

## 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 2013 に準拠して作成

### 高リン血症治療剤（リン結合性ポリマー）

# レナジェル錠 250mg

# RENAGEL®

## セベラマー塩酸塩錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レナジェル錠 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） 英名：Sevelamer Hydrochloride（JAN） Sevelamer（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：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・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.chugai-pharm.co.jp">http://www.chugai-pharm.co.jp</a>

本 I F は 2015 年 4 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新 の 添付 文書 情報 は、独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 ホーム ページ <http://www.pmda.go.jp/> にて ご 確認 ください。

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. I Fとは

I Fは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [I Fの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### 【I F の作成】

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【I F の発行】

- ① 「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。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、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	<b>1. 効能又は効果</b> ……………9
1. 開発の経緯……………1	2. 用法及び用量……………9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1	3. 臨床成績……………10
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>
1. 販売名……………2	1. 薬学的に関連ある化合物又は化合物群……………17
2. 一般名……………2	2. 薬理作用……………17
3. 構造式又は示性式……………2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>
4. 分子式及び分子量……………2	1. 血中濃度の推移・測定法……………18
5. 化学名（命名法）……………2	2. 薬物速度論的パラメータ……………18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3	3. 吸収……………19
7. CAS登録番号……………3	4. 分布……………19
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	5. 代謝……………19
1. 物理化学的性質……………4	6. 排泄……………20
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5	7. トランスポーターに関する情報……………20
3. 有効成分の確認試験法……………5	8. 透析等による除去率……………20
4. 有効成分の定量法……………5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	1. 警告内容とその理由……………21
1. 剤形……………6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………21
2. 製剤の組成……………6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………21
4. 製剤の各種条件下における安定性……………7	5. 慎重投与内容とその理由……………21
5. 調製法及び溶解後の安定性……………7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………22
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7	7. 相互作用……………23
7. 溶出性……………7	8. 副作用……………27
8. 生物学的試験法……………8	9. 高齢者への投与……………39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………39
10. 製剤中の有効成分の定量法……………8	11. 小児等への投与……………39
11. 力価……………8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………39
12. 混入する可能性のある夾雑物……………8	13. 過量投与……………40
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………8	14. 適用上の注意……………40
14. その他……………8	
<b>V. 治療に関する項目</b>	

15. その他の注意	40
16. その他	40

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	41
2. 毒性試験	42

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	45
2. 有効期間又は使用期限	45
3. 貯法・保存条件	45
4. 薬剤取扱い上の注意点	45
5. 承認条件等	45
6. 包装	45
7. 容器の材質	45
8. 同一成分・同効薬	45
9. 国際誕生年月日	45
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	45
11. 薬価基準収載年月日	46
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	46
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	46
14. 再審査期間	46
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	46
16. 各種コード	46
17. 保険給付上の注意	46

#### XI. 文献

1. 引用文献	47
2. その他の参考文献	47

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48

#### XIII. 備考

その他の関連資料	49
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レナジェル錠の成分であるセベラマー塩酸塩 (Sevelamer Hydrochloride) は、米国 GelTex Pharmaceuticals, Inc. (GelTex 社) で合成されたポリカチオン性ポリマーである。

食物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、二次性副甲状腺機能亢進症や関節周囲・心血管系の異所性石灰化を引き起こし、骨病変や心血管系等種々の障害をもたらす。これらは透析患者の QOL、ADL 及び生命予後にも影響をおよぼすきわめて重要な合併症である。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が多く、リン結合剤の投与が必要となる。

レナジェル錠は、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リン結合剤である。

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との共同により開発され、2003 年 1 月に承認された。2012 年 3 月には薬事法第 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. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) カルシウムや金属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・リン積を低下させた。  
(効能・効果は「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」である。)
- (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した。
- (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 1,307 例中、399 例 (30.5%)、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 282 件 (21.6%)、腹部膨満 114 件 (8.7%)、腹痛 30 件 (2.3%)、悪心 27 件 (2.1%) 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、憩室炎、虚血性腸炎、消化管出血、消化管潰瘍、肝機能障害、便秘・便秘増悪、腹痛、腹部膨満が認められた。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レナジェル<sup>®</sup>錠 250mg

#### (2) 洋名

RENAGEL<sup>®</sup> Tablet 250mg

#### (3) 名称の由来

Renal + GelTex

GelTex Pharmaceuticals, Inc.によって合成された慢性腎不全患者に使用する薬剤という意味で命名された。

### 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)

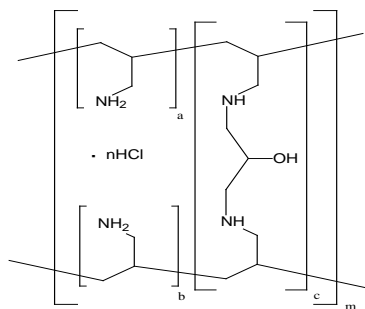
Sevelamer Hydrochloride (JAN)

Sevelamer (INN)

#### (3) ステム

—mer : polymers

### 3. 構造式又は示性式

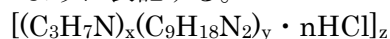


a, b : 一級アミンの数  
c : 架橋構造の数  
n : 塩酸塩の数  
m : 最小構成単位の繰り返しの数

a+b=9, c=1, n=4

### 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 及び 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)

日本名：プロプ-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 (IUPAC)

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. 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

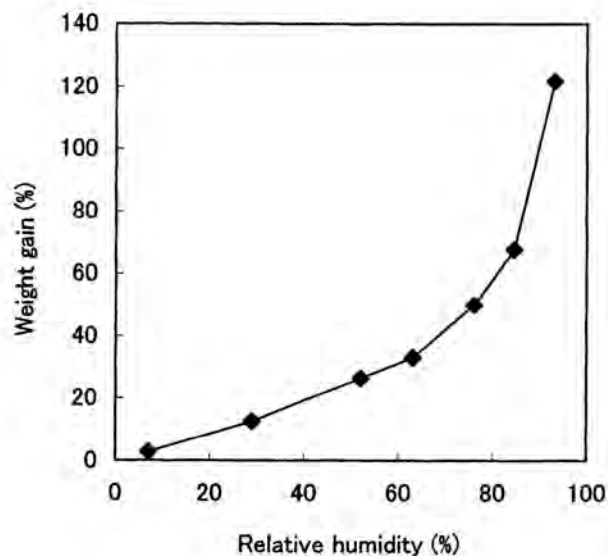
水、アセトニトリル、2-プロパノール、0.1mol/L 塩酸溶液及び 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液にほとんど溶けない。

溶媒	セベラマー塩酸塩 10mg に対する溶媒の量		日局・通則における表現
	100mL	1000mL	
メタノール	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
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

きわめて吸湿性である。



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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	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
		80℃		1、2、3、6ヵ月
	温湿度	50℃、 90%RH	1、2、3ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	ビニール袋二重、 プラスチック容器	6ヵ月後より、やや黄変した。

3. 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)

4. 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、外観及び性状

剤形：フィルムコーティング錠

外観及び性状：

販売名	外形			色調
レナジェル錠 250mg	表	裏	側面	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

レナジェル 250

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 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) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 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:レナジェル錠を 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

\*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、及び 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(色調及び形状)〕
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 日後に軟化、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(20 μm)〕	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(20 μm) / ポリエチレン(20 μm)〕	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。

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

#### 7. 溶出性

該当資料なし(セベラマー塩酸塩が、あらゆる溶媒に不溶であること、及び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るため。)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

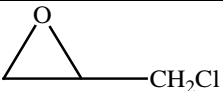
10. 製剤中の有効成分の定量法

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。

11. 力価

該当しない

12. 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、構造は特定できなかった。	反応副生成物
アリルアミン	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	原料由来
エピクロロヒドリン		原料由来

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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。

#### <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	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	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/日又は6.0g/日）にて投与開始後、血清リン濃度4～6mg/dL（4.0mg/dL以上、6.0mg/dL未満）を目標に適宜増減し、8週間投与した。その結果、投与終了時の血清リン濃度は5.62±0.09mg/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4.0～6.0mg/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±0.16mg/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/日に切り替えられ、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  $5.70 \pm 1.07 \text{mg/dL}$  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/日に切り替えられたが、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  $5.96 \pm 1.18 \text{mg/dL}$  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 $\pm$ S.D. (mg/dL)	移行後 8 週の本剤投与量 Mean $\pm$ S.D. [g/日 (range)]
	$\leq 3\text{g}$	$3.5\text{g} \leq < 6\text{g}$	$6\text{g} \leq$			
3g 未満	15	7	1	23	$5.70 \pm 1.07$	$3.49 \pm 1.05$ (2.25-6.50)
3g 以上	8	13	6	27	$5.96 \pm 1.18$	$4.38 \pm 1.33$ (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) 臨床データパッケージ

