

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

慢性腎不全用剤

# クレメジン<sup>®</sup>速崩錠 500mg

## KREMEZIN<sup>®</sup> Tablets 500mg

剤形	クレメジン速崩錠 500mg：錠剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中に、クレメジン原体（石油系炭化水素由来の球形微粒多孔質炭素を高温にて酸化及び還元処理して得た球形吸着炭）を500mg含有
一般名	和名：なし 洋名：なし
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：2017年8月15日 薬価基準収載年月日：2017年12月8日 発売年月日：2017年12月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：田辺三菱製薬株式会社 製造販売元：株式会社クレハ
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本IFは2018年7月改訂（第3版）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。

# 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

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.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-IF を掲載する医薬品情報提供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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

### [IF 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。
- ②IF 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「IF 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。

### [IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

#### [IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF 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、IF 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、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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があり、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

IF 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。IF 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、IF 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

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	17
II. 名称に関する項目	8	VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 販売名	8	1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 一般名	8	2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 構造式又は示性式	8	3. 吸収	25
4. 分子式及び分子量	8	4. 分布	25
5. 化学名（命名法）	8	5. 代謝	26
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	8	6. 排泄	27
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	27
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	27
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	28
3. 有効成分の確認試験法	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	28
4. 有効成分の定量法	10	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
IV. 製剤に関する項目	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
1. 剤形	11	5. 慎重投与内容とその理由	28
2. 製剤の組成	11	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	11	7. 相互作用	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	12	8. 副作用	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	9. 高齢者への投与	31
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	31
7. 溶出性	12	11. 小児等への投与	31
8. 生物学的試験法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	13. 過量投与	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	32
11. 力価	13	15. その他の注意	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	IX. 非臨床試験に関する項目	33
14. その他	13	1. 薬理試験	33
V. 治療に関する項目	14	2. 毒性試験	33
1. 効能又は効果	14		
2. 用法及び用量	14		
3. 臨床成績	14		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	35
1. 規制区分.....	35
2. 有効期間又は使用期限.....	35
3. 貯法・保存条件.....	35
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	35
5. 承認条件等.....	35
6. 包装.....	35
7. 容器の材質.....	35
8. 同一成分・同効薬.....	35
9. 国際誕生年月日.....	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	36
11. 薬価基準収載年月日.....	36
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.....	36
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	36
14. 再審査期間.....	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	36
16. 各種コード.....	36
17. 保険給付上の注意.....	36
<b>X I. 文献</b> .....	37
1. 引用文献.....	37
2. その他の参考文献.....	38
<b>X II. 参考資料</b> .....	39
1. 主な外国での発売状況.....	39
2. 海外における臨床支援情報.....	40
<b>X III. 備考</b> .....	41
その他の関連資料.....	41

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

球形吸着炭クレメジン（以下、クレメジン）は、呉羽化学工業株式会社（現 株式会社クレハ）により開発された慢性腎不全用剤で、高純度の多孔質炭素からなる球形微粒状の経口吸着薬である。

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease : CKD）は、病態が進行し末期の腎不全になると、腎本来の機能が障害されることによって身体の恒常性が保てなくなり、乏尿又は多尿などの尿量異常、吐き気や食欲不振などの胃腸症状、咳や息苦しさなどの呼吸器症状、動悸、めまい、皮膚のかゆみといった自覚的尿毒症症状が現れる。

尿毒症症状は、腎機能の低下に伴い体内に蓄積された尿毒症毒素がその原因の一つとして考えられ、主に 1970 年代から粉末チャコールなどの炭素系吸着剤により尿毒症毒素を除去する試みがなされるようになった。

呉羽化学工業株式会社は、炭素系吸着剤が体内吸収されずに消化管内に存在する尿毒症毒素を吸着して便とともに排泄されるというメカニズムに着目し、1975 年より医療用途に適した経口吸着剤の開発を始めた。開発に当たっては、

- 1) 従来の炭素系吸着剤で問題となった服用の困難さや便秘を軽減する
- 2) 生体内毒素の成分と考えられ、従来の炭素系吸着剤では吸着されにくいイオン性有機物に対する吸着力を高める
- 3) 従来の炭素系吸着剤で吸着されやすい消化酵素に対する吸着力を低下させる

ことを目的として、原料・製造方法を含めて検討を重ねた。その結果開発された「クレメジン®カプセル 200」は、進行性慢性腎不全患者の尿毒症症状の改善及び透析導入遅延効果が認められ、1991 年 10 月に承認を取得し、1991 年 12 月に販売を開始した。製造販売後、1,865 例の使用成績調査結果をもって再審査を申請し、臨床的有用性が再確認された（再審査終了：1998 年 3 月）。

その後、剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）として「クレメジン®細粒」を承認申請し、2000 年 2 月に承認された。

なお、医療事故防止対策として、「クレメジン®カプセル 200」から「クレメジン®カプセル 200mg」、「クレメジン®細粒」から「クレメジン®細粒分包 2g」への販売名変更を申請し、2009 年 6 月に承認されている。

さらに、服薬ボリュームを大きくすることなく、少量の水で速やかに崩壊し口腔内での拡散を抑える錠剤を開発し、剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）として「クレメジン®速崩錠 500mg」（以下、本剤）を承認申請し、2017 年 8 月に承認されている。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 慢性腎不全保存期における尿毒症症状の改善や、透析導入に至るまでの期間を延長する世界で初めての慢性腎不全用剤である。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」を参照）
- (2) 内服により慢性腎不全における尿毒症毒素を消化管内で吸着し、生体内に吸収されずに便とともに排泄される。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」を参照）
- (3) カプセル、細粒、錠剤の 3 種類の剤形があり、患者の服用しやすい剤形を選択できる。

- (4) クレメジンにおける副作用として（クレメジンカプセル剤での臨床成績より），主に便秘，食欲不振，悪心・嘔吐，腹部膨満感等の消化器症状が報告された。[再審査終了時]（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」を参照）  
重大な副作用は認められていない。

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名 :

クレメジン<sup>®</sup>速崩錠 500mg

(2) 洋名 :

KREMEZIN<sup>®</sup> Tablets 500mg

(3) 名称の由来 :

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

なし

(2) 洋名 (命名法) :

なし

(3) ステム :

なし

### 3. 構造式又は示性式

少量の酸素を含有し、炭素微結晶子がランダムに配置された難黒鉛化炭素構造

### 4. 分子式及び分子量

主たる構成成分 C

### 5. 化学名 (命名法)

炭素

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

AST-120

### 7. CAS 登録番号

90597-58-3

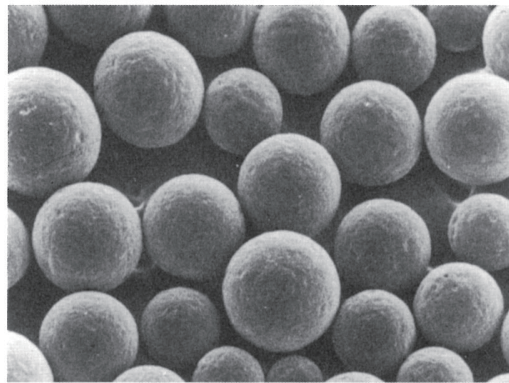


Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

- ・ クレメジン原体は石油系炭化水素由来の球形微粒多孔質炭素を高温にて酸化及び還元処理して得た球形吸着炭である。
- ・ 直径約 0.2～0.4mm の黒色球形の粒子で， においはない。



クレメジン原体

0.5mm

(2) 溶解性：

クレメジン原体は，以下の溶媒にほとんど溶けない。

クレメジン原体の溶解性

溶媒	クレメジン原体 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性
水	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール(95)	10,000 以上	ほとんど溶けない
エーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
アセトン	10,000 以上	ほとんど溶けない
ベンゼン	10,000 以上	ほとんど溶けない

(測定温度 24℃)

(3) 吸湿性：

クレメジン原体は吸湿性を示すが，潮解性はない。

クレメジン原体の各相対湿度保存条件における質量増加率 (%) <sup>1)</sup>

保存条件	経過時間 (時間)				
	3	10	24	48	72
63%RH	3.4	4.6	5.4	6.2	6.9
75%RH	10.5	20.3	29.5	34.7	34.1
96%RH	20.3	58.1	62.8	62.8	62.9

