

再審査報告書

令和 8 年 1 月 7 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ピートルチュアブル錠 250 mg ②ピートルチュアブル錠 500 mg ③ピートル顆粒分包 250 mg ④ピートル顆粒分包 500 mg
有 効 成 分 名	スクロオキシ水酸化鉄
申 請 者 名	キッセイ薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、鉄として 1 回 250 mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 3000 mg とする。
承 認 年 月 日	①②：平成 27 年 9 月 28 日 ③④：平成30年9月21日（剤型追加）
再 審 査 期 間	①②：8 年 ③④：①②の残余期間（平成 30 年 9 月 21 日～令和 5 年 9 月 27 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ピートルチュアブル錠 250 mg、同チュアブル錠 500 mg、同顆粒分包 250 mg 及び同顆粒分包 500 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・下痢	・鉄過剰症	・長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での長期投与における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査	・特定使用成績調査	なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

ピートルチュアブル錠 250 mg・500 mg 長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症に対する本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。 また、重点調査項目を下痢等の胃腸障害の発現状況とする。
安全性検討事項	下痢、鉄過剰症、長期投与における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期投与における有効性
調査方法	プロスペクティブな中央登録方式
対象患者	高リン血症を有する透析中の慢性腎臓病患者
実施期間	平成 28 年 3 月～令和 5 年 8 月
目標症例数	安全性解析対象例として、血液透析患者 (hemodialysis、以下、「HD」) 1,000 例、腹膜透析患者 (peritoneal dialysis、以下、「PD」) 100 例
観察期間	本剤投与開始後 18 カ月 (1.5 年) 間又は本剤投与中止時まで
実施施設数	524 施設
収集症例数	2,285 例 (HD : 2,086 例、PD : 155 例、PD+HD ^{**} : 42 例、投与開始時透析方法不明 : 2 例)
安全性解析対象症例数	2,256 例 (HD : 2,060 例、PD : 154 例、PD+HD ^{**} : 42 例)
有効性解析対象症例数	1,948 例 (HD : 1,777 例、PD : 132 例、PD+HD ^{**} : 39 例)
備考	^{**} PD+HD : PD と HD の併用症例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用の発現割合は28.2%（637/2,256例）であり、承認時までの国内臨床試験¹⁾における副作用の発現割合32.2%（159/494例）と比較して高くなかった。本調査における主な副作用（基本語で発現割合1%以上）は、下痢9.3%（210/2,256例）、便秘2.7%（60/2,256例）、血清フェリチン増加2.7%（60/2,256例）、ヘモグロビン増加2.5%（57/2,256例）、軟便2.1%（47/2,256例）、悪心1.8%（40/2,256例）、変色便1.3%（30/2,256例）、ヘマトクリット増加1.2%（27/2,256例）及び腹痛1.1%（25/2,256例）であった。転帰が死亡となった症例は10例（肺炎、脳出血、急性心筋梗塞、徐脈、心停止、腸管虚血、死亡、突然死、転倒の各1例、並びに出血性ショック及び胃腸出血を認めた1例）であったが、死亡例は患者背景等が要因となった可能性が高いと考えられた。また、本調査において重点調査項目とされた下痢等の胃腸障害²⁾の発現割合は18.0%（406/2,256例）であり、承認時までの国内臨床試験¹⁾における下痢等の胃腸障害27.9%（138/494例）と比較して高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、本調査における発現状況は表4のとおりであった。

表4 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	2,256 例	
	重篤 発現症例数(発現割合)	非重篤 発現症例数(発現割合)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	—	—
下痢 ^{※1}	2 (0.1%)	248 (11.0%)
重要な潜在的リスク	—	—
鉄過剰症 ^{※2}	7 (0.3%)	128 (5.7%)

MedDRA/J (Ver.26.0)

※1 MedDRA/JPT（基本語）：下痢、軟便を集計した。

※2 MedDRA/JPT（基本語）：赤血球増加症、鉄代謝障害、高フェリチン血症、血中鉄増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、血清フェリチン増加、トランスフェリン飽和度上昇を集計した。

