症（5.9%、55.5%）、血清フェリチン増加（5.5%、0.8%）、血中リン減少（1.3%、25.2%）であった。

有害事象として、NS-32 群は発熱、蕁麻疹及び血清フェリチン増加の発現率が高く、含糖酸化鉄群は低リン酸血症、血中リン減少の発現率が高かった。

表 2.7.6.4.6.2-2 有害事象発現率（因果関係別）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象		副作用	
	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	157 (66.2)	108 (90.8)	111 (46.8)	104 (87.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感音性難聴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	6 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼精疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	28 (11.8)	18 (15.1)	17 (7.2)	6 (5.0)
下痢	7 (3.0)	2 (1.7)	3 (1.3)	0 (0.0)
悪心	6 (2.5)	4 (3.4)	5 (2.1)	3 (2.5)
腹部不快感	3 (1.3)	3 (2.5)	3 (1.3)	1 (0.8)
腹痛	3 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (0.8)	2 (1.7)	2 (0.8)	1 (0.8)
便秘	2 (0.8)	3 (2.5)	2 (0.8)	0 (0.0)
齲歯	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	2 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.8)
下腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.4)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (17.3)	19 (16.0)	31 (13.1)	13 (10.9)
発熱	27 (11.4)	3 (2.5)	20 (8.4)	2 (1.7)
倦怠感	9 (3.8)	4 (3.4)	6 (2.5)	3 (2.5)
溢出	2 (0.8)	4 (3.4)	2 (0.8)	3 (2.5)
顔面浮腫	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
疲労	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)
不快感	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)
注入部位変色	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)
注入部位血管外漏出	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)
注射部位変色	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
注射部位漏出	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与部位漏出	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.4.6.2-2 有害事象発現率（因果関係別）（続き）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象		副作用	
	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腋窩痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
注射部位内出血	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
注射部位血管炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
末梢腫脹	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝胆道系障害	5 (2.1)	2 (1.7)	5 (2.1)	2 (1.7)
肝機能異常	5 (2.1)	2 (1.7)	5 (2.1)	2 (1.7)
免疫系障害	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	44 (18.6)	21 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	34 (14.3)	18 (15.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性外陰腟炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足口病	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯冠周囲炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	30 (12.7)	34 (28.6)	30 (12.7)	34 (28.6)
血清フェリチン増加	13 (5.5)	1 (0.8)	13 (5.5)	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	3 (2.5)	4 (1.7)	3 (2.5)
肝機能検査異常	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)
血中リン減少	3 (1.3)	30 (25.2)	3 (1.3)	30 (25.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	2 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)

表 2.7.6.4.6.2-2 有害事象発現率（因果関係別）（続き）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象		副作用	
	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
楕円赤血球存在	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	22 (9.3)	66 (55.5)	22 (9.3)	66 (55.5)
低リン酸血症	14 (5.9)	66 (55.5)	14 (5.9)	66 (55.5)
高フェリチン血症	5 (2.1)	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)
食欲減退	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	18 (7.6)	1 (0.8)	12 (5.1)	0 (0.0)
関節痛	7 (3.0)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)
背部痛	6 (2.5)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
尾骨痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	20 (8.4)	13 (10.9)	12 (5.1)	8 (6.7)
頭痛	14 (5.9)	6 (5.0)	10 (4.2)	4 (3.4)
傾眠	3 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (0.4)	4 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
感覚鈍麻	1 (0.4)	2 (1.7)	1 (0.4)	2 (1.7)
片頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
不快気分	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
着色尿	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	8 (3.4)	5 (4.2)	4 (1.7)	2 (1.7)
月経過多	4 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.7)	1 (0.8)
月経困難症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
性器出血	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
月経遅延	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.4)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	5 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.4.6.2-2 有害事象発現率（因果関係別）（続き）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象		副作用	
	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	51 (21.5)	9 (7.6)	39 (16.5)	2 (1.7)
蕁麻疹	21 (8.9)	1 (0.8)	19 (8.0)	0 (0.0)
発疹	9 (3.8)	0 (0.0)	7 (3.0)	0 (0.0)
湿疹	8 (3.4)	1 (0.8)	4 (1.7)	0 (0.0)
紅斑	3 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.8)
そう痒症	3 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.8)
水疱	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚変色	2 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (1.7)	5 (4.2)	2 (0.8)	5 (4.2)
ほてり	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
内出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	4 (3.4)
血管炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)

［5.3.5.1-1 Table 30 を引用］

程度別では、中等度の有害事象は NS-32 群で 5.1%（12/237 例）発現し、その内訳は発熱 2.5%（6/237 例）、蕁麻疹 1.7%（4/237 例）、倦怠感、挫傷、関節痛、筋痙縮、湿疹が各 0.4%（1/237 例）であった。含糖酸化鉄群では 4.2%（5/119 例）発現し、その内訳は上腹部痛、倦怠感、悪寒、血圧上昇、子宮平滑筋腫、頭痛、不快気分が各 0.8%（1/119 例）であった。

高度の有害事象は、NS-32 群で結腸癌 0.4%（1/237 例）のみ発現し、含糖酸化鉄群で認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-3 参照）。

両群で発現率 5%以上の有害事象について、初回発現時期別の発現率を表 2.7.6.4.6.2-3 に示す。

NS-32 群では、Week 1 40.9%（97/237 例）、Week 2 21.6%（51/236 例）、Week 4 23.3%（55/236 例）、Week 8 19.1%（45/236 例）であった。

含糖酸化鉄群では、Week 1 13.4%（16/119 例）、Week 2 12.7%（15/118 例）、Week 4 69.5%（82/118 例）、Week 8 60.2%（71/118 例）であった。

表 2.7.6.4.6.2-3 初回発現時期別の有害事象発現率（発現率 5%以上の有害事象）

	NS-32（N=237）				含糖酸化鉄（N=119）			
発現時期	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8
時期別評価例数	237	236	236	236	119	118	118	118
全発現例数	97 (40.9)	51 (21.6)	55 (23.3)	45 (19.1)	16 (13.4)	15 (12.7)	82 (69.5)	71 (60.2)
上咽頭炎	10 (4.2)	3 (1.3)	10 (4.2)	13 (5.5)	0 (0.0)	4 (3.4)	4 (3.4)	10 (8.5)
発熱	25 (10.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)
蕁麻疹	18 (7.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
頭痛	12 (5.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
低リン酸血症	0 (0.0)	5 (2.1)	9 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (37.3)	38 (32.2)
血清フェリチン増加	0 (0.0)	11 (4.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血中リン減少	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (20.3)	16 (13.6)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT
Week 1：≦1 週、Week 2：1 週～≦2 週、Week 4：2 週～≦4 週、Week 8：4 週～≦8 週

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1-13 を引用］

NS-32 群におけるサブグループ別の有害事象発現率の一覧を表 2.7.6.4.6.2-4 に示す。
いずれのサブグループにおいても有害事象の発現率に臨床的に意義のある差はなかった。

表 2.7.6.4.6.2-4 サブグループ別有害事象発現率一覧

治療群：NS-32	N	有害事象	副作用
		n (%)	n (%)
ベースライン時のヘモグロビン濃度			
<8 g/dL	35	22 (62.9)	14 (40.0)
8～<10 g/dL	141	89 (63.1)	64 (45.4)
≧10 g/dL	61	46 (75.4)	33 (54.1)
過多月経の原因疾患別			
器質性過多月経	146	93 (63.7)	64 (43.8)
非器質性過多月経	91	64 (70.3)	47 (51.6)
ベースライン時の体重			
<40 kg	3	2 (66.7)	1 (33.3)
40～<50 kg	52	31 (59.6)	20 (38.5)
50～<70 kg	164	109 (66.5)	77 (47.0)
≧70 kg	18	15 (83.3)	13 (72.2)
実総鉄投与量			
<1000 mg	23	17 (73.9)	13 (56.5)
1000～<1500 mg	102	64 (62.7)	44 (43.1)
1500～<2000 mg	102	69 (67.6)	48 (47.1)
≧2000 mg	10	7 (70.0)	6 (60.0)

［5.3.5.1-1 Table 14.3.1-14～Table 14.3.1-21 を改変］

2.7.6.4.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡に至った有害事象

試験期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4.6.3-1 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、NS-32 群で 0.8%（2/237 例）であり、結腸癌、挫傷が各 1 例（0.4%）認められた。因果関係はいずれも否定された。含糖酸化鉄群では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4.6.3-1 重篤な有害事象一覧

投与群	被験者 ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	発現時投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1500	結腸癌	62	31	関連なし	高度	重篤	-	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1000/1000	1000	挫傷	24	34	関連なし	中等度	重篤	-	回復

a：被験者識別コードの「NS32P301-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累積投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-1、Listing 16.2.5-1 を改変］

重篤な有害事象の詳細を以下に記載する。

【被験者 ID：NS32P301-[redacted]、SAE：結腸癌】

投与群	年齢[a] 性別	総鉄投与量[b]	発現時投与量[c]	有害事象[d]	発現日[e]	持続期間[f]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[h]	転帰
NS-32	4[redacted] 女	1500/1500	1000	そう痒症	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			1500	そう痒症	19	1	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
			1500	結腸癌	62	31	関連なし	高度	重篤	-	回復

既往歴	なし
合併症	便潜血陽性、アレルギー性鼻炎、月経困難症
併用薬[g]	プランルカスト、ロラタジン、イブプロフェン（OTC 医薬品：EVE A）
重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの、準じて重篤なもの
経過・処置	同意取得時に、鉄欠乏性貧血の原因疾患は非器質性月経過多と症例報告書に記録されている。 1 日目 NS-32 1000 mg を投与 10 日目 NS-32 500 mg を投与し、計画総鉄投与量を達成 54 日目 試験開始前に実施した健康診断結果で便潜血の陽性が確認されていたため、他院にて大腸内視鏡検査を実施。S 状結腸に約 20 mm 大のポリープが認められ、早期大腸癌疑いと診断 58 日目 病変部位の組織生検を実施 62 日目 注腸造影検査により、早期大腸癌と確定診断 81 日目 手術のため入院 82 日目 腹腔鏡下 S 状結腸切除術の前処置として、ニフレック配合内用剤（ナトリウム・カリウム配合剤）を経口投与 83 日目 腹腔鏡下 S 状結腸切除術を施行、結腸癌は腺癌と診断。 スガマデクスナトリウム、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸錠、ドロペリドール、アトロピン硫酸塩水和物、エフェドリン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩及びロクロニウム臭化物が静注投与、ロピバカイン塩酸塩水和物が硬膜外投与された。 また、92 日目までフェンタニルクエン酸塩、ソルデム 3A 輸液、ヴィーン D 輸液、ポタコール R 輸液、フィジオ 140 輸液、グルコース及びセフメタゾールが静注投与、カナマイシン硫酸塩、メトロニダゾールを経口投与 92 日目 術後の病理組織結果より、追加療法の必要はなく回復とし、術後経過は良好のため退院
治験担当医師の見解	治験薬投与前から健康診断にて便潜血が認められていたため、大腸癌の発現は治験薬投与前からと考えられる。したがって、治験薬との因果関係はないと判断した。 なお、依頼者見解により、発現日は確定診断日である 62 日目に変更した。

a：同意取得時の年齢
b：実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
c：有害事象発現時の累積投与量（mg）
d：MedDRA/J ver.22.0 PT
e：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
f：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
g：有害事象発現までに使用されていた薬剤
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.1-1 14.3.3 を引用］

【被験者 ID：NS32P301-[redacted]-[redacted]、SAE：挫傷】

投与群	年齢[a] 性別	総投鉄与量[b]	発現時投与量[c]	有害事象[d]	発現日[e]	持続期間[f]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[h]	転帰
NS-32	4[redacted] 女	1000/1000	1000	挫傷	24	34	関連なし	中等度	重篤	-	回復

既往歴	子宮ポリープ
合併症	子宮平滑筋腫
併用薬[g]	なし
重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1 日目 NS-32 を 1000 mg 投与、計画総鉄投与量が達成された。 24 日目 転倒し右大腿部を打撲。他院にて受診し、負傷しているため入院した。点滴（抗生物質）にて加療 25 日目 退院し、26 日目まで、ジクロフェナクナトリウム、レバミピドを頓用にて経口投与 31 日目 転帰は軽快であった。 57 日目 歩行に問題ないことを問診し、回復とした。
治験担当医師の見解	治験薬（NS-32）は、1 日目に単回投与にて投与終了しており、本薬剤との因果関係は時間的観点からもないと判断した。

a：同意取得時の年齢
b：実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
c：有害事象発現時の累積投与量（mg）
d：MedDRA/J ver.22.0 PT
e：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
f：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
g：有害事象発現までに使用されていた薬剤
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.1-1 14.3.3 を引用］

（3） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.4.6.3-2 に、その一覧を表 2.7.6.4.6.3-3 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は、NS-32 群で 6.3%（15/237 例）であり、含糖酸化鉄群の 2.5%（3/119 例）よりも高かった。

NS-32 群で 1%以上発現した投与中止に至った有害事象は、蕁麻疹 3.0%（7/237 例）、発熱、発疹が各 1.3%（3/237 例）であった。

含糖酸化鉄群の上咽頭炎 1 例を除き、いずれも因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.4.6.3-2 投与中止に至った有害事象発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象		副作用	
	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	15 (6.3)	3 (2.5)	15 (6.3)	2 (1.7)
胃腸障害	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
悪心	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.7)	1 (0.8)	4 (1.7)	1 (0.8)
発熱	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
免疫系障害	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
頭痛	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
不快気分	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	10 (4.2)	0 (0.0)	10 (4.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	7 (3.0)	0 (0.0)	7 (3.0)	0 (0.0)
発疹	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

［5.3.5.1-1 Table 32、Table 14.3.1-11 を引用］

表 2.7.6.4.6.3-3 投与中止に至った有害事象一覧

投与群	被験者ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32 (N=237)	■-■	4■ 女	1000/1500	1000	傾眠	2	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	発疹	2	17	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	頭痛	4	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	発熱	4	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				1000	関節痛	4	4	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	■-■	2■ 女	1000/2000	1000	上腹部痛	4	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	悪心	4	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	頭痛	4	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	倦怠感	4	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	発熱	4	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	発疹	4	7	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	1000/1500	1000	発熱	5	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	1000/1500	1000	蕁麻疹	2	5	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	836/1000	836	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	626/1000	626	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	1000/1500	1000	蕁麻疹	2	4	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				1000	アレルギー性皮膚炎	2	4	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	40/1500	40	不快感	1	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	1000/1500	1000	アナフィラキシー様反応	1	9	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	1000/1500	1000	蕁麻疹	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	3■ 女	545/1500	545	蕁麻疹	1	3	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	■-■	2■ 女	910/1000	910	アナフィラキシー様反応	1	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	3■ 女	55/1000	55	筋痙縮	1	2	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				55	悪心	1	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				55	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	33/2000	33	過敏症	1	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	500/1000	500	発疹	3	13	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
含糖酸化鉄 (N=119)	■-■	3■ 女	360/1000	360	不快気分	15	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	720/1500	600	上咽頭炎	22	17	関連なし	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	360/2000	120	悪寒	1	27	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				120	倦怠感	1	27	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復

a：被験者識別コードの「NS32P301-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累積投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況

［5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-3、Listing 16.2.5-1 を改変］

（4） 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象の発現率を表 2.7.6.4.6.3-4 に、NS-32 群について休薬に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.4.6.3-5 に示す（含糖酸化鉄群は 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-4 参照）。

休薬に至った有害事象の発現率は、NS-32 群で 1.7%（4/237 例）であり、含糖酸化鉄群の 72.3%（86/119 例）よりも低かった。

1%以上発現した休薬に至った有害事象は、発熱（NS-32 群：1.3%、含糖酸化鉄群：0.8%）、低リン酸血症（0%、49.6%）、血中リン減少（0%、22.7%）であった。

含糖酸化鉄群の異常感 1 例（0.8%）を除き、いずれも因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.4.6.3-4 休薬に至った有害事象発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象		副作用	
	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）	NS-32 （N=237）	含糖酸化鉄 （N=119）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	4 (1.7)	86 (72.3)	4 (1.7)	86 (72.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)	1 (0.8)
発熱	3 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.8)
倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	2 (0.8)	27 (22.7)	2 (0.8)	27 (22.7)
血清フェリチン増加	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	27 (22.7)	0 (0.0)	27 (22.7)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	59 (49.6)	0 (0.0)	59 (49.6)
低リン酸血症	0 (0.0)	59 (49.6)	0 (0.0)	59 (49.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

［5.3.5.1-1 Table 33、Table 14.3.1-12 を引用］

表 2.7.6.4.6.3-5 NS-32 群で休薬に至った有害事象一覧

投与群	被験者ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32 (N=237)	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1000	発熱	4	5	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1000	発熱	3	3	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1000/1500	1000	関節痛	4	2	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1000	発熱	4	3	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
				1000	血清フェリチン増加	8	52	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
				1000	肝機能検査異常	8	77	関連あり	軽度	非重篤	休薬	未回復
	[redacted]	4[redacted] 女	912/1000	912	倦怠感	2	9	関連あり	中等度	非重篤	休薬	回復
				912	血清フェリチン増加	8	8	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS32P301-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累積投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況

［5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-4、Listing 16.2.5-1 を改変］

（5） 過敏症に関連する有害事象

過敏症に関連する有害事象について、要約を表 2.7.6.4.6.3-6 に、一覧を表 2.7.6.4.6.3-7 に、詳細を表 2.7.6.4.6.3-8 に示す。

過敏症に関連する有害事象は過敏症／アレルギー反応に関連する SMQ に失神、無反応、意識消失、痙攣発作を加えた事象と定義した（該当 PT 名は、5.3.5.1-1 16.1.9 Statistical analysis plan Table 4 参照）。

過敏症に関連する有害事象の発現率は、NS-32 群（16.5%）が、含糖酸化鉄群（2.5%）に比べ高かった。また、いずれの群も過敏症に関連する重篤又は高度な有害事象は発現しなかった。

1%以上に発現した過敏症に関連する有害事象は、蕁麻疹（NS-32 群：8.9%、含糖酸化鉄群：0.8%）、発疹（3.8%、0.0%）、紅斑（1.3%、0.8%）、そう痒感（1.3%、0.8%）であった。

両群ともに、過敏症に関連する有害事象は、全て回復した。

表 2.7.6.4.6.3-6 過敏症に関連する有害事象発現率の要約（安全性解析対象集団）

	NS-32 (N=237)	含糖酸化鉄 (N=119)
	n (%)	n (%)
発現例数		
過敏症に関連する有害事象	39 (16.5)	3 (2.5)
Group A に関連する有害事象	2 (0.8)	0 (0.0)
Group B に関連する有害事象	2 (0.8)	0 (0.0)
Group C に関連する有害事象	36 (15.2)	3 (2.5)
Group D に関連する有害事象	1 (0.4)	0 (0.0)
Group E に関連する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連する重篤又は高度な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B 及び Group C の合計	37 (15.6)	3 (2.5)
Group B 及び Group D の合計	2 (0.8)	0 (0.0)
Group B、Group C 及び Group D の合計	37 (15.6)	3 (2.5)

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語
Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語
Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語
Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語
Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語

［5.3.5.1-1 Table 34 を引用］

表 2.7.6.4.6.3-7 過敏症に関連する有害事象一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	NS-32 (N=237) n (%)	含糖酸化鉄 (N=119) n (%)
発現例数	39 (16.5)	3 (2.5)
眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.8)	0 (0.0)
顔面浮腫	2 (0.8)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (0.8)	0 (0.0)
アナフィラキシー様反応	2 (0.8)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.4)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (0.8)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	35 (14.8)	3 (2.5)
蕁麻疹	21 (8.9)	1 (0.8)
発疹	9 (3.8)	0 (0.0)
紅斑	3 (1.3)	1 (0.8)
そう痒症	3 (1.3)	1 (0.8)

［5.3.5.1-1 Table 35 を引用］

表 2.7.6.4.6.3-8 過敏症に関連する有害事象の詳細

投与群	被験者ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32 (N=237)	[redacted]	4 女	1000/1500	1000	発疹	2	17	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	4 女	1500/1500	1000	蕁麻疹	3	18	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	2 女	1000/2000	1000	発疹	4	7	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	4 女	1000/1000	1000	蕁麻疹	5	18	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1000/1500	1000	蕁麻疹	2	5	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	4 女	836/1000	836	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	4 女	626/1000	626	呼吸困難	1	1	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
				626	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
				626	血圧低下	2	9	関連なし	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1500/1500	1500	蕁麻疹	10	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1000/1500	1000	蕁麻疹	2	4	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	3 女	1000/1000	834	紅斑	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	3 女	1500/1500	1500	そう痒症	16	42	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1000/1000	866	蕁麻疹	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	4 女	1000/1000	1000	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	3 女	1500/1500	1500	そう痒症	26	19	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1500/1500	1000	紅斑	2	71	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	4 女	1000/1000	1000	発疹	4	14	関連なし	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1500/1500	1500	蕁麻疹	8	4	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1500/1500	1000	そう痒症	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
				1500	そう痒症	19	1	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1000/1500	1000	アナフィラキシー様反応	1	9	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	4 女	1000/1500	1000	蕁麻疹	1	3	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	2 女	1000/1000	1000	蕁麻疹	1	2	関連あり	中等度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1000/1000	1000	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
				1000	眼瞼浮腫	1	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4 女	1000/1000	944	発疹	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	4 女	1000/1000	940	顔面浮腫	2	2	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	3 女	545/1500	545	蕁麻疹	1	3	関連あり	中等度	非重篤	中止	回復
				545	顔面浮腫	2	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	2 女	750/750	750	発疹	4	21	関連なし	軽度	非重篤	-	回復

表 2.7.6.4.6.3-8 過敏症に関連する有害事象の詳細（続き）

投与群	被験者ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1000	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1000	蕁麻疹	1	3	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
				1500	蕁麻疹	8	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	2[redacted] 女	910/1000	910	アナフィラキシー様反応	1	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1000/1000	1000	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1000	紅斑	5	3	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
				1000	発疹	5	3	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	3[redacted] 女	55/1000	55	蕁麻疹	1	2	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	912/1000	912	蕁麻疹	1	4	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1000	発疹	3	16	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	2000/2000	2000	発疹	9	13	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1000/1000	958	呼吸困難	1	2	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
				1000	呼吸困難	8	2	関連あり	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1500/1500	1500	蕁麻疹	15	30	関連なし	軽度	非重篤	-	回復
	[redacted]	3[redacted] 女	750/750	750	蕁麻疹	1	9	関連あり	中等度	非重篤	-	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	500/1000	500	発疹	3	13	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
含糖酸化鉄 (N=119)	[redacted]	4[redacted] 女	1440/1500	960	紅斑	31	13	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1000/1000	480	蕁麻疹	18	15	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	4[redacted] 女	1000/1000	840	そう痒症	48	39	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復

a：被験者識別コードの「NS32P301-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累積投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.1-1 Listing 14.3.2-5、Listing 16.2.5-1 を改変］

2.7.6.4.6.4 臨床検査値

血液学的検査に関する臨床検査値の異常変動について、表 2.7.6.4.6.4-1 に示す。

いずれの群においても臨床上問題となる異常は認められなかった。

表 2.7.6.4.6.4-1 臨床検査の異常変動発現率（血液学的検査）

		NS-32		含糖酸化鉄	
項目	基準（Grade 2）	N	n (%)	N	n (%)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	<10.0	237	1 (0.4)	118	0 (0.0)
	>ULN+2 又は>BL+2（BL>ULN の時）	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
白血球数 (/mm^3)	<3000	237	13 (5.5)	118	11 (9.3)
	>100000	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
好中球数 (/mm^3)	<1500	237	15 (6.3)	118	9 (7.6)
リンパ球数 (/mm^3)	<800	237	21 (8.9)	118	16 (13.6)
	>4000	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
血小板数 (/mm^3)	<75000	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)

ULN：基準値上限、BL：ベースライン

投与後最悪値が Grade 2 以上かつベースライン時の Grade より悪化した被験者割合

［5.3.5.1-1 Table 36 を引用］

生化学検査に関する臨床検査の異常変動について、表 2.7.6.4.6.4-2 に示す。

NS-32 群では臨床上問題となる異常は認められなかった。

含糖酸化鉄群では補正カルシウム減少 13 例（11.0%）、リン減少 108 例（91.5%）が認められた。

リン減少は、有害事象（低リン酸血症及び血中リン減少）として報告され、治験薬との因果関係が否定できない臨床上問題となる異常として判断された。補正カルシウムについては、臨床上問題となる異常とは判断されなかった。

表 2.7.6.4.6.4-2 臨床検査の異常変動発現率（生化学検査）

		NS-32		含糖酸化鉄	
項目	基準（Grade 2）	N	n (%)	N	n (%)
アルブミン (g/dL)	<3	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
クレアチニン	>1.5×BL 又は>1.5×ULN	237	1 (0.4)	118	0 (0.0)
総ビリルビン	>1.5×ULN	237	1 (0.4)	118	0 (0.0)
AST	>3.0×ULN	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
ALT	>3.0×ULN	237	2 (0.8)	118	0 (0.0)
ALP	>2.5×ULN	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
γ-GTP	>2.5×ULN	237	9 (3.8)	118	2 (1.7)
血清アミラーゼ	>1.5×ULN	237	4 (1.7)	118	1 (0.8)
リパーゼ	>1.5×ULN	237	2 (0.8)	118	0 (0.0)
ナトリウム (mmol/L)	<130	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
	>150	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
カリウム (mmol/L)	>5.5	237	1 (0.4)	118	0 (0.0)
補正カルシウム (mg/dL)	<8.0	237	1 (0.4)	118	13 (11.0)
	>11.5	237	0 (0.0)	118	0 (0.0)
リン (mg/dL)	<2.5	237	67 (28.3)	118	108 (91.5)

ULN：基準値上限、BL：ベースライン

投与後最悪値が Grade 2 以上かつベースライン時の Grade より悪化した被験者割合

［5.3.5.1-1 Table 37 を引用］

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

（1） バイタルサイン

NS-32 群と含糖酸化鉄群のバイタルサイン（血圧、心拍数）の集計を表 2.7.6.4.6.5-1 に示す。

収縮期血圧の低下（<100 かつ≦BL-20）を除き、両群間で明らかな差は認められなかった。

収縮期血圧の低下が認められた被験者の割合は、NS-32 群に比べ、含糖酸化鉄群の方が大きかったが、関連する有害事象は報告されておらず、臨床上問題となる異常ではないと考えられた。

表 2.7.6.4.6.5-1 バイタルサインの異常変動発現率

		NS-32		含糖酸化鉄	
項目	基準	N	n (%)	N	n (%)
収縮期血圧 (mmHg)	≧140 かつ≧BL+20	237	11 (4.6)	119	9 (7.6)
	<100 かつ≦BL-20	237	30 (12.7)	119	26 (21.8)
拡張期血圧 (mmHg)	≧90 かつ≧BL+20	237	9 (3.8)	119	7 (5.9)
心拍数 (bpm)	≧100 かつ≧BL+15	237	9 (3.8)	119	6 (5.0)
	<60 かつ≦BL-15	237	17 (7.2)	119	13 (10.9)

BL：ベースライン
2 次登録日（V0）の投与約 0～10 分前の値をベースラインとする。

［5.3.5.1-1 Table 38 を引用］

（2） 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図では、いずれの群においても臨床上問題となる異常は認められなかった（5.3.5.1-1 Table 14.3.5-5）。

2.7.6.4.7 結論

過多月経に伴う鉄欠乏性貧血患者を対象に、ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量を主要評価項目として NS-32 の含糖酸化鉄に対する非劣性を検討した結果、ベースライン時のヘモグロビン濃度を共変量とした共分散解析を用いた群間差の 95%信頼区間（-0.13, 0.24）の下限値が非劣性マージンである -0.5 g/dL を上回ったことから、NS-32 の含糖酸化鉄に対する非劣性が検証された。

安全性について、有害事象の発現率及び副作用の発現率のいずれも含糖酸化鉄群に比べて NS-32 群で低かった。NS-32 群で発熱、蕁麻疹の発現率が含糖酸化鉄群より高かったが、どちらの事象も高度の有害事象ではなく、一般的な治療で対処可能であった。

以上より、NS-32 の含糖酸化鉄に対する非劣性が認められ、安全性に問題がないことが示された。

2.7.6.5 国内第 III 相：消化管障害に伴う IDA 患者対象のオープンラベル試験（NS32-P3-02）

資料番号：5.3.5.2-1（評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に、試験デザインを図 2.7.6.5.1-1 に示す。

表 2.7.6.5.1-1 試験方法

試験の標題：Open-label study (Phase III) of NS-32 in patients with iron deficiency anemia associated with gastrointestinal diseases
試験番号：NS32-P3-02
試験実施施設：国内 15 施設
試験期間： 2019 年 2 月 15 日（最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 III 相
公表論文：なし
目的： 【主目的】 経口鉄剤に忍容性がない若しくは効果不十分又は急速な鉄補給を必要とする消化管障害に伴う鉄欠乏性貧血（IDA）患者を対象に NS-32 投与時における有効性及び安全性を検討する。 【副次目的】 以下の項目に関する NS-32 の有効性及び安全性を検討 (1) 鉄剤投与に関連する血液学的パラメータ (2) 治験薬投与コンプライアンス（総鉄投与量の達成）
試験デザイン：多施設、非盲検、ランダム化（静脈内ボーラス投与群：点滴静注群=3：1）
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 40 例以上（男性比率約 50%） 投与例数 40 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例） 有効性解析対象例数 FAS 40 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例） PPS 39 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 9 例） 安全性解析対象例数 40 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例） 被験者数の設定根拠： IDA 患者を対象とした米国第 III 相試験 [6]における消化管障害患者のヘモグロビン濃度変化量［平均値（標準偏差）：2.62（1.19）g/dL］から被験者数 30 例、有意水準両側 5%とすると、対応のある t 検定による統計学的に有意な変化量の検出力は 99.9%以上となる。また、安全性については、10%の発現頻度の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出することができる。これより、最大週 2 回の静脈内ボーラス投与の安全性及び有効性を確認するため 30 例集積することとした。 また、国内臨床第 III 相試験における検証的試験（NS32-P3-01）の対象疾患（過多月経）以外の IDA 患者に対し、点滴静注で NS-32 を投与した際の安全性及び有効性に関する情報を取得するため、点滴静注群として 10 例以上集積することとした。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 消化管障害に伴う IDA 患者 【選択基準】 下記基準を全て満たす患者