(保存温度 25℃)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

クレメジン原体は 400℃付近から徐々に減量を開始し，500℃付近から急激な発熱，減量を伴い燃焼する。

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当しない

(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<sup>2)</sup>

		保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験		25℃ 60%RH	アルミラミネートポリエチレン袋	36 ヶ月	変化なし	
加速試験		40℃ 75%RH	アルミラミネートポリエチレン袋	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	ガラス製シャーレ (密閉)	3 ヶ月	1 ヶ月で吸着試験が規格外 (1 週間, 2 週間では変化なし)	
			アルミラミネートポリエチレン袋		変化なし	
	湿度	25℃	60%RH	ガラス製シャーレ (開放, 遮光)	28 日	3 日で乾燥減量及び吸着試験が規格外 (3 時間, 1 日では変化なし)
				アルミラミネートポリエチレン袋		変化なし
		75%RH	ガラス製シャーレ (開放, 遮光)	24 時間で乾燥減量及び吸着試験が規格外 (3 時間では変化なし)		
			アルミラミネートポリエチレン袋	変化なし		
	光	120 万 lux・hr 以上 (200W・h/m <sup>2</sup> 以上)	ガラス製シャーレ (開放)	10 日	変化なし	
			ガラス製シャーレ (遮光)		変化なし	

試験項目：乾燥減量 吸着試験等

#### 3. 有効成分の確認試験法

クレメジン原体 0.5g を試験管に入れ，送風しながら直火で加熱するとき，火炎を生じないで燃焼し，発生するガスを水酸化カルシウム試液中に通じるとき，白濁を生じる。




#### 4. 有効成分の定量法

元素分析法

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

販売名	クレメジン速崩錠 500mg		
区別	素錠		
性状・剤形	黒色の錠剤		
外形	表面	裏面	側面
			
規格	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	15	7.4	540
識別コード	KRH103 (SP 包装に表示)		

## (2) 製剤の物性 :

- 1) 崩壊試験 : 日局一般試験法 崩壊試験法により試験をするとき, 60 秒以内に崩壊する。
- 2) 製剤均一性試験 : 日局一般試験法 製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験に適合する。

## (3) 識別コード :

上記 (1) 項参照

## (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 :

販売名	クレメジン速崩錠 500mg
有効成分	1 錠中に, クレメジン原体 (石油系炭化水素由来の球形微粒多孔質炭素を高温にて酸化及び還元処理して得た球形吸着炭) を 500mg 含有

## (2) 添加物 :

プルラン, ラウリル硫酸ナトリウムを含有

## (3) その他 :

該当資料なし

## 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>3)</sup>

SP 包装製品を用いた長期保存試験（25℃，相対湿度 60%，24 ヶ月）及び加速試験（40℃，相対湿度 75%，6 ヶ月）の結果，クレメジン速崩錠 500mg は通常の市場流通下において 36 ヶ月間安定であることが推測された。

		保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験		25℃ 60%RH	SP 包装	24 ヶ月	変化なし	
加速試験		40℃ 75%RH	SP 包装	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	無包装 ガラス製シャーレ（密閉）	3 ヶ月	変化なし	
	湿度	25℃	60%RH	無包装 ガラス製シャーレ（開放，遮光）	7 日	1 日で乾燥減量規格外
			75%RH	無包装 ガラス製シャーレ（開放，遮光）	7 日	3 時間で乾燥減量規格外
	光	120 万 lux・hr 以上 (200W・ h/m <sup>2</sup> 以上)	無包装 ガラス製シャーレ（開放）	14 日	変化なし	

試験項目：崩壊試験 乾燥減量 吸着試験等

##### 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）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照

##### 2. 重要な基本的注意

(5) 他剤を併用する場合，本剤は吸着剤であることを考慮し，本剤との同時服用は避けること。

##### 7. 溶出性

該当しない

##### 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

次項の定量法で得た残留物を取り出し，有効成分の確認試験を行う。（「Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法」参照）

10. 製剤中の有効成分の定量法

本剤 20 個を水に懸濁しふるいでろ過し、ふるい上の残留物を乾燥する。乾燥した残留物の質量を精密に量り、クレメジン原体の含量を求める。

クレメジン原体の含量は本剤の表示量の 90.0～110.0%である。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

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

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記の疾患における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延  
慢性腎不全（進行性）

### 2. 用法及び用量

通常、成人にクレメジン原体として1日6gを3回に分割し、経口投与する。

### 3. 臨床成績

カプセル剤の臨床成績を以下に示す。

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当資料なし

#### (2) 臨床効果：

##### 1) 一般臨床試験<sup>4)</sup>

カプセル剤の一般臨床試験は、保存療法期の慢性腎不全患者 566 例を対象として、クレメジンの投与を1日3～6g（分3）より開始し、主治医の判断により増減して実施された。その結果、透析導入時期はクレメジン投与で非投与群に比し延長されることが認められた。投与量6g/日における腎不全進行速度・自覚症状などに対する主治医判定は、有効以上55%（50/91）、やや有効以上85%（77/91）であった。

4) 越川昭三 他：腎と透析 1987；23（2）：373-381

より一部改変

##### 2) 二重盲検比較試験<sup>5)</sup>

カプセル剤の二重盲検比較試験は、プラセボを対照薬として、進行性の慢性腎不全患者 244 例（クレメジン群 124 例、プラセボ群 120 例）を対象とし、1日6g（分3）、24週間の投与で実施された。その結果、クレメジン群では血清クレアチニン値（以下、S-Cr）の逆数～時間プロットの傾斜（S-Cr 逆数傾斜\*）が試験後に有意に緩やかになり（下表）、また尿毒症症状は投与2週後よりクレメジン群がプラセボ群に比し優れた改善を示した。クレメジン群の全般改善度は改善以上45%（55/122）、やや改善以上71%（87/122）であり、プラセボ群の22%（26/119）、33%（39/119）に比べ有意に優れていた。

S-Cr 逆数傾斜の試験開始前後の比較

	症例数	S-Cr 逆数傾斜（10 <sup>-5</sup> dL/mg・週）		W 検定
		前	後	
クレメジン群	119	-329±245	-222±378	P < 0.001
プラセボ群	118	-293±184	-274±279	N.S.

(Mean±SD)

W検定：Wilcoxon matched pairs signed-ranks test

#### \*S-Cr 逆数傾斜<sup>6)</sup>

S-Cr の逆数の時間変化は、慢性腎不全進行の指標として用いられる。指数関数的に上昇する S-Cr の推移を見るとき、S-Cr の逆数を時間に対してプロットすると直線関係が得られることから、その傾斜がネフロン崩壊、つまり腎不全の進行速度の目安となることが知られている。従ってこの値（傾斜の傾き値）が負で大きい場合には腎不全の進行が速く、小さい場合は腎不全の進行は遅いことになる。

5) 小出桂三 他：臨床評価 1987；15（3）：527-564

6) Mitch WE, et al.：Lancet 1976；2（7999）：1326-1328

(3) 臨床薬理試験：

- 1) 健康成人男子 9 名に対してカプセル剤 1g～4g を単回投与した結果、副作用及び、異常所見は認められなかった。また健康成人男子 5 名に対して 2g を 1 日 3 回 14 日間投与した結果も単回投与と同様の結果であった<sup>7)</sup>。
- 2) 慢性腎不全患者 7 例を対象にカプセル剤 1g を 1 日 3 回 12 週間連続投与した結果、副作用は認められず、S-Cr の上昇を緩やかにすることが示唆された<sup>8)</sup>。

注) クレメジン速崩錠 500mg の承認された用法・用量は、通常、成人にクレメジン原体として 1 日 6g を 3 回に分割し、経口投与する。

7) 社内資料：健康成人を対象とした安全性試験

8) 社内資料：慢性腎不全患者を対象とした安全性試験

(4) 探索的試験：

1) 慢性腎不全患者における用量反応探索試験

慢性腎不全患者 40 例（開始時 S-Cr 3.0～13.2mg/dL）を対象として、カプセル剤 1 日 3g（分 3）より開始し、適宜増減することとして実施された。その結果、投与量は 4.2～6.6g/日の症例が多く、クレメジン投与症例では同一施設でのクレメジン非投与症例に比較して、透析導入までの期間が延長できる可能性が示された。

