

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領(1998年9月)に準拠して作成

高リン血症治療剤(リン結合性ポリマー)

処方箋医薬品

## フォスブロック<sup>®</sup>錠 250mg

PHOSBLOCK<sup>®</sup> TABLETS 250mg

セベラマー塩酸塩錠

®登録商標

剤形	錠剤
規格・含量	フォスブロック <sup>®</sup> 錠 250mg:1錠中にセベラマー塩酸塩 250mg 含有
一般名	和名:セベラマー塩酸塩(JAN) 洋名:Sevelamer Hydrochloride(JAN) sevelamer(INN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造・輸入承認年月日:2003年1月31日 薬価基準収載年月日:2003年4月1日 発売年月日:2003年6月26日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元:協和キリン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2019年7月改訂の添付文書(第11版)の記載に基づき改訂した。

## IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能・効果	9
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 用法・用量	9
II. 名称に関する項目		3. 臨床成績	11
1. 販売名	3	(1) 臨床効果	11
(1) 和名	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	13
(2) 洋名	3	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	13
(3) 名称の由来	3	(4) 検証的試験	14
2. 一般名	3	(5) 治療の使用	16
(1) 和名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	
(2) 洋名(命名法)	3	1. 薬理的に関連ある化合物	
3. 構造式又は示性式	3	又は化合物群	19
4. 分子式及び分子量	3	2. 薬理作用	19
5. 化学名(命名法)	3	(1) 作用部位・作用機序	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
7. CAS登録番号	3	VII. 薬物動態に関する項目	
III. 有効成分に関する項目		1. 血中濃度の推移・測定法	20
1. 有効成分の規制区分	4	(1) 治療上有効な血中濃度	20
2. 物理化学的性質	4	(2) 最高血中濃度到達時間	20
(1) 外観・性状	4	(3) 通常用量での血中濃度	20
(2) 溶解性	4	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	20
(3) 吸湿性	4	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1) 吸収速度定数	20
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) バイオアベイラビリティ	20
(6) 分配係数	5	(3) 消失速度定数	20
(7) その他の主な示性値	5	(4) クリアランス	20
3. 有効成分の各種条件下における		(5) 分布容積	20
安定性	5	(6) 血漿蛋白結合率	20
4. 有効成分の確認試験法	5	3. 吸収	20
5. 有効成分の定量法	5	4. 分布	21
IV. 製剤に関する項目		(1) 血液-脳関門通過性	21
1. 剤形	6	(2) 胎児への移行性	21
(1) 剤形の区別及び性状	6	(3) 乳汁中への移行性	21
(2) 製剤の物性	6	(4) 髄液への移行性	21
(3) 識別コード	6	(5) その他の組織への移行性	21
2. 製剤の組成	6	5. 代謝	21
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 添加物	6	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)	
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	の分子種	21
4. 混入する可能性のある夾雑物	8	(3) 初回通過効果の有無及び	
5. 溶出試験	8	その割合	21
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21
7. 製剤中の有効成分の定量法	8	(5) 活性代謝物の速度論的	
8. 容器の材質	8	パラメータ	21
9. その他	8		

6. 排泄	21	X. 取扱い上の注意等に関する項目	
(1) 排泄部位	21	1. 有効期間又は使用期限	44
(2) 排泄率	21	2. 貯法・保存条件	44
(3) 排泄速度	21	3. 薬剤取り扱い上の注意点	44
7. 透析等による除去率	22	4. 承認条件	44
(1) 腹膜透析	22	5. 包装	44
(2) 血液透析	22	6. 同一成分・同効薬	44
(3) 直接血液灌流	22	7. 国際誕生年月日	44
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	44
1. 警告内容とその理由	23	9. 薬価基準収載年月日	44
2. 禁忌内容とその理由	23	10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	44
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	23	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	44
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	23	12. 再審査期間	44
5. 慎重投与内容とその理由	23	13. 長期投与の可否	44
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	24	14. 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	45
7. 相互作用	26	15. 保険給付上の注意	45
(1) 併用禁忌とその理由	26	XI. 文献	
(2) 併用注意とその理由	26	1. 引用文献	46
8. 副作用	31	2. その他の参考文献	46
(1) 副作用の概要	31	XII. 参考資料	
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	34	主な外国での発売状況	47
(3) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	37	XIII. 備考	
(4) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	37	1. その他の関連資料	48
9. 高齢者への投与	37	2. 文献請求先・製品情報 お問い合わせ先	48
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37		
11. 小児等への投与	37		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
13. 過量投与	37		
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	38		
15. その他の注意	38		
16. その他	38		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 一般薬理	39		
2. 毒性	40		
(1) 単回投与毒性試験	40		
(2) 反復投与毒性試験	40		
(3) 生殖発生毒性試験	42		
(4) その他の特殊毒性試験	42		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

フォスブロック®錠の成分であるセベラマー塩酸塩 (Sevelamer Hydrochloride) は、米国 GelTex Pharmaceuticals, Inc. 社で合成されたポリカチオン性ポリマーである。海外では GelTex 社により臨床試験が進められ、米国では 1998 年 10 月、欧州連合では 2000 年 1 月に「血液透析患者の高リン血症治療薬」として承認を取得している。日本においては、中外製薬株式会社により 1997 年 2 月から第 I 相臨床試験が開始され、第 II 相臨床試験からは麒麟麦酒株式会社 (現: 協和キリン株式会社) との共同により開発され、2003 年 1 月に承認された。

食物中に含まれるリンは腸管で吸収され、健康人においては過剰なリンは尿中に排泄されるが、透析患者では腎機能の廃絶によりリン排泄が障害されているため高リン血症をきたす。高リン血症は、血清カルシウム・リン積の上昇を招き、心・血管系や関節周囲の異所性石灰化を招くのみならず、二次性副甲状腺機能亢進症をも引き起こし、患者の生命予後や QOL 低下、ADL (日常生活動作) 低下につながる種々の合併症に参与している。しかし、透析によるリン除去と食事療法によるリン摂取制限のみでは、過剰なリンの是正は不十分であることから、リン結合剤の投与が必要となる。

日本国内では、リン結合剤として乾燥水酸化アルミニウムゲルが広く使用されていたが、アルミニウムの蓄積によるアルミニウム脳症・骨症等の発現が問題となり 1992 年に透析患者への使用が禁忌となった。その後炭酸カルシウム製剤が汎用されているが、カルシウムが一部吸収されることによって、副作用として高カルシウム血症を生じる可能性がある。

フォスブロック®錠は、消化管内で食物から遊離したリン酸イオンと結合した後、吸収されることなくそのまま糞便中に排泄され、リンの体内への吸収を抑制して高リン血症を治療する薬剤であり、アルミニウムやカルシウムを含まない全く新しいタイプのリン結合剤である。

その後、2012 年 3 月に「薬事法第 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」との再審査結果を得ている。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) カルシウム、アルミニウムを含まない非吸収性の高リン血症治療剤である。
- (2) 透析患者の高リン血症に対し、血清カルシウム濃度を上昇させることなく、血清リン濃度、血清カルシウム・リン積を低下させる。
- (3) 48 週間投与において、安定した血清リン濃度低下効果を示す。
- (4) 溶液 pH の変化に左右されることなくリン吸着作用を示す。 (*in vitro*)
- (5) 承認時までの国内臨床試験において報告された症例 343 例中、229 例(66.8%)、444 件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪 131 件(38.2%)、腹痛 58 件(16.9%)、腹部膨満 50 件(14.6%)、嘔気 26 件(7.6%)、消化不良 23 件(6.7%)、下痢・軟便 17 件(5.0%)、嘔吐 15 件(4.4%)、Al-P 上昇 10 件(2.9%)等であった。  
(承認時)

製造販売後の調査及び試験において報告された症例 1,397 例中、411 例(29.4%)、594 件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪 302 件(21.6%)、腹部膨満 92 件(6.6%)、腹痛 32 件(2.3%)、悪心 22 件(1.6%)等であった。(再審査終了時)

また、海外長期投与試験において報告された症例 192 例では 49 例(25.5%)、111 件の副作用が認められた。その主なものは嘔気 15 件

(7.8%)、消化不良 12 件(6.3%)、腹痛・上腹部痛9件(4.7%)、下痢・軟便8件(4.2%)、嘔吐8件(4.2%)、鼓腸6件(3.1%)、便秘4件(2.1%)、低カルシウム血症4件(2.1%)等であった。

なお、重大な副作用として、腸管穿孔・腸閉塞(頻度不明)、憩室炎・虚血性腸炎(頻度不明)、消化管出血(0.3%)、消化管潰瘍(0.1%)、肝機能障害(頻度不明)、便秘・便秘増悪(24.9%)、腹痛(3.2%)、腹部膨満(7.9%)が認められている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

フォスブロック®錠 250mg

(2) 洋名

PHOSBLOCK® TABLETS 250mg

(3) 名称の由来

リン酸(フوسفエート)吸収阻害(ブロック)から

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

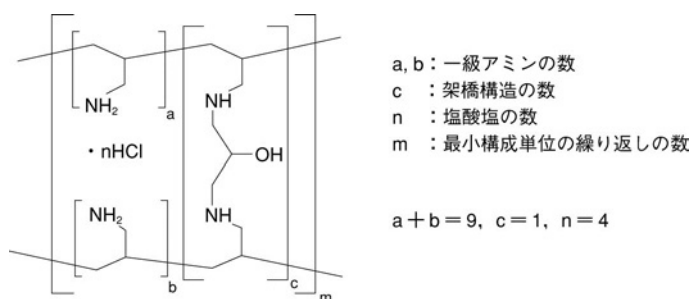
セベラマー塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Sevelamer Hydrochloride (JAN)

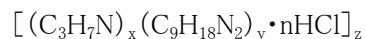
Sevelamer (INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

セベラマー塩酸塩は高分子化合物のため、分子式・分子量ともに表現することができないが、以下のように表記する。



分子量については、上記推定構造式の繰り返し単位の組成比において、 $x=9$ 、 $y=1$  および  $n=4$  として算出すると、繰り返し単位構造当り、831.5となる。

### 5. 化学名(命名法)

和名: プロパ-2-エン-1-アミンと1-クロロ-2,3-エポキシプロパンの重合物の塩酸塩

英名: Hydrochloride of prop-2-en-1-amine polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発略号: PB-94

### 7. CAS 登録番号

152751-57-0

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

該当しない

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

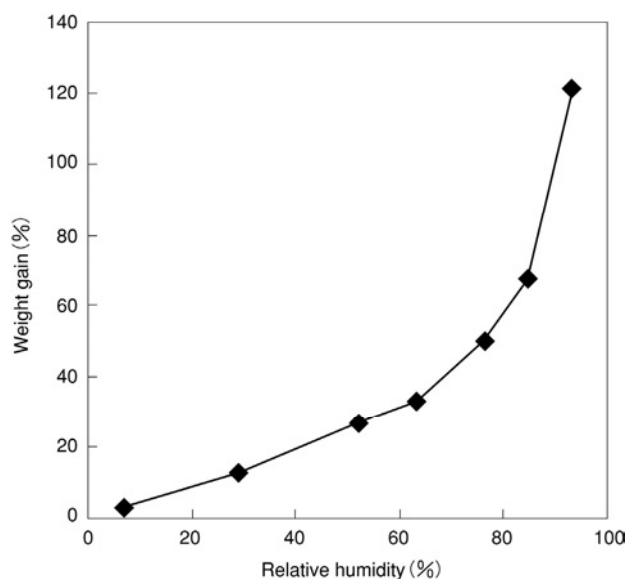
アセトニトリル、2-プロパノール、0.1mol/L 塩酸溶液、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液及び水にほとんど溶けない。

溶媒	セベラマー塩酸塩 10mg に対する溶媒の量		日局表現
	100mL	1000mL	
メタノール	100mL	1000mL	
エタノール(99.5)	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
2-プロパノール	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
アセトニトリル	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
ヘキサン	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
水	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
崩壊試験第1液	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
崩壊試験第2液	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム水溶液	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない

(20±5℃)

##### (3) 吸湿性

極めて吸湿性である。



セベラマー塩酸塩の吸湿等温線

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

300℃まで昇温させ、顕微鏡下肉眼にて観察した。240℃までは、変化を認めなかった。240～260℃では、外観がわずかに褐色に変化した。260～280℃では更に褐色に変化した。300℃まで加温しても融解は認めなかった。従って、240℃以上加温すると分解していると考えられるが、融点、分解点は求められなかった。



(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし(各種溶媒に溶けないため測定不能)

(6) 分配係数

該当資料なし(各種溶媒に溶けないため測定不能)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	温度	80℃		1ヶ月後より、やや黄変し、粉末から塊となり、わずかに分解物(可溶性オリゴマー)の増加を認められた。
	温湿度	50℃、 90%RH	1、2、3ヶ月	ビニール袋二重、プラスチック容器
光	25℃	総照度: 120万 lux・hr 以上 総近紫外線エネルギー: 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	シャーレ (開放)	乾燥減量の増加が認められた。 (加速装置内の湿度の影響による)
長期保存試験	25℃、 60%RH	3、6、9、12、18、 24、36ヶ月	ビニール袋二重、プラスチック容器	変化なし
加速試験	40℃、 75%RH	3、6、9、12ヶ月	ビニール袋二重、プラスチック容器	6ヶ月後より、やや黄変した。

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル法
- (2) 定性反応(塩化物)

5. 有効成分の定量法

セベラマー塩酸塩の薬効であるリン酸イオンの結合量について、液体クロマトグラフィー(イオンクロマトグラフィー)により力価(リン酸結合能)を測定。

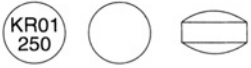
#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別及び性状

剤形: フィルムコーティング錠

性状:

販売名	外 形	色 調
フォスブロック錠 250mg		白色～微黄白色
直径:9mm 厚さ:6.2mm 総重量:約 302mg		

###### (2) 製剤の物性

本剤につき日本薬局方・崩壊試験法によって試験を行なうとき、全て適合した。

(崩壊時間:4分55秒～6分25秒)

###### (3) 識別コード

錠剤表面:KR01

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分(活性成分) の含量

1錠中セベラマー塩酸塩を250mg含有する。

###### (2) 添加物

結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、タルク、カルナウバロウ、白色セラック、ステアリン酸

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

各種保存条件下における安定性は以下のとおりであった。

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果 [力価(変化率)、他]	
苛酷試験	温度	40℃	1、2、3ヶ月	褐色ガラス瓶(密栓)	99.3%、変化なし
	温湿度	30℃、75%RH	1ヶ月	シャーレ(開放)	100.7%、外観及び硬度が変化(軟化膨潤)ならびに崩壊時間の短縮を認めた。
		50℃、90%RH	1、2、3ヶ月	二次包装品*1	100.0%、変化なし
	光	25℃	総照度: 120万 lux・hr以上 総近紫外線エネルギー: 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	シャーレ(開放)*2	99.3%、乾燥減量の増加及び過剰な紫外線照射による表面の変化を認めた。
長期保存試験	25℃、60%RH	3、6、9、12、18、24、36ヶ月	二次包装品*1	94.7%～100.0%、変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	3、6、9、12ヶ月	二次包装品*1	98.7%～100.7%、変化なし	

