

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ピートルチュアブル錠250mg、同チュアブル錠500mg
[一 般 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
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
11	下 9	臨床試験において下痢発現が増加した用量〈2, 250mg/日〉の約 <u>6.6</u> 倍	臨床試験において下痢発現が増加した用量〈2, 250mg/日〉の約 <u>33</u> 倍
11	下 7	臨床試験において下痢発現が増加した用量〈2, 250mg/日〉の約 <u>13</u> 及び <u>21</u> 倍	臨床試験において下痢発現が増加した用量〈2, 250mg/日〉の約 <u>67</u> 及び <u>107</u> 倍

(下線部修正)

審査報告書

平成 27 年 8 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ピートルチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg
[一 般 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
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中にスクロオキシ水酸化鉄を鉄として 250mg 又は 500mg 含有する錠剤 (チュアブル錠)
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	スクロオキシ水酸化鉄は酸化水酸化鉄 (III)、スクロース及びデンプンの混合物である。
化学名 :	
(日本名)	酸化水酸化鉄 (III) /スクロース/デンプン混合物
(英 名)	Mixture of iron (III)-oxyhydroxide, sucrose, starches
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 8 月 10 日

[販 売 名] ピートルチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg
[一 般 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
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、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薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法・用量] 通常、成人には、鉄として 1 回 250mg 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 3000mg とする。

[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。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ピートルチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg
[一 般 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
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中にスクロオキシ水酸化鉄を鉄として 250mg 又は 500mg 含有する錠剤 (チュアブル錠)
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	通常、成人には、鉄として 1 回 250mg のスクロオキシ水酸化鉄を開始用量とし、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 3000mg とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

血清リン濃度は、主に消化管からの吸収、骨からの遊離、骨への取込み及び腎臓から尿中への排泄により調節されているが、慢性腎不全患者では腎機能低下によりリン排泄が低下し、高リン血症を発症する。慢性腎不全に伴う高リン血症は、カルシウム・リン積の上昇を招き、軟部組織（血管壁、心臓弁膜、関節周囲等）にリン酸カルシウムが沈着し、異所性石灰化を引き起こす。また、慢性腎不全患者では腎臓におけるビタミン D 活性化が障害されており、消化管からのカルシウム吸収低下により低カルシウム血症が生じ、副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）の分泌が亢進し、二次性副甲状腺機能亢進症（以下、「SHPT」）が誘発される。SHPT では骨ミネラル代謝異常を生じており、高回転型骨病変や心不全等の心血管系疾患との関連が示唆されている¹。このような背景から、国内では 2012 年に一般社団法人 日本透析医学会より「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（透析会誌 45: 301-356, 2012）が発出され、透析患者における血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度、血清 intact PTH 濃度の管理目標値が示されており、血清リン濃度の管理目標値は 3.5～6.0mg/dL と設定されている。

現在、透析患者における高リン血症の治療では、食事指導によるリン摂取制限、透析によるリンの除去に加え、消化管からのリン吸収を抑制する経口リン吸着薬の投与が行われている。経口リン吸着薬としては、沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、ビキサロマー、炭酸ランタン水和物及びクエン酸第二鉄水和物が用いられているが、それぞれの薬剤の特性により、高カルシウム血症、胃腸障害（便秘、腹部膨満等）、長期投与時における希少金属の組織蓄積の懸

¹ エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013（日本腎臓学会編、東京医学社、2013 年）

念等の問題点がある。

スクロオキシ水酸化鉄（以下、「本薬」）は、スイス ビフォーファーマ社が創製した、酸化水酸化鉄（III）／スクロース／デンプンから成るカルシウム非含有リン吸着薬である。消化管内で、食物由来のリン酸イオンと本薬中の酸化水酸化鉄（III）が結合し、消化管からのリンの吸収を抑制する。

本薬はカルシウムを含有しないため、投薬によるカルシウム負荷がない。また、非ポリマー性であるため、ポリマー性の経口リン吸着薬（セベラマー塩酸塩及びビキサロマー）で認められる便秘や腸閉塞・腸管穿孔等の重篤な胃腸障害の発現リスクが低いと考えられる。さらに、生体内必須金属元素である鉄を主成分としており、炭酸ランタン水和物で危惧される、生体内非必須金属元素であるランタンの長期投与に伴う骨への蓄積のような懸念は少ない。そのため、本薬は安全性上の懸念が少ないリン吸着薬として想定され、開発に至った。

なお、本薬は2015年5月現在、透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症に対して欧米等の35カ国で承認されている。

また、本薬の錠剤¹⁾はスクロオキシ水酸化鉄の鉄含量に基づき²⁾されることから、以下の記載においては、特に言及しない限り、本薬の投与量は鉄としての量で記載した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるスクロオキシ水酸化鉄は、Vifor (International) Inc.によりMF登録番号226MF10218として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は、酸化水酸化鉄（III）／スクロース／デンプンの混合物である。多核性の酸化水酸化鉄（III）をスクロース及びデンプンが¹⁾をしており、スクロース及びデンプンはそれぞれ¹⁾及び¹⁾を目的として添加されている。なお、¹⁾成分の¹⁾は¹⁾いる。

原薬は、褐色の粉末であり、性状、溶解性、融点、吸湿性及び¹⁾について検討されている。

原薬の化学構造は、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、メスバウアースペクトル、X線結晶構造解析及びX線吸収端近傍構造スペクトルにより確認されている²⁾。

2) 製造方法

別添のとおりである。

²⁾ IR及びメスバウアースペクトルからスクロオキシ水酸化鉄の化学構造が確認されている。また、X線結晶構造解析及びX線吸収端近傍構造スペクトルから多核性に存在する酸化水酸化鉄（III）の¹⁾構造が確認されている

設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

<表 2 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	PTP シート ^{a)} ・アルミ 袋 ^{b)} ・紙箱	24 ヶ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

a) ポリ塩化ビニリデンフィルム／アルミニウム箔

b) アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニリデンフィルム／アルミニウム箔）に包装し、アルミ袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）に入れ、これを紙箱で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤の崩壊試験について

申請者は、製剤の規格及び試験方法として溶出試験ではなく崩壊試験を設定した理由として、本薬に含まれる多核性の酸化水酸化鉄（III）は消化管内ではほとんど溶解せず、吸収はわずかであるためと説明している。

機構は、崩壊試験の規格値の妥当性を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

規格値は、実測値に基づき 2.0 とする。一般的な食事における胃から小腸（主なリン吸収部位）に至る時間は 3～6 時間とされている³ことから、小腸への移送時間よりも十分に短い時間（1.5）を 2.0 とすることは妥当と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験では、スクロオキシ水酸化鉄（以下、「本薬」）として、
原薬（以下、「PA21-2」）及び
原薬（以下、「PA21」）が用いられた。PA21-2 と PA21 について、ラット 4 週間混餌投与比較試験において両化合物の毒性所見及び体内動態に顕著な差は認められなかった

³ 消化・吸収 - 基礎と臨床 - (第一出版、2002 年)

こと（「(iii) <提出された資料の概略> (6) 1) PA21 と PA21-2 のラット 4 週間混餌投与比較試験」の項参照)、両化合物ともに遺伝毒性は認められなかったこと（「(iii) <提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性試験」の項参照）等から、両化合物の生物学的特徴に明らかな差異は認められないと申請者は説明している。なお、国内臨床試験で使用された製剤及び申請製剤の原薬には PA21-2 が用いられている。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* におけるリン吸着作用、*in vivo* における血清リン濃度及び副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）濃度低下作用、血管石灰化抑制作用並びに骨代謝異常抑制作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び消化器系に及ぼす影響が検討された。

なお、効力を裏付ける試験では PA21-2 が、安全性薬理試験では PA21 がそれぞれ用いられた。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* におけるリン吸着作用 (4.2.1.1.1 : 試験番号 TC-1118/E01)

20mmol/L のリン酸緩衝液 (pH3.0、5.5 及び 8.0) と本薬約 20mg を混和し、室温で 1 時間振とうしたときのリン酸吸着能について、1,000mg のリン酸の吸着に必要な本薬量 (g) を指標として検討された。pH3.0、5.5 及び 8.0 における 1,000mg のリン酸の吸着に必要な本薬量は、それぞれ 1.72、2.46 及び 3.90g であった。本薬はいずれの pH においてもリン吸着能を示したことから、本薬は消化管内の pH 環境下においてリン吸着作用を示すと考えられると申請者は説明している。

2) 血清リン濃度及び PTH 濃度低下作用 (4.2.1.1.2 : 試験番号 ■■■5382■■■)

アデニン誘発進行性腎不全ラット⁴に本薬を 0.1、0.3 若しくは 1%含む食餌、セベラマー塩酸塩を 0.6 若しくは 2%含む食餌、又は炭酸ランタン水和物を 0.6 若しくは 2%含む食餌を 4 週間混餌投与したときの、投与開始から投与終了日までの血清リン濃度、カルシウム・リン積及び PTH 濃度の AUC は表 3 のとおりであった⁵。

血清リン濃度について、本薬 0.3%以上の群、セベラマー塩酸塩 0.6%以上の群及び炭酸ランタン水和物 0.6%以上の群では病態対照群と比較して有意な低下が認められた。血清カルシウム・リン積について、本薬 0.3%以上の群、セベラマー塩酸塩 0.6%以上の群及び炭酸ランタン水和物 2%群では病態対照群と比較して有意な低下が認められた。血清 PTH 濃度について、本薬 1%群、セベラマー塩酸塩 2%群及び炭酸ランタン水和物 2%群では病態対照群と比較して有意な低下が認められた。

⁴ 雄性ラットにアデニン硫酸塩を 0.75%含む食餌を 14 日間混餌投与した後に、アデニン硫酸塩を 0.5%含む食餌を 14 日間混餌投与し、高リン血症を伴う慢性腎不全を発症させた（アデニン食餌開始 28 日後において、血清尿素窒素濃度、血清クレアチニン濃度、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の上昇、並びに血清カルシウム濃度の低下が認められ、アデニン誘発腎不全の発症が確認された）

⁵ 統計学的解析について、病態対照群と被験薬群の間で Bartlett 法による等分散性の検定を実施し、等分散であれば Dunnett の多重比較検定、不等分散であれば Steel の多重比較検定が行われた

<表3 アデニン誘発腎不全ラットの血清リン濃度、カルシウム・リン積及びPTH濃度>

投与群	1日平均被験薬摂取量 (mg/kg/day)	血清リン濃度 AUC _{0-28day} (mg·day/dL)	血清カルシウム・リン積 AUC _{0-28day} (mg ² ·day /dL ²)	血清PTH濃度 AUC _{0-28day} (pg·day/mL)
病態対照群	—	295.7±14.6	2,996.2±150.8	52,251±10,356
本薬0.1%群	48±2	281.5±14.5	2,879.8±135.2	55,681±9,441
本薬0.3%群	163±6	229.7±9.4 [#]	2,446.5±98.0 [#]	33,460±8,069
本薬1%群	564±28	160.5±3.9 ^{##}	1,696.0±36.3 ^{##}	15,022±3,796 ^{**}
セベラマー塩酸塩0.6%群	318±15	235.7±10.3 ^{**}	2,504.3±112.0 [*]	24,327±9,269
セベラマー塩酸塩2%群	1,059±47	189.3±7.4 ^{**}	2,087.4±96.8 ^{**}	6,657±1,817 ^{##}
炭酸ランタン水和物0.6%群	308±9	256.1±9.1 [*]	2,686.7±83.8	39,874±9,166
炭酸ランタン水和物2%群	1,088±34	196.1±7.3 ^{**}	2,148.2±77.0 ^{**}	12,770±1,846 ^{##}

n=8~10、平均値±標準誤差

: p<0.05, ## : p<0.01 (vs.病態対照群 : Steel の多重比較検定)

* : p<0.05, ** : p<0.01 (vs.病態対照群 : Dunnett の多重比較検定)

3) 血管石灰化抑制作用 (4.2.1.1.3 : 試験番号 ■■■5392■)

上記2)のアデニン誘発進行性腎不全ラットの検討において、投与終了日翌日に採取された大動脈における血管中リン含量及びカルシウム含量は表4のとおりであった。また、大動脈における石灰化についてコッサ染色を用いた病理組織学的評価⁶の結果は表5のとおりであった。

血管中リン含量について、セベラマー塩酸塩2%群及び炭酸ランタン水和物2%群では病態対照群と比較して有意な低下が認められた一方、いずれの本薬群でも病態対照群と比較して差は認められなかった。血管中カルシウム含量について、セベラマー塩酸塩2%群及び炭酸ランタン水和物2%群では病態対照群と比較して低下傾向が認められた一方、いずれの本薬群でも病態対照群と比較して差は認められなかった。

大動脈における石灰化の病理組織学的評価について、平均スコアにおいて本薬1%群、セベラマー塩酸塩2%群及び炭酸ランタン水和物2%群では病態対照群と比較して低値であった。また、本薬1%群及びセベラマー塩酸塩2%群では血管石灰化の発現割合が病態対照群と比較して低値であった。

<表4 アデニン誘発腎不全ラット大動脈の血管中リン含量及びカルシウム含量>

投与群	血管中リン含量 (mg/g)	血管中カルシウム含量 (mg/g)
病態対照群	15.2±4.5	18.3±6.9
本薬0.1%群	15.8±3.8	21.2±6.5
本薬1%群	12.9±6.0	18.2±11.4
セベラマー塩酸塩2%群	5.3±1.0 [#]	4.4±1.8
炭酸ランタン水和物2%群	4.9±1.1 [#]	3.7±1.9

n=9~10、平均値±標準誤差

: p<0.05 (vs.病態対照群 : Steel の多重比較検定)

⁶ 大動脈中膜の石灰沈着の程度をスコア評価した(0 : 石灰沈着なし、1 : 限局的な石灰沈着の斑点が認められる、2 : 動脈周囲の20~80%に石灰沈着が認められる、3 : 全周性の石灰沈着が認められる)

＜表 5 アデニン誘発腎不全ラット大動脈の病理組織学的所見スコア＞

投与群	例数	各スコアにおける例数				平均スコア	血管石灰化の 発現割合
		0	1	2	3		
病態対照群	10	5	1	1	3	1.2	50% (5/10 例)
本薬 0.1%群	9	3	1	4	1	1.3	67% (6/9 例)
本薬 1%群	10	7	1	0	2	0.7	30% (3/10 例)
セベラマー塩酸塩 2%群	10	6	2	2	0	0.6	40% (4/10 例)
炭酸ランタン水和物 2%群	10	5	3	2	0	0.7	50% (5/10 例)

4) 骨代謝異常抑制作用 (4.2.1.1.4 : 試験番号 ■■■ 79103)

上記 2) のアデニン誘発進行性腎不全ラットの検討において、投与終了日翌日に採取された大腿骨における、海綿骨の類骨量及び線維量、並びに皮質骨の空隙面積率⁷⁾は表 6 のとおりであった⁵⁾。

類骨量について、本薬 1%群では病態対照群と比較して有意な低下が認められた。線維量について、本薬 1%群、セベラマー塩酸塩 2%群及び炭酸ランタン水和物 2%群では病態対照群と比較して有意な低下が認められた。空隙面積率について、本薬 1%群、セベラマー塩酸塩 2%群及び炭酸ランタン水和物 2%群では病態対照群と比較して有意な低下が認められた。

＜表 6 アデニン誘発腎不全ラット大腿骨の類骨量、線維量及び空隙面積率＞

投与群	類骨量 ($\times 10^3 \mu\text{m}^2$)	線維量 (μm^2)	空隙面積率 (%)
病態対照群	1,386±293	21,798±8,640	7.6±1.0
本薬 0.1%群	1,905±366	9,087±4,527	9.5±1.3
本薬 1%群	342±67 [#]	521±311 ^{##}	1.9±0.2 ^{##}
セベラマー塩酸塩 2%群	697±171	479±184 ^{##}	2.2±0.3 ^{##}
炭酸ランタン水和物 2%群	788±178	757±311 ^{##}	2.2±0.2 ^{##}

n=9~10、平均値±標準誤差

: p<0.05、## : p<0.01 (vs.病態対照群 : Steel の多重比較検定)

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1 : 試験番号 ■■■ 082 ■■■)

雄性ラットに本薬 250、500 及び 1,000mg/kg 又は溶媒⁸⁾を単回経口投与し、行動、自発運動量、生理学的状態及び体温への影響について Irwin 変法を用いて検討された。いずれの本薬群においても影響は認められなかった。

2) 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3.2 : 試験番号 ■■■ 081 ■■■)

雄性ラットに本薬 250、500 及び 1,000mg/kg 又は溶媒⁸⁾を単回経口投与し、呼吸数、一回換気量及び分時換気量への影響について全身プレチスモグラフ法を用いて検討された。いずれの本薬群においても影響は認められなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.3 : 試験番号 ■■■ 083 ■■■)

雌雄イヌに本薬 50、100 及び 200mg/kg 又は媒体⁹⁾を単回経口投与し、心電図、血圧 (収縮

⁷⁾ 空隙面積率 (%) = 多孔化面積 / 皮質骨量 × 100

⁸⁾ 1%メチルセルロース溶液

⁹⁾ ゼラチンカプセル

期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) 及び心拍数に及ぼす影響について検討された。50mg/kg 以上の群では媒体対照群と比較して投与 6 時間後まで収縮期血圧及び平均血圧の有意な低下が認められた。いずれも軽微な変化 (5mmHg 以下) であり、投与前値と比較してほぼ同程度であったことから、薬理的に意義のある変化ではないと考えられると申請者は説明している。

4) 消化器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.4 : 試験番号 085)

雄性ラットに本薬 250、500 及び 1,000mg/kg 又は溶媒⁸を単回経口投与した 45 分後に活性炭を経口投与し、活性炭の腸内移動距離¹⁰を指標に腸管内輸送能への影響について検討された。本薬 250mg/kg 群、500mg/kg 群及び 1,000mg/kg 群並びに溶媒対照群の腸全長に対する活性炭の腸内移動距離の割合 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 48.5±4.8、58.9±6.4、56.2±6.0 及び 51.1±5.8%であり、本薬 500mg/kg 以上の群で溶媒対照群と比較して活性炭の移動距離の有意な増加が認められた。

<審査の概略>

(1) 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

本薬は、消化管内で構成成分である多核性の酸化水酸化鉄 (III) の水酸基及び水和水が食物由来のリン酸イオンと配位子交換し、リンを吸着することで、消化管からのリンの吸収を抑制すると考えられる。

機構は、今般提出された血管石灰化抑制作用を検討した試験について、本薬群において血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の有意な抑制が認められた一方、大動脈における血管中リン含量及びカルシウム含量の抑制が認められなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬 1%群において、大動脈における血管中リン含量及びカルシウム含量について 10 例中 8 例は低値を示した一方、残り 2 例では高値を示したため、病態対照群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。また当該 2 例については血管石灰化の病理組織学的所見においても抑制作用は認められなかった。

今般提出した効力を裏付ける試験で用いられたアデニン誘発進行性腎不全ラットは、正常ラットと比較して血管中のリン含量及びカルシウム含量が増加するものの、石灰化の進展及びその程度には個体差が認められ、個体間にばらつきが生じることが報告されている¹¹。今般提出した試験においても、病態対照群における各個体の大動脈における血管中リン含量及びカルシウム含量は、正常対照群の 1.5~13.8 倍及び 1.3~114.6 倍であり、個体間にばらつきが認められた。このことから、当該モデルにおける血管石灰化の進展にも個体差が生じている可能性が推察される。

¹⁰ 活性炭投与 30 分後に幽門括約筋~盲腸における活性炭の移動距離を測定し、腸全長に対する割合を算出した

¹¹ Br J Pharmacol 156: 1267-1278, 2009、Nephrol Dial Transplant 24: 1790-1799, 2009、Kidney Int 75: 915-928, 2009

本薬 1%群の 2 例において、大動脈における血管中リン含量及びカルシウム含量の抑制作用が認められなかった明確な理由は不明であるが、本薬 1%群の 2 例は他の個体と比較して、モデル作製後早期から血管石灰化が進展し、その差が今回の結果に現れた可能性が考えられる。

なお、大動脈における血管中リン含量及びカルシウム含量において本薬 1%群と病態対照群の間に有意差は認められなかったが、病理組織学的所見において本薬 1%群の平均スコアは病態対照群と比較して低値を示しており、本薬による大動脈における石灰化の程度の軽減及び頻度の低下が示唆された。また、本薬は当該モデルラットにおいて血管石灰化に対し抑制作用を示すことが報告されている¹²。これらの結果より、本薬は血管石灰化抑制作用を有することが示唆されている。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 安全性薬理について