<参考><sup>9)</sup>

9) 小出桂三：Medicina 1982；19（9）：1594-1597

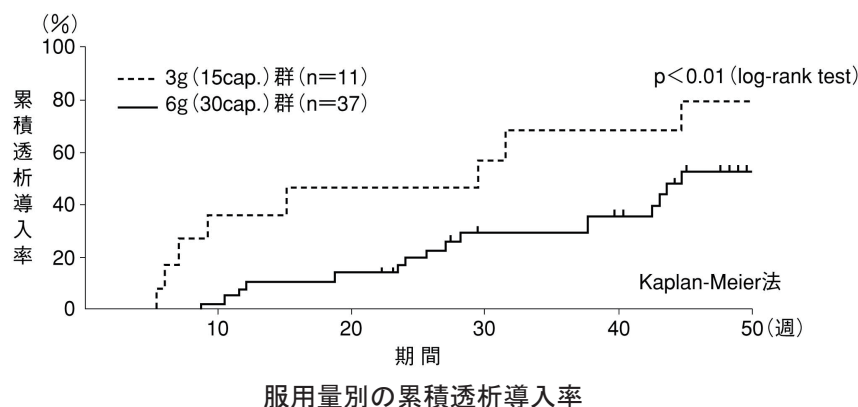
注) クレメジン速崩錠 500mg の承認された用法・用量は、通常、成人にクレメジン原体として 1 日 6g を 3 回に分割し、経口投与する。

2) 一般臨床試験

「V. 3. (2) 1) 一般臨床試験」参照

<参考><sup>10)</sup>

6 ヶ月以上の観察期間に S-Cr が上昇傾向にある保存期慢性腎不全患者 48 例を対象に、カプセル剤服用による治療を 12 ヶ月間行った。服用状況において差が認められたため、クレメジンを 1 日 3g（15 カプセル）あるいは 6g（30 カプセル）を服用した 2 群に分けて解析した結果、S-Cr 上昇の抑制効果において、改善以上が 6g 服用群で 59.4%、3g 服用群で 27.3%に認められた。また、透析導入遅延効果においても、3g 服用群に比較して 6g 服用群の方が有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。



10) 原田孝司 他：Prog Med 1997；17（2）：360-366

## V. 治療に関する項目

---

注) クレメジン速崩錠 500mg の承認された用法・用量は、通常、成人にクレメジン原体として 1 日 6g を 3 回に分割し、経口投与する。

### (5) 検証的試験：

#### 1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

#### 2) 比較試験：

「V. 3. (2) 2) 二重盲検比較試験」参照

#### 3) 安全性試験：

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

### (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<sup>11)</sup>

保存療法期の慢性腎不全患者 1,848 例を対象として有効性の評価が行われた。その結果、判定不能例を除く全般改善度は改善以上で 52.3% (917/1,753)、やや改善以上で 68.1% (1,193/1,753) であった。

このうち 65 歳以上の高齢者は 664 例で、判定不能を除く高齢者の全般改善度は改善以上で 56.9% (353/620)、やや改善以上で 72.1% (447/620) であった。

11) 秋澤忠男 他：腎と透析 1998；45 (3)：373-388

##### ② 長期使用成績調査<sup>11)</sup>

保存療法期の慢性腎不全患者 361 例を対象として 48 週間の長期使用に関する有効性及び安全性の評価が行われた。その結果、判定不能例を除く全般改善度は改善以上で 57.5% (206/358)、やや改善以上で 74.6% (267/358) であった。

11) 秋澤忠男 他：腎と透析 1998；45 (3)：373-388

##### ③ 小児使用成績調査<sup>12)</sup>

保存療法期の小児慢性腎不全患者 48 例を対象として有効性の評価が行われた。49 週を超えて観察がなされた 37 例の結果、判定不能を除く全般改善度は改善以上で、61.1% (22/36)、やや改善以上で 75.0% (27/36) であった。

12) 酒井 糾 他：腎と透析 1998；45 (1)：115-133

#### 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

なし

## 2. 薬理作用

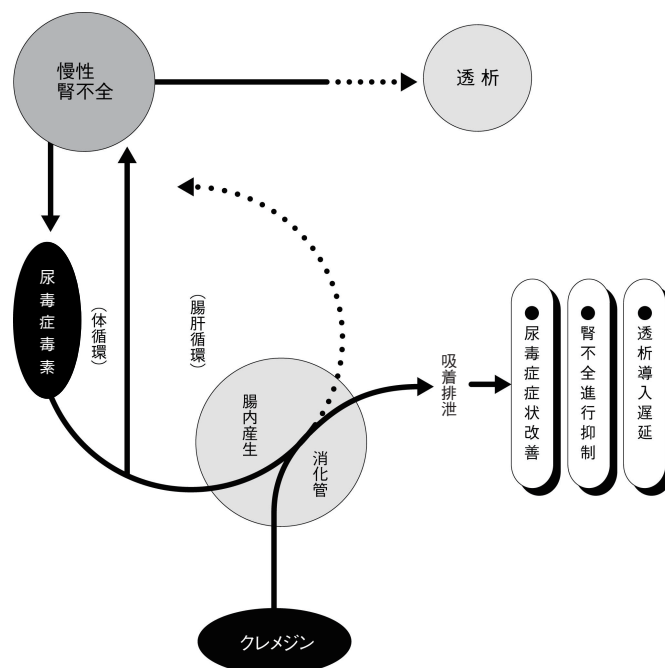
## (1) 作用部位・作用機序：

クレメジン<sup>®</sup>は、腸内細菌を介して産生されるか、あるいは腸肝循環により胆汁中に分泌されるなどして消化管内に存在する尿毒症毒素及びその前駆体を吸着し、便とともに排泄する作用を持つ。

尿毒症毒素とは、腎不全時に尿毒症症状を引き起こす物質群の総称である。尿毒症毒素は通常腎臓より尿中排泄されるが、腎機能の低下に伴い尿中排泄量が低下すると血中濃度が上昇し、種々の臓器・組織に悪影響を及ぼす<sup>13~15)</sup>。

尿毒症毒素のひとつとしてインドキシル硫酸が知られている。インドキシル硫酸は、食餌由来のトリプトファンから腸内細菌により産生されたインドールが肝臓で代謝されて血中に移行したものである。動物実験において、インドキシル硫酸は、腎臓の糸球体に障害を与え、腎臓の濾過機能を低下させることが報告されている<sup>16)</sup>。この腎機能低下により、血中インドキシル硫酸濃度がさらに上昇し、腎機能をより低下させるという悪循環に陥ると考えられる。インドキシル硫酸の前駆体であるインドールはクレメジンの被吸着物質のひとつであり、クレメジンの服用により血清インドキシル硫酸濃度が低下することが報告されている<sup>17)</sup> (「VI. 2. (2) 3) 吸着特性」, 「VI. 2. (2) 2) 尿毒症毒素 (インドキシル硫酸) の産生抑制作用 (慢性腎不全患者)」参照)。

このように、クレメジン投与により体内の尿毒症毒素の低下がもたらされ、尿毒症症状の改善効果とともに、腎不全の進行が抑制され透析導入遅延効果が発揮されると考えられる<sup>18~20)</sup>。



[小出桂三ほか：日本臨牀 1985；43:422-440 を一部改変]

## クレメジンの作用機序

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

#### 1) 慢性腎不全に対する作用

##### ① 保存期慢性腎不全患者に対する作用

カプセル剤の臨床成績を以下に示す。

##### a) 腎不全進行抑制効果（S-Cr 上昇抑制作用）<sup>11)</sup>

カプセル剤の使用成績調査〔全国 331 施設、保存期慢性腎不全患者の有効性解析対象症例 1,848 例、1 日服用量  $4.9 \pm 1.4$  (Mean $\pm$ SD) g、服用期間 24 週間〕において、クレメジンの服用前観察期間と服用期間で S-Cr 逆数傾斜を指標として比較すると、服用後の傾きが有意に緩やかとなり、クレメジンの保存期腎不全に対する進行抑制効果が認められた。