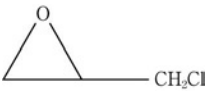
\*1 二次包装品:フォスブロック錠を PTP 包装(片面ポリプロピレン、片面アルミ箔)したものを乾燥剤(シリカゲル)と共にアルミピロー包装したものを。

\*2 シャーレ(開放):対照はシャーレをアルミ箔で覆った。

また、無包装、分包包装、および PTP 包装における経時変化は以下のとおりであった。

保存形態	保存条件	保存期間	結果 [性状(色調および形状)]
無包装 [シャーレ(開放)]	25℃、60%RH	1、2、3、8日	2日後から軟化、8日後に錠剤表面の割れを認めた。
	30℃、75%RH	1、2日	1日後から軟化、2日後に錠剤表面の割れを認めた。
グラシン紙分包包装 [グラシン紙(44.8g/m <sup>2</sup> )/ ポリエチレン(20μm)]	25℃、60%RH	1、2、3、8、9、10、20日	8日後から軟化、20日後に錠剤表面の割れを認めた。
	30℃、75%RH	1、2、3、8、9日	3日後から軟化、9日後に錠剤表面の割れを認めた。
セロハン分包包装 [セロハン(20μm)/ ポリエチレン(20μm)]	25℃、60%RH	1、2、3、8、9、10、20日	8日後から軟化、20日後に錠剤表面の割れを認めた。
	30℃、75%RH	1、2、3、8、9日	3日後から軟化、9日後に錠剤表面の割れを認めた。
PTP 包装	25℃、60%RH	1、3、4、5、8、9、12ヶ月	変化なし
	30℃、75%RH	1、3、4、5、8、9、12ヶ月	5ヶ月後から軟化を認めたが、錠剤表面の割れは認められなかった。

4. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質	構造	由来
可溶性オリゴマー	セベラマー塩酸塩に比べ低分子であり、水溶性の高分子化合物の混合物である。 水で抽出したものについて、その分子量分布を検討したが、その構造は特定できなかった。	反応副生成物
アリルアミン	$\text{HC}=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	原料
エピクロロヒドリン		原料

5. 溶出試験

該当資料なし(セベラマー塩酸塩が水に不溶で製剤からの溶出性を評価することが困難)

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

7. 製剤中の有効成分の定量法

セベラマー塩酸塩の薬効であるリン酸イオンの結合量について、液体クロマトグラフィー(イオンクロマトグラフィー)により力価(リン酸結合能)を測定。

8. 容器の材質

PTP:ポリプロピレン及びアルミ箔

9. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能・効果

下記患者における高リン血症の改善  
透析中の慢性腎不全患者

### 2. 用法・用量

通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1～2gを1日3回食直前に経口投与する。

なお、年齢、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9gとする。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

沈降炭酸カルシウムを使用していない場合：

血清リン濃度が8.0mg/dL未満の場合は1回1gから、8.0mg/dL以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。

沈降炭酸カルシウムから切り替える場合：

沈降炭酸カルシウムの投与量が1日3g未満の場合は1回1gから、1日3g以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。

投与量の増減方法：

投与量は血清リン濃度が6.0mg/dL未満となるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。

血清リン濃度	投与量増減方法
6.0mg/dL以上	1回0.25～0.5g(1～2錠)増量する
4.0～6.0mg/dL	投与量を維持する
4.0mg/dL未満	1回0.25～0.5g(1～2錠)減量する

(解説) 本剤の適正な投与量は、患者個々のリン摂取量(食事量)に依存すると考えられるため、初期用量を決定する際の具体的な目安として、血清リン濃度に基づき用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。

#### 沈降炭酸カルシウムを使用していない場合

血液透析患者を対象にした第Ⅱ相用量設定試験の結果、初期用量は沈降炭酸カルシウム(前治療)のwashout後にあたる投与開始時血清リン濃度が8.0mg/dL未満の症例では3.0g/日(1回1gを1日3回)、投与開始時血清リン濃度が8.0mg/dL以上の症例では6.0g/日(1回2gを1日3回)と結論された。第Ⅲ相比較試験の本剤投与群は、初期用量(3.0g/日または6.0g/日)にて投与開始後、血清リン濃度4～6mg/dL(4mg/dL以上、6mg/dL未満)を目標に適宜増減した。その結果、投与終了時の血清リン濃度は $5.62 \pm 0.09$ mg/dLと目標内に維持され、投与終了時の平均投与量は5.09g/日であった。

腹膜透析患者を対象として実施した第Ⅲ相一般臨床試験の初期用量については、血液透析患者と同様とし、その後は血清リン濃度4～6mg/dLを目標に適宜増減した。その結果、投与終了時の血清リン濃度は $5.93 \pm 0.16$ mg/dLと目標内に維持され、投与終了時の平均投与量は5.04g/日であった。

以上の結果より、沈降炭酸カルシウムを使用していない場合は、「血清リン濃度が8.0mg/dL未満の場合は1回1gから、8.0mg/dL以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。」とした。

### 沈降炭酸カルシウムから切り替える場合

第Ⅲ相比較試験において、沈降炭酸カルシウム製剤群から本剤長期投与試験に切り替えとなる症例の初期用量は、血清リン濃度、沈降炭酸カルシウム製剤の投与量等を考慮し、医師の判断により 3.0～6.0g/日 (1回 1～2g を 1 日 3 回) とし、その後は血清リン濃度 4～6mg/dL を目標に適宜増減した。その結果、第Ⅲ相比較試験終了時の沈降炭酸カルシウム製剤投与量が 1 日 3g 未満の症例では、25/28 例が本剤 3g/日にて移行され、8 週後の本剤の投与量は平均 3.49g/日 (range: 2.25-6.5g)、血清リン濃度は 5.70±1.07mg/dL であった。一方、沈降炭酸カルシウム製剤投与量が 1 日 3g 以上の症例では、20/27 例が本剤 3g/日にて移行されたが、多くの症例は増量され、8 週後の投与量は 19/27 例が 3.5～7.5g/日となり、平均投与量は 4.38g/日 (range: 2.5-7.5g)、血清リン濃度は 5.96±1.18mg/dL であった。

以上の結果より、沈降炭酸カルシウムから切り替える場合、「沈降炭酸カルシウムの投与量が 1 日 3g 未満の場合は 1 回 1g から、1 日 3g 以上の場合は 1 回 2g から投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。」とした。

### カルシウム製剤投与量別の長期投与試験移行後 8 週の本剤投与量

比較試験終了時のカルシウム製剤投与量 (g/日)	長期投与試験移行後 8 週の本剤投与量別例数			計	移行後 8 週の血清リン濃度 Mean±S. D. (mg/dL)	移行後 8 週の本剤投与量 Mean±S. D. [g/日 (range)]
	≦3g	3.5g≦ <6g	6g≦			
3g 未満	15	7	1	23	5.70±1.07	3.49±1.05 (2.25-6.50)
3g 以上	8	13	6	27	5.96±1.18	4.38±1.33 (2.50-7.50)

### 投与量の増減方法

長期投与試験における投与量は投与開始後、血清リン濃度 4～6mg/dL を目標に 1～4 週ごとに適宜増減することにより、投与開始後 4～8 週程度にて安定し、平均 3.0～6.0g/日の投与量にて目標内の血清リン濃度維持効果が期待された。安全性検討症例 157 例における 1 日あたりの増減錠数別の用量調整機会の分布は下表のとおりであった。

用量調整機会は 3171 回あり、そのうち 2781 回 (87.7%) は維持された。増量は 281 回 (8.9%) 行われ、276 回 (98.2%) は 1.5g (6 錠)/日以内の増量であった。また、減量は 109 回 (3.4%) 行われ、107 回 (98.2%) は 1.5g (6 錠)/日以内の減量であった。

以上の結果より、投与量の増減方法は、「血清リン濃度が 6.0mg/dL 未満となるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上の場合は 1 回 0.25～0.5g (1～2 錠) 増量する。4.0～6.0mg/dL の場合は投与量を維持する。4.0mg/dL 未満の場合は 1 回 0.25～0.5g (1～2 錠) 減量する。」とした。

### 増減錠数/日別の用量調整機会の分布

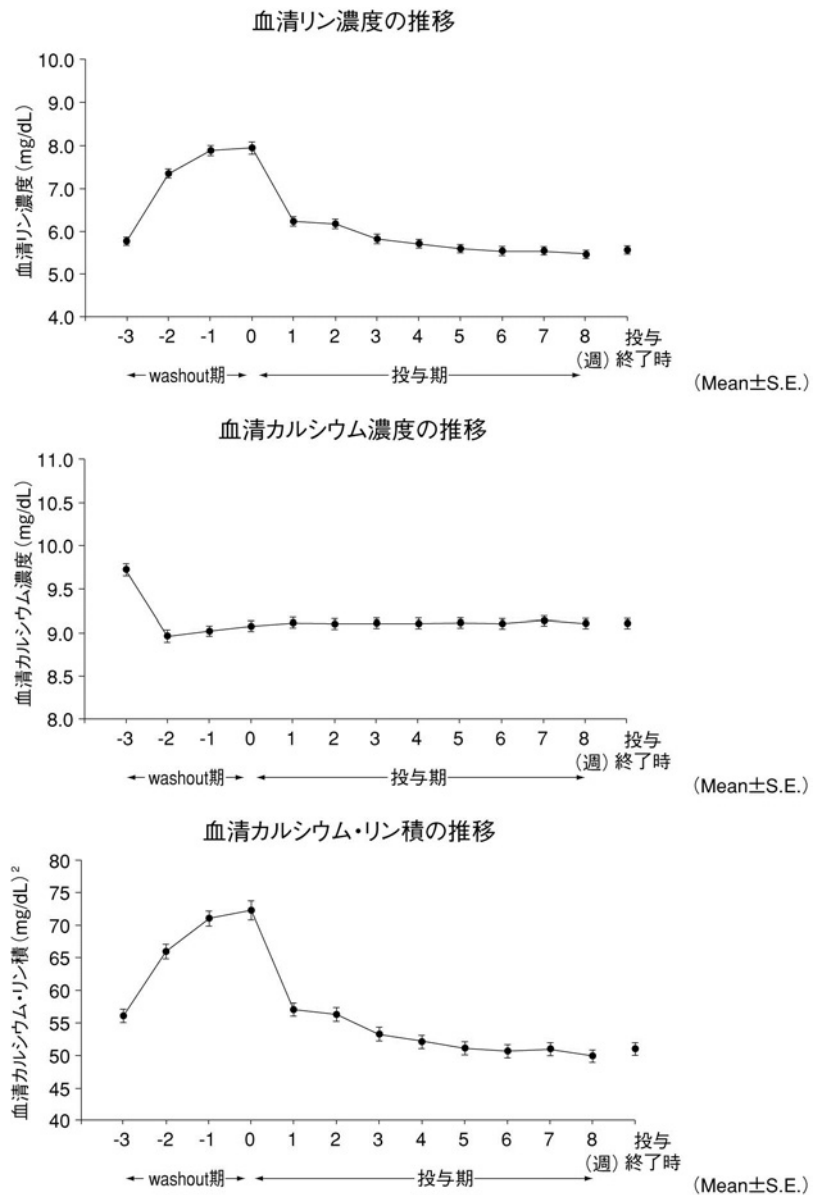
増減錠数(g)/日	用量調整機会数	%
12(+3.0g)	1	0.0
10(+2.5g)	1	0.0
8(+2.0g)	3	0.1
6(+1.5g)	60	1.9
4(+1.0g)	37	1.2
3(+0.75g)	60	1.9
2(+0.5g)	108	3.4
1(+0.25g)	11	0.3
0	2781	87.7
-1(-0.25g)	11	0.3
-2(-0.5g)	47	1.5
-3(-0.75g)	23	0.7
-4(-1.0g)	18	0.6
-6(-1.5g)	8	0.3
-9(-2.25g)	1	0.0
-12(-3.0g)	1	0.0

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

##### 1) 比較試験<sup>1)</sup>

高リン血症を合併する血液透析患者 230 例(本剤 115 例、沈降炭酸カルシウム製剤 115 例)を対象として本剤を 1 日 3.0g あるいは 6.0g から投与開始後、適宜増減した。その結果、本剤の血清リン濃度 (Mean ± S.E.) は、投与開始時 7.96 ± 0.14mg/dL、投与終了時 5.62 ± 0.09mg/dL と低下が認められ、投与開始後 8 週の目標血清リン濃度 (4.0mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満) への累積達成率は 92.4% (Kaplan-Meier 推定量) であった。血清カルシウム濃度 (Mean ± S.E.) は、投与開始時 9.08 ± 0.06mg/dL、投与終了時 9.13 ± 0.06mg/dL と変化は認められなかった。また、血清カルシウム・リン積は、投与開始時 72.35 ± 1.40 (mg/dL)<sup>2</sup>、投与終了時 51.39 ± 0.95 (mg/dL)<sup>2</sup> と低下が認められ、本剤の臨床的有用性が確認された。〔「V-3-(4)-2) 比較試験」の項参照〕



2) 一般臨床試験<sup>2)</sup>

高リン血症を合併する腹膜透析患者 35 例を対象として本剤を 1 日 3.0g あるいは 6.0g から投与開始後、適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度は目標値まで低下し、投与開始後 8 週の目標血清リン濃度 (4.0mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満) への累積目標達成率は 72.7% (Kaplan-Meier 推定量) であった。[「V-3-(4)-4 患者・病態別試験」の項参照]

3) 長期投与試験<sup>3)</sup>

高リン血症を合併する血液透析患者 157 例を対象として本剤を 1 日 3.0 ~ 6.0g から投与開始後、適宜増減を行い 48 週間投与した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度は目標値まで低下し維持された。投与開始後 48 週の目標血清リン濃度 (4.0mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満) への累積目標達成率は 94.4% (Kaplan-Meier 推定量) であった。[「V-3-(4)-3 安全性試験」の項参照]



## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

### 1) 単回投与試験<sup>4)</sup>

健康成人男性を対象にプラセボを対照とした単盲検法により実施した。単回投与試験はイヌの1ヵ月反復投与試験における無毒性量の1/60である0.5gを最少投与量とし順次1.0g、2.0gに増量し、最高投与量は海外臨床試験を参考に4.0gとした(各用量本剤6名、プラセボ3名)。その結果、単回投与時の安全性に問題はないものと判断された。

### 2) 反復投与試験<sup>5)</sup>

健康成人男性を対象に海外臨床試験で安全性の確認されている1回1.5gあるいは3.0gを1日3回、7日間連日経口投与した(ステップ1:本剤4.5g/日8例、プラセボ4例、ステップ2:本剤9.0g/日9例、プラセボ4例)。その結果、尿中リン排泄量は1.5gおよび3.0g投与群ともに投与後3日以降プラセボに比し低値を示し、その差は有意であった。また、累積便中リン排泄量は1.5gおよび3.0g投与群ともにプラセボに比し高値を示し、その差は有意であった。以上より本剤は、リンの消化管からの吸収を抑制する効果を持つことが確認された。総コレステロール(T-Cho)およびLDLコレステロール(LDL-Cho)の低下が認められたが、これは本剤が腸管内の胆汁酸を吸着することによって起こる肝臓のコレステロール異化促進作用及び腸管内のコレステロール吸収阻害作用により低下したと考えられた。以上より健康成人男性に対する忍容性、安全性が確認された。

