

2021年12月改訂(第18版)

# 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2018(2019年更新版)に準拠して作成

高リン血症治療剤(リン酸結合性ポリマー)

ビキサロマーカプセル

## キックリン<sup>®</sup>カプセル250mg

### Kiklin<sup>®</sup> Capsules 250mg

ビキサロマー顆粒

## キックリン<sup>®</sup>顆粒86.2%

### Kiklin<sup>®</sup> Granules 86.2%

剤形	硬カプセル剤、顆粒剤		
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	キックリンカプセル 250mg : 1カプセル中にビキサロマー250mgを含有する。 キックリン顆粒 86.2% : 1g中にビキサロマー86.2mgを含有する。		
一般名	和名: ビキサロマー (JAN) 洋名: Bixalomer (JAN)		
製造販売承認年月日		カプセル 250mg	顆粒 86.2%
薬価基準収載年月日	製造販売承認年月日	2012年3月30日	2016年9月21日
販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2012年5月29日	2016年11月18日
	販売開始年月日	2012年6月26日	2016年12月7日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売: アステラス製薬株式会社 販売提携: 株式会社三和化学研究所		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) <a href="https://amn.astellas.jp/">https://amn.astellas.jp/</a>		

本IFは2021年12月改訂のキックリンカプセル250mg及びキックリン顆粒86.2%の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	26
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 薬理作用.....	26
3. 製品の製剤学的特性.....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>31</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	31
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	31
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	32
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	32
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	32
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	33
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	33
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	33
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	33
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>34</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	34
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	34
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	34
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	34
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	35
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	37
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	39
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	46
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	10. 過量投与.....	46
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	11. 適用上の注意.....	47
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	47
10. 容器・包装.....	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>48</b>
11. 別途提供される資材類.....	7	1. 薬理試験.....	48
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	48
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>51</b>
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	51
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	51
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	51
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	51
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	51
		6. 同一成分・同効薬.....	51
		7. 国際誕生年月日.....	51

## 目次

---

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
9.	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	52
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	52
11.	再審査期間	52
12.	投薬期間制限に関する情報	52
13.	各種コード	52
14.	保険給付上の注意	52
<b>X I.</b>	<b>文献</b>	<b>53</b>
1.	引用文献	53
2.	その他の参考文献	54
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b>	<b>55</b>
1.	主な外国での発売状況	55
2.	海外における臨床支援情報	55
<b>X III.</b>	<b>備考</b>	<b>56</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	56
2.	その他の関連資料	56

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

血清リン濃度は、主にリンの消化管からの吸収、骨からの遊離、骨への取り込み及び腎臓から尿中への排出により調節されている。リンの消化管からの吸収には、活性型ビタミンDが、骨からのリン酸の遊離並びに腎臓からのリン排泄には副甲状腺ホルモン(Parathyroid hormone : PTH)が、腎臓からのリン排泄とビタミンD活性化に関してはFGF23(Fibroblast Growth Factor-23 : 線維芽細胞増殖因子-23)が関与している。食事から摂取されたリンが消化管より吸収され、同量のリンが尿中排泄を受けることから、腎臓は、唯一のリン排泄器官であり、リンの恒常性維持に極めて重要である。そのため、腎機能が低下した慢性腎臓病患者では、腎臓からのリン排泄が低下し、しばしば高リン血症を発症する。

高リン血症患者の大部分は無症候性であるが、慢性腎臓病に伴う高リン血症は、カルシウム・リン積(Ca×P積)の上昇を招き、リン酸カルシウムとして軟部組織(血管壁、心臓弁膜、関節周囲、結膜、皮下、腎臓等)に沈着し、異所性石灰化を引き起こす。透析患者においては、血清リン濃度あるいはCa×P積の上昇に伴って、冠動脈疾患の罹患率や死亡リスクが上昇することが知られている<sup>1)</sup>。また、慢性腎臓病患者では、高リン血症、腎機能低下に起因する腎臓におけるビタミンD活性化障害、及びそれに伴う消化管からのカルシウム吸収の抑制により、副甲状腺ホルモンの分泌が亢進し、二次性副甲状腺機能亢進症(Secondary hyperparathyroidism : SHPT)が誘発される。SHPTでは骨ミネラル代謝異常を生じ、骨痛、骨折、関節痛等の骨の病変を引き起こすだけでなく、異所性石灰化、貧血の増悪及び心筋障害等への関連も示唆されている<sup>2)</sup>。

以上の背景から、高リン血症の治療は、慢性腎臓病患者のQOLの向上や、生命予後の改善のために極めて重要である。

ビキサロマーは、非吸収性のアミン機能性ポリマーであり、陽性荷電状態のアミノ基を介するイオン結合及び水素結合により、消化管内でリン酸と結合し、体内へのリン吸収を阻害することにより、血清リン濃度を低下させる。

同じ非吸収性ポリマーであるセベラマー塩酸塩との比較では、ビキサロマーは膨潤の程度が小さい特性を有していることから、胃腸障害が少ない又は軽度であることが期待される。更に、ビキサロマーは代謝性アシドーシスの懸念がないことなどが期待される。

また、ビキサロマーは、カルシウムや金属を含まないため、カルシウム製剤、炭酸ランタン水和物等の他のリン吸着薬で認められるような、高カルシウム血症や金属の組織蓄積による毒性発現の懸念がないことも期待される。

ビキサロマーは、米国 ILYPSA 社(現 Amgen 子会社)によって創製され、アステラス製薬が国内の臨床開発を行った。その結果、透析中の慢性腎不全患者における高リン血症に対するビキサロマーの臨床的有用性が確認され、2012年3月に「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」を効能又は効果として「キックリンカプセル 250mg」が承認された。

更に、透析導入前の保存期慢性腎臓病患者においても、血清リン濃度及び骨ミネラル代謝異常の管理が重要であると考えられており、国内で保存期慢性腎臓病患者における高リン血症の改善の効能又は効果を有する薬剤は、高カルシウム血症や長期投与時の組織蓄積の懸念等、安全性面の問題点が指摘されている。そのため、保存期から長期間にわたって血清リン濃度をコントロールするために、カルシウム非含有で、安全性の高い高リン血症治療薬が求められている。

そこで、キックリンカプセルの保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内臨床試験を実施した。その結果、保存期慢性腎臓病患者における高リン血症に対するキックリンカプセルの臨床的有用性が確認されたことから、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2016年2月に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を効能又は効果として承認された。

また、服用時の水分量の低下や服薬コンプライアンスの向上が期待される顆粒剤の開発を行い、キックリンカプセルとの生物学的同等性が確認されたことから、2016年9月に「キックリン顆粒 86.2%」が追加承認され、慢性腎臓病患者に剤形の選択肢を広げることとなった。

2021年9月、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第14条第2項第3号(承認拒否事由)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た。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的特性