下痢関連の副作用として、下痢9.3%（210/2,256例）及び軟便2.1%（47/2,256例）が認められた。鉄過剰症の副作用は認められなかったが、鉄過剰症関連の副作用として、血清フェリチン増加2.7%（60/2,256例）、ヘモグロビン増加2.5%（57/2,256例）、ヘマトクリット増加1.2%（27/2,256例）、高フェリチン血症0.5%（11/2,256例）、赤血球数増加0.5%（11/2,256例）等が認められた。本調査における下痢関連の副作用及び鉄過剰症関連の副作用の発現状況は、承認時の国内臨床試験における発現状況と比べ臨床上的懸念となる事項はなかった。また、安全性解析対象例のうち、本剤の投与前後で鉄関連検査値（血清フェリチン値、血清鉄、TSAT³⁾）が得られている症例について検査値の推移を検討した結果、いずれの検査値も本剤投与後に上昇したが、投与6カ月以降はほぼ一定となり、投与18カ月後までにおいて検査値が大きく上昇する傾向は認められなかった。下痢及び鉄過剰症については、本剤の添付文書に記載し、注意喚起しているため、新たな安全対策は不要と考えられた。

¹⁾ 第II相臨床試験（HD患者対象、PA1201）、第III相比較臨床試験（HD患者対象、PA1301）、長期投与試験（HD患者対象、PA1302）、第III相臨床試験（PD患者対象、PA1303）、炭酸カルシウム併用試験（HD患者対象、PA1304）の併合解析によるもの

²⁾ MedDRA/J SOC（器官別大分類）：「胃腸障害」に包含される事象（PT）を対象とした。

³⁾ TSAT：トランスフェリン飽和度

本剤の重要な不足情報として設定されている長期投与における安全性について、本剤の投与後における発現時期別の副作用発現状況は表5のとおりであった⁴⁾。本剤の長期投与に伴う副作用の発現割合の上昇は認められず、また、長期投与に伴う特徴的な副作用も認められなかった。

表5 本剤投与後の発現時期別の副作用発現状況

発現時期	90日未満	90日以上 180日未満	180日以上 270日未満	270日以上 360日未満	360日以上 450日未満	450日以上 540日未満	540日以上
症例数	2,256	1,825	1,536	1,397	1,263	1,109	1,039
副作用等の発現症例数 (発現割合%)	411 (18.2)	113 (6.2)	53 (3.5)	60 (4.3)	41 (3.2)	34 (3.1)	16 (1.5)

安全性解析対象症例のうち、PD患者における副作用の発現割合は37.7% (58/154例)であり、PD患者を対象とした承認時までの国内臨床試験(第III相臨床試験(PA1303))の治療期・継続投与期全体における副作用の発現割合52.3% (23/44例)と比較して高くなかった。PD患者に特徴的な副作用は認められなかった。また、PD患者における長期投与時の副作用の発現割合⁵⁾は18.3% (15/82例)であった。

なお、安全性に影響を及ぼす要因⁶⁾について検討した結果、透析方法、前治療薬(高リン血症治療薬)、併用薬(同治療薬等)の有無等で副作用の発現割合に有意差が認められたが、新たな対応が必要な問題はないと考えられた。

以上の結果から、本剤の安全性について現時点で特段の対応は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は、未知⁷⁾・重篤81例112件、未知・非重篤303例365件(既知⁸⁾・重篤の副作用なし)であった。なお、感染症の報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用(基本語別で総数10件以上又は重篤3件以上)は表6のとおりであった。

いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	366	477	81	112	303	365
内分泌障害	11	11	1	1	10	10
続発性副甲状腺機能亢進症	10	10	0	0	10	10
代謝および栄養障害	64	68	2	2	62	66

⁴⁾ 本剤の投与期間及び副作用発現日が判明している症例を対象とした。

⁵⁾ PD患者のうち、本剤の投与期間が196日を超えた症例(82例)において、196日を超えた時期に副作用が発現した症例(15例)の割合。承認時の第III相臨床試験(PD患者対象、PA1303)における投与期間は28週までの検討であった。

⁶⁾ 年齢、性別、体重、入院・外来の別、透析方法、既往歴、合併症、前治療薬、併用薬、本剤の投与状況等

⁷⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁸⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