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

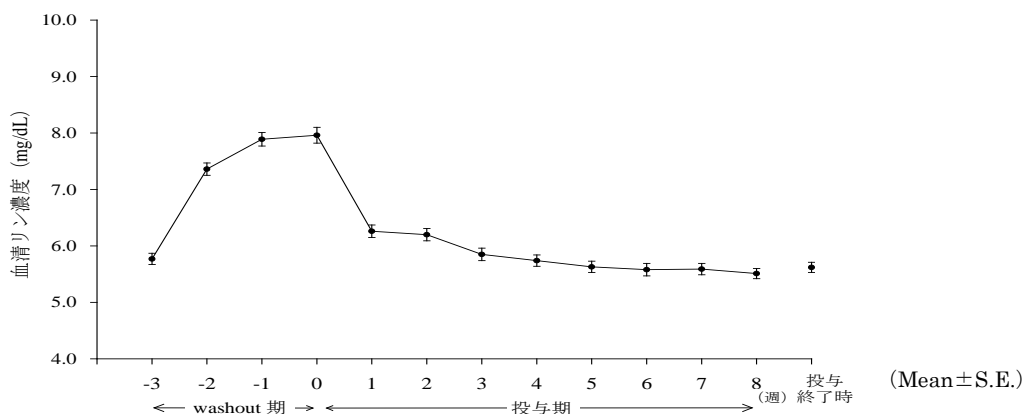
## (2) 臨床効果

### 1) 比較試験<sup>1)</sup>

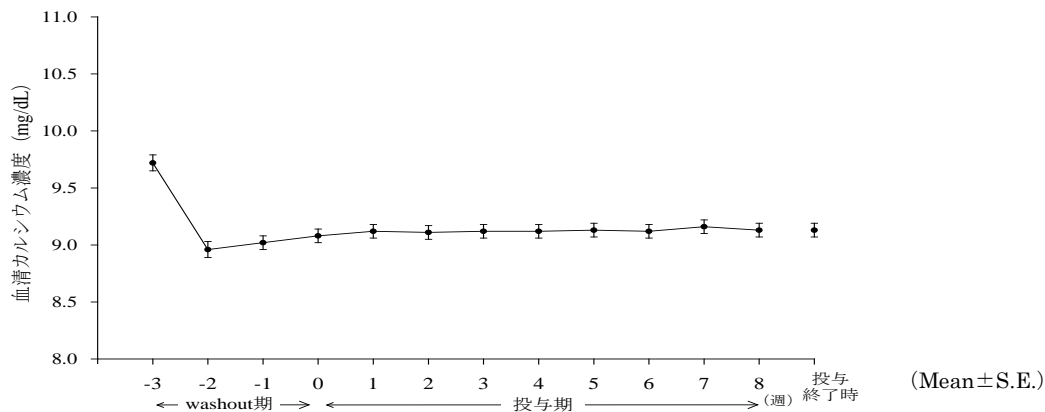
高リン血症を合併する血液透析患者 230 例（本剤 115 例、沈降炭酸カルシウム製剤 115 例）を対象として本剤を 1 日 3.0g あるいは 6.0g から投与開始後、適宜増減し、8 週間投与した。その結果、本剤投与群の血清リン濃度（Mean±S.E.）は、投与開始時  $7.96 \pm 0.14 \text{mg/dL}$ 、投与終了時  $5.62 \pm 0.09 \text{mg/dL}$  と低下が認められ、投与開始後 8 週の目標血清リン濃度（4.0mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満）への累積達成率は 92.4%（Kaplan-Meier 推定量）であった。血清カルシウム濃度（Mean±S.E.）は、投与開始時  $9.08 \pm 0.06 \text{mg/dL}$ 、投与終了時  $9.13 \pm 0.06 \text{mg/dL}$  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  $72.35 \pm 1.40 \text{ (mg/dL)}^2$ 、投与終了時  $51.39 \pm 0.95 \text{ (mg/dL)}^2$  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

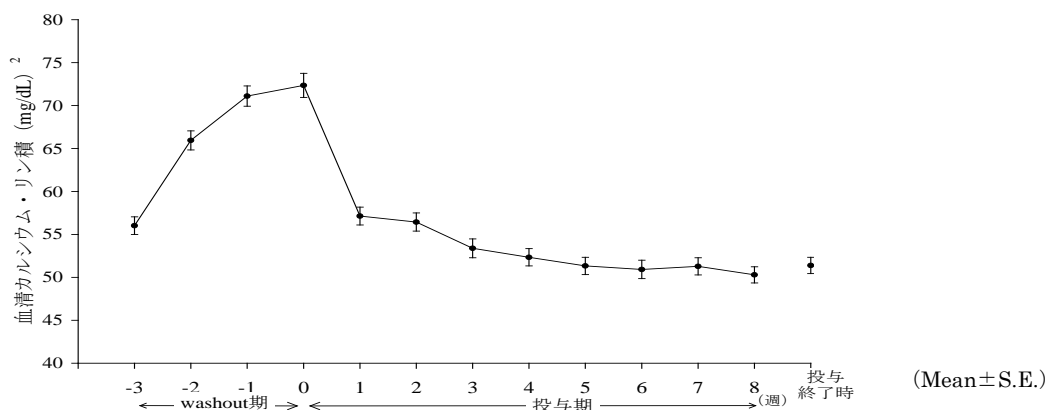
#### 血清リン濃度の推移



#### 血清カルシウム濃度の推移



#### 血清カルシウム・リン積の推移





## 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、8 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、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〕

## (3) 臨床薬理試験

### 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 ヶ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 (各用量レナジェル 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: レナジェル 4.5g/日 8 例、プラセボ 4 例、ステップ 2: レナジェル 9.0g/日 9 例、プラセボ 4 例)。その結果、尿中リン排泄量は 4.5g/日及び 9.0g/日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 (二元配置分散分析を用いた時期×群の交互作用; ステップ 1:  $p=0.005$ 、ステップ 2:  $p=0.024$ )。また、累積便中リン排泄量は 4.5g/日及び 9.0g/日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 (t 検定; ステップ 1:  $p=0.003$ 、ステップ 2:  $p<0.001$ )。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) 及び 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ものと考えられた。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。

### (4) 探索的試験<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薬物治療の中止) 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):  $-0.94\text{mg/dL}$ 、3.0g/日群 (B 群):  $-1.19\text{mg/dL}$ 、6.0g/日群 (C 群):  $-2.24\text{mg/dL}$ 、7.5g/日群 (D 群):  $-2.84\text{mg/dL}$  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/日以上以上の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。一方 T-Cho、LDL-Cho については、低下が認められた。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及び便秘増悪、腹部膨満、

嘔気及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。臨床検査値では、A 1-P 及びクロルの上昇、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 4.0mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満を目標に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。

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

「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薬物治療の中止）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 (対応のある t 検定; p<0.001)。なお、投与終了時の平均投与量は本剤 5.09g/日であった。

副作用は本剤投与群において 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 例は、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 及び 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 (対応のある t 検定; p<0.001)。その他、A1-P 及びクロルの上昇、Cu、Zn、及びビタミン D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、25(OH)D<sub>3</sub>) 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認められなかった。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及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。血清カルシウム・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、412.5pg/mL から 310pg/mL へ低下した。一方、ビタミン D 製剤非併用例では、123.0pg/mL から 184.0pg/mL へ軽度に上昇した。また、血清 intact-PTH 濃度が著しく低値 (60pg/mL 未満) を示す症例の割合は、投与開始時 18.8%から投与開始 48 週後には 11%

に減少し、特にビタミンD製剤非併用例では21.3%から7.7%に減少した。一方、血清 intact-PTH 濃度が高値 (300pg/mL 以上) を示す症例の割合は、投与開始時 42.2%から投与開始 48 週後には 34.9%に減少し、特にビタミンD製剤増量例において 75.0%から 52.4%へと顕著に減少した。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 (対応のある t 検定;  $p < 0.001$ 、ただしトリグリセリドは  $p = 0.001$ )。さらに Al-P、クロルの有意な上昇、pH、 $\text{HCO}_3$  の有意な低下等が認められたが (対応のある t 検定;  $p < 0.001$ )、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。