＜1 次登録日＞
(1) 消化管障害による消化管出血が確認され IDA と診断された患者
(2) 過去 2 年間に経口鉄剤への不耐容若しくは 1 ヵ月以上に及ぶ不応答*が認められた、又は治験責任（分担）医師の判断で急速な鉄補給が必要と判断された患者
*経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない患者を不応答とした。
(3) 文書により同意が得られた 18 歳以上の日本人男女（20 歳未満の患者は代諾者の同意も得る）

＜2 次登録日＞
(1) ヘモグロビン濃度 11.0 g/dL 未満*
(2) C 反応性蛋白（CRP）が基準値超過の場合、血清フェリチン値 100 ng/ml 未満*
CRP が基準値以下の場合、血清フェリチン値 30 ng/mL 未満*
(3) 総鉄結合能（TIBC）360 μg/dL 以上*［治験実施計画書　第 3 版よりトランスフェリン飽和度（TSAT）20%未満*に変更］
(4) 1 次登録日（同意取得日）の選択基準及び除外基準を考慮した上で、治験薬の有効性及び安全性を適切に評価できると治験責任（分担）医師が判断した患者
*1 次登録日検査時の値

【除外基準】
下記基準のいずれかに該当する患者
＜1 次登録日＞
(1) 鉄欠乏以外の原因による貧血を有する患者（例：未治療のビタミン B_{12} 欠乏症又は葉酸欠乏症による貧血、溶血性貧血等）
(2) 鉄過剰又は鉄利用障害を有する患者（例：血色素症、ヘモジデリン沈着症等）
(3) 活動性の急性又は慢性感染症を有する患者（白血球数及び CRP 等に基づき臨床的に判断した）
(4) 過敏症を重症化させるリスクを有する患者（例：関節リウマチ、重症アトピー性皮膚炎、全身性肥満細胞症、重症喘息、重症湿疹、全身性エリテマトーデス、全身性炎症疾患、薬剤アレルギーを有する患者）
(5) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者
(6) 静注鉄剤又は治験薬のいずれかの成分に対するアレルギーの既往を有する患者
(7) 1 次登録日前 8 週間以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与又は輸血を受けた患者
(8) 1 次登録日前 4 週間以内に鉄剤の静脈内投与を受けた患者
(9) 治験責任（分担）医師により、外科的治療が優先されると判断された患者
(10) 1 次登録日前 8 週間以内に治験薬の評価に影響を与える可能性のある外科療法（内視鏡的止血は除く）を受けた患者
(11) 1 次登録日前 12 週間以内に他の治験に参加した患者
(12) 治験責任（分担）医師により試験の完了を妨げる又は患者にとって治験参加が容認できない潜在的リスクがあると判断された患者（例：複数のアレルゲンに対するアレルギー歴、コントロール不良の高血圧、状態の安定していない虚血性心疾患、コントロール不良の糖尿病）
(13) 悪性腫瘍の既往歴・合併症を有する又は疑われる患者（ただし、既往があるが、同意取得前 5 年以内に無治療で再発が認められない患者は参加可能とした）
(14) 重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患又は精神疾患を有する患者
(15) 薬物乱用又はアルコール依存症の既往歴・合併症を有する患者
(16) その他、治験責任（分担）医師により不適当と判断された患者

＜2 次登録日＞
(1) 推定糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/分/1.73 m^2 未満の患者*

(2) 非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 3 倍超*］
(3) 低リン血症リスクを有する患者（血清リン濃度が基準値未満*）
(4) 1 次登録日（同意取得日）に確認した選択基準及び除外基準の判定から変更のあった患者
*1 次登録日検査時の値

治験薬：

治験薬	含量
NS-32 注 1000 mg	1 バイアル（10 mL）中に鉄を 1000 mg 含有する暗褐色の 10%コロイド注射液（鉄として 100 mg/mL）
NS-32 注 500 mg	1 バイアル（5 mL）中に鉄を 500 mg 含有する暗褐色の 10%コロイド注射液（鉄として 100 mg/mL）

用法・用量：
【投与量】
1 次登録時（Vs）のヘモグロビン濃度と 2 次登録時（V0）の体重を用いて、以下の簡易早見表に基づき決定した被験者ごとの総鉄投与量*1 を投与した。
*1 本治験の治療期（8 週間）中に投与する鉄の総量

簡易早見表に基づく鉄としての総投与量（mg）

投与前 ヘモグロビン濃度（g/dL）	体重 40 kg 未満	体重 40～50 kg 未満	体重 50～70 kg 未満	体重 70 kg 以上
10 以上	内田らの式*2	750 mg	1000 mg	1500 mg
10 未満	内田らの式*2	1000 mg	1500 mg	2000 mg

*2 内田らの式：［2.2×（16-治療前患者ヘモグロビン量 (g/dL)）+10］×体重 (kg)
（算出された総鉄投与量の 1 の位を四捨五入）

【投与方法】
A 群：NS-32 静脈内ボーラス投与
初回は投与量を 500 mg とし、その後 1 日 1 回最大 500 mg を 1 週間に 2 回の頻度で最小回数により総鉄投与量を分割投与した。投与は全て静脈内ボーラス投与とし、2 分以上かけて行った（投与速度は最大 250 mg/分）。

B 群：NS-32 点滴静注
初回投与は点滴静注とし、体重 50 kg 以上の被験者には、1 日 1 回 1000 mg を投与した。体重 50 kg 未満の被験者には、体重 1 kg あたり 20 mg より算出される投与量（20 mg/kg）が簡易早見表による総鉄投与量を下回るときは 20 mg/kg を、上回るときは簡易早見表による総鉄投与量の全量を投与した。総鉄投与量の残りは翌週の来院日に投与し、残りの投与量が 500 mg 以下の場合には静脈内ボーラス投与、500 mg 超の場合は点滴静注とした。
点滴静注は 15 分以上、静脈内ボーラス投与は 2 分以上かけて行った（投与速度：最大 250 mg/分）。

検査値が休薬基準(1)又は(2)に該当した場合は治験薬の投与を中止し、検査値が再開基準(1)及び(2)を満たした場合に、投与を再開可能とした。
【休薬基準】
(1) 血清リン濃度 2.0 mg/dL 未満
(2) 血清フェリチン値 500 ng/mL 以上
【再開基準】
(1) 血清リン濃度 臨床検査基準値下限以上
(2) 血清フェリチン値 250 ng/mL 未満

治験期間：観察期：最大 2 週間、治療期：8 週間、追跡期：4 週間

前治療及び併用療法：
【併用禁止薬】
治験期間中は、以下の医薬品の併用を禁止した。これらの薬剤による治療が必要な場合には、治験薬の投与を中止した。
(1) 治験薬以外の鉄剤（市販のサプリメントを含む）
(2) ESA
(3) 鉄キレート剤
(4) 本治験薬以外の治験薬

【併用禁止療法】
治験期間中は、以下の療法の併用を禁止した。これらの療法が必要な場合（もしくは、併用療法を必要とする治療を行う場合）には、原則として治験を中止した。
(1) 輸血
(2) 内視鏡的止血を含む消化管障害に対する手術

評価項目：
(1) 有効性評価項目
主要評価項目
2 次登録日（V0）のヘモグロビン濃度をベースラインとして、最終観察日（Vf2）までにおけるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量
副次評価項目
1) 2 次登録日（V0）から最終観察日（Vf2）におけるベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間
2) ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量
3) 投与後の最終観察日（Vf2）までにヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合
4) ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合
5) ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量
6) ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量
7) ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量
8) ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量
9) 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合

(2) 安全性評価項目
1) 有害事象・副作用
2) 血圧・脈拍数
3) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
4) 標準 12 誘導心電図

統計手法：
(1) 解析対象集団
有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。ただし、参考までに主要評価項目のみ PPS についても検討した。
有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）：
治験薬が割り付けられた症例のうち、対象外疾患の症例、有効性に関して解析すべきデータがない症例、割り付けられた治験薬が未投与であることが明らかな症例及び GCP 違反例を除いた集団
治験実施計画書適合集団（PPS）：
治験薬が割り付けられた症例のうち、FAS 除外例、不適格例及び処置違反・処置不遵守例（併用薬違反、用法・用量違反、処置不遵守、評価データの時期のズレ・欠損）を除いた集団
安全性解析対象集団：
治験薬が割り付けられた症例のうち、安全性に関して解析すべきデータがない症例、割り付けられた治験薬が未投与であることが明らかな症例、及び GCP 違反例を除いた集団

(2) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

2 次登録日（V0）のヘモグロビン濃度をベースラインとして、最終観察日（Vf2）までにおけるベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量

ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量に対して、投与群別に記述統計量を求めた。また、投与前後の比較として対応のある t 検定を行った。

2) 副次評価項目

1. 2 次登録日（V0）から最終観察日（Vf2）におけるベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間

ヘモグロビン濃度の変化量が最大となった時点をイベントとして、投与群別に Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線の推定を行った。

2. ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量

各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量に対して、投与群別に記述統計量を求めた。また、測定値の推移図を示した。

3. 投与後から最終観察日（Vf2）までにヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合

4. ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合

3. 4.は、投与群別に各測定時点の割合、いずれかの時点で閾値を達成した割合を算出した。

5. ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量

6. ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量

7. ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量

8. ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量

5.～8.は、各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量に対して、投与群別に記述統計量を求めた。また、測定値の推移図を示した。

9. 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合

投与群別に割合を算出した。

3) 欠測値及び外れ値の取扱い

欠測値の補完は行わなかった。

4) 共変量による調整

共変量による調整は行わなかった。

(3) 安全性評価項目

有害事象・副作用は MedDRA の PT 及び SOC 別に集計した。

1) 有害事象・副作用発現率について、投与群ごとに算出した。

2) 有害事象の因果関係別、程度別、発現時期別集計を投与群ごとに表示した。

3) 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象について投与群ごとに表示した。

4) 過敏症症状の有無を、投与終了後少なくとも 30 分間観察し、発現例数と発現率を要約した。過敏症に関連する有害事象は過敏症／アレルギー反応に関連する SMQ に失神、無反応、意識消失、痙攣発作を加えた事象と定義し、全体及び Group A～E 別に要約した（該当 PT 名は、5.3.5.2-1 16.1.9 Statistical analysis plan Table 3 参照）。

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語
Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語
Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語
Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語
Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語

また、重篤又は高度の過敏症関連の有害事象、Group B+C、Group B+D、Group B+C+D ごとの要約も示した。

5) 臨床検査値、血圧、脈拍数及び標準 12 誘導心電図について、データの種類に応じて被験者ごとの推移図、投与前後の記述統計量、シフトテーブル等について投与群ごとに表示した。

(4) ベースラインの取扱い
治験薬投与前の測定値［2 次登録日（V0）の測定値］をベースラインの値とした（血圧、脈拍数は V0 の投与の約 0～10 分前の値）。当該時点にデータが存在しない場合は、投与開始時点に一番近いデータをベースライン値とした。

(5) サブグループ解析
投与量について、1 次登録時のヘモグロビン濃度とベースライン時の体重のカテゴリ別に要約した。
主要評価項目について、ベースライン時のヘモグロビン濃度のカテゴリ別、IDA の原因疾患別、ベースライン時の体重カテゴリ別、性別の記述統計量を求めた。
有害事象及び副作用について、ベースライン時のヘモグロビン濃度のカテゴリ別、IDA の原因疾患別、ベースライン時の体重カテゴリ別、性別、投与量カテゴリ別、年齢別に集計した。

(6) 有意水準及び信頼係数
有意水準は両側 5%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

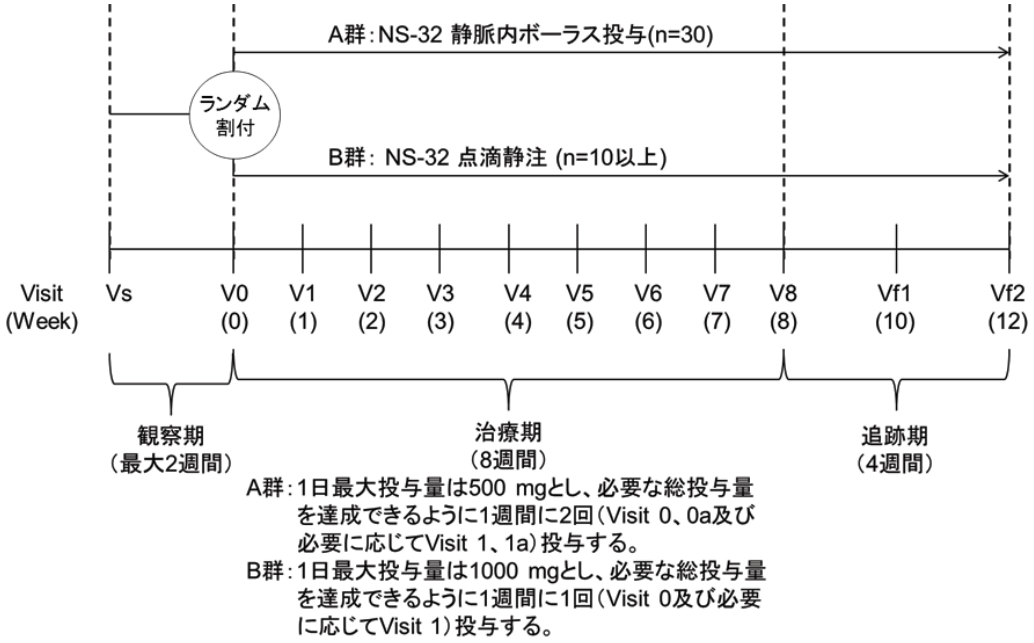


図 2.7.6.5.1-1 試験デザイン図

［5.3.5.2-1 Figure 1 を引用］

2.7.6.5.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-1 に、解析対象集団を表 2.7.6.5.2-2 に示す。

同意取得した被験者 74 例のうち、34 例が観察期脱落となった。2 次登録に至った 40 例は 3:1 の比率でランダムに割り付け、静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例に治験薬を投与した。そのうち、有害事象の発現により点滴静注群 1 例が治験薬投与中止となった。

安全性解析対象集団及び FAS は、治験薬が投与された 40 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 10 例）とし、PPS は、点滴静注群において処置違反・処置不遵守例 1 例を除いた 39 例（静脈内ボーラス投与群 30 例、点滴静注群 9 例）とした。

表 2.7.6.5.2-1 被験者の内訳

		NS-32 ボーラス	NS-32 点滴静注	全体
同意取得例数	n			74
2 次登録例数 [a]	n (%)			40 (54.1)
観察期脱落 [a]	n (%)			34 (45.9)
1 次登録基準不適格例数 [a]	n (%)			0 (0.0)
2 次登録基準不適格例数 [a]	n (%)			34 (45.9)
主な観察期脱落理由 [b]				
選択・除外基準不適合	n (%)			32 (94.1)
原疾患の悪化	n (%)			0 (0.0)
妊娠	n (%)			0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)			0 (0.0)
同意の撤回	n (%)			2 (5.9)
治験責任（分担）医師の判断	n (%)			0 (0.0)
ランダム化された例数	n (%)	30 (100.0)	10 (100.0)	40 (100.0)
治療された例数	n (%)	30 (100.0)	10 (100.0)	40 (100.0)
治験薬投与完了例数	n (%)	30 (100.0)	9 (90.0)	39 (97.5)
治験薬投与中止例数	n (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)
主な治験薬投与中止理由 [c]				
選択・除外基準不適合	n (%)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の発現	n (%)	-	1 (100.0)	1 (100.0)
原疾患の悪化	n (%)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	n (%)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
同意の撤回	n (%)	-	0 (0.0)	0 (0.0)
治験責任（分担）医師の判断		-	0 (0.0)	0 (0.0)
治験完了例数	n (%)	30 (100.0)	10 (100.0)	40 (100.0)
治験中止例数	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
主な治験中止理由 [d]				
有害事象の発現	n (%)	-	-	-
原疾患の悪化	n (%)	-	-	-
治験計画の不遵守	n (%)	-	-	-
同意の撤回	n (%)	-	-	-
治験責任（分担）医師の判断	n (%)	-	-	-

a：同意取得例数に対する割合
b：2 次登録基準不適格例数に対する割合
c：治験薬投与中止例数に対する割合
d：治験中止例数に対する割合
特に断りのない限り、ランダム化された例数に対する割合とする。

［5.3.5.2-1 Table 5 を引用］

表 2.7.6.5.2-2 解析対象集団

	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
安全性解析対象集団	30 (100.0)	10 (100.0)	40 (100.0)
安全性解析対象除外集団	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS	30 (100.0)	10 (100.0)	40 (100.0)
FAS 除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PPS	30 (100.0)	9 (90.0)	39 (97.5)
PPS 除外	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)
除外理由			
処置違反・処置不遵守例	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)

［5.3.5.2-1 Table 7 を引用］

2.7.6.5.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5.3-1 に示す。

被験者のうち男性は 19 例（47.5%）、女性は 21 例（52.5%）であった。年齢の中央値は 61.5 歳であり、体重の平均値（最小値～最大値）は 56.36（28.1～96.8）kg であった。

被験者の約 50%に原疾患として IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）が認められ、消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、NSAIDs 潰瘍等）及びその他はそれぞれ約 25%であった。静注鉄剤の主な使用理由は「急速な鉄補給が必要」（87.5%）であった。

全体におけるベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、9.43（1.04）g/dL であり、静脈内ボーラス投与群では 9.41（0.96）g/dL、点滴静注群では 9.46（1.31）g/dL であった。また、ベースライン時の eGFR の平均値（標準偏差）は、全体で 76.10（21.87）mL/min/1.73m^2 であり、静脈内ボーラス投与群では 78.89（21.92）mL/min/1.73m^2、点滴静注群では 67.72（20.52）mL/min/1.73m^2 であった。

人口統計学及び他の基準値の特性は両群でおおむね類似していた。

表 2.7.6.5.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
年齢（歳）	n	30	10	40
	Mean (SD)	57.9 (18.8)	58.1 (15.5)	58.0 (17.8)
	Median	59.0	63.0	61.5
	Min - Max	27 - 89	32 - 75	27 - 89
	<65	19 (63.3)	5 (50.0)	24 (60.0)
	≧65	11 (36.7)	5 (50.0)	16 (40.0)
性別	n	30	10	40
男性	n (%)	14 (46.7)	5 (50.0)	19 (47.5)
女性	n (%)	16 (53.3)	5 (50.0)	21 (52.5)
人種	n	30	10	40
アジア人	n (%)	30 (100.0)	10 (100.0)	40 (100.0)
体重（kg）	n	30	10	40
	Mean (SD)	53.94 (11.47)	63.59 (13.94)	56.36 (12.67)
	Median	54.75	63.00	56.80
	Min - Max	28.1 - 78.9	47.6 - 96.8	28.1 - 96.8
	<40	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
	40～<50	7 (23.3)	2 (20.0)	9 (22.5)
	50～<70	17 (56.7)	6 (60.0)	23 (57.5)
	≧70	3 (10.0)	2 (20.0)	5 (12.5)
身長（cm）	n	30	10	40
	Mean (SD)	160.4 (8.5)	161.4 (6.1)	160.7 (7.9)
	Median	161.5	161.5	161.5
	Min - Max	137 - 180	154 - 170	137 - 180
BMI (kg/m^2)	n	30	10	40
	Mean (SD)	20.88 (3.68)	24.38 (5.12)	21.75 (4.30)
	Median	20.45	22.87	21.07
	Min - Max	10.2 - 29.3	20.1 - 37.3	10.2 - 37.3
IDA の背景疾患	n	30	10	40
IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）	n (%)	15 (50.0)	4 (40.0)	19 (47.5)
消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、NSAIDs 潰瘍等）	n (%)	8 (26.7)	3 (30.0)	11 (27.5)
その他	n (%)	7 (23.3)	3 (30.0)	10 (25.0)
静注鉄剤を使用する理由	n	30	10	40
過去 2 年間に経口鉄剤不耐容あり	n (%)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
過去 2 年間に 1 ヵ月以上に及ぶ経口鉄剤不応答	n (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)
急速な鉄補給が必要	n (%)	28 (93.3)	7 (70.0)	35 (87.5)
ベースライン時のヘモグロビン濃度 (g/dL)	n	30	10	40
	Mean (SD)	9.41 (0.96)	9.46 (1.31)	9.43 (1.04)
	Median	9.35	9.20	9.25
	Min - Max	7.4 - 11.1	7.1 - 11.4	7.1 - 11.4
	<8	2 (6.7)	1 (10.0)	3 (7.5)
	8～<10	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)
	≧10	10 (33.3)	3 (30.0)	13 (32.5)
ベースライン時の eGFR($mL/min/1.73\ m^2$)	n	30	10	40
	Mean (SD)	78.89 (21.92)	67.72 (20.52)	76.10 (21.87)
	Median	76.45	70.35	73.55
	Min - Max	31.3 - 123.4	33.7 - 106.2	31.3 - 123.4
	<30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	30～<60	5 (16.7)	3 (30.0)	8 (20.0)
	60～<90	17 (56.7)	6 (60.0)	23 (57.5)
	≧90	8 (26.7)	1 (10.0)	9 (22.5)

［5.3.5.2-1 Table 8 を引用］

2.7.6.5.4 有効性評価項目

2.7.6.5.4.1 主要評価項目：ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量

ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量を表 2.7.6.5.4.1-1 に示す。

全体におけるベースライン時及び最大時のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、9.43（1.04）g/dL 及び 13.75（1.30）g/dL であった。

ヘモグロビン濃度のベースライン時の最大変化量の平均値（標準偏差）は、全体で 4.33（1.58）g/dL であり、全体、ボーラス投与群及び点滴静注群で投与前後のヘモグロビン濃度に有意差が認められた（P<0.001、対応のある t 検定）。

表 2.7.6.5.4.1-1 ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量（g/dL）（FAS）

	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
ベースライン			
n	30	10	40
Mean (SD)	9.41 (0.96)	9.46 (1.31)	9.43 (1.04)
Median	9.35	9.20	9.25
Min - Max	7.4 - 11.1	7.1 - 11.4	7.1 - 11.4
ベースライン以降の最大値			
n	30	10	40
Mean (SD)	13.68 (1.24)	13.95 (1.53)	13.75 (1.30)
Median	13.55	13.60	13.60
Min - Max	11.1 - 16.8	12.1 - 16.2	11.1 - 16.8
ベースラインからの最大変化量			
n	30	10	40
Mean (SD)	4.27 (1.18)	4.49 (2.52)	4.33 (1.58)
Median	4.15	3.80	4.05
Min - Max	2.1 - 6.5	1.2 - 8.7	1.2 - 8.7
対応のある t 検定	<0.001	<0.001	<0.001
95 %信頼区間	3.83 - 4.71	2.69 - 6.29	3.82 - 4.83

［5.3.5.2-1 Table 10 を引用］

ベースライン時のヘモグロビン濃度、IDA の原因疾患別、ベースライン時の体重及び性別について、サブグループ別のベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.6.5.4.1-2 に示す。

いずれのサブグループでも、全体において投与前後でヘモグロビン濃度の上昇が認められた。

表 2.7.6.5.4.1-2 ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量：サブグループ解析（FAS）

		ベースラインからの最大変化量				対応のある t 検定
		N	Mean (SD)	Median	Min, Max	(95%信頼区間)
ベースライン時のヘモグロビン濃度						
<8 g/dL	NS-32 ボーラス	2	4.65 (1.63)	4.65	3.5 - 5.8	0.154 (-9.96 - 19.26)
	NS-32 点滴静注	1	8.70 (-)	8.70	8.7 - 8.7	- (-)
	全体	3	6.00 (2.61)	5.80	3.5 - 8.7	0.058 (-0.47 - 12.47)
8～<10 g/dL	NS-32 ボーラス	18	4.51 (1.10)	4.50	2.4 - 6.0	<0.001 (3.96 - 5.05)
	NS-32 点滴静注	6	5.02 (1.91)	4.25	3.2 - 7.8	0.001 (3.01 - 7.02)
	全体	24	4.63 (1.32)	4.40	2.4 - 7.8	<0.001 (4.08 - 5.19)
≧10 g/dL	NS-32 ボーラス	10	3.77 (1.20)	3.75	2.1 - 6.5	<0.001 (2.91 - 4.63)
	NS-32 点滴静注	3	2.03 (0.76)	2.20	1.2 - 2.7	0.044 (0.14 - 3.93)
	全体	13	3.37 (1.33)	3.50	1.2 - 6.5	<0.001 (2.57 - 4.17)
IDA の原因疾患別						
IBD	NS-32 ボーラス	15	3.89 (1.13)	3.70	2.4 - 6.5	<0.001 (3.26 - 4.51)
	NS-32 点滴静注	4	2.78 (1.18)	2.95	1.2 - 4.0	0.018 (0.90 - 4.65)
	全体	19	3.65 (1.20)	3.50	1.2 - 6.5	<0.001 (3.07 - 4.23)
消化性潰瘍	NS-32 ボーラス	8	4.66 (1.08)	4.65	3.0 - 6.0	<0.001 (3.76 - 5.56)
	NS-32 点滴静注	3	6.43 (2.60)	7.00	3.6 - 8.7	0.050 (-0.02 - 12.88)
	全体	11	5.15 (1.69)	5.20	3.0 - 8.7	<0.001 (4.01 - 6.28)
その他	NS-32 ボーラス	7	4.64 (1.28)	5.20	2.1 - 5.7	<0.001 (3.46 - 5.82)
	NS-32 点滴静注	3	4.83 (2.81)	4.50	2.2 - 7.8	0.097 (-2.16 - 11.83)
	全体	10	4.70 (1.69)	4.85	2.1 - 7.8	<0.001 (3.49 - 5.91)
ベースライン時の体重						
＜40 kg	NS-32 ボーラス	3	4.90 (1.77)	5.20	3.0 - 6.5	0.041 (0.51 - 9.29)
	NS-32 点滴静注	0	- (-)	-	-	- (-)
	全体	3	4.90 (1.77)	5.20	3.0 - 6.5	0.041 (0.51 - 9.29)
40～<50 kg	NS-32 ボーラス	7	4.01 (0.90)	3.80	2.8 - 5.8	<0.001 (3.18 - 4.85)
	NS-32 点滴静注	2	3.85 (0.92)	3.85	3.2 - 4.5	0.106 (-4.41 - 12.11)
	全体	9	3.98 (0.85)	3.80	2.8 - 5.8	<0.001 (3.32 - 4.63)
50～<70 kg	NS-32 ボーラス	17	4.16 (1.21)	4.20	2.1 - 6.0	<0.001 (3.54 - 4.79)
	NS-32 点滴静注	6	4.58 (3.02)	3.80	1.2 - 8.7	0.014 (1.41 - 7.76)
	全体	23	4.27 (1.78)	4.10	1.2 - 8.7	<0.001 (3.50 - 5.05)
≧70 kg	NS-32 ボーラス	3	4.83 (1.17)	5.30	3.5 - 5.7	0.019 (1.92 - 7.74)
	NS-32 点滴静注	2	4.85 (3.04)	4.85	2.7 - 7.0	0.266 (-22.47 - 32.17)
	全体	5	4.84 (1.73)	5.30	2.7 - 7.0	0.003 (2.69 - 6.99)
性別						
男	NS-32 ボーラス	14	4.23 (1.22)	4.15	2.1 - 6.0	<0.001 (3.53 - 4.93)
	NS-32 点滴静注	5	5.86 (2.81)	7.00	2.2 - 8.7	0.010 (2.37 - 9.35)
	全体	19	4.66 (1.84)	4.20	2.1 - 8.7	<0.001 (3.77 - 5.54)
女	NS-32 ボーラス	16	4.31 (1.18)	4.15	2.5 - 6.5	<0.001 (3.68 - 4.93)
	NS-32 点滴静注	5	3.12 (1.28)	3.20	1.2 - 4.5	0.005 (1.53 - 4.71)
	全体	21	4.02 (1.28)	4.00	1.2 - 6.5	<0.001 (3.44 - 4.61)

［5.3.5.2-1 Table 11～Table 14 を改変］

2.7.6.5.4.2 副次評価項目

（1） ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間

ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5.4.2-1 に、その記述統計量を表 2.7.6.5.4.2-1 に示す。

2 次登録日から最終観察日までにおけるヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、全体で 72.0（71.0, 85.0）日であり、静脈内ボーラス投与群では 72.0（71.0, 85.0）日、点滴静注群では 84.5（22.0, 85.0）日であった。