注)本剤の承認された用法・用量は、次のとおりである。

用法及び用量：通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1～2gを1日3回食直前に経口投与する。なお、年齢、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9gとする。

## (3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>6)</sup>

血液透析患者94例を対象として4用量の無作為割付並行群間比較法により実施した。3週間のwashout(高リン血症に対する治療の中止)の後、1回0.5、1.0、2.0、2.5gを1日3回6週間連日経口投与した。その結果、投与終了時における血清リン濃度変化量は、1.5g/日群(A群) -0.94mg/dL、3.0g/日群(B群) -1.19mg/dL、6.0g/日群(C群) -2.24mg/dL、7.5g/日群(D群) -2.84mg/dLと用量に依存して増加し、明らかな用量反応性が認められた。投与開始時血清リン濃度が8.0mg/dL未満の症例では3.0g/日以上、8.0mg/dL以上の症例では6.0g/日以上投与により血清リン濃度はほぼ目標値(4mg/dL以上6mg/dL未満)まで低下し維持された。血清Ca濃度は有意な変動が認められなかった。副作用は94例中62例(66.0%)に認められ、その発現頻度はA群52.2%(12/23例)、B群64.0%(16/25例)、C群68.2%(15/22例)、D群79.2%(19/24例)であり用量に依存して増加する傾向を示した。また、その内容は主に便秘および便秘増悪、腹部膨満、嘔気および嘔吐等の胃腸障害であったが、重篤なものは認められなかった。T-Cho、LDL-Choの低下が認められた。臨床検査値では、Al-PおよびClの上昇、Hbの低下等が認められたが、臨床的に問題となるものはなかった。胃腸障害による中止6例のうち3例はD群であったことを考慮し、本剤の初期用量は、投与開始時血清リン濃度が8.0mg/dL未満の症例では3.0g/日、8.0mg/dL以上の症例では6.0g/日と結論された。また、その後の投与量については血清リン濃度を目標値(4.0mg/dL以上6.0mg/dL未満)に維持して適宜増減することが必要と考えられた。

注)本剤の承認された用法・用量は、次のとおりである。

用法及び用量：通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1～2gを1日3回食直前に経口投与する。なお、年齢、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9gとする。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

「V-3(3) 探索的試験：用量反応探索試験」の項参照

##### 2) 比較試験<sup>1)</sup>

高リン血症を合併する血液透析患者230例を対象(本剤115例、沈降炭酸カルシウム115例)に3週間のwashout(高リン血症に対する治療の中止)後、本剤あるいは沈降炭酸カルシウムを2週毎に適宜増減し、計8週間投与した。本剤の初期投与量は、1日3.0gあるいは6.0gとした。その結果、本剤投与群において血清リン濃度(Mean±S.E.)は、投与開始時7.96±0.14mg/dL、投与終了時5.62±0.09mg/dLと低下が認められ、投与開始後8週の目標血清リン濃度(4.0mg/dL以上6.0mg/dL未満)への累積達成率は92.4%(Kaplan-Meier推定量)であった。血清カルシウム濃度(Mean±S.E.)は、投与開始時9.08±0.06mg/dL、投与終了時9.13±0.06mg/dLと変化は認められなかった。また、血清カルシウム・リン積(Mean±S.E.)は、投与開始時72.35±1.40(mg/dL)<sup>2</sup>、投与終了時51.39±0.95(mg/dL)<sup>2</sup>と低下が認められ、さらに投与終了時の血清intact-PTHも有意に低下した。なお、最終時の平均投与量は本剤5.09g/日であった。

副作用は本剤投与において70/115例(60.9%)に認められた。最も高い頻度で発現した副作用は、便秘(便秘増悪も含む)40例(34.8%)であった。副作用により投与を中止した症例7例も、すべて胃腸障害であったが、症状は中止後いずれも消失・回復した。また、重篤な副作用は認められなかった。さらにT-ChoおよびLDL-Choの著明な低下が認められ、HDLコレステロール(HDL-Cho)は有意に上昇した。その他、Al-PおよびClの上昇、Cu、Zn、およびビタミンD(1,25(OH)<sub>2</sub>D、25(OH)D)の低下等が認められたが、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。以上より本剤を3.0g/日あるいは6.0g/日から開始し、その後、血清リン濃度の推移を考慮して適宜増減することで、血清リン濃度低下効果を示すことが明らかとなった。また、本剤投与による血清カルシウム濃度の上昇は認められず、高カルシウム血症の発現は皆無であった。主な副作用は便秘をはじめとする胃腸障害であったが、ほとんどの症例は無処置あるいは薬物治療により対処可能であった。

##### 3) 安全性試験

##### 長期投与試験<sup>3)</sup>

第Ⅲ相比較試験からの継続例および新規の高リン血症を合併する血液透析患者計157例を対象に1～4週毎に用量を適宜増減して計48週間投与した。本剤投与後血清リン濃度(Mean±S.E.)は6.0mg/dL付近で推移し、投与開始後48週では5.63±0.10mg/dLであった。血清カルシウム濃度(Mean±S.E.)は、ほぼ9.0mg/dL付近で推移し、投与開始後48週では9.33±0.08mg/dLであった。カルシウム・リン積(Mean±S.E.)は投与開始後48週では52.60±1.10(mg/dL)<sup>2</sup>であった。血清intact-PTH濃度(Median)は、投与開始後48週では184.0pg/mLであり、そのうちビタミンD製剤併用例では、投与開始時326.0pg/mLから投与開始後48週には189.0pg/mLへ低下し、また、ビタミンD製剤増量例

においても、血清カルシウム濃度の上昇をきたすことなく、412.5 pg/mL から 310 pg/mL へ低下した。一方、ビタミン D 製剤非併用例では、123.0 pg/mL から 184.0 pg/mL へ軽度上昇した。また、血清 intact-PTH 濃度が著しく低値 (60pg/mL 未満) であった症例の割合は、ビタミン D 製剤非併用例で減少し、高値の割合は、(高値を 360pg/mL 以上と定義した場合および高値を 300pg/mL 以上と定義した場合、いずれにおいても) ビタミン D 製剤併用例、特にビタミン D 製剤増量例において顕著に減少した。本試験を通じての平均投与量は 4.46g/日であった。副作用は、113/157 例 (72.0%) に認められ、最も高い頻度で発現した副作用は便秘 (便秘増悪も含む) 72 例 (45.9%) であった。副作用により投与を中止した症例は、6 例 (吐血、嘔気・嘔吐 NOS、腹部膨満・おくび、血中 Al-P 増加各 1 例、便秘増悪 2 例) であり、症状は中止後いずれも消失・回復した。重篤な副作用としては、1/157 例 (0.6%) に吐血が認められ、本剤との因果関係は、どちらともいえないと判定された。また、臨床検査値の変動として、T-Cho、LDL-Cho、トリグリセリドは有意に低下し、HDL-Cho は有意に上昇した。さらに Al-P、Cl の有意な上昇、pH、HCO<sub>3</sub> の有意な低下等が認められたが、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。以上より本剤は、長期投与においても血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度を低下させ、維持することが確認された。安全性に関しては便秘をはじめとする胃腸障害が本剤の投与初期に発現する傾向があったが、ほとんどの症例は薬物療法により対処可能であった。また、長期投与により発現頻度が高くなった事象や新たに発現した事象は認められなかった。

#### 4) 患者・病態別試験

##### 一般臨床試験(腹膜透析)<sup>2)</sup>

夜間透析を含む腹膜透析患者 35 例を対象に 2~4 週間の washout (高リン血症に対する治療の中止) 後、2 週間ごとに用量を適宜増減し計 8 週間投与した。初期用量は、血液透析患者における第 II 相試験成績から設定した 3.0 あるいは 6.0g/日とした。その結果、投与終了時の血清リン濃度 (Mean ± S.E.) は 5.93 ± 0.16mg/dL (95% CI: 5.61~6.26mg/dL) と目標値に達し、変化量は -1.52 ± 0.22mg/dL (95% CI: -1.95 ~ -1.08mg/dL) であった。本剤投与期間中の血清カルシウム濃度 (Mean ± S.E.) は、9.5mg/dL 付近で推移し、有意な変動は認められなかった。カルシウム×リン積 (Mean ± S.E.) は投与終了時 56.14 ± 1.55(mg/dL)<sup>2</sup> であり、変化量は -15.26 ± 2.06(mg/dL)<sup>2</sup> と有意に低下した。血清 intact-PTH 濃度は、投与後有意に低下した。最終時の平均投与量は 5.04g/日であった。副作用は 16/35 例 (45.7%) に認められ、便秘および便秘増悪 8 例 (22.9%)、腹部膨満 3 例 (8.6%)、消化不良 2 例 (5.7%) と胃腸障害が多かった。副作用の発現により本剤の減量・中止を必要とした症例はなく、無処置あるいは薬物治療により対処可能であった。T-Cho、LDL-Cho、リポ蛋白 (a) (Lp(a))、レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-Cho) が有意に低下し、HDL-Cho が有意に上昇した。Al-P および Cl の上昇、ビタミン D (1,25(OH)<sub>2</sub>D、25(OH)D)、ビタミン E および葉酸の低下がみられたが、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。本剤は腹膜透析患者においても血液透析患者と同様に血清リン濃度を低下させる効果を有することが確認され、安全性に関しても問題となる所見は認められなかった。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

■使用成績調査

観察期間: 投与開始後 12 週間

解析対象症例数: 安全性解析対象症例 1,305 例、有効性解析対象症例 1,100 例

安全性:

安全性解析対象症例 1,305 例中 367 例に 506 件の副作用が認められた。副作用発現症例率は 28.1%であり、承認時までの副作用発現症例率 66.8% (229/343 例) に比べ、高いものではなかった。主な副作用は胃腸障害 25.7% (335 例) であり、事象別では、便秘 21.0% (274 例)、腹部膨満 6.5% (85 例)、腹痛 2.0% (26 例)、悪心 1.7% (22 例) 等であった。

有効性:

有効性解析対象症例 1,100 例中において、調査担当医師が血清リン濃度、血清カルシウム(Ca)濃度の推移等を勘案した「有効、無効、判定不能」の 3 段階で評価したところ、有効:942 例、無効 158 例であり、有効率は 85.6% (942/1,100 例) であった。

また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与前及び投与 12 週後の血清リン値並びに補正 Ca 値が評価可能であった症例 404 例について、日本透析医学会による『透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン(2006)』における症例分布が検討された。同ガイドラインによる管理目標値内の症例分布は、本剤投与前は 10.9% (44/404 例) であったのに対し、本剤投与 12 週後には 36.9% (149/404 例) に増加した。血清リン値のみでは、本剤投与前は 18.8% (76/404 例) であったのに対し、本剤投与 12 週後には 52.0% (210/404 例) に増加した。

承認時までの臨床試験との有効性の比較を行うために、本調査において第Ⅲ相比較試験と同様な背景の患者(投与前血清リン濃度、本剤の投与量、投与期間)を抽出して検討を行い、その結果は以下の通りであった。

調査/試験	症例数	投与終了時血清リン濃度変化量(平均値)	95%信頼区間	投与終了時の血清リン濃度(平均値)	95%信頼区間
使用成績調査	80 例	-1.11 mg/dL	-1.41~-0.82	5.89 mg/dL	5.62~6.16
第Ⅲ相比較試験	111 例	-2.33 mg/dL	-2.62~-2.05	5.62 mg/dL	5.44~5.81

特別な背景を有する患者:

特別な背景を有する患者として、高齢者 498 例、肝機能障害を有する患者 108 例に本剤が投与されていたが、いずれの患者群においても特異的に認められる副作用はなかった。

■特定使用成績調査\*(小児に関する調査)

\*:特別調査として実施

観察期間: 本剤投与開始後 1 年間

解析対象症例数: 安全性解析対象症例 7 例、有効性解析対象症例 7 例

調査結果:

集積された 7 例において、副作用は、「高 Ca 血症」が 1 例に発現したが、処置(透析液変更: Ca 3.5mEq/L⇒2.5mEq/L)により回復した。重篤な副作用は認められなかった。有効性については、7 例とも有効と判定された。

■特定使用成績調査\*(妊産婦に関する調査)

\*:特別調査として実施

観察期間: 妊婦は受胎から出産まで、新生児は出生後 1 ヶ月まで

### 調査結果:

妊婦症例 1 例を収集した。本症例は、妊娠成立(人工授精による)に伴い、調査担当医師が大事を取り本剤の投与を中止した。

#### <安全性>

本剤中止 1 ヶ月後に有害事象(稽留流産)が発現したが、本剤との因果関係は否定された。他に、観察期間中に発現した有害事象はなかった。

#### <有効性>

本剤投与終了時点(本剤投与 68 日目)での有効性は、有効と判定された。

### ■製造販売後臨床試験\*

\*:市販後臨床試験として中外製薬株式会社と共同実施

#### 目的:

血液透析施行中の慢性腎不全患者における高リン血症に対する、本剤の長期投与による有効性、安全性、骨代謝におよぼす影響の検討

#### 試験方法:

血液透析患者において、セベラマー塩酸塩として 1 回 1~2g を 1 日 3 回(適宜増減;最高用量は 1 日 9g)食直前に 52 週間経口投与した。

#### 解析対象症例数:

安全性解析対象症例数 197 例、有効性解析対象症例数 194 例(FAS)

#### 安全性:

有害事象は 191 例(97.0%)に 1,445 件発現し、主な有害事象は鼻咽頭炎 133 例(67.5%)、便秘 51 例(25.9%)、関節痛 38 例(19.3%)等であったが、鼻咽頭炎は全例で本剤との因果関係は否定された。副作用は 92 例(46.7%)に 167 件発現し、主な副作用は便秘 47 例(23.9%)、腹部膨満 16 例(8.1%)、下痢 12 例(6.1%)等であり、重篤な副作用として亜イレウス及び腎嚢胞感染が 1 例に各 1 件認められた。総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールについては第Ⅲ相長期投与試験時と同様に、総コレステロール及び LDL コレステロールは有意に低下し、HDL コレステロールは有意に上昇したが、基準値内の変動であった。

#### 有効性:

血清リン濃度の投与前後の変化量は有意に低下した。平均値において血清リン濃度は、本剤投与開始後 14 週以降は維持目標上限の 6.0mg/dL 未満を維持した。補正血清 Ca 濃度の投与前後の変化量は有意に低下したが、維持目標値(8.5 mg/dL 以上 10.5 mg/dL 未満)内での変動であった。血清 intact-PTH 濃度の投与前後の変化量は有意な変動は認められなかった(平均±SD:7.0±145.8、95%CI:-13.6~27.6)が、血清 whole-PTH 濃度の投与前後の変化量は有意に上昇した(平均±SD:12.83±76.53、95%CI:1.99~23.66)。