高リン血症	10	11	0	0	10	11
低リン血症	15	15	0	0	15	15
食欲減退	24	24	0	0	24	24
神経系障害	23	24	8	8	15	16
一過性脳虚血発作	3	3	3	3	0	0
心臓障害	15	16	12	13	3	3
狭心症	3	3	3	3	0	0
血管障害	15	17	1	1	14	16
高血圧	12	13	0	0	12	13
胃腸障害	71	76	19	24	52	52
下痢	5	6	5	6	0	0
消化不良	11	11	0	0	11	11
胃腸出血	3	3	3	3	0	0
イレウス	2	3	2	3	0	0
臨床検査	102	128	22	31	82	97
ヘマトクリット増加	29	29	4	4	25	25
ヘモグロビン増加	11	11	11	11	0	0
赤血球数増加	12	12	2	2	10	10
傷害、中毒および処置合併症	21	22	7	7	14	15
歯牙破折	10	11	0	0	10	11

MedDRA/J (Ver.26.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

本調査における有効性については、各観察時期における血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成状況、血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度及び血清 intact-PTH⁹⁾濃度の推移を検討した。結果は表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 血清リン濃度の管理目標値達成状況

観察時期	症例数	血清リン濃度 (mg/dL)					
		<3.5		3.5 ≤ ~ ≤ 6.0		6.0 <	
		症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)	症例数	割合 (%)
投与開始時	1,948	24	1.2	563	28.9	1,361	69.9
投与 3 カ月後	1,686	127	7.5	1,094	64.9	465	27.6
投与 6 カ月後	1,453	128	8.8	939	64.6	386	26.6
投与 12 カ月後	1,183	86	7.3	797	67.4	300	25.4
投与 18 カ月後	967	68	7.0	682	70.5	217	22.4
最終評価時	1,948	199	10.2	1,252	64.3	497	25.5

表 8 有効性に関する臨床検査値の推移

観察時期	血清リン濃度 (mg/dL)		補正血清カルシウム濃度 (mg/dL) *		血清 intact-PTH 濃度 (pg/mL)	
	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差
投与開始時	1,948	6.69 ± 1.49	1,707	9.15 ± 0.74	1,029	217.4 ± 175.3
投与 3 カ月後	1,686	5.34 ± 1.43	1,455	9.19 ± 0.70	867	194.9 ± 155.6
投与 6 カ月後	1,453	5.27 ± 1.43	1,253	9.17 ± 0.68	785	187.8 ± 130.4

⁹⁾ PTH:副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone)

投与 12 カ月後	1,183	5.25±1.38	1,014	9.11±0.64	653	178.5±127.6
投与 18 カ月後	967	5.19±1.32	824	9.05±0.60	533	179.3±131.3
最終評価時	1,948	5.20±1.52	1,707	9.18±0.70	1,029	185.0±163.6

* Payne の式による補正血清カルシウム濃度

補正血清カルシウム濃度 (mg/dL) = 血清カルシウム濃度 (mg/dL) + (4 - 血清アルブミン濃度 (g/dL))

承認時の国内臨床試験長期投与試験 (PA1302) とは投与開始時の血清リン濃度等の患者背景が異なるため厳密な比較は困難であるが、血清リン濃度の管理目標値及び臨床検査値の推移は承認時と同様な結果が得られた。

使用実態下での長期投与における有効性に関して、血清リン濃度の管理目標値の達成状況は投与 18 カ月後において 70.5% であり、血清リン濃度はいずれの観察時期においても管理目標値の範囲内で維持されていた。また、PD 患者における有効性 (血清リン濃度の管理目標値達成割合¹⁰⁾) は、HD 患者と同様な結果であった。

また、有効性に影響を及ぼす要因¹¹⁾について検討した結果、透析方法、併用薬 (高リン血症治療薬等) の有無等で血清リン濃度管理目標値に有意差は認められず、これらの影響を受けにくいと考えられた。

以上の結果を踏まえ、本剤の有効性に関して懸念事項は認められず、有効性について特段の問題はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

¹⁰⁾ 最終評価時の血清リン濃度管理目標値達成割合 : HD 64.0% (1,138/1,777 例)、PD 67.4% (89/132 例)、PD+HD 64.1% (25/39 例)

¹¹⁾ 年齢、性別、体重、入院・外来の別、透析方法、既往歴、合併症、前治療薬、併用薬、本剤の投与状況等