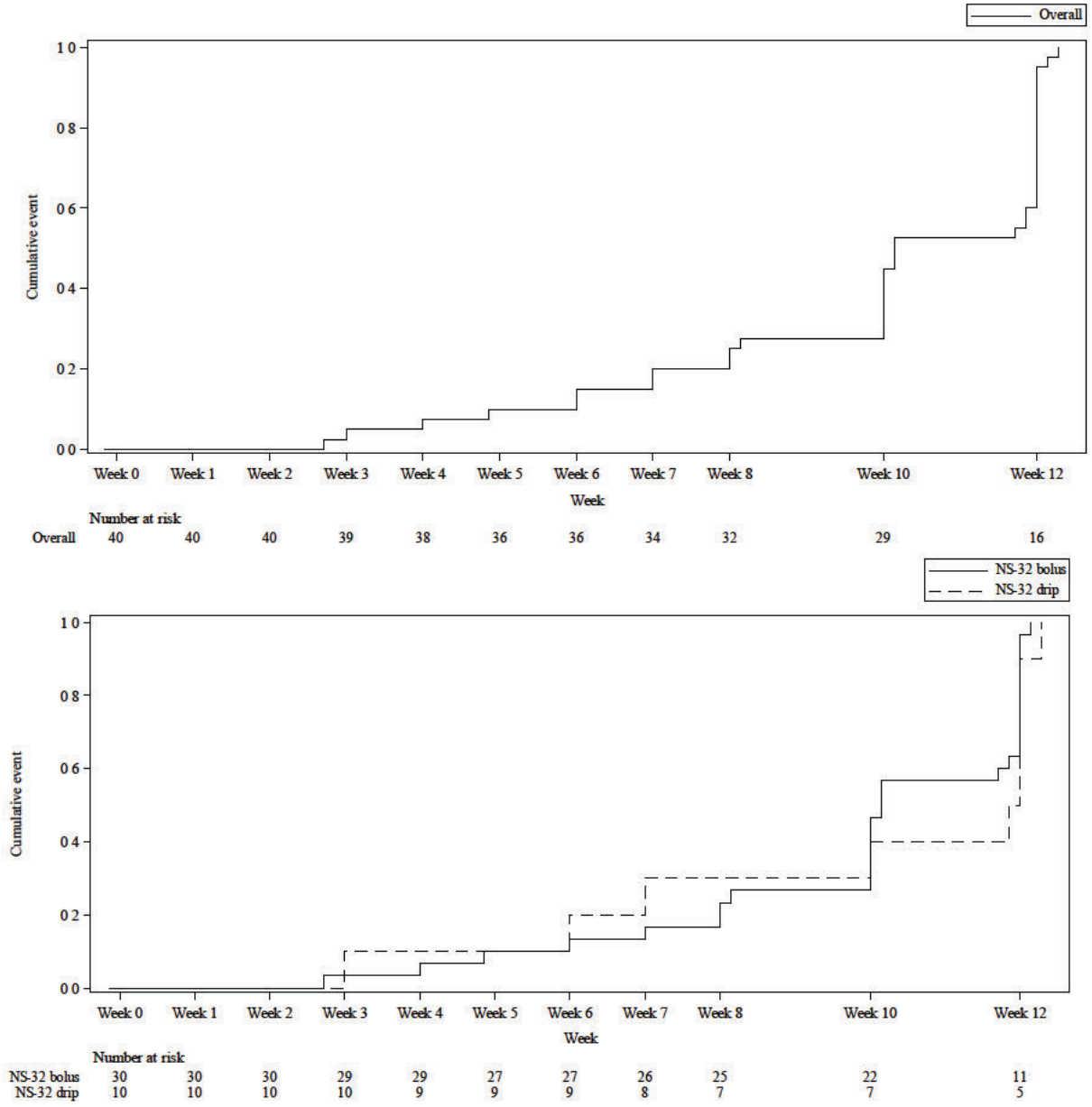


図 2.7.6.5.4.2-1　ヘモグロビン濃度のベースラインからの変化量が最大となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

NS-32 bolus：NS-32 静脈内ボーラス投与群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

[5.3.5.2-1 Figure 2 を引用]

表 2.7.6.5.4.2-1　ヘモグロビン濃度における最大変化量となるまでの期間（FAS）

	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
最大変化量となるまでの期間（日数）			
n	30	10	40
中央値	72.0	84.5	72.0
95%信頼区間	71.0 - 85.0	22.0 - 85.0	71.0 - 85.0

Kaplan-Meier 法を用いた中央値と 95%信頼区間

[5.3.5.2-1 Table 15 を引用]

（2） ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量

ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.5.4.2-2 に、測定値の推移を図 2.7.6.5.4.2-2 に示す。

全体において、ヘモグロビン濃度は Week 12 まで経時的に上昇し、Week 12 時点のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は 13.31（1.63）g/dL であった。

また、ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量の平均値（標準偏差）は、静脈内ボーラス投与群では Week 10 で 3.77（1.33）g/dL、点滴静注群では Week 12 で 4.34（2.61）g/dL であった。

表 2.7.6.5.4.2-2 ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量（g/dL）（FAS）

		NS-32 ボーラス (N=30)		NS-32 点滴静注 (N=10)		全体 (N=40)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	30		10		40	
	Mean (SD)	9.41 (0.96)		9.46 (1.31)		9.43 (1.04)	
	Median	9.35		9.20		9.25	
	Min - Max	7.4 - 11.1		7.1 - 11.4		7.1 - 11.4	
Week 1	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	10.22 (0.83)	0.81 (0.55)	10.25 (0.94)	0.79 (0.68)	10.23 (0.84)	0.81 (0.58)
	Median	10.20	0.75	10.45	0.80	10.20	0.75
	Min - Max	8.6 - 11.6	-0.2 - 2.1	8.8 - 11.4	-0.2 - 1.7	8.6 - 11.6	-0.2 - 2.1
Week 2	n	28	28	10	10	38	38
	Mean (SD)	11.22 (0.90)	1.79 (0.70)	11.35 (0.54)	1.89 (0.99)	11.26 (0.82)	1.81 (0.77)
	Median	11.20	1.85	11.35	1.80	11.20	1.80
	Min - Max	9.3 - 12.8	0.6 - 3.1	10.7 - 12.3	0.5 - 3.6	9.3 - 12.8	0.5 - 3.6
Week 3	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	12.02 (0.91)	2.54 (0.86)	12.01 (0.80)	2.55 (1.26)	12.02 (0.87)	2.54 (0.96)
	Median	11.90	2.40	12.05	2.00	12.00	2.40
	Min - Max	10.4 - 13.9	0.7 - 4.8	10.9 - 13.6	1.2 - 4.4	10.4 - 13.9	0.7 - 4.8
Week 4	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	12.34 (1.07)	2.86 (1.10)	12.37 (0.74)	2.91 (1.59)	12.35 (0.99)	2.87 (1.22)
	Median	12.30	2.80	12.50	2.60	12.40	2.80
	Min - Max	10.7 - 15.0	0.3 - 4.7	11.2 - 13.7	0.7 - 5.7	10.7 - 15.0	0.3 - 5.7
Week 5	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	12.64 (1.16)	3.28 (0.91)	12.58 (1.10)	3.12 (1.96)	12.62 (1.13)	3.24 (1.23)
	Median	12.60	3.20	12.50	2.40	12.60	3.10
	Min - Max	10.6 - 14.9	1.4 - 4.7	10.9 - 14.1	0.6 - 6.6	10.6 - 14.9	0.6 - 6.6
Week 6	n	29	29	9	9	38	38
	Mean (SD)	12.80 (1.20)	3.32 (1.09)	12.86 (1.15)	3.26 (2.04)	12.82 (1.18)	3.31 (1.34)
	Median	13.00	3.20	12.60	2.70	12.95	3.10
	Min - Max	10.5 - 16.3	0.5 - 6.0	11.7 - 15.0	0.6 - 6.8	10.5 - 16.3	0.5 - 6.8
Week 7	n	28	28	10	10	38	38
	Mean (SD)	12.94 (1.43)	3.54 (1.31)	13.11 (1.31)	3.65 (2.31)	12.99 (1.38)	3.57 (1.60)
	Median	13.05	3.55	12.90	3.20	13.05	3.55
	Min - Max	8.8 - 16.0	1.1 - 5.7	11.6 - 15.0	0.5 - 7.6	8.8 - 16.0	0.5 - 7.6
Week 8	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	12.88 (1.55)	3.46 (1.31)	13.07 (1.35)	3.61 (2.27)	12.93 (1.49)	3.50 (1.57)
	Median	13.30	3.70	12.85	2.85	13.15	3.40
	Min - Max	7.7 - 15.1	0.1 - 5.7	11.0 - 15.1	0.8 - 7.8	7.7 - 15.1	0.1 - 7.8

表 2.7.6.5.4.2-2 ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量（g/dL）（FAS）（続き）

		NS-32 ボーラス (N=30)		NS-32 点滴静注 (N=10)		全体 (N=40)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
Week 10	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	13.18 (1.39)	3.77 (1.33)	13.49 (1.39)	4.03 (2.37)	13.26 (1.38)	3.84 (1.62)
	Median	13.10	3.95	13.35	3.30	13.15	3.85
	Min - Max	10.0 - 16.8	0.1 - 6.5	11.6 - 15.5	0.9 - 8.2	10.0 - 16.8	0.1 - 8.2
Week 12	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	13.14 (1.63)	3.73 (1.64)	13.80 (1.61)	4.34 (2.61)	13.31 (1.63)	3.88 (1.91)
	Median	13.35	3.80	13.30	3.55	13.35	3.75
	Min - Max	7.8 - 15.5	-1.0 - 6.0	11.9 - 16.2	0.8 - 8.7	7.8 - 16.2	-1.0 - 8.7

[5.3.5.2-1 Table 16 を引用]

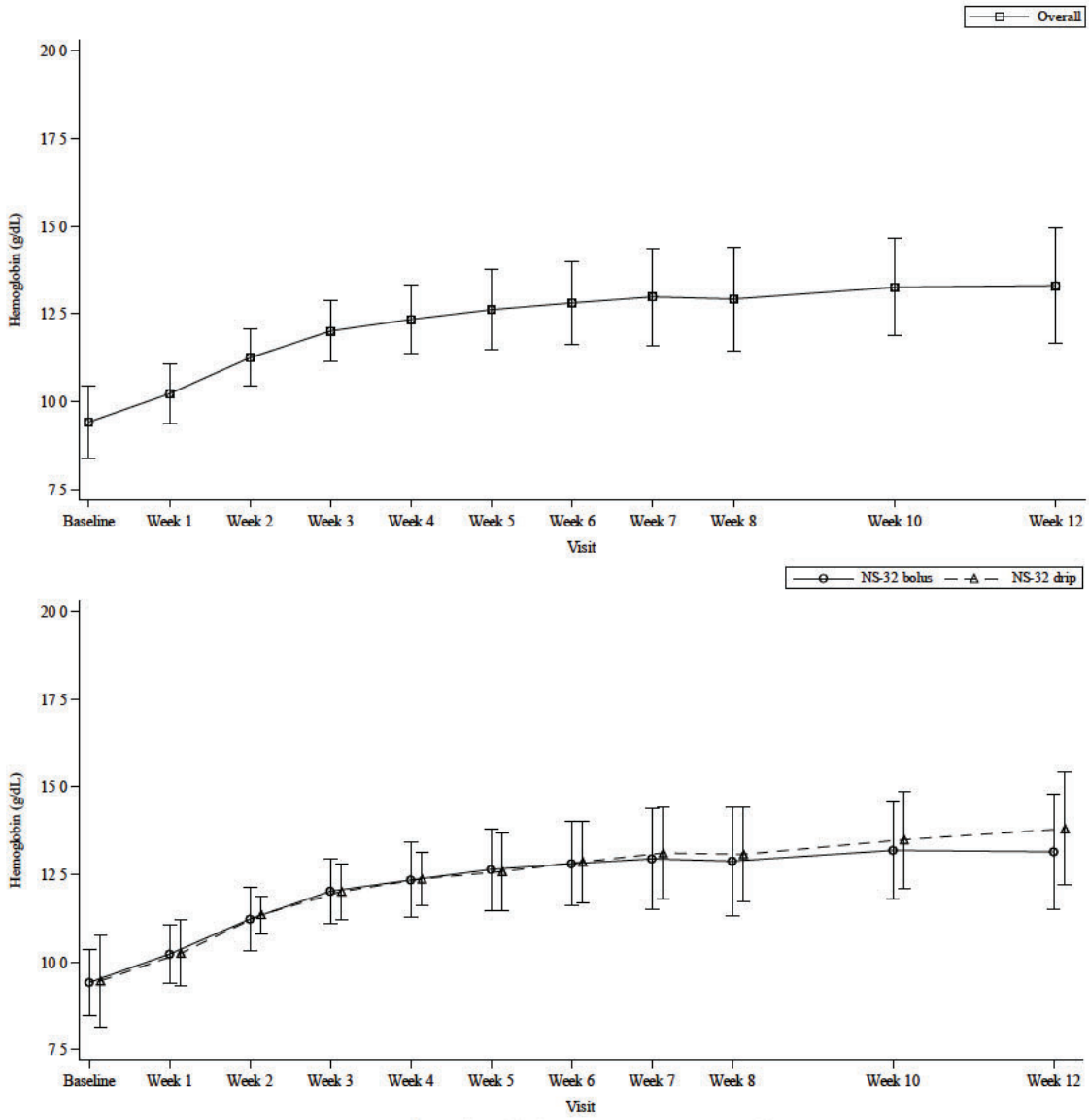


図 2.7.6.5.4.2-2 ヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）

NS-32 bolus：NS-32 静脈内ボーラス投与群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

[5.3.5.2-1 Figure 3 を引用]

（3） ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合

ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合を表 2.7.6.5.4.2-3 に示す。

全体において、ヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合は、Week 6 および Week 7 の一時的な減少を除き、Week 12 まで経時的に増加した。

また、治療期間全体でヘモグロビン濃度がベースラインより 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合は、全体で 97.5%（39/40 例）［静脈内ボーラス投与群：100.0%（30/30 例）、点滴静注群：90.0%（9/10 例）］であり、Week 3 では両群とも 50%以上であった。

表 2.7.6.5.4.2-3 ヘモグロビン濃度がベースラインから 2 g/dL 以上上昇した被験者の割合（FAS）

	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Week 1	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
Week 2	13 (43.3)	4 (40.0)	17 (42.5)
Week 3	22 (73.3)	5 (50.0)	27 (67.5)
Week 4	25 (83.3)	8 (80.0)	33 (82.5)
Week 5	27 (90.0)	7 (70.0)	34 (85.0)
Week 6	26 (86.7)	6 (60.0)	32 (80.0)
Week 7	23 (76.7)	8 (80.0)	31 (77.5)
Week 8	25 (83.3)	8 (80.0)	33 (82.5)
Week 10	28 (93.3)	8 (80.0)	36 (90.0)
Week 12	27 (90.0)	9 (90.0)	36 (90.0)
治療期間中 [a]	30 (100.0)	9 (90.0)	39 (97.5)

a：投与翌日（Day 2）から 91 日目（Day 91）

［5.3.5.2-1 Table 17 を引用］

（4） ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合

ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合を表 2.7.6.5.4.2-4 に示す。

全体において、ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合は、Week 6 及び Week8 の一時的な減少を除き、経時的に増加した。

また、治療期間全体でヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合は、全体で 95.0%（38/40 例）［静脈内ボーラス投与群：93.3%（28/30 例）、点滴静注群：100.0%（10/10 例）］であった。

表 2.7.6.5.4.2-4 ヘモグロビン濃度が 12.0 g/dL 以上となった被験者の割合（FAS）

	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Week 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 2	5 (16.7)	1 (10.0)	6 (15.0)
Week 3	14 (46.7)	6 (60.0)	20 (50.0)
Week 4	20 (66.7)	8 (80.0)	28 (70.0)
Week 5	21 (70.0)	7 (70.0)	28 (70.0)
Week 6	19 (63.3)	6 (60.0)	25 (62.5)
Week 7	23 (76.7)	8 (80.0)	31 (77.5)
Week 8	23 (76.7)	7 (70.0)	30 (75.0)
Week 10	25 (83.3)	9 (90.0)	34 (85.0)
Week 12	26 (86.7)	9 (90.0)	35 (87.5)
治療期間中 [a]	28 (93.3)	10 (100.0)	38 (95.0)

a：投与翌日（Day 2）から 91 日目（Day 91）

［5.3.5.2-1 Table 18 を引用］

（5） ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量

ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.5.4.2-5 に、測定値の推移を図 2.7.6.5.4.2-3 に示す。

全体において、ベースラインからの血清フェリチン値の変化量の平均値は Week 2 に最大［平均値（標準偏差）：508.12（372.75）ng/mL］となり、その後、経時的に減少した。

また、血清フェリチン値の平均値（標準偏差）は、静脈内ボーラス投与群で Week 2 時点に 521.79（407.52）ng/mL、点滴静注群で Week 1 時点に 517.70（274.56）ng/mL となったが、静脈内ボーラス投与群は Week 5 時点に 217.33（130.55）ng/mL、点滴静注群は Week 6 時点に 213.59（156.18）ng/mL となり、国内の鉄剤の適正使用による貧血治療指針第 3 版 [5)] が定める血清フェリチン値の正常範囲（25～250 ng/mL）まで減少した。

表 2.7.6.5.4.2-5 ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量（ng/mL）（FAS）

		NS-32 ボーラス (N=30)		NS-32 点滴静注 (N=10)		全体 (N=40)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	30		10		40	
	Mean	8.78		8.99		8.83	
	(SD)	(8.00)		(8.17)		(7.93)	
	Median	7.10		6.60		7.05	
	Min - Max	1.0 - 34.1		1.5 - 28.9		1.0 - 34.1	
Week 1	n	30	30	10	10	40	40
	Mean	385.20	376.42	517.70	508.71	418.33	409.50
	(SD)	(130.87)	(131.49)	(274.56)	(268.11)	(183.05)	(181.14)
	Median	370.50	364.95	423.50	412.55	398.00	382.90
	Min - Max	160.0 - 778.0	159.0 - 773.3	218.0 - 1170.0	210.9 - 1141.1	160.0 - 1170.0	159.0 - 1141.1

表 2.7.6.5.4.2-5 ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量（ng/mL）（FAS）（続き）

		NS-32 ボーラス (N=30)		NS-32 点滴静注 (N=10)		全体 (N=40)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
Week 2	n	28	28	10	10	38	38
	Mean	521.79	512.77	504.10	495.11	517.13	508.12
	(SD)	(407.52)	(407.00)	(276.74)	(272.07)	(374.00)	(372.75)
	Median	475.00	457.65	476.50	473.05	475.00	457.65
	Min - Max	202.0 - 2370.0	201.0 - 2362.6	207.0 - 1020.0	202.5 - 1008.7	202.0 - 2370.0	201.0 - 2362.6
Week 3	n	29	29	10	10	39	39
	Mean	393.10	384.06	375.90	366.91	388.69	379.66
	(SD)	(215.91)	(213.67)	(246.17)	(243.25)	(220.81)	(218.43)
	Median	279.00	269.40	309.50	306.05	282.00	277.60
	Min - Max	139.0 - 872.0	133.7 - 849.0	154.0 - 873.0	149.5 - 861.7	139.0 - 873.0	133.7 - 861.7
Week 4	n	29	29	10	10	39	39
	Mean	277.28	268.23	316.70	307.71	287.39	278.36
	(SD)	(147.52)	(144.75)	(207.25)	(201.66)	(162.82)	(159.30)
	Median	233.00	216.70	217.50	214.05	227.00	216.70
	Min - Max	91.1 - 649.0	90.1 - 626.0	107.0 - 675.0	99.9 - 663.7	91.1 - 675.0	90.1 - 663.7
Week 5	n	29	29	10	10	39	39
	Mean	217.33	208.36	256.61	247.62	227.40	218.43
	(SD)	(130.55)	(128.28)	(172.61)	(167.25)	(141.13)	(138.03)
	Median	170.00	163.60	186.00	182.55	170.00	163.60
	Min - Max	51.7 - 564.0	50.7 - 541.0	72.3 - 547.0	65.2 - 535.7	51.7 - 564.0	50.7 - 541.0
Week 6	n	29	29	9	9	38	38
	Mean	189.49	180.45	213.59	203.88	195.20	186.00
	(SD)	(114.47)	(112.15)	(156.18)	(151.67)	(123.68)	(120.80)
	Median	165.00	159.20	122.00	117.60	158.00	153.90
	Min - Max	67.2 - 495.0	53.3 - 472.0	56.2 - 447.0	49.1 - 435.7	56.2 - 495.0	49.1 - 472.0
Week 7	n	29	29	10	10	39	39
	Mean	165.70	156.70	191.35	182.36	172.28	163.28
	(SD)	(117.85)	(115.39)	(126.65)	(121.83)	(119.00)	(116.00)
	Median	148.00	141.40	142.50	139.05	148.00	141.40
	Min - Max	20.1 - 472.0	19.1 - 460.1	53.1 - 385.0	46.0 - 373.7	20.1 - 472.0	19.1 - 460.1
Week 8	n	30	30	10	10	40	40
	Mean	141.77	132.99	168.32	159.33	148.41	139.58
	(SD)	(105.21)	(102.84)	(113.32)	(107.72)	(106.44)	(103.32)
	Median	116.00	110.40	119.00	114.70	116.00	110.40
	Min - Max	10.5 - 430.0	9.5 - 418.1	40.7 - 348.0	33.6 - 332.2	10.5 - 430.0	9.5 - 418.1
Week 10	n	30	30	10	10	40	40
	Mean	120.00	111.23	142.65	133.66	125.67	116.84
	(SD)	(96.43)	(94.19)	(98.61)	(93.69)	(96.21)	(93.38)
	Median	92.90	88.80	104.15	99.85	92.90	88.80
	Min - Max	6.9 - 378.0	5.9 - 361.1	44.1 - 312.0	37.0 - 296.2	6.9 - 378.0	5.9 - 361.1
Week 12	n	30	30	10	10	40	40
	Mean	113.96	105.19	128.10	119.11	117.50	108.67
	(SD)	(101.99)	(99.88)	(96.29)	(91.45)	(99.56)	(96.88)
	Median	71.95	64.65	97.70	93.40	82.80	76.85
	Min - Max	3.1 - 394.0	-3.1 - 371.0	36.1 - 283.0	29.0 - 271.7	3.1 - 394.0	-3.1 - 371.0

［5.3.5.2-1 Table 19 を引用］

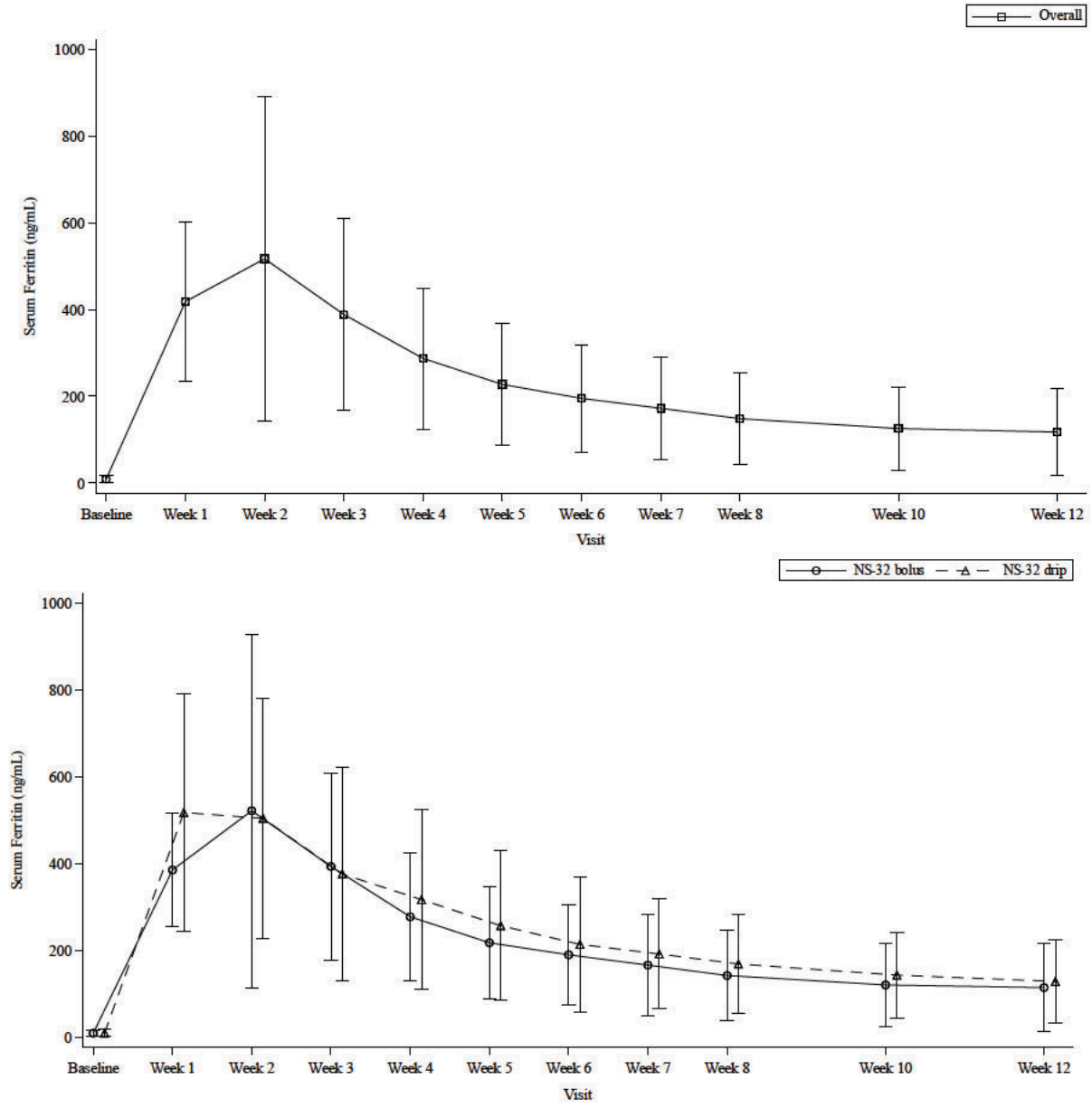


図 2.7.6.5.4.2-3 血清フェリチン値（Mean±SD）の推移図（FAS）

NS-32 bolus：NS-32 静脈内ボーラス投与群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

［5.3.5.2-1 Figure 4 を引用］

（6） ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量

ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量の統計記述量を表 2.7.6.5.4.2-6 に、測定値の推移を図 2.7.6.5.4.2-4 に示す。

全体において、TSAT のベースラインからの変化量の平均値は Week 1 に最大［平均値（標準偏差）：55.5（22.2）%］となった。

また、いずれの群も TSAT のベースラインからの変化量は Week 1 に最大となり、測定値の平均値（標準偏差）は、静脈内ボーラス投与群で 67.3（21.5）%、点滴静注群で 44.3（14.1）%であった。その後、TSAT は減少したが、ともに治療期間中は 20%以上を維持していた。

表 2.7.6.5.4.2-6 ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量(%)（FAS）

		NS-32 ボーラス (N=30)		NS-32 点滴静注 (N=10)		全体 (N=40)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	30		10		40	
	Mean (SD)	5.1 (3.7)		9.0 (11.0)		6.1 (6.4)	
	Median	4.0		5.0		5.0	
	Min - Max	2 - 19		2 - 39		2 - 39	
Week 1	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	67.3 (21.5)	62.2 (20.7)	44.3 (14.1)	35.3 (12.6)	61.5 (22.2)	55.5 (22.2)
	Median	68.5	61.5	39.0	32.0	62.5	55.0
	Min - Max	25 - 98	22 - 96	28 - 68	20 - 58	25 - 98	20 - 96
Week 2	n	28	28	10	10	38	38
	Mean (SD)	32.6 (12.7)	27.8 (13.3)	35.5 (14.4)	26.5 (19.6)	33.3 (13.0)	27.4 (15.0)
	Median	30.5	26.0	31.0	24.0	30.5	26.0
	Min - Max	16 - 84	12 - 80	18 - 66	-11 - 63	16 - 84	-11 - 80
Week 3	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	30.5 (10.7)	25.3 (10.4)	33.9 (14.0)	24.9 (13.7)	31.4 (11.5)	25.2 (11.1)
	Median	30.0	25.0	34.0	23.0	30.0	25.0
	Min - Max	13 - 69	1 - 54	15 - 53	7 - 44	13 - 69	1 - 54
Week 4	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	29.1 (10.8)	24.0 (10.1)	33.4 (15.4)	24.4 (12.0)	30.2 (12.1)	24.1 (10.5)
	Median	26.0	21.0	29.5	21.5	28.0	21.0
	Min - Max	14 - 57	11 - 44	16 - 60	9 - 48	14 - 60	9 - 48
Week 5	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	28.0 (10.7)	22.8 (10.0)	28.2 (10.1)	19.2 (16.3)	28.1 (10.4)	21.9 (11.8)
	Median	25.0	21.0	24.0	20.5	25.0	21.0
	Min - Max	13 - 56	3 - 45	15 - 42	-20 - 39	13 - 56	-20 - 45
Week 6	n	29	29	9	9	38	38
	Mean (SD)	26.3 (10.1)	21.1 (9.4)	32.2 (7.3)	22.6 (10.9)	27.7 (9.7)	21.4 (9.7)
	Median	24.0	18.0	33.0	25.0	26.0	19.5
	Min - Max	12 - 60	3 - 45	18 - 44	0 - 39	12 - 60	0 - 45
Week 7	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	26.4 (10.8)	21.3 (10.5)	32.9 (16.6)	23.9 (13.6)	28.1 (12.6)	22.0 (11.3)
	Median	24.0	20.0	30.0	20.5	27.0	20.0
	Min - Max	9 - 59	3 - 55	17 - 63	7 - 51	9 - 63	3 - 55
Week 8	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	28.7 (14.5)	23.6 (12.9)	30.1 (12.6)	21.1 (10.7)	29.1 (13.9)	23.0 (12.3)
	Median	25.0	20.5	31.0	23.0	26.5	21.0
	Min - Max	5 - 72	2 - 57	15 - 53	6 - 41	5 - 72	2 - 57
Week 10	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	27.5 (13.2)	22.4 (12.8)	32.3 (9.2)	23.3 (10.8)	28.7 (12.4)	22.6 (12.2)
	Median	26.5	20.0	34.0	24.5	27.5	21.5
	Min - Max	3 - 75	0 - 72	20 - 47	2 - 42	3 - 75	0 - 72
Week 12	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	24.3 (11.5)	19.2 (11.0)	30.3 (8.3)	21.3 (11.3)	25.8 (11.0)	19.7 (11.0)
	Median	22.5	17.5	30.5	23.5	25.0	19.5
	Min - Max	3 - 52	0 - 48	18 - 45	-6 - 33	3 - 52	-6 - 48