#### 4) 患者・病態別試験

##### 一般臨床試験 (腹膜透析) <sup>2)</sup>

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、血清リン濃度 (Mean  $\pm$  S.E.) は、投与開始時  $7.45 \pm 0.18\text{mg/dL}$ 、投与終了時  $5.93 \pm 0.16\text{mg/dL}$  と目標値に達し、変化量は  $-1.52 \pm 0.22\text{mg/dL}$  であった。本剤投与期間中の血清カルシウム濃度 (Mean  $\pm$  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 (対応のある t 検定)。血清カルシウム・リン積 (Mean  $\pm$  S.E.) は投与終了時  $56.14 \pm 1.55(\text{mg/dL})^2$  であり、変化量は  $-15.26 \pm 2.06(\text{mg/dL})^2$  と有意に低下した (対応のある t 検定;  $p < 0.001$ )。血清 intact-PTH 濃度は、投与後有意に低下した (対応のある t 検定;  $p = 0.002$ )。投与終了時の平均投与量は 5.04g/日であった。副作用は 16/35 例 (45.7%) に認められ、便秘及び便秘増悪 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)] (以上、 $p < 0.001$ )、レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-Cho) ( $p = 0.038$ ) が有意に低下し、HDL-Cho ( $p = 0.026$ ) が有意に上昇した (対応のある t 検定)。Al-P 及びクロルの上昇、ビタミン D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) 及び E、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。

#### (6) 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)

###### ①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数 1,170 例、有効性解析対象症例数 1,025 例

安全性：安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 29.7% (348 例)、発現件数は 511 件であった。本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの発現率 66.8% (229/343 例) を上回ることはなかった。主な副作用は、器官別大分類別では胃腸障害 27.9% (326 例)、代謝および栄養障害 1.2% (14 例) 等、副作用の種類では便秘 21.9% (256 例)、腹部膨満 8.9% (104 例)、悪心 2.2% (26 例)、腹痛 1.9% (22 例) 等であった。〔VIII-8.副作用〕の項参照]

有効性：主治医が血清リン濃度、血清 Ca 濃度の推移等を勘案し「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分にて評価したところ、「有効」と評価された症例による有効症例率は 86.4% (886 例) であった。

また、本剤投与前及び投与 12 週後の血清リン値ならびに補正 Ca 値が評価可能であった

症例 450 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）」における症例分布を検討したところ、同ガイドラインによる管理目標値（血清リン値 3.5～6.0mg/dL、補正 Ca 値 8.4～10.0mg/dL）内の症例分布は、本剤投与前は 10.0%（45 例）であったのに対し、本剤投与 12 週後には 33.8%（152 例）に増加した。血清リン値のみでは、本剤投与前は 20.9%（94 例）であったのに対し、本剤投与 12 週後には 50.0%（225 例）に増加した。

承認時までの臨床試験成績との比較については、検討可能と考えられた投与終了時血清リン濃度変化量及び投与終了時血清リン濃度について実施し、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%CI	投与終了時の血清リン濃度 (平均値)	95%CI
使用成績調査	1,025 例	-1.01mg/dL	-1.12～-0.91	6.08mg/dL	5.99～6.17
第Ⅲ相一般臨床試験	33 例	-1.52mg/dL	-1.95～-1.08	5.93mg/dL	5.61～6.26
第Ⅲ相比較試験	111 例	-2.33mg/dL	-2.62～-2.05	5.62mg/dL	5.44～5.81
長期投与試験	109 例	-1.20mg/dL	記載なし	5.63mg/dL	5.43～5.82

**特別な背景を有する患者：**

・高齢者（65 歳以上）

高齢者における副作用発現症例率は 29.4%（122/415 例）であり、15 歳以上 65 歳未満（非高齢者）の症例における副作用発現症例率 29.9%（226/755 例）を上回ることはなかった。副作用の内訳を高齢者と非高齢者と比較したところ、特に高齢者に高い発現率を認めた副作用はなかった。

・肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者における副作用発現症例率は 36.4%（39/107 例）であった。肝機能障害のない患者の副作用発現率 29.1%（307/1,054 例）と比べて高かったものの有意差はなかった（P=0.1210；Fisher 検定）。副作用の内訳を比較したところ特に肝機能障害を有する患者に高い発現率を認めた副作用はなかった。

**②特定使用成績調査\*（小児に対する調査）**

\*：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数 25 例、有効性解析対象症例数 14 例

調査結果：安全性解析対象症例における有害事象発現症例数は 7 例、発現件数は 26 件であり、このうち副作用発現症例数は 2 例、発現件数は 3 件であった。発現した副作用は高アルカリホスファターゼ血症、血中乳酸脱水素酵素増加、便秘が各 1 件で、いずれも非重篤であった。〔「Ⅷ-8.副作用」の項参照〕

また、主治医が血清リン濃度、血清 Ca 濃度の推移等を勘案し「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分にて有効性を評価したところ、「有効」12 例、「無効」2 例であった。

**③特定使用成績調査\*（妊産婦に対する調査）**

\*：特別調査として実施

観察期間：妊婦は受胎から出産まで、新生時は出生後 1 ヶ月まで

調査結果：本調査期間中に、妊産婦に本剤を投与した情報は収集されなかった。

**④製造販売後臨床試験\***

\*：市販後臨床試験として麒麟麦酒株式会社（現 協和発酵キリン株式会社）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、本剤投与開始後14週以降の平均値は維持目標上限の6.0mg/dL未満で推移した。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(8.5mg/dL以上10.5mg/dL未満)から大きく逸脱することはなかった。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*1 (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*1 (mg/dL)	9.28±0.71	9.14±0.80	-0.15±0.65	-0.24~-0.05
血清intact-PTH濃度*2 (pg/mL)	191(8~882)	182(5~1190)	9(-547~455)	-
血清whole-PTH濃度*2 (pg/mL)	82(4~510.0)	87(4~571)	11(-263~275)	-

\*1:平均±SD \*2:中央値(最小値~最大値)

**骨代謝におよぼす影響：**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、本剤が消化管内で食物中のリンを吸着して、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。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし

(4) 中毒域  
該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと

米国添付文書(2004年2月版 抜粋・邦訳)

**薬物相互作用**：レナジェルカプセル\*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回毎食時レナジェル6カプセル(1日18カプセル)を2日間投与した結果、レナジェル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回毎食時レナジェル6カプセル(1日18カプセル)を2日間投与した結果、レナジェル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、レナジェル6カプセルを単回投与した結果、レナジェル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、レナジェル6カプセルを単回投与した結果、レナジェル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、レナジェル7カプセルを単回投与した結果、レナジェル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临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、少なくともレナジェル服用の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、レナジェルの処方には注意を払う必要がある。

\*) カプセル製剤：国内未承認

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法  
該当資料なし

(2) 吸収速度定数  
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ  
該当資料なし

(4) 消失速度定数  
該当資料なし

- (5) クリアランス  
該当資料なし
- (6) 分布容積  
該当資料なし
- (7) 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、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、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ものと推察された。

\*) カプセル製剤：国内未承認

### 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性  
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) 排泄部位及び経路

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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

（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。また、本剤販売開始後に、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）が報告されていることから、腸閉塞の悪化及び腸管穿孔発現の防止のために、禁忌に「腸閉塞の患者」を設定した\*）。

〔VIII-8-(1)-1)重大な副作用と初期症状〕の項参照

\*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知 第 1003001 号（2003 年 10 月 3 日付）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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

（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から消化管を物理的に刺激する可能性があり、腸管狭窄のある患者又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。また、本剤販売開始後に、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（死亡症例を含む）が報告されていることから、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\*）。

\*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知 第 1003001 号（2003 年 10 月 3 日付）

(2) 腸管穿孔の集積症例の中で、憩室部位が穿孔していた症例や憩室炎の既往のあ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設定した\*）。

\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004年11月4日付)

- (3) 腸閉塞の集積症例の中で、虫垂炎や大腸癌等の腹部手術歴のあ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、腸管の癒着等が生じ、腸閉塞に至る危険性が高いと考えられることから設定した\*).

\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004年11月4日付)

- (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から消化管を物理的に刺激する可能性があり、痔疾患を合併する患者、消化管潰瘍又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。

〔VIII-8-(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧〕の項参照〕

- (7) 本剤は胆汁酸と結合するためビタミン K 等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(2000年7月版 抜粋・邦訳)

【使用上の注意】

ラット及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

- (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) 本剤販売開始後に、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)が報告されている。高度な便秘、持続する腹痛、嘔吐等の腸管穿孔、腸閉塞を疑わせるような異常が認められた場合には、速やかに本剤を中止し、腹部の診察や画像検査を実施し、適切な処置を行うことが必要である\*、\*\*。

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を促した。

〔VIII-8-(1)-1) 重大な副作用と初期症状〕の項参照〕

\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知 第 1003001 号 (2003 年 10 月 3 日付)  
\*\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004 年 11 月 4 日付)

- (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又は腸切除術の既往、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及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。これらのことから、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碳酸塩減少が 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碳酸濃度が低下し、pH を低下させたものと推察される。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おそ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>

血清クロル濃度 : 4 週間に 1 回  
血清重碳酸濃度 : 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

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

**併用注意 (併用に注意すること)**

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、承認時、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及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及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。イヌにおける薬物相互作用試験及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>15,16)</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、現在までに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かった。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篤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<sup>17)</sup>が報告されたため、シプロフロキサシンの併用注意を設定した（2004 年 11 月）。