S-Cr 逆数傾斜の投与前後の比較

症例数	投与前	投与後	対応のある U 検定 (p 値)
1,777	$-445 \pm 1,373$	$-105 \pm 381$	0.0001

単位： $10^{-5}$ dL/mg・週 Mean $\pm$ SD

<参考>

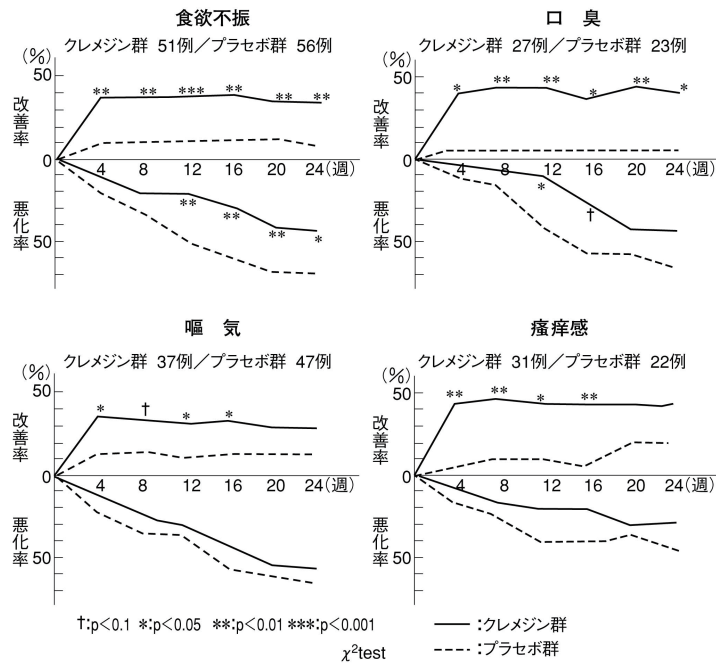
「V. 3. (2) 2) 二重盲検比較試験」参照

##### b) 透析導入遅延効果（未透析率の比較）<sup>11)</sup>

カプセル剤の使用成績調査〔全国 331 施設、保存期慢性腎不全患者の有効性解析対象症例 1,848 例、1 日服用量  $4.9 \pm 1.4$  (Mean $\pm$ SD) g、服用期間 24 週間〕において、服用 24 週の未透析率は 84.7%であった。また、開発時の二重盲検試験の選択基準と同じ S-Cr 5.0~8.0mg/dL の症例における未透析率は 73.0%であり、両者とも二重盲検時のプラセボ群の未透析率 55.5%と比べて良好な結果が得られ、クレメジンの透析導入遅延効果が認められた。

##### c) 尿毒症症状の改善効果<sup>5)</sup>

カプセル剤の二重盲検試験（保存期慢性腎不全患者 244 症例、開始時 S-Cr 5~8mg/dL）において、慢性腎不全患者で認められる食欲不振、口臭、嘔気、瘙痒感等の尿毒症症状に対して、症状の改善が認められた症例の割合（改善率）及び悪化が認められた割合（悪化率）について検討した。クレメジン服用群では、試験開始 2 週から改善傾向を示し、4 週以後においては有意な改善効果が認められた。



尿毒症症状の改善効果

② 腎不全モデルラットに対する作用

腎不全モデル動物としてSD系雌ラットを用いて左腎動脈分枝結紮及び右腎門部結紮により作製した腎不全ラットに、術後2日目より通常飼料（対照群）とクレメジン原体5%混餌飼料（クレメジン群）を投与し、以下の試験により比較検討した。

a) 腎機能に及ぼす影響

投与開始日より7, 30, 60日後において、S-Cr、血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニンクリアランスについて測定した結果、7日後までは両群ともに同様の経過を示すが、30日以降は対照群が持続的に腎機能の低下を示すのに対して、クレメジン投与群は腎機能の低下を示さなかった<sup>19)</sup>。

また、腎不全ラット作製日より9週後の糸球体濾過値（GFR）、腎血漿流量（RPF）を測定した結果、GFRは対照群  $0.10 \pm 0.02 \text{ mL/min}$ 、クレメジン群  $0.26 \pm 0.03 \text{ mL/min}$ 、RPFは対照群  $0.19 \pm 0.04 \text{ mL/min}$ 、クレメジン群  $0.80 \pm 0.12 \text{ mL/min}$  でクレメジン群が有意 [Mean ± SE,  $p < 0.001$  (Student's *t*-test)] に高値を示した<sup>21)</sup>。

b) 腎組織の病理組織学的検討<sup>21)</sup>

腎不全ラット作製9週後に腎臓の病理組織標本を作製し、糸球体硬化度を測定した結果、対照群  $1.07 \pm 0.13$ 、クレメジン群  $0.57 \pm 0.22$  とクレメジン群が有意 [Mean ± SE,  $p < 0.05$  (Student's *t*-test)] に低値を示し、糸球体硬化の進行が抑えられていた。

c) 摂餌量・体重の維持<sup>22)</sup>

試験開始日より65日（健常ラットの成長速度が鈍化する時点）までの体重及び摂餌量を経時的に測定した結果、対照群にみられる腎不全による体重抑制がクレメジン群で改善傾向を示すこと、また摂餌量はクレメジン群が対照群に対して有意 [ $p < 0.05$  (Student's *t*-test)] に多いことが認められた。

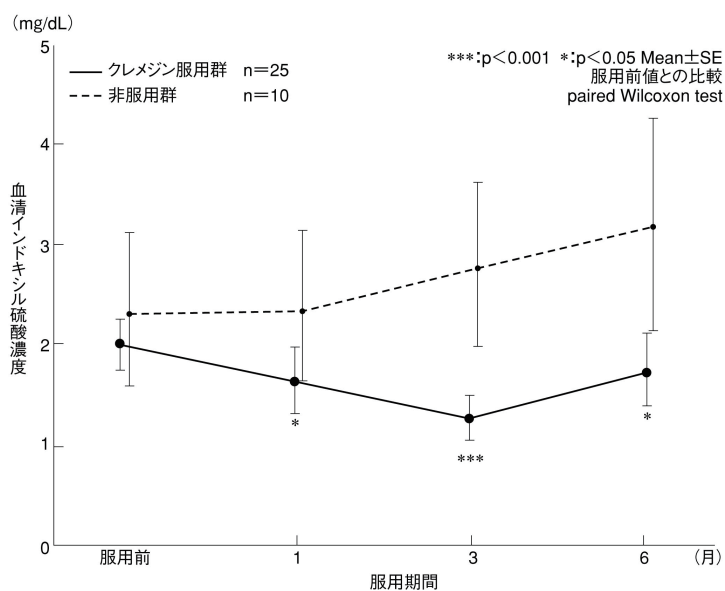
d) 生存率

軽症腎不全ラット（試験開始時 S-Cr 平均 2.2mg/dL）の生存率を測定した結果、対照群では早期より死亡例が出現し、65 日後での生存率は 40% になったが、クレメジン群では約 85% 以上の高値を維持し、有意 [p < 0.01 (Generalized Wilcoxon test)] に生存率の改善を認めた<sup>22)</sup>。

重症腎不全ラット（試験開始時 S-Cr 平均 3.9mg/dL）の 40 日後の生存率を測定した結果、クレメジン群は全例生存したのに対して、対照群の生存率は 20% まで低下した。平均生存日数は、対照群に対してクレメジン群が有意 [p < 0.001 (Student's t-test)] に延長した<sup>20)</sup>。

2) 尿毒症毒素（インドキシル硫酸）の産生抑制作用（慢性腎不全患者）<sup>17)</sup>

インドキシル硫酸は尿毒症毒素のひとつと考えられている。クレメジン 6g/日を 6 ヶ月間服用した保存期慢性腎不全患者のインドキシル硫酸の血清濃度を測定した結果、クレメジン服用群で服用前に比較し有意に血清インドキシル硫酸濃度が低下した。



血清インドキシル硫酸濃度への効果（慢性腎不全患者）

3) 吸着特性

① 低分子有機化合物の吸着 (in vitro)