今般提出された消化器系に及ぼす影響を検討した試験（以下、「ラット腸管炭末輸送試験」）の本薬 500mg/kg 以上の群で溶媒対照群と比較して消化管運動の有意な増加が認められたことについて、国内第 II 相試験（PA1201 試験）成績において「下痢」の発現頻度が用量依存的に増加していること（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) HD 患者を対象とした第 II 相試験」の項参照）から、機構は、消化管運動亢進の発現機序及び当該作用が臨床使用時にも影響している可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ラット腸管炭末輸送試験において本薬 500mg/kg 以上の群で溶媒対照群と比較して消化管運動の有意な増加が認められた機序については不明であるが、本薬の大量経口投与に起因した、腸管壁の伸展刺激による蠕動運動の亢進の可能性が推察された。しかしながら、認められた変化はいずれも軽度であり、用量依存性もなかったことから、生物学的に意義のある変化ではないと考えられる。

国内第 II 相試験（PA1201 試験）において、プラセボ群と比較して本薬 2,250mg/日¹³以上の群で「下痢」の発現頻度の増加が認められたが、ラット腸管炭末輸送試験において本薬 250mg/kg 群（臨床試験において下痢発現が増加した用量〈2,250mg/日〉の約 6.6 倍）では影響が認められていないこと、並びにラット 4~26 週間反復投与毒性試験では本薬 500 及び 800mg/kg 群（臨床試験において下痢発現が増加した用量〈2,250mg/日〉の約 13 及び 21 倍）において下痢の発現は認められていないこと（「(iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）から、ラット腸管炭末輸送試験で認められた作用が影響を及ぼしている可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の消化器系に及ぼす影響については、本薬の投与量の観点に基づく説明は理解できる点

¹² J Pharmacol Exp Ther 346: 281-289, 2013

¹³ ヒトの体重を 60kg として換算した場合、37.5mg/kg/日となる

もあるものの、本薬の下痢発現の機序は本薬投与に起因する腸管壁の伸展刺激による可能性があること、今般提出された臨床試験において本薬群で比較的多く認められた有害事象は「下痢」を主とする胃腸障害であったことを考慮すると、ラット腸管炭末輸送試験で認められた消化管運動の増加が臨床使用時に発現し、「下痢」等の胃腸障害が増加する可能性は否定できないと考える。本薬投与に伴う胃腸障害の懸念については、臨床に関する資料の項で引き続き検討したい(4.(iii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (4)3)胃腸障害について」の項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌに本薬の⁵⁹Fe 標識体を投与したときの薬物動態の検討、並びに薬物動態学的薬物相互作用に関する *in vitro* 試験が行われた。

本薬の⁵⁹Fe 標識体使用時における放射能の測定にはガンマシンチレーションカウンターが用いられた。

なお、本薬への薬剤の吸着を検討した薬物相互作用試験(一部の薬剤での検討を除く)では PA21-2 が、他の試験では PA21 がそれぞれ用いられた。

(1) 吸収

単回投与試験(4.2.2.2.1 及び 2 : 試験番号 ■■■ 076■■■■■ 及び ■■■ 079■■■■■)

雌雄ラットに本薬の⁵⁹Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与し、投与後 15 分~168 時間における血液、血漿及び血球中放射能濃度が検討された。血液中放射能は雄性及び雌性ラットでそれぞれ投与後 120 及び 96 時間に最高濃度を示し、放射能濃度(平均値±標準偏差、以下同様)はそれぞれ 9.87±0.23 及び 5.19±0.31µg eq./g であった。血漿中放射能は雄雌ともに一部のラットで一時的に検出されたのみであった¹⁴。血球中放射能は雄性及び雌性ラットともに投与後 96 時間で最高濃度を示し、放射能濃度はそれぞれ 21.82±5.61 及び 12.85±2.07µg eq./g であった。

雄性イヌに本薬の⁵⁹Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与し、投与後 15 分~168 時間における血液、血漿及び血球中放射能濃度が検討された。血液中及び血漿中に放射能は検出されなかった。血球中放射能は 3 例中 1 例で検出され、投与後 144 時間に最高濃度を示し、放射能濃度は 10.97µg eq./g であった。

(2) 分布

臓器・組織分布(4.2.2.2.1 及び 2 : 試験番号 ■■■ 076■■■■■ 及び ■■■ 079■■■■■)

雄性ラットに本薬の⁵⁹Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与し、投与後 2、6、24、96 及び 168 時間における各組織中の放射能濃度が検討された。投与後 2 時間において血液、血漿、血球、胃壁/胃内容物、小腸壁/小腸内容物及び大腸壁/大腸内容物中で放射能が検出され、投与後 6 時間においては上記に加えて肝臓、脾臓及び骨髄中で放射能が検出された。投与後 6 時

¹⁴ 雄性ラットでは投与後 1、2、4、6 及び 8 時間で 3 例中 1 又は 2 例において、雌性ラットでは投与後 2、6 及び 8 時間で 3 例中 1 例において、血漿中に放射能が検出された

間において消化管（胃、小腸及び大腸）内容物中に投与放射能の 81.2%が存在したが、投与後 24 時間においては小腸及び大腸内容物中の投与放射能はそれぞれ 0.06 及び 1.58%となり、投与後 6 時間に比べ減少した。投与後 96 時間以降は血液、血球及び肝臓中でのみ放射能が検出された。

有色雄性ラットに本薬の ^{59}Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 504 時間までで眼球及び皮膚中に放射能は検出されなかった。

雄性イヌに本薬の ^{59}Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与し、投与後 168 時間における各組織中の放射能濃度が検討された。3 例中 2 例では検討したすべての組織で放射能は検出されず、1 例では血球及び脾臓中でのみ放射能が検出された。

(3) 代謝

本薬は難溶性であり、ラット及びイヌにおける本薬の ^{59}Fe 標識体を用いた試験成績より、経口投与された本薬の吸収は非常に低く、ほぼすべてが糞中に排泄されたと考えられたこと、また、わずかに吸収された鉄は生体内の鉄と同様な代謝を示すものと推察されたことから、代謝に関する試験は実施しなかったと申請者は説明している。

(4) 排泄

糞中、尿中及び胆汁中排泄 (4.2.2.2.1 及び 2 : 試験番号 ■■■ 076■■■ 及び ■■■ 079■■■)

雌雄ラットに本薬の ^{59}Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与したとき、雄性及び雌性ラットにおいて、投与後 168 時間までに投与放射能のそれぞれ 102.7%及び 85.5%が糞中へ排泄された。一方、雌雄ラットともに投与後 168 時間までに放射能の尿中排泄は認められなかった。

雄性イヌに本薬の ^{59}Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 107.2%が糞中へ排泄された。一方、投与後 168 時間までに放射能の尿中排泄は認められなかった。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに本薬の ^{59}Fe 標識体 50mg/kg を単回経口投与したとき、雄性及び雌性ラットにおいて、投与後 48 時間までに投与放射能のそれぞれ 90.5%及び 87.4%が糞中へ排泄された。一方、雌雄ラットともに投与後 48 時間までに放射能の尿中及び胆汁中排泄は認められなかった。

以上より、ラット及びイヌにおいて経口投与された本薬はほぼすべてが糞中に排泄されると申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) 薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 (4.2.2.6.1 : 試験番号 ■■■ 0672)

雄性ラットに本薬 200 及び 800mg/kg/日を 14 日間反復経口投与し、肝及び小腸ミクロソーム中のシトクロム P450 (以下、「CYP」) 1A、2B 及び 3A 活性に及ぼす影響が検討された¹⁵。

¹⁵ 以下の活性が指標とされた。CYP1A : Ethoxyresorufin *O*-deethylation 及び Methoxyresorufin *O*-demethylation、CYP2B : Pentoxyresorufin *O*-depenylation、CYP3A : Testosterone 6 β -hydroxylation、Midazolam 1'-hydroxylation 及び Midazolam 4-hydroxylation

800mg/kg/日群において肝ミクロソーム CYP1A 活性 (Ethoxyresorufin *O*-deethylation 及び Methoxyresorufin *O*-demethylation 活性) 及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性 (Ethoxyresorufin *O*-deethylation 活性) が対照群の 54.4~82.8%に低下したが、200mg/kg/日群では肝及び小腸ミクロソーム CYP1A 活性に明らかな影響は認められなかった。また、200 及び 800mg/kg/日群において肝及び小腸ミクロソームの CYP2B 及び 3A 活性に明らかな影響は認められなかった。

2) 本薬への薬剤の吸着 (4.2.2.6.2~29: 試験番号 043、042、01616、041、044、009、016、043、018、01615、01528、015、01319、01617、01527、050、00830、025、01529、00713、03009、03006、03005、03004、01510、03003、02388 及び 055)

高リン血症を有する透析中の慢性腎臓病 (以下、「CKD」) 患者に使用される可能性が高い薬剤及び副作用の発現域と治療域の範囲が狭く他剤との薬物相互作用に注意が必要と考えられる薬剤のうち、本薬との併用が想定される 26 の薬剤¹⁶、並びに胆汁酸¹⁷について、本薬への吸着を検討する *in vitro* 試験が実施された。0.1mg/mL α -アミラーゼ水溶液 (pH3.0、5.5 及び 8.0) に本薬0.25 又は 1g/L¹⁸と臨床用量の対象薬剤又は胆汁酸を添加後、37°Cにてインキュベートし、2、4 及び 6 時間後に対象薬剤又は胆汁酸の濃度が測定された。その結果、ロサルタンカリウム、フロセミド、アトルバスタチンカルシウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、パリカルシトール、レボチロキシナトリウム水和物、ドキシセルカルシフェロール、セファレキシン及びアセチルサリチル酸では 30%を明らかに上回る高い吸着が認められた。当該薬剤のうち、アトルバスタチンカルシウム水和物、パリカルシトール、レボチロキシナトリウム水和物、セファレキシン及びアセチルサリチル酸について、摂食時の生理的条件をより反映すると考えられるリン酸緩衝液 (400mg/L リン及び 0.1mg/mL α -アミラーゼを含む、pH3.0、5.5 及び 8.0) を用いて検討を行ったところ、セファレキシン及びアセチルサリチル酸については 30%以上の吸着は認められなかった。

<審査の概略>

薬物動態学的薬物相互作用について

機構は、以下のように考える。

今般提出された本薬への薬剤の吸着を検討した *in vitro* 試験において、ロサルタンカリウム、

¹⁶ ロサルタンカリウム、フロセミド、オメプラゾール、ジゴキシン、ワルファリンナトリウム、エナラプリルマレイン酸塩、キニジン硫酸塩水和物、シプロフロキサシン、ニフェジピン、ヒドロクロロチアジド、メトホルミン塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、カンデサルタンシレキセチル、グリピジド、シナカルセト塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、パリカルシトール、ピオグリタゾン、レボチロキシナトリウム水和物、ドキシセルカルシフェロール、シンバスタチン、クロピドグレル硫酸塩、セファレキシン及びアセチルサリチル酸

¹⁷ コリルグリシン、ケノデオキシコリルグリシン及びデオキシコリルタウリン

¹⁸ ロサルタンカリウム、フロセミド、オメプラゾール、ジゴキシン、ワルファリンナトリウム、エナラプリルマレイン酸塩、シプロフロキサシン、ニフェジピン及びメトプロロール酒石酸塩は本薬 (PA21) 0.25g/L の条件で検討され、当該薬剤のうち、エナラプリルマレイン酸塩、シプロフロキサシン、ニフェジピン及びメトプロロール酒石酸塩については本薬 (PA21-2) 1g/L の条件でも検討された。上記以外の薬剤及び胆汁酸については本薬 (PA21-2) 1g/L の条件で検討された

フロセミド、アトルバスタチンカルシウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、パリカルシトール、レボチロキシナトリウム水和物及びドキセルカルシフェロールについては、本薬への高い吸着が認められ、臨床使用時に本薬と薬物相互作用を生じる可能性が示唆された。当該薬剤との薬物相互作用については、臨床に関する資料の項で臨床薬物相互作用試験成績も踏まえ、引き続き検討したい（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> 薬物動態学的薬物相互作用について」の項参照）。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（PA21 と PA21-2 の 4 週間混餌投与毒性比較試験、PA21-2 の復帰突然変異試験及び染色体異常試験）の成績が提出された。

なお、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験では PA21 が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1：試験番号 ■■■073■■■）

雌雄ラットに本薬 1,000mg/kg 又は溶媒¹⁹を単回経口投与した。死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検所見に異常は認められなかった。以上より、ラットにおける概略の致死量は 1,000mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（4 週間、13 週間及び 26 週間）及びイヌ（4 週間、13 週間及び 26 又は 39 週間）における混餌又は経口投与毒性試験が実施された。主な所見は、本薬のリン吸着作用による生体内へのリン取込み低下により生じたリン/カルシウム動態の変動に伴う血液生化学パラメータ（電解質及びアルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」））、尿性状及び骨代謝回転マーカー（尿中デオキシピリジノリン及び血清オステオカルシン）の変化、並びに本薬中の鉄に起因する鉄染色陽性（消化管、肝臓、腎臓、脾臓及びリンパ節）、赤血球系パラメータの軽微な変化、血中鉄の高値及び組織中鉄濃度（肝臓、脾臓及び腎臓）の高値であった。ラット 26 週間及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験における無毒性量（ラット：40mg/kg/日、イヌ：400mg/kg/日）は、臨床最高用量（3,000mg/日²⁰）の約 0.8 倍（ラット）及び 8 倍（イヌ）であった。

1) ラット 4 週間混餌投与毒性試験（4.2.3.2.2 及び 3：試験番号 ■■■075■■■ 及び ■■■0110■■■）

雌雄ラットに本薬 100、200、500 及び 800mg/kg/日を 4 週間混餌投与した²¹。100mg/kg/日以上群で尿中リンの低値又は低値傾向、尿 pH の高値、血中リン、尿素及び ALP の高値、組

¹⁹ 1%メチルセルロース溶液

²⁰ ヒトの体重を 60kg として換算した場合、50mg/kg/日となる

²¹ 1日平均本薬投与量[雄、雌]:100mg/kg 群[96mg/kg, 101mg/kg]、200mg/kg 群[195mg/kg, 192mg/kg]、500mg/kg 群[496mg/kg, 478mg/kg]、800mg/kg 群 [777mg/kg, 804mg/kg]

織中鉄濃度の高値（肝臓及び腎臓）、並びに鉄染色陽性（十二指腸、結腸及び直腸）、200mg/kg/日以上以上の群で尿中カルシウムの高値、並びに鉄染色陽性（腎臓及び腸間膜リンパ節）、500mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、尿量の低値、ヘマトクリット値、ヘモグロビン（以下、「Hb」）濃度、平均 Hb 量及び平均赤血球容積の高値又は高値傾向、血中カルシウム及び鉄の高値、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低値又は低値傾向、脾臓中鉄濃度の高値、副腎重量の高値、並びに鉄染色陽性（肝臓及び脾臓）、800mg/kg/日群で尿潜血陽性及び尿沈渣の赤血球、血中尿素、コレステロール及びリン脂質の高値、腎臓重量の高値、並びに直腸粘膜過形成が認められた。

500mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制が、800mg/kg/日群で直腸粘膜過形成が認められたことから、無毒性量は 200mg/kg/日と判断された。

2) ラット 13 週間混餌投与毒性試験（4.2.3.2.4：試験番号 0087）

雌雄ラットに本薬 60、200 及び 600mg/kg/日を 13 週間混餌投与した²²。600mg/kg/日群の雄 1 例において全身状態の悪化²³が認められたことから、投与 8 週目に切迫屠殺された。60mg/kg/日以上以上の群で血中クロライドの高値、組織中鉄濃度の高値（肝臓及び脾臓）、及び鉄染色陽性（結腸、直腸、肝臓、脾臓及び腸間膜リンパ節）、200mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、尿中リンの低値又は低値傾向、及び尿 pH の高値、600mg/kg/日群で尿中カルシウムの高値、尿量の低値、血中 ALP、尿素及び鉄の高値、血中リンの低値、尿中デオキシピリジノリンの高値、腎臓中鉄濃度の高値又は高値傾向、胸腺重量の低値、鉄染色陽性（盲腸及び顎下リンパ節）、盲腸、結腸及び直腸の粘膜過形成、並びに膀胱移行上皮過形成が認められた。

200mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制が、600mg/kg/日群で盲腸及び結腸粘膜過形成、並びに膀胱移行上皮過形成が認められたことから、無毒性量は 60mg/kg/日と判断された。

3) ラット 26 週間混餌投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（4.2.3.2.5：試験番号 0096）

雌雄ラットに本薬 40、150 及び 500mg/kg/日を 26 週間混餌投与し、対照群及び 500mg/kg/日群について、6 週間休薬後の回復性が検討された²⁴。40mg/kg/日以上以上の群で肝臓中鉄濃度の高値、及び鉄染色陽性（脾臓、肝臓及び結腸）、150mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、尿中リンの低値又は低値傾向、血中鉄の高値、組織中鉄濃度の高値（脾臓及び腎臓）、鉄染色陽性（十二指腸）、結腸の粘膜過形成、及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長、500mg/kg/日群で尿量の低値、尿中カルシウム及び尿 pH の高値、血中尿素、カリウム、カルシウム、リン及び ALP の高値、尿中デオキシピリジノリン及び血清オステオカルシンの高値、鉄染色陽性（腸間膜リンパ節、空腸、盲腸及び直腸）、盲腸及び直腸の粘膜過形成

²² 1 日平均本薬投与量 [雄, 雌]: 60mg/kg 群 [60mg/kg, 60mg/kg]、200mg/kg 群 [195mg/kg, 205mg/kg]、600mg/kg 群 [584mg/kg, 613mg/kg]

²³ 全身状態の悪化は、尿量の低値及び尿中カルシウム排泄増加による尿道閉塞に起因すると申請者は説明している

²⁴ 1 日平均本薬投与量 [雄, 雌]: 40mg/kg 群 [40mg/kg, 40mg/kg]、150mg/kg 群 [150mg/kg, 152mg/kg]、500mg/kg 群 [506mg/kg, 519mg/kg]

²⁵、並びに膀胱の結石及び移行上皮過形成²⁶が認められた。過剰な鉄負荷に起因した血中及び組織中鉄濃度の高値並びに胃腸管の組織学的変化を除き、休薬によりいずれの変化も回復又は回復傾向が認められた。

150mg/kg/日以上群で結腸粘膜過形成が認められたことから、無毒性量は40mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.7 : 試験番号 ■■■084■■■)

雌雄ビーグル犬に本薬 100、200 及び 400mg/kg/日 (50、100 及び 200mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回) を 4 週間経口投与した。100mg/kg/日以上群で鉄染色陽性 (腸管内容物、胃、空腸、盲腸及び肝臓)、200mg/kg/日以上群で APTT の軽微な延長及び鉄染色陽性 (十二指腸及び結腸)、400mg/kg/日群で尿中リンの低値及び血中鉄の高値が認められた。

APTT 延長は軽微であること及びその他の所見 (鉄染色陽性は除く) は本薬の薬理作用に起因するものであることから、無毒性量は 400mg/kg/日と判断された。

5) イヌ 4 週間空腹時経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8 : 試験番号 ■■■0109)

本薬の毒性発現に対する食餌の影響を検討するため、雌雄ビーグル犬に本薬 400mg/kg/日 (200mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回) を空腹時に 4 週間経口投与した。400mg/kg/日群で嘔吐、尿中リンの低値、及び鉄染色陽性 (腸管内容物、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸及び直腸²⁷) が認められた。投与直後に給餌する条件で実施されたイヌ 4 週間経口投与毒性試験 (「4) イヌ 4 週間経口投与毒性試験」の項参照) と比較して、空腹時投与では嘔吐²⁸が認められたが、その他の所見について胃腸管内における食餌の有無による明らかな差異はないと判断された。

6) イヌ 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9 : 試験番号 ■■■0088■■■)