- カルシウム・金属を含まない非吸収性の高リン血症治療薬である。  
(「II. 名称に関する項目」及び「VII. 4. 吸収」の項参照)
- 水分吸収による膨潤の少ない、低膨潤タイプのリン酸結合性ポリマーである。(in vitro)  
(「IV. 12. その他」の項参照)
- 保存期の慢性腎臓病患者における高リン血症に対し、血清リン濃度をプラセボ群に比べ有意に低下させる。  
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- 透析期の慢性腎臓病患者における高リン血症に対し、血清リン濃度を低下させる。  
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- 重大な副作用として、腸管穿孔、腸閉塞、虚血性腸炎、消化管出血、消化管潰瘍、便秘・便秘増悪、憩室炎、肝機能障害が報告されている。  
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

<参考>

「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」への効能又は効果変更、及び「キックリン顆粒 86.2%」の剤型追加承認時に「承認条件」として、医薬品リスク管理計画の策定と実施が付されていた。再審査において、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたと PMDA に判断され、承認条件を継続すべきとの判断はなされなかったため、2021年12月に添付文書の「21.承認条件」の記載を削除した。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

キックリンカプセル 250mg  
キックリン顆粒 86.2%

#### (2) 洋名

Kiklin Capsules 250mg  
Kiklin Granules 86.2%

#### (3) 名称の由来

Kik(効く)+lin(リン)から命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ビキサロマー (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Bixalomer (JAN)  
bixalomer (INN)

#### (3) ステム (stem)

ポリマー : -mer

### 3. 構造式又は示性式

不溶性重合物であるため、構造の詳細は明らかにされていない。

### 4. 分子式及び分子量

不溶性重合物であるため、分子量、分子式は明らかにされていない。

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 :

[日本名] ビキサロマーは、*N,N,N',N'*-テトラキス(3-アミノプロピル)ブタン-1,4-ジアミンと 2-(クロロメチル)オキシランが 1 : 2.1-2.4 の比で反応して得られた架橋重合体である。

[英名] Bixalomer is a cross-linked polymer which is obtained by a reaction between *N,N,N',N'*-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine and 2-(chloromethyl)oxirane with a ratio of 1:2.1-2.4.

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ASP1585(治験番号)



### 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～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

水、エタノール(99.5)、*N,N*-ジメチルアセトアミド、酢酸エチル、日本薬局方崩壊試験第1液及び第2液、0.1mol/L塩酸及びpH3～11の溶液にほとんど溶けない(20℃)。

(3) 吸湿性

吸湿性を有する。(25℃/33%RH/1日で約7%吸湿)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点を示さなかった。

(5) 酸塩基解離定数

水にほとんど溶けないため測定不能。

(6) 分配係数

水飽和1-オクタノール及び1-オクタノール飽和水にほとんど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	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ポリエチレン製の袋(二重)、乾燥剤、ポリエチレンドラム	36箇月	規格内
加速試験	25℃、60%RH	ポリエチレン製の袋(二重)、乾燥剤、ポリエチレンドラム	6箇月	規格内
苛酷試験	40℃	ガラス瓶(開放)	3箇月	分解傾向を示した。乾燥減量の増加が認められた。
	25℃、33%RH			
	25℃、63.5%RH	乾燥減量の増加が認められた。		
	キセノンランプ500W	シャーレ及び石英製蓋	13.2時間	

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

リン酸吸着能及びイオン交換容量をそれぞれ液体クロマトグラフィー及び中和滴定により測定。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

キックリンカプセル 250mg：硬カプセル剤  
キックリン顆粒 86.2%：顆粒

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形	号数	重量
キックリンカプセル 250mg	硬カプセル剤	淡黄色		1号	約 325mg
キックリン顆粒 86.2%	顆粒	淡黄色			

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

キックリンカプセル 250mg：内容物は白色～微帯黄白色の粉末  
キックリン顆粒 86.2%：淡黄色の顆粒剤

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	有効成分	添加剤
キックリンカプセル 250mg	1 カプセル中にビキサロマー250mgを含有する。	内容物：軽質無水ケイ酸 カプセル本体： 添加物として、ヒプロメロース、カラギーナン、ソルビタン脂肪酸エステルを含有する。
キックリン顆粒 86.2%	1g 中にビキサロマー862mg を含有する。	ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 4. 力価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は製剤中では増加しない。その他、製剤特有の分解物は認められていない。

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

キックリンカプセル 250mg の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH (暗所)	PTP+ アルミ包装 (乾燥剤入り)	36 箇月	規格内	
苛酷試験	温度 <sup>a)</sup>	50°C (暗所)	PTP+ アルミ包装 (乾燥剤入り)	3 箇月	規格内
	湿度 <sup>b)</sup>	40°C、75%RH (暗所)	ボトル開放	3 箇月	規格内 参考試験項目である乾燥減量値は増加が認められた。
	光 <sup>c)</sup>	D65 蛍光ランプ (2,000lx)	シャーレ	25 日	規格内

測定項目：性状、崩壊性、乾燥減量、リン酸吸着能(SPIF)

- a) (社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件(以下「答申」)の“温度に対する安定性”の条件(40°C、遮光)よりも苛酷な条件にて実施  
 b) 「答申」の“湿度に対する安定性”の条件(25°C/75%RH、30°C/75%RH、開放)よりも苛酷な条件にて実施  
 c) 「答申」の“光に対する安定性”と同条件にて実施

キックリン顆粒 86.2%の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH (暗所)	ボトル密栓 (乾燥剤入り)	36 箇月	規格内	
苛酷試験	温度 <sup>a)</sup>	50°C (暗所)	ボトル密栓 (乾燥剤入り)	3 箇月	規格内
	湿度 <sup>b)</sup>	40°C、75%RH (暗所)	ボトル開放	3 箇月	規格内、参考試験項目である乾燥減量値は増加が認められた。
	光 <sup>c)</sup>	D65 蛍光ランプ (2,000lx)	シャーレ	25 日	規格内

測定項目：性状、崩壊性、乾燥減量、リン酸吸着能(SPIF)、純度試験

- a) (社)日本病院薬剤師会の「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法(答申)」に記された標準的な保存条件(以下「答申」)の“温度に対する安定性”の条件(40°C、遮光)よりも苛酷な条件にて実施  
 b) 「答申」の“湿度に対する安定性”の条件(25°C/75%RH、30°C/75%RH、開放)よりも苛酷な条件にて実施  
 c) 「答申」の“光に対する安定性”と同条件にて実施

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 9. 溶出性

該当しない

##### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<キックリンカプセル 250mg>

100 カプセル(10 カプセル×10、乾燥剤入り)、500 カプセル(10 カプセル×50、乾燥剤入り)

<キックリン顆粒 86.2%>

100g(乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<キックリンカプセル 250mg>

[PTP 包装]

PTP : 表-ポリプロピレン 裏-アルミニウム

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

<キックリン顆粒 86.2%>

[ボトル包装]