腎不全時血中濃度が上昇する低分子有機化合物に対するクレメジン原体と薬用炭の吸着力を比較した結果、クレメジン原体は薬用炭より高いあるいはほぼ同等の吸着率を示した。

イオン性有機化合物の吸着率<sup>23)</sup>

吸着対象物質	分子量	吸着率 (%)	
		クレメジン原体	薬用炭
DL-β-アミノイソ酪酸	103	88	41
アスパラチルグリシン	190	93	82
ジメチルアミン	45	50	26
プトレッシン [1,4-ジアミノブタン]	88	84	79
グアニジノコハク酸	175	64	67
クレアチニン	113	96	96
インドール酢酸	175	97	98
p-ヒドロキシフェニル酢酸	152	97	98

3 回測定 of 平均値

原液濃度 10.0mg/dL, クレメジン原体と薬用炭の添加量 2.5g/50mL, 吸着時間 3 時間, 吸着温度 37°C

インドキシル硫酸及びその前駆体の吸着率<sup>24)</sup>

吸着対象物質	分子量	吸着率 (%)	
		クレメジン原体	薬用炭
L-トリプトファン	204	100	100
インドール	117	100	100
インドキシル硫酸	213	100	100

3 回測定 of 平均値

原液濃度 10.0mg/dL, クレメジン原体と薬用炭の添加量 2.5g/50mL, 吸着時間 3 時間, 吸着温度 37°C

② 消化酵素の吸着 (*in vitro*)

消化酵素に対するクレメジン原体と薬用炭の吸着力を比較した結果、薬用炭はいずれの消化酵素に対しても高い吸着率を示したが、クレメジン原体は薬用炭より低い吸着率を示した。

消化酵素の吸着率<sup>25)</sup>

吸着対象物質	吸着率 (%)	
	クレメジン原体	薬用炭
α-アミラーゼ	3	85
ペプシン	7	35
リパーゼ*	31	99
キモトリプシン*	10	100
トリプシン*	4	98

3 回測定 of 平均値

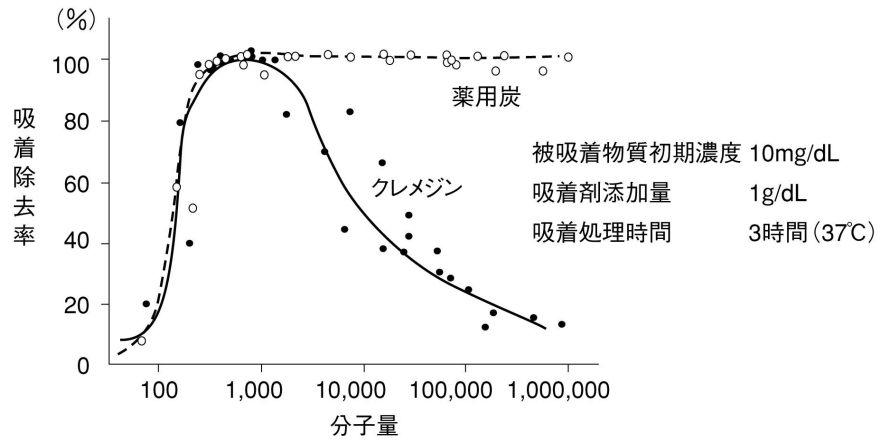
原液濃度 10.0mg/dL, クレメジン原体と薬用炭の添加量 0.125g/50mL, 吸着時間 3 時間, 吸着温度 37°C

\* 吸着温度 21°C (pH7.4 リン酸塩緩衝液中 37°C では変性するため)

VI. 薬効薬理に関する項目

③ 被吸着物質に対する分子量選択的吸着特性 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

薬用炭は分子量数百の低分子から数十万の高分子まで広く吸着するのに対し、クレメジン<sup>®</sup>は分子量 100~1,000 の低分子量物質に選択的吸着特性を示した。

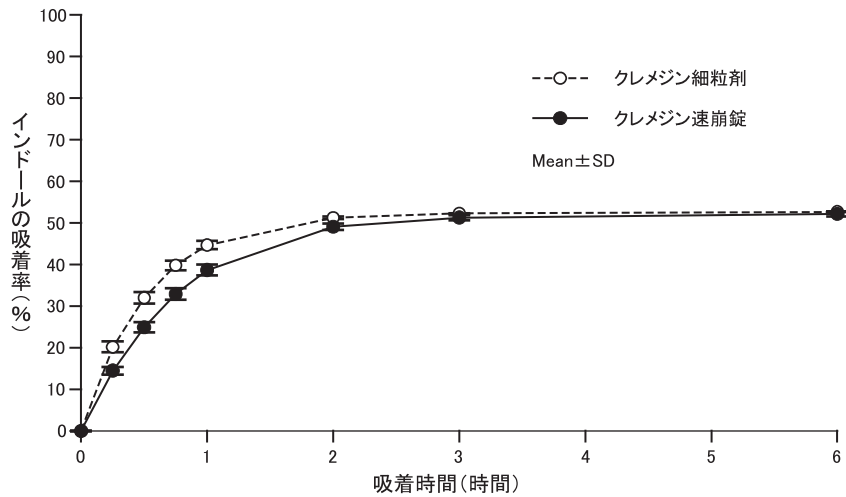


被吸着物質に対するクレメジンの分子量選択的吸着特性

4) 吸着速度試験による生物学的同等性試験

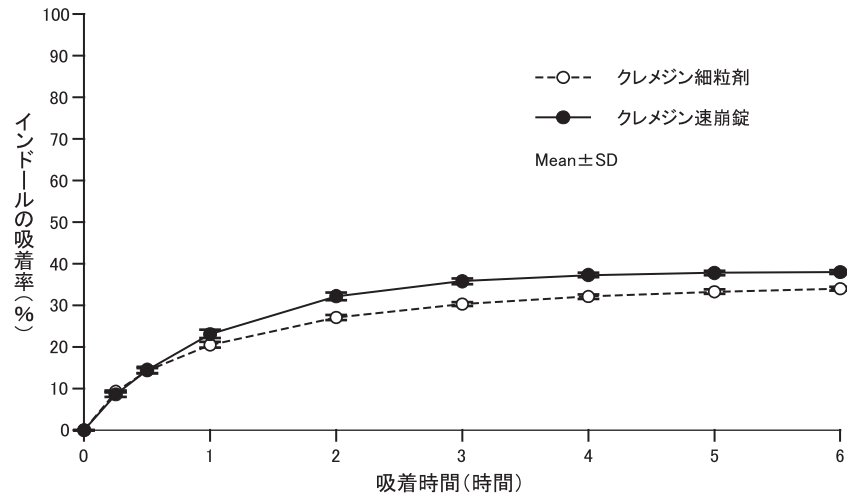
本剤と細粒剤のインドール吸着率<sup>\*</sup>)を、それぞれ溶出試験器内(インドール溶液及びタウロコール酸含有インドール溶液)で経時的に測定した結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>27)</sup>。