［5.3.5.2-1 Table 20 を引用］

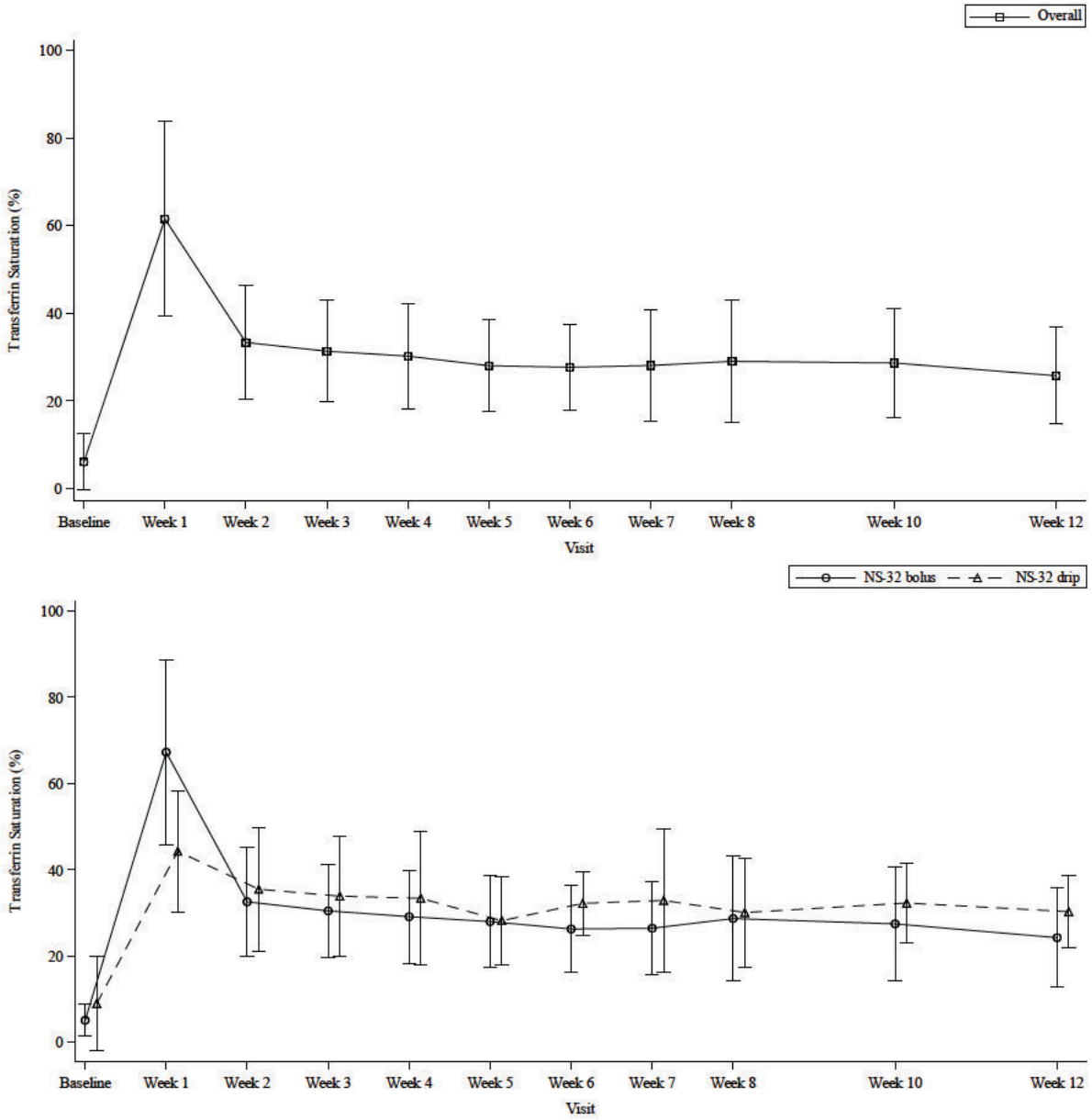


図 2.7.6.5.4.2-4　TSAT（Mean±SD）の推移図（FAS）

NS-32 bolus：NS-32 静脈内ボーラス投与群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

［5.3.5.2-1 Figure 5 を引用］

（7）　ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量

ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量の記述統計量を表 2.7.6.5.4.2-7 に、測定値の推移を図 2.7.6.5.4.2-5 に示す。

全体において、血清鉄のベースラインからの変化量の平均値は Week 1 に最大［平均値（標準偏差）：353.5（268.5）μg/dL］となった。

また、いずれの群も血清鉄のベースラインからの変化量は Week 1 に最大となり、測定値の平均値（標準偏差）は、静脈内ボーラス投与群で 446.5（275.5）μg/dL、点滴静注群で 170.2（49.4）μg/dL

であった。その後、血清鉄は減少したが、治療期間において静脈内ボーラス投与群で約 70～80 μg/dL、点滴静注群で約 90 μg/dL を維持していた。

表 2.7.6.5.4.2-7 ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量（μg/dL）（FAS）

		NS-32 ボーラス (N=30)		NS-32 点滴静注 (N=10)		全体 (N=40)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	30		10		40	
	Mean (SD)	20.3 (13.6)		34.7 (39.5)		23.9 (23.2)	
	Median	17.0		24.0		19.0	
	Min - Max	8 - 68		7 - 143		7 - 143	
Week 1	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	446.5 (275.5)	426.2 (272.3)	170.2 (49.4)	135.5 (55.2)	377.4 (267.8)	353.5 (268.5)
	Median	428.5	411.0	159.0	129.0	273.0	257.0
	Min - Max	85 - 998	76 - 976	110 - 259	67 - 245	85 - 998	67 - 976
Week 2	n	28	28	10	10	38	38
	Mean (SD)	116.2 (96.8)	96.9 (99.6)	114.3 (51.4)	79.6 (71.4)	115.7 (86.5)	92.3 (92.4)
	Median	97.0	78.0	92.0	61.0	97.0	76.0
	Min - Max	52 - 587	2 - 572	60 - 212	-60 - 198	52 - 587	-60 - 572
Week 3	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	88.7 (26.4)	68.0 (28.0)	93.7 (35.1)	59.0 (39.5)	90.0 (28.5)	65.7 (31.0)
	Median	85.0	71.0	100.5	59.0	90.0	63.0
	Min - Max	36 - 168	-14 - 115	38 - 146	-18 - 101	36 - 168	-18 - 115
Week 4	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	81.6 (28.9)	60.9 (28.8)	89.3 (39.0)	54.6 (34.6)	83.5 (31.4)	59.3 (30.0)
	Median	72.0	57.0	85.0	58.0	78.0	57.0
	Min - Max	40 - 135	18 - 127	37 - 165	-4 - 120	37 - 165	-4 - 127
Week 5	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	76.0 (26.3)	55.5 (25.4)	73.4 (24.1)	38.7 (52.0)	75.4 (25.5)	51.2 (34.2)
	Median	68.0	53.0	71.5	47.5	68.0	52.0
	Min - Max	33 - 127	-7 - 113	45 - 109	-98 - 95	33 - 127	-98 - 113
Week 6	n	29	29	9	9	38	38
	Mean (SD)	71.0 (23.0)	50.3 (21.9)	82.2 (12.6)	45.2 (40.0)	73.7 (21.4)	49.1 (26.7)
	Median	67.0	49.0	79.0	53.0	75.5	50.5
	Min - Max	41 - 146	-4 - 86	60 - 104	-54 - 82	41 - 146	-54 - 86
Week 7	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	71.7 (23.9)	51.3 (25.1)	87.7 (42.6)	53.0 (41.6)	75.8 (30.0)	51.7 (29.6)
	Median	73.0	52.0	89.0	56.0	77.0	52.0
	Min - Max	18 - 131	-8 - 116	35 - 164	-9 - 119	18 - 164	-9 - 119
Week 8	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	79.6 (33.2)	59.3 (28.4)	80.1 (36.2)	45.4 (37.5)	79.7 (33.5)	55.8 (31.0)
	Median	74.5	53.5	76.0	48.5	76.0	52.5
	Min - Max	12 - 174	3 - 114	35 - 155	-28 - 110	12 - 174	-28 - 114
Week 10	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	79.1 (43.9)	58.8 (44.0)	87.4 (22.2)	52.7 (38.2)	81.2 (39.5)	57.3 (42.2)
	Median	74.0	47.0	87.5	63.0	78.5	51.0
	Min - Max	13 - 278	4 - 264	43 - 111	-39 - 89	13 - 278	-39 - 264
Week 12	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	68.8 (27.0)	48.5 (26.2)	86.2 (20.6)	51.5 (39.9)	73.2 (26.4)	49.3 (29.7)
	Median	65.5	45.5	90.5	64.5	75.0	48.5
	Min - Max	11 - 132	2 - 118	51 - 127	-52 - 84	11 - 132	-52 - 118

［5.3.5.2-1 Table 21 を引用］

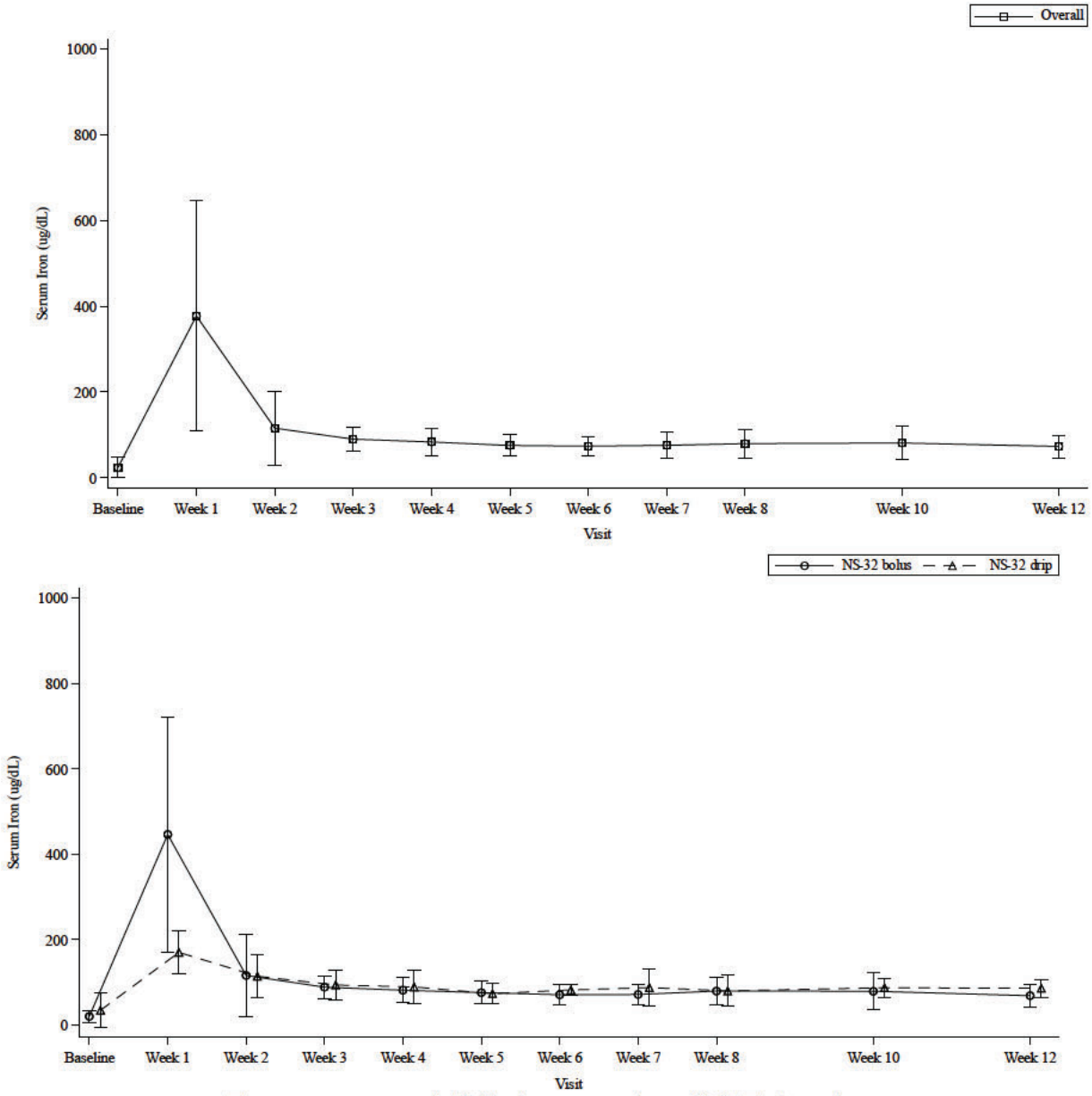


図 2.7.6.5.4.2-5 血清鉄（Mean±SD）の推移図（FAS）

NS-32 bolus：NS-32 静脈内ボーラス投与群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

［5.3.5.2-1 Figure 6 を引用］

（8） ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量

ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量の記述統計量を表 2.7.6.5.4.2-8 に、測定値の推移を図 2.7.6.5.4.2-6 に示す。

全体において、TIBC のベースラインからの変化量の平均値は Week 1 に最大［平均値（標準偏差）：145.1（204.5）μg/dL］となった。TIBC のベースラインからの変化量は静脈内ボーラス投与群で Week 1 に、点滴静注群でベースライン時に最大であったが、いずれの群も Week 2 以降の TIBC の平均値は、IDA の診断基準である 360 μg/dL を下回って維持した。

表 2.7.6.5.4.2-8 ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量（μg/dL）（FAS）

		NS-32 ボーラス (N=30)		NS-32 点滴静注 (N=10)		全体 (N=40)	
		測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	30		10		40	
	Mean (SD)	410.7 (49.1)		410.4 (47.1)		410.7 (48.0)	
	Median	393.5		420.5		399.0	
	Min - Max	342 - 564		316 - 464		316 - 564	
Week 1	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	611.1 (210.6)	200.4 (208.2)	389.6 (48.7)	-20.8 (27.5)	555.8 (207.3)	145.1 (204.5)
	Median	557.0	159.0	384.5	-23.5	456.5	31.5
	Min - Max	344 - 1022	-31 - 643	329 - 465	-74 - 15	329 - 1022	-74 - 643
Week 2	n	28	28	10	10	38	38
	Mean (SD)	336.2 (82.8)	-77.1 (86.8)	321.5 (50.0)	-88.9 (29.5)	332.3 (75.2)	-80.2 (75.8)
	Median	321.0	-86.0	311.0	-90.0	320.0	-87.5
	Min - Max	220 - 698	-149 - 331	255 - 433	-125 - -31	220 - 698	-149 - 331
Week 3	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	296.8 (35.6)	-116.3 (27.2)	282.7 (35.7)	-127.7 (38.8)	293.2 (35.7)	-119.3 (30.5)
	Median	288.0	-117.0	272.5	-118.0	288.0	-117.0
	Min - Max	245 - 401	-163 - -63	244 - 345	-192 - -61	244 - 401	-192 - -61
Week 4	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	283.9 (43.1)	-129.2 (28.1)	272.6 (35.9)	-137.8 (32.8)	281.0 (41.2)	-131.4 (29.1)
	Median	282.0	-128.0	269.5	-135.0	275.0	-131.0
	Min - Max	233 - 437	-191 - -75	223 - 333	-186 - -93	223 - 437	-191 - -75
Week 5	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	275.3 (38.3)	-133.8 (33.9)	263.1 (31.6)	-147.3 (37.6)	272.2 (36.7)	-137.2 (34.9)
	Median	280.0	-131.0	255.5	-151.5	272.0	-134.0
	Min - Max	204 - 378	-198 - -49	235 - 321	-211 - -81	204 - 378	-211 - -49
Week 6	n	29	29	9	9	38	38
	Mean (SD)	277.5 (47.7)	-130.8 (33.8)	261.2 (42.0)	-146.1 (39.6)	273.7 (46.4)	-134.4 (35.3)
	Median	276.0	-128.0	238.0	-135.0	274.0	-130.5
	Min - Max	212 - 444	-201 - -64	221 - 331	-223 - -95	212 - 444	-223 - -64
Week 7	n	29	29	10	10	39	39
	Mean (SD)	280.4 (51.3)	-128.1 (36.1)	268.2 (38.1)	-142.2 (31.7)	277.3 (48.1)	-131.7 (35.2)
	Median	273.0	-130.0	259.0	-148.5	270.0	-130.0
	Min - Max	190 - 399	-205 - -57	207 - 336	-210 - -99	190 - 399	-210 - -57
Week 8	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	285.7 (46.0)	-125.0 (37.4)	265.0 (44.9)	-145.4 (47.1)	280.6 (46.0)	-130.1 (40.4)
	Median	276.0	-126.5	252.5	-150.5	273.0	-129.0
	Min - Max	221 - 415	-202 - -43	203 - 345	-218 - -87	203 - 415	-218 - -43
Week 10	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	294.9 (49.8)	-115.8 (50.5)	276.6 (44.1)	-133.8 (38.2)	290.4 (48.5)	-120.3 (47.9)
	Median	289.5	-117.5	277.5	-145.0	289.0	-120.5
	Min - Max	219 - 405	-202 - 63	220 - 363	-177 - -72	219 - 405	-202 - 63
Week 12	n	30	30	10	10	40	40
	Mean (SD)	299.8 (50.2)	-110.9 (53.8)	290.1 (48.2)	-120.3 (34.3)	297.4 (49.3)	-113.3 (49.4)
	Median	298.5	-117.0	290.0	-127.0	298.5	-120.0
	Min - Max	224 - 421	-218 - 26	227 - 374	-165 - -61	224 - 421	-218 - 26

［5.3.5.2-1 Table 22 を引用］

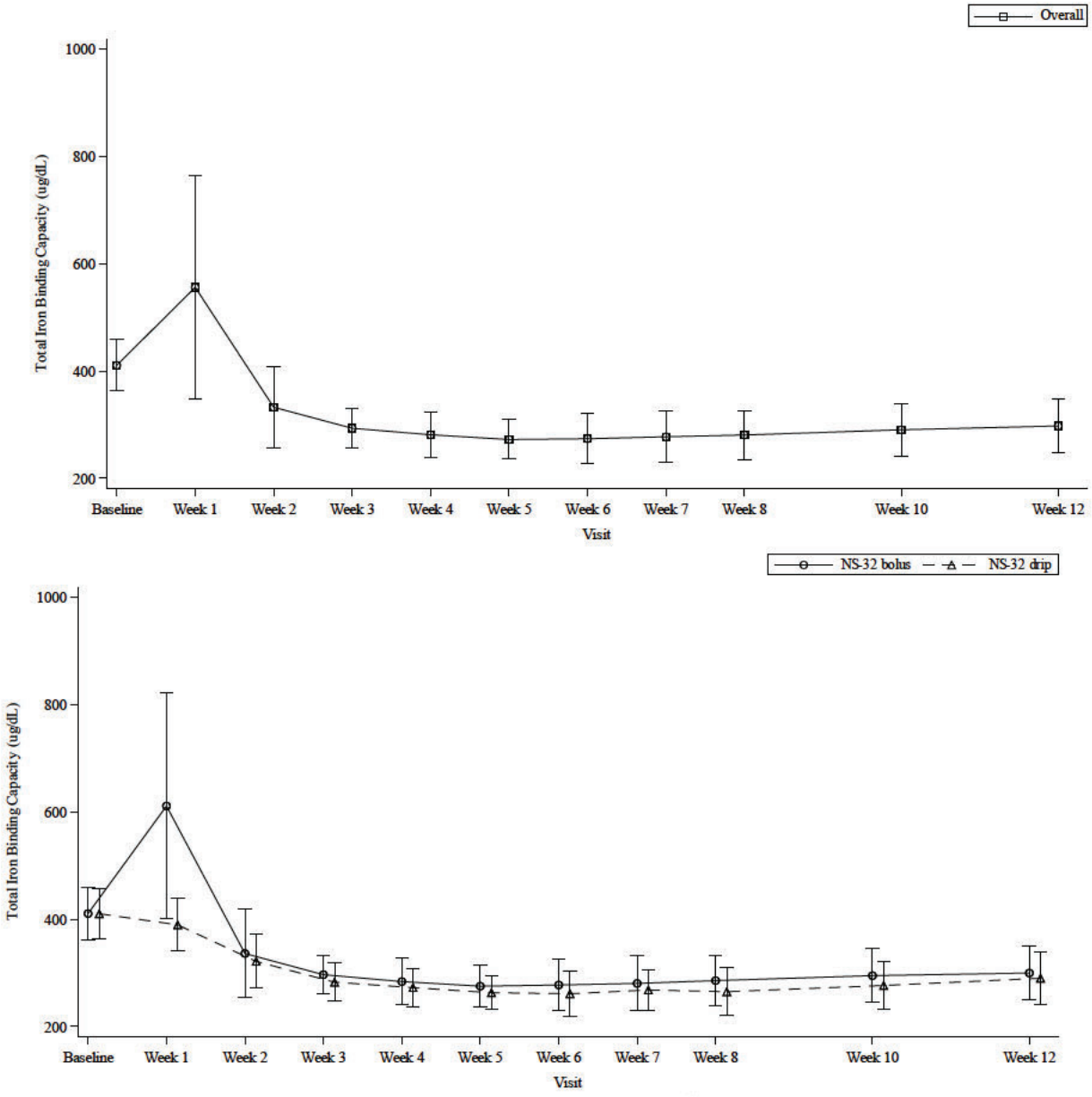


図 2.7.6.5.4.2-6 TIBC（Mean±SD）の推移図（FAS）

NS-32 bolus：NS-32 静脈内ボーラス投与群、NS-32 drip：NS-32 点滴静注群

［5.3.5.2-1 Figure 7 を引用］

（9） 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合

総鉄投与量を達成した被験者の割合を表 2.7.6.5.4.2-9 に示す。

全体において、総鉄投与量を達成した被験者の割合は 97.5%（39/40 例）［静脈内ボーラス投与群：100.0%（30/30 例）、点滴静注群：90.0%（9/10 例）］であった。

表 2.7.6.5.4.2-9 治療期に総鉄投与量を達成した被験者の割合の群間比較（FAS）

	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
治療期[a]に総鉄投与量を達成した例数	30 (100.0)	9 (90.0)	39 (97.5)

a：投与翌日（Day 2）から 91 日目（Day 91）

［5.3.5.2-1 Table 23 を引用］

2.7.6.5.5 安全性評価項目

2.7.6.5.5.1 被験薬の投与量

安全性解析対象集団における実総鉄投与量及び服薬遵守率を表 2.7.6.5.5.1-1 に、サブグループ別の投与量を表 2.7.6.5.5.1-2 に示す。

全体において、実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は 1253.3（346.6）mg であり、服薬遵守率の平均値（標準偏差）は 99.17（5.27）%であった。

静脈内ボーラス投与群では、実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は 1237.7（350.2）mg であり、服薬遵守率の平均値（標準偏差）は 100.00（0.00）%であった。

点滴静注群では、実総鉄投与量の平均値（標準偏差）は 1300.0（349.6）mg であり、服薬遵守率の平均値（標準偏差）は 96.67（10.54）%であった。

サブグループ別では、点滴静注群において「ヘモグロビン<10 g/dL かつ体重 50～<70 kg、又はヘモグロビン≧10 g/dL かつ体重≧70 kg」の被験者 1 例が、治験薬投与中止のため計画総鉄投与量を達成できなかった。

表 2.7.6.5.5.1-1 実総鉄投与量及び服薬遵守率（安全性解析対象集団）

		NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
実総鉄投与量（mg）	n	30	10	40
	Mean (SD)	1237.7 (350.2)	1300.0 (349.6)	1253.3 (346.6)
	Median	1040.0	1250.0	1040.0
	Min – Max	680 - 2000	1000 - 2000	680 - 2000
服薬遵守率（%）	n	30	10	40
	Mean (SD)	100.00 (0.00)	96.67 (10.54)	99.17 (5.27)
	Median	100.00	100.00	100.00
	Min - Max	100.0 - 100.0	66.7 - 100.0	66.7 - 100.0

実総鉄投与量＝投与した鉄の合計
服薬遵守率（%）＝100×実総鉄投与量／計画総鉄投与量

［5.3.5.2-1 Table 24 を引用］

表 2.7.6.5.5.1-2 サブグループ別投与量（安全性解析対象集団）

	合計	サブグループ				
		体重<40	Hb≧10 かつ 体重 40～<50	Hb<10 かつ 体重 40～<50、又は Hb≧10 かつ体重 50～<70	Hb<10 かつ 体重 50～<70、又は Hb≧10 かつ 体重≧70	Hb<10 かつ 体重≧70
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
NS-32 静脈内ボーラス	(N=30)	(N=3)	(N=2)	(N=11)	(N=12)	(N=2)
カテゴリ別患者数						
計画総鉄投与量						
750 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	11 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
その他	3 (10.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
実総鉄投与量						
750 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	11 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
その他	3 (10.0)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
用量別患者数						
<1000 mg	4 (13.3)	2 (66.7)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000～<1500 mg	12 (40.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	11 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500～<2000 mg	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (100.0)	0 (0.0)
≧2000 mg	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
NS-32 点滴静注	(N=10)	(N=0)	(N=0)	(N=4)	(N=5)	(N=1)
カテゴリ別患者数						
計画総鉄投与量						
750 mg	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	4 (40.0)	-	-	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	5 (50.0)	-	-	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	1 (10.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
その他	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
実総鉄投与量						
750 mg	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	5 (50.0)	-	-	4 (100.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
1500 mg	4 (40.0)	-	-	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)
2000 mg	1 (10.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
その他	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
用量別患者数						
<1000 mg	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000～<1500 mg	5 (50.0)	-	-	4 (100.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
1500～<2000 mg	4 (40.0)	-	-	0 (0.0)	4 (80.0)	0 (0.0)
≧2000 mg	1 (10.0)	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

表 2.7.6.5.5.1-2 サブグループ別投与量（安全性解析対象集団）（続き）

	合計	サブグループ				
		体重<40	Hb≧10 かつ 体重 40～<50	Hb<10 かつ 体重 40～<50、又は Hb≧10 かつ体重 50～<70	Hb<10 かつ 体重 50～<70、又は Hb≧10 かつ 体重≧70	Hb<10 かつ 体重≧70
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
NS-32 全体	(N=40)	(N=3)	(N=2)	(N=15)	(N=17)	(N=3)
カテゴリ別患者数						
計画総鉄投与量						
750 mg	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	15 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	17 (42.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
その他	3 (7.5)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
実総鉄投与量						
750 mg	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000 mg	16 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (100.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
1500 mg	16 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (94.1)	0 (0.0)
2000 mg	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
その他	3 (7.5)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
用量別患者数						
<1000 mg	4 (10.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000～<1500 mg	17 (42.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	15 (100.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
1500～<2000 mg	16 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (94.1)	0 (0.0)
≧2000 mg	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)

Hb：1 次登録時（V0）のヘモグロビン濃度（g/dL）、体重：ベースライン時の体重（kg）
実総鉄投与量＝投与した鉄の合計
投与量のカテゴリ分類（750 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合は「その他」に分類した。

［5.3.5.2-1 Table 24 を改変］

2.7.6.5.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.5.5.2-1 に示す。

有害事象の発現率は全体で 60.0%（24/40 例）であり、静脈内ボーラス投与群は 60.0%（18/30 例）、点滴静注群は 60.0%（6/10 例）であった。副作用の発現率は全体で 30.0%（12/40 例）であり、静脈内ボーラス投与群は 30.0%（9/30 例）、点滴静注群は 30.0%（3/10 例）であった。

全体における程度別有害事象発現率は、軽度が 47.5%（19/40 例）［静脈内ボーラス投与群：43.3%（13/30 例）、点滴静注群：60.0%（6/10 例）］、中等度が 10.0%（4/40 例）［各 13.3%（4/30 例）、0.0%（0/10 例）］、高度が 2.5%（1/40 例）［各 3.3%（1/30 例）、0.0%（0/10 例）］であった。

重篤な有害事象は全体で 7.5%（3/40 例）［静脈内ボーラス投与群：10.0%（3/30 例）］で発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は全体で 2.5%（1/40 例）であり、点滴静注群で発現した。

また、休薬に至った有害事象は全体で 2.5%（1/40 例）であり、静脈内ボーラス投与群で発現した。

表 2.7.6.5.5.2-1　有害事象の要約

投与群		NS-32 ボーラス	NS-32 点滴静注	全体
安全性解析対象例数		30	10	40
有害事象発現例数（%）	有害事象	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)
	副作用	9 (30.0)	3 (30.0)	12 (30.0)
程度別有害事象発現例数（%）	軽度	13 (43.3)	6 (60.0)	19 (47.5)
	中等度	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (10.0)
	高度	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
死亡に至った有害事象発現例数（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	有害事象	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象の発現例数（%）	有害事象	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)
	副作用	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)
休薬に至った有害事象の発現例数（%）	有害事象	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
	副作用	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)

投与開始後から Visit 8 終了時までに発現（又は悪化）した事象を有害事象とした。
因果関係は、「関連なし」、「関連あり」で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.2-1 Table 26 を引用］

（2）　有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.5.5.2-2 に示す。因果関係は、「関連なし」及び「関連あり」で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