ボトル : ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

パッキン : ポリエチレン

乾燥剤 : ポリエチレンテレフタレートで被膜

添付文書入り容器 : ポリプロピレン

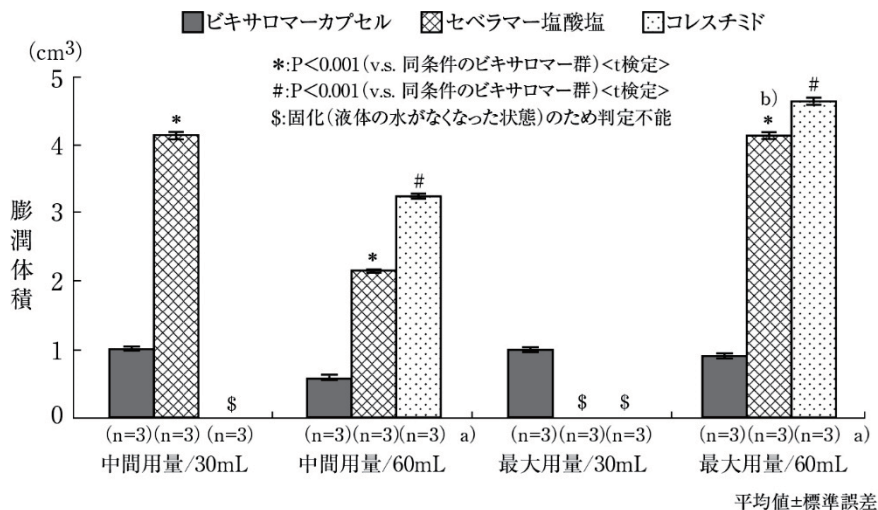
##### 11. 別途提供される資材類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. その他

各ポリマー製剤を水と混合したときの膨潤体積を検討した。ビキサロマーはいずれの条件においても膨潤した体積が他のポリマー製剤に比べ有意に小さかった<sup>3)</sup>。



水-ポリマー混合液を遠心分離して得た沈殿物の体積を測定した。

【中間用量】 ビキサロマー：1.5g/回、セベラマー塩酸塩：1.5g/回、コレスチミド：2.0g/回

【最大用量】 ビキサロマー：2.5g/回、セベラマー塩酸塩：3.0g/回、コレスチミド：3.0g/回

a) 製剤と水をそれぞれ半量ずつ用いて検討。

b) セベラマー塩酸塩中間用量(1.5g)を30mLの水に混合した場合の製剤対水比と同一条件であったことから、中間用量/30mLの条件での検討結果を記載した。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

本剤は、消化管内でリン酸と結合し体内へのリン吸収を阻害する薬剤である。血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### <キックリンカプセル>

通常、成人には、ビキサロマーとして1回 500mgを開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日 7,500mgとする。

##### <キックリン顆粒>

通常、成人には、ビキサロマーとして1回 500mg(本剤 580mg)を開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日 7,500mg(本剤 8,700mg)とする。

(解説)

キックリンは、食事に含まれるリン酸と消化管内で結合し、体内へのリン酸吸収を阻害することによって血清リン濃度を低下させる薬剤であることから、毎食直前に服用することにより最大薬効が発揮されると考えられる。したがって、1日3回、毎食直前に経口投与を行うこととした<sup>4)</sup>。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### <キックリンカプセル>

###### ◆透析患者の用量について<sup>4)</sup>

開始用量：キックリン投与時には便秘等の胃腸障害に注意する必要があると考えられたことから、開始用量は、胃腸障害等の副作用発現リスクをできる限り低減させるため、血清リン濃度変化量でプラセボ群に対して有意差を認め、かつ安全性において副作用発現率が最も低かった 1,500mg/日とした。

最高用量：有効性及び安全性の結果より、最高用量を 7,500mg/日に設定することとした。

###### ◆保存期慢性腎臓病患者の用量について

保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相比較試験<sup>5,6)</sup>及び長期投与試験<sup>7,8)</sup>の結果より、保存期慢性腎臓病患者での用法及び用量は、透析患者と同一の用法及び用量とすることが妥当であると考えられた。

##### <キックリン顆粒>

キックリンカプセルとキックリン顆粒との間に、生物学的同等性が確認された<sup>9)</sup>ことから、キックリンカプセルと同様に設定し、用法及び用量に顆粒剤としての製剤量を追記した。

## V. 治療に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

【カプセルのみ該当】

##### 7.1 <透析患者の場合>

投与量は、血清リン濃度が 3.5～6.0mg/dL 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 を超える	1 回 250～500mg(1～2 カプセル)増量する
3.5～6.0mg/dL	投与量を維持する
3.5mg/dL 未満	1 回 250～500mg(1～2 カプセル)減量する

##### <保存期慢性腎臓病患者の場合>

投与量は、血清リン濃度を各施設の基準値内に維持するよう適宜増減する。増量幅はビキサロマーとして 1 回あたりの用量で 500mg までとする。

【顆粒のみ該当】

##### 7.1 <透析患者の場合>

投与量は、血清リン濃度が 3.5～6.0mg/dL 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 を超える	ビキサロマーとして 1 回 250～500mg(本剤 290～580mg)増量する
3.5～6.0mg/dL	投与量を維持する
3.5mg/dL 未満	ビキサロマーとして 1 回 250～500mg(本剤 290～580mg)減量する

##### <保存期慢性腎臓病患者の場合>

投与量は、血清リン濃度を各施設の基準値内に維持するよう適宜増減する。増量幅はビキサロマーとして 1 回あたりの用量で 500mg(本剤 580mg)までとする。

【カプセル・顆粒共通】

7.2 本剤投与開始時又は用量変更時には、1～2 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。

7.3 増量を行う場合は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

(解説)

7.1 「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン(2012 年)」において、血清リン濃度の管理目標値は 3.5～6.0mg/dL とされている。本剤を投与する際、血清リン濃度に応じた適切な用量調節を促すため、用量調節基準を設定した。

7.2 本剤の投与開始時又は用量変更時は、その用量における治療効果の確認が必要である。本剤の投与開始時又は用量変更時の 1～2 週間後を目安に血清リン濃度の確認をすることが望ましいため設定した。

7.3 用量ごとの治療効果及び安全性を確認した上で増量することを注意喚起するため設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) キックリンカプセル

評価資料 (2012年3月製造販売承認時)