雌雄ビーグル犬に本薬 100、200 及び 400mg/kg/日 (50、100 及び 200mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回) を 13 週間経口投与した。100mg/kg/日以上群で尿中リンの低値又は低値傾向、血中リンの高値又は高値傾向、肝臓中鉄濃度の高値又は高値傾向、及び鉄染色陽性 (肝臓、脾臓、胃、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節) が認められた。200mg/kg/日以上群で鉄染色陽性 (腸管内容物、十二指腸、結腸及び直腸) が散見された。400mg/kg/日群で尿中クロライドの高値傾向、及び鉄染色陽性 (空腸) が認められた。

いずれの所見 (鉄染色陽性は除く) も本薬の薬理作用に起因するものであることから、無毒性量は 400mg/kg/日と判断された。

²⁵ 盲腸及び直腸における粘膜過形成は、本薬の大量経口投与による腸管粘膜に対する局所刺激に起因した変化であると申請者は説明している

²⁶ 膀胱における結石及び移行上皮過形成は、尿性状の変化 (カルシウム過剰排泄) に伴うげっ歯類特有の変化であると申請者は説明している

²⁷ 胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸及び直腸の鉄染色陽性は一部の個体でのみ認められた

²⁸ 嘔吐は、本薬により消化管が刺激されたことに起因しており、当該刺激性は給餌下では改善されると申請者は説明している

7) イヌ 26 又は 39 週間経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験 (4.2.3.2.10 : 試験番号 0097)

雌雄ビーグル犬に本薬 40、120 及び 400mg/kg/日 (20、60 及び 200mg/kg を約 2 時間間隔で 1 日 2 回) を 39 週間経口投与、又は本薬 120 及び 400mg/kg/日を 26 週間経口投与²⁹し、39 週間投与の対照群及び 400mg/kg/日群について、6 週間休薬後の回復性が検討された。40mg/kg/日以上群で尿中リンの低値又は低値傾向、及び鉄染色陽性 (胃、空腸、回腸、直腸、脾臓、顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節)、120mg/kg/日以上群で血中リンの高値又は高値傾向、組織中鉄濃度の高値 (肝臓、腎臓及び脾臓)、肝臓のクッパー細胞/マクロファージ及び脾臓のマクロファージにおける色素貪食像、並びに鉄染色陽性 (肝臓、十二指腸及び結腸)、400mg/kg/日群で尿中カルシウムの高値又は高値傾向、尿 pH の高値又は高値傾向、及び血中カルシウムの高値が認められた。6 週間の休薬後、いずれの所見も回復又は回復傾向が認められた。

いずれの所見 (鉄染色陽性は除く) も本薬の薬理作用に起因するものであることから、無毒性量は 400mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット末梢血を用いた小核試験、並びにラット胃、十二指腸及び結腸を用いたコメット試験が実施された結果、本薬は遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性及び DNA 損傷誘発性を有しないと判断された。

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1 : 試験番号 078)

ネズミチフス菌の TA98、TA1537、TA100 及び TA1535 株、並びに大腸菌の WP2uvrA (pKM101) 株を用いて、復帰突然変異試験が実施された。その結果、いずれの菌株においても代謝活性化系の有無にかかわらず、用量増加に伴う明らかな復帰変異コロニー数の増加は認められなかったことから、本薬は遺伝子復帰突然変異を誘発しないと判断された。

2) チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1.2 : 試験番号 080)

チャイニーズ・ハムスター肺由来 CHL/IU 細胞株を用いて、染色体異常試験が実施された。その結果、本薬が著しい沈殿を示す濃度においてのみ染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加が認められた。しかしながら、再現性を確認するための試験を実施した結果、代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体構造異常を有する細胞の出現頻度に増加は認められなかった。再現性がなかったこと、及び極端な高濃度条件下で生じた培養液中の沈殿物による物理的な影響に起因する可能性があることから、本薬は染色体異常を誘発しないと判断された。

²⁹ 39 週間経口投与毒性試験の中間評価のために、26 週間経口投与が実施された

3) ラットの末梢血を用いた小核試験 (4.2.3.2.5 : 試験番号 0096)

雌雄ラットに本薬 40、150 及び 500mg/kg/日を 26 週間混餌投与²⁴し、投与 4 週目及び 24 週目に採取された末梢血の網状赤血球における小核を有する頻度が検討された。その結果、投与 4 週目及び 24 週目ともに、いずれの投与群においても小核を有する網状赤血球の出現頻度に増加は認められなかったことから、本薬はラットに対して染色体異常を誘発しないと判断された。

4) ラットの胃及び十二指腸を用いたコメット試験 (4.2.3.3.2.1 : 試験番号 225/4)

雄性ラットに本薬 200 及び 800mg/kg/日又は溶媒¹⁹を 2 日間経口投与し、胃及び十二指腸における DNA 損傷が評価された。その結果、本薬は胃及び十二指腸に対して DNA 損傷を誘発しないと判断された。

5) ラットの結腸を用いたコメット試験 (4.2.3.3.2.2 : 試験番号 225/6)

雄性ラットに本薬 200 及び 800mg/kg/日又は溶媒¹⁹を 2 日間経口投与し、結腸における DNA 損傷が評価された。その結果、本薬は結腸に対して DNA 損傷を誘発しないと判断された。

(4) がん原性試験

マウス及びラットにおけるがん原性試験が実施され、マウスでは結腸の腺腫/腺癌が、ラットでは甲状腺の C 細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。腫瘍が認められた用量 (マウス : 500mg/kg/日 (結腸の腺腫/腺癌)、ラット : 500mg/kg/日 (甲状腺の C 細胞腺腫)) は、臨床最高用量 (3,000mg/日²⁰) の約 10 倍 (マウス及びラット) であった。

1) マウスがん原性用量設定試験 (4.2.3.4.1.2 : 試験番号 0105)

雌雄マウスに本薬 500、1,000 及び 2,000mg/kg/日を 13 週間混餌投与した³⁰。2,000mg/kg/日で膀胱炎及び膀胱の移行上皮過形成が認められた。これらの変化は、本薬の薬理作用に起因した尿中カルシウム排泄増加により膀胱結石が生じ、その刺激によって誘発されたと推察され、より長期間のがん原性試験における生存率への影響が懸念される変化と考えられたことから、マウスがん原性試験の最高投与量は 1,000mg/kg/日と設定された。なお、500mg/kg/日以上で結腸又は直腸粘膜の過形成又は炎症性変化が認められ、1,000mg/kg/日以上で前胃又は境界縁上皮の過形成が認められた。

2) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.3 : 試験番号 0115)

雌雄マウスに本薬 250、500 及び 1,000mg/kg/日を雄では 101 週間、雌では 104 週間混餌投与した³¹。腫瘍性病変として、500mg/kg/日群の雄 1/60 例で結腸腺癌が、1,000mg/kg/日群の雄 1/60 例で結腸腺腫が認められた。また、非腫瘍性病変として、250mg/kg/日以上群の雄及び

³⁰ 1 日平均本薬投与量 [雄, 雌] : 500mg/kg 群 [531mg/kg, 530mg/kg]、1,000mg/kg 群 [1,084mg/kg, 1,077mg/kg]、2,000mg/kg 群 [2,133mg/kg, 2,176mg/kg]

³¹ 1 日平均本薬投与量 [雄, 雌] : 250mg/kg 群 [251mg/kg, 254mg/kg]、500mg/kg 群 [507mg/kg, 505mg/kg]、1,000mg/kg 群 [1,030mg/kg, 1,005mg/kg]

1,000mg/kg/日群の雌で結腸及び盲腸の粘膜過形成及び憩室が認められ、1,000mg/kg/日群の雄では前胃の上皮過形成及び過角化が認められた。消化管粘膜の腺腫／腺癌、過形成及び憩室は、本薬の大量投与に起因する持続的な局所刺激による粘膜の軽微な傷害と、再生による粘膜細胞の増殖活性の亢進により誘発されたものと考えられると申請者は説明している。

3) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.4 : 試験番号 ■■■■0104)

雌雄ラットに本薬 40、150 及び 500mg/kg/日を雄では 103 週間、雌では 99 週間混餌投与した³²。腫瘍性病変として、500mg/kg/日群の雄で甲状腺の C 細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。これに関連した非腫瘍性病変として、40mg/kg/日以上群で甲状腺の C 細胞過形成の発生頻度が対照群と比較して高く、500mg/kg/日群で上皮小体過形成の発生頻度が低かった。また、他の非腫瘍性病変として、500mg/kg/日群で十二指腸、盲腸、結腸及び直腸の粘膜過形成及び粘膜下組織炎が認められ、150mg/kg/日群の雌で結腸の粘膜下組織炎が認められた。これらの非腫瘍性病変はマウスの場合と同様に、本薬大量投与に伴う慢性的な消化管粘膜への刺激により誘発されたものと考えられると申請者は説明している。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。いずれの試験においても、親動物の生殖機能や胚・胎児の発生、新生児の成長発育に及ぼす毒性学的変化は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験における無毒性量 (ラット：800mg/kg/日、ウサギ：100mg/kg/日) は、臨床最高用量 (3,000mg/日²⁰) の約 16 倍 (ラット) 及び 2 倍 (ウサギ) であった。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1 : 試験番号 ■■■■0098■■■■)

雌雄ラットに本薬 100、280 及び 800mg/kg/日又は溶媒¹⁹を、雄には交配 28 日前から剖検日まで、雌には交配 14 日前から妊娠 7 日まで経口投与した。800mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が認められたが、生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性に対して 280mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対しては 800mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.2 : 試験番号 ■■■■0095■■■■)

妊娠ラットに本薬 100、280 及び 800mg/kg/日又は溶媒¹⁹を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与した。800mg/kg/日群で母動物に一過性の軽度な体重減少が認められたが、母動物の生殖機能及び胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 280mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対しては 800mg/kg/日と判断され

³² 1 日平均本薬投与量 [雄, 雌]: 40mg/kg 群 [41mg/kg, 41mg/kg]、150mg/kg 群 [152mg/kg, 153mg/kg]、500mg/kg 群 [508mg/kg, 509mg/kg]

た。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.5 : 試験番号 ■■■ 0092 ■■■)

妊娠ウサギに本薬 50、100 及び 200mg/kg/日又は溶媒¹⁹を妊娠 6 日から 19 日まで経口投与した。200mg/kg/日群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児体重及び胎盤重量の低値傾向、並びに胎児における骨化遅延頻度の高値傾向が認められた。骨化遅延は母動物における体重増加抑制及び摂餌量減少に起因すると申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 100mg/kg/日、母動物の生殖機能に対しては 200mg/kg/日と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (4.2.3.5.3.2 : 試験番号 ■■■ 0106)

妊娠ラットに本薬 100、280 及び 800mg/kg/日又は溶媒¹⁹を妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与した。800mg/kg/日群の母動物で投薬初期に軽度な体重増加抑制が認められたが、出生児 (F₁) 及び次世代 (F₂) の発生に対して影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 280mg/kg/日、母動物の生殖機能及び F₁ 出生児の発生に対しては 800mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) PA21 と PA21-2 のラット 4 週間混餌投与比較試験 (4.2.3.7.7.1 : 試験番号 ■■■ 0117)

雌雄ラットに PA21 又は PA21-2 200 及び 800mg/kg/日を 4 週間混餌投与した³³。PA21 及び PA21-2 の 800mg/kg/日群で体重増加抑制、並びに盲腸及び直腸の粘膜過形成が認められたことから、無毒性量は PA21 及び PA21-2 とともに 200mg/kg/日と判断された。また、認められた所見の発生頻度及び程度は PA21 及び PA21-2 で同程度であったこと、並びに組織中鉄濃度及び鉄染色結果に顕著な差は認められなかったことから、両化合物に毒性学的な差異はないと判断された。

2) PA21-2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.7.7.2 : 試験番号 ■■■ 0119)

PA21-2 について、ネズミチフス菌の TA98、TA1537、TA100 及び TA1535 株、並びに大腸菌の WP2uvrA (pKM101) 株を用いて、復帰突然変異試験が実施された。その結果、PA21-2 は PA21 と同様に遺伝子復帰突然変異を誘発しないと判断された。

3) PA21-2 のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験 (4.2.3.7.7.3 : 試験番号 ■■■ 0121)

PA21-2 について、チャイニーズ・ハムスター肺由来 CHL/IU 細胞株を用いて、染色体異常試験が実施された。その結果、PA21-2 は PA21 と同様に染色体異常を誘発しないと判断された。

³³ 1 日平均本薬投与量 [雄, 雌] : PA21 200mg/kg 群 [201mg/kg, 216mg/kg]、PA21 800mg/kg 群 [829mg/kg, 853mg/kg]、PA21-2 200mg/kg 群 [202mg/kg, 210mg/kg]、PA21-2 800mg/kg 群 [813mg/kg, 840mg/kg]

<審査の概略>

がん原性試験について

マウスがん原性試験（「<提出された資料の概略>（4）2）マウスがん原性試験」の項参照）において結腸及び盲腸における粘膜上皮過形成及び憩室が 250mg/kg/日以上で認められたとともに、結腸腺癌及び腺腫がそれぞれ 500mg/kg/日群の雄 1/60 例及び 1,000mg/kg/日群の雄 1/60 例で認められた。また、ラットがん原性試験（「<提出された資料の概略>（4）3）ラットがん原性試験」の項参照）において 500mg/kg/日群の雄で甲状腺の C 細胞腺腫の発生頻度増加が、40mg/kg/日以上で甲状腺の C 細胞過形成の発生頻度増加が認められた。

機構は、これらの増殖性病変と本薬投与との関連性について考察した上で、本薬のがん原性及び臨床使用時における影響について申請者に説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

① マウスの結腸腫瘍について

今般提出した遺伝毒性試験において本薬の遺伝毒性は陰性であったことから、マウスがん原性試験で認められた腸管粘膜の増殖性病変は、遺伝毒性によるものではないと考えられた。

体内に鉄が過剰に取り込まれた場合、遊離した第一鉄が過酸化水素と反応して水酸基ラジカルを発生させ、DNA 損傷等の細胞障害を生じ、腫瘍を誘発することが報告されている³⁴。本薬の反復投与毒性試験及びがん原性試験では、腸管粘膜において鉄染色陽性所見が認められており、腸管粘膜にわずかに鉄が取り込まれていることが示唆された。一方、今般提出したラットの胃、十二指腸及び結腸を用いた消化管コメット試験において DNA 損傷誘発性は認められなかった。また、イヌ反復投与毒性試験では、腸管粘膜において鉄染色陽性所見が認められたものの、組織障害は認められなかった。したがって、マウスがん原性試験で認められた結腸の増殖性病変は、本薬中の鉄による遺伝毒性又は細胞毒性に起因したものではないと考えられた。

既存のリン吸着薬であるクエン酸第二鉄水和物及び炭酸ランタン水和物はいずれも消化管内でリンと結合して難溶性の沈殿を形成し、それぞれ結腸及び盲腸の炎症を伴った粘膜肥厚並びに腺胃又は前胃に炎症を伴った粘膜過形成及び腺胃腺腫を生じることが報告されている³⁵。消化管の拡張による物理的刺激や腸管内容物の増加は腸管粘膜過形成を引き起こすことが知られていること³⁶から、本薬のマウスがん原性試験で認められた腸管粘膜の増殖性病変は、クエン酸第二鉄水和物及び炭酸ランタン水和物と同様に、本薬の持続的な腸管粘膜刺激による粘膜上皮の軽微な障害と再生の結果として発生した可能性が高いと考えられた。

マウスがん原性試験で認められた結腸の増殖性病変は、本薬の大量投与に伴う、腸管粘膜に対する持続的な局所刺激に起因することから、本薬ががん原性を有する可能性を完全に否定することはできないと考える。しかしながら、結腸の増殖性病変はヒトの消化管構造により近いイヌで認められていないことから、腸管刺激作用に対して感受性が高いげっ歯類³⁷特有の事象と考えられ、ヒトへの外挿性は低いと推測される。また、マウスがん原性試験にお

³⁴ Mutat Res 533: 153-171, 2003

³⁵ リオナ錠 250mg 並びにホスレノールチュアブル錠 250mg 及び同錠 500mg 申請資料概要

³⁶ Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. 3rd Ed: 334-456, 2007

³⁷ Gastroenterology 124: 762-77, 2003、Comparative Anatomy and Histology: 177-192, 2012

ける結腸の腫瘍性病変（腺癌／腺腫）に対する安全域は、投与量換算では 10 倍、結腸容積換算では 15.9 倍³⁸であり、マウスとヒトの消化管構造の解剖学的差異による感受性の違いも考慮すると、本薬の臨床使用時において、ヒト結腸で腫瘍性病変が誘発される可能性は低いと考えられる。

② ラットの甲状腺 C 細胞腺腫について

今般提出した遺伝毒性試験において本薬の遺伝毒性は陰性であったことから、ラットがん原性試験で認められた甲状腺の増殖性病変は、遺伝毒性によるものではないと考えられた。

本薬を健常動物へ投与すると、腸管における食餌由来のリンの吸収が阻害され、リン欠乏状態となる。これを代償するために、骨よりリンが血中に動員されるとともにカルシウムも遊出され、血中カルシウム濃度が高値となる³⁹。ラット反復投与毒性試験及びがん原性試験で認められた血中カルシウム濃度の高値及び骨代謝回転マーカーの変動は、上述の機序により発現したと推察された。一方、血中カルシウム濃度の上昇は、甲状腺 C 細胞からの、血中カルシウム濃度の低下作用を有するカルシトニンの分泌を促進する⁴⁰。ラットにビタミン D₃ を負荷すると、高カルシウム血症に伴って血中カルシトニン濃度が高値を示すとともに、C 細胞の増殖活性が高まり、過形成及び腺腫が生じることが報告されている⁴¹。したがって、本薬投与による C 細胞増殖性変化の発現機序として、本薬の薬理作用に起因して血中カルシウムの高値が生じ、C 細胞へのカルシトニン分泌刺激が長期間持続した結果として、C 細胞の増殖活性が亢進し、C 細胞の過形成及び腺腫が発現したと考えられた。

C 細胞の増殖性変化は、ラットでは加齢に伴って自然発生性に認められる⁴²一方、マウス及びヒトでの発現はまれである⁴³。このような種差の要因として、ラットでは甲状腺における C 細胞の細胞密度が他の動物種と比較して高いこと⁴⁴、また、ラットは加齢に伴い C 細胞の数が増加すること⁴⁵等が考えられている。本薬のマウスがん原性試験及びイヌ反復投与毒性試験において C 細胞の増殖性病変は認められていないことから、本薬投与に起因した C 細胞腺腫及び過形成の増加はラット特異的な変化である可能性が高いと考えられた。

一方、本薬の治療対象となる高リン血症を有する透析中の CKD 患者は、腎機能不全により血中リン濃度が高値及び血中カルシウム濃度が低値の状態である。したがって、本薬投与により血中リンが欠乏する可能性は低く、非臨床試験で認められた血中リン欠乏状態に伴う代償性変化が生じる可能性は低いと考えられた。以上より、甲状腺の C 細胞の増殖性変化に関連するヒトへの安全性上の懸念はないと考えられた。

機構は、以上の①及び②の検討及び申請者の考察を踏まえると、臨床使用時に本薬投与に起因する腫瘍性病変が発現する可能性は低いと考える。ただし、本薬のがん原性について完全に

³⁸ Lab Anim 44: 176-183, 2010、Biopharm Drug Dispos 16: 351-380, 1995

³⁹ Biosci Biotechnol Biochem 69: 1025-1028, 2005、微量栄養素研究 30: 31-34, 2013

⁴⁰ ガイトン生理学 原著 第 11 版（エルゼビア・ジャパン、2010 年）

⁴¹ Acta Histochem 108: 277-285, 2006、Acta Endocrinol 100: 41-45, 1982

⁴² Guides for toxicologic pathology: 1-12, 1991

⁴³ Handbook of toxicologic pathology 2nd ed (Academic Press Inc., 2002)、Cancer 107: 2134-2142, 2006

⁴⁴ Endocrinology 151: 1473-1486, 2010

⁴⁵ Cell Tissue Res 270: 73-77, 1992

は否定できないことから、マウス及びラットがん原性試験成績については添付文書に記載し、臨床現場に情報提供することが適切と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験のうち、国内第 I 相試験 (PA1101 試験) では第 I 相試験製剤 (250mg 錠) が、国内第 II 相試験 (PA1201 試験) では第 II 相試験製剤 (250mg 錠) が、国内第 III 相試験 (PA1301、PA1303 及び PA1304 試験) 及び国内長期投与試験 (PA1302 試験) では第 III 相試験製剤 (250mg 錠及び 500mg 錠⁴⁶) が用いられた。第 III 相試験製剤の 250mg 錠及び 500mg 錠各 3 ロットのうち、それぞれ 1 ロットは鉄含量の調整方法の差異⁴⁷に起因して添加剤の含有率が申請製剤とわずかに異なる⁴⁸が、残る各 2 ロットは申請製剤と同一処方⁴⁹の製剤である。なお、いずれの製剤においても、原薬として PA21-2 が用いられた。