全体における有害事象の発現率は 60.0%（24/40 例）［静脈内ボーラス投与群：60.0%（18/30 例）、点滴静注群：60.0%（6/10 例）］であり、副作用の発現率は 30.0%（12/40 例）［静脈内ボーラス投与群：30.0%（9/30 例）、点滴静注群：30.0%（3/10 例）］であった。

全体で発現率 5%以上の有害事象は、上咽頭炎が 17.5%（7/40 例）［静脈内ボーラス投与群：23.3%（7/30 例）、点滴静注群 0.0%（0/10 例）］、低リン酸血症が 10%（4/40 例）［各 10.0%（3/30 例）、10.0%（1/10 例）］、発熱が 7.5%（3/40 例）［各 10.0%（3/30 例）、0.0%（0/10 例）］、蕁麻疹が 7.5%（3/40 例）［各 3.3%（1/30 例）、20.0%（2/10 例）］、下痢、膀胱炎、頭痛が各 5%（2/40 例）［各 6.7%（2/30 例）、0.0%（0/10 例）］及び高血圧が 5%（2/40 例）［各 0.0%（0/30 例）、20.0%（2/10 例）］であった。このうち、全体で発現率 5%以上の副作用は、低リン酸血症 10.0%（4/40 例）、蕁麻疹 7.5%（3/40 例）、発熱 5.0%（2/40 例）であった。

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象			副作用		
	NS-32 ボーラス （N=30）	NS-32 点滴静注 （N=10）	全体 （N=40）	NS-32 ボーラス （N=30）	NS-32 点滴静注 （N=10）	全体 （N=40）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)	9 (30.0)	3 (30.0)	12 (30.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
動悸	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
眼障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (23.3)	0 (0.0)	7 (17.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
下痢	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
根尖肉芽腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性腸憩室	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (10.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
発熱	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)
倦怠感	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
肝胆道系障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (30.0)	0 (0.0)	9 (22.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	7 (23.3)	0 (0.0)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝線維化マーカー上昇	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (10.0)	2 (20.0)	5 (12.5)	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)
低リン酸血症	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)	3 (10.0)	1 (10.0)	4 (10.0)
糖尿病	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）（続き）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象			副作用		
	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)	NS-32 ボーラス (N=30)	NS-32 点滴静注 (N=10)	全体 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	18 (60.0)	6 (60.0)	24 (60.0)	9 (30.0)	3 (30.0)	12 (30.0)
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）	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
頭痛	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
精神障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適応障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.7)	3 (30.0)	5 (12.5)	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
蕁麻疹	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
血管障害	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

［5.3.5.2-1 Table 27 を引用］

程度別では、軽度の有害事象は 47.5%（19/40 例）［静脈内ボーラス投与群 : 43.3%（13/30 例）、点滴静注群 : 60.0%（6/10 例）］、中等度の有害事象は 10%（4/40 例）［静脈内ボーラス投与群 : 13.3%（4/30 例）］、高度の有害事象は 2.5%（1/40 例）［静脈内ボーラス投与群 : 3.3%（1/30 例）］で発現し、有害事象の多くは軽度であった。

中等度の有害事象の内訳はイレウス、発熱、胃癌、前立腺炎が各 2.5%（1/40 例）［静脈内ボーラス投与群 : 3.3%（1/30 例）］であった。

高度の有害事象の内訳は出血性腸憩室が 2.5%（1/40 例）［静脈内ボーラス投与群 : 3.3%（1/30 例）］であった。

全体で発現率 5%以上の有害事象について、初回発現時期別の発現率を表 2.7.6.5.5.2-3 に示す。

有害事象発現率は、Week 1 で 30.0%（12/40 例）、Week 2 で 12.5%（5/40 例）、Week 4 で 27.5%（11/40 例）、Week 8 で 30.0%（12/40 例）であった。

低リン酸血症は全て 2～4 週以内に、蕁麻疹は投与後～2 週以内に、発熱は投与後～1 週以内に報告された。それ以外の有害事象については、NS-32 の投与と有害事象の初回発現時期に一定の傾向は見られなかった。

表 2.7.6.5.5.2-3　初回発現時期別の有害事象一覧表（全体で発現率 5%以上の有害事象）

発現時期	合計	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8
時期別評価例数	40	40	40	40	40
有害事象名（PT）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全発現例数	24 (60.0)	12 (30.0)	5 (12.5)	11 (27.5)	12 (30.0)
上咽頭炎	7 (17.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	4 (10.0)
膀胱炎	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (5.0)
低リン酸血症	4 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	0 (0.0)
発熱	3 (7.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (5.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
高血圧	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT
Week 1：≦1 週、Week 2：1 週～≦2 週、Week 4：2 週～≦4 週、Week 8：4 週～≦8 週

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-13 を引用］

NS-32 群におけるサブグループ別の有害事象発現率の一覧を表 2.7.6.5.5.2-4 に示す。

ベースライン時のヘモグロビン濃度別での有害事象発現率は、8 g/dL 未満で 66.7%（2/3 例）、8～10 g/dL 未満で 62.5%（15/24 例）、及び 10 g/dL 以上で 53.8%（7/13 例）であった。

IDA の原因疾患別では、IBD で 63.2%（12/19 例）、消化性潰瘍で 63.6%（7/11 例）、その他で 50.0%（5/10 例）であった。

ベースライン時の体重別では、40 kg 未満で 100.0%（3/3 例）、40～50 kg 未満で 77.8%（7/9 例）、50～70 kg 未満で 47.8%（11/23 例）、70 kg 以上で 60.0%（3/5 例）であった。

男性で 42.1%（8/19 例）、女性で 76.2%（16/21 例）であり、女性の方が高かった。また、同意取得時の年齢別での有害事象発現率は、65 歳未満で 70.8%（17/24 例）、65 歳以上で 43.8%（7/16 例）であり、65 歳未満の被験者の方が高かった。

実総鉄投与量別では、1000 mg 未満で 100.0%（4/4 例）、1000～1500 mg 未満で 58.8%（10/17 例）、1500～2000 mg 未満で 50.0%（8/16 例）、2000 mg 以上で 66.7%（2/3 例）であった。

表 2.7.6.5.5.2-4　サブグループ別有害事象発現率一覧

	有害事象			副作用		
	NS-32 ボーラス	NS-32 点滴静注	全体	NS-32 ボーラス	NS-32 点滴静注	全体
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
ベースライン時のヘモグロビン濃度						
8 g/dL 未満	1/2 (50.0)	1/1 (100.0)	2/3 (66.7)	1/2 (50.0)	1/1 (100.0)	2/3 (66.7)
8～10 g/dL 未満	11/18 (61.1)	4/6 (66.7)	15/24 (62.5)	7/18 (38.9)	1/6 (16.7)	8/24 (33.3)
10 g/dL 以上	6/10 (60.0)	1/3 (33.3)	7/13 (53.8)	1/10 (10.0)	1/3 (33.3)	2/13(15.4)
IDA の原因疾患別						
IBD	9/15 (60.0)	3/4 (75.0)	12/19 (63.2)	5/15 (33.3)	2/4 (50.0)	7/19 (36.8)
消化性潰瘍	5/8 (62.5)	2/3 (66.7)	7/11 (63.6)	1/8 (12.5)	1/3 (33.3)	2/11 (18.2)
その他	4/7 (57.1)	1/3 (33.3)	5/10 (50.0)	3/7 (42.9)	0/3 (0.0)	3/10 (30.0)
ベースライン時の体重						
40 kg 未満	3/3 (100.0)	-	3/3 (100.0)	1/3 (33.3)	-	1/3 (33.3)
40～50 kg 未満	5/7 (71.4)	2/2 (100.0)	7/9 (77.8)	4/7 (57.1)	1/2 (50.0)	5/9 (55.6)
50～70 kg 未満	9/17 (52.9)	2/6 (33.3)	11/23 (47.8)	3/17 (17.6)	1/6 (16.7)	4/23 (17.4)
70 kg 以上	1/3 (33.3)	2/2 (100.0)	3/5 (60.0)	1/3 (33.3)	1/2 (50.0)	2/5 (40.0)
性別						
男	6/14 (42.9)	2/5 (40.0)	8/19 (42.1)	3/14 (21.4)	1/5 (20.0)	4/19 (21.1)
女	12/16 (75.0)	4/5 (80.0)	16/21 (76.2)	6/16 (37.5)	2/5 (40.0)	8/21 (38.1)
同意取得時の年齢						
65 歳未満	13/19 (68.4)	4/5 (80.0)	17/24 (70.8)	6/19 (31.6)	3/5 (60.0)	9/24 (37.5)
65 歳以上	5/11 (45.5)	2/5 (40.0)	7/16 (43.8)	3/11 (27.3)	0/5 (0.0)	3/16 (18.8)
実総鉄投与量						
1000 mg 未満	4/4 (100.0)	-	4/4 (100.0)	1/4 (25.0)	-	1/4 (25.0)
1000～1500 mg 未満	7/12 (58.3)	3/5 (60.0)	10/17 (58.8)	4/12 (33.3)	2/5 (40.0)	6/17 (35.3)
1500～2000 mg 未満	6/12 (50.0)	2/4 (50.0)	8/16 (50.0)	3/12 (25.0)	1/4 (25.0)	4/16 (25.0)
2000 mg 以上	1/2 (50.0)	1/1 (100.0)	2/3 (66.7)	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)	1/3 (33.3)

［5.3.5.2-1 Table 14.3.1-14～Table 14.3.1-25 を改変］

2.7.6.5.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡に至った有害事象

試験期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2）　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5.5.3-1 に示す。

重篤な有害事象の発現率は全体で 7.5%（3/40 例）［静脈内ボーラス投与群：10.0%（3/30 例）］であり、出血性腸憩室、胃癌、イレウスが各 2.5%（1/40 例）認められた。また、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.5.5.3-1 重篤な有害事象一覧

投与群	被験者ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	発現時投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32ボーラス投与	[redacted]	4[redacted] 男	1000 / 1000	1000	出血性腸憩室	26	60	関連なし	高度	重篤	-	回復
	[redacted]	5[redacted] 女	1500 / 1500	1500	胃癌	48	38	関連なし	中等度	重篤	-	未回復
	[redacted]	5[redacted] 男	1500 / 1500	1500	イレウス	12	76	関連なし	中等度	重篤	-	軽快

a：被験者識別コードの「NS32P302-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）／計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累計投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-1、Listing 16.2.5-1 を改変］

重篤な有害事象の詳細を以下に記載する。

【NS-32　NS32P302-[redacted]-[redacted]　出血性腸憩室】

投与群	年齢[a] 性別	総鉄投与量[b]	発現時投与量[c]	有害事象[d]	発現日[e]	持続期間[f]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[h]	転帰
NS-32 ボーラス投与	4[redacted] 男	1000 / 1000	1000	出血性腸憩室	26	60	関連なし	高度	重篤	-	回復

既往歴	胃食道逆流性疾患
合併症	腸憩室
併用薬[g]	なし
重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与 5 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与し、NS-32 の投与が完了 26 日目 下血が 2 回あり 27 日目 下血のため、入院となり、大腸内視鏡検査を実施するも出血源を特定できず。絶食にて経過観察となり、ソルデム 3 輸液を点滴投与 28 日目 カルバゾクロム硫酸ナトリウム、トラネキサム酸、ソリューゲン F 注を点滴投与。下血なく、経過。また、ソルデム 3A は 31 日目まで点滴投与 29 日目 下血が確認され、大腸内視鏡検査を実施するも血便は確認できなかったため、下血は残便によるものと判断。エレンタール配合内用剤を経口にて、カルバゾクロム硫酸ナトリウム、トラネキサム酸を点滴静注にて 31 日目まで投与 31 日目 採血より貧血の進行は確認できず。また血便もなし 33 日目 軽快にて退院 70 日目 下血が数回あり、再度入院。出血源である憩室に対し、内視鏡止血術を実施。ソルデム 3 を点滴投与。カルバゾクロム硫酸ナトリウム、トラネキサム酸及びソリューゲン F 注を 74 日目まで点滴投与 71 日目 ソルデム 3 を 73 日目まで点滴投与 74 日目 ソルデム 3 を点滴投与 76 日目 軽快にて、退院 85 日目 再診にて回復と判断
治験担当医師の見解	治験薬の因果関係について、過去にも発症しているため、因果関係を否定できると判断した。重篤性については、入院治療を必要とするため、重篤と判断した。

a：同意取得時の年齢
b：実総鉄投与量（mg）／計画総鉄投与量（mg）
c：有害事象発現時の累計投与量（mg）
d：MedDRA/J ver.22.0 PT
e：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
f：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
g：有害事象発現までに使用されていた薬剤
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.2-1 14.3.3 を引用］

【NS-32　NS32P302-[redacted]　胃癌】

投与群	年齢[a] 性別	総鉄投与量[b]	発現時投与量[c]	有害事象[d]	発現日[e]	持続期間[f]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[h]	転帰
NS-32 ボーラス投与	5[redacted] 女	1500 / 1500	1500	上咽頭炎	37	7	関連なし	軽度	非重篤	-	回復
			1500	胃癌	48	38	関連なし	中等度	重篤	-	未回復

既往歴	卵巣摘除術
合併症	潰瘍、ダニアレルギー、ヘリコバクター感染、卵巣良性腫瘍、頭痛、うつ病
併用薬[g]	エソメプラゾールマグネシウム、オロパタジン塩酸塩、エチゾラム、コフト顆粒
重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与 4 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与 8 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与し、NS-32 の投与が完了 48 日目 内視鏡検査にて胃癌の異常所見を確認（ステージ：0-III 型、大きさ：2～3 cm） 85 日目 最終観察日までに胃癌は、回復に至らなったため、追跡調査を実施 117 日目 胃の検査のため来院した際、黒色便が確認され、また、倦怠感が強く歩行時に護送が必要であった。血液検査ではヘモグロビン値 9.6 g/dL、赤血球数 326 x10^4/μL であり、入院。内視鏡検査にて、出血癌性潰瘍より露出血管が認められたため、内視鏡的止血術を実施。フェジン静注を点滴投与 118 日目 心臓超音波検査にて、心機能異常は見られず。胸腹部 CT にて、胃の小弯部に 15 mm のリンパ性腫大の疑い 120 日目 退院し、貧血治療は経口鉄剤にて継続 130 日目 胃癌に対する手術を実施 140 日目 病理学的検査より、リンパ節転移のない初期癌と判断 143 日目 胃癌は回復し、退院
治験担当医師の見解	胃癌は 0-III 型で深達度もあり、大きさも 2～3 cm であったことより、治験薬投与前から存在していたと推定されるため、治験薬との因果関係はないと判断する。

a：同意取得時の年齢
b：実総鉄投与量（mg）／計画総鉄投与量（mg）
c：有害事象発現時の累計投与量（mg）
d：MedDRA/J ver.22.0 PT
e：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
f：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
g：有害事象発現までに使用されていた薬剤
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.2-1 14.3.3 を引用］

【NS-32　NS32P302-[redacted]　イレウス】

投与群	年齢[a] 性別	総鉄投与量[b]	発現時投与量[c]	有害事象[d]	発現日[e]	持続期間[f]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与[h]	転帰
NS-32 ボーラス投与	5[redacted] 男	1500 / 1500	500	動悸	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
			1500	イレウス	12	76	関連なし	中等度	重篤	-	軽快

既往歴	結腸瘻造設、人工肛門再建術、小腸狭窄部拡張術、狭窄部切除、盲腸部切除、低位前方切除、イレウスの手術、イレウス管の挿入
合併症	クローン病、胃ポリープ、胃食道逆流性疾患、脱水、頭痛
併用薬[g]	ビオスリー、ベリチーム、ジメチコン、メサラジン、エレンタール、パレプラス、イルソグラジンマレイン酸塩、ラベプラゾールナトリウム
重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	1 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与 3 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与 8 日目 NS-32 を 500 mg 静脈内ボーラス投与し、NS-32 の投与が完了 11 日目 胃食道逆流性疾患の治療のためイルソグラジンマレイン酸塩およびラベプラゾールナトリウムの投与中止 12 日目 他院で、CT 検査にてイレウスおよび狭窄が確認されたため、入院。イレウス管挿入のため、リドカイン、リドカイン塩酸塩およびナファゾリンマレイン酸塩を経鼻にて、ミタゾラムを点滴にて投与。イレウス治療のため、ラクテック注およびパラセタモールを点滴投与。CT 検査中、アミドトリゾ酸およびイオパミドールをそれぞれイレウス管および点滴にて投与 また、IBD の治療のため服用していたビオスリー、ベリチーム、ジメチコン、メサラジンおよびエレンタールは中止 13 日目 イレウスの治療のため、パラセタモールおよびラクテック注を点滴投与し、16 日目までソルデム 3A 輸液、ラクテック G 注、セファゾリンナトリウムおよびビタメジン注を点滴投与 15 日目 イレウス管の抜去 16 日目 IBD の治療のため、18 日目までビオスリー、ベリチーム、ジメチコンおよびメサラジンの、20 日目までエレンタールの投与を再開 20 日目 腹痛があり、点滴にてパラセタモールを投与し、絶飲食となる 21 日目 CT 検査にて狭窄を 2 つ確認。イレウス治療のため、24 日目までソルデム 3A 輸液、ラクテック G 注およびビタメジン注を点滴投与 25 日目 イレウス治療のため、25 日目までメトクロプラミド塩酸塩および 28 日目までビーフリードを点滴投与 27 日目 IBD の治療のため、66 日目までエレンタールの経口投与を再開 28 日目 IBD の治療のため、66 日目までメサラジンの経口投与を再開 30 日目 イレウス治療のため、ペンタゾシンを筋肉内注射 34 日目 IBD の治療のため、トアラセット錠を経口投与 36 日目 退院したことを確認

	37 日目 　イレウスは軽快 49 日目 　IBD の治療のため、51 日目までエンシュア・リキッドを経口投与 53 日目 　IBD の治療のため、66 日目までヘパリノイドを経皮吸収にて投与 66 日目 　腹痛で他院を受診し、イレウスのため入院。イレウス管を挿入し、イレウスの治療のため、筋肉内注射にてペンタゾシンを、71 日目まで点滴にてソルアセト F 輸液を投与 67 日目 　イレウス治療のため、パラセタモールを点滴投与し、71 日目までビーフリードを点滴投与 68 日目 　イレウス治療のため、69 日目までメトクロプラミドを点滴投与 70 日目 　イレウス管を抜去。71 日目までパラセタモールを点滴投与。IBD 治療のため、エレンタールの投与を再開 71 日目 　IBD 治療のため、メサラジンの経口投与を再開 72 日目 　他院を退院 87 日目 イレウスを軽快と判断
治験担当医師の見解	本事象は原疾患の増悪であり、治験薬が関係しているとは考え難く、因果関係はなしと判断。

a：同意取得時の年齢
b：実総鉄投与量（mg）／計画総鉄投与量（mg）
c：有害事象発現時の累計投与量（mg）
d：MedDRA/J ver.22.0 PT
e：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
f：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
g：有害事象発現までに使用されていた薬剤
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.2-1 14.3.3 を引用］

（3） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.5.5.3-2 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現率は全体で 2.5%（1/40 例）［点滴静注群：10.0%（1/10 例）］であり、蕁麻疹であった。また、本事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.5.5.3-2 投与中止に至った有害事象一覧

投与群	被験者 ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	発現時投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32 点滴静注	[redacted]	3[redacted] 女	1000 / 1500	1000	蕁麻疹	1	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復

a：被験者識別コードの「NS32P302-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）／計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累計投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況

［5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-3、Listing 16.2.5-1 を改変］

（4） 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.5.5.3-3 に示す。

休薬に至った有害事象の発現率は、全体で 2.5%（1/40 例）［静脈内ボーラス投与群：3.3%（1/30 例）］であり、蕁麻疹であった。本事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.5.5.3-3 休薬に至った有害事象一覧

投与群	被験者 ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	発現時投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32 ボーラス投与	[redacted]	8[redacted] 女	1080 / 1080	1000	蕁麻疹	8	15	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復

a：被験者識別コードの「NS32P302-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）／計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累計投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況

［5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-4、Listing 16.2.5-1 を改変］

（5） 過敏症に関連する有害事象

過敏症に関連する有害事象について、要約を表 2.7.6.5.5.3-4 に、発現率を表 2.7.6.5.5.3-5 に、一覧を表 2.7.6.5.5.3-6 に示す。

過敏症に関連する有害事象は過敏症／アレルギー反応に関連する SMQ に失神、無反応、意識消失、痙攣発作を加えた事象と定義した（該当 PT は、5.3.5.2-1 16.1.9 Statistical analysis plan Table 3 参照）。

過敏症に関連する有害事象の発現率は、全体で 10.0%（4/40 例）［静脈内ボーラス投与群：6.7%（2/30 例）、点滴静注群：20.0%（2/10 例）］であり、いずれの有害事象も Group C に分類された。

発現した過敏症に関連する有害事象の内訳は、静脈内ボーラス投与群で蕁麻疹、紅斑が各 3.3%（1/30 例）、点滴静注群で蕁麻疹が 20.0%（2/10 例）であった。過敏症に関連する有害事象はすべて軽度であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.5.5.3-4 過敏症に関連する有害事象発現率の要約

	NS-32 ボーラス（N=30）	NS-32 点滴静注（N=10）	全体（N=40）
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数			
過敏症に関連する有害事象	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
Group A に関連する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B に関連する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group C に関連する有害事象	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
Group D に関連する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group E に関連する有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症に関連する重篤又は高度な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B 及び Group C の合計	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
Group B 及び Group D の合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Group B、Group C 及び Group D の合計	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語
Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語
Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語
Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語
Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語

［5.3.5.2-1 Table 31 を引用］

表 2.7.6.5.5.3-5 過敏症に関連する有害事象発現率（安全性解析対象集団）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	NS-32 ボーラス（N=30）	NS-32 点滴静注（N=10）	全体（N=40）
	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.7)	2 (20.0)	4 (10.0)
蕁麻疹	1 (3.3)	2 (20.0)	3 (7.5)
紅斑	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.5)

［5.3.5.2-1 Table 32 を引用］

表 2.7.6.5.5.3-6 過敏症に関連する有害事象一覧

投与群	被験者ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	発現時投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32 ボーラス投与	■-■	3■ 女	1000 /1000	500	紅斑	1	5	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
	■-■	8■ 女	1080 /1080	1000	蕁麻疹	8	15	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
NS-32 点滴静注	■-■	3■ 女	1000 /1500	1000	蕁麻疹	1	1	関連あり	軽度	非重篤	中止	回復
	■-■	4■ 女	1000 /1000	952	蕁麻疹	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復

a：被験者識別コードの「NS32P302-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）／計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累計投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況

［5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-5、Listing 16.2.5-1 を改変］

2.7.6.5.5.4 臨床検査値

血液学的検査に関する臨床検査値の異常変動について、表 2.7.6.5.5.4-1 に示す。

リンパ球数の減少が全体で 17.5%（7/40 例）［静脈内ボーラス投与群：23.3%（7/30 例）］で確認されたが、臨床上問題となる異常は認められなかった。

表 2.7.6.5.5.4-1 臨床検査の異常変動発現率（血液学的検査）

項目	基準（Grade 2）	NS-32 ボーラス投与 N	NS-32 ボーラス投与 n (%)	NS-32 点滴静注 N	NS-32 点滴静注 n (%)	全体 N	全体 n (%)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	<10.0	30	1 (3.3)	10	0 (0.0)	40	1 (2.5)
	>ULN+2, >BL+2 If BL>ULN	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
白血球数 (/mm^3)	<3000	30	3 (10.0)	10	1 (10.0)	40	4 (10.0)
	>100000	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
好中球数 (/mm^3)	<1500	30	0 (0.0)	10	2 (20.0)	40	2 (5.0)
リンパ球数 (/mm^3)	<800	30	7 (23.3)	10	0 (0.0)	40	7 (17.5)
	>4000	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
血小板数 (/mm^3)	<75000	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)

ULN：基準値上限、BL：ベースライン
投与後最悪値が Grade 2 以上かつベースライン時の Grade より悪化した被験者割合

［5.3.5.2-1 Table 33 を引用］

生化学検査に関する臨床検査の異常変動について、表 2.7.6.5.5.4-2 に示す。

全体において、リンの異常変動が 72.5%（29/40 例）認められた。有害事象として、低リン酸血症が 10.0%（4/40 例）報告されており、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（表 2.7.6.5.5.2-2 参照）。

表 2.7.6.5.5.4-2 臨床検査の異常変動発現率（生化学検査）

項目	基準（Grade 2）	NS-32 ボーラス投与 N	NS-32 ボーラス投与 n (%)	NS-32 点滴静注 N	NS-32 点滴静注 n (%)	全体 N	全体 n (%)
アルブミン (g/dL)	<3	30	1 (3.3)	10	0 (0.0)	40	1 (2.5)
クレアチニン	>1.5×BL 又は>1.5×ULN	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
総ビリルビン	>1.5×ULN	30	1 (3.3)	10	0 (0.0)	40	1 (2.5)
AST	>3.0×ULN	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
ALT	>3.0×ULN	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
ALP	>2.5×ULN	30	1 (3.3)	10	0 (0.0)	40	1 (2.5)
γ-GTP	>2.5×ULN	30	1 (3.3)	10	1 (10.0)	40	2 (5.0)
血清アミラーゼ	>1.5×ULN	30	1 (3.3)	10	2 (20.0)	40	3 (7.5)
リパーゼ	>1.5×ULN	30	2 (6.7)	10	1 (10.0)	40	3 (7.5)
ナトリウム (mmol/L)	<130	30	1 (3.3)	10	0 (0.0)	40	1 (2.5)
	>150	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
カリウム (mmol/L)	>5.5	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
補正カルシウム (mg/dL)	<8.0	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
	>11.5	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)
リン (mg/dL)	<2.5	30	25 (83.3)	10	4 (40.0)	40	29 (72.5)

ULN：基準値上限、BL：ベースライン
投与後最悪値が Grade 2 以上かつベースライン時の Grade より悪化した被験者割合

［5.3.5.2-1 Table 34 を引用］

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

（1） バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数）の集計を表 2.7.6.5.5.5-1 に示す。

収縮期血圧の異常増加は、全体で 27.5%（11/40 例）［静脈内ボーラス投与群 : 26.7%（8/30 例）、点滴静注群 : 30.0%（3/10 例）］確認された。点滴静注群で有害事象として高血圧 2 例が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

心拍数の異常増加は、全体で 12.5%（5/40 例）［静脈内ボーラス投与群 : 13.3%（4/30 例）、点滴静注群 : 10.0%（1/10 例）］確認された。静脈内ボーラス投与群で有害事象として動悸 1 例が報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。

それ以外のバイタルサインの異常変動については、関連する有害事象は報告されておらず、臨床上問題となる異常ではないと考えられた。

表 2.7.6.5.5.5-1 バイタルサインの異常変動発現率

項目	基準	NS-32 ボーラス投与 N	NS-32 ボーラス投与 n (%)	NS-32 点滴静注 N	NS-32 点滴静注 n (%)	全体 N	全体 n (%)
収縮期血圧 (mmHg)	≧140 かつ≧BL+20	30	8 (26.7)	10	3 (30.0)	40	11 (27.5)
	<100 かつ≦BL-20	30	5 (16.7)	10	1 (10.0)	40	6 (15.0)
拡張期血圧 (mmHg)	≧90 かつ≧BL+20	30	5 (16.7)	10	2 (20.0)	40	7 (17.5)
心拍数 (bpm)	≧100 かつ≧BL+15	30	4 (13.3)	10	1 (10.0)	40	5 (12.5)
	<60 かつ≦BL-15	30	0 (0.0)	10	0 (0.0)	40	0 (0.0)

BL：ベースライン
2次登録日（V0）の投与約0～10分前の値をベースラインとする。

［5.3.5.2-1 Table 35 を引用］

（2） 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図において、ベースライン時点の判定は正常であったが、Week 8 時点で臨床上問題とならない異常と判断された被験者は 15.0%（6/40 例）［静脈内ボーラス投与群：10.0%（3/30 例）、点滴静注群：30.0%（3/10 例）］認められた。

2.7.6.5.6 結論

消化管障害に伴う IDA 患者を対象に、ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量を主要評価項目として解析した結果、いずれの投与群でも投与前後のヘモグロビン濃度において有意差が認められた（P<0.001、対応のある t 検定）。

安全性について、発現率 5%以上の副作用は低リン酸血症、蕁麻疹及び発熱であったが、いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、無処置又は対症療法により回復していることから、管理可能である。

以上より、消化管障害に伴う IDA 患者に対する NS-32 の有効性が認められ、安全性に問題ないことが示された。

2.7.6.6 国内第 III 相：分娩後出血に伴う IDA 患者対象のオープンラベル試験（NS32-P3-03）

資料番号：5.3.5.2-2（評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.6.1-1 に、試験デザインを図 2.7.6.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.6.1-1 試験方法

試験の標題：A Phase III, open-label study to evaluate NS-32 in subjects with iron deficiency anemia associated with postpartum hemorrhage
試験番号：NS32-P3-03
試験実施施設：国内 5 施設
試験期間： 2019 年 8 月 21 日（最初の被験者の同意取得日） 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者観察終了日）
開発のフェーズ：第 III 相
公表論文：なし
目的： 【主目的】 経口鉄剤に忍容性がない若しくは効果不十分又は急速な鉄補給を必要とする分娩後出血に伴う鉄欠乏性貧血（IDA）患者を対象に、NS-32投与における有効性及び安全性を検討する。 【副次目的】 以下の項目に関するNS-32の有効性及び安全性を検討 鉄剤投与に関連する血液学的パラメータ
試験デザイン：単群、非対照、オープンラベル試験
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時目標例数 20 例 投与例数 21 例 有効性解析対象例数 FAS 21 例 PPS 21 例 安全性解析対象例数 被験者 21 例 新生児 21 例 被験者数の設定根拠： 褥婦を対象とした本剤の海外第 III/IV 相試験 [7]のヘモグロビン濃度変化量［平均値（標準偏差）：3.6（1.4）g/dL］から被験者数 20 例、有意水準両側 5%とすると、対応のある t 検定による統計学的に有意な変化量の検出力は 99.9%以上となる。また、安全性については、14%の発現頻度の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出することができる。海外第 III/IV 相試験 [7]における副作用発現率は 13.3%（13/98 例）であり、20 例で副作用を検出できると考えた。これより、本剤投与の安全性及び有効性を取得するため 20 例集積することとした。
診断及び主要な組み入れ基準： 【対象】 分娩後出血に伴う IDA 患者 【選択基準】 下記基準を全て満たす患者 ＜1次登録日＞ (1) 文書により同意が得られた20歳以上の日本人女性 (2) 分娩予定日の年齢が40歳未満の患者