分類	地域	試験名	対象及び症例数	目的	試験デザイン
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	海外	第 I 相単回及び反復 投与試験 (ILY-1103)	健康成人男女(米国在住日本人) プラセボ群：7 例 本剤群：18 例	安全性 忍容性 薬力学	プラセボ対照 二重盲検
		マスバランス試験 (CL-0011)	健康成人男性 12 例 ( <sup>14</sup> C 標識本剤投与 10 例)	マスバランス 安全性 忍容性	非盲検 非対照
		薬物相互作用試験 (ワルファリン) (20070751)	健康成人 16 例	薬物相互作用 安全性	非盲検 クロスオーバー
		薬物相互作用試験 (ジゴキシン) (20070750)	健康成人 16 例		
		薬物相互作用試験 (シナカルセット) (20070754)	健康成人 45 例		
	日本	薬物相互作用試験 (エナラプリル) (CL-0008)	健康成人 24 例	薬物相互作用 安全性	非盲検 クロスオーバー
		薬物相互作用試験 (アトルバスタチン) (CL-0010)	健康成人 24 例		
		薬物相互作用試験 (バルサルタン) (CL-0009)	健康成人 24 例		
	患者対象試験	日本	第 II 相用量設定試験 (CL-0002)	高リン血症を合併する血液透 析患者 プラセボ群：32 例 本剤群：93 例 (3 用量各群 31 例) セベラマー塩酸塩群：31 例	有効性 安全性
第 II 相用量範囲検討 試験 (CL-0006)			高リン血症を合併する血液透 析患者 4.5g/日群：25 例 6.0g/日群：24 例 7.5g/日群：24 例	非盲検 非対照 強制増量	
第 III 相比較試験 (CL-0003)			高リン血症を合併する血液透 析患者 本剤群：55 例 セベラマー塩酸塩群：55 例	セベラマー塩酸塩 対照 非盲検 個体内用量漸増	
長期投与試験 (CL-0004)			高リン血症を合併する血液透 析患者 248 例	非盲検 非対照 個体内用量漸増	
腹膜透析患者対象一 般臨床試験 (CL-0005)			高リン血症を合併する腹膜透 析患者 35 例	有効性 安全性	非盲検 非対照 個体内用量漸増



## V. 治療に関する項目

評価資料 (2016年2月効能又は効果追加時)

分類	地域	試験名	対象及び症例数	目的	試験デザイン
患者対象試験	日本	第Ⅲ相比較試験 (CL-0101)	高リン血症を合併する保存 慢性腎臓病患者 本剤群：81例 プラセボ群：82例	有効性 安全性	プラセボ対照 二重盲検
		長期投与試験 (CL-0102)	高リン血症を合併する保存 慢性腎臓病患者 105例 (CL-0101からの継続症例 86 例、新規症例 19例)		非盲検 非対照

### 2) キックリン顆粒

評価資料 (2016年9月製造販売承認時)

分類	地域	試験名	対象及び症例数	目的	試験デザイン
第Ⅰ相試験 及び 臨床薬理試験 (薬力学試験)	日本	生物学的同等性試験 (CL-0201)	日本人非高齢健康成人男性 60例	生物学的同 等性の検証	2×2クロス オーバー法

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 〔第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (ILY-1103)〕<sup>10)</sup>

健康成人 18 例(男性 14 例、女性 4 例)に対してキックリンカプセル(以下、ビキサロマー) 1,000mg、2,500mg 又は 5,000mg を単回投与した後、それぞれ 1 日 3 回(3,000mg/日、7,500mg/日又は 15,000mg/日)8 日間反復投与した。その結果、5,000mg までの単回及び 15,000mg/日までの 8 日間反復投与で良好な忍容性を示した。また、15,000mg/日投与での尿中リン含有量の有意な低下、7,500mg/日及び 15,000mg/日投与での糞中リン含有量の有意な増加、及び 7,500mg/日及び 15,000mg/日投与での糞中/尿中リン比の有意な増加が認められ、ビキサロマー2,500mg あるいは 5,000mg を 1 日 3 回、8 日間反復投与したとき、リン酸吸収を低下させることが確認された。

注)キックリンカプセルの承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

V. 治療に関する項目

2) [カプセル剤と顆粒剤の生物学的同等性試験 (GL-0201)]<sup>9)</sup>

カプセル剤と顆粒剤について、薬力学パラメータである尿中リン排泄量の投与開始前からの変化量を指標として生物学的同等性を検証することとした。

健康成人男性 60 例を対象に 2×2 クロスオーバー法にて、カプセル剤 2,250mg/回又は顆粒剤 2,610mg/回(ビキサロマーとして 2,250mg/回)をそれぞれ 1 日 3 回(1 日目のみ 1 日 2 回)8 日間食直前に反復経口投与したときの生物学的同等性について検証した。生物学的同等性判定の指標を、1 日平均尿中リン排泄量の投与開始前(-4 日目～-1 日目)から投与後(5 日目～8 日目)の変化量とし、その投与薬剤間の差(顆粒剤-カプセル剤)の 90%信頼区間が、カプセル剤の変化量の±20%以内であったときに、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

投与開始後の 1 日平均尿中リン排泄量の投与開始前からの変化量の平均値(標準偏差)は、顆粒剤では -136.96(57.78)mg/日、カプセル剤では -151.43(63.44)mg/日であり、1 日平均尿中リン排泄量の投与開始前からの変化量の混合効果モデルによる調整済み平均値の差(顆粒剤-カプセル剤) [90%信頼区間] は 13.16 [-3.52, 29.84] であった。カプセル剤の変化量の調整済み平均値の±20%の範囲は -30.15 から 30.15 であり、投与薬剤間の変化量の調整済み平均値の差(顆粒剤-カプセル剤)の 90%信頼区間は、カプセル剤の変化量の調整済み平均値の±20%の範囲内であった。したがって、カプセル剤と顆粒剤は生物学的に同等であると判定された。

投与開始前及び投与開始後の 1 日平均尿中リン排泄量及び変化量 (BEAS)

薬剤	1 日平均尿中リン排泄量(mg/日)：平均値(標準偏差)		
	投与開始前(-4 日目～-1 日目)	投与開始後(5 日目～8 日目)	投与開始前からの変化量
顆粒剤(n=59)	818.13(74.24)	681.16(74.40)	-136.96(57.78)
カプセル剤(n=59)	822.49(77.89)	671.06(83.35)	-151.43(63.44)

BEAS：生物学的同等性解析対象集団

1 日平均尿中リン排泄量の変化量による生物学的同等性の検討 (BEAS)

1 日平均尿中リン排泄量の変化量(mg/日)の混合効果モデルによる調整済み平均値		変化量の調整済み平均値の差(顆粒剤-カプセル剤) [90%信頼区間]	カプセル剤の変化量の調整済み平均値の±20%
顆粒剤	カプセル剤		
-137.58	-150.74	13.16 [-3.52, 29.84]	-30.15, 30.15

BEAS：生物学的同等性解析対象集団

注)キックリン顆粒の承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg(本剤 580mg)を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg(本剤 8,700mg)とする。