血液生化学的検査値	投与開始時	投与終了時	変化量	95%CI
血清リン濃度* <sup>1</sup> (mg/dL)	6.41±1.56	5.75±1.28	-0.66±1.52	-0.87~-0.44
補正血清 Ca 濃度* <sup>1</sup> (mg/dL)	9.28±0.71	9.14±0.80	-0.15±0.65	-0.24~-0.05
血清 intact-PTH 濃度* <sup>2</sup> (pg/mL)	191 (8~882)	182 (5~1190)	9 (-547~455)	—
血清 whole-PTH 濃度* <sup>2</sup> (pg/mL)	82 (4~510)	87 (4~571)	11 (-263~275)	—

\*1:平均±SD \*2:中央値(最小値~最大値)

#### 骨代謝に及ぼす影響:

骨代謝パラメータについては、骨形成マーカーの骨型 ALP 及び

intact-OC は共に有意に上昇した(95%CI:0.94~4.54 及び 10.38~23.38)。一方、骨吸収マーカーの ICTP は有意に上昇し(95%CI:1.49~6.81)、TRACP は有意に低下した(95%CI:-0.53~-0.05)。骨代謝パラメータの変動から本試験での患者集団では骨代謝回転の亢進が考えられ、これに伴う骨膜下吸収像の悪化及び骨密度の低下が考えられた。しかし、手指骨 X 線検査による骨膜下吸収像では臨床上問題となる変化は認められず、また、橈骨骨密度は投与終了時に 1.8%の低下が認められたものの、維持透析患者の橈骨骨密度が 1 年間で 1.2~3.5%低下するとの報告があることから、本試験での骨密度の低下は維持透析患者における自然経過に伴う変動の範囲内であると考えられた。したがって、骨代謝回転は亢進しているもののその変化は少なく、本剤の投与による骨への悪影響はほとんどないものと考えられた。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

日局沈降炭酸カルシウム

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>7, 8)</sup>

セベラマー塩酸塩の血中リン濃度の低下作用は、本剤がリンを吸着することを示した *in vitro* 試験の結果や本剤の混餌投与によりアデニン誘発腎不全ラットの糞中リン排泄率が増加することを示した *in vivo* 試験の結果より、本剤が消化管内でリンを吸着して、糞中リン排泄を促進させ、消化管からのリン吸収を抑制することによると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の改善効果(ラット、ハムスター)<sup>7~13)</sup>

正常ラット、ハムスターにおいて、セベラマー塩酸塩の混餌投与により血清リン濃度の低下が認められた。また、部分腎摘ラット、アドリアマイシン惹起及びアデニン誘発腎不全ラットにおいて、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の上昇が抑制された。さらに、片腎摘出 Thy1 腎不全ラットにおいて、高値を示した血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の低下が認められている。

##### 2) 異所性石灰化の進展抑制効果(ラット)<sup>12)</sup>

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、胸部大動脈の石灰化が病態対照群では 10 例中、高度が 7 例、中等度が 1 例、軽微が 1 例に認められたが、2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、10 例中 1 例に高度の石灰化はみられたものの、9 例に病変は認められず、本剤の異所性石灰化進展抑制効果が示された。

##### 3) 血清 PTH 濃度の改善効果(ラット)<sup>8, 10~13)</sup>

部分腎摘ラットにおいて、血清 PTH 濃度は高値(平均 789.4pg/mL)を示したが、1 及び 3%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、それぞれ平均 192.1 及び 68.7pg/mL と偽手術群値(平均 43.6pg/mL)付近まで低下した。また、同様の血清 PTH 上昇抑制あるいは低下作用が、アドリアマイシン惹起、アデニン誘発及び片腎摘出 Thy1 腎不全ラットで認められている。

##### 4) 腎性骨異栄養症の進展抑制効果(ラット)<sup>12)</sup>

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、類骨量、線維量及び多孔率は高値を示し、血清 PTH の上昇に伴う高代謝回転型骨障害を呈したが、1 及び 2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、これらすべてのパラメータが有意に抑制された。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- |                       |        |
|-----------------------|--------|
| (1) 治療上有効な血中濃度        | 該当資料なし |
| (2) 最高血中濃度到達時間        | 該当資料なし |
| (3) 通常用量での血中濃度        | 該当資料なし |
| (4) 中毒症状を発現する<br>血中濃度 | 該当資料なし |

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- |                 |        |
|-----------------|--------|
| (1) 吸収速度定数      | 該当資料なし |
| (2) バイオアベイラビリティ | 該当資料なし |
| (3) 消失速度定数      | 該当資料なし |
| (4) クリアランス      | 該当資料なし |
| (5) 分布容積        | 該当資料なし |
| (6) 血漿蛋白結合率     | 該当資料なし |

### 3. 吸収

<参考/外国人における成績>

**健康成人における $[N-^{14}CH_3]$ セベラマー塩酸塩投与時の吸収性試験<sup>14)</sup>**  
 高齢男女を含む健康成人 16 例を対象にセベラマー塩酸塩カプセル\*  
 (440mg×5 カプセル)を1日3回28日間経口投与後、 $[N-^{14}CH_3]$ セベ  
 ラマー塩酸塩カプセル(475mg×5 カプセル)を単回経口投与し、再度セ  
 ベラマー塩酸塩カプセル(440mg×5 カプセル)を $[N-^{14}CH_3]$ セベラマー  
 塩酸塩カプセル投与4日目まで経口投与した結果、血中に放射能は検  
 出されず、 $[N-^{14}CH_3]$ セベラマー塩酸塩カプセル投与7日までに投与放  
 射能の99.36%が糞中に排泄されていたことから、セベラマー塩酸塩は  
 消化管から吸収されないと考えられた。

\*国外において本剤はカプセル剤が開発されている。



4. 分布
- (1) 血液－脳関門通過性 該当資料なし
  - (2) 胎児への移行性 該当資料なし
  - (3) 乳汁中への移行性 該当資料なし
  - (4) 髄液への移行性 該当資料なし
  - (5) その他の組織への移行性 該当資料なし

5. 代謝
- (1) 代謝部位及び代謝経路 該当資料なし
  - (2) 代謝に関与する酵素  
(CYP450 等)の分子種 該当資料なし
  - (3) 初回通過効果の有無及び  
その割合 該当資料なし
  - (4) 代謝物の活性の有無及び  
比率 該当資料なし
  - (5) 活性代謝物の速度論的  
パラメータ 該当資料なし

6. 排泄
- (1) 排泄部位 該当資料なし
  - (2) 排泄率 該当資料なし
  - (3) 排泄速度 該当資料なし

<参考/外国人における成績>

**健康成人における[N-<sup>14</sup>CH<sub>3</sub>]セベラマー塩酸塩投与時の吸収性試験<sup>14)</sup>**  
 高齢男女を含む健康成人 16 例を対象にセベラマー塩酸塩カプセル\*  
 (440mg×5カプセル)を1日3回28日間経口投与後、[N-<sup>14</sup>CH<sub>3</sub>]セベラ  
 マー塩酸塩カプセル(475mg×5カプセル)を単回経口投与し、その後さ  
 らにセベラマー塩酸塩カプセル(440mg×5カプセル)を4日目まで経口  
 投与した結果、[N-<sup>14</sup>CH<sub>3</sub>]セベラマー塩酸塩カプセル投与7日までに投  
 与放射能の99.36%が糞中に排泄された。

\* 国外において本剤はカプセル剤が開発されている。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

特に定められていない

2. 禁忌内容とその理由

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 腸閉塞の患者[本剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがある]

(解説)

1. 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。
2. 本剤は水分吸収により膨潤する性質を有しているため、腸閉塞患者において消化管に対する物理的な作用により、腸管穿孔に至る可能性が考えられる。このため、腸閉塞患者への使用は避ける必要がある。

3. 効能・効果に関連する  
使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する  
使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者[本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある]
- (2) 腸管憩室のある患者[腸管穿孔を起こした例が報告されている]
- (3) 腹部手術歴のある患者[腸閉塞を起こした例が報告されている]
- (4) 痔疾患のある患者[本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある]
- (5) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者[本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化又は再発させるおそれがある]
- (6) 重度の消化管運動障害を有する患者[本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある]
- (7) 出血傾向を有する患者[ビタミンKの吸収阻害により出血傾向を増強するおそれがある]

(解説)

- (1) 本剤は水分吸収により膨潤する性質を有していること、また膨潤により消化管を物理的に刺激する可能性があることから、腸管狭窄のある患者または便秘のある患者においては、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。これらの病態の発現を防止するため慎重に投与することが必要と考えられることから設定した。
- (2) 腸管穿孔の集積症例の中で、穿孔部位が憩室であった症例、及び憩室炎の既往を有する症例が含まれており、腸管憩室が腸管穿孔に至る危険性が高いと考えられることから追記した(2004年11月)。

- (3) 腸閉塞の集積症例の中で、虫垂炎、大腸癌等の腹部手術歴を有する症例が含まれており、腹部手術歴のある患者においては、腸管の癒着などが生じやすく、腸閉塞に至る危険性が高いと考えられることから追記した(2004年11月)。
- (4)～(6) 本剤は水分吸収により膨潤する性質を有していること、また膨潤により消化管を物理的に刺激する可能性があることから、痔疾患を合併する患者、消化管潰瘍またはその既往のある患者、重度の消化管障害を有する患者では、これらの障害の悪化や再発を防止するため慎重に投与することが必要と考えられることから設定した。(「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)
- (7) 本剤は胆汁酸と結合するためビタミンKなどの脂溶性ビタミンの吸収を阻害する可能性がある。このため出血傾向を有する患者では出血傾向を増強するおそれがあることから、注意を喚起する意味で本剤の米国添付文書等を参考に設定した。

米国添付文書(抜粋・邦訳)

**【使用上の注意】**

ラットおよびイヌにおける非臨床試験において、ヒト推奨用量の6～100倍を投与したときにビタミンD、E、K、葉酸値が低下した。臨床試験では血清ビタミンの低下は認められなかった。一般的に透析患者は複合ビタミン剤を服用しており、臨床試験においても約75%の患者が服用していた。

**6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法**

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。
- 1) 投与開始に先立ち、患者の日常の排便状況を確認すること。
  - 2) 本剤投与後に便秘の悪化、腹部膨満感等がみられた場合には、必要に応じて本剤の減量・中止等の適切な処置を行うこと。特に、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を実施し、適切な処置を行うこと。
  - 3) 患者には排便状況を確認させるとともに、便秘の悪化、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するように指導すること。
- (2) 本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないため、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。
- (3) 胃又は腸切除術の既往、あるいは嚥下障害を有する患者に対する安全性及び有効性は確立されていないため、これらの患者に使用する場合は注意すること。
- (4) 本剤の使用にあたっては、定期的に血清リン及び血清カルシウム濃度を測定すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与を考慮すること。

- (5) 本剤の使用にあたっては、定期的に血清クロル濃度及び血清重炭酸濃度を測定すること。過塩素血症性アシドーシスの発現あるいは発現のおそれがある場合にはその補正を考慮すること。
- (6) 脂溶性ビタミン(A、D、E、K)あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるため、観察を十分に行い、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮すること。

(解説)

- (1) 市販後において、セベラマー塩酸塩製剤との因果性を否定できない腸管穿孔症例、腸閉塞症例(死亡症例含む)が報告されたため設定した。腸管穿孔の自覚症状として、激しいまたは持続性の腹痛、発熱等が、また腸閉塞の自覚症状として、持続する腹痛、便秘の悪化、嘔気・嘔吐、腹部膨満感等が挙げられる。これらの症状が認められた場合には、速やかに本剤の投与を中止すること、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を実施すること及び適切な処置を行うことが必要と考えられる。
- また、腸管穿孔、腸閉塞の集積症例の多くに便秘が認められていることから、医療関係者と患者の両者に日常の排便状況について注意いただく旨を追記し、一層の注意喚起を図った(2004年11月)。
- (2) 本剤は食物中のリン酸イオンと結合し、そのままの形で糞便中に排泄されることにより、リンの体内への吸収を減少させ血中リン濃度を低下させる薬剤である。このため食事によるリンの摂取制限を考慮する必要があるため設定した。
- (3) 承認時まで実施された臨床試験において胃または腸切除術の既往、あるいは嚥下障害を有する患者は投与対象から除外されており、これらの患者に対する安全性および有効性は確立されていないため設定した。
- (4) 本剤はカルシウムを含まない製剤であり、低カルシウム血症が発現する可能性が考えられるため設定した。長期投与試験において、軽度のカルシウム低下を呈した症例が認められたが、カルシウム製剤の投与により消失・回復した。このことから、低カルシウム血症に対しては、ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与あるいは高カルシウム透析液への変更により対処することが必要と考えられる。

<国内長期投与試験に準じた測定頻度の目安>

血清リン濃度 : 2週間に1回  
血清カルシウム濃度 : 2週間に1回

- (5) 国内臨床試験において、本剤投与後に血清クロル濃度の上昇が認められ、副作用として血中重炭酸塩減少が5例(1.5%)、血液pH低下が2例(0.6%)認められた。これら検査値の変動は本剤がアルカリ成分を含まない塩酸塩であることから、本剤に含有するクロルが吸収され、血清クロル濃度の上昇に伴う細胞内外の代償作用により血清重炭酸濃度が低下し、pHを低下させたものと推察される。なお、これらの変動は透析療法により十分対処可能なものと考えられるが、注意喚起のため設定した。なお、クロル濃度の上昇による代償性アシドーシスの発現あるいは発現の恐れがある場合にはアシドーシスの是正(重曹の補給)が必要と考えられる。

<国内長期投与試験に準じた測定頻度の目安>

血清クロール濃度 :4 週間に 1 回

血清重炭酸濃度:8 週間に 1 回

(6) 本剤はカルボキシル基を有する胆汁酸と結合するため脂溶性ビタミン(A、D、E、K)の吸収が阻害される可能性がある。またカルボキシル基を 2 つ有する葉酸と結合しその吸収を阻害することが懸念される。このため、脂溶性ビタミンあるいは葉酸の吸収障害の可能性に対する注意喚起の観点から設定した。投与中は観察を十分に行い、長期投与の際にはこれらの補給を考慮することが必要である。長期投与試験で、ビタミン類については投与前後において変動が見られた項目もあったがいずれも軽度であった。また、異常変動(副作用)と判定された症例も認められたが、ビタミン類の欠乏は認められず、臨床的に問題となるものではなかった。

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

特に定められていない

### (2)併用注意とその理由

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)<sup>15)</sup>

本剤は同時に経口投与された場合に、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。抗てんかん剤、不整脈用剤等安全性及び有効性に临床上重大な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤を併用する場合は、可能な限り間隔をあけて投与し、併用薬の作用の変化についても慎重に観察すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法
シプロフロキサシン	健康成人における本剤とシプロフロキサシンの同時経口投与試験の結果、シプロフロキサシンのバイオアベイラビリティが低下したとの報告がある。
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン等	本剤とレボチロキシンとの併用患者において、甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度が上昇したとの報告がある。