(3) 妊娠中に経口鉄剤に対する不耐容若しくは1ヵ月以上に及ぶ不応答[a]が認められた患者、又は分娩後に急速な鉄補給が必要となる可能性があると治験責任（分担）医師に判断された患者
(4) 妊娠36週0日から36週6日の患者
a:経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない場合

＜2次登録日＞
(1) 分娩後48時間までに本剤の投与が可能な患者
(2) 妊娠36週の血清フェリチン値が25.0 ng/mL未満の患者
(3) 分娩後24時間までの分娩に伴う出血量が500 mL以上の患者
(4) 分娩後24時間から48時間までのヘモグロビン濃度が10.0 g/dL未満の患者
(5) 1次登録日に経口鉄剤に対する不耐容若しくは1ヵ月以上に及ぶ不応答[a]が認められた患者、又は2次登録時に急速な鉄補給が必要であると治験責任（分担）医師に判断された患者
(6) 1次登録日の選択基準及び除外基準を考慮した上で、治験薬の有効性及び安全性を適切に評価できると責任（分担）医師に判断された患者
a:経口鉄剤の吸収不良又は経口鉄剤での治療効果が十分でない場合

【除外基準】
下記基準のいずれかに該当する患者
＜1 次登録日＞
(1) 多胎妊娠の患者
(2) 鉄欠乏以外の原因による貧血を有する患者（例：未治療のビタミンB_{12}欠乏症又は葉酸欠乏症による貧血、溶血性貧血等）
(3) 鉄過剰又は鉄利用障害を有する患者（例：血色素症、ヘモジデリン沈着症等）
(4) 過敏症を重症化させるリスクを有する患者（例：関節リウマチ、重症アトピー性皮膚炎、全身性肥満細胞症、重症喘息、重症湿疹、全身性エリテマトーデス、全身性炎症疾患、薬剤アレルギー等）
(5) 静注鉄剤又は治験薬のいずれかの成分に対するアレルギーの既往を有する患者
(6) 溶血、肝機能異常及び血小板減少が確認される（HELLP症候群）患者
(7) 輸血による治療が予定されている患者
(8) 1次登録日前8週間に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与又は輸血による治療を受けた患者
(9) 1次登録日前4週間に鉄剤の静脈内投与を受けた患者
(10)治験責任（分担）医師により、外科的治療（帝王切開を除く）が優先されると判断された患者
(11)1次登録日前8週間に治験薬の評価に影響を与える可能性のある外科療法を受けた患者
(12)1次登録日前12週間に他の治験に参加した患者
(13)治験責任（分担）医師により試験の完了を妨げる又は患者にとって治験参加が容認できない潜在的リスクがあると判断された患者（例：複数のアレルゲンに対するアレルギー歴、コントロール不良の高血圧、状態の安定していない虚血性心疾患、コントロール不良の糖尿病等）
(14)悪性腫瘍の既往歴・合併症を有する又は疑われる患者（ただし、既往があるが、同意取得前5年間に無治療で再発が認められない患者は参加可能とした）
(15)重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患又は精神疾患を有する患者
(16)妊娠初期の血液検査にて、B型肝炎抗原、C型肝炎抗体、HIV抗体、梅毒血清反応が陽性の患者
(17)妊婦に対する投与が警告、禁忌、原則禁忌又は慎重投与に指定されている医薬品（一般用医薬品を含む）を妊娠期間中に使用した患者
(18)薬物乱用又はアルコール依存症の既往歴・合併症を有する患者
(19)その他、治験責任（分担）医師により不適当と判断された患者

＜2 次登録日＞
(1) 活動性の急性又は慢性の感染症に罹患している患者（臨床症状又は体温：38.0度以上を参考に治験責任（分担）医師が判断する）
(2) 非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者（1次登録日に検査したアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の値が基準値上限の3倍超）
(3) 低リン血症のリスクを有する患者（1次登録日に検査した血清リン濃度が基準値未満）
(4) 1次登録日（同意取得日）に確認した選択基準及び除外基準の判定から変更のあった患者

治験薬：

治験薬	含量
NS-32 注 1000 mg	1 バイアル（10 mL）中に鉄を 1000 mg 含有する暗褐色の 10%コロイド注射液（鉄として 100 mg/mL）
NS-32 注 500 mg	1 バイアル（5 mL）中に鉄を 500 mg 含有する暗褐色の 10%コロイド注射液（鉄として 100 mg/mL）

用法・用量：
【投与量】
分娩後 24 時間以降 48 時間未満のヘモグロビン濃度及び妊娠前体重を用いて、以下の簡易早見表に基づき決定した被検者ごとの総鉄投与量*1 を投与した。
*1 本治験の治療期（8 週間）中に投与する鉄の総量

簡易早見表に基づく鉄としての総投与量（mg）

投与前ヘモグロビン濃度（g/dL）	体重 40 kg 未満	体重 40～50 kg 未満	体重 50～70 kg 未満	体重 70 kg 以上
10 未満	内田らの式*2	1000 mg	1500 mg	2000 mg

*2 内田らの式：［2.2×（16-治療前患者ヘモグロビン濃度（g/dL））+10］×体重（kg)
（算出された総鉄投与量の 1 の位を四捨五入）

【投与方法】
初回投与は点滴静注とし、分娩後 48 時間までに妊娠前体重 50 kg 以上の被験者には、1 日 1 回 1000 mg を投与した。妊娠前体重 50 kg 未満の被験者には、体重 1 kg あたり 20 mg より算出される投与量（20 mg/kg）が簡易早見表による総鉄投与量を下回るときは 20 mg/kg を、上回るときは簡易早見表による総鉄投与量の全量を投与した。総鉄投与量の残りは初回投与の 7 日後（Day8）に投与し、残りの投与量が 500 mg 以下の場合には静脈内ボーラス投与、500 mg 超の場合は点滴静注とした。
点滴静注は 15 分以上、静脈内ボーラス投与は 2 分以上かけて行った（投与速度は最大 250 mg/分）。

治験期間：観察期：約 5 週間（妊娠 40 週で出産の場合）、治療期：8 週間

前治療及び併用療法：
【併用禁止薬】
治験期間中は、以下の医薬品の併用を禁止した。これらの薬剤による治療が必要な場合は、原則として治験薬の投与を中止した。
(1) 治験薬以外の鉄剤（市販のサプリメントを含む）
(2) ESA
(3) 鉄キレート剤
(4) 本剤以外の治験薬

【併用制限薬】

分娩後から V6（Day 57）又は中止時までの期間は、授乳を避けさせること又は授乳しないことが望ましいと添付文書に記載されている医薬品の使用を禁止した。なお、以下に該当する場合は、この限りではない。

(1) 被験者が新生児に乳汁を摂取させない場合
(2) 治療上の有益性が被験者及び乳汁を摂取予定の新生児に及ぼす危険性を上回り、かつ本剤の有効性及び安全性を適切に評価可能と治験責任（分担）医師が判断する医薬品（参考：国立研究開発法人 国立成育医療研究センター「授乳中に安全に使用できると考えられる薬」のリスト）を使用する場合

【併用禁止療法】
治験期間中は、以下の療法の併用を禁止した。これらの療法が必要な場合（もしくは併用療法を必要とする治療を行う場合）は、原則として治験を中止した。

(1) 輸血
(2) 手術（帝王切開を除く）

評価項目：
(1) 有効性評価項目
主要評価項目
ベースライン*から初回投与後 8 週間までのヘモグロビン濃度の最大変化量
副次評価項目
1) ベースライン*からヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間
2) ベースライン*のヘモグロビン濃度から2.0 g/dL以上改善した被験者の割合
3) ベースライン*から各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量
4) ベースライン*から各測定時点までの血清フェリチン値の変化量
5) ベースライン*から各測定時点までのトランスフェリン飽和度（TSAT）の変化量
6) ベースライン*から各測定時点までの血清鉄の変化量
7) ベースライン*から各測定時点までの総鉄結合能（TIBC）の変化量
8) 総鉄投与量を達成した割合
9) 初回投与後のエディンバラ産後うつ病自己調査票（EPDS）の合計点が9以上の割合
*ベースライン：分娩後 24~48 時間

(2) 安全性評価項目
1) 有害事象・副作用
2) 血圧・脈拍数
3) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
4) 標準12誘導心電図
5) 乳汁中鉄濃度
6) 新生児の有害事象、副作用（被験者の乳汁摂取開始から1ヵ月児まで）

統計手法：
(1) 解析対象集団
有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。ただし、参考までに主要評価項目のみ PPS についても検討した。
有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）：
対象外疾患の症例、有効性に関して解析すべきデータがない症例、治験薬が未投与であることが明らかな症例及び GCP 違反例を除いた集団
治験実施計画書適合集団（PPS）：
FAS 除外例、不適格例及び処置違反・処置不遵守例（併用薬違反、用法・用量違反、処置不遵守、評価データの時期のズレ・欠損）を除いた集団
安全性解析対象集団：
初回来院以降一度も来院せず安全性に関して解析すべきデータがない症例、治験薬が未投与であることが明らかな症例、及び GCP 違反例を除いた集団

(2) 有効性評価項目

1) 主要評価項目：

ベースラインから初回投与後 8 週間までのヘモグロビン濃度の最大変化量

ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量について、記述統計量及び両側 95%信頼区間を求めた。また、投与前後の比較として対応のある t 検定を行った。

2) 副次評価項目

1. ベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間

ヘモグロビン濃度の変化量が最大となった時点をイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線の推定を行った。

2. ベースラインのヘモグロビン濃度から 2.0 g/dL 以上改善した被験者の割合

各測定時点の割合、いずれかの時点で閾値に達した割合を算出した。

3. ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量
4. ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量
5. ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量
6. ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量
7. ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量

3.～7.は、各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量に対して、記述統計量を求めた。また、測定値の推移図を示した。

8. 総鉄投与量を達成した割合

割合を算出した。

9. 初回投与後の EPDS の合計点が 9 以上の割合

各測定時点の割合、いずれかの時点で閾値に達した割合を算出した。

3) 欠測値及び外れ値の取扱い

欠測値の補完は行わなかった。

4) 共変量による調整

共変量による調整は行わなかった。

(3) 安全性評価項目

有害事象・副作用は MedDRA の PT 及び SOC 別に集計した。なお、有害事象については「被験者／新生児／被験者又は新生児」の分類で集計を行った。

1) 有害事象・副作用発現率について算出した。
2) 有害事象の因果関係別、程度別、発現時期別集計を表示した。
3) 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について表示した。
4) 過敏症症状の有無を、投与終了後少なくとも 30 分間観察し、発現例数と発現率を要約した。過敏症関連の有害事象は過敏症／アレルギー反応に関連する SMQ に失神、無反応、意識消失、痙攣発作を加えた事象と定義し、全体及び Group A～E 別に要約した（該当 PT 名は、5.3.5.2-2 16.1.9 Statistical analysis plan Table 3 参照）。

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語
Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語
Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語
Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語
Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語

また、重篤又は高度の過敏症関連の有害事象、Group B+C、Group B+D、Group B+C+D ごとの要約も示した。

5) 臨床検査値、血圧、脈拍数、標準 12 誘導心電図、乳汁中鉄濃度及び乳幼児健康診査について、データの種類に応じて被験者ごとの推移図、投与前後の記述統計量、シフトテーブル等について表示した。

(4) ベースラインの取扱い
治験薬投与前の測定値（分娩後 24 時間以降 48 時間未満［V0］の測定値）をベースラインの値とした（血圧、脈拍数は初回投与の約 0～10 分前の値）。当該時点にデータが存在しない場合は、投与開始時点に一番近いデータをベースライン値とした。

(5) サブグループ解析
投与量について、ベースライン時のヘモグロビン濃度と妊娠前体重のカテゴリ別に要約した。
主要評価項目について、ベースライン時のヘモグロビン濃度のカテゴリ別、妊娠前体重カテゴリ別の記述統計量を求めた。
有害事象及び副作用について、ベースライン時のヘモグロビン濃度のカテゴリ別、妊娠前体重カテゴリ別、投与量カテゴリ別に集計した。

(6) 有意水準及び信頼係数
有意水準は両側 5%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

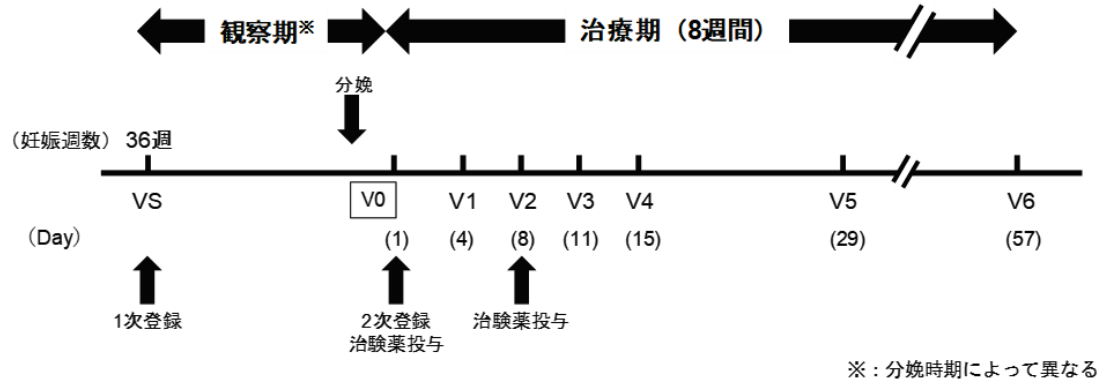


図 2.7.6.6.1-1 試験デザイン図

［5.3.5.2-2 Figure 1 を引用］

2.7.6.6.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.2-1 に、解析対象集団を表 2.7.6.6.2-2 に示す。

同意取得した被験者 58 例のうち 36 例が選択・除外基準不適合のため観察期脱落となった。2 次登録に至った 22 例のうち投与開始前に同意を撤回した 1 例を除いた 21 例に NS-32 を投与した。

治験薬が投与された 21 例を安全性解析対象集団、FAS 及び PPS とした。

表 2.7.6.6.2-1 被験者の内訳

		NS-32
同意取得例数	n	58
観察期脱落 [a]	n (%)	36 (62.1)
1 次登録基準不適格例数 [a]	n (%)	0 (0.0)
2 次登録基準不適格例数 [a]	n (%)	36 (62.1)
主な観察期脱落理由 [b]		
選択・除外基準不適合	n (%)	36 (100.0)
原疾患の悪化	n (%)	0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)	0 (0.0)
同意の撤回	n (%)	0 (0.0)
治験責任（分担）医師の判断	n (%)	0 (0.0)
2 次登録例数	n (%)	22 (100.0)
治療された例数	n (%)	21 (95.5)
治験薬投与完了例数	n (%)	21 (95.5)
治験薬投与中止例数	n (%)	0 (0.0)
主な治験薬投与中止理由 [c]		
選択・除外基準不適合	n (%)	0 (0.0)
有害事象の発現	n (%)	0 (0.0)
原疾患の悪化	n (%)	0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)	0 (0.0)
同意の撤回	n (%)	0 (0.0)
治験責任（分担）医師の判断	n (%)	0 (0.0)
治験完了例数	n (%)	21 (95.5)
治験中止例数	n (%)	1 (4.5)
主な治験中止理由 [d]		
有害事象の発現	n (%)	0 (0.0)
原疾患の悪化	n (%)	0 (0.0)
治験計画の不遵守	n (%)	0 (0.0)
同意の撤回	n (%)	1 (100.0)
治験責任（分担）医師の判断	n (%)	0 (0.0)

a：同意取得例数に対する割合
b：2 次登録基準不適格例数に対する割合
c：治験薬投与中止例数に対する割合
d：治験中止例数に対する割合
特に断りのない限り、2 次登録された例数に対する割合とする。

［5.3.5.2-2 Table 5 を引用］

表 2.7.6.6.2-2 解析対象集団

	NS-32 (N=21)
	n (%)
安全性解析対象集団	21 (95.5)
安全性解析対象除外集団	1 (4.5)
除外理由	
中止例	1 (4.5)
FAS	21 (95.5)
FAS 除外	1 (4.5)
除外理由	
中止例	1 (4.5)
PPS	21 (95.5)
PPS 除外	1 (4.5)
除外理由	
中止例	1 (4.5)

［5.3.5.2-2 Table 7 を引用］

2.7.6.6.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6.3-1 に示す。

年齢の中央値は 32 歳であり、妊娠前体重の平均値（最小値～最大値）は 53.73（42.0～75.0）kg であった。静注鉄剤の使用理由は、「妊娠中に経口鉄剤不耐容あり」が 1 例、「急速な鉄補給が必要」が 20 例であった。また、出産形態は、経腟分娩が 12 例、帝王切開が 9 例であった。

ベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、8.70（0.96）g/dL であり、分娩後 24 時間までの出血量の平均値（標準偏差）は、844.1（375.4）mL であった。

表 2.7.6.6.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		NS-32 (N=21)
年齢（歳）	n	21
	Mean (SD)	32.4 (4.3)
	Median	32.0
	Min - Max	24 - 39
性別	n	21
女性	n (%)	21 (100.0)
人種	n	21
アジア人	n (%)	21 (100.0)
体重（kg）	n	21
	Mean (SD)	60.70 (8.52)
	Median	61.00
	Min - Max	48.4 - 78.4
妊娠前体重（kg）	n	21
	Mean (SD)	53.73 (7.67)
	Median	54.00
	Min - Max	42.0 - 75.0
	<40	0 (0.0)
	40 to <50	6 (28.6)
	50 to <70	14 (66.7)
	>=70	1 (4.8)
身長（cm）	n	21
	Mean (SD)	158.0 (7.0)
	Median	158.0
	Min - Max	146 - 172
BMI[a]（kg/m^2）	n	21
	Mean (SD)	24.30 (3.16)
	Median	23.11
	Min - Max	19.6 - 33.1
静注鉄剤を使用する理由	n	21
妊娠中に経口鉄剤不耐容あり	n (%)	1 (4.8)
妊娠中に 1 ヵ月以上に及ぶ経口鉄剤不応答	n (%)	0 (0.0)
急速な鉄補給が必要	n (%)	20 (95.2)
出産形態	n	21
経腟分娩	n (%)	12 (57.1)
帝王切開	n (%)	9 (42.9)
分娩後 24 時間までの出血量（mL）	n	21
	Mean (SD)	844.1 (375.4)
	Median	696.0
	Min - Max	500 - 1652
ベースライン時のヘモグロビン濃度（g/dL）	n	21
	Mean (SD)	8.70 (0.96)
	Median	8.70
	Min - Max	6.5 - 9.9
	<8	4 (19.0)
	8～<10	17 (81.0)

a：BMI (kg/m^2) = 体重 (kg)/ 身長 $(m)^2$

［5.3.5.2-2 Table 8 を引用］

2.7.6.6.4 有効性評価項目

2.7.6.6.4.1 主要評価項目：ベースラインから初回投与後 8 週間までのヘモグロビン濃度の最大変化量

ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.6.6.4.1-1 に示す。

ベースライン時のヘモグロビン濃度の平均値（標準偏差）は、8.70（0.96）g/dL であり、最終観察日（Day 57）までのヘモグロビン濃度の最大値の平均値（標準偏差）は、13.47（0.49）g/dL であった。ベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量の平均値（標準偏差）は、4.77（0.94）g/dL であり、投与前後のヘモグロビン濃度に有意差が認められた（p<0.001、対応のある t 検定）。

表 2.7.6.6.4.1-1 ベースラインからヘモグロビン濃度の最大変化量（g/dL）（FAS）

	NS-32 (N=21)
ベースライン	
n	21
Mean (SD)	8.70 (0.96)
Median	8.70
Min - Max	6.5 - 9.9
ベースライン以降の最大値	
n	21
Mean (SD)	13.47 (0.49)
Median	13.50
Min - Max	12.3 - 14.2
ベースラインからの最大変化量	
n	21
Mean (SD)	4.77 (0.94)
Median	4.60
Min - Max	3.4 - 7.2
対応のある t 検定	<0.001
95 %信頼区間	4.34 - 5.20

［5.3.5.2-2 Table 10 を引用］

ベースライン時のヘモグロビン濃度、妊娠前体重について、サブグループ別のベースラインからのヘモグロビン濃度の最大変化量を表 2.7.6.6.4.1-2 に示す。

いずれのサブグループにおいてもヘモグロビン濃度の上昇が認められ、1 例しかいない妊娠前体重 70 kg 以上のサブグループを除き、投与前後で統計学的有意なヘモグロビン濃度の上昇が認められた。

ベースラインのヘモグロビン濃度が 8～10 g/dL 未満の被験者に比べ、8 g/dL 未満の被験者のほうがヘモグロビン濃度の最大変化量は大きかった。

妊娠前体重別のサブグループにおいて、ベースラインからヘモグロビン濃度の最大変化量は、いずれも類似していた。

表 2.7.6.6.4.1-2 ベースラインからヘモグロビン濃度の最大変化量：サブグループ解析（FAS）

	ベースラインからの最大変化量				投与前後の比較
	N	Mean (SD)	Median	Min, Max	対応のある t 検定 (95 %信頼区間)
ベースライン時のヘモグロビン濃度					
<8 g/dL	4	6.15 (1.22)	6.50	4.4 - 7.2	0.002 (4.20 - 8.10)
8～<10 g/dL	17	4.45 (0.49)	4.50	3.4 - 5.1	<0.001 (4.20 - 4.70)
妊娠前体重					
＜40 kg	0	-	-	-	-
40～<50 kg	6	4.53 (0.31)	4.60	4.0 - 4.9	<0.001 (4.20 - 4.86)
50～<70 kg	14	4.97 (1.05)	4.65	3.8 - 7.2	<0.001 (4.36 - 5.58)
≧70 kg	1	3.40 (-)	3.40	3.4 - 3.4	-

[5.3.5.2-2 Table11、Table12 を改変]

2.7.6.6.4.2 副次評価項目

（1） ベースラインからヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間

ベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6.4.2-1 に、その記述統計量を表 2.7.6.6.4.2-1 に示す。

Day 57 までにおけるベースライスからヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間の中央値（95%信頼区間）は、57.0（55.0, 57.0）日であった。

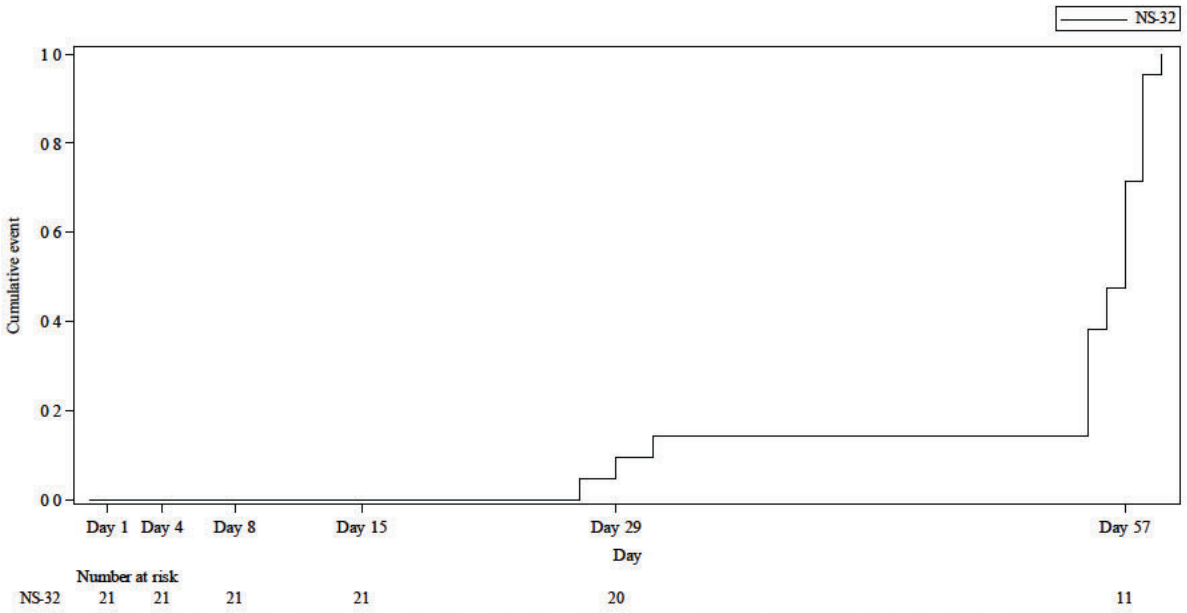


図 2.7.6.6.4.2-1 ベースラインからヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

[5.3.5.2-2 Figure 2 を引用]

表 2.7.6.6.4.2-1 ベースラインからヘモグロビン濃度の変化量が最大となるまでの期間（FAS）

	NS-32 (N=21)
最大変化量となるまでの期間（日数）	
n	21
中央値	57.0
95%信頼区間	55.0 - 57.0

Kaplan-Meier 法を用いた中央値と 95%信頼区間

［5.3.5.2-2 Table 13 を引用］

（2） ベースラインのヘモグロビン濃度から 2.0 g/dL 以上改善した被験者の割合

ベースラインのヘモグロビン濃度から 2.0 g/dL 以上改善した被験者の割合を表 2.7.6.6.4.2-2 に示す。

Day 8 までにベースラインのヘモグロビン濃度から 2.0 g/dL 以上改善した被験者の割合は 42.9 %（9/21 例）であった。

ベースラインのヘモグロビン濃度から 2 g/dL 以上改善した被験者の割合は経時的に増加し、Day 29 には、すべての被験者でベースラインのヘモグロビン濃度から 2.0 g/dL 以上改善した。

表 2.7.6.6.4.2-2 ベースラインのヘモグロビン濃度から 2.0 g/dL 以上改善した被験者の割合（FAS）

	NS-32 (N=21)
	n (%)
Day 4	1 (4.8)
Day 8	9 (42.9)
Day 15	20 (95.2)
Day 29	21 (100.0)
Day 57	21 (100.0)
治療期間中 [a]	21 (100.0)

a：投与翌日（Day2）から 63 日目（Day63）

［5.3.5.2-2 Table 14 を引用］

（3） ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量

ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.6.4.2-3 に、測定値の推移を図 2.7.6.6.4.2-2 に示す。

ベースラインからのヘモグロビン濃度は Day 57 まで経時的に上昇した。Day 29 及び Day 57 時点のヘモグロビン濃度の平均値は 12.80（0.70）g/dL、13.40（0.48）g/dL であり、いずれも成人女性の基準値下限（12.0 g/dL）を上回った。

表 2.7.6.6.4.2-3 ベースラインから各測定時点までのヘモグロビン濃度の変化量（g/dL）（FAS）

		NS-32 (N=21)	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	21	
	Mean (SD)	8.70 (0.96)	
	Median	8.70	
	Min - Max	6.5 - 9.9	
Day 4	n	21	21
	Mean (SD)	9.07 (1.05)	0.38 (0.80)
	Median	9.10	0.40
	Min - Max	6.5 - 10.8	-0.7 - 2.7
Day 8	n	21	21
	Mean (SD)	10.72 (1.22)	2.02 (0.97)
	Median	11.00	1.80
	Min - Max	8.2 - 12.9	0.7 - 4.2
Day 15	n	21	21
	Mean (SD)	11.86 (0.78)	3.17 (0.84)
	Median	11.80	3.00
	Min - Max	10.6 - 13.1	1.9 - 5.7
Day 29	n	21	21
	Mean (SD)	12.80 (0.70)	4.11 (0.88)
	Median	12.90	4.00
	Min - Max	11.6 - 14.2	2.7 - 6.2
Day 57	n	21	21
	Mean (SD)	13.40 (0.48)	4.70 (1.01)
	Median	13.30	4.60
	Min - Max	12.3 - 14.2	3.2 - 7.2

[5.3.5.2-2 Table 15 を引用]