スクロオキシ水酸化鉄 (以下、「本薬」) の ⁵⁹Fe 標識体が投与された海外臨床薬理試験における血中放射能濃度の測定にはガンマシンチレーションカウンターが用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 海外臨床薬理試験 (5.3.3.2.1 <参考> : 試験番号 Q-24120 <2005 年 6 月~10 月>)

18~75 歳の外国人保存期慢性腎臓病 (以下、「ND」) 患者 (慢性腎臓病 (以下、「CKD」) ステージ 3~4) ⁴⁹、血液透析 (hemodialysis、以下、「HD」) 患者⁵⁰及び鉄貯蔵が低い健康成人⁵¹ (目標症例数各 8 例) を対象に、本薬の ⁵⁹Fe 標識体経口投与時の鉄吸収を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ND 患者及び HD 患者では、1~6 日目の食事時に本薬 2,000mg/日を経口投与し、7 日目の食事時に本薬の ⁵⁹Fe 標識体 2,000mg/日を経口投与することとされた。一方、健康成人では、1 日目の食事時に本薬の ⁵⁹Fe 標識体 2,000mg/日を経口投与し、2~7 日目の食事時に本薬 2,000mg/日を経口投与することとされた。本薬の 1 回投与量は、朝食時 500mg、昼食時 1,000mg 及び夕食時 500mg とされた。

総投与症例 24 例 (ND 患者、HD 患者及び健康成人各 8 例) 全例が薬物動態 (以下、「PK」) 及び安全性解析対象集団とされた。

PK について、健康成人では血中 ⁵⁹Fe 濃度は経時的に上昇し、21 日目には定常状態に達した。

⁴⁶ 500mg 錠は国内長期投与試験 (PA1302 試験) のみで用いられた

⁴⁷ スクロオキシ水酸化鉄中の鉄含量はロット毎に変動する。製剤中の鉄含量を一定にするために、第 III 相試験製剤では [] スクロオキシ水酸化鉄の含有量を [] することとされた。一方、申請製剤ではスクロオキシ水酸化鉄を []、錠剤 [] を [] することとされた

⁴⁸ 第 III 相試験製剤の当該 1 ロットと申請製剤では 250mg 錠及び 500mg 錠のいずれにおいても軽質無水ケイ酸、タルク及びステアリン酸マグネシウムの含有率がそれぞれ []、[] 及び [] %異なる

⁴⁹ 糸球体濾過量 (Cockcroft-Gault 算出値) が 60 mL/min 未満、かつヘモグロビン濃度が 10g/dL 超の患者

⁵⁰ トランスフェリン飽和度 (TSAT) 20~50%又はフェリチン 0.2~0.8ng/L、かつヘモグロビン濃度が 10g/dL 超の患者

⁵¹ フェリチンが 0.1ng/L 未満の健康成人

21 日目における血中 ^{59}Fe 吸収率⁵²（中央値 [範囲]、以下同様）は 0.43 [0.16, 1.25] %であった。ND 患者及び HD 患者では、21 日目における血中 ^{59}Fe 吸収率はそれぞれ 0.06 [0.008, 0.44] % 及び 0.02 [0, 0.04] %であった。

安全性について、有害事象は ND 患者 50.0% (4/8 例)、HD 患者 75.0% (6/8 例) 及び健康成人 62.5% (5/8 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）はそれぞれ 37.5% (3/8 例)、62.5% (5/8 例) 及び 62.5% (5/8 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 7 及び表 8 のとおりであった。

<表 7 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

	ND 患者 (8 例)		HD 患者 (8 例)		健康成人 (8 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	50.0%	4	75.0%	6	62.5%	5
下痢	25.0%	2	50.0%	4	37.5%	3
上腹部痛	0.0%	0	12.5%	1	37.5%	3
鼓腸	0.0%	0	25.0%	2	12.5%	1
悪心	0.0%	0	25.0%	2	12.5%	1
鼻咽頭炎	12.5%	1	25.0%	2	12.5%	1

MedDRA/J ver8.1

<表 8 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

	ND 患者 (8 例)		HD 患者 (8 例)		健康成人 (8 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	37.5%	3	62.5%	5	62.5%	5
下痢	25.0%	2	50.0%	4	37.5%	3
上腹部痛	0.0%	0	12.5%	1	37.5%	3
鼓腸	0.0%	0	25.0%	2	12.5%	1
悪心	0.0%	0	25.0%	2	12.5%	1

MedDRA/J ver8.1

重篤な有害事象は血液透析患者 1 例に「心筋梗塞」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1~5 〈参考〉) : 試験番号 PA-DDI-001 <2011 年 3 月~8 月>、PA-DDI-002 <2011 年 7 月~9 月>、PA-DDI-003 <2011 年 9 月~12 月>、PA-DDI-004 <2011 年 11 月~2012 年 1 月>及び PA-DDI-005 <2011 年 11 月~2012 年 2 月>

外国人健康成人を対象に、ロサルタンカリウム、フロセミド、オメプラゾール、ジゴキシン及びワルファリンナトリウムの PK に及ぼす本薬の影響を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験 5 試験が実施された。

各試験の各投与期における用法・用量は表 9 のとおりであった。

⁵² (血中 ^{59}Fe 濃度×血液量) / ^{59}Fe 投与量×100 により算出された。血液量は Nadler らの方法 (Surgery 51: 224-232, 1962) に従い、各被験者の身長及び体重から算出された

＜表9 各投与期における用法・用量＞

投与	用法・用量 ^{a)}
A	1日目に本薬を投与せず、2日目の朝食時に被験薬 ^{b)} を単独経口投与する
B	1日目に本薬 1,000mg/回を1日3回食事時に経口投与し、2日目の朝食時に本薬 1,000mg 及び被験薬 ^{b)} を同時に経口投与する
C	1日目に本薬 1,000mg/回を1日3回食事時に経口投与し、2日目は朝食時に本薬 1,000mg を経口投与し、その2時間後に被験薬 ^{b)} を経口投与する

a) 各投与期間の休薬期間は、ロサルタンカリウム、フロセミド、オメプラゾール及びジゴキシンでは10日間、ワルファリンナトリウムでは7日間とされた

b) ロサルタンカリウム 100mg、フロセミド 40mg、オメプラゾール 40mg、ジゴキシン 0.5mg 又はワルファリンナトリウム 10mg

各被験薬の C_{max} 及び AUC について、各被験薬単独投与時に対する本薬併用投与時の最小二乗幾何平均値の比（投与 B/投与 A、及び投与 C/投与 A）〔90%信頼区間（以下、「CI」）〕は表 10 のとおりであった。申請者は、投与 B 及び投与 C のいずれにおいても、本薬併用投与による各被験薬の PK への明らかな影響は認められなかったと説明している。

＜表 10 各被験薬の PK に及ぼす本薬併用投与の影響＞

試験番号	例数 ^{a)}	被験薬 (血中濃度測定薬物)	PK パラメータ	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
				投与 B/投与 A	投与 C/投与 A
PA-DDI-001	36 例	ロサルタン カリウム	C_{max}	0.927 [0.761, 1.129]	1.219 [1.000, 1.487]
			AUC _{0-inf}	0.985 [0.923, 1.050]	0.945 [0.886, 1.009]
		EXP3174 ^{b)}	C_{max}	0.933 [0.808, 1.077]	1.045 [0.904, 1.208]
			AUC _{0-inf}	0.941 [0.847, 1.046]	0.977 [0.878, 1.088]
PA-DDI-002	41 例	フロセミド	C_{max}	0.850 [0.766, 0.944]	1.166 [1.050, 1.296]
			AUC _{0-inf}	0.940 [0.886, 0.998]	0.974 [0.920, 1.031]
PA-DDI-003	39 例	オメプラゾール	C_{max}	0.867 [0.754, 0.996]	1.298 [1.130, 1.492]
			AUC _{0-inf}	0.913 [0.830, 1.003]	0.982 [0.903, 1.069]
PA-DDI-004	42 例	ジゴキシン	C_{max}	1.109 [0.995, 1.236]	1.218 [1.093, 1.356]
			AUC _{0-inf}	1.074 [0.998, 1.155]	1.016 [0.944, 1.093]
PA-DDI-005	42 例	R-ワルファリン	C_{max}	1.000 [0.970, 1.030]	1.087 [1.055, 1.120]
			AUC _{0-24h}	0.999 [0.981, 1.018]	1.035 [1.016, 1.054]
		S-ワルファリン	C_{max}	1.002 [0.965, 1.040]	1.130 [1.088, 1.174]
			AUC _{0-24h}	0.998 [0.976, 1.021]	1.023 [1.000, 1.047]

a) PK 解析対象集団

b) ロサルタンカリウムの活性代謝物

安全性について、死亡例はいずれの試験においても認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、ワルファリンナトリウムとの相互作用試験（PA-DDI-005 試験）において投与 B の 1 例に「横紋筋融解症」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

＜審査の概略＞

薬物動態学的薬物相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的薬物相互作用について以下のように説明している。

本薬への薬剤の吸着を検討した *in vitro* 試験において、ロサルタンカリウム、フロセミド、アトルバスタチンカルシウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、パリカルシトール、レボチロキシナトリウム水和物及びドキセルカルシフェロールでは本薬への高い吸着が認められた（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 2) 本薬への薬剤の吸着」の項参照）。これらの薬剤のうち、ロサルタン及びフ

ロセミドについては、海外薬物相互作用試験（PA-DDI-001 試験及び PA-DDI-002 試験）において本薬併用投与時の PK に明らかな影響は認められず、また、本薬併用投与時の安全性に関しても薬物相互作用について特段の懸念は認められなかった。アトルバスタチンカルシウム水和物については、国内第 II 相試験（PA1201 試験）、国内第 III 相試験（PA1301 試験）及び国内長期投与試験（PA1302 試験）の本薬群のアトルバスタチンカルシウム水和物使用例及び他のヒドロキシメチルグルタリル CoA（以下、「HMG-CoA」）還元酵素阻害剤使用例⁵³において、本薬投与開始後の平均 LDL コレステロール濃度推移に臨床的に問題となるような変動は認められなかった。アレンドロン酸ナトリウム水和物については、その用法・用量において服用後少なくとも 30 分は他の薬剤の経口摂取を避けることとされており、本薬とは同時投与されないことから、臨床使用時に本薬との薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。パリカルシトール及びドキシセルカルシフェロールについては、国内未承認である。なお、他の経口ビタミン D 製剤については、PA1201 試験、PA1301 試験及び PA1302 試験の本薬群の経口ビタミン D 製剤使用例⁵⁴において、本薬投与開始後の平均血清 intact 副甲状腺ホルモン（以下、「iPTH」）濃度推移に臨床的に問題となるような変動は認められなかった。以上より、ロサルタンカリウム、フロセミド、アトルバスタチンカルシウム水和物、アレンドロン酸ナトリウム水和物、パリカルシトール及びドキシセルカルシフェロールについては、本薬との薬物相互作用について添付文書にて注意喚起する必要はないと考える。一方、ドキシサイクリン塩酸塩水和物及びレボチロキシンナトリウム水和物については、併用投与時に本薬へ吸着し、吸収が減少するおそれがあるため、添付文書にて併用注意薬として注意喚起する。

また、経口鉄剤であるクエン酸第二鉄水和物及びクエン酸第一鉄ナトリウムの添付文書において、当該薬剤へ結合し、吸収が減少するおそれがあるため、セフジニル、抗パーキンソン剤（ベンセラジド塩酸塩、レボドパ等）及びエルトロンボパグ オラミンが併用注意薬として注意喚起されていることから、本薬の添付文書においてもこれらの薬剤を併用注意薬として注意喚起する。

機構は、現時点で申請者の説明について特段問題はないと考えるが、本薬と併用薬剤との薬物相互作用については製造販売後調査等においても確認が必要と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 6 試験の成績が提出された(表 11)。

⁵³ PA1201 試験：アトルバスタチンカルシウム水和物 6 例、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤 14 例、PA1301 試験：同 12 例、16 例、PA1302 試験：同 13 例、24 例

⁵⁴ PA1201 試験：54 例、PA1301 試験：50 例、PA1302 試験：61 例

＜表 11 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略＞

試験番号	試験デザイン	対象	群：例数	投与期間	主な有効性評価項目と結果
PA1101	第 I 相 プラセボ対照 二重盲検 無作為化	健康成人 男性	プラセボ群：6 例 750mg/日群：8 例 1,500mg/日群：8 例 3,000mg/日群：8 例	単回及び 7 日間	—
PA1201	第 II 相 プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	HD 患者	プラセボ群：37 例 750mg/日群：39 例 1,500mg/日群：36 例 2,250mg/日群：35 例 3,000mg/日群：36 例	6 週間	最終評価時における血清リン濃度の投与開始時から変化量 (mg/dL) [95%CI] プラセボ群：0.14 [-0.26, 0.55] 750mg/日群：-1.84 [-2.23, -1.44] 1,500mg/日群：-2.59 [-3.01, -2.17] 2,250mg/日群：-3.17 [-3.60, -2.74] 3,000mg/日群：-3.78 [-4.20, -3.36]
PA1301	第 III 相 実薬対照 非盲検 無作為化 並行群間比較	HD 患者	本薬群：108 例 開始用量 750mg/日 調節範囲 750～3,000mg/日 セベラマー群：105 例 開始用量 3 又は 6g/日 調節範囲 3～9g/日	12 週間	最終評価時の血清リン濃度 (mg/dL) [95%CI] 本薬群：5.00 [4.80, 5.19] セベラマー群：5.34 [5.13, 5.55] 群間差：-0.34 [-0.63, -0.05]
PA1302	第 III 相 長期投与試験 非盲検非対照	HD 患者	本薬群：161 例 開始用量 750mg/日 調節範囲 750～3,000mg/日	52 週間	血清リン濃度等
PA1303	第 III 相 一般臨床試験 非盲検非対照	PD 患者	本薬群：44 例 (継続投与期：23 例) 開始用量 750mg/日 調節範囲 750～3,000mg/日	12 週間 (継続投与期：16 週間)	血清リン濃度等
PA1304	第 III 相 一般臨床試験 非盲検非対照	HD 患者 (炭酸 カルシウム 併用)	本薬群：35 例 開始用量 750mg/日 調節範囲 750～3,000mg/日	12 週間	血清リン濃度等

HD：血液透析 (hemodialysis)、PD：腹膜透析 (peritoneal dialysis)、セベラマー：セベラマー塩酸塩、CI：信頼区間

(1) 健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.1：試験番号 PA1101 < 年 月 月 >)

20～35 歳の日本人健康成人男性 (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の単回及び反復投与時の安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、1 日目にプラセボ、本薬 250mg、500mg 又は 1,000mg を朝空腹時に単回経口投与し、2 日間の休薬 (washout) 期間後、4～10 日目にそれぞれプラセボ、本薬 750mg、1,500mg 又は 3,000mg を 1 日 3 回に分けて食直前に 7 日間経口投与することとされた。

総投与症例 30 例 (プラセボ 6 例、本薬群各 8 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 66.7% (4/6 例)、750mg 群 62.5% (5/8 例)、1,500mg 群 87.5% (7/8 例) 及び 3,000mg 群 75.0% (6/8 例) に認められ、副作用はプラセボ群 0% (0/6 例)、750mg 群 25.0% (2/8 例)、1,500mg 群 37.5% (3/8 例) 及び 3,000mg 群 50.0% (4/8 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 及び表 13 のとおりであった。

＜表 12 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (6 例)		750mg 群 (8 例)		1,500mg 群 (8 例)		3,000mg 群 (8 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	66.7%	4	62.5%	5	87.5%	7	75.0%	6
下痢	50.0%	3	12.5%	1	37.5%	3	62.5%	5
変色便	0%	0	25.0%	2	37.5%	3	37.5%	3
腹痛	0%	0	0%	0	25.0%	2	12.5%	1
アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	0%	0	0%	0	25.0%	2	12.5%	1
便潜血陽性	16.7%	1	12.5%	1	25.0%	2	12.5%	1

MedDRA/J ver14.0

＜表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (6 例)		750mg 群 (8 例)		1,500mg 群 (8 例)		3,000mg 群 (8 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	0%	0	25.0%	2	37.5%	3	50.0%	4
変色便	0%	0	25.0%	2	37.5%	3	37.5%	3
下痢	0%	0	0%	0	25.0%	2	37.5%	3

MedDRA/J ver14.0

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) HD 患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 PA1201 <2012 年 1 月～2012 年 7 月>)

20 歳以上の高リン血症を有する日本人 HD 患者⁵⁵ (目標症例数 150 例 : 各群 30 例) を対象に、本薬の用量反応性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間の観察期 (washout 期間) の後に、プラセボ、本薬 750mg、1,500mg、2,250mg 又は 3,000mg を 1 日 3 回に分けて食直前に 6 週間経口投与することとされた。

総投与症例 183 例 (プラセボ群 37 例、750mg 群 39 例、1,500mg 群 36 例、2,250mg 群 35 例及び 3,000mg 群 36 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち「主要評価変数の得られていない症例」5 例 (1,500mg 群 1 例、2,250mg 群 2 例及び 3,000mg 群 2 例) を除いた 178 例 (プラセボ群 37 例、750mg 群 39 例、1,500mg 群 35 例、2,250mg 群 33 例及び 3,000mg 群 34 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 47 例 (プラセボ群 7 例、750mg 群 2 例、1,500mg 群 5 例、2,250mg 群 12 例及び 3,000mg 群 21 例) で、中止理由の内訳 (重複あり) は、「有害事象」20 例 (プラセボ群 2 例、750mg 群 1 例、1,500mg 群 2 例、2,250mg 群 9 例及び 3,000mg 群 6 例)、「血清リン濃度低下」17 例 (1,500mg 群 2 例、2,250mg 群 3 例及び 3,000mg 群 12 例)、「被験者の申し出」8 例 (750mg 群 1 例、1,500mg 群 1 例、2,250mg 群 3 例及び 3,000mg 群 3 例)、「血清リン濃度上昇」2 例

⁵⁵ ・主な選択基準：観察期開始前 12 週間以上、週 3 回の安定した HD を受けている。観察期開始前 4 週間以上、高リン血症治療薬を服用し、用量を変更していない。観察期 (-1 週時) の週初めの透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 超かつ 10.0mg/dL 以下。ビタミン D 製剤、カルシウム受容体作動薬又は骨粗鬆症治療薬の投与を受けている場合は、観察期開始前 4 週間以上、用量を変更していない

・主な除外基準：ヘモクロマトーシス若しくはその他の鉄蓄積障害の既往を有する、又は観察期開始時の血清フェリチン値が 800ng/mL 超若しくはトランスフェリン飽和度が 50%超。観察期 (-1 週時) の週初めの透析前補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下又は 11.0mg/dL 超

(プラセボ群 2 例)、「補正血清カルシウム濃度低下」2 例 (プラセボ群 1 例及び 3,000mg 群 1 例)、「服薬コンプライアンス不良」1 例 (プラセボ群 1 例)、「貧血亢進」1 例 (プラセボ群 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目である「最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量」は表 14 のとおりであり、いずれの本薬群においても、プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ (いずれも $p < 0.001$ 、投与開始時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析において対比を用いた対比検定、有意水準両側 5%、閉手順により検定の多重性を調整)、本薬群における血清リン濃度の低下は用量依存的であった。

<表 14 最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量 (mg/dL) (FAS) >

	プラセボ群 (37 例)	750mg 群 (39 例)	1,500mg 群 (35 例)	2,250mg 群 (33 例)	3,000mg 群 (34 例)
投与開始時の血清リン濃度	7.26±1.35	7.36±1.18	7.69±1.32	7.42±0.87	7.57±1.33
最終評価時の血清リン濃度	7.50±1.72	5.57±1.58	4.99±1.19	4.27±1.14	3.74±1.17
血清リン濃度の変化量の調整済み 平均値 ^{a)} [95%CI]	0.14 [-0.26, 0.55]	-1.84 [-2.23, -1.44]	-2.59 [-3.01, -2.17]	-3.17 [-3.60, -2.74]	-3.78 [-4.20, -3.36]
血清リン濃度の変化量の群間差 本薬群-プラセボ群 ^{a)} [95%CI]	—	-1.98 [-2.54, -1.41]	-2.73 [-3.31, -2.15]	-3.31 [-3.90, -2.72]	-3.92 [-4.51, -3.34]
p 値 ^{a)}		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