米国添付文書(2004 年 2 月版 抜粋・邦訳)

**薬物相互作用:** レナジェルカプセル\*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 回毎食時レナジェル 6 カプセル(1 日 18 カプセル)を 2 日間投与した結果、レナジェル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 回毎食時レナジェル 6 カプセル(1 日 18 カプセル)を 2 日間投与した結果、レナジェル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、レナジェル 6 カプセルを単回投与した結果、レナジェル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、レナジェル 6 カプセルを単回投与した結果、レナジェル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、レナジェル 7 カプセルを単回投与した結果、レナジェル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、少なくともレナジェル服用の 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、レナジェルの処方には注意を払う必要がある。

\*) カプセル製剤：国内未承認

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%未満を示した 31 薬物の吸着率 (*in vitro*)

併用薬物	薬物濃度 <sup>2)</sup> (mg/500 mL)	吸着率 <sup>3)</sup> (%)	
I	isosorbide	20 <5> 2.3 [9.4]	
	d-chlorpheniramine	6 <2> 1.9 [5.8]	
	theophylline	200 <10> 1.5 [4.8]	
	famotidine	40 <10> 1.2 [2.3]	
	allopurinol	200 <100> 1.1 [1.8]	
	zidovudine	200 <100> 0.9 [3.1]	
	diltiazem	200 <30> 0.5	
	triazolam	0.25 <10> 0.5	
	nifedipine	20 <10> 0.5 [0.9]	
	prednisolone	60 <5> 0.2 [2.4]	
	nicardipine	40 <10> -0.4 [-]	
	mexiletine	100 <10> -0.7	
	calcium lactate <sup>1)</sup>	1000 <100> -0.7	
	quinidine	600 <100> -0.8 [-]	
	disopyramide	150 <100> -1.0 [-]	
	nicorandil	5 <10> -1.0	
	propranolol	20 <10> -1.1 [-]	
	estrone	3.75 <0.625> -1.1 [-]	
	estriol	1 <0.1> -1.2 [-]	
	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 <660> -3.4	
	aspirin	1320 <660> -6.0 [-]	
	II	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, 中間及び最小用量) での測定

1) : カルシウムを定量

2) : 臨床用量 / 500 mL (80 mmol/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

【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。  
このため本結果のみからは臨床での使用に際して薬物相互作用が特定できるような見解は得られないことを十分理解のうえ、臨床現場での十分な注意・観察が必要である。

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 つ又はリン酸基を有する 4 薬物におけるリン共存下及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 (*in vitro*)

併用薬物	薬物濃度 <sup>4)</sup> (mg/500 mL)	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/500 mL、臨床用量：臨床における最大、中間及び最小用量  
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

【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。このため本結果のみからは臨床での使用に際して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、臨床現場での十分な注意・観察が必要である。

雄性イヌに各薬物を単独あるいはセベラマー塩酸塩 100mg/kg と同時に単回経口投与した際の各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(μg eq./mL)	AUC <sub>0-48</sub> (μg eq.・h/mL)		
[ <sup>3</sup> H]digoxin (250 μg/dog)	単独投与	3.1 ± 2.2	3.905 ± 3.3847	39.3 ± 15.12		
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.6 ± 2.1 <sup>a</sup>	3.089 ± 2.0827 <sup>a</sup>	37.4 ± 16.88 <sup>a</sup>		
[ <sup>3</sup> H]estrone (100 μg/kg)	単独投与	1.3 ± 1.2	21.681 ± 9.4670	187.4 ± 90.33		
	セベラマー塩酸塩同時投与	5.0 ± 4.2	22.823 ± 14.5855	270.6 ± 144.04		
[ <sup>3</sup> H]propranolol (1 mg/kg)	単独投与	2.8 ± 3.8	1.159 ± 0.1833	20.5 ± 2.19		
	セベラマー塩酸塩同時投与	4.2 ± 2.8 <sup>a</sup>	1.066 ± 0.2779 <sup>a</sup>	21.2 ± 2.01 <sup>a</sup>		
L-[ <sup>125</sup> I]thyroxine (100 μg/dog)	単独投与	7.9 ± 4.1	5.570 ± 1.6367	136.9 ± 28.57		
	セベラマー塩酸塩同時投与	8.6 ± 3.4 <sup>a</sup>	5.154 ± 1.0673 <sup>a</sup>	139.3 ± 24.65 <sup>a</sup>		
[ <sup>3</sup> H]tetracycline (25 mg/kg)	単独投与	1.2 ± 0.5	1.534 ± 0.626	30.8 ± 13.0		
	セベラマー塩酸塩同時投与	1.6 ± 1.1	1.490 ± 0.750	25.7 ± 13.1		
[ <sup>3</sup> H]valproic acid (15 mg/kg)	単独投与	2.0 ± 2.5	27.04 ± 12.48	433.8 ± 64.7		
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.4 ± 3.9	27.62 ± 11.96	429.0 ± 75.6		
[ <sup>3</sup> H]quinidine (15 mg/kg)	単独投与	2.1 ± 0.8	5.135 ± 1.932	56.3 ± 26.1		
	セベラマー塩酸塩同時投与	3.4 ± 2.4	4.552 ± 2.183	53.5 ± 26.2		
[ <sup>3</sup> H]verapamil (10 mg/kg)	単独投与	7.5 ± 7.7	3.979 ± 0.801	161.0 ± 24.9		
	セベラマー塩酸塩同時投与	5.0 ± 3.8	4.060 ± 0.785	164.1 ± 28.7		
1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> (0.1 μg/kg)	単独投与	3.4 ± 2.2 <sup>a</sup>	240.9 ± 125.9 <sup>a</sup>	3289 ± 390 <sup>a</sup>		
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.9 ± 1.2 <sup>c</sup>	180.5 ± 30.9 <sup>c</sup>	3064 ± 396 <sup>b</sup>		
[ <sup>14</sup> C]warfarin (0.5 mg/kg)	単独投与	6.9 ± 3.9	1.938 ± 0.279	45.4 ± 3.9		
	セベラマー塩酸塩同時投与	7.9 ± 5.2 <sup>a</sup>	2.024 ± 0.259 <sup>a</sup>	45.4 ± 3.3 <sup>a</sup>		

平均値±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 及び AUC<sub>0-48</sub> の単位はそれぞれ pg/mL 及び pg・h/mL

## 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 1,307 例中、399 例(30.5%)、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 282 件(21.6%)、腹部膨満 114 件(8.7%)、腹痛 30 件(2.3%)、悪心 27 件(2.1%)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。

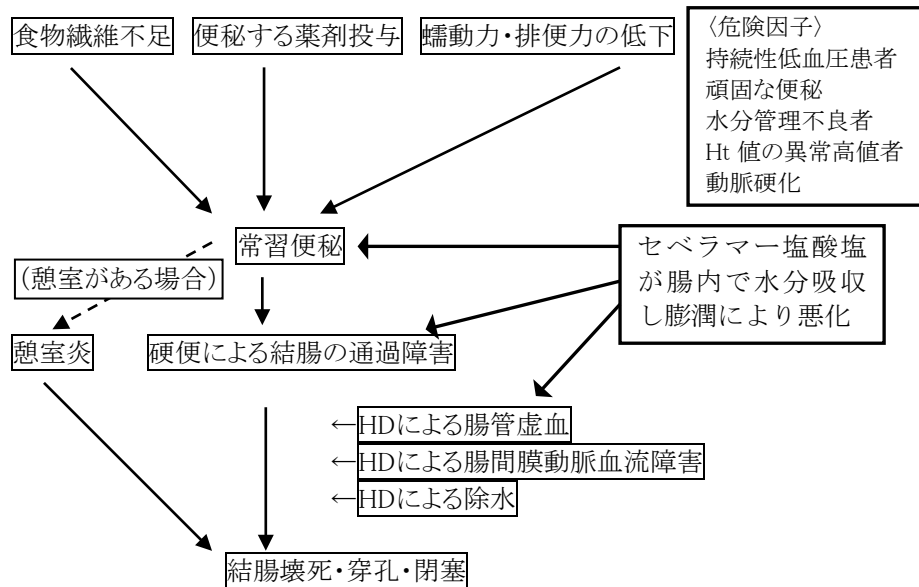
## (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 腸管穿孔(0.1%)、腸閉塞(0.2%)：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(0.4%)、消化管潰瘍(0.2%)：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(25.0%)、腹痛(3.4%)、腹部膨満(9.6%)：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) 本剤販売開始後に、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、「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行った\*、\*\*）。

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える。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させると考えられる。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）。



(参考)「服薬指導 Q&A シリーズ 腎臓病編」p194, 2003 医薬ジャーナル社  
 図 透析患者の虚血性腸炎による穿孔・壊死の原因 (一部改編)

\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知 第 1003001 号 (2003 年 10 月 3 日付)

\*\*\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004 年 11 月 4 日付)