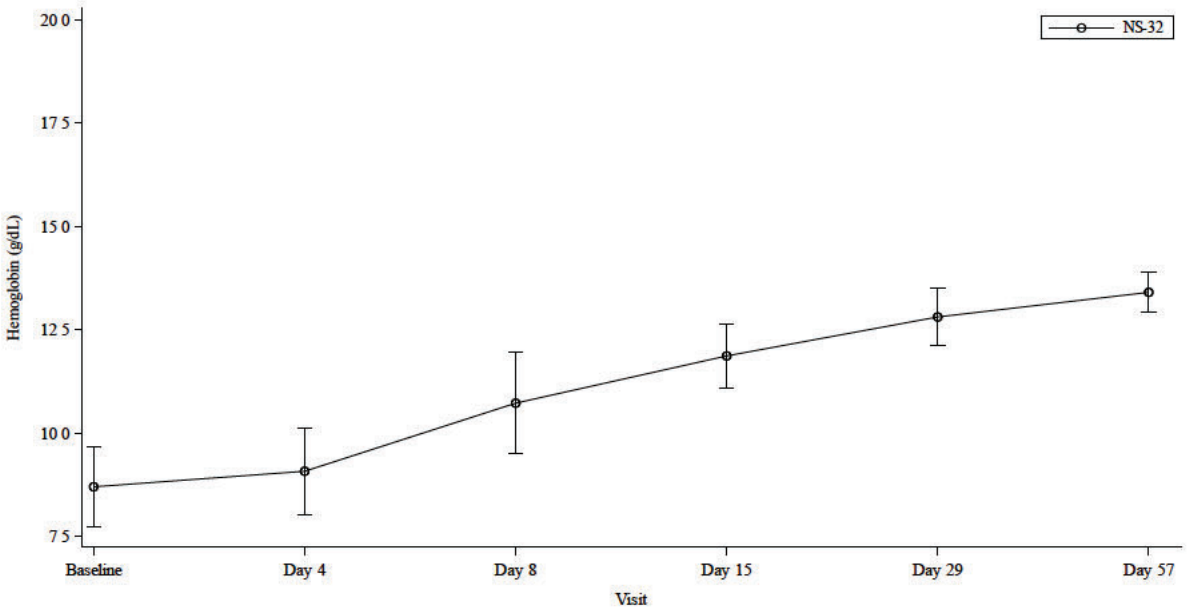


図 2.7.6.6.4.2-2 ヘモグロビン濃度（Mean±SD）の推移図（FAS）

[5.3.5.2-2 Figure 3 を引用]

（4） ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量

ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.6.4.2-4 に、測定値の推移を図 2.7.6.6.4.2-3 に示す。

血清フェリチン値のベースラインからの変化量の平均値は、Day 8 に最大となった［平均値（標準偏差）: 645.47（236.06）ng/mL］。Day 57 時点の血清フェリチン値の平均値（標準偏差）は 252.27（150.50）ng/mL であり、国内の鉄剤の適正使用による貧血治療指針 第 3 版 [5)]が定める血清フェリチン値の正常値範囲（25～250 ng/mL）付近まで減少した。

表 2.7.6.6.4.2-4 ベースラインから各測定時点までの血清フェリチン値の変化量（ng/mL）（FAS）

		NS-32 (N=21)	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	21	
	Mean (SD)	16.98 (8.24)	
	Median	14.00	
	Min - Max	4.5 - 42.0	
Day 4	n	21	21
	Mean (SD)	595.87 (197.48)	578.89 (196.34)
	Median	624.30	609.00
	Min - Max	303.0 - 1000.0	280.0 - 986.0
Day 8	n	21	21
	Mean (SD)	662.45 (236.74)	645.47 (236.06)
	Median	552.00	533.00
	Min - Max	393.5 - 1215.8	374.1 - 1204.3
Day 15	n	21	21
	Mean (SD)	621.29 (261.86)	604.31 (261.32)
	Median	572.60	556.00
	Min - Max	237.7 - 1302.4	218.3 - 1290.9
Day 29	n	21	21
	Mean (SD)	353.07 (177.54)	336.09 (176.43)
	Median	332.00	321.50
	Min - Max	121.1 - 876.7	101.7 - 865.2
Day 57	n	21	21
	Mean (SD)	252.27 (150.50)	235.29 (147.78)
	Median	233.00	208.00
	Min - Max	63.5 - 642.3	44.1 - 630.8

［5.3.5.2-2 Table 16 を引用］

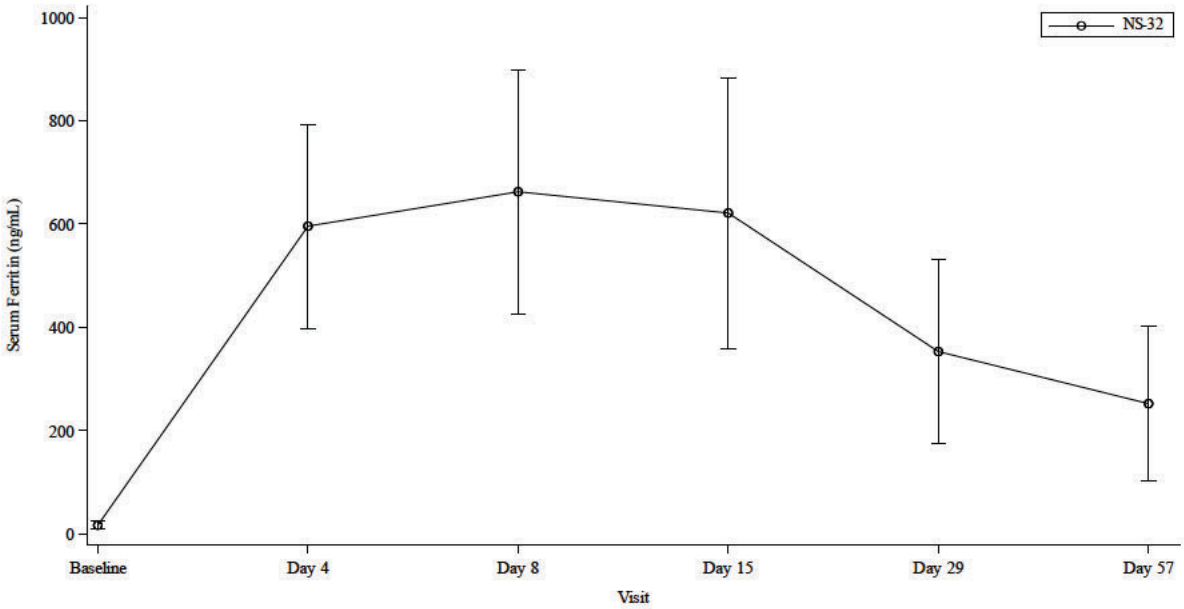


図 2.7.6.6.4.2-3 血清フェリチン値（Mean±SD）の推移図（FAS）

[5.3.5.2-2 Figure 4 を引用]

(5) ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量

ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量の記述統計量を表 2.7.6.6.4.2-5 に、測定値の推移を図 2.7.6.6.4.2-4 に示す。

TSAT のベースラインからの変化量は Day 4 に最大となり、Day 4 における測定値の平均値（標準偏差）は 70.790（23.527）%であった。その後、TSAT は減少したが 25%以上を維持していた。

表 2.7.6.6.4.2-5 ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量(%)（FAS）

		NS-32 (N=21)	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	21	
	Mean (SD)	9.932 (7.065)	
	Median	6.000	
	Min - Max	3.90 - 26.60	
Day 4	n	20	20
	Mean (SD)	70.790 (23.527)	60.681 (22.102)
	Median	65.350	56.250
	Min - Max	29.20 - 132.45*	19.00 - 118.36
Day 8	n	21	21
	Mean (SD)	25.935 (7.691)	16.003 (10.351)
	Median	25.800	16.500
	Min - Max	12.60 - 44.80	-5.10 - 39.90
Day 15	n	21	21
	Mean (SD)	37.758 (8.620)	27.826 (12.109)
	Median	39.900	32.100
	Min - Max	20.60 - 52.90	3.40 - 47.20
Day 29	n	21	21
	Mean (SD)	35.288 (10.641)	25.356 (12.235)
	Median	33.100	22.900
	Min - Max	16.30 - 58.50	3.40 - 46.30

表 2.7.6.6.4.2-5 ベースラインから各測定時点までの TSAT の変化量(%)（FAS）（続き）

		NS-32 (N=21)	
		測定値	ベースラインからの変化量
Day 57	n	21	21
	Mean (SD)	38.731 (7.044)	28.800 (10.195)
	Median	38.800	29.100
	Min - Max	21.60 - 48.50	0.00 - 44.10

* 被験者2例において、TIBCを直接測定したことが原因でTSATが100%を超えた。

[5.3.5.2-2 Table 17 を引用]

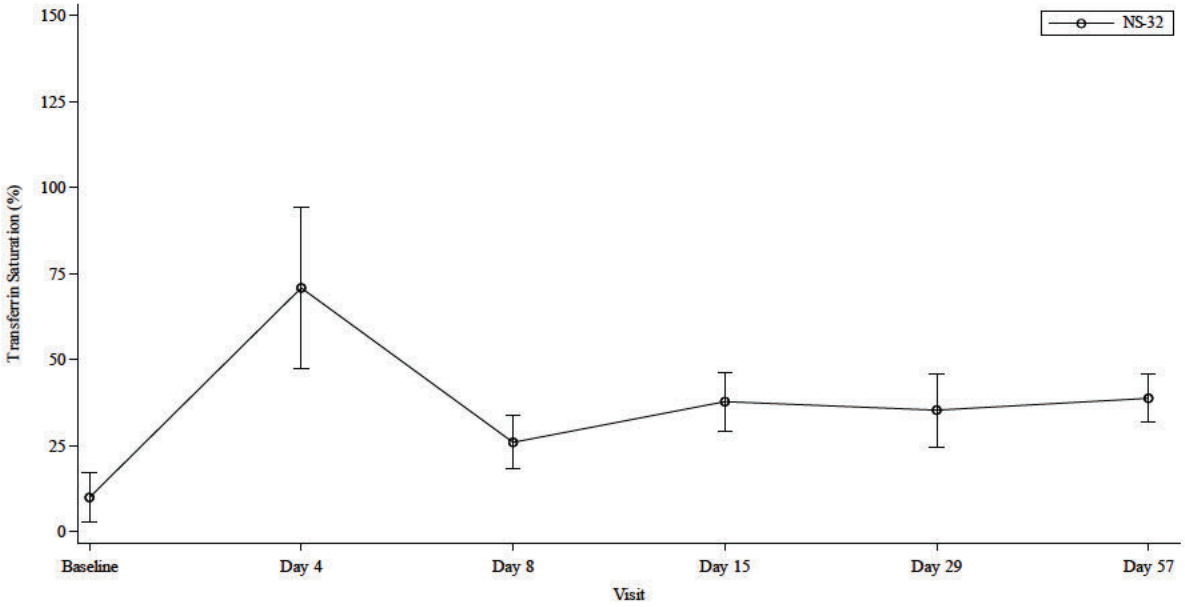


図 2.7.6.6.4.2-4 TSAT（Mean±SD）の推移図（FAS）

[5.3.5.2-2 Figure 5 を引用]

(6) ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量

ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量の記述統計量を表 2.7.6.6.4.2-6 に、測定値の推移を図 2.7.6.6.4.2-5 に示す。

血清鉄のベースラインからの変化量は、Day 4 で最大となり、Day 4 における測定値の平均値（標準偏差）は 431.9（151.0）μg/dL であった。Day 8 以降の血清鉄はおおよそ 100 μg/dL を維持していた。

表 2.7.6.6.4.2-6 ベースラインから各測定時点までの血清鉄の変化量（μg/dL）（FAS）

		NS-32 (N=21)	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	21	
	Mean (SD)	39.5 (26.4)	
	Median	27.0	
	Min - Max	15 - 102	
Day 4	n	21	21
	Mean (SD)	431.9 (151.0)	392.4 (147.6)
	Median	403.0	384.0
	Min - Max	133 - 700	88 - 675
Day 8	n	21	21
	Mean (SD)	100.3 (33.8)	60.8 (43.1)
	Median	93.0	59.0
	Min - Max	58 - 210	-9 - 183
Day 15	n	21	21
	Mean (SD)	123.4 (29.8)	83.9 (42.9)
	Median	126.0	95.0
	Min - Max	66 - 190	9 - 169
Day 29	n	21	21
	Mean (SD)	95.1 (29.5)	55.6 (37.7)
	Median	90.0	45.0
	Min - Max	38 - 165	-15 - 144
Day 57	n	21	21
	Mean (SD)	101.9 (18.8)	62.4 (32.7)
	Median	106.0	64.0
	Min - Max	60 - 131	-25 - 112

[5.3.5.2-2 Table 18 を引用]

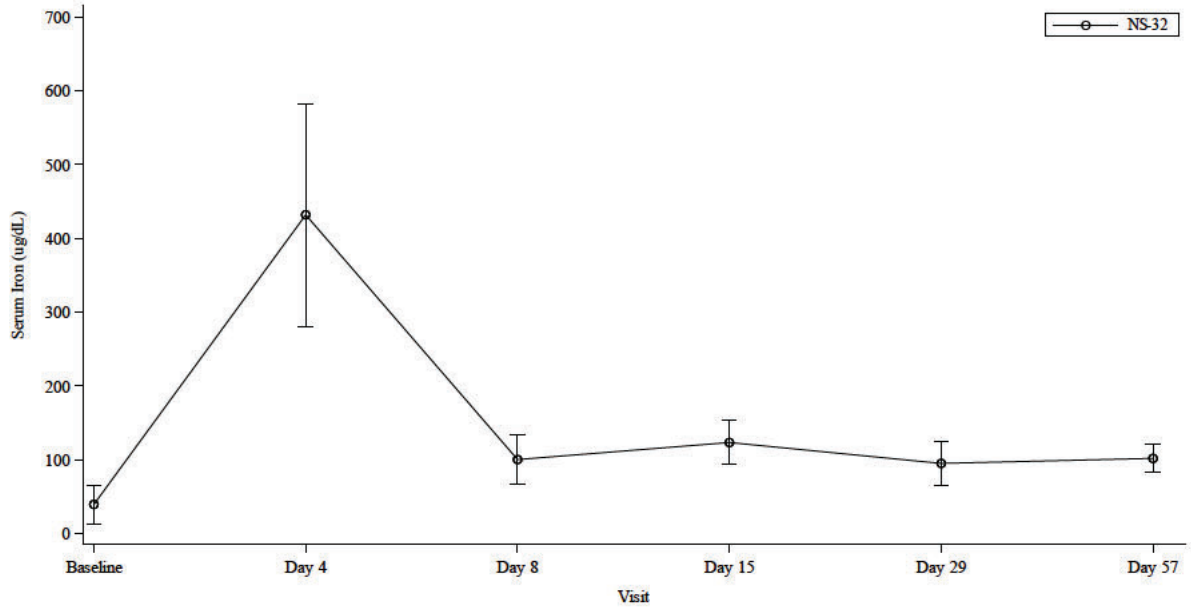


図 2.7.6.6.4.2-5 血清鉄（Mean±SD）の推移図（FAS）

[5.3.5.2-2 Figure 6 を引用]

（7） ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量

ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量の記述統計量を表 2.7.6.6.4.2-7 に、測定値の推移を図 2.7.6.6.4.2-6 に示す。

TIBC のベースラインからの変化量は、Day 4 で最大となり、Day 4 における測定値の平均値（標準偏差）は 598.7（146.2）μg/dL であった。その後、経時的に減少し、Day 15 以降の TIBC は、IDA の診断基準（≧360 μg/dL）未満を維持した。

表 2.7.6.6.4.2-7 ベースラインから各測定時点までの TIBC の変化量（μg/dL）（FAS）

		NS-32 (N=21)	
		測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン	n	21	
	Mean (SD)	411.4 (58.1)	
	Median	406.0	
	Min - Max	317 - 536	
Day 4	n	20	20
	Mean (SD)	598.7 (146.2)	186.1 (132.0)
	Median	608.5	185.0
	Min - Max	379 - 838	-39 - 436
Day 8	n	21	21
	Mean (SD)	387.7 (45.4)	-23.7 (43.1)
	Median	394.0	-34.0
	Min - Max	296 - 472	-106 - 49
Day 15	n	21	21
	Mean (SD)	327.8 (31.0)	-83.6 (51.5)
	Median	330.0	-88.0
	Min - Max	268 - 380	-164 - -3
Day 29	n	21	21
	Mean (SD)	269.7 (30.0)	-141.7 (47.3)
	Median	274.0	-144.0
	Min - Max	224 - 329	-214 - -43
Day 57	n	21	21
	Mean (SD)	264.3 (25.9)	-147.0 (49.0)
	Median	270.0	-146.0
	Min - Max	209 - 304	-237 - -40

被験者2例は、TIBCを直接測定した。

［5.3.5.2-2 Table 19 を引用］

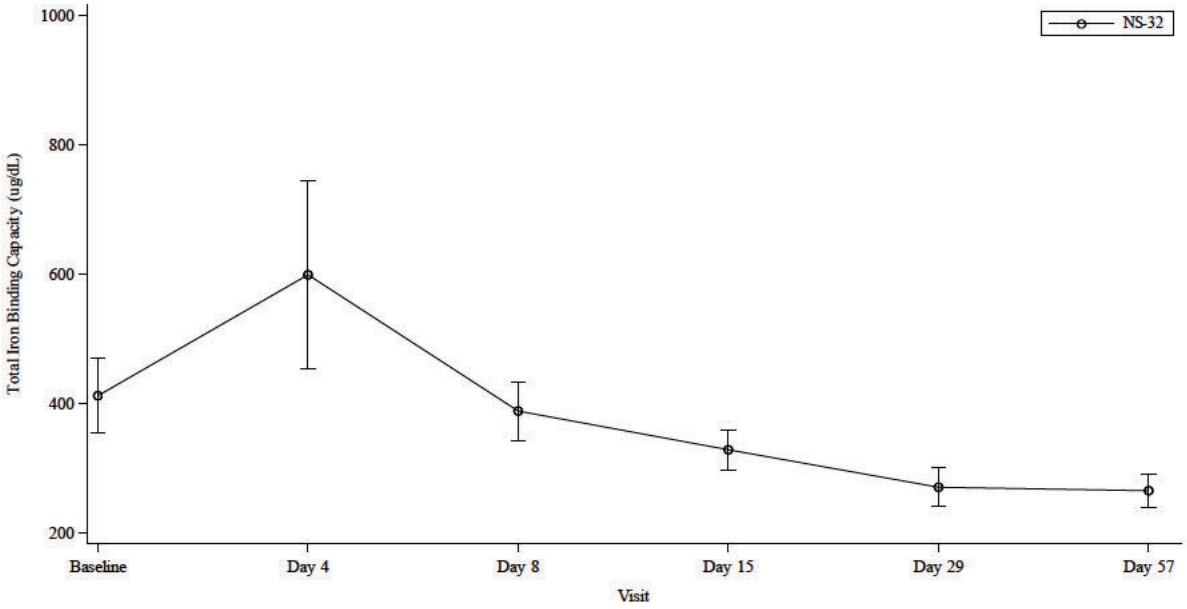


図 2.7.6.6.4.2-6 TIBC（Mean±SD）の推移図（FAS）

[5.3.5.2-2 Figure 7 を引用]

(8) 総鉄投与量を達成した割合

総鉄投与量を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6.4.2-8 に示す。

NS-32 を投与したすべての被験者で、総鉄投与量を達成した。

表 2.7.6.6.4.2-8 総鉄投与量を達成した割合（FAS）

	NS-32 (N=21)
	n (%)
総鉄投与量を達成した例数	21 (100.0)

[5.3.5.2-2 Table 20 を引用]

(9) 初回投与後のエディンバラ産後うつ病自己調査票（EPDS）の合計点が 9 以上の割合

初回投与後の EPDS の合計点が 9 以上の割合を表 2.7.6.6.4.2-9 に示す。

Day 15 及び Day 29 における EPDS の合計点が 9 以上の割合は 9.5%（2/21 例）、4.8%（1/21 例）であり、治療期間における EPDS の合計点が 9 以上の割合は 9.5%（2/21 例）であった。

表 2.7.6.6.4.2-9 初回投与後の EPDS の合計点が 9 以上の割合（FAS）

	NS-32 (N=21)
	n (%)
Day 15	2 (9.5)
Day 29	1 (4.8)
治療期間中 [a]	2 (9.5)

a：投与翌日（Day2）から 63 日目（Day63）

EPDS の合計点は各得点の合計であり、1 つでも回答が欠落している場合、合計点は計算されない。

[5.3.5.2-2 Table 21 を引用]

2.7.6.6.5 安全性評価項目

2.7.6.6.5.1 被験薬の投与量

安全性解析対象集団における実総鉄投与量及び服薬遵守率を表 2.7.6.6.5.1-1 に、サブグループ別の投与量を表 2.7.6.6.5.1-2 に示す。

実総鉄投与量（標準偏差）は、1381.0（269.5）mg であった。服薬遵守率は 100%であり、すべての被験者で計画総鉄投与量の投与を達成した。

表 2.7.6.6.5.1-1 実総鉄投与量及び服薬遵守率（安全性解析対象集団）

		NS-32 (N=21)
実総鉄投与量 (mg)	n	21
	Mean (SD)	1381.0 (269.5)
	Median	1500.0
	Min - Max	1000 - 2000
服薬遵守率（%）	n	21
	Mean (SD)	100.00 (0.00)
	Median	100.00
	Min - Max	100.0 - 100.0

実総鉄投与量＝投与した鉄の合計
服薬遵守率（%）＝100×実総鉄投与量／計画総鉄投与量

［5.3.5.2-2 Table 22 を引用］

表 2.7.6.6.5.1-2 サブグループ別投与量（安全性解析対象集団）

	合計	サブグループ			
		Hb < 10 かつ 体重 <40	Hb < 10 かつ 体重 40～<50	Hb < 10 かつ 体重 50～<70	Hb < 10 かつ 体重≧70
	(N=21)	(N=0)	(N=6)	(N=14)	(N=1)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カテゴリ別患者数					
計画総鉄投与量					
1000 mg	6 (28.6)	-	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	14 (66.7)	-	0 (0.0)	14 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	1 (4.8)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
その他	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
実総鉄投与量					
1000 mg	6 (28.6)	-	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500 mg	14 (66.7)	-	0 (0.0)	14 (100.0)	0 (0.0)
2000 mg	1 (4.8)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
その他	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
用量別患者数					
<1000 mg	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1000～<1500 mg	6 (28.6)	-	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500～<2000 mg	14 (66.7)	-	0 (0.0)	14 (100.0)	0 (0.0)
≧2000 mg	1 (4.8)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

Hb：分娩後 24 時間以降 48 時間未満のヘモグロビン濃度（g/dL）
体重：妊娠前体重（kg）
投与量のカテゴリ分類（1000 mg、1500 mg、2000 mg）に当てはまらない場合は「その他」に分類した。

［5.3.5.2-2 Table 22 を引用］

2.7.6.6.5.2 有害事象

（1） 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.6.5.2-1 に示す。

有害事象の発現率は被験者 85.7%（18/21 例）、新生児 23.8%（5/21 例）であり、副作用の発現率は被験者 33.3%（7/21 例）、新生児では認められなかった。

中等度の有害事象は新生児 4.8%（1/21 例）のみで、あとは全て軽度の有害事象であった。

重篤な有害事象は新生児 9.5%（2/21 例）でのみ発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.6.5.2-1 有害事象の要約

投与群		被験者	新生児
安全性解析対象例数		21	21
有害事象発現例数（%）	有害事象	18 (85.7)	5 (23.8)
	副作用	7 (33.3)	0 (0.0)
程度別有害事象発現例数（%）	軽度	18 (85.7)	4 (19.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (4.8)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象発現例数（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	有害事象	0 (0.0)	2 (9.5)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象の発現例数（%）	有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
	副作用	0 (0.0)	0 (0.0)

被験者では投与開始後から V6（Day 57）終了時までに発現（又は悪化）した事象を、新生児では被験者の乳汁摂取後から V5（Day 29）終了時までに発現（又は悪化）した事象を有害事象とした。
因果関係は、「関連なし」、「関連あり」で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

［5.3.5.2-2 Table 23 を引用］

（2） 有害事象の表示及び分析

因果関係別の有害事象発現率を表 2.7.6.6.5.2-2 に示す。因果関係は、「関連なし」及び「関連あり」で評価され、「関連あり」に判定された場合に因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

有害事象の発現率は被験者 85.7%（18/21 例）、新生児 23.8%（5/21 例）であり、副作用の発現率は被験者 33.3%（7/21 例）であった。

被験者で発現率 5%以上の有害事象は、便秘、創合併症が各 19.0%（4/21 例）、乳腺炎、肝酵素上昇、紅斑が各 14.3%（3/21 例）、痔核 9.5%（2/21 例）であり、新生児で発現率 5%以上の有害事象は新生児黄疸 14.3%（3/21 例）であった。

被験者で発現率 5%以上の副作用は、肝酵素上昇 14.3%（3/21 例）であり、新生児では認められなかった。

表 2.7.6.6.5.2-2 有害事象一覧（因果関係別）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	有害事象		副作用	
	被験者 （N=21）	新生児 （N=21）	被験者 （N=21）	新生児 （N=21）
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	18 (85.7)	5 (23.8)	7 (33.3)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (28.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (23.8)	0 (0.0)	5 (23.8)	0 (0.0)
肝酵素上昇	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭障害	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (28.6)	1 (4.8)	1 (4.8)	0 (0.0)
紅斑	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)
潮紅	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)

［5.3.5.2-2 Table 24 を引用］

程度別では、中等度の有害事象は新生児で確認された新生児黄疸 4.8%（1/21 例）のみであった。それ以外の被験者及び新生児で確認された有害事象は全て軽度であり、高度の有害事象は報告されなかった。

被験者及び新生児で発現率 5%以上の有害事象について、初回発現時期別の発現率を表 2.7.6.6.5.2-3 に示す。

被験者における有害事象発現率は、Week 1 で 61.9%（13/21 例）、Week 2 で 28.6%（6/21 例）、Week 4 で 14.3%（3/21 例）、Week 8 で 28.6%（6/21 例）であった。新生児は、Week 1 で 19.0%（4/21 例）、Week 4、Week 8 で各 4.8%（1/21 例）であり、Week 2 では認められなかった。

表 2.7.6.6.5.2-3 初回発現時期別の有害事象一覧表（発現率 5%以上の有害事象）

	被験者（N=21）				新生児（N=21）			
発現時期	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8
時期別評価例数	21	21	21	21	21	21	21	21
全発現例数	13 (61.9)	6 (28.6)	3 (14.3)	6 (28.6)	4 (19.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (4.8)
便秘	3 (14.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創合併症	4 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (9.5)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n(%)、有害事象名：MedDRA/J ver.22.0 PT
Week 1：≦1 週、Week 2：1 週～≦2 週、Week 4：2 週～≦4 週、Week 8：4 週～≦8 週

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1-11 を引用］

被験者におけるサブグループ別の有害事象発現率の一覧を表 2.7.6.6.5.2-4 に示す。

ベースラインのヘモグロビン濃度が 8 g/dL 未満もしくは 8～10 g/dL 未満での有害事象の発現率は、それぞれ 100.0%（4/4 例）、82.4%（14/17 例）であった。

妊娠前体重が 40～50 kg 未満、50～70 kg 未満、70 kg 以上での有害事象の発現率は、それぞれ 83.3%（5/6 例）、85.7%（12/14 例）、100.0%（1/1 例）であった。

実総鉄投与量が 1000～1500 mg 未満、1500～2000 mg 未満、2000 mg 以上での有害事象の発現率は、それぞれ 83.3%（5/6 例）、85.7%（12/14 例）、100.0%（1/1 例）であった。

いずれのサブグループにおいても有害事象の発現率に臨床的に意義のある差はなかった。

表 2.7.6.6.5.2-4 被験者におけるサブグループ別有害事象発現率一覧

	N	被験者	
		有害事象	副作用
		n (%)	n (%)
ベースライン時のヘモグロビン濃度			
8 g/dL 未満	4	4 (100.0)	1 (25.0)
8～10 g/dL 未満	17	14 (82.4)	6 (35.3)
妊娠前体重			
40 kg 未満	0	-	-
40～50 kg 未満	6	5 (83.3)	2 (33.3)
50～70 kg 未満	14	12 (85.7)	4 (28.6)
70 kg 以上	1	1 (100.0)	1 (100.0)
実総鉄投与量			
1000 mg 未満	0	-	-
1000～1500 mg 未満	6	5 (83.3)	2 (33.3)
1500～2000 mg 未満	14	12 (85.7)	4 (28.6)
2000 mg 以上	1	1 (100.0)	1 (100.0)

［5.3.5.2-2 Table 14.3.1-12～Table 14.3.1-17 を改変］

2.7.6.6.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡に至った有害事象

試験期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

（2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.6.5.3-1 に示す。

重篤な有害事象の発現率は、新生児で 9.5%（2/21 例）認められ、いずれも新生児黄疸であり、治験薬との因果関係は否定された。

被験者では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6.5.3-1 重篤な有害事象一覧

投与群	被験者 ID [a]	新生児：年齢 性別	被験者：総鉄投与量 [b]	被験者：発現時投与量 [c]	新生児：有害事象 [d]	発現日 [e]	持続期間 [f]	因果関係	程度	重篤/非重篤	被験者：治験薬投与 [g]	転帰
NS-32 (N=21)	[redacted]	0 女	1500/1500	1000	新生児黄疸	3	25	関連なし	軽度	重篤	継続	回復
	[redacted]	0 男	1500/1500	1000	新生児黄疸	4	4	関連なし	中等度	重篤	継続	回復

a：被験者識別コードの「NS32P303-」は省略
b：被験者における総鉄投与量［実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）］
c：有害事象発現時の被験者における累積投与量（mg）
d：MedDRA/J ver.22.0 PT
e：被験者への投与開始日を 1 日目として起算（日目）
f：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
g：有害事象発現時の投与状況

［5.3.5.2-2 Listing 14.3.2-1、Listing 16.2.5-1 を改変］

重篤な有害事象の詳細を以下に記載する。

【NS-32　NS32P303-[redacted]　新生児　新生児黄疸】

投与群	新生児：年齢 性別	被験者：総鉄投与量[a]	被験者：発現時投与量[b]	新生児：有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	被験者：治験薬投与	転帰
NS-32	0 女	1500/1500	1000	新生児黄疸	3	25	関連なし	軽度	重篤	継続	回復