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

〔第Ⅱ相用量範囲検討試験(CL-0006)〕<sup>11)</sup>

目的：キックリンカプセル(以下、ビキサロマー)の有効性、安全性及び服薬可能性に基づく臨床用量範囲を検討する。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照、並行群間比較試験
対象	高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者 73 例(ビキサロマー4,500mg/日群 25 例、6,000mg/日群 24 例、7,500mg/日群 24 例のいずれかに割り付けられた例数)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満の患者</li> <li>仮登録日の 12 週(84 日)以上前から週 3 回の血液透析を受けている慢性腎不全患者</li> <li>washout 期開始後 1 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満、又は washout 期開始後 2 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃又は腸切除術(虫垂切除術は除く)の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞、出血性消化管病変を合併している患者</li> <li>高度の便秘又は下痢が持続する患者</li> <li>仮登録日の 1 年以内に副甲状腺インターベンション [副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等] を施行した患者</li> </ul>
試験方法	2~3 週間の washout の後、すべての被験者に対してビキサロマー4,500mg/日を 2 週間投与した後に、4,500mg/日、6,000mg/日又は 7,500mg/日を 4 週間投与した。投与方法は 1 日 3 回に分割して食直前に経口投与とした。
主要評価項目	投与終了時(投与 6 週後又は投与中止時)の血清リン濃度の投与開始時(0 週)からの変化量
結果	有効性 <主要評価項目> 本試験の主たる有効性解析対象集団は 70 例(4,500mg/日群 24 例、6,000mg/日群 24 例、7,500mg/日群 22 例)であった。主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量(平均値)は、4,500mg/日群で-1.71mg/dL、6,000mg/日群で-2.17mg/dL、7,500mg/日群で-1.95mg/dL であり、6,000mg/日群と 7,500mg/日群の変化量は 4,500mg/日群を上回った。
	安全性 <副作用> ビキサロマー投与による副作用発現率は 4,500mg/日群 16.7%(4/24 例)、6,000mg/日群 25.0%(6/24 例)、7,500mg/日群 26.1%(6/23 例)であった。副作用として便秘の発現頻度が高かった。

注)キックリンカプセルの承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

## V. 治療に関する項目

〔第Ⅱ相用量設定試験(CL-0002)〕<sup>12,13)</sup>

目的：キックリンカプセル(以下、ビキサロマー)のプラセボに対する優越性、用量反応性及び安全性を検討する。また、有効性及び安全性についてセベラマー塩酸塩を参照薬として比較する。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検、セベラマー塩酸塩参照非盲検、並行群間比較試験
対象	高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者 156 例(プラセボ群 32 例、ビキサロマー 1,500mg/日群 31 例、3,000mg/日群 31 例、4,500mg/日群 31 例、セベラマー塩酸塩群 31 例のいずれかに割り付けられた例数)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満の患者</li> <li>同意取得日の 12 週(84 日)以上前から週 3 回の血液透析を受けている慢性腎不全患者</li> <li>washout 期開始後 1 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満又は、washout 期開始後 2 週の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃又は腸切除術(虫垂切除術は除く)の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞、出血性消化管病変を合併している患者</li> <li>高度の便秘又は下痢が持続する患者</li> <li>同意取得日の 1 年以内に副甲状腺インターベンション[副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等]を施行した患者</li> </ul>
試験方法	2～3 週間の washout の後、二重盲検下でビキサロマー1,500mg/日、3,000mg/日、4,500mg/日又はプラセボを、また、セベラマー塩酸塩については、非盲検下で 3,000mg/日又は 6,000mg/日を 1 日 3 回、食直前に経口投与した。なお、セベラマー塩酸塩については、投与開始 2 週及び 3 週後に増減可能とした。いずれの群も投与期間は 4 週間とした。
主要評価項目	投与終了時(投与 4 週後又は投与中止時)の血清リン濃度の投与開始時(0 週)からの変化量
結果	<p>＜主要評価項目＞</p> <p>本試験の主たる有効性解析対象集団は 155 例(プラセボ群 32 例、ビキサロマー1,500mg/日群 31 例、3,000mg/日群 31 例、4,500mg/日群 31 例、セベラマー塩酸塩群 30 例)であった。主要評価項目である投与終了時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量(投与開始時の血清リン濃度を共変量とした調整済み平均値)は、プラセボ群で 0.24mg/dL、1,500mg/日群で-0.75mg/dL、3,000mg/日群で-1.32mg/dL、4,500mg/日群で-1.80mg/dL であり、ビキサロマーはいずれの用量でもプラセボと比較して有意な血清リン濃度の低下(いずれの群も <math>p &lt; 0.001</math>, t 検定)を示すとともに、用量依存的に血清リン濃度を低下させた。なお、投与終了時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量(平均値)は、プラセボ群で 0.23mg/dL、1,500mg/日群で-0.76mg/dL、3,000mg/日群で-1.34mg/dL、4,500mg/日群で-1.75mg/dL、セベラマー塩酸塩群で-2.32mg/dL であった。</p>
	<p>＜副作用＞</p> <p>本試験での副作用の発現率はプラセボ群で 12.5%(4/32 例)、ビキサロマー1,500mg/日群で 19.4%(6/31 例)、3,000mg/日群で 22.6%(7/31 例)、4,500mg/日群で 25.8%(8/31 例)、セベラマー塩酸塩群で 19.4%(9/30 例)であった。ビキサロマー群における主な副作用は硬便、便秘であった。</p>

注)キックリンカプセルの承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 血液透析患者

〔第Ⅲ相比較試験(CL-0003)〕<sup>14,15)</sup>

目的：キックリンカプセル(以下、ビキサロマー)の有効性(対照薬に対する非劣性)及び安全性を検討するために、セベラマー塩酸塩と比較し評価する。

項 目	内 容
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、セベラマー塩酸塩対照非盲検、非劣性検証試験
対 象	高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者：110 例(ビキサロマー群 55 例、セベラマー塩酸塩群 55 例のいずれかに割り付けられた例数)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者</li> <li>・washout 期開始予定日の 12 週(84 日)以上前から週 3 回の血液透析を受けている慢性腎不全患者</li> <li>・washout 期開始 1 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満又は、washout 期開始 2 週又は 3 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胃又は腸切除術(ポリープ切除、虫垂切除術は除く)の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞、出血性消化管病変を合併している患者</li> <li>・高度の便秘又は下痢が持続する患者</li> <li>・washout 期開始予定日の前 24 週(168 日)以内に副甲状腺インターベンション〔副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等〕を施行した患者</li> </ul>
試 験 方 法	2～4 週間の washout の後、ビキサロマー群では 1,500mg/日で投与を開始し、2 週間維持した後、血清リン濃度に応じて最大 7,500mg/日までの範囲で適宜用量の調節を行った。また、セベラマー塩酸塩群では 3,000mg/日又は 6,000mg/日で投与を開始し、2 週間維持した後、血清リン濃度に応じて最大 9,000mg/日までの範囲で適宜用量の調節を行った。いずれの群も投与期間は 12 週間とし、投与方法は 1 日 3 回、食直前に経口投与とした。
評 価 項 目	主要評価項目として投与終了時(投与 12 週後又は投与中止時)の血清リン濃度(投与開始時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析により、両群の投与終了時の血清リン濃度の差の調整済み平均値とその両側 95%信頼区間を算出、信頼区間の上限が 1.0mg/dL より小さい場合に非劣性が検証されたと判断)を評価した。なお、副次評価項目のひとつとして血清補正カルシウムも評価した。
結 果	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>本試験の主たる有効性解析対象集団は 104 例(ビキサロマー群 54 例、セベラマー塩酸塩群 50 例)であった。投与開始時の血清リン濃度の平均値は、ビキサロマー群で 7.85mg/dL、セベラマー塩酸塩群で 8.11mg/dL と両群で同程度であった。ビキサロマー群とセベラマー塩酸塩群の投与終了時の血清リン濃度の調整済み平均値は、それぞれ 5.87mg/dL、5.55mg/dL であり、その差は 0.31mg/dL であった。また、調整済み平均値の差の 95%信頼区間は、[-0.13、0.76] であり、95%信頼区間の上限が 1.0mg/dL を下回ったことから、ビキサロマーのセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である血清補正カルシウム濃度は、投与開始時(平均値±標準偏差)8.66±0.661mg/dL、投与終了時(平均値±標準偏差)8.89±0.641mg/dL と大きな変化は認められなかった。</p>