- 2) 本剤との因果関係が疑われる腸管の憩室炎、虚血性腸炎が報告されている。本剤投与によると考えられる便秘の悪化等が原因で、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設定した\*)。

\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004 年 11 月 4 日付)

- 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、下部の消化管の潰瘍 (大腸、直腸) については、便秘や腸管の虚血状態等の透析患者の背景を本剤が悪化させた可能性が否定できない。一方、上部の消化管の潰瘍 (胃、十二指腸) については、非ステロイド性鎮痛剤の併用、胃潰瘍の既往等、他の要因がより疑われていることから、本剤の関与は不明である。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の消化管だけでなく胃粘膜の状態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」として設定した\*)。

\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004 年 11 月 4 日付)

- 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設定した\*)。これらの症例には黄疸の報告はなく、AST(GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP 上昇等が共通所見として認められた。

\*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004 年 11 月 4 日付)

- 5) 発現頻度の最も高い副作用は胃腸障害である。承認時において、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。

(3) 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

	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、おくび、嚥下障害、痔核
肝臓		肝機能異常(ALT(GPT)、 LDH、総胆汁酸の上昇)	
代謝		Al-Pの上昇	血中重炭酸塩減少、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、血中カルシウム減少、 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、血液 pH 低下、 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時迄の国内試験、使用成績調査、特定使用成績調査(小児)及び製造販売後臨床試験

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				累 計	合 計
		使用成績 調査	特定使用成績 調査(小児)	製造販売後 臨床試験 <sup>(注)</sup>			
		2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2006年10月30日			
調査施設数	20	281	8	12	300	316	
調査症例数	343	1170	25	112	1307	1650	
副作用等の発現症例数	229	348	2	49	399	628	
副作用等の発現件数	440	511	3	80	594	1034	
副作用等の発現症例率	66.76%	29.74%	8.00%	43.75%	30.53%	38.06%	
副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)					
感染症および寄生虫症	-	2 (0.17)	-	1 (0.89)	3 (0.23)	3 (0.18)	
胃腸炎	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
腎嚢胞感染	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
血液およびリンパ系障害	2 (0.58)	9 (0.77)	-	-	9 (0.69)	11 (0.67)	
貧血	2 (0.58)	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	5 (0.30)	
鉄欠乏性貧血	-	5 (0.43)	-	-	5 (0.38)	5 (0.30)	
血小板減少症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
内分泌障害	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
続発性副甲状腺機能亢進症	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
代謝および栄養障害	23 (6.71)	14 (1.20)	1 (4.00)	3 (2.68)	18 (1.38)	41 (2.48)	
高アンモニア血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
高カルシウム血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
高クロール血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
高カリウム血症	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
高リン酸血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
ビタミン過剰症	6 (1.75)	-	-	-	-	6 (0.36)	
ビタミン A 過剰症	4 (1.17)	-	-	-	-	4 (0.24)	
低カルシウム血症	-	4 (0.34)	-	1 (0.89)	5 (0.38)	5 (0.30)	

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)	製造販売後 臨床試験 <sup>注)</sup>	累 計		
		2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2006年10月30日			
鉄代謝障害	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
ビタミンE欠乏	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
ビタミンK欠乏	5 (1.46)	-	-	-	-	5 (0.30)	
高アルカリホスファ ターゼ血症	-	-	1 (4.00)	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
食欲減退	8 (2.33)	5 (0.43)	-	2 (1.79)	7 (0.54)	15 (0.91)	
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 (0.09)	-	-	1 (0.08)	2 (0.12)	
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)	
自律神経発作	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
眼障害	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
眼の異常感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
心臓障害	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
不整脈	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
血管障害	1 (0.29)	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	3 (0.18)	
潮紅	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
高血圧	-	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	2 (0.12)	
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
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)	326 (27.86)	1 (4.00)	44 (39.29)	371 (28.39)	576 (34.91)	
腹部不快感	35 (10.20)	6 (0.51)	-	8 (7.14)	14 (1.07)	49 (2.97)	
腹部膨満	46 (13.41)	104 (8.89)	-	9 (8.04)	113 (8.65)	159 (9.64)	
腹痛	10 (2.92)	22 (1.88)	-	1 (0.89)	23 (1.76)	33 (2.00)	
下腹部痛	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
上腹部痛	15 (4.37)	4 (0.34)	-	3 (2.68)	7 (0.54)	22 (1.33)	
異常便	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
裂肛	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
腹水	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
便秘	131 (38.19)	256 (21.88)	1 (4.00)	21 (18.75)	278 (21.27)	409 (24.79)	
下痢	14 (4.08)	11 (0.94)	-	9 (8.04)	20 (1.53)	34 (2.06)	
消化不良	23 (6.71)	2 (0.17)	-	1 (0.89)	3 (0.23)	26 (1.58)	
嚥下障害	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
腸炎	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
おくび	4 (1.17)	-	-	2 (1.79)	2 (0.15)	6 (0.36)	
硬便	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
鼓腸	1 (0.29)	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	2 (0.12)	
胃潰瘍	1 (0.29)	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	4 (0.24)	
胃炎	6 (1.75)	-	-	2 (1.79)	2 (0.15)	8 (0.48)	
吐血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
痔核	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
イレウス	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
過敏性腸症候群	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
大腸穿孔	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
口唇腫脹	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
悪心	26 (7.58)	26 (2.22)	-	1 (0.89)	27 (2.07)	53 (3.21)	
肛門周囲痛	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
直腸炎	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
逆流性食道炎	-	1 (0.09)	-	5 (4.46)	6 (0.46)	6 (0.36)	
舌障害	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
嘔吐	15 (4.37)	8 (0.68)	-	1 (0.89)	9 (0.69)	24 (1.45)	
便量減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
亜イレウス	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
小腸出血	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
心窩部不快感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	

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				累 計	合 計
		使用成績 調査	特定使用成績 調査(小児)	製造販売後 臨床試験 <sup>注)</sup>			
		2003年1月31日 ～	2003年1月31日 ～	2003年1月31日 ～			
		2011年1月30日	2011年1月30日	2006年10月30日			
痔出血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
消化管運動障害	-	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	2 (0.12)	
肝胆道系障害	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
肝機能異常	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
肝障害	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
皮膚および皮下組織障害	5 (1.46)	4 (0.34)	-	-	4 (0.31)	9 (0.55)	
皮下出血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
そう痒症	4 (1.17)	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	7 (0.42)	
紫斑	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
発疹	3 (0.87)	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	4 (0.24)	
筋骨格系および結合組織 障害	3 (0.87)	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	5 (0.30)	
関節痛	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
背部痛	1 (0.29)	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	2 (0.12)	
筋骨格痛	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
弾発指	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
一般・全身障害および投 与部位の状態	2 (0.58)	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	4 (0.24)	
胸部不快感	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
けん怠感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
発熱	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
異物感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
臨床検査	39 (11.37)	10 (0.85)	1 (4.00)	7 (6.25)	18 (1.38)	57 (3.45)	
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・アミノトラ ンスフェラーゼ増加	2 (0.58)	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	3 (0.18)	
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
血中重炭酸塩減少	5 (1.46)	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	7 (0.42)	
血中クロール異常	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
血中コレステロール 減少	1 (0.29)	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	2 (0.12)	
血中銅減少	5 (1.46)	-	-	-	-	5 (0.30)	
血中铁減少	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
血中乳酸脱水素酵素 増加	3 (0.87)	-	1 (4.00)	-	1 (0.08)	4 (0.24)	
血中副甲状腺ホルモ ン増加	3 (0.87)	-	-	-	-	3 (0.18)	
血液 pH 低下	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
血圧上昇	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
血中トリグリセリド 増加	2 (0.58)	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	3 (0.18)	
血中亜鉛減少	5 (1.46)	-	-	-	-	5 (0.30)	
C-反応性蛋白増加	1 (0.29)	-	-	-	-	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)	
高比重リポ蛋白減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
肝機能検査異常	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
低比重リポ蛋白減少	3 (0.87)	-	-	-	-	3 (0.18)	
血小板数減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
PO <sub>2</sub> 上昇	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
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)	
骨密度減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
血中アルカリホスフ	10 (2.92)	3 (0.26)	-	2 (1.79)	5 (0.38)	15 (0.91)	

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			累 計	合 計
		使用成績 調査	特定使用成績 調査(小児)	製造販売後 臨床試験 <sup>注)</sup>		
		2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2006年10月30日		
アターゼ増加 便潜血 便潜血陽性	1 (0.29) - -	- - -	- - -	- - 3 (2.68)	- - 3 (0.23)	1 (0.06) - 3 (0.18)

副作用は MedDRA/J Ver.13.1 を使用して集計した。

注) 中外が収集した症例分

### 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)
血中铁減少		1	(0.5)

副作用名	発現例数	発現件数	発現率 (%)
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 (嚢胞及びポリープを含む)	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)