平均値±標準偏差

a) 投与群を固定効果、投与開始時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析において対比を用いた対比検定、有意水準両側 5%、閉手順により検定の多重性を調整

安全性について、有害事象はプラセボ群 54.1% (20/37 例)、750mg 群 69.2% (27/39 例)、1,500mg 群 61.1% (22/36 例)、2,250mg 群 82.9% (29/35 例) 及び 3,000mg 群 75.0% (27/36 例) に認められ、副作用はプラセボ群 10.8% (4/37 例)、750mg 群 38.5% (15/39 例)、1,500mg 群 36.1% (13/36 例)、2,250mg 群 54.3% (19/35 例) 及び 3,000mg 群 55.6% (20/36 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 15 及び表 16 のとおりであった。

<表 15 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (37 例)		750mg 群 (39 例)		1,500mg 群 (36 例)		2,250mg 群 (35 例)		3,000mg 群 (36 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	54.1%	20	69.2%	27	61.1%	22	82.9%	29	75.0%	27
下痢	18.9%	7	15.4%	6	16.7%	6	37.1%	13	41.7%	15
変色便	2.7%	1	25.6%	10	30.6%	11	28.6%	10	27.8%	10
挫傷	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	11.0%	4
鼻咽頭炎	10.8%	4	12.8%	5	13.9%	5	8.6%	3	8.3%	3
便秘	2.7%	1	0%	0	2.8%	1	5.7%	2	5.6%	2
腹痛	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	5.6%	2
鼓腸	5.4%	2	0%	0	0%	0	0%	0	2.8%	1
四肢痛	0%	0	0%	0	2.8%	1	5.7%	2	0%	0
舌変色	0%	0	0%	0	0%	0	5.7%	2	0%	0
痔核	0%	0	0%	0	0%	0	5.7%	2	0%	0
不眠症	0%	0	5.1%	2	0%	0	0%	0	0%	0
上気道の炎症	0%	0	5.1%	2	0%	0	0%	0	0%	0

MedDRA / J ver.14.1

＜表 16 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (37 例)		750mg 群 (39 例)		1,500mg 群 (36 例)		2,250mg 群 (35 例)		3,000mg 群 (36 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	10.8%	4	38.5%	15	36.1%	13	54.3%	19	55.6%	20
下痢	8.1%	3	10.3%	4	11.1%	4	34.3%	12	33.3%	12
変色便	2.7%	1	25.6%	10	30.6%	11	28.6%	10	27.8%	10
便秘	0%	0	0%	0	2.8%	1	5.7%	2	2.8%	1
鼓腸	5.4%	2	0%	0	0%	0	0%	0	2.8%	1
舌変色	0%	0	0%	0	0%	0	5.7%	2	0%	0

MedDRA / J ver.14.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 2.7% (1/37 例：「末梢動脈閉塞性疾患」1 例)、750mg 群で 2.6% (1/39 例：「うっ血性心不全・脳梗塞」1 例)、1,500mg 群で 5.6% (2/36 例：「前立腺癌」及び「肝膿瘍」各 1 例)、2,250mg 群で 5.7% (2/35 例：「脳幹梗塞」及び「頭蓋内動脈瘤」各 1 例) 及び 3,000mg 群で 2.8% (1/36 例：「狭心症」1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 5.4% (2/37 例)、750mg 群 2.6% (1/39 例)、1,500mg 群で 5.6% (2/36 例)、2,250mg 群で 25.7% (9/35 例) 及び 3,000mg 群で 16.7% (6/36 例) に認められた⁵⁶。

(3) 第 III 相試験

1) HD 患者を対象とした比較試験 (5.3.5.1.2：試験番号 PA1301 <■■■年 ■月～■■■年 ■月>)

20 歳以上の高リン血症を有する日本人 HD 患者⁵⁵ (目標症例数 200 例：各群 100 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照非盲検並行群間比較試験が国内 31 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間の観察期間 (washout 期間) の後に、本薬又はセベラマー塩酸塩 (以下、「セベラマー」) を表 17 に従って 12 週間経口投与することとされた。

⁵⁶ 内訳は、プラセボ群で「末梢動脈閉塞性疾患」及び「赤血球数減少・ヘモグロビン減少・ヘマトクリット減少・貧血」各 1 例、750mg 群で「うっ血性心不全・脳梗塞」1 例、1,500mg 群で「下痢」2 例、2,250mg 群で「下痢」5 例、「脳幹梗塞」、「耳鳴」、「舌変色」及び「便秘」各 1 例、3,000mg 群で「下痢」4 例、「心窩部不快感・腹部膨満」及び「狭心症」各 1 例

<表 17 用法・用量>

	本薬群	セベラマー群
開始用量	750mg/日	観察期 (-1 週時) の血清リン濃度 8.0mg/dL 未満 : 3g/日 観察期 (-1 週時) の血清リン濃度 8.0mg/dL 以上 : 6g/日
最大用量	3,000mg/日	9.0g/日
投与タイミング	1 日 3 回食直前	
用量調節方法 ^{a)}		
血清リン濃度 ^{b)}	増減量 ^{c)}	
6.1mg/dL 以上	1 回 250mg (750mg/日) 増量	1 回 0.25g 又は 0.5g (0.75g 又は 1.5g/日) 増量
3.5~6.0mg/dL	用量維持	用量維持
3.4mg/dL 以下	1 回 250mg (750mg/日) 減量	1 回 0.25g 又は 0.5g (0.75g 又は 1.5g/日) 減量

- a) 用量調節は 2 週時から 8 週時まで行うこととされ、8 週時の週初めの透析以降は投与終了まで用量を維持することとされた。また、用量調節は 2 週連続して行わないこととされた
- b) 用量調節日 (週初めの透析後の最初の投与から変更可) の前週初めの透析前血清リン濃度
- c) 前々週初めの透析前血清リン濃度が 3.5~6.0mg/dL で、偶発的変動と考えられる場合は用量維持可。また、治験責任医師又は治験分担医師が有害事象により用量変更又は維持が不可能と判断した場合は用量を維持又は随時減量可

総投与症例 213 例 (本薬群 108 例及びセベラマー群 105 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち「主要評価変数の得られていない症例」4 例 (本薬群 2 例及びセベラマー群各 2 例) を除いた 209 例 (本薬群 106 例及びセベラマー群 103 例) が FAS とされた。また、「主要評価変数の得られていない症例」の他、「服薬期間 4 週未満」、「服薬率 75%未満又は 125%超」、「併用禁止薬違反」、「併用制限薬違反」、「食事療法変更」、「透析条件変更」のいずれかに該当する 21 例 (本薬群 8 例及びセベラマー群 13 例) を除いた 192 例 (本薬群 100 例及びセベラマー群 92 例) が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされ、PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 32 例 (本薬群 14 例及びセベラマー群 18 例) で、中止理由の内訳 (重複あり) は、「有害事象」17 例 (本薬群 7 例及びセベラマー群 10 例)、「補正血清カルシウム濃度低下」5 例 (本薬群 2 例及びセベラマー群 3 例)、「被験者の申し出」8 例 (本薬群及びセベラマー群各 4 例)、「併用禁止薬使用」2 例 (本薬群及びセベラマー群各 1 例)、「血清フェリチン値上昇」1 例 (本薬群 1 例)、「ヘモグロビン (以下、「Hb」) の過剰な上昇」1 例 (本薬群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「最終評価時の血清リン濃度」は表 18 のとおりであった。本薬群とセベラマー群の調整済み平均値の群間差 [95%CI] は-0.34 [-0.63, -0.05] mg/dL であり、95%CI の上限が非劣性限界値とされた 1.0mg/dL を下回っていたことから、本薬群のセベラマー群に対する非劣性が検証された。

<表 18 最終評価時の血清リン濃度 (mg/dL) (PPS) >

	本薬群 (100 例)	セベラマー群 (92 例)
投与開始時の血清リン濃度	7.78±1.38	7.59±1.20
最終評価時の血清リン濃度	5.01±1.01	5.33±1.03
最終評価時の血清リン濃度の調整済み平均値 ^{a)} [95%CI]	5.00 [4.80, 5.19]	5.34 [5.13, 5.55]
最終評価時の血清リン濃度の群間差 ^{a)} 本薬群-セベラマー群 [95%CI]	-0.34 [-0.63, -0.05]	

平均値±標準偏差

a) 投与群を固定効果、投与開始時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象⁵⁷は本薬群 75.0% (81/108 例) 及びセベラマー群 66.7% (70/105 例) に、副作用は本薬群 26.9% (29/108 例) 及びセベラマー群 26.7% (28/105 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上認められた有害事象及び副作用は表 19 及び表 20 のとおりであった。

<表 19 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (108 例)		セベラマー群 (105 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	75.0%	81	66.7%	70
下痢	25.0%	27	2.9%	3
鼻咽頭炎	22.2%	24	22.9%	24
上気道の炎症	3.7%	4	2.9%	3
四肢痛	3.7%	4	1.0%	1
咽頭炎	3.7%	4	0%	0
口内炎	3.7%	4	0%	0
挫傷	2.8%	3	2.9%	3
関節痛	2.8%	3	1.9%	2
便秘	1.9%	2	18.1%	19
悪心	1.9%	2	2.9%	3
腹部不快感	0.9%	1	4.8%	5
シヤント狭窄	0.9%	1	2.9%	3
腹部膨満	0%	0	2.9%	3
筋痙縮	0%	0	2.9%	3

MedDRA / J ver.16.0

<表 20 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用>

	本薬群 (108 例)		セベラマー群 (105 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	26.9%	29	26.7%	28
下痢	21.3%	23	1.0%	1
便秘	0%	0	18.1%	19
腹部不快感	0%	0	2.9%	3
腹部膨満	0%	0	2.9%	3

MedDRA / J ver.16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 5.6% (6/108 例: 「結腸癌」、「腎嚢胞破裂」、「急性肺水腫・うっ血性心不全」、「上室性頻脈」、「肺水腫」及び「肺炎」各 1 例)、セベラマー群で 4.8% (5/105 例: 「胃癌」、「憩室炎」、「脳梗塞」、「シヤント狭窄」及び「椎間板突出」各 1 例) に認められ、本薬群の「急性肺水腫・うっ血性心不全」1 例⁵⁸とセベラマー群の「憩室炎」1 例⁵⁹以外は治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 6.5% (7/108 例) 及びセベラマー群で 9.5% (10/105 例) に認められた⁶⁰。

⁵⁷ 第 III 相試験では、鉄由来する着色現象 (変色便及び舌変色) は含まれていない

⁵⁸ 転帰は回復であり、持続期間は 4 日間であった

⁵⁹ 転帰は回復であり、持続期間は 13 日間であった

⁶⁰ 内訳は、本薬群で「下痢」4 例、「急性肺水腫・うっ血性心不全」、「胃腸炎」及び「Hb 増加」各 1 例、セベラマー群で「便秘」3 例、「腹痛・下痢・悪心・変色便」、「胃癌」、「憩室炎」、「脳梗塞」、「肝硬変」、「食欲減退」及び「腹部不快感」各 1 例

2) HD患者を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2.1: 試験番号 PA1302 < 年 月 ~ 年 月 >)

20歳以上の高リン血症を有する日本人HD患者⁶¹ (目標症例数100例)を対象に、本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内15施設で実施された。

本薬の用法・用量は、2週間の観察期間の後に、8週時までは表17に従って、8週時以降は血清リン濃度が3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下の範囲に維持されるよう治験責任医師又は治験分担医師が表17を参考に用量調節し、52週間経口投与することとされた。

総投与症例161例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち「評価可能な血清リン濃度が得られていない症例」1例を除いた160例がFASとされ、FASが有効性の解析対象集団とされた。中止例は45例で、中止理由の内訳(重複あり)は、「有害事象」24例、「被験者の申し出」8例、「血清リン濃度低下」及び「補正血清カルシウム濃度低下」各4例、「血清フェリチン値上昇」及び「Hb及びヘマトクリット上昇」各2例、「Hb上昇」、「肺炎」、「転居に伴う転院」及び「血清リン濃度及び鉄関連項目のコントロール状況」各1例であった。

安全性について、有害事象⁵⁷は94.4%(152/161例)に認められ、5.0%以上に認められた有害事象は表21のとおりであった。また、副作用は32.3%(52/161例)に認められ、2.0%以上に認められた副作用は、「下痢」22.4%(36/161例)、「便秘」2.5%(4/161例)であった。

<表21 5.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (161例)			本薬群 (161例)	
	発現割合	例数		発現割合	例数
全体	94.4%	152	背部痛	7.5%	12
鼻咽頭炎	59.6%	96	胃腸炎	6.2%	10
下痢	37.3%	60	創傷	6.2%	10
挫傷	17.4%	28	便秘	5.6%	9
処置による低血圧	9.3%	15	齲蝕	5.6%	9
四肢痛	8.7%	14	湿疹	5.6%	9
擦過傷	8.7%	14	シャント閉塞	5.6%	9
関節痛	7.5%	12	咽頭炎	5.0%	8

MedDRA / J ver.16.0

死亡例は3例(「胃腸出血」⁶²、「心室細動」⁶³及び「くも膜下出血」⁶⁴各1例)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は16.8%(27/161)

⁶¹ ・主な選択基準：観察期開始前12週間以上、週3回の安定したHDを受けている。高リン血症治療薬を服用している場合、観察期開始前4週間以上、用量を変更しておらず、観察期開始時(-2週時)の週初めの透析前血清リン濃度が3.5mg/dL以上10.0mg/dL以下。高リン血症治療薬を服用していない場合、観察期開始前4週間以上未服薬で観察期開始時(-2週時)の週初めの透析前血清リン濃度が6.0mg/dL超10.0mg/dL以下

・主な除外基準：ヘモクロマトーシス若しくはその他の鉄蓄積障害の既往を有する、又は観察期開始時の血清フェリチン値が800ng/mL超若しくはトランスフェリン飽和度が50%超。観察期開始時(-2週時)の週初めの透析前補正血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下又は11.0mg/dL超

⁶² 本薬2,250mg/日を投与中の投与56日目に「胃腸出血」(吐血し救急車の中で心肺停止)を来し、翌日死亡に至った。当該症例は、過去に胸部大動脈瘤切迫破裂にて置換術を施行し、さらに上行～下行大動脈グラフト置換術を施行するも、その後も胸部大動脈瘤拡大が認められていた

⁶³ 本薬750mg/日投与中の投与138日目に「心室細動」により死亡に至った。当該症例は、投与119日目に「イレウス」が発現し、投与122日目に治験中止となった。「心室細動」は透析直後に発現しており、透析の負荷により誘引されたと考察されている

例：「シャント機能不全」3例、「シャント閉塞」及び「シャント狭窄」各2例、「イレウス」、「静脈狭窄」、「血腫・挫傷」、「腎盂腎炎」、「意識変容状態」、「発熱」、「腎嚢胞出血」、「肺の悪性新生物」、「うっ血性心不全・冠動脈硬化症」、「腎嚢胞感染」、「くも膜下出血」、「シャント閉塞・血腫」、「シャント瘤」、「一過性脳虚血発作」、「黄斑線維症・白内障」、「硝子体出血・網膜出血」、「狭心症」、「狭心症・シャント機能不全」、「顎骨嚢胞」及び「シャント閉塞・第7脳神経麻痺」各1例)に認められ、「イレウス」1例⁶⁵以外は治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は14.9% (24/161例)に認められた⁶⁶。

有効性について、血清リン濃度(平均値±標準偏差)は、投与開始時 5.46±1.06mg/dL、52週までの最終評価時 5.00±1.17mg/dLであった。

3) HD患者を対象とした炭酸カルシウム併用試験(5.3.5.2.3:試験番号 PA1304 < 年 月～年 月>)

20歳以上の高リン血症を有する日本人HD患者(目標症例数30例)を対象に、本薬と沈降炭酸カルシウム製剤を併用したときの安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内6施設で実施された。

本薬の用法・用量は、2週間の観察期間の後に、2週ごとに表17に準じて用量調節し、12週間経口投与することとされた。また、沈降炭酸カルシウムは観察期間と同一の用法・用量を変更しないこと⁶⁷とされた。

総投与症例35例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の解析対象集団とされた。中止例は5例で、中止理由の内訳は、「補正血清カルシウム濃度上昇」2例、「血清リン濃度低下」、「血清フェリチン値上昇」及び「転居に伴う通院困難」各1例であった。

安全性について、有害事象⁵⁷は80.0%(28/35例)に認められ、2例以上に認められた有害事象は、「下痢」40.0%(14/35例)、「鼻咽頭炎」28.6%(10/35例)、「接触性皮膚炎」、「皮下出血」、「背部痛」及び「創傷」各5.7%(2/35例)であった。また、副作用は31.4%(11/35例)に認められ、2例以上に認められた副作用は「下痢」31.4%(11/44例)のみであった。

死亡例及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1例(「急性肝炎」1例)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

有効性について、血清リン濃度(平均値±標準偏差)は、投与開始時 5.01±0.63mg/dL、最終評価時 4.89±1.14mg/dLであった。

⁶⁴ 本薬 1,500mg/日を投与中の投与274日目に「くも膜下出血」を来し、翌日死亡に至った。当該症例は、「高血圧症」(コントロール良好)を合併していたが、治験期間中に血圧の変動並びにHb及びヘマトクリット値の増加は認められなかった

⁶⁵ 転帰は未回復であった(心室細動により死亡に至ったため)

⁶⁶ 内訳は、「下痢」6例、「くも膜下出血」2例、「胃腸出血」、「イレウス」、「腎嚢胞出血」、「肺の悪性新生物」、「腎嚢胞感染」、「一過性脳虚血発作」、「シャント機能不全」、「血清フェリチン増加」、「悪心」、「痒疹」、「腹部不快感」、「胃腸の炎症」、「溶血性貧血」、「貧血」、「胃食道逆流性疾患・鼻咽頭炎」及び「ALT増加」各1例

⁶⁷ 本薬の用量が750mg/日でも血清リン濃度が3.4mg/dL以下の場合は減量可

4) 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2.2: 試験番号 PA1303 < 年 月 ~ 年 月 >)

20 歳以上の高リン血症を有する日本人腹膜透析 (peritoneal dialysis、以下、「PD」) 患者⁶⁸ (目標症例数 40 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、2 週間の観察期間 (washout 期間) の後に、2 週ごとに表 17 に準じて用量調節し、12 週間経口投与することとされた。12 週以降は、基準⁶⁹を満たす場合は継続投与期に移行し、血清リン濃度が 3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下の範囲に維持されるよう治験責任医師又は治験分担医師が表 17 を参考に用量調節し、28 週まで経口投与することとされた。

総投与症例 44 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。また、総投与症例 44 例のうち 23 例が継続投与期に移行し、うち 22 例が 28 週の投与を完了した。中止例は 8 例 (12 週までが 7 例、継続投与期は 1 例) で、中止理由の内訳は、「有害事象」6 例 (このうち 1 例は継続投与期の症例)、「被験者の申し出」及び「透析条件変更」各 1 例であった。

安全性について、12 週までの有害事象⁵⁷は 75.0% (33/44 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 22 のとおりであった。また、副作用は 40.9% (18/44 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「下痢」20.5% (9/44 例)、「便秘」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加」各 4.5% (2/44 例) であった。

<表 22 2 例以上に認められた有害事象 (12 週間まで) >

	本薬群 (44 例)			本薬群 (44 例)	
	発現割合	例数		発現割合	例数
全体	75.0%	33	不眠症	4.5%	2
下痢	22.7%	10	便秘	4.5%	2
カテーテル留置部位感染	13.6%	6	齲歯	4.5%	2
鼻咽頭炎	11.4%	5	そう痒症	4.5%	2
腹膜炎	6.8%	3	ALT 増加	4.5%	2
胃食道逆流性疾患	6.8%	3	AST 増加	4.5%	2