##### (解説)

本剤は陰イオン交換樹脂であり、同時に経口投与された場合に、併用薬剤の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。そのため、本剤の薬物相互作用に関する検討では、①慢性腎不全患者に汎用される薬剤、②同種同効薬(陰イオン交換樹脂)の相互作用、③生物学的利用率の低下が安全性および有効性に重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤、のいずれかに基づき 46 薬物を選択し *in vitro* 薬物吸着試験を実施した。また、イヌにおける薬物相互作用試験および健康成人における薬物相互作用試験を実施した。その結果、*in vitro* 薬物吸着試験ではカルボキシル基あるいは水酸基を有する薬物はリン非共存下で本剤への吸着率が高い値を示したが、リン共存下ではほとんどの薬物は本剤への吸着率が低下した(表 1、2)。イヌにおける薬物相互作用試験(10 薬物: digoxin、estrone、propranolol、L- thyroxine、tetracycline、valproic acid、verapamil、quinidine、warfarin、1,25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; 表 3) および健康成人における薬物相互作用試験(4 薬剤: metoprolol、enalapril、

warfarin、digoxin)<sup>16), 17)</sup>にて検討したすべての薬物・薬剤の吸収に対して本剤の影響は認められなかった。また、海外市販後の薬物相互作用に関連した有害事象で、本剤との因果関係を完全には否定できない事象が1例(フェニトイン血中濃度減少)報告されているが、服薬状況等の詳細が不明であることから、本剤承認時点において、本剤が明らかに併用薬剤を吸着し、薬物相互作用に関連した有害事象を発生させる薬剤は特定されていない。しかしながら、本剤は経口リン結合剤であり、併用薬剤と結合し、併用薬剤の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがあるため、「安全性及び有効性に臨床上重大な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤」について、本剤の米国における使用上の注意を参考に設定した(承認時)。

さらに、本剤販売開始後、海外健康成人15名での薬物相互作用の検討において、セベラマー塩酸塩7カプセル\*(セベラマー塩酸塩2821mg)とシプロフロキサシン750mgを併用時、シプロフロキサシンのバイオアベイラビリティが約50%低下したことが<sup>15)</sup>が報告されたため、シプロフロキサシンの併用注意を追記した(2004年11月)。

米国添付文書(抜粋・邦訳) 下線部:2004年2月版 追記

**薬物相互作用:** 本剤カプセル\*のジゴキシン、ワルファリン、エナラプリル、メプロロール及び鉄剤<sup>18)</sup>との薬物相互作用について、ヒトでの臨床試験を実施した。

**ジゴキシン:** 健康成人19例において、1日3回毎食時本剤6カプセル(1日18カプセル)を2日間投与した結果、本剤はジゴキシンの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

**ワルファリン:** 健康成人14例において、1日3回毎食時本剤6カプセル(1日18カプセル)を2日間投与した結果、本剤はワルファリンの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

**エナラプリル:** 健康成人28例において、本剤6カプセルを単回投与した結果、本剤はエナラプリルの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

**メプロロール:** 健康成人31例において、本剤6カプセルを単回投与した結果、本剤はメプロロールの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

**鉄剤:** 健康成人23例において、本剤7カプセルを単回投与した結果、本剤は無水硫酸鉄錠の単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

しかし、薬剤の生物学的利用率の低下が安全性及び有効性に臨床上重大な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤を投与する場合、少なくとも本剤服用の1時間前あるいは服用3時間後に投与するか、医師がそれらの薬物の血中濃度をモニターすることを考慮すべきである。臨床試験では抗不整脈薬あるいは抗けいれん薬を服用している患者が除外された。これらの薬剤を服用している患者に対しても、本剤の処方には注意を払う必要がある。

\*)カプセル製剤は、国内未承認である。

<参考> *in vitro* 薬物吸着試験結果

【注意】 *in vitro* 薬物吸着試験結果は、必ずしも *in vivo* 試験結果とは相関しないと考えられる。したがって、本結果のみからは必ずしも臨床における薬物相互作用が特定できるような知見は得られないことを十分理解のうえ、臨床での使用に際しては併用薬の作用の変化について十分注意・観察することが必要である。

表 1. 臨床最大用量あるいは臨床用量範囲の薬物濃度でリン非共存下におけるセベラマー塩酸塩 (1.25g/500mL 濃度) への吸着率が 10%未滿を示した 31 薬物の吸着率

	併用薬物	薬物濃度 <sup>2)</sup>		吸着率 <sup>3)</sup>	
		(mg/500mL)		(%)	
I	isorbide	20	<5>	2.3	[9.4]
	d-chlorpheniramine	6	<2>	1.9	[5.8]
	theophylline	200		1.5	
	famotidine	40	<10>	1.2	[4.8]
	allopurinol	200	<100>	1.1	[2.3]
	zidovudine	200	<100>	0.9	[1.8]
	diltiazem	200	<30>	0.5	[3.1]
	triazolam	0.25		0.5	
	nifedipine	20	<10>	0.5	[0.9]
	prednisolone	60	<5>	0.2	[2.4]
	nicardipine	40	<10>	-0.4	[-]
	mexiletine	100		-0.7	
	calcium lactate <sup>1)</sup>	1000		-0.7	
	quinidine	600	<100>	-0.8	[-]
	disopyramide	150	<100>	-1.0	[-]
	nicorandil	5		-1.0	
	propranolol	20	<10>	-1.1	[-]
	estrone	3.75	<0.625>	-1.1	[-]
	estriol	1	<0.1>	-1.2	[-]
	II	isoniazid	500	<50>	-1.6
metoprolol		40	<20>	-2.0	[-]
amlodipine		5	<2.5>	-2.1	[-]
digoxin		0.5	<0.25>	-2.8	[-]
prazosin		0.5		-3.4	
aspirin		1320	<660>	-6.0	[-]
phenobarbital		30		8.3	
		100		8.2	
		200		7.8	
ofloxacin		100		7.3	
		200		8.0	
	300		7.7		
pravastatin	5		6.9		
	7.5		6.7		
	10		7.0		
methyldopa	125		6.8		
	1000		6.0		
	2000		1.4		
valproic acid	100		4.3		
	600		6.2		
	1200		6.3		
ticlopidine	100		5.8		
	200		4.3		
	300		4.8		

I: 臨床最大用量での測定

< >は臨床最小用量

[ ]は臨床最小用量で換算した推定吸着率

(臨床最大用量における吸着率×最大用量/最小用量)

[-]は吸着率がマイナスを示したため推定吸着率を算出せず

II: 臨床用量範囲(最大, 中間および最小用量)での測定

1): カルシウムを定量

2): 臨床用量/500mL (80mmol/L NaCl 溶液)

3): 吸着率(%)=[1-(セベラマー塩酸塩添加時の薬物濃度/セベラマー塩酸塩未添加時の薬物濃度)]×100



表 2. 臨床用量範囲の薬物濃度におけるセベラマー塩酸塩への吸着率がリン酸非共存下で 10%以上を示した 15 薬物ならびに分子内にカルボキシル基を 2 つまたはリン酸基を有する 4 薬物のリン共存下および非共存下でのセベラマー塩酸塩 (1.25g/500mL 濃度) への吸着率

併用薬物	薬物濃度 <sup>4)</sup> (mg/500mL)	吸着率 <sup>5)</sup> (%)		吸着率の低下率 <sup>6)</sup> (%)
		リン非共存下	リン共存下	
ferrous citrate <sup>1)</sup>	50	102.8	89.5	12.9
	100	102.3	67.4	34.1
	200	67.6	37.8	44.0
enalapril	2.5	100.6	28.4	71.8
	5	93.3	31.7	66.0
	10	85.5	37.3	56.3
folic acid	5	98.2	94.0	4.2
	7.5	98.3	93.9	4.4
	10	98.5	93.6	5.0
cefaclor	250	96.8	39.1	59.7
	312.5	95.7	37.9	60.4
	375	92.8	34.0	63.4
amoxicillin <sup>2)</sup>	62.5	96.3	66.4	31.0
	125	96.4	57.2	40.7
	250	95.4	47.5	50.2
L-thyroxine <sup>3)</sup>	0.025	87.3	80.3	8.0
	0.2	83.9	80.0	4.6
	0.4	85.5	79.6	6.9
ursodesoxycholic acid	50	6.3	-1.2	118.4
	100	47.0	1.9	95.9
	200	72.7	41.6	42.9
vancomycin	125	34.8	12.4	64.2
	250	44.0	18.2	58.6
	500	55.7	23.1	58.6
minocycline	100	51.8	15.0	71.1
	150	52.7	14.8	71.8
	200	53.0	14.5	72.6
tetracycline <sup>2)</sup>	62.5	47.5	9.7	79.6
	125	47.4	9.6	79.7
	250	48.2	9.4	80.4
furosemide <sup>2)</sup>	3.75	36.5	11.6	68.2
	7.5	36.5	14.1	61.3
	15	36.4	10.8	70.3
warfarin	1	21.3	3.8	82.1
	3	21.4	2.8	86.9
	5	22.5	2.8	87.6
diclofenac	25	20.5	4.2	79.7
	37.5	20.6	4.4	78.7
	50	21.0	3.9	81.2
verapamil	40	9.7	11.2	-15.9
	60	11.2	18.8	-68.5
	80	14.7	26.8	-82.8
captopril	12.5	11.8	-0.4	103.7
	25	12.0	0.9	92.5
	37.5	11.7	0.6	94.6
lisinopril	10	-	-2.4	-
	15	-	-0.6	-
	20	-	-1.1	-
sennoside	12	-	85.1	-
	18	-	85.0	-
	24	-	86.1	-
flavin adenine dinucleotide	5	-	29.5	-
	25	-	38.9	-
	45	-	48.2	-
pyridoxal phosphate	10	-	97.8	-
	30	-	99.1	-
	60	-	99.5	-

1): 鉄を定量

2): 臨床用量は 1 用量であったため、低用量側に公比 2 で 3 濃度設定

3): 放射能を定量

4): 臨床用量/500mL、臨床用量: 臨床における最大、中間および最小用量

5): 吸着率(%)=[1-(セベラマー塩酸塩添加時の薬物濃度/セベラマー塩酸塩未添加時の薬物濃度)]×100

6): 吸着率の低下率(%)=(1-リン共存下の吸着率/リン非共存下の吸着率)×100

-: データ無し

<参考> *In vivo* 相互作用 (イヌ)

雄性イヌに [<sup>3</sup>H] digoxin (250 $\mu$ g/dog)、 [<sup>3</sup>H] estrone (100 $\mu$ g/kg)、 [<sup>3</sup>H] propranolol (1mg/kg)、 L- [<sup>125</sup>I] thyroxine (100 $\mu$ g/dog)、 [<sup>3</sup>H] tetracycline (25mg/kg)、 [<sup>3</sup>H] valproic acid (15 mg/kg)、 [<sup>3</sup>H] quinidine (15mg/kg)、 [<sup>3</sup>H] verapamil (10mg/kg)、 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (0.1 $\mu$ g/kg)、 または [<sup>14</sup>C] warfarin (0.5mg/kg) をそれぞれ単独で、あるいはセベラマー塩酸塩 (100 mg/kg) と同時に単回経口投与した場合の血漿中放射能濃度または血清中 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 濃度を測定し、求められたそれぞれの薬物の薬物動態パラメータ (Tmax、Cmax、AUC<sub>0-48</sub>) を表 3 に示した。セベラマー塩酸塩同時投与時に Tmax が延長傾向にある薬物 (estrone、propranolol、L-thyroxine) があつたが、いずれの薬物の場合も単独投与時およびセベラマー塩酸塩同時投与時の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。したがって、検討した 10 薬物のイヌにおける消化管吸収性はセベラマー塩酸塩同時投与によって影響を受けないと考えられた。

表 3. 雄性イヌに 10 種の薬物を単独またはセベラマー塩酸塩 100mg/kg と同時に単回経口投与時のそれぞれの薬物の血漿中放射能あるいは血清中 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> の薬物動態パラメータ

投与薬物 (投与量)		薬物動態パラメータ		
		Tmax (時間)	Cmax ( $\mu$ g eq./mL)	AUC <sub>0~48</sub> ( $\mu$ g eq.・/mL)
[ <sup>3</sup> H]digoxin (250 $\mu$ g/dog)	単独投与	3.1 $\pm$ 2.2	3.905 $\pm$ 3.3847	39.3 $\pm$ 15.12
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.6 $\pm$ 2.1 <sup>a</sup>	3.089 $\pm$ 2.0827 <sup>a</sup>	37.4 $\pm$ 16.88 <sup>a</sup>
[ <sup>3</sup> H]estrone (100 $\mu$ g/kg)	単独投与	1.3 $\pm$ 1.2	21.681 $\pm$ 9.4670	187.4 $\pm$ 90.33
	セベラマー塩酸塩同時投与	5.0 $\pm$ 4.2	22.823 $\pm$ 14.5855	270.6 $\pm$ 144.04
[ <sup>3</sup> H]propranolol (1mg/kg)	単独投与	2.8 $\pm$ 3.8	1.159 $\pm$ 0.1833	20.5 $\pm$ 2.19
	セベラマー塩酸塩同時投与	4.2 $\pm$ 2.8 <sup>a</sup>	1.066 $\pm$ 0.2779 <sup>a</sup>	21.2 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>
L- [ <sup>125</sup> I]thyroxine (100 $\mu$ g/dog)	単独投与	7.9 $\pm$ 4.1	5.570 $\pm$ 1.6367	136.9 $\pm$ 28.57
	セベラマー塩酸塩同時投与	8.6 $\pm$ 3.4 <sup>a</sup>	5.154 $\pm$ 1.0673 <sup>a</sup>	139.3 $\pm$ 24.65 <sup>a</sup>
[ <sup>3</sup> H]tetracycline (25mg/kg)	単独投与	1.2 $\pm$ 0.5	1.534 $\pm$ 0.626	30.8 $\pm$ 13.0
	セベラマー塩酸塩同時投与	1.6 $\pm$ 1.1	1.490 $\pm$ 0.750	25.7 $\pm$ 13.1
[ <sup>3</sup> H]valproic acid (15mg/kg)	単独投与	2.0 $\pm$ 2.5	27.04 $\pm$ 12.48	433.8 $\pm$ 64.7
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.4 $\pm$ 3.9	27.62 $\pm$ 11.96	429.0 $\pm$ 75.6
[ <sup>3</sup> H]quinidine (15mg/kg)	単独投与	2.1 $\pm$ 0.8	5.135 $\pm$ 1.932	56.3 $\pm$ 26.1
	セベラマー塩酸塩同時投与	3.4 $\pm$ 2.4	4.552 $\pm$ 2.183	53.5 $\pm$ 26.2
[ <sup>3</sup> H]verapamil (10mg/kg)	単独投与	7.5 $\pm$ 7.7	3.979 $\pm$ 0.801	161.0 $\pm$ 24.9
	セベラマー塩酸塩同時投与	5.0 $\pm$ 3.8	4.060 $\pm$ 0.785	164.1 $\pm$ 28.7
1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> (0.1 $\mu$ g/kg)	単独投与	3.4 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>	240.9 $\pm$ 125.9 <sup>a</sup>	3289 $\pm$ 390 <sup>a</sup>
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.9 $\pm$ 1.2 <sup>c</sup>	180.5 $\pm$ 30.9 <sup>e</sup>	3064 $\pm$ 396 <sup>b</sup>
[ <sup>14</sup> C]warfarin (0.5mg/kg)	単独投与	6.9 $\pm$ 3.9	1.938 $\pm$ 0.279	45.4 $\pm$ 3.9
	セベラマー塩酸塩同時投与	7.9 $\pm$ 5.2 <sup>a</sup>	2.024 $\pm$ 0.259 <sup>a</sup>	45.4 $\pm$ 3.3 <sup>a</sup>