<sup>\*</sup>) ジェネリック医薬品品質情報検討会 球形吸着炭製剤 WG



インドール吸着率の推移

12 回測定の前平均値、本剤と細粒剤の添加量(クレメジン原体として) 0.500g/900mL、パドル回転数 100 回/分、吸着温度 37°C

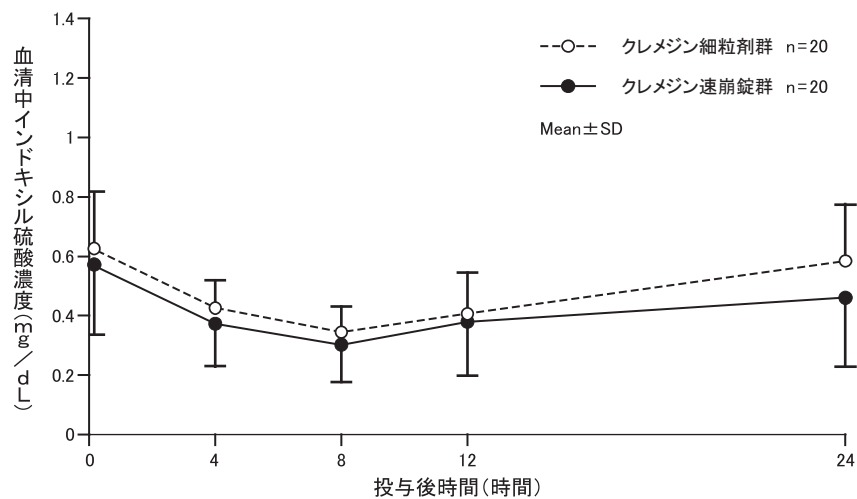


タウロコール酸共存下におけるインドール吸着率の推移

12 回測定 of 平均値, 本剤と細粒剤の添加量 (クレメジン原体として) 0.500g/900mL, パドル回転数 100 回/分, 吸着温度 37°C

5) 慢性腎臓病モデルラットにおける血清中インドキシル硫酸濃度低下作用

雄性 Sprague-Dawley ラットを用い, 7 週齢時に左腎 2/3 を, 1 週後に右腎を摘出した。2 群 (1 群 20 例) の並行群間比較試験法により, 術後 4 週に本剤と細粒剤 (クレメジン原体として 1g/kg) を, それぞれ単回強制経口投与し, 経時的に血清中インドキシル硫酸濃度を測定した。その結果, 両剤において血清中インドキシル硫酸濃度の低下が認められた<sup>28)</sup>。



血清中インドキシル硫酸濃度の推移

(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 :  
該当しない
- (2) 最高血中濃度到達時間 :  
該当しない
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度 :  
該当しない
- (4) 中毒域 :  
該当しない
- (5) 食事・併用薬の影響 :  
該当しない
- (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 :  
該当しない

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 :  
該当しない
- (2) 吸収速度定数 :  
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ :  
該当しない
- (4) 消失速度定数 :  
該当しない
- (5) クリアランス :  
該当しない
- (6) 分布容積 :  
該当しない
- (7) 血漿蛋白結合率 :  
該当しない



## 3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物（マウス）でのデータ<sup>29)</sup>

マウスにクレメジン原体標識化合物（以下、本薬標識化合物）（ $1.8\mu\text{Ci}/\text{匹}$ ）を投与し、その後1, 4, 24, 48, 72, 168時間後の血液中の放射能を測定すると、そのいずれの時間においても有意な放射能は検出されず生体内への吸収はないものと推測された。

本薬標識化合物投与後の血液中放射能の推移

組織	放射能（投与量に対する%）					
	1時間	4時間*	24時間	48時間	72時間*	168時間
血液	0.000±0.000	0.000±0.000	0.001±0.002	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000

Mean±S.D., n=4

\* : n=3

## 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

<参考>動物（マウス）でのデータ<sup>29)</sup>

マウスに本薬標識化合物（ $1.4\mu\text{Ci}/\text{匹}$ ）を投与し、投与2時間及び24時間後での全身オートラジオグラムを作製した。いずれの時点においても消化管を除くすべての組織に放射能は検出されなかった。消化管では、2時間後では胃と小腸に、24時間後では小腸、盲腸及び結腸に放射能が認められた。

また本薬標識化合物（ $1.8\mu\text{Ci}/\text{匹}$ ）投与後の組織内分布の推移を測定すると消化管以外の組織では、投与1, 4, 24時間後の肝臓にのみ投与量の0.001%の放射能が検出されたが、他の組織には全く検出されなかった。

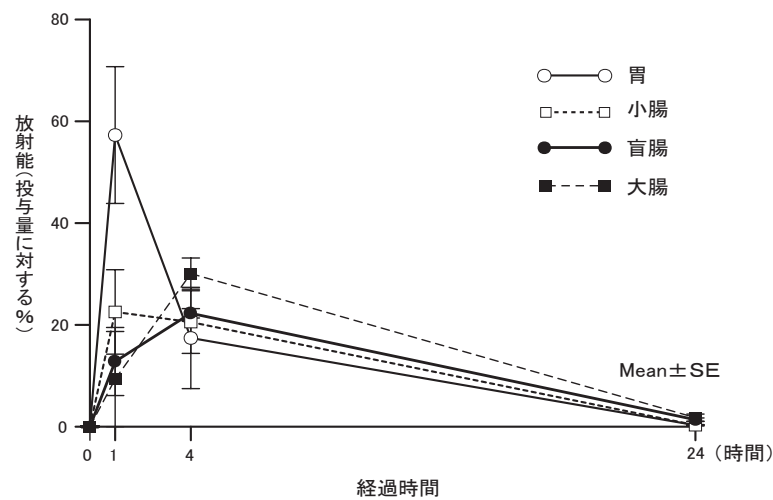
消化管における放射能の推移は、投与1時間後で約57%の放射能が胃に検出され、時間の経過とともに、小腸、盲腸、大腸へと移動し、24時間後で消化管に検出される放射能は5%以下、48時間後では1%以下となり、168時間後では全く検出されなくなった。

VII. 薬物動態に関する項目

本薬標識化合物投与後の放射能の組織内分布と推移

組織	放射能（投与量に対する%）					
	1時間	4時間*	24時間	48時間	72時間*	168時間
脳	—	—	0.000±0.000	—	—	—
下垂体	—	—	0.000±0.000	—	—	—
胸腺	—	—	0.000±0.000	—	—	—
心臓	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
肺	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
胆嚢	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
肝臓	0.001±0.001	0.001±0.001	0.001±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
腎臓(右)	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
腎臓(左)	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
副腎(右)	—	—	0.000±0.000	—	—	—
副腎(左)	—	—	0.000±0.001	—	—	—
脾臓	—	—	0.000±0.000	—	—	—
膵臓	—	—	0.000±0.000	—	—	—
生殖器官	—	—	0.000±0.000	—	—	—
胃	57.296±26.876	17.427±17.232	0.289±0.227	0.032±0.059	0.008±0.013	0.000±0.000
小腸	22.545±16.588	20.552±10.658	0.295±0.209	0.040±0.030	0.000±0.000	0.000±0.000
盲腸	12.805±13.373	22.275±1.598	1.371±0.688	0.115±0.100	0.502±0.852	0.000±0.000
大腸	9.352±18.702	30.079±5.303	1.771±1.409	0.105±0.100	0.011±0.018	0.000±0.000

Mean±S.D., n=4  
\* : n=3



本薬標識化合物投与後の消化管の放射能推移

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種：

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当しない

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当しない

## 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

<参考>動物（マウス）でのデータ<sup>29)</sup>

マウスに本薬標識化合物（1.8 $\mu$ Ci/匹）を投与すると24時間後には、ほぼ全量が糞便中に排泄された。

本薬標識化合物投与後の尿・糞中放射能の推移

組織	放射能（投与量に対する%）					
	1時間	4時間*	24時間	48時間	72時間*	168時間
尿	0.000 $\pm$ 0.000	0.001 $\pm$ 0.000	0.001 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000	0.003 $\pm$ 0.003	0.004 $\pm$ 0.002
糞	0.004 $\pm$ 0.007	11.454 $\pm$ 17.266	95.093 $\pm$ 2.178	96.410 $\pm$ 8.009	102.263 $\pm$ 1.903	92.640 $\pm$ 6.249

Mean $\pm$ S.D., n=4  
\* : n=3

## 7. トランスポーターに関する情報

該当しない

## 8. 透析等による除去率

該当しない

## 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）

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

消化管に通過障害を有する患者〔排泄に支障をきたすおそれがある。〕

<解説>

本剤の有効成分は、球形吸着炭であり服用後、消化管を通過し便とともに排泄されるものである。よって、消化管に通過障害を有する患者では排泄に支障をきたすことも考えられるため本項を設定した。

### 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

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 消化管潰瘍、食道静脈瘤を有する患者〔固体のまま消化管を通過するので、患部を刺激するおそれがある。〕
- (2) 便秘を起こしやすい患者〔便秘を増悪するおそれがあり、また基礎疾患に肝障害を有する患者では血中アンモニア値の上昇があらわれることがある。〕