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p>血清リン濃度の推移</p> <p>●—ビキサロマー群 (n=54) 平均±標準偏差</p>
	安全性	<p>&lt;副作用&gt;                  本試験における副作用はビキサロマー群で 29.1%(16/55 例)、セベラマー塩酸塩群で 47.3% (26/55 例)に認められた。主な副作用はビキサロマー群で便秘 18.2%(10/55 例)、硬便 5.5% (3/55 例)、セベラマー塩酸塩群で便秘 29.1%(16/55 例)、腹部膨満 12.7%(7/55 例)、消化不良 3.6%(2/55 例)、嘔吐 3.6%(2/55 例)であった。</p>

## V. 治療に関する項目

### ② 保存期慢性腎臓病患者

〔第Ⅲ相比較試験(CL-0101)〕<sup>5,6)</sup>

目的：高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者を対象として、キックリンカプセル(以下、ビキサロマー)の有効性についてプラセボに対する優越性を検証する。また、安全性についても検討する。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検試験
対象	高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者：163例(ビキサロマー群 81例、プラセボ群 82例のいずれかに割り付けられた例数)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の年齢が満20歳以上の患者</li> <li>前観察(washout)期開始時の血清Cr値及び年齢から算出したeGFR(estimated Glomerular Filtration Rate)が60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満であり、仮登録日以降も維持透析を受けていない保存期慢性腎臓病患者</li> <li>前観察期開始2週後の血清リン濃度が4.6mg/dL以上かつ9.0mg/dL未満の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃又は腸切除術(ポリープ切除、虫垂切除術は除く)の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞、出血性消化管病変を合併している患者</li> <li>高度の便秘又は下痢が持続する患者</li> <li>前観察期開始予定日の前6カ月以内に副甲状腺インターベンション[副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等]を施行した患者</li> </ul>
試験方法	4週間の前観察期の後、ビキサロマー群では1,500mg/日(1回2カプセル1日3回)で投与を開始し、2週間維持した後、2週間ごとに血清リン濃度に応じて最大7,500mg/日(1回10カプセル1日3回)までの範囲で適宜用量の調節を行った。プラセボ群では、1回2カプセル1日3回で投与を開始し、2週間維持した後、2週間ごとに血清リン濃度に応じて最大1回10カプセル1日3回までの範囲で適宜用量の調節を行った。いずれの群も投与期間は12週間とし、投与方法は1日3回、毎食直前に経口投与とした。
主要評価項目	投与終了時(治療期12週又は投与中止時)の血清リン濃度の治療開始時(0週)からの変化量
結果	<p>有効性</p> <p>&lt;主要評価項目&gt;            本試験の主たる有効性解析対象集団は162例(ビキサロマー群80例、プラセボ群82例)であった。ビキサロマー投与群で投与開始時の血清リン濃度は<math>5.26 \pm 0.87</math>mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)であり、投与終了時の血清リン濃度は<math>4.49 \pm 0.93</math>mg/dLへと低下が認められた。プラセボ群では、投与開始時の血清リン濃度は<math>5.29 \pm 1.07</math>mg/dL、投与終了時の血清リン濃度は<math>5.49 \pm 1.23</math>mg/dLであった。投与終了時の血清リン濃度の治療期開始時(0週)からの変化量について、投与群を因子、治療期開始時の血清リン濃度の値及びeGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)カテゴリを説明変数とした共分散分析を行った。その結果、変化量の調整済み平均値は、プラセボ群0.20mg/dL、ビキサロマー群-0.78mg/dL、調整済み平均値の差[95%信頼区間]は-0.98 [-1.27, -0.69]であった。ビキサロマー群はプラセボ群と比較して血清リン濃度が低下し、投与終了時のビキサロマー群とプラセボ群の変化量に有意な差がみられた(P&lt;0.001)。</p>

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p style="text-align: center;"><b>血清リン濃度の推移</b></p> <p>(mg/dL)</p> <p>● ビキサロマー群 (n=80) 平均±標準偏差</p> <p>■ プラセボ群 (n=81) 平均±標準偏差</p> <p>血清リン濃度</p> <p>4.0 5.0 6.0 7.0 8.0</p> <p>-4 -2 0 2 4 6 8 10 12 投与終了時</p> <p>← 前観察期 → 治療期 →</p>
	安全性	<p>&lt;副作用&gt;</p> <p>本試験における副作用はビキサロマー群で31.3%(25/80例)、プラセボ群で34.1%(28/82例)に認められた。主な副作用はビキサロマー群で便秘16.3%(13/80例)、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、悪心、各2.5%(2/80例)、プラセボ群で便秘9.8%(8/82例)、腹部膨満4.9%(4/82例)、下痢3.7%(3/82例)、食欲減退3.7%(3/82例)、悪心2.4%(2/82例)であった。</p> <p>ビキサロマー群で発現した重篤な副作用は、胃食道炎及び上部消化管出血(各1例)であった。</p>



## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

#### ① 血液透析患者

[長期投与試験(CL-0004)]<sup>16,17)</sup>

目的：キックリンカプセル(以下、ビキサロマー)の長期投与(48週間)における安全性、有効性を検討する。

項目	内容	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験	
対象	高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者 248 例(ビキサロマーが投与された例数)	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者</li> <li>washout 期開始予定日の 12 週(84 日)以上前から週 3 回の血液透析を受けている慢性腎不全患者</li> <li>washout 期開始 1 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 8.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満又は、washout 期開始 2 週又は 3 週後の最大透析間隔後の透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者</li> </ul>	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃又は腸切除術(ポリープ切除、虫垂切除術は除く)の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞、出血性消化管病変を合併している患者</li> <li>高度の便秘又は下痢が持続する患者</li> <li>washout 期開始予定日前の 24 週(168 日)以内に副甲状腺インターベンション [副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等] を施行した患者</li> </ul>	
試験方法	2~4 週間の washout の後、ビキサロマー1,500mg/日で投与を開始し、2 週間維持した後、血清リン濃度に応じて最大 7,500mg/日の範囲で適宜用量を調節した。投与期間は 48 週間とし、投与方法は 1 日 3 回、食直前に経口投与とした。	
評価項目	安全性：有害事象等、有効性：血清リン濃度の経時的推移等	
結果	安全性	<p>&lt;副作用&gt;</p> <p>副作用発現率は 29.4%(73/248 例)であった。主な副作用は便秘 21.0%(52/248 例)、腹部不快感 1.2%(3/248 例)、硬便 1.2%(3/248 例)であった。</p> <p>長期投与により副作用の発現率が増加する傾向はみられなかった。</p>
	有効性	<p>&lt;主要評価項目&gt;</p> <p>本試験の主たる有効性解析対象集団は 243 例であった。washout 期開始時の血清リン濃度は 5.46 ± 0.968mg/dL(平均値 ± 標準偏差、以下同様)であり、washout により 0 週では 7.71 ± 1.275mg/dL まで上昇した。ビキサロマーの投与開始後、血清リン濃度は経時的に低下し、治療期 9 週に 5.90 ± 1.000mg/dL と管理目標値上限の 6.0mg/dL 以下まで低下した。その後、治療期 16 週にかけて更に低下し、以降は 48 週まで 5.5mg/dL 前後で推移した。治療期 48 週では 5.47 ± 0.982mg/dL、投与終了時では 5.77 ± 1.377mg/dL と目標値内であった。また、血清リン濃度の 0 週からの変化量(平均値)は経時的に増加し、治療期 16 週から 48 週まで-1.94~-2.14mg/dL の間で推移した。0 週から投与終了時の変化量は、-1.94mg/dL であった。</p> <p>ビキサロマーの長期(48 週)投与において、血清リン濃度低下効果は 48 週まで減弱することなく持続し、血清リン濃度をおおむね目標値(3.5~6.0mg/dL)の範囲に維持することが確認された。このことから、長期にわたり血清リン濃度のコントロールが可能であることが示された。</p>

## V. 治療に関する項目

### ② 保存期慢性腎臓病患者

[長期投与試験(CL-0102)]<sup>7,8)</sup>

目的：高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者を対象にキックリンカプセル(以下、ピキサロマー)の長期投与(48週間)における安全性、有効性を検討する。

項目	内容	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験	
対象	高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者 105 例(第Ⅲ相比較試験(CL-0101)からの継続症例 86 例、新規症例 19 例)	
主な登録基準	<p>&lt;継続症例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CL-0101 試験における後観察終了までの検査を実施した保存期慢性腎臓病患者</li> </ul> <p>&lt;新規症例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者</li> <li>前観察期開始時の Cr 値及び年齢から算出した eGFR が 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満であり、仮登録日以降も維持透析を受けていない保存期慢性腎臓病患者</li> <li>前観察期開始 2 週後又は 4 週後の血清リン濃度が 4.6mg/dL 以上かつ 9.0mg/dL 未満の患者</li> </ul>	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃又は腸切除術(ポリープ切除、虫垂切除術は除く)の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞、出血性消化管病変を合併している患者</li> <li>高度の便秘又は下痢が持続する患者</li> </ul> <p>&lt;継続症例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CL-0101 試験における後観察期終了時の血清リン濃度が 9.0mg/dL 以上を呈した患者</li> </ul> <p>&lt;新規症例&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>前観察期開始予定日の前 6 カ月以内に副甲状腺インターベンション[副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等]を施行した患者</li> </ul>	
試験方法	継続症例は CL-0101 試験における 4 週間の後観察期終了時の検査を実施した後、新規症例は 2~4 週間の前観察(washout)期の後、ピキサロマー1,500mg/日(1 回 2 カプセル 1 日 3 回)で投与を開始し、2 週間維持した後、血清リン濃度に応じて最大 7,500mg/日(1 回 10 カプセル 1 日 3 回)の範囲で適宜用量を調節した。投与期間は 48 週間とし、投与方法は 1 日 3 回、毎食直前に経口投与とした。	
評価項目	安全性：有害事象等、有効性：血清リン濃度の経時的推移等	
結果	安全性	<p>&lt;副作用&gt;</p> <p>副作用発現率は 31.4%(33/105 例)であった。主な副作用は便秘 18.1%(19/105 例)、腹部膨満、悪心が各 1.9%(2/105 例)であった。</p> <p>重篤な副作用は、胃潰瘍及び結腸癌(各 1 例、同一被験者)であった。</p>
	有効性	<p>&lt;評価項目&gt;</p> <p>本試験の主たる有効性解析対象集団は 104 例(継続症例 85 例、新規症例 19 例)であった。全症例での血清リン濃度は、治療期開始時の 5.15±0.83mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)から、治療期 2 週には 4.85±0.74mg/dL に低下した。その後、治療期 48 週まで緩やかに低下し、48 週には 4.58±0.68mg/dL となり、投与終了時は 4.96±0.98mg/dL であった。全症例のうち血清リン濃度が目標範囲内(2.5mg/dL 以上 4.6mg/dL 未満)に達した割合は、治療期開始時の 21.2%(22/104 例)から 2 週 29.8%(28/94 例)、4 週 42.7%(41/96 例)と増加し、20 週の 66.2%(49/74 例)が最大となった。その後は 44.2%~61.9%の範囲を推移し、48 週には 51.3%(20/39 例)となった。</p>

## V. 治療に関する項目

### (5) 患者・病態別試験

〔腹膜透析患者対象一般臨床試験(CL-0005)〕<sup>18)</sup>

目的：高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者におけるキックリンカプセル(以下、ビキサロマー)の有効性、安全性を検討する。

項目	内容
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者 35 例(ビキサロマーが投与された例数)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者</li> <li>・washout 期開始予定日の 12 週(84 日)以上前から腹膜透析を受けている慢性腎不全患者(血液透析を併用している患者は除く)</li> <li>・投与 0 週来院時の血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上 10.0mg/dL 未満の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹膜炎、カテーテルトラブル(トンネル感染等)等を washout 期開始予定日の前 2 週間(14 日)以内に発症し、腹膜透析の継続に支障があると考えられる患者</li> <li>・胃又は腸切除術(ポリープ切除、虫垂切除術は除く)の既往、あるいは嚥下障害、腸閉塞、出血性消化管病変を合併している患者</li> <li>・高度の便秘又は下痢が持続する患者</li> <li>・washout 期開始予定日前の 24 週(168 日)以内に副甲状腺インターベンション〔副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等〕を施行した患者</li> </ul>
試験方法	2 週間の washout の後、ビキサロマー 1,500mg/日 で投与を開始し、投与 2 週間維持した後、血清リン濃度に応じて最大 7,500mg/日の範囲で 2 週間ごとに適宜用量の調節を行った。投与期間は最長 24 週間(治療期 12 週間+継続投与期 12 週間)とし、投与方法は 1 日 3 回、食直前に経口投与とした。
主要評価項目	治療期終了時(投与 12 週又は投与 12 週未満で中止した場合の中止時)の血清リン濃度
結果	<p>有効性</p> <p>&lt;主要評価項目&gt; 本試験の主たる有効性解析対象集団は 34 例であった。washout 期開始前の血清リン濃度は 6.14 ± 1.188mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)であり、washout により 0 週では 7.77 ± 1.199mg/dL に上昇した。投与開始以降、血清リン濃度は経時的に低下し、治療期終了時には 6.40 ± 1.098mg/dL であった。投与 14 週では 6.08 ± 0.971mg/dL まで低下し、それ以降投与 24 週までは、6.11 ~ 6.25mg/dL の間を推移した。治療期終了時、継続投与期終了時の値がともに washout 期開始前の値付近まで低下したことから、腹膜透析中の患者に投与したときのビキサロマーの血清リン濃度の低下効果が示された。</p>
	<p>安全性</p> <p>&lt;副作用&gt; 副作用発現率は 40.0%(14/35 例)であった。 主な副作用は便秘が 11.4%(4/35 例)、そう痒症が 8.6%(3/35 例)であった。</p>