副作用は MedDRA/J Ver.2.2 を使用して集計した。  
NOS : Not otherwise specified (他に特定されない用語)

#### (5) 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

##### 使用成績調査における患者背景別便秘関連副作用発現症例率

使用成績調査において副作用発現症例率が最も高かった副作用は便秘 21.9% (256/1170 例) であり、次に高かった腹部膨満 8.9% (104/1170 例) の 2 倍以上の発現率であった。また、副作用発現症例中に便秘発現症例が占める割合は 73.6% (256/348 例) であった。臨床において、便秘は腹部膨満を伴うことが多い。これらのことから、便秘発現について背景因子との関連を検討した。

患者背景要因	症例数	便秘関連副作用*発現			(95%信頼区間)	検定結果	
		症例数	件数	症例率			
計	1170	259	260	22.14%	( 19.79 ~ 24.63 )		
性別	男	717	148	149	20.64%	( 17.74 ~ 23.79 )	n.s.
	女	453	111	111	24.50%	( 20.61 ~ 28.73 )	
妊娠	無	453	111	111	24.50%	( 20.61 ~ 28.73 )	
年齢 (歳)	15 ≤ < 65	755	163	163	21.59%	( 18.70 ~ 24.70 )	n.s.
	65 ≤	415	96	97	23.13%	( 19.16 ~ 27.49 )	
年齢 (歳)	< 20	2	1	1	50.00%	( 1.26 ~ 98.74 )	n.s.
	20 ≤ < 30	24	5	5	20.83%	( 7.13 ~ 42.15 )	
	30 ≤ < 40	79	21	21	26.58%	( 17.27 ~ 37.72 )	
	40 ≤ < 50	156	23	23	14.74%	( 9.58 ~ 21.30 )	

患者背景要因	症例数	便秘関連副作用*発現			(95%信頼区間)	検定結果		
		症例数	件数	症例率				
	50≤ <60	340	79	79	23.24%	( 18.85 ~ 28.09 )		
	60≤ <70	313	74	75	23.64%	( 19.04 ~ 28.75 )		
	70≤	256	56	56	21.88%	( 16.97 ~ 27.45 )		
ドライ ウエイト (Kg)	<40	86	21	21	24.42%	( 15.80 ~ 34.87 )	n.s.	
	40≤ <50	314	80	80	25.48%	( 20.75 ~ 30.67 )		
	50≤ <60	414	77	78	18.60%	( 14.97 ~ 22.69 )		
	60≤ <70	235	52	52	22.13%	( 16.99 ~ 27.98 )		
	70≤ <80	72	16	16	22.22%	( 13.27 ~ 33.56 )		
	80≤	33	7	7	21.21%	( 8.98 ~ 38.91 )		
	不明	16	6	6	37.50%	( 15.20 ~ 64.57 )		
入院・ 外来区分	入院	38	4	4	10.53%	( 2.94 ~ 24.80 )	n.s.	
	外来	1086	242	243	22.28%	( 19.84 ~ 24.88 )		
	入院・外来	41	13	13	31.71%	( 18.08 ~ 48.09 )		
	不明	5	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 45.07 )		
原疾患	慢性糸球体 腎炎	575	116	116	20.17%	( 16.97 ~ 23.69 )	χ <sup>2</sup> 検定 P= 0.0143	
	糖尿病性 腎症	322	90	90	27.95%	( 23.12 ~ 33.20 )		
	その他	269	53	54	19.70%	( 15.12 ~ 24.97 )		
	不明	4	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 52.71 )		
使用理由	高リン血症	1156	256	257	22.15%	( 19.78 ~ 24.65 )	n.s.	
	その他	8	3	3	37.50%	( 8.52 ~ 75.51 )		
	不明	6	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 39.30 )		
PTX	無	1095	237	238	21.64%	( 19.24 ~ 24.20 )	n.s.	
	有	54	16	16	29.63%	( 17.98 ~ 43.61 )		
	不明	21	6	6	28.57%	( 11.28 ~ 52.18 )		
PEIT	無	1139	250	251	21.95%	( 19.58 ~ 24.47 )	n.s.	
	有	10	3	3	30.00%	( 6.67 ~ 65.25 )		
	不明	21	6	6	28.57%	( 11.28 ~ 52.18 )		
アレルギー 歴	無	994	210	211	21.13%	( 18.63 ~ 23.80 )	n.s.	
	有	149	39	39	26.17%	( 19.32 ~ 34.00 )		
	不明	27	10	10	37.04%	( 19.40 ~ 57.63 )		
腹部 既往歴	無	375	80	80	21.33%	( 17.29 ~ 25.83 )	n.s.	
	有	460	106	107	23.04%	( 19.27 ~ 27.17 )		
	不明	335	73	73	21.79%	( 17.49 ~ 26.60 )		
	手術 歴	無	884	204	204	23.08%	( 20.34 ~ 26.00 )	n.s.
		有	263	52	53	19.77%	( 15.13 ~ 25.11 )	
		不明	23	3	3	13.04%	( 2.78 ~ 33.59 )	
	内視 鏡・ 画像 診断	異常 所見無	499	107	107	21.44%	( 17.92 ~ 25.31 )	n.s.
		異常 所見有	194	50	50	25.77%	( 19.77 ~ 32.53 )	
		未実施	437	92	93	21.05%	( 17.32 ~ 25.18 )	
		不明	40	10	10	25.00%	( 12.69 ~ 41.20 )	
	上記 以外 の 臨床 症状	無	1039	222	222	21.37%	( 18.91 ~ 23.99 )	n.s.
有		111	32	33	28.83%	( 20.63 ~ 38.20 )		
不明		20	5	5	25.00%	( 8.66 ~ 49.10 )		
腹部以外の	無	686	136	136	19.83%	( 16.90 ~ 23.01 )	Fisher	



患者背景要因	症例数	便秘関連副作用*発現			(95%信頼区間)	検定結果	
		症例数	件数	症例率			
既往歴	有	468	120	121	25.64%	( 21.74 ~ 29.85 )	P= 0.0210
	不明	16	3	3	18.75%	( 4.05 ~ 45.65 )	
合併症 (不明を除く)	無	6	2	2	33.33%	( 4.33 ~ 77.72 )	n.s.
	有	1158	256	257	22.11%	( 19.75 ~ 24.61 )	
心疾患	無	807	163	164	20.20%	( 17.48 ~ 23.14 )	Fisher P= 0.0174
	有	354	94	94	26.55%	( 22.03 ~ 31.48 )	
肝機能障害	無	1054	229	230	21.73%	( 19.27 ~ 24.34 )	n.s.
	有	107	28	28	26.17%	( 18.15 ~ 35.55 )	
便秘	無	645	88	89	13.64%	( 11.09 ~ 16.54 )	Fisher P< 0.0001
	有	519	170	170	32.76%	( 28.73 ~ 36.98 )	
腎性貧血	無	194	45	45	23.20%	( 17.45 ~ 29.78 )	n.s.
	有	970	213	214	21.96%	( 19.39 ~ 24.70 )	
高血圧	無	235	54	54	22.98%	( 17.76 ~ 28.89 )	n.s.
	有	929	204	205	21.96%	( 19.34 ~ 24.76 )	
胃炎	無	726	156	157	21.49%	( 18.55 ~ 24.66 )	n.s.
	有	438	102	102	23.29%	( 19.41 ~ 27.53 )	
続発性副 甲状腺機 能亢進症	無	566	114	114	20.14%	( 16.91 ~ 23.69 )	n.s.
	有	598	144	145	24.08%	( 20.70 ~ 27.71 )	
そう痒症	無	868	203	204	23.39%	( 20.61 ~ 26.35 )	n.s.
	有	296	55	55	18.58%	( 14.32 ~ 23.49 )	
高尿酸血 症	無	926	198	199	21.38%	( 18.78 ~ 24.17 )	n.s.
	有	238	60	60	25.21%	( 19.82 ~ 31.23 )	
不眠症	無	941	207	207	22.00%	( 19.39 ~ 24.78 )	n.s.
	有	223	51	52	22.87%	( 17.53 ~ 28.95 )	
高カリウ ム血症	無	1048	227	227	21.66%	( 19.20 ~ 24.28 )	n.s.
	有	116	31	32	26.72%	( 18.93 ~ 35.74 )	
鉄欠乏性 貧血	無	1070	231	232	21.59%	( 19.16 ~ 24.18 )	n.s.
	有	94	27	27	28.72%	( 19.86 ~ 38.98 )	
胃潰瘍	無	1097	240	241	21.88%	( 19.46 ~ 24.44 )	n.s.
	有	67	18	18	26.87%	( 16.76 ~ 39.10 )	
糖尿病	無	1081	229	230	21.18%	( 18.78 ~ 23.74 )	Fisher P= 0.0057
	有	83	29	29	34.94%	( 24.80 ~ 46.19 )	
高脂血症	無	1090	239	240	21.93%	( 19.50 ~ 24.50 )	n.s.
	有	74	19	19	25.68%	( 16.22 ~ 37.16 )	
骨粗鬆症	無	1109	250	251	22.54%	( 20.11 ~ 25.12 )	n.s.
	有	55	8	8	14.55%	( 6.50 ~ 26.66 )	
低カルシ ウム血症	無	1099	246	247	22.38%	( 19.95 ~ 24.97 )	n.s.
	有	65	12	12	18.46%	( 9.92 ~ 30.03 )	
閉塞性動 脈硬化症	無	1103	246	247	22.30%	( 19.88 ~ 24.88 )	n.s.
	有	61	12	12	19.67%	( 10.60 ~ 31.84 )	
甲状腺機 能低下症	無	1123	247	248	21.99%	( 19.60 ~ 24.53 )	n.s.
	有	41	11	11	26.83%	( 14.22 ~ 42.94 )	
逆流性食 道炎	無	1123	245	246	21.82%	( 19.43 ~ 24.35 )	n.s.
	有	41	13	13	31.71%	( 18.08 ~ 48.09 )	
その他	無	8	3	3	37.50%	( 8.52 ~ 75.51 )	n.s.
	有	1156	255	256	22.06%	( 19.70 ~ 24.56 )	
透析歴(年)	<0.5	165	46	46	27.88%	( 21.19 ~ 35.38 )	n.s.