<解説>

- (1) 本剤の有効成分は、固体のまま消化管を通過するので消化管潰瘍や、食道静脈瘤を刺激するおそれがあり、これらの疾患を有する患者には慎重に投与することとした。
- (2) 「便秘」の副作用については、従来より「慎重投与」及び「副作用」の項に記載済みであるが、カプセル剤投与患者において、便秘によって二次的に高アンモニア血症が引き起こされた可能性を示す報告があり、一層の注意を喚起するために現行の記載に改めた。

[厚生省薬務局安全課事務連絡（平成8年7月16日付）に基づく]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 進行性の慢性腎不全と診断された保存療法期の患者を対象とすること。  
本剤適用の前には血清クレアチニンの上昇により進行性の慢性腎不全であることを確認した上で、適用を考慮すること。
- (2) 透析導入の遅延に関しては、本剤適用前の血清クレアチニン（S-Cr）の上昇の割合が中等度以上（1ヵ月当りの1/S-Crの変化が0.01dL/mg以上）であることを確認した上で、

本剤の適用を考慮すること。これに相当する血清クレアチニン値の変化の目安は次表のとおりである。

1 ヶ月前の血清クレアチニン値	→	現在の血清クレアチニン値
2.9mg/dL	→	3.0mg/dL
4.8mg/dL	→	5.0mg/dL
6.5mg/dL	→	7.0mg/dL

- (3) 本剤服用中においては、血清クレアチニン及び尿毒症症状の変化等の経過を適宜観察し、投与開始 6 ヶ月を目標に投与継続の適否を検討する。改善が見られない場合には、中止又は他の療法を考慮する等の適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤服用中において改善が望めない状態に至った時は、透析療法導入等の適切な処置を行うこと。
- (5) 他剤を併用する場合、本剤は吸着剤であることを考慮し、本剤との同時服用は避けること。
- (6) ビタミンやホルモン等の生体内における恒常性については、これまでに特記すべき異常は認められていないが、本剤は吸着剤であることを考慮して、特に長期投与の際には、全身状態等に注意すること。

<解説>

- (5) 他剤と同時服用した場合、他剤の血中濃度を低下させることが報告されている<sup>30)</sup>。他剤服用後、30分から1時間以上あけて服用すること。ただし、他剤の効果には十分注意すること。

## 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：

「重要な基本的注意」の(5)項を参照

## 8. 副作用

(1) 副作用の概要：

カプセル剤の承認時までの調査及び使用成績調査で収集された総症例 2,617 例中、副作用が報告されたのは 139 例 (5.31%) で、その主なものは便秘、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満感等の消化器症状 (4.51%) であった。

[再審査終了時<sup>11)</sup>]

(2) 重大な副作用と初期症状：

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用：

種類	頻度	1～2%未満	1%未満
皮膚 <sup>注1)</sup>			そう痒感 皮疹
消化器 <sup>注1)</sup>		便秘 <sup>注2)</sup> 食欲不振 悪心・嘔吐	腹部膨満感 胃重感 腹痛 下痢

注 1) 症状があらわれた場合には減量又は休薬する等の適切な処置を行うこと。  
注 2) 症状が重い場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

カプセル剤の承認時までの調査と使用成績調査で収集された総症例 2,617 例における項目別の副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧は次の通りであった<sup>11)</sup>。

[再審査終了時]

		症例数 (%)
総症例数		2,617 例
副作用発現症例数（副作用発現率）		139 (5.31)
皮膚	そう痒感 皮疹	14 (0.53) 8 (0.31)
中枢・末梢神経系	ふらふら（感）*	1 (0.04)
視覚	眼球充血*	1 (0.04)
聴覚・前庭覚	耳鳴*	1 (0.04)
消化管	腹部膨満感 便秘 食欲不振 悪心・嘔吐 胃重感 腹痛 下痢 嚥下障害* 口唇炎* 鼓腸放屁*	25 (0.96) 42 (1.60) 32 (1.22) 27 (1.03) 7 (0.27) 9 (0.34) 8 (0.31) 1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04)
肝臓・胆管系	血清 GPT 上昇* 血清 GOT 上昇*	3 (0.11) 2 (0.08)
代謝・栄養	Al-P 上昇* 脱水（症）* 低ナトリウム血症* 血中尿酸上昇*	2 (0.08) 1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04)
白血球・網内系	白血球減少（症）*	1 (0.04)
血小板・出血凝血	血小板減少*	1 (0.04)
泌尿器系	尿量減少* 夜間頻尿* 血中尿素窒素上昇* 血中クレアチニン上昇*	1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04) 1 (0.04)
女性生殖器	月経不順*	1 (0.04)
一般的全身	口臭* 頭痛*	1 (0.04) 1 (0.04)

\* 使用上の注意に記載のない副作用

(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：

カプセル剤の使用成績調査で収集された総症例 1,852 例における背景別の副作用発現頻度は次の通りであった<sup>11)</sup>。

要因	内容	症例数	副作用発現症例数 (%)
原疾患	糸球体腎炎	983	50(5.1)
	糖尿病性腎症	323	24(7.4)
	嚢胞腎	109	4(3.7)
	腎硬化症	148	21(14.2)
	不明	156	5(3.2)
	その他	133	7(5.3)
合併症	無	593	26(4.4)
	有	1,259	85(6.8)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用<抜粋>		
	1~2%未満	1%未満
皮膚 <sup>注1)</sup>		そう痒感 皮疹

注1) 症状があらわれた場合には減量又は休薬する等の適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

注意すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下しており，副作用があらわれやすい。〕

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及び授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

<参考>小児使用成績調査<sup>12)</sup>

保存療法期の小児慢性腎不全患者 49 例を対象として安全性の評価が行われた。その結果，最大 96 週までの調査期間において副作用の発現は 1 件も認められなかった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

**服用時**：本剤は、口の中に入れ、水で崩壊させてから飲み込むこと。

<解説>

本剤は少量の水で速やかに崩壊するよう設計された製剤である。口の中に入れた後、水を口に含み、崩壊させてから飲み込むことを促すため、記載した。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない



## 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：

一般薬理試験として中枢神経系、循環系、自律神経系等に対する作用をマウス、ラット、イヌ、ウサギを用いて検討した。マウスまたはラットにクレメジン原体を 200, 1000, 5000mg/kg の用量で単回強制経口投与した結果、いずれの用量においても一般状態、自発運動、麻酔、抗痙攣、筋弛緩、疼痛反応、体温、自発脳波等に変化はみられず、中枢神経系に対する作用は認められなかった。また、イヌにクレメジン原体を 200, 1000mg/kg の用量で単回強制経口投与した結果、いずれの用量においても循環系に対する作用は認められなかった。

自律神経系に対する作用の中で、マウスにクレメジン原体を 200, 1000, 5000mg/kg の用量で単回強制経口投与した結果、5000mg/kg の用量で軽度な腸管輸送能の抑制が認められた。また、ウサギにクレメジン原体を 600, 3000mg/kg の用量で単回強制経口投与した結果、3000mg/kg の用量で軽度で一時的な胃運動の亢進が認められた。クレメジン原体は経口的に摂取しても生体内に吸収されないことから、これらは自律神経系への直接作用ではなく、クレメジン原体の大量投与による物理的影響の結果と考えられた。

その他、胃液分泌、抗潰瘍、胆汁分泌、利尿、抗炎症、胃粘膜、血糖等に対する薬理作用は認められなかった<sup>31)</sup>。

(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：

クレメジン原体について単回投与毒性試験を実施したところ、いずれの動物種においても 5000mg/kg の用量で死亡動物は認められなかった<sup>32)</sup>。

動物種	投与経路	概略の致死量	
		♂	♀
マウス	経口	> 5000mg/kg	> 5000mg/kg
ラット	経口	> 5000mg/kg	> 5000mg/kg
イヌ	経口	> 5000mg/kg	> 5000mg/kg

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (2) 反復投与毒性試験：

ラットにクレメジン原体を 0.2, 1, 5% の濃度で混合した飼料を 90 日間投与した結果、毒性影響は認められず、無毒性量は 5% (平均 4500mg/kg/日) であった<sup>33)</sup>。

ラットにクレメジン原体を 0.5, 1.5, 5% の濃度で混合した飼料を 1 年間投与した結果、毒性影響は認められず、無毒性量は 5% (平均 2500mg/kg/日) であった<sup>34)</sup>。