MedDRA / J ver.16.0

継続投与期の有害事象⁵⁷は 73.9% (17/23 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」17.4% (4/23 例)、「血清フェリチン増加」13.0% (3/23 例)、「腎疾患による浮腫」及び「挫傷」各 8.7% (2/23 例) であった。また、副作用は 21.7% (5/23 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は、「血清フェリチン増加」13.0% (3/23 例) であった。

⁶⁸ ・主な選択基準：観察期開始前 12 週間以上安定した PD を受けている。観察期開始前 4 週間以上、高リン血症治療薬を服用し、用量を変更していない。観察期終了時の血清リン濃度が 6.0mg/dL 超 10.0mg/dL 以下 (washout 開始 2 週後の血清リン濃度が 6.0mg/dL 以下であった場合、最大 4 週間までの washout が可)。ビタミン D 製剤、カルシウム受容体作動薬又は骨粗鬆症治療薬の投与を受けている場合は、観察期開始前 4 週間以上、用量を変更していない

・主な除外基準：ヘモクロマトーシス若しくはその他の鉄蓄障害の既往を有する、又は観察期開始時の血清フェリチン値が 800ng/mL 超若しくはトランスフェリン飽和度が 50%超。観察期終了時の補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下又は 11.0mg/dL 超

⁶⁹ 服薬コンプライアンスが良好であり、治験責任医師又は治験分担医師が継続投与を問題ないと判断し、かつ被験者の同意が得られている

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（継続投与期を含む）は9.1%（4/44例、「腹膜炎」2例、「嘔吐・下痢」及び「単径ヘルニア」各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象（継続投与期を含む）は13.6%（6/44例）に認められた⁷⁰。

有効性について、血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、投与開始時 7.38±0.90mg/dL、12週までの最終評価時 5.34±0.89mg/dL、継続投与期最終評価時 4.92±0.95mg/dL であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」⁷¹において、CKD患者では、さまざまな骨ミネラルの代謝異常が発現しているが、特に透析患者では高リン血症は生命予後と関連し、血清リン濃度の管理は重要とされている。

透析患者における高リン血症治療のリン吸着薬として、本邦では沈降炭酸カルシウム、セベラマー、ビキサロマー及び炭酸ランタン水和物が使用されており、2014年1月には新たにクエン酸第二鉄水和物が承認された。沈降炭酸カルシウムは、カルシウム負荷による高カルシウム血症に注意が必要で、本邦では投与量は3g/日を上限とすることが妥当とされており、単剤では血清リン濃度を管理するための十分量を投与できない場合がある。セベラマーはカルシウム非含有リン吸着薬であるが、便秘、腹部膨満等の消化器系の副作用が高頻度に認められ、便秘のある患者では腸閉塞や腸管穿孔のおそれもある。また、セベラマーの投与量は3～9g/日（服薬錠数12～36錠/日）であり、患者にとって服薬錠数の負荷が大きい。ビキサロマーはセベラマーと比較して便秘、腹部膨満等の消化器系の副作用が軽減されているが、投与量は1,500～7,500mg/日（服薬カプセル数6～30カプセル/日）でセベラマーと同様に服薬錠数の負荷が大きい。炭酸ランタン水和物は便秘の副作用は少ないものの、嘔吐及び悪心の発現が他のリン吸着薬と比較して多く、また長期投与によるランタンの骨及び他の臓器への蓄積とその影響は明らかではない。

透析患者は服薬する薬剤数量が多く、リン吸着薬の服薬錠数負荷の増大は服薬アドヒアランスの低下と血清リン濃度の上昇を引き起こすと報告されている⁷²。本薬は、80%以上の被験者で服薬錠数が1回1錠（250mg錠又は500mg錠）であり、既存の高リン血症治療薬と比較して少ない錠数で血清リン濃度低下効果を示した。安全性について、本薬はカルシウム非含有リン吸着薬であり、臨床試験において主な副作用として「軟便・下痢」が認められたが、ほとんどが軽度であり、本薬の安全性に問題は認められていない。また、透析患者は一般的に水分摂取が制限されているが、本薬はチュアブル錠であり水なしで服用できる。本薬により高リン血症治療薬の服薬錠数負荷の軽減及び服薬アドヒアランスが改善され、安定した血清リン濃度の管理

⁷⁰ 内訳は、治療期では「AST増加・ALT増加・血中乳酸脱水素酵素増加」、「便秘」、「悪心」、「そう痒症」及び「下痢」各1例、継続投与期では「血清フェリチン増加」1例

⁷¹ 一般社団法人 日本透析医学会「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」（透析会誌 45: 301-356, 2012）

⁷² J Nephrol 23: 525-534, 2010

が期待される。

機構は、以下のように考える。

本薬は、HD 患者を対象とした臨床試験において有効性が示されており、また PD 患者を対象とした臨床試験においても有効性が示唆され（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性も許容可能であったことから（「(4) 安全性について」の項参照）、透析患者における高リン血症に対する本薬の有用性は示されていると考える。高リン血症治療薬は個々の患者の状況に応じて選択されるが、本薬は鉄含有製剤であることから、既存薬の中ではクエン酸第二鉄水和物と同様の位置付けで使用可能と考えられ、透析患者における高リン血症に対する治療選択肢の一つとなると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討及び確認を行った結果、HD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。また、PD 患者については、臨床試験成績は限られているものの、本薬投与により血清リン濃度が低下する傾向にあること、及び HD 患者で本薬の有効性が示されたことから、PD 患者に対する本薬の有効性は示唆されたと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) HD 患者について

① 試験デザインについて

申請者は、HD 患者を対象とした第 III 相比較試験である PA1301 試験（以下、「HD 比較試験」）の対照薬をセベラマーとし、非盲検試験として実施した理由及び非盲検のために生じる有効性評価へのバイアスを最小化するための方策について、以下のように説明している。

本薬はカルシウム非含有リン吸着薬であることから、同様のカルシウム非含有リン吸着薬であり、高リン血症を有する HD 患者において国内外で汎用され、豊富な使用実績及び安全性情報を有するセベラマーを対照薬として設定した。なお、類薬であるクエン酸第二鉄水和物は HD 比較試験の計画時には承認されていなかった。セベラマーを対照薬としてダブルダミー法にて盲検下した場合、最大 1 回 16 錠（1 日 48 錠）と大量の錠数を服用する必要があるため、二重盲検試験として実施することは困難と考え、HD 比較試験は非盲検試験として実施することにした。

非盲検試験としたことにより生じる有効性評価へのバイアスを最小化するため、主に次のような方策を講じた。

- ・ 血清リン濃度は中央測定とした
- ・ 血清リン濃度により投与群選択にバイアスが生じる可能性を排除するため、外部機関である症例登録センターにおいて無作為化割付けを実施した
- ・ 用量調節（増量・維持・減量）におけるバイアスを最小化するため、用量調節基準（表 17）を規定するとともに、外部機関としてデータ管理センターを設置し、データ管理センターが血清リン濃度に応じて用量調節基準に基づいた用量調節の可否を指示する

こととした

- ・ 血清リン濃度への影響を排除するため、高リン血症治療薬、リン吸着作用を有する薬剤及び血清リン濃度に影響を及ぼす薬剤は併用禁止とするとともに、食事内容の変更による影響も考慮し、観察期開始時から治療期終了時まで食事療法の変更を禁止するよう治験実施計画書に規定した

また、申請者は、非盲検下で実施したことによる試験結果への影響について、以下のよう
に説明している。

上記の方策を講じた上で試験を実施した結果、用量調節基準不遵守例は本薬群及びセベラ
マー群のいずれにも認められず、服薬不遵守例はセベラマー群の2例⁷³（いずれも中止例）
のみであった。投与中止の割合は本薬群 13.0%（14/108 例：「有害事象」7 例、「中止基準
に該当」3 例⁷⁴、「被験者の希望」2 例、「併用禁止薬使用」及び「Hb 値等の過剰上昇」各
1 例）及びセベラマー群 17.1%（18/105 例：「有害事象」10 例、「被験者の希望」4 例、「中
止基準に該当」3 例⁷⁵、「併用禁止薬使用」1 例）であった。

以上より、HD 比較試験は非盲検下で実施したものの、試験結果の解釈に大きな影響を与
えるようなバイアスはなかったと考える。

機構は、以下のように考える。

HD 比較試験における本薬の対照薬として、本薬と同じカルシウム非含有リン吸着薬で、
かつ臨床現場において汎用されているセベラマーを選択したことについて特段問題はない
と考える。また、HD 比較試験を非盲検試験として実施したことは、服薬量の観点からやむ
を得なかったと考える。HD 比較試験は非盲検試験であるものの、主要評価項目の指標であ
る血清リン濃度は客観的な検査値であり、かつ中央測定とされていたこと、またバイアスを
最小化するための方策が講じられ、結果として用量調節基準不遵守例は認められず、投与中
止例の割合とその理由に本薬群とセベラマー群の間で大きな違いはなかったこと等から、結
果解釈に大きな影響を与えるほどのバイアスが生じた可能性は低いと考える。

② 主要評価項目について

HD 比較試験において、主要評価項目である「最終評価時の血清リン濃度」の本薬群とセ
ベラマー群の調整済み平均値の群間差 [95%CI] (PPS) は-0.34 [-0.63, -0.05] mg/dL であり、
95%CI の上限が非劣性限界値の 1.0mg/dL を下回っていたことから、本薬群のセベラマー群
に対する非劣性が検証された。なお、感度分析として実施された FAS を対象とした解析に
おける「最終評価時の血清リン濃度」は、本薬群 5.05mg/dL 及びセベラマー群 5.35mg/dL で、
本薬群とセベラマー群の調整済み平均値の群間差 [95%CI] は-0.30 [-0.59, -0.02] mg/dL で
あり、PPS を対象とした主解析と同様の結果であった。

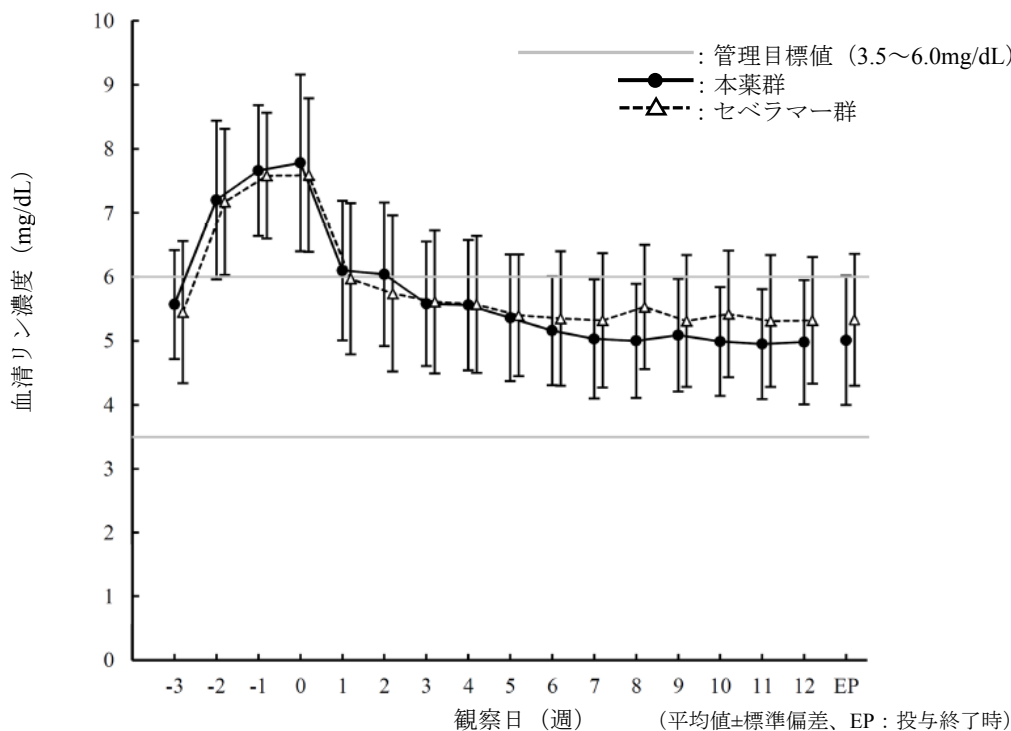
⁷³ 1 例は、有害事象（「便秘」）のため服薬コンプライアンスが低下し、投与中止に至った。もう 1 例は有害事象（「食欲減退」）のため、服薬コンプライアンスが低下し、治療薬の減量も行ったが、投与中止に至った

⁷⁴ 補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下：2 例、血清フェリチン濃度 800ng/mL 超：1 例

⁷⁵ 補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下：3 例

③ 血清リン濃度の推移について

HD 比較試験における血清リン濃度の推移は図 1 のとおりであり、6 週以降は本薬群の方がセベラマー群と比べ低い傾向が認められた。また、最終評価時の目標血清リン濃度 (3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下) 達成割合 [95%CI] (PPS) は、本薬群 82.0% (82/100 例) [73.1%, 89.0%] 及びセベラマー群 67.4% (62/92 例) [56.8%, 76.8%] であった。

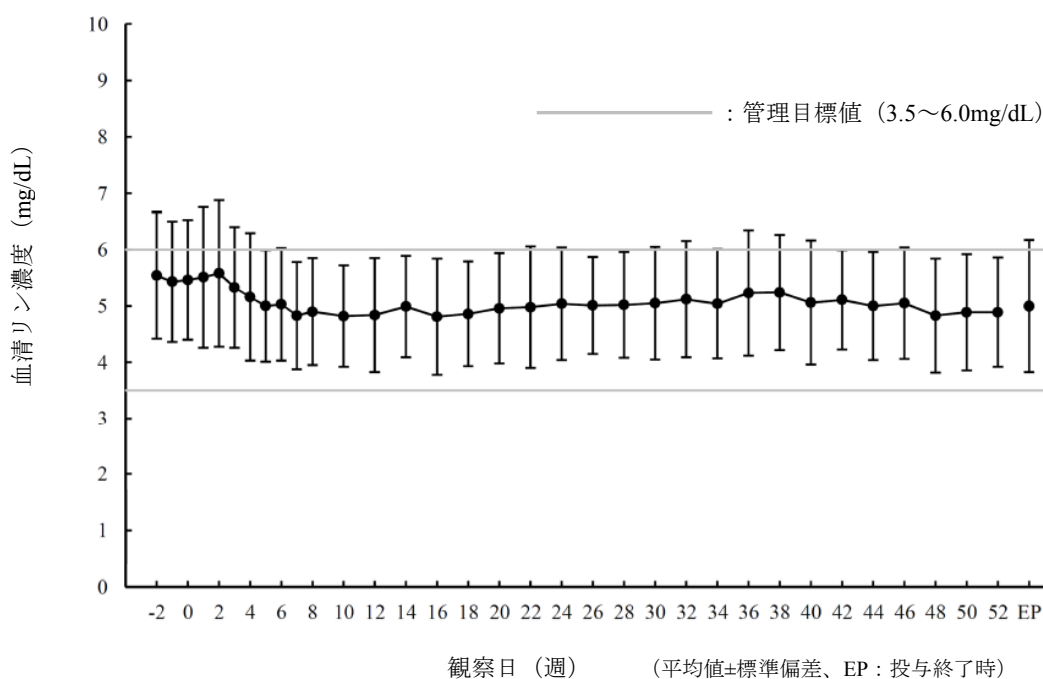


観察日 (週)	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EP
本薬群 (例)	100	99	100	100	100	100	100	100	98	98	96	95	94	93	93	92	100
セベラマー群 (例)	92	92	92	92	92	91	92	92	90	89	87	86	85	85	84	83	92

<図 1 血清リン濃度の推移 (HD 比較試験) (PPS) >

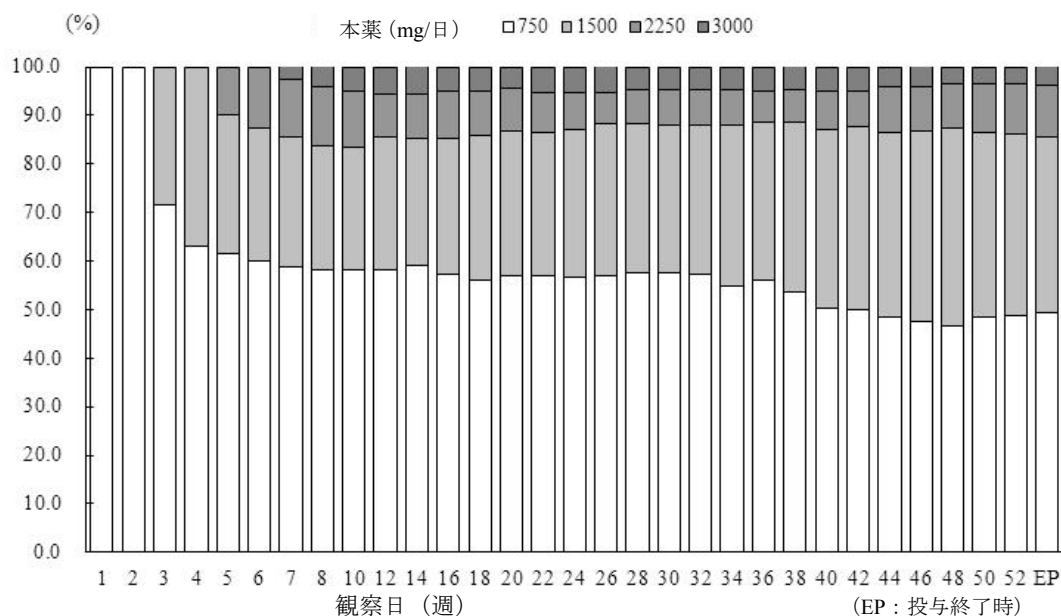
④ 長期投与時の有効性について

HD 患者を対象とした長期投与試験である PA1302 試験 (以下、「HD 長期試験」) における血清リン濃度の推移及び本薬投与量は図 2 及び図 3 のとおりであり、本薬の用量を調節しながら投与することで血清リン濃度は管理目標値に維持される傾向が認められた。



観察日 (週)	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20
本薬群 (例)	160	160	160	160	158	155	154	152	150	149	146	145	142	141	141	140	135
観察日 (週)	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	EP
本薬群 (例)	133	128	127	126	125	124	122	121	123	122	121	120	119	118	117	116	160

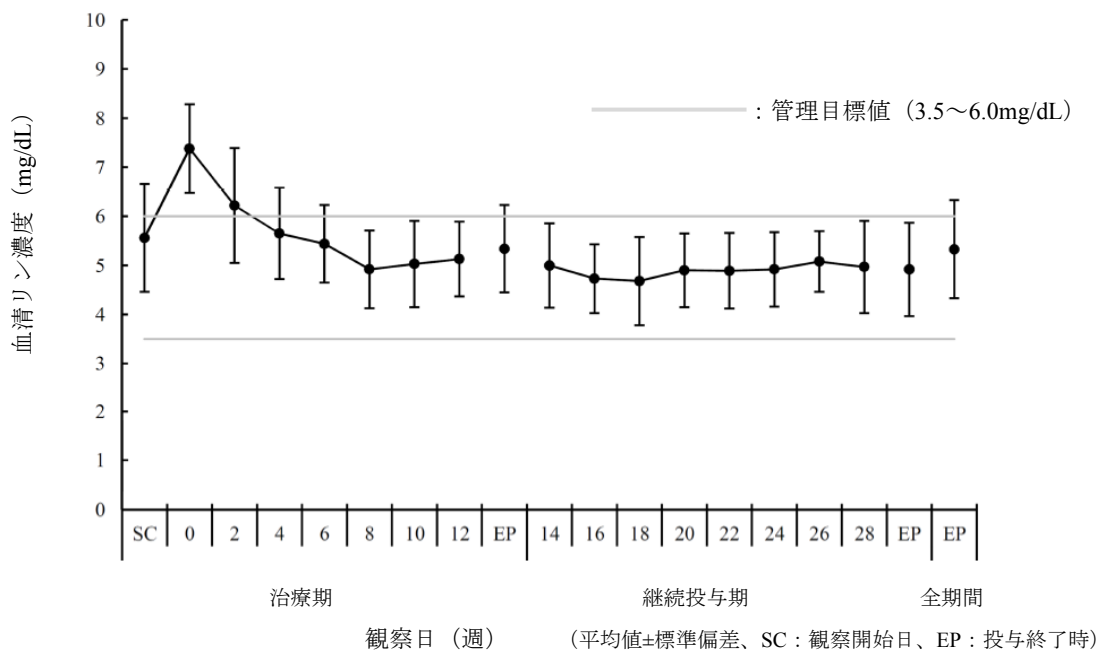
<図2 血清リン濃度の推移 (HD 長期試験) (FAS) >



<図3 投与量の推移 (HD 長期試験) (FAS) >

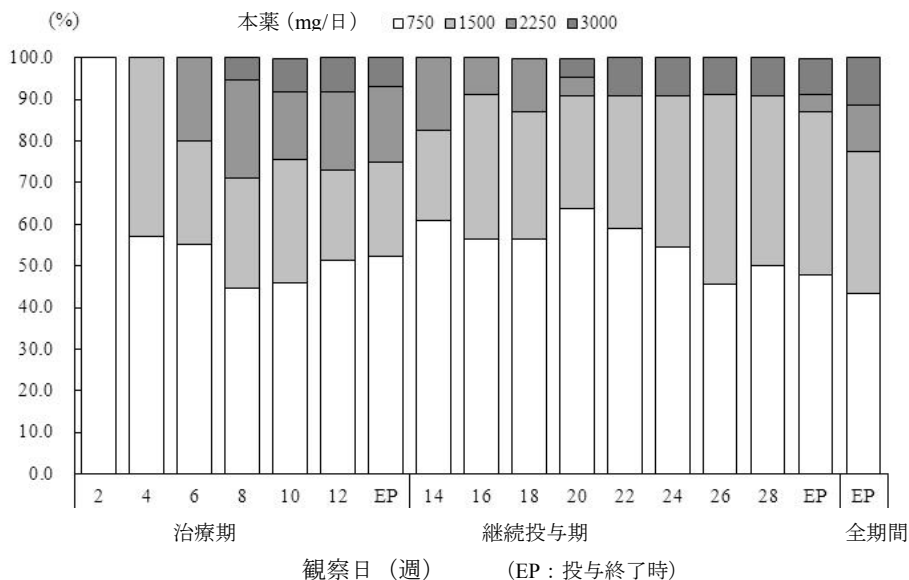
2) PD 患者について

PD 患者を対象とした一般臨床試験である PA1303 試験 (以下、「PD 試験」) における血清リン濃度の推移及び本薬投与量は図 4 及び図 5 のとおりであり、本薬の用量を調節しながら投与することで血清リン濃度は管理目標値に維持される傾向が認められた。