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=8、ただし、a:n=7、b:n=6、c:n=5)

薬物動態パラメータについて分散分析で解析を行い、セベラマー塩酸塩の有無についていずれの薬物の場合においても有意差なし (有意水準  $\alpha = 0.05$ )

1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> の場合の Cmax および AUC<sub>0~48</sub> の単位はそれぞれ pg/mL および pg・h/mL

*In vivo* 相互作用試験に用いた薬物の中で、L-thyroxine は *in vitro* においてリン共存下ならびに非共存下でのセベラマー塩酸塩への吸着率が最も高い値を示したが、他の薬物と同様に *in vivo* ではセベラマー塩酸塩との併用時において消化管吸収への影響を受けなかった。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時までの国内臨床試験において報告された症例 343 例中、229 例(66.8%)、444 件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪 131 件(38.2%)、腹痛 58 件(16.9%)、腹部膨満 50 件(14.6%)、嘔気 26 件(7.6%)、消化不良 23 件(6.7%)、下痢・軟便 17 件(5.0%)、嘔吐 15 件(4.4%)、Al-P 上昇 10 件(2.9%)等であった。

(承認時)

製造販売後の調査及び試験において報告された症例 1,397 例中、411 例(29.4%)、594 件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪 302 件(21.6%)、腹部膨満 92 件(6.6%)、腹痛 32 件(2.3%)、悪心 22 件(1.6%)等であった。(再審査終了時)

また、海外長期投与試験において報告された症例 192 例では 49 例(25.5%)、111 件の副作用が認められた。その主なものは嘔気 15 件(7.8%)、消化不良 12 件(6.3%)、腹痛・上腹部痛9件(4.7%)、下痢・軟便8件(4.2%)、嘔吐8件(4.2%)、鼓腸6件(3.1%)、便秘4件(2.1%)、低カルシウム血症4件(2.1%)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等(使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験)の結果を合わせて算出した。

(解説) 本剤投与に関連した副作用の特徴は投与開始初期における胃腸障害で、その主な事象は便秘、腹部膨満、上腹部痛、消化不良、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢であった。これらを含め臨床的に問題となる副作用は認められなかったが、本剤の使用にあたっては投与初期には便秘、上腹部痛、腹痛、腹部膨満等の胃腸障害の発現に十分注意し、症状があらわれた場合には本剤の減量または休薬を考慮し、重症の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うことが必要と考えられる。臨床検査値の有意な変化として Al-P 上昇、クロル上昇、pH 低下、重炭酸塩低下、ビタミン D 低下等も認められたが、変動はいずれも基準値内であり、臨床的に問題となるものではないと考えられる。また、長期投与試験及び薬物相互作用試験で脂溶性ビタミンの吸収阻害や薬物相互作用の可能性が窺われる所見は認められなかった。

なお、米国の長期投与試験においても最も発現頻度の高い副作用は胃腸障害であった。

### 1) 重大な副作用と初期症状

#### (1) 重大な副作用

- 1) **腸管穿孔、腸閉塞(頻度不明)** 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。これらの病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を実施し、適切な処置を行うこと。
- 2) **憩室炎、虚血性腸炎(頻度不明)** 憩室炎、虚血性腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの病態が進行し腸管穿孔等の重篤な状態に至らぬよう、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **消化管出血(0.3%)、消化管潰瘍(0.1%)** 吐血、下血及び胃、十二指腸、結腸、直腸等の潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの病態が疑われる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

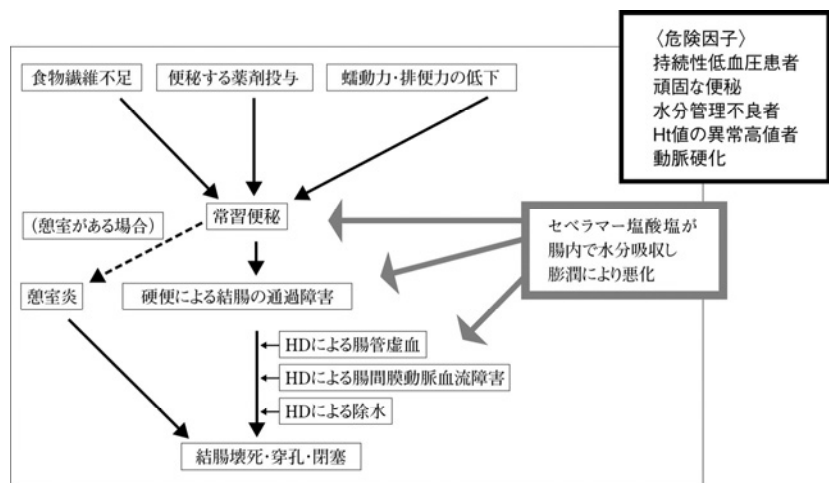
- 4) 肝機能障害(頻度不明) AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 便秘・便秘増悪(24.9%)、腹痛(3.2%)、腹部膨満(7.9%) 便秘・便秘増悪、腹痛、腹部膨満が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬を考慮し、高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) 本剤の国内臨床試験(n=343)において腸管穿孔、腸閉塞は認められなかったが\*、市販直後調査において、セベラマー塩酸塩製剤との因果性を否定できない腸管穿孔症例、腸閉塞症例(死亡症例含む)が報告されたため設定した。

透析患者は、水分制限及びカリウム摂取制限に伴う食物繊維不足等で便秘を合併しやすく、常習化する傾向がある。常習便秘に伴う腸管内圧亢進は、腸管の血流循環を低下させると考えられている。さらに、動脈硬化及び石灰化に伴う血液循環の悪化、透析に伴う血流低下等も、結腸の虚血状態を悪化させる要因となりうる。こうした腸管の虚血は、腸壁の菲薄化・脆弱化を招き、結腸壊死や穿孔を起こしやすくと考えられる。一方、陰イオン交換樹脂である本剤は、腸内で水分を吸収し膨潤することにより、腸管内容物の通過障害をきたすことから、便秘を発現・悪化あるいは虚血状態を悪化させ腸管穿孔、腸閉塞を引き起こす可能性があると考えられる(下図参照)。

図 [透析患者における腸管穿孔、腸閉塞等発現の背景]



(参考) 平田純生: 服薬指導 Q&A シリーズ 腎臓病編、医薬ジャーナル社、194 (2003): 図 透析患者の虚血性腸炎による穿孔・壊死の原因(一部改変)

\* 国内臨床試験では、除外基準に「排便が不規則な患者(常習的便秘もしくは軟便傾向の強い患者)」が規定されていた。

- 2) 本剤との因果関係が疑われる憩室炎、虚血性腸炎が報告されている。本剤投与によると思われる便秘の悪化などが原因で憩室炎、虚血性腸炎が発現し、腸管穿孔に至る可能性があるため、追記した(2004年11月)。

- 3) 本剤との因果関係が疑われる消化管出血、消化管潰瘍が報告されている。集積症例中、下部の消化管(結腸、直腸)の潰瘍については、腸管の虚血状態などの透析患者の背景に加えて、本剤による便秘の悪化の関与が考えられる。一方、上部の消化管(胃、十二指腸)の潰瘍については非ステロイド性鎮痛剤(NSAIDs)の併用、胃潰瘍の既往など、他の要因がより疑われていることから、本剤の関与は必ずしも明確ではない。しかし、透析患者においては、虚血状態、アミロイドの沈着等により下部消化管だけでなく胃・十二指腸も比較的刺激を受けやすく、本剤の影響も完全には否定できないことから、「消化管出血、消化管潰瘍」として、追記した(2004年11月)。
- 4) 本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が集積されていることから、追記した(2004年11月)。これらの症例においては黄疸は観察されておらず、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇などが共通して認められた。
- 5) 承認時、発現頻度の最も高い副作用は胃腸障害であった。これら副作用の大部分は非重篤であったが、特に便秘、腹痛、腹部膨満の発現頻度が10%以上と高かったため、注意喚起が必要と考え設定した。本剤の使用にあたっては投与初期からこれら胃腸障害の発現に十分注意し、症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬を考慮し、重症の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うことが必要である。

## 2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

### 1) 国内

	副作用頻度(%)		
	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満
消化器	悪心、腹部不快感、下痢・軟便、消化不良、嘔吐	食欲不振、胃炎・胃炎増悪	痔核、おくび、嚥下障害
肝臓		肝機能異常(ALT(GPT)、LDH、総胆汁酸の上昇)	
代謝	血中カルシウム減少	Al-Pの上昇	血中重炭酸塩減少、血液pH低下、ビタミンK上昇、ビタミンK減少、血中亜鉛減少、血中銅減少、ビタミンA上昇、低比重リポ蛋白減少、トリグリセリド上昇、PO <sub>2</sub> 上昇、鉄代謝障害
血液			貧血
皮膚			そう痒症、発疹
内分泌			上皮小体ホルモン上昇
骨格・筋			関節痛

### 2) 海外(長期投与試験)

海外長期投与試験において報告された副作用のうち、国内臨床試験で認められなかった主な副作用は低カルシウム血症(2.1%)、水分過負荷(1.0%)であった。

(2) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の状況	使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験				合計
		使用成績調査	特定使用成績調査 (小児、妊産婦)	製造販売後 臨床試験 <sup>※1)</sup>	累計	
調査施設数	20	287	5	11	300	319
調査症例数	343	1305	8	85	1397 <sup>注2)</sup>	1740
副作用等の発現症例数	229	367	1	43	411	640
副作用等の発現件数	440	506	1	87	594	1034
副作用等の発現症例率	66.76%	28.12%	12.50%	50.59%	29.42%	36.78%
副作用の種類 <sup>※3)</sup>		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)				
感染症および寄生虫症		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
インフルエンザ		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
血液およびリンパ系障害	2 (0.58)	2 (0.15)		1 (1.18)	3 (0.21)	5 (0.29)
貧血	2 (0.58)	2 (0.15)		1 (1.18)	3 (0.21)	5 (0.29)
内分泌障害		2 (0.15)		10 (11.76)	12 (0.86)	12 (0.69)
続発性副甲状腺機能亢進症		2 (0.15)		10 (11.76)	12 (0.86)	12 (0.69)
代謝および栄養障害	23 (6.71)	21 (1.61)	1 (12.50)	6 (7.06)	28 (2.00)	51 (2.93)
アシドーシス		1 (0.08)		2 (2.35)	3 (0.21)	3 (0.17)
糖尿病				1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
体液貯留				1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
高カルシウム血症			1 (12.50)		1 (0.07)	1 (0.06)
高クロール血症		3 (0.23)			3 (0.21)	3 (0.17)
高カリウム血症		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
高リン酸塩血症		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
ビタミン過剰症	6 (1.75)					6 (0.34)
ビタミンA過剰症	4 (1.17)					4 (0.23)
低カルシウム血症		12 (0.92)		2 (2.35)	14 (1.00)	14 (0.80)
鉄代謝障害	2 (0.58)					2 (0.11)
代謝性アシドーシス		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
ビタミンE欠乏	1 (0.29)					1 (0.06)
ビタミンK欠乏	5 (1.46)					5 (0.29)
食欲減退	8 (2.33)	3 (0.23)			3 (0.21)	11 (0.63)
精神障害	1 (0.29)					1 (0.06)
不眠症	1 (0.29)					1 (0.06)
神経系障害	1 (0.29)	1 (0.08)		1 (1.18)	2 (0.14)	3 (0.17)
意識レベルの低下	1 (0.29)					1 (0.06)
浮動性めまい	1 (0.29)					1 (0.06)
味覚異常		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
嗅覚錯誤				1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
心臓障害	1 (0.29)	1 (0.08)			1 (0.07)	2 (0.11)
急性心筋梗塞		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
不整脈	1 (0.29)					1 (0.06)
血管障害	1 (0.29)					1 (0.06)
潮紅	1 (0.29)					1 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.58)					2 (0.11)
鼻出血	1 (0.29)					1 (0.06)
あくび	1 (0.29)					1 (0.06)
胃腸障害	205 (59.77)	335 (25.67)		34 (40.00)	369 (26.41)	574 (32.99)
腹部不快感	35 (10.20)	2 (0.15)		1 (1.18)	3 (0.21)	38 (2.18)
腹部膨満	46 (13.41)	85 (6.51)		7 (8.24)	92 (6.59)	138 (7.93)
腹痛	10 (2.92)	26 (1.99)		1 (1.18)	27 (1.93)	37 (2.13)
下腹部痛	1 (0.29)			2 (2.35)	2 (0.14)	3 (0.17)
上腹部痛	15 (4.37)	2 (0.15)		1 (1.18)	3 (0.21)	18 (1.03)
異常便	1 (0.29)					1 (0.06)
便秘	131 (38.19)	274 (21.00)		26 (30.59)	300 (21.47)	431 (24.77)
下痢	14 (4.08)	10 (0.77)		5 (5.88)	15 (1.07)	29 (1.67)
出血性腸憩室		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
十二指腸ポリープ				1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
十二指腸炎				1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
消化不良	23 (6.71)	5 (0.38)		1 (1.18)	6 (0.43)	29 (1.67)
嚥下障害	2 (0.58)					2 (0.11)
おくび	4 (1.17)	1 (0.08)		1 (1.18)	2 (0.14)	6 (0.34)
硬便		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
白色便		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
鼓腸	1 (0.29)	1 (0.08)			1 (0.07)	2 (0.11)
胃ポリープ				1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
胃潰瘍	1 (0.29)					1 (0.06)
胃炎	6 (1.75)	3 (0.23)		1 (1.18)	4 (0.29)	10 (0.57)
びらん性胃炎		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
胃十二指腸潰瘍		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
胃腸出血		1 (0.08)			1 (0.07)	1 (0.06)
吐血	1 (0.29)					1 (0.06)
痔核	1 (0.29)	1 (0.08)		3 (3.53)	4 (0.29)	5 (0.29)
過敏性腸症候群	1 (0.29)					1 (0.06)
悪心	26 (7.58)	22 (1.69)			22 (1.57)	48 (2.76)