患者背景要因	症例数	便秘関連副作用*発現			(95%信頼区間)	検定結果		
		症例数	件数	症例率				
	0.5 ≤ < 1	90	25	26	27.78%	( 18.85 ~ 38.22 )		
	1 ≤ < 3	249	48	48	19.28%	( 14.57 ~ 24.73 )		
	3 ≤ < 5	155	30	30	19.35%	( 13.46 ~ 26.46 )		
	5 ≤ < 10	261	58	58	22.22%	( 17.33 ~ 27.76 )		
	10 ≤ < 20	188	40	40	21.28%	( 15.66 ~ 27.83 )		
	20 ≤	55	12	12	21.82%	( 11.81 ~ 35.01 )		
	不明	7	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 34.82 )		
透析療法	HD	1083	242	243	22.35%	( 19.90 ~ 24.95 )	n.s.	
	HDF	52	12	12	23.08%	( 12.53 ~ 36.84 )		
	CAPD	31	5	5	16.13%	( 5.45 ~ 33.73 )		
	その他	2	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 77.64 )		
	不明	2	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 77.64 )		
	CAPD歴	無	1081	244	245	22.57%	( 20.11 ~ 25.18 )	n.s.
有		57	10	10	17.54%	( 8.75 ~ 29.91 )		
不明		32	5	5	15.63%	( 5.28 ~ 32.79 )		
透析液Ca濃度 (mEq/L)	< 2.5	0	0	0	-	( ~ )	n.s.	
	2.5 ≤ < 3.0	523	118	119	22.56%	( 19.05 ~ 26.39 )		
	3.0 ≤ < 3.5	590	130	130	22.03%	( 18.75 ~ 25.60 )		
	3.5 ≤	11	1	1	9.09%	( 0.23 ~ 41.28 )		
	不明	46	10	10	21.74%	( 10.95 ~ 36.36 )		
併用療法 (輸血、手術、麻痺、その他)	無	1126	251	252	22.29%	( 19.89 ~ 24.84 )	n.s.	
	有	39	8	8	20.51%	( 9.30 ~ 36.46 )		
	不明	5	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 45.07 )		
前治療薬	無	29	1	1	3.45%	( 0.09 ~ 17.76 )	Fisher P= 0.0110	
	有	1141	258	259	22.61%	( 20.21 ~ 25.15 )		
	リン吸着剤	無	324	66	66	20.37%	( 16.12 ~ 25.17 )	n.s.
		有	846	193	194	22.81%	( 20.03 ~ 25.79 )	
	炭酸Ca製剤	無	332	69	69	20.78%	( 16.55 ~ 25.55 )	n.s.
		有	838	190	191	22.67%	( 19.88 ~ 25.66 )	
	便秘薬	無	745	136	137	18.26%	( 15.54 ~ 21.22 )	Fisher P< 0.0001
		有	425	123	123	28.94%	( 24.67 ~ 33.51 )	
ビタミンD製剤	無	585	117	117	20.00%	( 16.83 ~ 23.47 )	n.s.	
	有	585	142	143	24.27%	( 20.85 ~ 27.96 )		
併用薬	無	12	1	1	8.33%	( 0.21 ~ 38.48 )	n.s.	
	有	1158	258	259	22.28%	( 19.91 ~ 24.79 )		
	リン吸着剤	無	458	109	109	23.80%	( 19.97 ~ 27.97 )	n.s.
		有	712	150	151	21.07%	( 18.13 ~ 24.25 )	
	炭酸Ca製剤	無	468	114	114	24.36%	( 20.54 ~ 28.51 )	n.s.
		有	702	145	146	20.66%	( 17.72 ~ 23.84 )	
	便秘薬	無	696	120	121	17.24%	( 14.51 ~ 20.26 )	Fisher P< 0.0001
		有	474	139	139	29.32%	( 25.26 ~ 33.65 )	
ビタミンD製剤	無	535	104	104	19.44%	( 16.17 ~ 23.05 )	Fisher P= 0.0477	
	有	635	155	156	24.41%	( 21.12 ~ 27.94 )		
初回1日投与量 (g)	< 0.75	38	5	5	13.16%	( 4.41 ~ 28.09 )	n.s.	
	0.75 ≤ < 1.5	376	78	78	20.74%	( 16.76 ~ 25.20 )		
	1.5 ≤ < 3.0	569	123	124	21.62%	( 18.30 ~ 25.23 )		
	3.0 ≤ < 4.5	151	40	40	26.49%	( 19.65 ~ 34.28 )		

患者背景要因	症例数	便秘関連副作用*発現			(95%信頼区間)	検定結果	
		症例数	件数	症例率			
	4.5 ≤ <6.0	16	6	6	37.50%	( 15.20 ~ 64.57 )	
	6.0 ≤ <7.5	19	7	7	36.84%	( 16.29 ~ 61.64 )	
	7.5 ≤ <9.0	1	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 95.00 )	
	9.0 ≤	0	0	0	-	( ~ )	
平均 1 日 投与量 (g)	<0.75	33	7	7	21.21%	( 8.98 ~ 38.91 )	n.s.
	0.75 ≤ <1.5	347	66	66	19.02%	( 15.03 ~ 23.55 )	
	1.5 ≤ <3.0	565	126	127	22.30%	( 18.93 ~ 25.96 )	
	3.0 ≤ <4.5	171	48	48	28.07%	( 21.48 ~ 35.44 )	
	4.5 ≤ <6.0	27	6	6	22.22%	( 8.62 ~ 42.26 )	
	6.0 ≤ <7.5	17	6	6	35.29%	( 14.21 ~ 61.67 )	
	7.5 ≤ <9.0	1	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 95.00 )	
	9.0 ≤	0	0	0	-	( ~ )	
	不明	9	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 28.31 )	
使用期間 (週)	<2	26	13	13	50.00%	( 29.93 ~ 70.07 )	χ <sup>2</sup> 検定 P< 0.0001
	2 ≤ <4	36	19	19	52.78%	( 35.49 ~ 69.59 )	
	4 ≤ <8	54	23	23	42.59%	( 29.23 ~ 56.79 )	
	8 ≤ <12	44	13	13	29.55%	( 16.76 ~ 45.20 )	
	12 ≤	1001	191	192	19.08%	( 16.69 ~ 21.65 )	
	不明	9	0	0	0.00%	( 0.00 ~ 28.31 )	
使用期間 (週) (累積)	<2	1161	113		9.73%		
	2 ≤ <4	1135	52		4.58%		
	4 ≤ <8	1099	56		5.10%		
	8 ≤ <12	1045	27		2.58%		
	12 ≤	1001	11		1.10%		
	不明	9	0		0.00%		
投与前 intact-PTH (pg/mL)	<150	379	84	85	22.16%	( 18.08 ~ 26.69 )	n.s.
	150 ≤ <300	240	60	60	25.00%	( 19.65 ~ 30.98 )	
	300 ≤ <500	127	29	29	22.83%	( 15.86 ~ 31.12 )	
	500 ≤ <1000	63	11	11	17.46%	( 9.05 ~ 29.10 )	
	1000 ≤	14	2	2	14.29%	( 1.78 ~ 42.81 )	
	不明	347	73	73	21.04%	( 16.87 ~ 25.71 )	
投与前 血清 Ca 値 (mg/dL)	<8.0	98	22	22	22.45%	( 14.64 ~ 31.99 )	n.s.
	8.0 ≤ <9.0	331	69	69	20.85%	( 16.60 ~ 25.63 )	
	9.0 ≤ <10.0	371	92	93	24.80%	( 20.49 ~ 29.52 )	
	10.0 ≤ <11.0	237	48	48	20.25%	( 15.33 ~ 25.94 )	
	11.0 ≤	88	19	19	21.59%	( 13.53 ~ 31.65 )	
	不明	45	9	9	20.00%	( 9.58 ~ 34.60 )	
投与前 血清 P 値 (mg/dL)	<4	23	3	3	13.04%	( 2.78 ~ 33.59 )	n.s.
	4 ≤ <6	196	42	42	21.43%	( 15.90 ~ 27.84 )	
	6 ≤ <8	647	154	154	23.80%	( 20.57 ~ 27.28 )	
	8 ≤ <10	214	42	43	19.63%	( 14.53 ~ 25.59 )	
	10 ≤	44	9	9	20.45%	( 9.80 ~ 35.30 )	
	不明	46	9	9	19.57%	( 9.36 ~ 33.91 )	
投与前 Ca×P 値	<55	231	52	52	22.51%	( 17.29 ~ 28.45 )	n.s.
	55 ≤ <60	151	33	33	21.85%	( 15.55 ~ 29.30 )	
	60 ≤ <70	357	82	82	22.97%	( 18.71 ~ 27.69 )	
	70 ≤ <80	212	48	49	22.64%	( 17.19 ~ 28.87 )	