イヌにクレメジン原体を 500, 1500, 4500mg/kg/日の用量で 6 ヶ月間または 24 ヶ月間、飼料に混入して経口投与した結果、毒性影響は認められず、無毒性量は 4500mg/kg/日であった<sup>35, 36)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験：

クレメジン原体について、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験及びラットを用いた出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験を実施した。

各試験の最高用量 (1000mg/kg/日) においても、親動物の生殖機能、胎児の発生及び出生児の発達に毒性学的変化はみられなかった<sup>37~40)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性：

#### 1) 遺伝毒性試験

クレメジン原体について、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスを用いる小核試験は陰性であり、遺伝毒性は認められなかった<sup>41~43)</sup>。

#### 2) がん原性試験

マウス及びラットにクレメジン原体を 0.5, 1.5, 5% の濃度で混合した飼料を生涯 (マウス ; 雄 107 週間, 雌 99 週間, ラット ; 雄 131 週間, 雌 123 週間) 投与した結果、腫瘍発生率の増加はみられず、がん原性は認められなかった<sup>44, 45)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

該当しない

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：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

室温保存，気密容器

## 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：

該当資料なし

## (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-14. 適用上の注意」の項を参照  
くすりのしおり：有り

## (3) 調剤時の留意点について：

該当なし

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

クレメジン速崩錠 500mg：336錠（4錠×84）

## 7. 容器の材質

アルミラミネートポリエチレンフィルム

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：

クレメジンカプセル 200mg／クレメジン細粒分包 2g

球形吸着炭カプセル 286mg「日医工」／球形吸着炭細粒分包 2g「日医工」

球形吸着炭カプセル 200mg「マイラン」／球形吸着炭細粒「マイラン」

同効薬：

なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 国際誕生年月日

1991年10月4日（国内開発）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
クレメジン速崩錠 500mg	2017年8月15日	22900AMX00641

### 11. 薬価基準収載年月日

2017年12月8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

再審査結果公表年月日：1998年3月12日（クレメジンカプセル 200）

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

### 14. 再審査期間

1991年10月4日～1995年10月3日（終了，クレメジンカプセル 200）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

### 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
クレメジン速崩錠 500mg	125852301	3929003F1020	622585201

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：吸湿性に関する資料
- 2) 社内資料：有効成分の安定性に関する資料
- 3) 社内資料：製剤の安定性に関する資料
- 4) 越川昭三 他：腎と透析 1987 ; 23 (2) : 373-381
- 5) 小出桂三 他：臨床評価 1987 ; 15 (3) : 527-564
- 6) Mitch WE, et al. : Lancet 1976 ; 2 (7999) : 1326-1328
- 7) 社内資料：健康成人を対象とした安全性試験
- 8) 社内資料：慢性腎不全患者を対象とした安全性試験
- 9) 小出桂三 : Medicina 1982 ; 19 (9) : 1594-1597
- 10) 原田孝司 他 : Prog Med 1997 ; 17 (2) : 360-366
- 11) 秋澤忠男 他 : 腎と透析 1998 ; 45 (3) : 373-388
- 12) 酒井 糾 他 : 腎と透析 1998 ; 45 (1) : 115-133
- 13) Vanholder R, et al. : Kidney Int 2003 ; 63 (5) : 1934-1943
- 14) Duranton F, et al. : J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 (7) : 1258-1270
- 15) Vanholder R, et al. : J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 (9) : 1897-1907
- 16) Niwa T, et al. : J Lab Clin Med 1994 ; 124 (1) : 96-104
- 17) Niwa T, et al. : Kidney Int 1997 ; 52 (Suppl. 62) : S23-S28
- 18) 小出桂三 他 : 日本臨牀 1985 ; 43 (特別号) : 422-440
- 19) 越川昭三 他 : 腎と透析 1986 ; 21 (1) : 199-206
- 20) Kanai F, et al. : 日本腎臓学会誌 (Jpn J Nephrol) 1986 ; 28 (9) : 1249-1259
- 21) 吉田義幸 他 : 日本腎臓学会誌 1990 ; 32 (9) : 1001-1008
- 22) 酒井 糾 他 : 日本腎臓学会誌 1989 ; 31 (4) : 359-365
- 23) 社内資料：イオン性有機化合物に関する吸着試験
- 24) 社内資料：インドキシル硫酸及びその前駆体に関する吸着試験
- 25) 社内資料：消化酵素に関する吸着試験
- 26) 本田義輝, 中野真汎 : 基礎と臨床 1994 ; 28 (10) : 2873-2881
- 27) 社内資料：吸着速度試験による生物学的同等性試験
- 28) 社内資料：尿毒症毒素低下効果に関する動物試験
- 29) 社内資料：マウスにおける吸収, 分布及び排泄
- 30) 小手川勤 他 : 臨床薬理 2013 ; 44 (2) : 77-84
- 31) 杉谷幸男 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2385-2410
- 32) Spanjers M Th, et al. : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2137-2140
- 33) Lina BAR, et al. : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2153-2178
- 34) 社内資料：ラットを用いた1年間反復経口投与慢性毒性試験
- 35) 中川博司 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2197-2232
- 36) 加納正敏 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2233-2327
- 37) 社内資料：ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 38) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 39) 社内資料：ラットを用いた出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験
- 40) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
- 41) 岩原繁雄 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2369-2371

- 42) 澁谷 徹 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2373-2377
- 43) 澁谷 徹 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21 (5) : 2379-2384
- 44) Dreef-van der Meulen HC, et al. : 基礎と臨床 1990 ; 24 (10) : 4873-4924
- 45) Lina BAR, et al. : 基礎と臨床 1990 ; 24 (10) : 4925-4989

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

クレメジン細粒剤は韓国、台湾、フィリピンにて発売されている。(2018年8月現在)

本邦におけるクレメジン速崩錠 500mg の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、台湾での承認状況とは異なる。

## 【効能又は効果】

下記の疾患における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延  
慢性腎不全（進行性）

## 【用法及び用量】

通常、成人にクレメジン原体として1日6gを3回に分割し、経口投与する。

国名	韓国
販売名	Kremezin
会社名	CJ HealthCare Corporation
承認年月	2004年3月
剤形／含量	細粒剤／2g
効能又は効果	慢性腎不全（進行性）における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延
用法及び用量	通常、成人に1日6gを3回に分割し、経口投与する。
国名	台湾
販売名	KREMEZIN
会社名	CONMED PHARMACEUTICAL & BIO-MEDICAL CORPORATION
承認年月	2007年10月
剤形／含量	細粒剤／2g
効能又は効果	薬物または化学品中毒の患者の緊急治療。消化管に介在する細菌性毒素、消化性毒素およびその他の有機性廃棄物を吸着し、腸内滞留ガスおよび関連症状を除去する。
用法及び用量	成人および12歳以上の小児における服用量および服用方法：急性中毒である場合は、50-100gの活性炭（25-50包の「クレハ」クレメジン）を速やかに服用すること。重篤な中毒である場合は、初回服用量を服用後、4-6時間ごとに20gの活性炭（10包の「クレハ」クレメジン）を、数日間、連続して服用すること。また「クレハ」クレメジンは、嘔吐または胃洗浄後における服用が可能である。 12歳以下の小児における服用量および服用方法：小児に対する活性炭の推薦服用量は体重1kgにつき1gである。急性中毒である場合は、小児の体重および中毒の程度に基づき10-50gの活性炭（5-25包の「クレハ」クレメジン）を服用させること。初回服用量として10-20gの活性炭（5-10包の「クレハ」クレメジン）を小児に服用させた数分後において医師の指示に基づき重複的な服用が可能である。比較的年齢の高い小児に対しては高用量30-50gの活性炭（15-25包の「クレハ」クレメジン）を服用させることが望ましい。
国名	フィリピン
販売名	Kremezin 2g Fine Granules
会社名	Detoxicare Philippines, Inc.
承認年月	2010年3月
剤形／含量	細粒剤／2g
効能又は効果	慢性腎不全（進行性）における尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延
用法及び用量	通常、成人に1日6gを3回に分割し、経口投与する。

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

該当資料なし