時期	承認時迄の状況		使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験				合計
			使用成績調査	特定使用成績調査 (小児、妊産婦)	製造販売後 臨床試験 <sup>注1)</sup>	累計	
調査施設数	20		287	5	11	300	319
調査症例数	343		1305	8	85	1397 <sup>注2)</sup>	1740
副作用等の発現症例数	229		367	1	43	411	640
副作用等の発現件数	440		506	1	87	594	1034
副作用等の発現症例率	66.76%		28.12%	12.50%	50.59%	29.42%	36.78%
副作用の種類 <sup>※)</sup>	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)						
舌障害	1 (0.29)						1 (0.06)
嘔吐	15 (4.37)	11 (0.84)			1 (1.18)	12 (0.86)	27 (1.55)
消化管運動過剰		1 (0.08)				1 (0.07)	1 (0.06)
痔出血	1 (0.29)	1 (0.08)			1 (1.18)	2 (0.14)	3 (0.17)
排便回数減少		1 (0.08)				1 (0.07)	1 (0.06)
肝胆道系障害					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
肝機能異常					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.46)	2 (0.15)				2 (0.14)	7 (0.40)
湿疹		1 (0.08)				1 (0.07)	1 (0.06)
皮下出血	1 (0.29)						1 (0.06)
そう痒症	4 (1.17)	1 (0.08)				1 (0.07)	5 (0.29)
紫斑	1 (0.29)						1 (0.06)
発疹	3 (0.87)	1 (0.08)				1 (0.07)	4 (0.23)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.87)	1 (0.08)			3 (3.53)	4 (0.29)	7 (0.40)
関節痛	1 (0.29)	1 (0.08)				1 (0.07)	2 (0.11)
背部痛	1 (0.29)				1 (1.18)	1 (0.07)	2 (0.11)
側腹部痛					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
筋骨格痛	1 (0.29)						1 (0.06)
骨壊死					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
腎および尿路障害					2 (2.35)	2 (0.14)	2 (0.11)
血尿					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
膀胱出血					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.58)	2 (0.15)			2 (2.35)	4 (0.29)	6 (0.34)
胸部不快感	1 (0.29)						1 (0.06)
薬物相互作用		1 (0.08)				1 (0.07)	1 (0.06)
倦怠感					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
発熱	1 (0.29)						1 (0.06)
口渇		1 (0.08)			1 (1.18)	2 (0.14)	2 (0.11)
臨床検査	39 (11.37)	16 (1.23)			4 (4.71)	20 (1.43)	59 (3.39)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.29)						1 (0.06)
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	2 (0.58)	2 (0.15)				2 (0.14)	4 (0.23)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加		2 (0.15)				2 (0.14)	2 (0.11)
血中重炭酸塩減少	5 (1.46)	1 (0.08)				1 (0.07)	6 (0.34)
血中カルシウム減少		6 (0.46)				6 (0.43)	6 (0.34)
血中クロール増加		2 (0.15)				2 (0.14)	2 (0.11)
血中コレステロール減少	1 (0.29)						1 (0.06)
血中銅減少	5 (1.46)						5 (0.29)
血中鉄減少	1 (0.29)						1 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.87)	1 (0.08)				1 (0.07)	4 (0.23)
血中副甲状腺ホルモン増加	3 (0.87)	1 (0.08)				1 (0.07)	4 (0.23)
血液pH低下	2 (0.58)						2 (0.11)
血中カリウム増加		1 (0.08)				1 (0.07)	1 (0.06)
血圧上昇	1 (0.29)						1 (0.06)
血中トリグリセリド増加	2 (0.58)						2 (0.11)
血中亜鉛減少	5 (1.46)						5 (0.29)
C-反応性蛋白増加	1 (0.29)				1 (1.18)	1 (0.07)	2 (0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
ヘマトクリット減少	1 (0.29)						1 (0.06)
ヘモグロビン減少	1 (0.29)						1 (0.06)
肝機能検査異常	2 (0.58)						2 (0.11)
低比重蛋白減少	3 (0.87)						3 (0.17)
低比重蛋白増加		1 (0.08)				1 (0.07)	1 (0.06)
PO2上昇	2 (0.58)						2 (0.11)
プロトロンビン時間延長	1 (0.29)						1 (0.06)
赤血球数減少	1 (0.29)						1 (0.06)
白血球数増加	1 (0.29)						1 (0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (2.92)	2 (0.15)			4 (4.71)	6 (0.43)	16 (0.92)
便潜血	1 (0.29)						1 (0.06)
傷害、中毒および処置合併症					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)
上顎炎					1 (1.18)	1 (0.07)	1 (0.06)

※: 副作用は MedDRA/J Ver.13.1 を使用して集計した。

注 1) 弊社が収集した症例分

注 2) 特定使用成績調査の 1 症例(妊産婦)は、使用成績調査症例と重複しているため、調査症例数の累計は 1397 症例となる。

長期投与試験(米国)

評価例数	192		
発現例数	49		
発現率	25.5%		
発現件数	111		
副作用名	発現例数	発現件数	発現率(%)
先天性および家族性/遺伝性障害	1		(0.5)
鎌状赤血球貧血クリーゼ		1	(0.5)
内分泌障害	1		(0.5)
副甲状腺機能亢進症 NOS		1	(0.5)
甲状腺機能低下症		1	(0.5)
眼障害	1		(0.5)
視力低下		1	(0.5)
複視		1	(0.5)
胃腸障害	39		(20.3)
肛門周囲痛		1	(0.5)
下痢 NOS		7	(3.6)
軟便		1	(0.5)
便秘		4	(2.1)
排便回数増加		1	(0.5)
腹部膨満		2	(1.0)
消化不良		11	(5.7)
消化不良の増悪		1	(0.5)
鼓腸		6	(3.1)
腹痛 NOS		3	(1.6)
上腹部痛		6	(3.1)
嚥下障害		1	(0.5)
嘔気		14	(7.3)
悪心		1	(0.5)
嘔吐 NOS		8	(4.2)
全身障害および投与局所様態	2		(1.0)
脱力		1	(0.5)
疼痛増悪		1	(0.5)
感染症および寄生虫症	2		(1.0)
尿路感染 NOS		1	(0.5)
インフルエンザ		1	(0.5)
臨床検査	4		(2.1)
肝機能検査 NOS 異常		1	(0.5)
体重増加		1	(0.5)
血中カルシウム減少		1	(0.5)
血中二酸化炭素減少		1	(0.5)
血中鉄減少		1	(0.5)
代謝および栄養障害	9		(4.7)
アシドーシス NOS		1	(0.5)
食欲減退 NOS		2	(1.0)
高カルシウム血症		1	(0.5)
低カルシウム血症		4	(2.1)
高リン酸塩血症		3	(1.6)
低リン酸血症		1	(0.5)
水分過負荷		2	(1.0)
筋骨格、結合組織および骨障害	1		(0.5)
背部痛		1	(0.5)
良性および悪性新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2		(1.0)
新生物 NOS		1	(0.5)
線維腫 NOS		1	(0.5)
神経系障害	3		(1.6)
頭痛 NOS		1	(0.5)
味覚障害		1	(0.5)
ミオクローヌス反射		1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4		(2.1)
呼吸困難 NOS		1	(0.5)
呼吸困難増悪		1	(0.5)
咳嗽		1	(0.5)
鼻漏		1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	3		(1.6)
皮膚炎 NOS		1	(0.5)
そう痒症 NOS		2	(1.0)
血管障害	3		(1.6)
肺塞栓症		1	(0.5)
高血圧 NOS		1	(0.5)
高血圧増悪		1	(0.5)



(3) 基礎疾患、合併症、重症度  
及び手術の有無等背景別  
の副作用発現頻度

■使用成績調査

副作用発現に影響を及ぼす要因として、患者背景因子による層別解析を実施した結果、性別、ドライウエイト、アレルギー歴有無、腹部既往歴有無、腹部既往歴(1年以内の内視鏡・画像診断)、合併症「便秘」の有無、合併症「閉塞性動脈硬化症」の有無、初回1日投与量、平均1日投与量、使用期間、前治療薬(本剤以外のリン吸着剤)の有無、前治療薬(Ca 経口製剤)の有無、前治療薬(便秘薬)の有無、併用薬(便秘薬)の有無、投与前血清 Ca 濃度および投与前補正 Ca 濃度において副作用発現率に有意な差が認められた。また、副作用のうち最も多く認められた「便秘」の発現に影響を及ぼすと考えられる要因について、ロジスティック回帰分析により検討した結果、「初回1日投与量」「合併症(便秘)の有無」「ドライウエイト」が便秘の発現に対してより影響を及ぼす要因であると考えられた。

(4) 薬物アレルギーに対する  
注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、消化器症状等の副作用に注意すること。

(解説) 高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いため設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への  
投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]。

(解説) 本剤の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の経験はないが、透析施行中の慢性腎不全患者の高リン血症に対しては、長期投与の必要となる場合があることも考慮して設定した。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない(低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない。乳児、幼児及び小児に対する使用経験が少ない)。

(解説) 低出生体重児及び新生児への使用経験がなく、乳児、幼児及び小児への使用経験が少ないため、安全性が確立していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特に定められていない

13. 過量投与

特に定められていない

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(1) 服用時

口中に長く留めていると膨潤するため、咀嚼せず速やかに嚥下させること。なお、粉碎しての服用は避けること。

(2) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]。

(解説)

(1) 本剤は吸湿性が高く、水分を吸収して膨潤する性質を有しているため設定した。

口中で膨潤することを避けるためフィルムコーティング錠にしているため、服用の際は口中に長く留めたり噛み砕いたり、粉碎しての服用は避ける必要がある。

また、本剤は食直前の服用である。のみ忘れた時は食後速やかな服用も可能と考えられる。本剤は消化管で食物から遊離したリン酸イオンと結合し、そのままの形で糞便中に排泄されることによりリン酸の体内への吸収を抑制する高リン血症治療剤である。体内へのリンの吸収は主に十二指腸において受動輸送で行われるため、その吸収量は腸管を通過するリン酸イオンの量に依存して増加する。従って、リン吸収量の減少には本剤と食物が十分混ざり合い本剤の薬理作用であるリン結合作用が十分に発揮された後、十二指腸を通過することが重要である。

(2) 患者が薬剤包装のPTPから取り出さずにそのまま飲み込み緊急な処置を必要とする誤飲事故が増加したことから、誤飲防止のため日薬連発第240号(平成8年3月27日付)に基づき記載した。

15. その他の注意

ラットの24ヵ月間混餌投与ががん原性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発現頻度が3.0g/kg/日群の雄で増加した。尿性状の変化及び尿中での結晶形成により本動物種に特異的に生じた腫瘍で、マウスの24ヵ月間混餌投与ががん原性試験では、本剤による腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。

(解説) ラットにおける24ヵ月間がん原性試験においては3.0g/kg/日で膀胱における移行上皮乳頭腫および移行上皮癌が認められたが、本薬剤の長期投与による尿性状(カルシウムおよびリン排泄量およびpH)の変化、特にシュウ酸カルシウム結晶形成による物理的的刺激に起因した二次的な病変である可能性が示唆された。また、実験的に発癌性のない異物をげっ歯類の膀胱内に挿入することによる腫瘍発生が報告されている<sup>19)</sup>、<sup>20)</sup>ことから本動物種に特異的に発現したのと考えられる。ヒトでは結石の存在と膀胱腫瘍発生の相関関係は疫学的に示されていないことから、げっ歯類特有の現象<sup>21)</sup>と考えられており、ヒトへの外挿が困難な事例<sup>22)</sup>の一つと考えられている。なお、マウスにおける24ヵ月間がん原性試験では本薬剤に起因する腫瘍性の病変は認められていない。

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### 1) 一般症状および行動に及ぼす影響

マウスへの経口投与は、一般症状および行動に影響を与えなかった。

#### 2) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスへの経口投与は、自発運動量、正常体温および麻酔作用に影響を与えず、抗痙攣作用および鎮痛作用を示さなかった。

#### 3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

*in vitro* 試験において、5mg/mL の懸濁液で、モルモット回腸標本およびラット胃底条片の静止張力を増加させた。一方、5mg/mL の懸濁液で、モルモット回腸縦走筋標本の acetylcholine、histamine および BaCl<sub>2</sub> 収縮ならびに胃底条片の serotonin 収縮に影響を与えなかった。

#### 4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌへの胃内投与および十二指腸内投与において、呼吸・循環器系に影響を与えなかった。

#### 5) 消化器系に及ぼす影響

マウスへの経口投与において、2000mg/kg で小腸輸送能の亢進が認められた。また、ラットへの経口投与において、2000mg/kg で胃排出の抑制傾向が認められた。

#### 6) 水および電解質代謝に及ぼす影響

ラットへの経口投与後 6 時間の蓄尿において、200mg/kg で尿 pH の上昇が認められた。2000mg/kg では、尿量の減少傾向、尿 pH および尿浸透圧の上昇、ならびに尿中ナトリウム排泄量の増加が認められた。尿中カリウム、塩素、カルシウムおよびリン排泄量に影響はなかった。

ラットへの経口投与後 24 時間の蓄尿において、2000mg/kg で尿浸透圧の上昇、尿中ナトリウム、カリウム、塩素およびカルシウム排泄量の増加、ならびに尿中リン排泄量の減少が認められた。尿量および尿 pH に影響はなかった。

#### 7) ラットにおける尿中電解質排泄増加機序に関する検討

ラットにセベラマー塩酸塩を経口投与し 24 時間蓄尿の電解質排泄量を測定したところ、ナトリウム、カリウム、塩素およびカルシウム排泄量の増加が認められた。この作用機序を調べるために、セベラマー塩酸塩に含まれる塩素をリン酸二水素イオンおよび炭酸水素イオンと置換した試験物質を経口投与し、尿中電解質排泄に及ぼす影響を検討した。また、カルシウム排泄量の増加がみられたことから、骨代謝パラメータについても検討した。

#### 【方法】

セベラマー塩酸塩に含まれる塩素を除去した試験物質として、セベラマー塩酸塩を 10%NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液で 1 回洗浄したもの (P1)、3 回洗浄したもの (P2) および 5%NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で 3 回洗浄したもの (C) の 3 種類を作製した。各試験物質の塩素含量は AgNO<sub>3</sub>-Cl<sup>-</sup> 沈殿滴定法で行った。Slc:SD 系雄性ラットに溶媒 (蒸留水)、セベラマー塩酸塩、P1、P2、C をそれぞれセベラマー塩酸塩として 2000mg/kg 相当量を各群 8 例に投与した。動物を代謝ケージに収容し、絶食、絶水下で 24 時間尿を採取した。採尿終了後にエーテル麻酔下で腹大動脈から採血を行った。

### 【成績】

今回用いた各試験物質の塩素含量はセベラマー塩酸塩では 19.1% (w/w)、P1 では 1.7% (w/w)、P2 では 0.2% (w/w)、C では 0.1% (w/w) であった。いずれの試験物質においても尿量の増加は認められなかった。尿浸透圧の増加がセベラマー塩酸塩では認められたが、その他の塩素を除いた試験物質では変化はみられなかった。セベラマー塩酸塩では尿中ナトリウム、カリウム、塩素およびカルシウム排泄量の有意な増加がみられた。一方、塩素を除いた試験物質では P2 で尿中ナトリウム、カリウム、リン排泄量の有意な増加がみられたにすぎなかった。また、セベラマー塩酸塩を含むいずれの試験物質においても尿中 cAMP 排泄量、deoxy pyridinoline 濃度および血清中 alkaline phosphatase 活性、N-PTH 濃度に変化は認められなかった。