患者背景要因	症例数	便秘関連副作用*発現			(95%信頼区間)	検定結果	
		症例数	件数	症例率			
80 ≤ < 90	101	21	21	20.79%	( 13.36 ~ 30.01 )		
90 ≤	71	14	14	19.72%	( 11.22 ~ 30.86 )		
不明	47	9	9	19.15%	( 9.15 ~ 33.26 )		
投与前 Cl 値 (mEq/L)	≤100	320	64	64	20.00%	( 15.76 ~ 24.81 )	n.s.
	100 < ≤105	527	128	128	24.29%	( 20.69 ~ 28.18 )	
	105 < ≤110	208	41	42	19.71%	( 14.53 ~ 25.78 )	
	110 <	14	5	5	35.71%	( 12.76 ~ 64.86 )	
	不明	101	21	21	20.79%	( 13.36 ~ 30.01 )	
投与前 補正 Ca 値 (mg/dL)	< 8.0	36	7	7	19.44%	( 8.19 ~ 36.02 )	n.s.
	8.0 ≤ < 9.0	189	43	43	22.75%	( 16.98 ~ 29.40 )	
	9.0 ≤ < 10.0	337	78	79	23.15%	( 18.75 ~ 28.02 )	
	10.0 ≤ < 11.0	223	50	50	22.42%	( 17.12 ~ 28.47 )	
	11.0 ≤	107	24	24	22.43%	( 14.93 ~ 31.51 )	
	不明	278	57	57	20.50%	( 15.91 ~ 25.73 )	

\*：硬便、便量減少を含む

#### (6) 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

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

- (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、粉砕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、服用の際は口の中に長く留めたり噛み砕いたり、粉砕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。飲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、その吸収量は腸管内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 ヶ月間混餌投与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 3.0 g/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 ヶ月間混餌投与がん原性試験では、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 ヶ月間がん原性試験においては 3.0 g/kg/日で膀胱における移行上皮乳頭腫及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（カルシウム及びリン排泄量及び pH）の変化、特に尿酸カルシウム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>19,20</sup>ことから本動物種に特異的に発現したものと考えられる。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 ヶ月間がん原性試験では本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. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

マウスへの経口投与は、一般症状及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、正常体温及び麻酔作用に影響を与えず、抗痙攣作用及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及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 及び BaCl<sub>2</sub> 収縮ならびにラット胃底条片の 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及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) 水及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 及び尿浸透圧の上昇、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、カルシウム及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、塩素及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。尿量及び尿 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、塩素及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及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) 及び 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、塩素及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 濃度及び血清中 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、尿中塩素及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に影響を与えなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

ラット及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 及び 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、血清中及び尿中無機リンの減少、血清中及び尿中カルシウム及び塩素の増加、トリグリセリドの減少、プロトロンビン時間及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、総蛋白質及びビタミン 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、尿中カルシウム及び塩素の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、総蛋白質及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/日で、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及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 ヶ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及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及び血清カルシウム・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 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、尿中カルシウムの増加、血中及び尿中塩素の増加、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 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、1 ヶ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及び葉酸の減少が認められた。両試験とも 1 ヶ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ヵ月及び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、及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ヵ月 休薬期間:1ヵ月	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ヵ月 休薬期間:1ヵ月	0.2、0.6 2.0 (g/kg/日)	
	ラット 雌雄	混餌経口:6ヵ月	0.12、0.6 3.0 (g/kg/日)	0.12g/kg/日
	イヌ 雌雄	強制経口:12ヵ月 休薬期間:1ヵ月	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ヵ月	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ヵ月 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、血清カルシウム・リン積の上昇に伴って腺胃粘膜に特異的に石灰沈着が発現。本病変は休薬3及び7日が最も顕著で、休薬により回復傾向あり。
		混餌経口、1ヵ月 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、ラット及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

#### 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 ( $\mu$ g/plate)	陰性
	大腸菌	代謝活性化法		
染色体異常試験	CHO-K <sub>1</sub> *)	直接法	50~2500 ( $\mu$ g/mL)	弱陽性**)
		代謝活性化法	150~5000 ( $\mu$ g/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化培養細胞 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及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、無機リン排泄量及び 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*)

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

## 3) 依存性

一般薬理試験及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、ラット及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. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：レナジェル錠 250mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分：セベラマー塩酸塩 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存（開封後は湿気を避けて保存すること）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### （2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照  
患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

#### （3）調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

100錠（PTP10錠×10）、1000錠（PTP10錠×100）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン及びアルミ箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：フォスブロック錠 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、他

### 9. 国際誕生年月日

1998年10月31日（米国）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2003年1月31日

承認番号：21500AMZ00032

11. 薬価基準収載年月日  
2003年4月1日
  
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない
  
13. 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  
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の再審査結果を得た。
  
14. 再審査期間  
2003年1月31日～2011年1月30日（終了）
  
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報  
本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
  
16. 各種コード  
HOT（9桁）コード：115162601  
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：2190025F1036  
レセプト電算コード：610470004
  
17. 保険給付上の注意  
該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 鈴木正司, 他 : 腎と透析 55(2) : 383 (2003)
- 2) 平松信, 他 : 腎と透析 55(4) : 653(2003)
- 3) 大森浩之, 他 : 腎と透析 55(3) : 513 (2003)
- 4) 三輪谷博史, 他 : 臨床医薬 19(6) : 547 (2003)
- 5) 三輪谷博史, 他 : 臨床医薬 19(6) : 557 (2003)
- 6) 栗原恰, 他 : 腎と透析 55(1) : 221 (2003)
- 7) 永野伸郎, 他 : 透析会誌 36(1) : 47 (2003)
- 8) 社内資料 : アデニン誘発腎不全ラットにおける薬理作用
- 9) Nagano,N.,et al. : Nephron 89 : 321 (2001)
- 10) Nagano,N.,et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 18 (Suppl.3) : 81 (2003)
- 11) Nagano,N.,et al. : Nephrol.Dial.Transplant. 16 : 1870 (2001)
- 12) Katsumata,K.,et al. : Kidney International 64(2) : 441 (2003)
- 13) 草野健一郎, 他 : 薬理と治療 31(3) : 203 (2003)
- 14) Plone,M.,et al. : Clin.Pharmacokinet. 41(7) : 517 (2002)
- 15) Burke,S., et al. : J. Clin. Pharmacol. 41 : 199 (2001)
- 16) Burke,S., et al. : J. Clin. Pharmacol. 41 : 193 (2001)
- 17) Kays,M.B., et al.: Am. J. Kidney Dis. 42 : 1253 (2003)
- 18) Pruchnicki,M.C.,et al. : J. Clin. Pharmacol. 42 (10) : 1171 (2002)
- 19) Clayson ,D.B., : J. Natl. Cancer Inst. 52(6) : 1685 (1974)
- 20) Akaza,H., et al. : J. Urol. 131(1) : 152 (1984)
- 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,RH., : Toxcol. Pathol. 22(2) : 179 (1994)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

中外製薬が 2015 年 12 月時点で把握している状況（発売年月）は以下のとおり

発売名	Renagel Tablet 800mg	Renagel Tablet 400mg
剤形・含有量	錠剤 800 mg	錠剤 400 mg
韓国	2002 年10 月	2002 年 10 月
香港	2003 年 8 月	2003 年 8 月
台湾	2005 年 7 月	—

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