観察日 (週)	治療期								継続投与期								全期間	
	SC	0	2	4	6	8	10	12	EP	14	16	18	20	22	24	26	28	EP
本薬群 (例)	44	44	44	42	39	38	37	37	44	23	23	23	22	22	22	22	23	44

< 図 4 血清リン濃度の推移 (PD 試験) (FAS) >



< 図 5 投与量の推移 (PD 試験) (FAS) >

(3) 血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度について

CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常及び二次性副甲状腺機能亢進症において、血清リン濃度とともに血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度が重要な指標とされている。機構は、以下の 1) 及び 2) の検討及び確認を行った結果、血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度のいずれに

についても本薬投与に伴う特定の変動は認められなかったが、本薬の投与にあたっては、現在、臨床現場で参考とされているガイドライン⁷¹等に準じ、血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度を定期的に確認する必要があると考える。

1) 血清カルシウム濃度について

各第 III 相試験における補正血清カルシウム濃度は、本薬投与後に HD 長期試験ではやや低下し、PD 試験ではやや上昇する傾向が認められたものの、いずれの試験においても、臨床的に問題となる大きな変動は認められなかった（表 23）。

＜表 23 第 III 相試験における補正血清カルシウム濃度 (mg/dL) ＞

試験	投与期間	群：例数 ^{a)}	投与開始時	最終評価時	変化量
HD 比較試験 (PA1301)	12 週間	本薬群：100 例	8.95±0.58	9.14±0.68	0.19±0.51
		セベラマー群：92 例	8.87±0.54	8.91±0.71	0.04±0.60
HD 長期試験 (PA1302)	52 週間	本薬群：160 例	9.28±0.70	9.05±0.70	-0.23±0.62
PD 試験 (PA1303)	最長 28 週間	本薬群 12 週間：44 例	9.08±0.80	9.33±0.77	0.25±0.39
		本薬群全期間：44 例	9.08±0.80	9.34±0.81	0.26±0.44
HD 炭酸カルシウム併用試験 (PA1304)	12 週間	本薬群：35 例	9.39±0.50	9.52±0.88	0.13±0.77

平均値±標準偏差

a) PA1301 試験は PPS、その他の試験は FAS

2) 血清 iPTH 濃度について

各第 III 相試験における血清 iPTH 濃度は個体間変動が大きく、試験により投与開始時の値に差があり、また、本薬投与後に、HD 比較試験及び PD 試験ではやや低下し、一方で HD 長期試験ではやや上昇しており、一定の傾向は認められなかった（表 24）。

＜表 24 第 III 相試験における血清 iPTH 濃度 (pg/mL) ＞

試験	投与期間	群：例数 ^{a)}	投与開始時	最終評価時	変化量
HD 比較試験 (PA1301)	12 週間	本薬群：100 例	267.4±153.6	203.6±117.1	-63.8±82.0
		セベラマー群：92 例	302.6±164.9	253.1±168.6	-49.5±92.0
HD 長期試験 (PA1302)	52 週間	本薬群：160 例	196.9±138.8	251.6±151.4	54.8±154.6
PD 試験 (PA1303)	最長 28 週間	本薬群 12 週間：44 例	263.4±187.9	217.1±135.2	-46.3±110.1
		本薬群全期間：44 例	263.4±187.9	228.7±133.2	-34.7±122.6
HD 炭酸カルシウム併用試験 (PA1304)	12 週間	本薬群：35 例	179.3±110.6	177.9±146.4	-1.4±105.3

平均値±標準偏差

a) PA1301 試験は PPS、その他の試験は FAS

(4) 安全性について

機構は、以下の 1)～4) の検討から、本薬の投与中は主に下痢を中心とする胃腸障害及び長期投与に伴う鉄の蓄積に注意する必要があるが、透析患者における本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、PD 患者における長期投与時の安全性に関する情報は得られていないことから、製造販売後調査等により情報収集する必要があると考える。また、HD 及び PD 患者に対する胃腸障害や鉄の蓄積が及ぼす影響についても、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) HD 患者について

① プラセボとの比較について

機構は、プラセボと比較した本薬の安全性について、プラセボ群が設定された HD 患者を対象とした第 II 相試験から検討した。

第 II 相試験において、鉄に由来する「変色便」及び「舌変色」以外では、プラセボ群に比べて本薬 2,250mg 群及び 3,000mg 群で胃腸障害に関連する「下痢」及び「便秘」の発現割合が高いが、その他の有害事象の発現傾向に問題となる差異は認められず（表 15）、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象⁵⁶のうち 1,500mg 群の「下痢」2 例、2,250mg 群の「下痢」5 例、「舌変色」及び「便秘」各 1 例、並びに 3,000mg 群の「下痢」4 例及び「心窩部不快感・腹部膨満」1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、胃腸障害以外の有害事象について、プラセボとの比較において、本薬で臨床的に問題となるような特定の事象は認められていないことを確認した。なお、胃腸障害については、「3) 胃腸障害について」の項で別途検討する。

② セベラマーとの比較について

機構は、セベラマーと比較した本薬の安全性について、HD 比較試験から検討した。

HD 比較試験では、セベラマー群に比べて本薬群で「下痢」の発現割合が高く、一方、「便秘」はセベラマー群に比べて本薬群で発現割合が低かった（表 19）。その他の有害事象の発現傾向に問題となるような差異は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 5.6%（6/108 例）及びセベラマー群 4.8%（5/105 例）に認められ、このうち本薬群の「急性肺水腫・うっ血性心不全」とセベラマー群の「憩室炎」は治験薬との因果関係が否定されなかったが、特定の事象が発現する傾向は認められなかった。重篤を除く治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 5.6%（6/108 例）及びセベラマー群 6.7%（7/105 例）に認められ⁶⁰、このうち本薬群の「下痢」4 例、「胃腸炎」及び「Hb 増加」各 1 例、並びにセベラマー群の「便秘」3 例、「食欲減退」、「腹部不快感」及び「腹痛・下痢・悪心・変色便」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、胃腸障害以外の有害事象について、セベラマーとの比較において、本薬で臨床的に問題となるような特定の事象は認められていないことを確認した。なお、胃腸障害については、「3) 胃腸障害について」の項で別途検討する。

③ 長期投与時の安全性について

HD 長期試験において 5.0%以上に認められた有害事象について、時期別の発現割合は表 25 のとおりであった。

<表 25 HD 長期試験で 5.0%以上に認められた有害事象の時期別の発現割合>

	～12 週 (161 例)	12 週～24 週 (143 例)	24 週～36 週 (128 例)	36 週～52 週 (123 例)	全期間 (161 例)
全有害事象	72.7% (117)	74.1% (106)	71.9% (92)	78.0% (96)	94.4% (152)
全副作用	21.7% (35)	10.5% (15)	4.7% (6)	7.3% (9)	32.3% (52)
重篤な有害事象	5.0% (8)	7.0% (10)	4.7% (6)	8.1% (10)	18.0% (29)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	8.7% (14)	4.9% (7)	0.8% (1)	2.4% (3)	14.9% (24)
鼻咽頭炎	23.6% (38)	33.6% (48)	34.4% (44)	28.5% (35)	59.6% (96)
下痢	22.4% (36)	8.4% (12)	3.9% (5)	13.0% (16)	37.3% (60)
挫傷	4.3% (7)	7.0% (10)	4.7% (6)	8.1% (10)	17.4% (28)
処置による低血圧	1.9% (3)	2.8% (4)	3.1% (4)	4.9% (6)	9.3% (15)
四肢痛	2.5% (4)	2.8% (4)	2.3% (3)	3.3% (4)	8.7% (14)
擦過傷	1.9% (3)	2.1% (3)	3.1% (4)	5.7% (7)	8.7% (14)
関節痛	3.7% (6)	0.7% (1)	1.6% (2)	3.3% (4)	7.5% (12)
背部痛	3.7% (6)	3.5% (5)	2.3% (3)	1.6% (2)	7.5% (12)
胃腸炎	0.6% (1)	1.4% (2)	3.1% (4)	2.4% (3)	6.2% (10)
創傷	1.9% (3)	3.5% (5)	1.6% (2)	1.6% (2)	6.2% (10)
便秘	1.2% (2)	2.8% (4)	0.8% (1)	2.4% (3)	5.6% (9)
齧歯	0.6% (1)	2.1% (3)	2.3% (3)	1.6% (2)	5.6% (9)
湿疹	1.9% (3)	1.4% (2)	1.6% (2)	4.1% (5)	5.6% (9)
シャント閉塞	0.6% (1)	2.1% (3)	3.9% (5)	0.8% (1)	5.6% (9)

MedDRA/J ver.16.0、発現割合（例数）

36～52 週で「下痢」の発現割合がやや高まる傾向が認められたことから、機構は、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

36～52 週における用量調節（増量）の頻度は 16.3%（20/123 例）であり、12～24 週（9.8%〈14/143 例〉）及び 24～36 週（4.7%〈6/128 例〉）と比較して高かったことから、36～52 週で下痢の発現割合が増加した原因は増量した患者が多かったことによるものであり、投与期間の長期化に伴うものではないと考えられた。また、36～52 週で認められた下痢はいずれも軽度であり、長期投与時の安全性に特段の問題はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) PD 患者について

機構は、PD 試験は対照群が設定されていなかったことから、本薬 12 週間投与時の安全性について、HD 比較試験の本薬群と比較することで検討した（表 26）。

HD 比較試験の本薬群では認められず、PD 試験で 10.0%以上に認められた有害事象は「カテーテル留置部位感染」であったが、これは PD の手技に関連したものと考えられた。また、HD 比較試験の本薬群では認められず、PD 試験で 5.0%以上に認められた有害事象は「腹膜炎」及び「胃食道逆流性疾患」であったが、これらも PD の手技と関連している可能性が考えられた。その他の事象については、HD 比較試験の本薬群と PD 試験の本薬群で問題となる差異は認められなかった。

<表 26 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象 (12 週間まで) >

	PD 試験		HD 比較試験			
	本薬群 (44 例)		本薬群 (108 例)		セベラマー群 (105 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	75.0%	33	75.0%	81	66.7%	70
下痢	22.7%	10	25.0%	27	2.9%	3
カテーテル留置部位感染	13.6%	6	0%	0	0%	0
鼻咽頭炎	11.4%	5	22.2%	24	22.9%	24
腹膜炎	6.8%	3	0%	0	0%	0
胃食道逆流性疾患	6.8%	3	0%	0	1.0%	1
便秘	4.5%	2	1.9%	2	18.1%	19

MedDRA / J ver.16.0

以上より、機構は、PD 患者における本薬の安全性は許容可能と考えるものの、PD 患者では 28 週間までの投与経験しかなく、また 28 週間投与完了例は 22 例と限られていたことから、製造販売後調査等において、PD 患者について一定の症例数を組み入れた上で、長期投与時の安全性について情報収集する必要があると考える。

3) 胃腸障害について

透析患者を対象とした有効性及び安全性に関する主な臨床試験 5 試験において、本薬群で比較的多く認められた有害事象は「下痢」を主とする胃腸障害であった。2.0%以上に認められた胃腸障害は「下痢」30.8% (152/494 例)、「便秘」3.6% (18/494 例)、「齲歯」2.6% (13/494 例)、「嘔吐」2.4% (12/494 例) 及び「腹部不快感」2.0% (10/494 例) であり、2.0%以上に認められた副作用は「下痢」22.7% (112/494 例) 及び「便秘」2.0% (10/494 例) であった。このうち、発現割合が 10.0%以上であった「下痢」については、152 例 200 件に発現したが、重症度は、軽度 185 件、中等度 15 件であり、高度な事象は認められなかった。重篤な「下痢」は 1 例に認められたが、抗菌薬投与により発現し、経過観察目的で入院した例で、程度は「軽度」であり治験薬との因果関係は否定された。「下痢」により治験薬の投与中止となった割合は 4.5% (22/494 例) で、固定用量で投与された第 II 相試験の中止例が 11 例 (1,500mg 群 2/36 例、2,250mg 群 5/35 例及び 3,000mg 群 4/36 例) であった。また、「下痢」により治験薬を減量した割合は 2.0% (10/494 例)、休薬した割合は 1.0% (5/494 例) であった。

機構は、本薬は「下痢」が比較的多く認められるものの、いずれも軽度又は中等度であり、必要に応じて減量や休薬等を行うことにより安全性は許容可能と考える。ただし、製造販売後調査等において「下痢」の発現状況について確認する必要があると考える。

4) 鉄に関連する検査値について

機構は、本薬が鉄を含有することから、以下の①及び②において鉄に関連する検査値 (血清フェリチン値、Hb 濃度) について検討を行った結果、本薬投与中は血清フェリチン値や Hb 濃度等について、定期的に確認するよう添付文書において注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後調査等において、血清フェリチン値、Hb 濃度及び鉄の蓄積が及ぼす影響に関する情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

① 血清フェリチン値について

第 III 相試験における血清フェリチン値は表 27 のとおりであり、HD 比較試験のセベラマー群では低下したが、HD 比較試験、HD 長期試験及び PD 試験の本薬群では上昇する傾向が認められた。

＜表 27 第 III 相試験における血清フェリチン値 (ng/mL) (安全性解析対象集団) ＞

試験	投与期間	群：例数	投与開始時	12 週	28 週	52 週
HD 比較試験 (PA1301)	12 週間	本薬群：108 例	92.40±124.25 (108)	130.20±130.48 (93)		
		セベラマー群：105 例	102.20±126.69 (105)	80.32±92.26 (87)		
HD 長期試験 (PA1302)	52 週間	本薬群：161 例	71.07±83.29 (161)	102.88±82.98 (142)	152.68±102.23 (126)	179.30±129.07 (116)
PD 試験 (PA1303)	最長 28 週間	本薬群：44 例	99.36±82.67 (44)	190.86±104.10 (37)	269.04±113.30 (22)	
HD 炭酸カルシウム 併用試験 (PA1304)	12 週間	本薬群：35 例	104.68±102.14 (35)	100.04±81.39 (30)		

平均値±標準偏差 (例数)

第 III 相試験では、血清フェリチン値に関する中止基準 (800ng/mL 超) が設定されていたが、これに該当して治験中止となった患者は 4 例 (HD 比較試験 1 例⁷⁶、HD 長期試験 2 例⁷⁷ 及び炭酸カルシウム併用試験⁷⁸ 1 例) であった。また、中止基準には該当しないものの、医師の判断で「血清フェリチン増加」として中止となった患者は PD 試験の 1 例のみであった。有害事象として、「血清フェリチン増加」は 2.0% (10/494 例：第 II 相試験の 750mg 群及び 1,500mg 群各 1 例、HD 比較試験 1 例、HD 長期試験 3 例、PD 試験 3 例、炭酸カルシウム併用試験 1 例) に認められ、このうち副作用は 1.4% (7/494 例) であった。鉄過剰によると思われる有害事象の発現や肝機能検査値の変化は認められなかった。

機構は、臨床的に問題となる鉄過剰症は認められなかったものの、血清フェリチン値が上昇し、本薬の投与が中止された例が認められたことから、本薬投与中の血清フェリチン値上昇には注意する必要があると考える。

② Hb 濃度について

第 III 相試験における Hb 濃度の推移は表 28 のとおりであり、HD 比較試験のセベラマー群ではやや低下し、本薬群ではいずれの試験においても上昇する傾向が認められた。

⁷⁶ 投与 0 週時に 635ng/mL であった血清フェリチン値が投与 2 週時に 882ng/mL となり治験中止となったが、異常変動に該当しないと判断された

⁷⁷ 1 例は投与 24 週時に、もう 1 例は投与 32 週時に中止基準に該当し有害事象と判断され、治験薬との因果関係は否定されなかった

⁷⁸ 投与 4 週時に中止基準に該当し有害事象と判断されたが、「急性肝炎」に伴う上昇とされ、治験薬との因果関係は否定された

<表 28 第 III 相試験における Hb 濃度 (g/dL) の推移 (安全性解析対象集団) >

試験	投与期間	群：例数	投与開始時	12 週	28 週	52 週
HD 比較試験 (PA1301)	12 週間	本薬群：108 例	10.55±0.97 (108)	11.39±1.18 (93)		
		セベラマー群：105 例	10.64±0.97 (104)	10.26±0.91 (87)		
HD 長期試験 (PA1302)	52 週間	本薬群：161 例	10.50±0.82 (161)	11.14±1.13 (142)	10.97±1.13 (125)	11.04±1.01 (115)
PD 試験 (PA1303)	最長 28 週間	本薬群：44 例	11.03±1.07 (44)	11.66±1.17 (37)	11.35±0.94 (22)	
HD 炭酸カルシウム併用試験 (PA1304)	12 週間	本薬群：35 例	10.61±1.02 (35)	11.29±1.05 (30)		

平均値±標準偏差 (例数)

第 III 相試験では、有害事象として「Hb 増加」が 0.4% (2/494 例：HD 比較試験 1 例及び HD 長期試験 1 例) に認められた。また、1.2% (6/494 例⁷⁹：HD 比較試験 2 例及び HD 長期試験 4 例) で Hb 又はヘマトクリットの増加が懸念され、治験が中止された。

HD 比較試験における静注鉄剤使用率は、本薬群 1.0～2.9%、セベラマー群 3.9～12.6% であり、セベラマー群に比較して本薬群で使用率は低かった。また、赤血球造血刺激因子製剤 (Erythropoiesis stimulating agent、以下、「ESA」) が併用されている例では、ESA の投与量は本薬の投与開始以降に減少する傾向が認められた。

機構は、Hb 濃度が上昇し、本薬の投与が中止された例が認められたこと、また、本薬の投与対象である CKD 患者は腎性貧血を合併し ESA を併用している患者が多く、Hb 濃度が上昇した際には ESA の減量が必要な場合があることから、本薬投与開始後は血清フェリチン値等と共に Hb 濃度の上昇にも注意する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、HD 患者における本薬の有効性は示され、PD 患者においても本薬の有効性は示唆されたと考えること (「(2) 有効性について」の項参照)、また、HD 患者及び PD 患者の安全性は許容可能と考えること (「(4) 安全性について」の項参照) から、本薬の効能・効果を、申請者案のとおり「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」とすることは特段問題ないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