以上、セベラマー塩酸塩中に含まれる塩素を除くことにより、尿中ナトリウム、カリウム排泄量の増加は減少し、尿中塩素およびカルシウム排泄量の増加は消失した。従って、セベラマー塩酸塩投与時にみられた尿中電解質の変動はセベラマー塩酸塩中に塩として含まれる塩素が吸収されて引き起こされたと考えられた。また、セベラマー塩酸塩は、本実験条件下において骨パラメーターに影響を与えなかった。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

ラットおよびイヌにおける単回経口投与毒性試験では、いずれも重篤な毒性所見は認められず、概略の致死量は、それぞれ 2.0g/kg および 4.0g/kg を超えると判断された。

動物種	投与方法	投与量	概略の致死量
ラット 雌雄	強制経口 単回	1.0、2.0 (g/kg)	2.0g/kg 超
イヌ 雌雄	強制経口 単回	2.0、4.0 (g/kg)	4.0g/kg 超

### (2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、血清中および尿中無機リンの減少、血清中および尿中カルシウムおよび塩素の増加、トリグリセリドの減少、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長と出血による眼球膨大、総蛋白質およびビタミン E の減少、アルカリフォスファターゼの増加が投与期間中に認められた。これらの変化は 1 ヶ月間の回復性試験により、眼球の所見を除いて消失したが、腺胃粘膜における軽度な石灰沈着が休薬後 1 ヶ月に認められた。ラットにおける 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、尿中無機リンの減少、尿中カルシウムおよび塩素の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、総蛋白質およびグルコースの減少が認められた。以上の結果から、ラットの 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 1.0g/kg/日、6 ヶ月間反復経口投与毒性試験では 0.12g/kg/日、投与期間の延長に伴い無毒性量が低下するが、認められた所見はいずれも重篤なものではなかった。

ラットにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験において血液凝固時間の延長および出血傾向が認められたため、セベラマー塩酸塩投与によるビタミン K と血液凝固系への影響を検討した。その結果、セベラマー塩酸塩投与によりビタミン K<sub>1</sub> 濃度が低下し、ビタミン K<sub>1</sub> を補充することによりプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が改善され、セベラマー塩酸塩による血液凝固能低下にビタミン K が関与していることが示唆された。

ラットにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験の休薬後に認められた腺胃粘膜の石灰沈着を詳細に検討するため、休薬期間中の電解質代謝の変化と病変の発現について経時的な検討を行なった。石灰沈着は腺胃粘膜および腎臓で休薬開始後1ないし7日に最も顕著に認められ、休薬期間が終了する休薬開始後28日には腺胃粘膜で軽度に認められた。休薬後の腺胃では、壁細胞の肥大、間質における石灰沈着に加えて間質の炎症性細胞浸潤が休薬開始後1~3日に認められた。病変形成の原因として、投与終了時に、低値を示していた血中無機リン値およびカルシウム・リン積が、休薬により一過性に上昇したこと、さらに持続的に胃内に存在したセベラマー塩酸塩に含まれる塩素が、休薬により激減し、これを補うために壁細胞の肥大により示唆される胃酸分泌の亢進と、それに伴う間質側のpH上昇の2点が原因であると考えられた。

イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験では、尿中カルシウムの増加、血中および尿中塩素の増加、総コレステロール、遊離コレステロール、リン脂質、ビタミンEの減少が認められた。イヌにおける12ヵ月間反復経口投与毒性試験では、1ヵ月間投与で認められた所見に加えて、アルカリフォスファターゼの上昇および葉酸の減少が認められた。両試験とも1ヵ月間の回復性試験により、上記の所見は消失した。以上の結果から、尿中への電解質排泄量の増加は恒常性維持のための適応現象と判断し、イヌにおける1ヵ月および12ヵ月反復経口投与毒性試験における無毒性量は共に、0.6g/kg/日と結論した。

反復投与毒性試験で認められた主な変化は、セベラマー塩酸塩の主薬効であるリン酸吸着作用を介した変化、あるいは本剤の大量投与によりリン酸以外の成分に対する吸着作用が過剰に発現した結果生じた直接あるいは間接的な変化、および塩酸塩であるセベラマー塩酸塩を大量投与することによって引き起こされた塩素の過量摂取による変化と考えられた。

試験項目	動物種	投与方法	投与量	試験結果	
一般毒性試験	ラット 雌雄	混餌経口、1ヶ月 休薬期間:1ヶ月	0.3、1.0 3.0、10.0 (g/kg/日)	無 毒 性 量	1.0g/kg/日
	イヌ 雌雄	強制経口、1ヶ月 休薬期間:1ヶ月	0.2、0.6 2.0 (g/kg/日)		0.6g/kg/日
	ラット 雌雄	混餌経口、6ヶ月	0.12、0.6 3.0 (g/kg/日)		0.12g/kg/日
	イヌ 雌雄	強制経口、12ヶ月 休薬期間:1ヶ月	0.2、0.6 2.0 (g/kg/日)		0.6g/kg/日
出血機序検討	ラット 雄	混餌経口、1ヶ月	10.0 (g/kg/日)	血液凝固時間延長はビタミンK <sub>1</sub> 補充により改善	
腺胃粘膜の 石灰沈着検討	ラット 雄	混餌経口、1ヶ月 休薬期間: 3、7、14、28日	10.0 (g/kg/日)	セベラマー塩酸塩休薬後において、血清中のカルシウム・リン積の上昇に随伴して腺胃粘膜に特異的に石灰沈着が発現。本病変は休薬3および7日が最も顕著で、休薬により回復傾向あり。	
		混餌経口、1ヶ月 休薬期間: 1、3、5、7日	0.3、1.0 3.0、10.0 (g/kg/日)	セベラマー塩酸塩休薬後において、腺胃粘膜に特異的に発現する石灰沈着の無毒性量は1.0g/kg/日。	

(3) 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経口投与試験、ラットおよびウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験、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経口投与試験を実施したところ、ラット胎児において軽度な骨格異常の発生頻度の増加、ウサギにおいて着床後胚損失率の増加傾向が認められた。

試験項目	動物種	投与方法	投与量	無毒性量
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	ラット 雌雄	混餌経口	0.5、1.5、4.5 (g/kg/日)	親 4.5g/kg/日 児 4.5g/kg/日
胚・胎児発生試験	ラット	混餌経口	0.5、1.5、4.5 (g/kg/日)	親 4.5g/kg/日 児 0.5g/kg/日
	ウサギ	強制経口	0.1、0.5、1.0 (g/kg/日)	親 0.5g/kg/日 児 0.5g/kg/日
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能試験	ラット	強制経口	0.1、0.3、1.0 (g/kg/日)	親 1.0g/kg/日 児 1.0g/kg/日

(4) その他の特殊毒性試験

1) 遺伝毒性

*in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化系で、セベラマー塩酸塩が培養細胞の染色体構造異常をわずかに誘発したが、*in vivo* 小核試験では染色体異常誘発性は全く認められず、細菌を用いた復帰突然変異試験において遺伝子突然変異は誘発されなかった。さらにセベラマー塩酸塩は消化管から吸収されないことから、セベラマー塩酸塩が生体内で遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

試験項目	動物種等	投与方法 (処置、経路、期間)	投与量又は 処置濃度	試験結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌	直接法	313、625、 1250、2500、 5000	陰性
	大腸菌	代謝活性化法	( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	
染色体異常試験	CHO-K <sub>1</sub> *)	直接法	50~2500 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	弱陽性**)
		代謝活性化法	150~5000 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
小核試験	マウス 雌雄	腹腔内、2回 (1日1回、 約24時間間隔)	0.572、 1.144、2.286 (g/kg/日)	陰性

\*) チャイニーズハムスター卵巣由来株培養細胞 CHO-K<sub>1</sub>

\*\*\*) 代謝活性化法においてのみ弱陽性であった。日本の一般的な判定基準(石館ら、1987)では、陽性には当たらない。

## 2)がん原性

マウスにおける 24 ヶ月間経口投与がん原性試験では本薬剤に起因する腫瘍性の病変は認められなかった。ラットにおける 24 ヶ月間経口投与がん原性試験においては 3.0g/kg/日で膀胱における移行上皮乳頭腫および移行上皮癌が認められたが、本薬剤の長期投与による尿性状(カルシウム排泄量、無機リン排泄量および pH)の変化、特に結晶形成による物理的刺激に起因した二次的な病変であり、本動物種に特異的に発現したものでヒトにおいて発現する可能性は低いものと考えられた。

試験項目	動物種等	投与方法 (処置、経路、期間)	投与量又は 処置濃度	試験結果
がん原性試験	マウス 雌雄	混餌経口 104 週	5000、 20000、 50000 (ppm)	陰性
	ラット 雌雄	混餌経口 104 週	0.3、1.0、3.0 (g/kg/日)	陽性 <sup>*)</sup>

\*) 3.0g/kg/日群の雄に膀胱の移行上皮乳頭腫および移行上皮癌の発現が認められた。

## 3)依存性

一般薬理試験および各種毒性試験において中枢作用は認められず、また薬物依存を示唆する変化も観察されなかったことより、セベラマー塩酸塩は依存形成能のない薬物と判断した。

## 4)抗原性

セベラマー塩酸塩が体内に吸収されず、全身免疫系を介した免疫原性が発揮される可能性が極めて低いこと、ラットおよびイヌの反復投与毒性試験において、腸管粘膜や腸間膜リンパ節・パイエル板などの消化管リンパ装置にも異常が認められないことから、抗原性が発揮される、あるいは免疫機能の異常亢進・抑制が発現される可能性はないと判断した。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年(包装に表示の期限内に使用すること)
2. 貯法・保存条件	貯法:室温保存(開封後は湿気をさけて保存すること)
3. 薬剤取り扱い上の注意点	処方箋医薬品:注意—医師等の処方箋により使用すること
4. 承認条件	特に定められていない
5. 包装	フォスブロック®錠 250mg:100錠(PTP)、1000錠(PTP)
6. 同一成分・同効薬	同一成分:レナジェル錠 250mg 同効薬:ビキサロマー、炭酸ランタン水和物、 (日局)沈降炭酸カルシウム
7. 国際誕生年月日	1998年10月31日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日:2003年1月31日 承認番号:21500AMZ00029000
9. 薬価基準収載年月日	2003年4月1日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日:2012年3月26日 再審査結果:「薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない」と通知され、「効能・効果」「用法・用量」に変更はなかった。
12. 再審査期間	2003年1月31日～2011年1月30日(終了)
13. 長期投与の可否	本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。



14. 厚生労働省薬価基準収載  
医薬品コード

2190025F1028

15. 保険給付上の注意

特に定められていない

## XI. 文 献

1. 引用文献	文献請求 No.
1) 鈴木正司ほか:腎と透析 55(2), 383 (2003)	018-045
2) 平松信ほか:腎と透析 55(4), 653 (2003)	018-047
3) 大森浩之ほか:腎と透析 55(3), 513 (2003)	018-046
4) 三輪谷博史ほか:臨床医薬 19(6), 547 (2003)	018-100
5) 三輪谷博史ほか:臨床医薬 19(6), 557 (2003)	018-101
6) 栗原怜ほか:腎と透析 55(1), 221 (2003)	018-043
7) 永野伸郎ほか:透析会誌 36(1), 47 (2003)	018-052
8) 社内資料	
9) Nagano N. et al.:Nephron. 89(3), 321 (2001)	017-962
10) Nagano N. et al.:Nephrol. Dial. Transplant 18(Suppl. 3), 81 (2003)	017-959
11) Nagano N. et al.:Nephrol. Dial. Transplant 16(9), 1870 (2001)	017-960
12) Katsumata K. et al.:Kidney Int. 64(2), 441 (2003)	017-950
13) 草野健一郎ほか:薬理と治療 31(3), 203 (2003)	018-086
14) Plone M. et al.:Clin. Pharmacokinet. 41(7), 517 (2002)	017-916
15) Kays M.B. et al.: Am. J. Kidney Dis. 42(6), 1253 (2003)	017-901
16) Burke S. et al.:J. Clin. Pharmacol. 41(2), 199 (2001)	017-941
17) Burke S. et al.:J. Clin. Pharmacol. 41(2), 193 (2001)	017-942
18) Pruchnicki M.C. et al.: J. Clin. Pharmacol. 42(10), 1171 (2002)	017-943
19) Clayson D.B.:J. Natl. Cancer Inst. 52(6), 1685 (1974)	017-945
20) Akaza H. et al.:J. Urol. 131(1), 152 (1984)	017-947
21) 高橋道人:発がん性の外挿、毒性試験講座 1、安全性評価の基礎と実際: 林裕造・大沢仲昭編、地人書館、247 (1990)	
22) Alison R.H. et al.:Toxicol. Pathol. 22(2), 179 (1994)	017-973

## 2. その他の参考文献

安全性(使用上の注意等)に関する項目

平田純生:服薬指導 Q&A シリーズ 腎臓病編、医薬ジャーナル社、194 (2003)

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

主な外国での発売状況(発売年月)

発売名	Renagel Capsules 403 mg	Renagel Tablets 800 mg	Renagel Tablets 400 mg
剤形・含有量	カプセル剤 403 mg	錠剤 800 mg	錠剤 400 mg
米国	1998年11月	2000年9月	2000年9月
カナダ	2000年8月	2001年11月	2001年11月
オーストリア	2002年2月	2002年9月	—
ベルギー	2002年9月	—	—
デンマーク	—	2002年1月	—
フィンランド	—	2002年4月	—
フランス	2000年1月	—	—
ドイツ	—	2001年12月	—
ギリシャ	—	2002年6月	—
アイルランド	2000年1月	2002年1月	—
イタリア	—	2002年1月	—
ルクセンブルグ	2000年3月	2002年11月	—
オランダ	2000年2月	2001年11月	—
スペイン	2001年3月	2002年7月	—
スウェーデン	—	2001年11月	—
イギリス	2000年1月	2002年1月	—
ブルガリア	2002年11月	—	—
チェコ	2002年6月	—	—
アイスランド	2003年3月	2003年3月	—
ハンガリー	2002年11月	—	—
イスラエル	2000年3月	2002年4月	2002年4月
ノルウェー	—	2002年10月	—
ポーランド	2001年10月	—	—
ブラジル	—	2002年8月	—
韓国	—	2002年10月	2002年10月
香港	—	2003年8月	2003年8月

(2003年10月現在)

### XIII. 備 考

#### 1. その他の関連資料

#### 2. 文献請求先・製品情報 お問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

医療関係者向けホームページ <https://medical.kyowakirin.co.jp/>

# Memo

A series of horizontal dotted lines for writing, consisting of 25 lines.