新生児：既往歴	なし
新生児：合併症	なし
新生児：併用薬[f]	なし
新生児：重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの
経過・処置	-2 日目 経腟分娩後、授乳を開始 被験者は 13 日目まで後陣痛のためロキソプロフェンナトリウム二水和物を経口投与 1 日目 NS-32 1000 mg を投与。被験者は NS-32 投与後も授乳を継続 3 日目 新生児は総ビリルビン値の高値（21.2 mg/dL）が認められ、入院期間の延長を必要とする新生児黄疸と診断。NICU に搬送され、光線療法開始 ビタミン K 欠乏症予防のため、メナテトレノンを経口投与。同日、総ビリルビン値は 18.2 mg/dL に低下 4 日目 光線療法を実施し、総ビリルビン値は 11.7 mg/dL となった 5 日目 光線療法を実施せず、総ビリルビン値は 15.3 mg/dL とわずかに上昇したが、治験責任医師は、当該事象が軽快したと判断し、退院 10 日目 NS-32 500 mg を投与し、NS-32 の投与が完了 27 日目 乳児健康診査を実施し、治験責任医師は当該事象が回復したと評価
治験担当医師の見解	治験薬の作用機序から考えると本事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

a：被験者における総鉄投与量［実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）］
b：有害事象発現時の被験者における累積投与量（mg）
c：MedDRA/J ver.22.0 PT
d：被験者への投与開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：有害事象発現までに使用されていた薬剤

［5.3.5.2-2 14.3.3 を引用］

【NS-32　NS32P303-[redacted]　新生児　新生児黄疸】

投与群	新生児：年齢 性別	被験者：総鉄投与量[a]	被験者：発現時投与量[b]	新生児：有害事象[c]	発現日[d]	持続期間[e]	因果関係	程度	重篤/非重篤	被験者：治験薬投与[g]	転帰
NS-32	0 男	1500/1500	1000	新生児黄疸	4	4	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
			1500	陰嚢水瘤	31	1	関連なし	軽度	非重篤	-	未回復
新生児：既往歴	なし										
新生児：合併症	なし										
新生児：併用薬[f]	メナテトレノン										
新生児：重篤理由	治療のために入院又は入院期間の延長が必要とされるもの										
経過・処置	-1 日目 経腟分娩後、授乳を開始し、被験者に対し子宮収縮微弱のためオキシトシンを投与 新生児に対しビタミン K 欠乏症予防のため、メナテトレノンを経口投与 1 日目 NS-32 1000 mg を投与。被験者は NS-32 投与後も授乳を継続 4 日目 新生児は総ビリルビン値の高値（20.5 mg/dL）が認められ、入院期間の延長を必要とする新生児黄疸と診断。NICU に搬送され、光線療法開始 5 日目 光線療法を受け、総ビリルビン値は 15.0 mg/dL となった 6 日目 光線療法を実施し、総ビリルビン値（11.1 mg/dL）は基準範囲以下となった 7 日目 総ビリルビン値は光線療法なしで 11.3 mg/dL であり、治験責任医師は当該事象が回復したと評価し、退院 10 日目 NS-32 500 mg を投与し、NS-32 の投与が完了										
治験担当医師の見解	新生児黄疸は、出征直後の新生児に発現しやすい現象であり、母親である被験者へ投与した治療薬との因果関係については否定できる。										

a：被験者における総鉄投与量［実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）］
b：有害事象発現時の被験者における累積投与量（mg）
c：MedDRA/J ver.22.0 PT
d：被験者への投与開始日を 1 日目として起算（日目）
e：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
f：有害事象発現までに使用されていた薬剤
g：有害事象発現時の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.2-2 14.3.3 を引用］

（3） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（4） 過敏症に関連する有害事象

過敏症に関連する有害事象の要約を表 2.7.6.6.5.3-2 に、過敏症に関連する有害事象の発現率（SOC/PT 別）を表 2.7.6.6.5.3-3 に、有害事象一覧を表 2.7.6.6.5.3-4 に示す。

過敏症に関連する有害事象は過敏症／アレルギー反応に関連する SMQ に失神、無反応、意識消失、痙攣発作を加えた事象と定義した（該当 PT 名は、5.3.5.2-2 16.1.9 Statistical analysis plan Table 3 参照）。

被験者での過敏症に関連する有害事象の発現率は 19.0%（4/21 例）であり、すべて Group C に分類された。発現した過敏症に関連する有害事象の内訳は、紅斑 14.3%（3/21 例）、そう痒症、潮紅が各 4.8%（1/21 例）であった。過敏症に関連する有害事象はすべて軽度であり、そう痒症を除いて、回復した。潮紅 1 例（4.8%）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

新生児では、過敏症に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6.5.3-2 過敏症に関連する有害事象発現率の要約（安全性解析対象集団）

	NS-32（被験者） (N=21) n (%)
発現例数	
過敏症に関連する有害事象	4 (19.0)
Group A に関連する有害事象	0 (0.0)
Group B に関連する有害事象	0 (0.0)
Group C に関連する有害事象	4 (19.0)
Group D に関連する有害事象	0 (0.0)
Group E に関連する有害事象	0 (0.0)
過敏症に関連する重篤又は高度な有害事象	0 (0.0)
Group B 及び Group C の合計	4 (19.0)
Group B 及び Group D の合計	0 (0.0)
Group B、Group C 及び Group D の合計	4 (19.0)

Group A：過敏症反応に関連する狭域用語
Group B：過敏症に関連する可能性のある呼吸反応の広域用語
Group C：過敏症に関連する可能性のある皮膚反応の広域用語
Group D：過敏症に関連する可能性のある心血管反応の広域用語
Group E：過敏症に関連する可能性のある他の反応の広域用語

［5.3.5.2-2 Table 26 を引用］

表 2.7.6.6.5.3-3 過敏症に関連する有害事象一覧（安全性解析対象集団）

MedDRA/J ver.22.0 SOC 及び PT	NS-32（被験者） （N=21） n (%)
発現例数	4 (19.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (19.0)
紅斑	3 (14.3)
そう痒症	1 (4.8)
血管障害	1 (4.8)
潮紅	1 (4.8)

［5.3.5.2-2 Table 27 を改変］

表 2.7.6.6.5.3-4 過敏症に関連する有害事象の詳細

投与群	被験者 ID [a]	年齢 [b] 性別	総鉄投与量 [c]	投与量 [d]	有害事象 [e]	発現日 [f]	持続期間 [g]	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬投与 [h]	転帰
NS-32 被験者 (N=21)	[redacted]	3[redacted] 女	1000/1000	860	潮紅	1	1	関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
				860	紅斑	5	6	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	3[redacted] 女	1000/1000	840	紅斑	4	6	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	3[redacted] 女	1000/1000	930	紅斑	3	5	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
	[redacted]	2[redacted] 女	2000/2000	2000	そう痒症	40	17	関連なし	軽度	非重篤	-	未回復

a：被験者識別コードの「NS32P303-」は省略
b：同意取得時の年齢
c：実総鉄投与量（mg）/計画総鉄投与量（mg）
d：有害事象発現時の累積投与量（mg）
e：MedDRA/J ver.22.0 PT
f：投与開始日を 1 日目として起算（日目）
g：発現日を 1 日として転帰までの日数（日）
h：有害事象発現後の投与状況（治験薬の投与が完了している場合：「-」）

［5.3.5.2-2 Listing 14.3.2-4、Listing 16.2.5-1 を改変］

2.7.6.6.5.4 臨床検査値

血液学的検査に関する臨床検査値の異常変動について、表 2.7.6.6.5.4-1 に示す。

被験者において、リンパ球の減少が 14.3%（3/21 例）確認されたが、臨床上問題となる異常は認められなかった。

表 2.7.6.6.5.4-1 臨床検査の異常変動発現率（血液学的検査）

項目	基準（Grade 2）	NS-32（被験者）	
		N	n (%)
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	<10.0	21	0 (0.0)
	>ULN+2 又は>BL+2（BL>ULN の時）	21	0 (0.0)
白血球数 (/mm^3)	<3000	21	0 (0.0)
	>100000	21	0 (0.0)
好中球数 (/mm^3)	<1500	21	0 (0.0)
リンパ球 (/mm^3)	<800	21	3 (14.3)
	>4000	21	0 (0.0)
血小板数 (/mm^3)	<75000	21	0 (0.0)

ULN：正常値上限、BL：ベースライン
投与後最悪値が Grade 2 以上かつベースライン時の Grade より悪化した被験者割合

［5.3.5.2-2 Table 28 を引用］

生化学検査に関する臨床検査の異常変動について、表 2.7.6.6.5.4-2 に示す。

被験者において、リンの異常変動 9.5%（2/21 例）、アルブミン、ALT、γ-GTP、血清アミラーゼ、補正カルシウムの異常変動が各 4.8%（1/21 例）認められた。

リン減少に関する有害事象は報告されていない（表 2.7.6.6.5.2-2 参照）。

表 2.7.6.6.5.4-2 臨床検査の異常変動発現率（生化学検査）

項目	基準（Grade 2）	NS-32（被験者）	
		N	n (%)
アルブミン (g/dL)	<3	21	1 (4.8)
クレアチニン	>1.5×BL 又は>1.5×ULN	21	0 (0.0)
総ビリルビン	>1.5×ULN	21	0 (0.0)
AST	>3.0×ULN	21	0 (0.0)
ALT	>3.0×ULN	21	1 (4.8)
ALP	>2.5×ULN	21	0 (0.0)
γ-GTP	>2.5×ULN	21	1 (4.8)
血清アミラーゼ	>1.5×ULN	21	1 (4.8)
リパーゼ	>1.5×ULN	21	0 (0.0)
ナトリウム (mmol/L)	<130	21	0 (0.0)
	>150	21	0 (0.0)
カリウム (mmol/L)	>5.5	21	0 (0.0)
補正カルシウム (mg/dL)	<8.0	21	1 (4.8)
	>11.5	21	0 (0.0)
リン (mg/dL)	<2.5	21	2 (9.5)

ULN：正常値上限、BL：ベースライン
投与後最悪値が Grade 2 以上かつベースライン時の Grade より悪化した被験者の割合

［5.3.5.2-2 Table 29 を引用］

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

（1） バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数）の集計を表 2.7.6.6.5.5-1 に示す。

被験者において収縮期血圧の低下は 19.0%（4/21 例）、心拍数の低下は 14.3%（3/21 例）の異常変動が認められたが、血圧及び心拍数に関連する有害事象は報告されておらず、臨床上問題となる異常とは判断されなかった（表 2.7.6.6.5.2-2 参照）。

表 2.7.6.6.5.5-1 バイタルサインの異常変動発現率

項目	基準	NS-32（被験者）	
		N	n (%)
収縮期血圧 (mmHg)	≧140 かつ≧BL+20	21	1 (4.8)
	<100 かつ≦BL-20	21	4 (19.0)
拡張期血圧 (mmHg)	≧90 かつ≧BL+20	21	1 (4.8)
心拍数 (bpm)	≧100 かつ≧BL+15	21	1 (4.8)
	<60 かつ≦BL-15	21	3 (14.3)

BL：ベースライン
2 次登録日（V0）の投与約 0～10 分前の値をベースラインとする。

［5.3.5.2-2 Table 30 を引用］

（2） 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図において、ベースライン時点の判定は正常であったが、Day 57 時点は臨床上問題とならない異常と判断された被験者が 4.8%（1/21 例）認められた（5.3.5.2-2 Table 14.3.5-5）。

（3） 乳汁中鉄濃度

乳汁中鉄濃度の推移の記述統計量を表 2.7.6.6.5.5-2 に示す。

Day 4 時点の乳汁中鉄濃度の平均値（標準偏差）は、0.9770（0.4821）mg/L であり、Day 15 まで 0.55～0.75 mg/L を維持していた。日本新生児成育医学会ガイドライン[8)]の正常基準値（119 ±251 μg/100mL）と比較して、乳汁中鉄濃度の問題となる上昇は認められなかった。

表 2.7.6.6.5.5-2 乳汁中鉄濃度の推移（mg/L）（安全性解析対象集団）

		NS-32 (N=21)
Day 4	n	21
	Mean (SD)	0.9770 (0.4821)
	Median	0.7930
	Min - Max	0.400 - 2.250
Day 8	n	21
	Mean (SD)	0.5540 (0.2738)
	Median	0.4790
	Min - Max	0.181 - 1.340
Day 11	n	21
	Mean (SD)	0.7467 (0.3353)
	Median	0.6340
	Min - Max	0.400 - 1.680
Day 15	n	21
	Mean (SD)	0.6588 (0.3470)
	Median	0.5720
	Min - Max	0.257 - 1.570

［5.3.5.2-2 Table 31 を引用］

（4） 乳幼児健康診査

乳幼児健康診査の結果を表 2.7.6.6.5.5-3 に示す。

Day 29 における乳幼児健康診査の結果、新生児の 90.5%（19/21 例）が正常と判断された。

臨床上問題とならない異常及び臨床上問題となる異常は各 4.8%（1/21 例）確認された。

臨床上問題となる異常として報告された新生児 1 例は、投与 4～7 日目までに重篤な有害事象として新生児黄疸が認められ、31 日目に陰嚢水瘤が認められた。

臨床上問題とならない異常として報告された新生児 1 例に有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6.5.5-3 乳幼児健康診査（安全性解析対象集団）

	NS-32 (N=21)
29 日目の結果	
合計	21
Normal	19(90.5)
ANCS	1(4.8)
ACS	1(4.8)

ANCS：臨床上問題とならない異常
ACS：臨床上問題となる異常

［5.3.5.2-2 Table 32 を引用］

2.7.6.6.6 結論

分娩後出血に伴う IDA 患者を対象に、ヘモグロビン濃度のベースラインからの最大変化量を主要評価項目として解析した結果、投与前後のヘモグロビン濃度において有意差が認められた（P<0.001、対応のある t 検定）。

安全性について、被験者及び新生児で確認された有害事象は、新生児で確認された中等度の有害事象 1 例（新生児黄疸）を除き、すべて軽度であり、重篤な副作用は認められなかった。また、乳汁中鉄濃度に問題となる上昇は認められなかった。

以上より、分娩後出血に伴う IDA 患者に対する NS-32 の有効性が認められ、安全性に問題がないことが示された。

2.7.6.7 海外第 III 相：QTc 評価のための ECG substudy（P-IDA-03 ECG substudy）

資料番号：5.3.4.2-3（参考資料）

海外第 III 相臨床試験（P-IDA-03）の一部として、心電図パラメータへの影響を評価する substudy を実施した。P-IDA-03 試験の付録 16.1.14 ECG cardiac safety report について概要を示す。

2.7.6.7.1 試験方法

試験の方法の概要を表 2.7.6.7.1-1 に示す。

表 2.7.6.7.1-1 試験方法

試験の標題： A phase III, randomised, open-label, comparative safety and efficacy trial of intravenous iron isomaltoside (Monofer®) and iron sucrose in subjects with iron deficiency anaemia who are intolerant or unresponsive to oral iron therapy or in whom the haemoglobin measurement in Investigators' opinion were sufficiently low as to require rapid repletion of iron stores to minimize the risk of receiving a blood transfusion
試験番号：P-IDA-03 ECG substudy（プロトコール番号 P-Monofer-IDA-03 ECG substudy）
試験実施施設（実施国）： P-IDA-03 試験に登録した 114 施設から選択した 10 施設のうち 6 施設で実施（米国）
試験期間：【P-IDA-03 試験全体】 2016 年 11 月 8 日（最初の被験者の初回来院日） 2018 年 3 月 28 日（最終被験者の最終来院日）
開発のフェーズ：第 III 相
公表論文：【P-IDA-03 試験全体】Auerbach M, Henry D, Derman R, Achebe MM, Thomsen LL, Glaspy J. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. Am J Hematol. 2019;94:1007–14.[9)]
目的：本剤 1000 mg 投与時の ECG への影響を評価する
試験デザイン：【P-IDA-03 試験全体】ランダム化、スクロース鉄対照、オープンラベル試験
被験者数（計画時及び解析時）： 【P-IDA-03 試験全体】 投与例数（ITT） 1512 例（本剤群：1009 例、スクロース鉄群：503 例） 安全性解析対象例数 1483 例（本剤群：989 例、スクロース鉄群：494 例） 【P-IDA-03 ECG substudy】 投与例数 本剤群 35 例 ECG と PK/PD 解析対象例数 本剤群 32 例 ECG substudy の被験者数の設定根拠： 主要評価項目をベースラインからの QTcF として実施された同様の ECG 試験の結果を参考にして設定した。
診断及び主要な組み入れ基準： 【P-IDA-03 試験の選択基準】 以下の基準を全て満たす患者 (1) 18 歳以上の男女 (2) 様々な原因疾患［異常な子宮出血、胃腸疾患、がん、肥満症の処置（胃バイパス手術）、著しい失血につながるその他の状態］に伴う IDA 患者 (3) 以下のいずれかに該当する患者 a：観察期間に最長 1 ヵ月の経口鉄剤に対する不耐容もしくは反応欠如 b：登録前の 9 ヵ月間に 1 ヵ月以上の経口鉄剤への不耐容歴がある c：スクリーニング時のヘモグロビン濃度が最終的な輸血のリスクを最小限におさえるために急速な鉄補給を必要とするほど十分に低いと治験責任医師が判断

(4) ヘモグロビン濃度：11 g/dL 以下
(5) トランスフェリン飽和度（TSAT）：20%未満
(6) 血清フェリチン値：100 ng/mL 未満
(7) 本治験に参加する意思があり、文書同意が得られている

【ECG substudy の選択基準】
(1) P-IDA-03 試験の選択基準に該当する
(2) 本剤群にランダム化されている
(3) ECG substudy に参加する意思があり、文書同意が得られている

【観察期間後の追加選択基準】
(1) ヘモグロビン濃度：11 g/dL 以下
(2) 血清フェリチン値：800 ng/mL 以下
(3) 経口鉄剤に不応答（経口鉄剤の服薬遵守率 67%以上かつ観察期終了来院時のヘモグロビン上昇が 1 g/dL 未満）
又は
経口鉄剤に不耐容と治験責任医師が判断

【P-IDA-03 試験の除外基準】
以下の基準のいずれかに該当する患者は対象から除外する。
(1) 治験担当医師により、鉄欠乏以外の原因による貧血と判断された患者
(2) ヘモクロマトーシス又はその他の鉄貯蔵障害
(3) 本剤又はスクロース鉄の成分に対する過敏症反応の既往歴
(4) 静注鉄剤に対する重篤な過敏症反応の既往歴
(5) 本剤を用いた臨床試験にランダム化されたことがある
(6) スクリーニングから 30 日以内に治験薬を投与
(7) スクリーニング前の 10 日間に静注鉄剤による治療をうけた
(8) スクリーニング前 30 日以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療をうけた
(9) スクリーニング前 30 日間又は試用期間中に赤血球輸血、放射線療法及び/又は化学療法による治療
(10) スクリーニング前の 30 日間又は試験期間中に全身麻酔を必要とする外科的処置の要件
(11) アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常値上限の 3 倍超（例：非代償性肝硬変又は活動性肝炎）
(12) 非ウイルス性感染
(13) 慢性腎疾患の治療に透析を必要とする
(14) 過去 6 ヵ月以内にアルコール又は薬物を乱用
(15) 推定平均余命が 6 ヵ月未満、又はがん患者の場合、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status が 1 を超える患者
(16) 被験者の疾患管理にリスクを及ぼす、又は被験者として治験要件を遵守することができなくなる恐れがあると治験担当医師が判断する、その他の何らかの臨床検査値異常、病状又は精神疾患が認められる患者
(17) 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠を回避するため、妊娠可能な女性は治験期間を通して及び最終投与後 7 日間、適切な避妊法（子宮内避妊具、ホルモン避妊薬、二重バリア法など）を使用する必要があります。

【ECG substudy の除外基準：スクリーニング時の標準 12 誘導心電図の施設評価に基づく】
(1) スクリーニング時の心拍数：50 bpm 未満又は 90 bpm 超
(2) スクリーニング時の PR：210 ms 以上
(3) スクリーニング時の QRS：109 ms 超
(4) スクリーニング時の QTcF：450 ms 以上
(5) 心房細動、心房粗動、心室早期興奮、心室ペーシングなどの所見や QTc 評価に影響する可能性のある心電図所見を有する患者

治験薬：
1 バイアル（10 mL）中にデルイソマルトース第二鉄として 1000 mg の鉄を含有

用法・用量：
本剤 1000 mg を 20 分かけて単回点滴静注

評価項目：
主要評価項目：Fridericia 補正による QTc（QTcF）のベースラインからの変化量

副次評価項目
・QTcF 変化量と以下の血清中濃度［総鉄（TI）、トランスフェリン結合鉄（TBI）、非トランスフェリン結合鉄（NTBI：デルイソマルトース結合鉄）］との相関関係
・Bazett 補正による QTc（QTcB）
・心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、調整なし QT 間隔、ECG 形態

統計手法：
(1) 解析対象集団
ECG と PK/PD 解析対象集団：本剤を 1 回投与し、少なくとも 1 回のベースライン ECG 及び投与後 ECG、ECG の測定時間にあわせた血清鉄濃度がある被験者を選択した。
(2) ECG 解析
心拍数、PR、QRS、QT、QTc（QTcF、QTcB）のそれぞれの中心傾向と外れ値効果を分析した。
QTc のベースラインからの変化量に用いるベースライン値は、本剤投与開始前に実施された 9 回（45 分前、30 分前、15 分前に各 3 回ずつ）の測定値の平均とした。投与開始後の測定時点（50 分後、1 時間 20 分後、1 時間 50 分後、2 時間 20 分後、3 時間 20 分後、4 時間 20 分後、6 時間 20 分後、24 時間 20 分後）では各 3 回測定し平均値をもとめた。ベースライン値から各測定時点までの変化量及び両側 90%信頼区間を算出した。
ICH E14 ガイドラインに基づいて、ベースラインからの変化量の両側 90%信頼区間の上限が 10 ms を下回るとき、本剤 1000 mg の投与は QTc 間隔を臨床的に有意に延長しないことが示されることとした。
(3) PK/PD 解析
線形混合効果モデルを使用して、QTc 間隔（QTcF 及び QTcB）のベースラインからの変化量と血清中鉄濃度（TI、TBI、NTBI）の関係を評価した。このモデルには、血清中鉄濃度、時間（カテゴリ）、ベースライン調整（ベースライン値）の固定効果及び切片と血清中鉄濃度の被験者ランダム効果が含まれていた。このモデルを使用して TI 濃度と QTc 間隔等のベースラインからの変化量の関係の傾きについて母集団の傾きと標準誤差を推定し、平均 C_{max} における QTc（QTcF 及び QTcB）の変化量を算出した。

2.7.6.7.2 被験者の内訳

P-IDA-03 試験の登録施設からあらかじめ選択した 10 施設のうち、6 施設に登録された本剤群にランダムに割り付けられた 35 例について薬物動態の評価及び集中的な ECG 評価を行った。薬物動態、心電図パラメータの解析は ECG 中央測定施設にて実施し、バイアスをなくすために、心臓専門医及び心電図解析者には被験者や治療に関する情報は知らされなかった。

35 例中、選択及び除外基準を満たし ECG データの解析が可能な 32 例（女性 24 例、男性 8 例）を ECG と PK/PD 解析対象集団とした。

2.7.6.7.3 各測定時点での QTcF

各測定時点における QTcF のベースラインからの変化量及び 90%信頼区間を表 2.7.6.7.3-1 に示す。

表 2.7.6.7.3-1 QTcF のベースラインからの変化量及び 90%信頼区間

測定時点		ベースラインからの変化量 QTcF 平均値と 90%信頼区間		
投与開始からの時間	投与終了からの時間	推定値 (ms)	90%信頼区間 下限値 (ms)	90%信頼区間 上限値 (ms)
50 分	0.5 時間	3.1	1.1	5.0
1 時間 20 分	1 時間	4.7	2.2	7.1
1 時間 50 分	1.5 時間	5.0	2.4	7.7
2 時間 20 分	2 時間	5.1	2.3	7.9
3 時間 20 分	3 時間	0.6	-2.9	4.2
4 時間 20 分	4 時間	2.2	-1.7	6.2
6 時間 20 分	6 時間	0.6	-4.0	5.1
24 時間 20 分	24 時間	-0.6	-4.7	3.6

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Table 5-1 を引用］

2.7.6.7.4 心電図パラメータ及び異常所見

各心電図パラメータのベースラインからの変化量、外れ値および異常所見の発現率を表 2.7.6.7.4-1 に示す。

本剤 1000 mg 単回投与後の QTcF のベースラインからの平均変化量は 3.4 ms であり、臨床的に問題となる QTcF 延長は認められなかった。また、他の心電図パラメータにおいても本剤投与による影響は認められなかった。異常所見については、T 波逆転 2 例、第二度心ブロック 1 例が認められたが、いずれも臨床的に問題となる異常所見ではないと判定された。

表 2.7.6.7.4-1 ベースラインからの変化量、外れ値及び異常所見の発現率

			N=32
心拍数	ベースラインからの平均変化量	bpm	3.5
	頻脈外れ値（>100 bpm かつベースラインから 25%増）	n(%)	1 (3%)
	徐脈外れ値（<50 bpm かつベースラインから 25%減）	n(%)	0
PR	ベースラインからの平均変化量	ms	-2.0
	外れ値（>200 ms かつベースラインから 25%以上増）	n(%)	1 (3%)
QRS	ベースラインからの平均変化量	ms	-0.8
	外れ値（>100 ms かつベースラインから 25%以上増）	n(%)	0
QT	ベースラインからの平均変化量	ms	-2.9
	>500 ms	n(%)	0
QTcF	ベースラインからの平均変化量	ms	3.4
	>500 ms	n(%)	0
	>480 ms	n(%)	0
	増加量 >30～60 ms	n(%)	2 (6%)
	増加量 >60 ms	n(%)	0
QTcB	ベースラインからの平均変化量	ms	6.9
	>500 ms	n(%)	0
	>480 ms	n(%)	1 (3%)
	増加量 >30～60 ms	n(%)	1 (3%)
	増加量 >60 ms	n(%)	1 (3%)
異常所見	心房細動	n(%)	0
	心房粗動	n(%)	0
	U 波異常	n(%)	0
	ST 部分下降	n(%)	0
	ST 部分上昇	n(%)	0
	T 波逆転	n(%)	2 (6%)
	第二度心ブロック	n(%)	1 (3%)
	第三度心ブロック	n(%)	0
	完全右脚ブロック	n(%)	0
	完全左脚ブロック	n(%)	0
	心筋梗塞	n(%)	0

ベースライン時の外れ値、異常所見は含まない
ms：ミリ秒、bpm：1 分あたりの拍数

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Table 5-2 を引用］

2.7.6.7.5 QTcF と PK/PD との相関関係

血清中 TI 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量の関係について、線形混合効果モデルを用いた解析結果を図 2.7.6.7.5-1、表 2.7.6.7.5-1 及び表 2.7.6.7.5-2 に示す。血清中 TI 濃度と QTcF 変化量（ベースライン補正値）との間にわずかながら負の傾きを示す相関が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった（P=0.0842）。また、本剤 1000 mg 投与時の C_{max} における推定 QTcF 変化量（ベースライン補正値）は 0.586 ms（90%両側信頼区間上限 2.050 ms）であった。血清中 TBI 及び NTBI と QTcF 変化量との関係についても同様の結果であった。

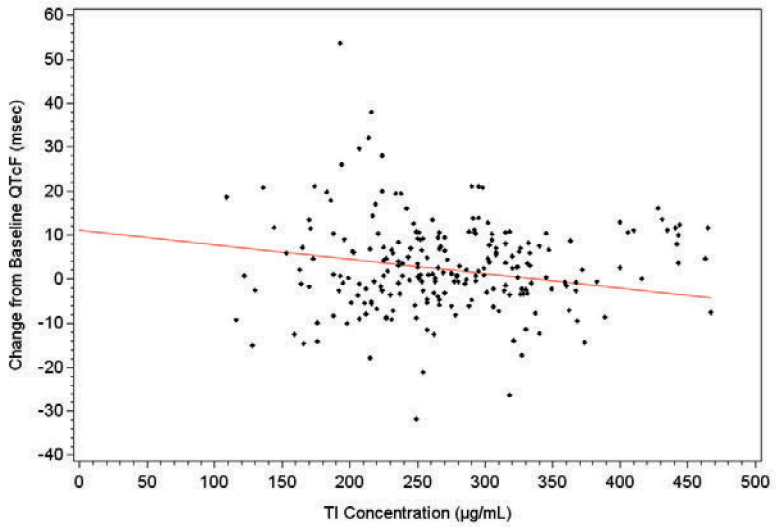


図 2.7.6.7.5-1 ベースラインからの QTcF 変化量と血清中 TI 濃度の関係

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Figure 5-6 を引用］

表 2.7.6.7.5-1 ベースラインからの QTcF 変化量と血清中 TI 濃度の関係
（線形混合モデルによる推定値）

	推定値	標準誤差	P 値	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
切片	3.5020	4.5993	0.4521	-5.874	12.8781
傾き	-0.0326	0.0183	0.0842	-0.0698	0.0047

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Table 5-3 を引用］

表 2.7.6.7.5-2 ベースラインからの QTcF 変化量と血清中 TI 濃度の関係
（本剤 1000 mg 投与時の C_{max} における推定値）

投与量	平均C_{max} (µg/mL)	平均C_{max}における QTcF平均変化量の 予測値 (ms)	信頼区間下限 (ms)	信頼区間上限 (ms)
1000 mg	317.171	0.586	-0.963	2.050

［5.3.4.2-3 Appendix 16.1.14 ECG-substudy Table 5-4 を引用］

2.7.6.7.6 結論

経口鉄剤に不耐容もしくは不応答、又は急速な鉄補給を必要とする IDA 患者を対象に、本剤 1000 mg を単回点滴静注後の心電図パラメータとそれに対応した時間における血清中の TI、TBI 及び NTBI を用いて、本剤の QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。その結果、本剤は心拍数、PR、QRS、QTc 又は他の心電図パラメータに臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された。