機構は、以下の 1) ～3) の検討から、本薬の用法・用量は第 III 相試験の用法・用量に準じて設定することで問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 開始用量について

申請者は、本薬の開始用量を 750mg/日とした理由について、以下のように説明している。

HD 患者を対象とした第 II 相試験では、主要評価項目である「最終評価時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量」について、750mg 群から 3,000mg 群まで、いずれの本薬

⁷⁹ 1 例は有害事象と判断され、投与中止後検査値は緩徐に減少する傾向が認められた。その他の 5 例は、検査値は問題となる程度ではない又は透析患者に想定される範囲内と判断されたものの、Hb またはヘマトクリットの更なる増加を懸念して投与が中止された

群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、また、本薬群における血清リン濃度の低下は用量依存的であった(表 14)。一方、安全性について、本薬で最も多く認められる副作用である「下痢」の発現割合も用量依存的に増加する傾向が認められた(表 16)。以上より、第 II 相試験における最小有効用量であり、「下痢」の発現割合が最も低い 750mg/日を開始用量とすることが妥当と判断した。

機構は、本薬は血清リン濃度を管理目標値に維持するための薬剤であり、低用量から開始し、血清リン濃度や忍容性等に応じて増減量することも踏まえると、HD 患者を対象とした第 II 相試験の成績から、HD 比較試験の開始用量を有効性が確認された最小用量である 750mg/日と設定したことは理解でき、その結果、第 III 相試験において本薬の有効性及び安全性が確認されたこと、HD 長期試験でも安全性に特段の問題は認められなかったこと等から、HD 患者における本薬の開始用量を 750mg/日とすることは妥当と考える。また、HD 患者を対象とした第 II 相試験の成績を参考に PD 試験の開始用量を 750mg/日とし、その結果、安全性及び有効性に特段の問題は認められなかったことから、PD 患者においても本薬の開始用量を 750mg/日とすることは可能と考える。

2) 最高用量について

申請者は、本薬の最高用量を 3,000mg/日とした理由について、以下のように説明している。

HD 患者を対象とした第 II 相試験において、750mg 群から 3,000mg 群まで用量依存的な血清リン濃度の低下が認められ、低用量で効果不十分な患者に対しては増量によって血清リン濃度の管理が可能と考えられた。最高用量である 3,000mg 群の 36 例では、血清リン濃度の低下による中止が 12 例、有害事象による中止が 6 例認められたが、低用量から投与を開始することで、血清リン濃度の低下や有害事象による中止はある程度回避できるものと考えられた。安全性については、750mg 群及び 1,500mg 群に比較して 2,250mg 群及び 3,000mg 群では「下痢」の副作用発現割合が高かったが、ほとんどが軽度であった。また、「下痢」以外に用量依存的な副作用は認められず、重篤又は高度な副作用も認められなかった。以上の第 II 相試験の結果から、第 III 相試験の最高用量は 3,000mg/日とした。

HD 比較試験及び HD 長期試験の最終評価時に本薬 3,000mg/日が投与された患者の割合は、それぞれ 6.0% (6/100 例) 及び 3.8% (6/160 例) であった。また、PD 試験の 12 週までの最終評価時及び継続投与期最終評価時に本薬 3,000mg/日が投与された患者の割合は、それぞれ 6.8% (3/44 例) 及び 8.7% (2/23 例) であった。治験期間中に 3,000mg/日に増量した患者集団における 3,000mg/日への増量前後の血清リン濃度の変化量及び目標達成割合 (3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下) は表 29 のとおりであり、いずれの試験においても、3,000mg/日に増量後に血清リン濃度は低下し、目標達成割合は増加した。

<表 29 3,000mg/日に増量した患者集団における血清リン濃度の変化量及び目標達成割合>

試験	例数 ^{a)}	3,000mg/日への増量前後の血清リン濃度変化量 mg/dL (平均値±標準偏差)	目標血清リン濃度達成割合 (増量前) ^{b)} % (例数)	目標血清リン濃度達成割合 (増量2週後) % (例数)
HD 比較試験 (PA1301)	6	-0.47±0.73	33.3% (2例)	83.3% (5例)
HD 長期試験 (PA1302)	9	-0.46±1.04	33.3% (3例)	66.7% (6例) ^{c)}
PD 試験 (PA1303)	5	-0.74±1.10	0% (0例)	60.0% (3例)

a) PA1301 試験は PPS、その他の試験は FAS

b) 用量調節は前週初めの透析前血清リン濃度に基づくため、増量前 (増量日) の血清リン濃度が目標範囲内の患者が存在する

c) 投与7週後に3,000mg/日に増量した1例については、投与9週後が規定の評価時期ではないため、投与10週後を増量2週後とした

安全性について、用量調節がなされた HD 比較試験及び HD 長期試験で最高用量が 3,000mg/日であった患者の有害事象の発現割合は、HD 比較試験 66.7% (4/6 例) 及び HD 長期試験 100.0% (9/9 例)、副作用の発現割合はそれぞれ 16.7% (1/6 例) 及び 44.4% (4/9 例)、「下痢」の有害事象発現割合はそれぞれ 16.7% (1/6 例) 及び 44.4% (4/9 例) であった。PD 試験で最高投与量が 3,000mg/日であった患者の有害事象の発現割合は 100.0% (5/5 例)、副作用の発現割合は 80.0% (4/5 例)、「下痢」の有害事象発現割合は 60.0% (3/5 例) であった。これらの発現割合は、最高投与量が 3,000mg/日未満であった集団と比べ、大きな違いは認められなかった。

機構は、HD 患者を対象とした第 II 相試験の成績から、HD 比較試験の最高用量を 3,000mg/日としたことは理解でき、その結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたこと、また、HD 長期試験において 3,000mg/日投与時の安全性は許容可能であり、有効性に特段の問題は認められなかったこと等から、HD 患者における本薬の最高用量を 3,000mg/日とすることは妥当と考える。また、HD 患者を対象とした第 II 相試験の成績を参考に PD 試験の最高用量を 3,000mg/日とし、その結果、3,000mg/日が投与された症例では「下痢」の発現割合が 60.0% (3/5 例) でありやや高かったものの、重症度はいずれも軽度又は中等度で忍容可能であり、有効性にも特段の問題は認められなかったことから、PD 患者においても本薬の最高用量を 3,000mg/日とすることは可能と考える。

3) 用量調節方法について

第 III 相試験では、HD 比較試験、HD 長期試験及び PD 試験のいずれにおいても血清リン濃度の目標値は 3.5~6.0mg/dL とされ、目標値に沿った用量調節方法が設定されていた (表 17)。

機構は、添付文書において、本薬の用量調節に際し目安とする血清リン濃度の管理目標値について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にしよう注意喚起することは適切と考える。

用量調節 (増量) 間隔に関して、添付文書において「増量を行う場合は、1 週間以上の間隔をあけて行うこと」と設定した理由について、申請者は以下のように説明している。

第 III 相試験では、週ごとの投与量集計を行うため、用量調節は週初めの透析日に限定していた。一方、血清リン濃度は中央測定としたため、透析日の血清リン濃度を即日確認することは不可能であった。すなわち、第 III 相試験では、本薬を 1 週間投与した後、翌週初めの透

析日に血清リン濃度によって即日用量調節を行うことは不可能であったことから、試験の運営上、「2週連続して用量調節は行わない」としていた。しかし、実際の臨床現場では、院内測定等であれば血清リン濃度を検査当日に確認することは可能であり、用量調節を週初めの透析日に限定する必要もない。以上より、添付文書では、増量は1週間以上の間隔をあけて行うよう注意喚起することが妥当と判断した。

機構は、HD比較試験の本薬群の血清リン濃度は、投与開始1週後に低下し、2週後は1週後と同程度であったこと（図1）、HD患者を対象とした第II相試験において3,000mgまでの忍容性は確認されており1週間間隔での増量により安全性のリスクが高まる懸念は低いと考えられること等から、用量調節間隔に関する申請者の考えについて特段問題はないと考える。

なお、増量幅については、第III相試験では1回250mg（750mg/日）とされ、その結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、添付文書においてもその旨を注意喚起することが適切と考える。また、第III相試験において血清リン濃度の測定は1～2週間ごとに実施されており、その結果を踏まえて用量調節がなされたことから、投与開始時又は用量変更時には、1～2週間後に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

4) 服薬タイミングについて

申請者は以下のように説明している。

服薬タイミングについて、本薬は食事に含まれるリンを消化管内で吸着し、消化管からのリン吸収を抑制することによって血清リン濃度を低下させる薬剤であり、毎食直前に服用することで効果を発揮すると考えたことから、臨床試験において1日3回毎食直前に経口投与することとした。今般提出した臨床試験において、1日3回毎食直前投与により有効性が確認され、また安全性も許容可能であったことから、用法を1日3回毎食直前と設定することは可能と考えた。

機構は、申請者の考えについて特段問題はないと考える。

(7) 既存の高リン血症治療薬との併用について

CKDにおける高リン血症の血清リン濃度管理は単剤では困難な場合があり、臨床現場では本薬と既存の高リン血症治療薬が併用されることも想定される。沈降炭酸カルシウムについては、HD患者を対象とした炭酸カルシウム併用試験（PA1304）成績において、併用時の安全性及び有効性に特段の問題は認められていないが、その他の高リン血症治療薬について併用した臨床試験成績はない。

申請者は、本薬と他のリン吸着薬との併用時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

本薬と沈降炭酸カルシウム以外の既存の経口リン吸着薬を併用した臨床試験成績はないため、本薬の有効成分に含まれる鉄と既存の経口リン吸着薬の相互作用について公表資料を参考に検討した。

有効性について、セベラマーは、微量金属元素への吸着性を *in vitro* 試験で検討した結果、2 価及び 3 価の鉄への吸着性は示されていない⁸⁰。また、米国の添付文書においても、無水硫酸鉄の PK に影響を及ぼさないことが記載されている⁸¹。ビキサロマーは、陽イオンの吸着作用を *in vitro* 試験で検討した結果、2 価及び 3 価の鉄を含めたいずれの陽イオンもほとんど吸着しなかった⁸²。炭酸ランタン水和物及びクエン酸第二鉄水和物に含まれるランタン及び鉄は陽イオンであるため、本薬の有効成分に含まれる鉄と結合する可能性は低いと考えられる。

以上より、本薬の有効成分に含まれる鉄により既存の経口リン吸着薬の有効性が減弱する可能性は低いと推察されるが、本薬と沈降炭酸カルシウム以外の既存の経口リン吸着薬の相互作用について直接検討した情報はないことから、併用時には定期的に血清リン濃度、血清カルシウム濃度及び血清 iPTH 濃度を測定しながら投与する必要があると考えられる。

安全性については、ポリマー製剤であるセベラマー及びビキサロマーは、水分を吸収し腸内で膨潤することにより腸管内容物の通過障害を来すおそれがあることから、便秘を発現・悪化させる、あるいは腸管の虚血状態を悪化させ、腸管穿孔及び腸閉塞を引き起こす可能性があると考えられる。炭酸ランタン水和物は、便秘の副作用は少ないものの、嘔吐及び悪心の発現が他のリン吸着薬に比べて高いことが報告されている。本薬で認められた主な副作用は「軟便」及び「下痢」であり、これらの経口リン吸着薬と本薬との併用時には、それぞれの薬剤に特徴的な副作用が発現する可能性がある。クエン酸第二鉄水和物は有効成分に鉄を含有しており、主な副作用は、下痢、便秘、腹部不快感等の胃腸障害である。さらに、クエン酸第二鉄水和物は鉄を含むことから鉄過剰や Hb の過度の増加が懸念されている。クエン酸第二鉄水和物と本薬の特徴的な副作用がいずれも下痢であることから、両剤を併用した場合は下痢の発現頻度が増加する可能性がある。また、本薬においても血清フェリチン、トランスフェリン飽和度（以下、「TSAT」）及び Hb の上昇傾向が認められていることから、クエン酸第二鉄水和物と本薬の併用により、血清フェリチン、TSAT 及び Hb が相加的に上昇する可能性は否定できない。

以上より、本薬と沈降炭酸カルシウム以外の既存の経口リン吸着薬を併用する際には、安全性に留意する必要があると考える。

機構は、現時点で本薬と他の高リン血症治療薬の併用を制限する必要はないと考える。ただし、本薬と炭酸カルシウム以外の他の高リン血症治療薬の併用に関する臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後調査等において、本薬と他のリン吸着薬との併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、必要に応じて医療現場に情報提供する必要があると考える。

(8) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 30 に示す特定使用成績調査を計画している。

⁸⁰ レナジェル錠 250mg 及びフォスブロック錠 250 mg 申請資料概要

⁸¹ レナジェル錠 250mg 医薬品インタビューフォーム 2012 年 4 月改訂（第 11 版）、フォスブロック錠 250mg 同 2014 年 8 月改訂（第 12 版）

⁸² キックリンカプセル 250 mg 申請資料概要

＜表 30 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目的	透析中のCKD患者を対象に、本薬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
調査方法	中央登録方式
対象患者	高リン血症を呈する透析中（HD及びPD）のCKD患者
目標症例数	HD患者1,000例、PD患者100例
調査期間	3年間（登録期間：1年間）
観察期間	18ヵ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、原疾患、既往歴、合併症、透析実施状況、高リン血症治療歴等） ・ 本薬の投与状況（1日投与量、投与期間、投与中止理由等） ・ 併用療法及び併用薬剤の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的等） ・ 生理学的検査（血圧・脈拍数）、臨床検査 ・ 有効性（血清リン濃度、血清カルシウム濃度、血清iPTH濃度等） ・ 有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・ 鉄関連検査（血清鉄、血清フェリチン、総鉄結合能、TSAT） ・ 重点調査項目：下痢等の胃腸障害の発現状況

機構は、製造販売後調査においては、以下の点についても検討する必要があると考える。製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 胃腸障害及び鉄の蓄積が及ぼす影響について
- ・ 他のリン吸着薬との併用時における安全性及び有効性について

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.1、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2 及び5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、透析中のCKD患者における高リン血症の改善に対する本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と考える。本薬は、鉄を主成分とするリン吸着薬であり、上記適応に対する治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ピートルチュアブル錠 250mg、同チュアブル錠 500mg
[一 般 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
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考える。

血液透析（以下、「HD」）患者を対象とした第 III 相比較試験（以下、「HD 比較試験」）を非盲検試験として実施したことは、対照群であるセベラマー塩酸塩（以下、「セベラマー」）はダブルダミー法にて盲検化した場合最大で 1 回 16 錠（1 日 48 錠）を服用する必要があることを踏まえると、実施可能性の観点からやむを得なかった。また、HD 比較試験は非盲検試験であるものの、主要評価項目の指標である血清リン濃度は客観的な検査値であり、かつ中央測定とされていたこと、またバイアスを最小化するための方策が講じられ、結果として用量調節基準不遵守例は認められず、投与中止例の割合とその理由にスクロオキシ水酸化鉄（以下、「本薬」）群とセベラマー群の間に大きな違いはなかったこと等から、結果解釈に大きな影響を与えるほどのバイアスが生じた可能性は低い。その上で、HD 比較試験の主要評価項目である「最終評価時の血清リン濃度」は表 18 のとおりであり、本薬群のセベラマー群に対する非劣性が検証されたこと等から、HD 患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

腹膜透析（以下、「PD」）患者を対象とした一般臨床試験（以下、「PD 試験」）では、投与開始時と比較して 12 週までの最終評価時及び継続投与期（最長 28 週）最終評価時の血清リン濃度は低下していた。PD 試験は非盲検非対照試験であるため、得られた臨床試験成績は限定的であることに留意する必要があるものの、本薬投与により血清リン濃度は HD 患者と同程度に低下する傾向にあり、PD 患者に対する本薬の有効性は示唆されたと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験 6 試験から本薬の安全性について検討した結果、主に「下痢」を中心とする胃

腸障害及び長期投与に伴う鉄の蓄積に注意する必要があるものの、透析患者における本薬の安全性は許容可能と判断した。ただし、胃腸障害や鉄の蓄積が及ぼす影響について、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。また、PD患者では28週間までの投与経験しかなく、長期投与時の安全性情報は十分得られていないことから、製造販売後調査等により情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本薬の効能・効果を「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」とすることに特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【効能・効果】を以下のとおり設定することは差し支えないと判断した。

【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

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

HD患者を対象とした第II相試験の成績から、HD比較試験における本薬の開始用量を750mg/日、最高用量を3,000mg/日としたことは妥当である。当該用量により実施したHD比較試験において本薬の有効性及び安全性が確認され、HD患者を対象とした長期投与試験においても、安全性に問題は認められなかった。以上のことから、HD患者における本薬の開始用量を750mg/日、最高用量を3,000mg/日とすることに特段の問題はない。また、PD患者を対象としたPD試験は、HD患者を対象とした第II相試験の成績を参考にHD患者を対象とした試験と同様の開始用量と最高用量が設定され、有効性及び安全性に大きな問題は認められなかったことから、PD患者においても、本薬の開始用量を750mg/日、最高用量を3,000mg/日とすることに特段の問題はない。

用量調節間隔は、HD比較試験では、用量調節を2週連続して行わないように規定されており、1週間間隔での増量例はなかった。しかし、本薬群の血清リン濃度は、投与開始2週後では投与開始1週後と同程度であったこと、第II相試験において3,000mgまでの忍容性は確認されており1週間間隔での増量によりリスクが高まる懸念は低いこと等から、増量間隔は1週間以上とすることで差し支えない。

増量幅については、HD患者及びPD患者を対象とした第III相試験のいずれにおいても750mg/日（1回250mg）とされ、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、増量幅を750mg/日（1回250mg）までとすることは適切である。

血清リン濃度の測定時期については、HD患者及びPD患者を対象とした第III相試験におい

て血清リン濃度の測定は 1～2 週間ごとに実施され、その結果を踏まえて用量調節がなされており、投与開始時又は用量変更時には 1～2 週間後に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。

服薬タイミングは、本薬は食物由来のリンが消化管から吸収されるのを抑制することにより血清リン濃度を低下させるリン吸着薬であり、今般提出された臨床試験において、1 日 3 回毎食直前投与により有効性が確認され、また安全性も許容可能であったことから、用法を 1 日 3 回毎食直前と設定することに特段の問題はない。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたこと、本薬の錠剤 \blacksquare はスクロオキシ水酸化鉄の鉄含量に基づき \blacksquare され、鉄量に基づき投与されること、及び本薬はチュアブル錠であり、噛み砕いて服用する必要があることから、機構は、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞については申請のとおりとし、【用法・用量】を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

【用法・用量】

通常、成人には、鉄として 1 回 250mg 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 3000mg とする

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤投与開始時又は用量変更時には、1～2 週間後に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
- (2) 増量を行う場合は、増量幅を鉄として 1 日あたりの用量で 750mg までとし、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。
- (3) 本剤は口中で噛み砕いて服用すること⁸³。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、申請者が提示した特定使用成績調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないが、胃腸障害及び鉄の蓄積が及ぼす影響、並びに他のリン吸着薬との併用時の安全性及び有効性についても情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 31 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 33 に示す特定使用成績調査の実施計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

⁸³ 本薬の主な構成成分である酸化水酸化鉄（III）及びデンプンは水に溶けにくいことから、口中で溶かす設定とはされなかった

<表 31 医薬品リスク管理計画（案）における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 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 長期使用に関する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

<表 33 特定使用成績調査実施計画骨子（案）>

目的	透析中の慢性腎臓病患者を対象に、本薬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
調査方法	中央登録方式
対象患者	高リン血症を呈する透析中（HD 及び PD）の慢性腎臓病患者
目標症例数	HD 患者 1,000 例、PD 患者 100 例
調査期間	3 年間（登録期間：1 年間）
観察期間	18 ヶ月間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、原疾患、既往歴、合併症、透析実施状況、高リン血症治療歴等） ・ 本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由等） ・ 併用療法及び併用薬剤の投与状況（併用の有無、薬剤名、投与目的等） ・ 生理学的検査（血圧・脈拍数）、臨床検査 ・ 有効性（血清リン濃度、血清カルシウム濃度、血清 iPTH 濃度等） ・ 有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・ 鉄関連検査（血清鉄、血清フェリチン、総鉄結合能、TSAT） ・ 重点調査項目：下痢等の胃腸障害の発現状況

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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

[用法・用量] 通常、成人には、鉄として 1 回 250mg 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 3000mg とする。

[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。