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」への効能又は効果変更、及び「キックリン顆粒 86.2%」の剤型追加承認時に次の承認条件が付された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」

承認条件に基づき、以下の特定使用成績調査を実施した。

① 高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした長期特定使用成績調査 (KIK001)<sup>19)</sup>

目的	本剤の使用実態下での長期投与例における安全性及び有効性について確認する
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt;</p> <p>腸管穿孔、腸閉塞、便秘、便秘増悪、虚血性腸炎、消化管出血、消化管潰瘍</p> <p>&lt;重要な潜在的リスク&gt;</p> <p>低カルシウム血症、二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化、憩室炎、肝機能障害、ACE阻害薬/ARBとの併用</p>
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期使用に関する有効性
調査方法	中央登録方式
対象	高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全(CKD)患者(収集症例数：1,068例、安全性解析対象症例：1,056例、有効性解析対象症例：1,052例)
実施期間等	実施期間：2013年1月～2016年12月、観察期間：1症例あたり1年間(12ヵ月)
安全性	<p>安全性解析対象症例1,056例中197例(18.7%)に287件の副作用が発現した。最も多かった副作用は便秘7.4%(78/1,056例)であり、次いで続発性副甲状腺機能亢進症0.9%(10/1,056例)、腎性貧血0.8%(8/1,056例)、高カリウム血症、高血圧及び悪心各0.7%(7/1,056例)、腹部不快感、腹部膨満、下痢及び白血球数増加各0.6%(6/1,056例)であった。これらのうち、承認時までに比べ本調査での発現割合が高かった副作用は、続発性副甲状腺機能亢進症、腎性貧血、高カリウム血症、高血圧及び悪心、白血球数増加であった。</p> <p>重篤な副作用は54件で、最も多く発現した重篤な副作用は脳梗塞3件であった。また、死亡に至った重篤な副作用が10例12件報告され、いずれも本剤との因果関係は「可能性少」又は「不明」であった。</p>
結果 有効性	<p>本剤投与開始1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後、最終観察時における血清リン濃度は、いずれも投与開始前と比較して有意に低下した(各々、<math>p &lt; 0.001</math>)。</p> <p>血清補正カルシウム濃度は、投与開始前と比較していずれの時点においても有意な変化は認められなかった。血清インタクト甲状腺ホルモン(iPTH)濃度は、投与開始2ヵ月後及び3ヵ月後ではいずれも投与開始前と比較して有意な低下が認められたが(各々、<math>p = 0.001</math>及び<math>p = 0.002</math>)、最終観察時を含む他の時点では有意な変化は認められなかった。</p> <p>日本透析医学会の慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン(以下、「診療ガイドライン」)の管理目標値の達成割合を検討した結果、本剤投与開始前は、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度がいずれも管理目標値内(各々、3.5mg/dL～6.0mg/dL、8.4mg/dL～10.0mg/dL)の症例は12.8%であった。本剤投与開始後、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度のどちらも管理目標値内を達成した患者数とその割合は経時的に増加し、最終観察時では46.8%に達した。</p>

V. 治療に関する項目

② 高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者を対象とした長期特定使用成績調査 (KIK002)<sup>20)</sup>

目 的	本剤の使用実態下での長期投与例における安全性及び有効性について確認する
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt; 腸管穿孔、腸閉塞、便秘、便秘増悪、虚血性腸炎、消化管出血、消化管潰瘍</p> <p>&lt;重要な潜在的リスク&gt; 低カルシウム血症、二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化、憩室炎、肝機能障害、ACE阻害薬/ARBとの併用</p>
有効性に関する検討事項	本剤の使用実態下での長期投与例の有効性について確認する
調査方法	中央登録方式
対 象	高リン血症を伴う腹膜透析中のCKD患者(収集症例数117例、安全性解析対象症例数107例、有効性解析対象症例数106例)
実施期間等	実施期間：2013年3月～2019年12月、観察期間：1症例あたり1年間(12ヵ月)
結 果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例107例中23例(21.5%)に副作用が発現した。SOC(器官別大分類)別の主な副作用(1%以上)は、胃腸障害12.1%(13/107例)、代謝および栄養障害3.7%(4/107例)、神経系障害2.8%(3/107例)、臨床検査1.9%(2/107例)であった。また、PT(基本語)別の主な副作用(1%以上)は、便秘9.3%(10/107例)及び低カルシウム血症1.9%(2/107例)であった。これらのうち、承認時まで認められなかった副作用は低カルシウム血症であった。重篤な副作用は5例が発現し、その内訳は、穿孔性十二指腸潰瘍、高カルシウム血症、脳出血、一過性脳虚血発作、死亡が各1例であった。死亡と本剤との因果関係は不明であった。</p>
	<p>有効性</p> <p>本剤投与開始1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、最終観察時の血清リン濃度は、本剤投与開始前と比較して有意に低下した(各々、<math>p=0.007</math>、<math>p=0.004</math>、<math>p&lt;0.001</math>、<math>p&lt;0.001</math>)。血清補正カルシウム濃度及びiPTH濃度の推移は、いずれの時点においても有意な変化は認められなかった。</p> <p>診療ガイドラインを用いた管理目標値の達成割合を検討した結果、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度がどちらも管理目標値内(各々、<math>3.5\text{mg/dL}\sim 6.0\text{mg/dL}</math>、<math>8.4\text{mg/dL}\sim 10.0\text{mg/dL}</math>)であった症例は、本剤投与開始前では25.7%、12ヵ月後では38.1%、最終観察時では41.8%であり、投与開始前と比較し、管理目標値以内となった症例の割合はいずれの時点においても上昇した。</p>

V. 治療に関する項目

③ 高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期特定使用成績調査 (KIK003)<sup>21)</sup>

目的	本剤の使用実態下での長期投与例における安全性及び有効性について確認する	
安全性検討事項	<p>&lt;重要な特定されたリスク&gt; 腸管穿孔、腸閉塞、便秘、便秘増悪、虚血性腸炎、消化管出血、消化管潰瘍</p> <p>&lt;重要な潜在的リスク&gt; 低カルシウム血症、続発性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化、憩室炎、肝機能障害、ACE阻害薬/ARBとの併用</p>	
有効性に関する検討事項	本剤の使用実態下での長期投与例の有効性について確認する	
調査方法	中央登録方式	
対象	本剤を始めて使用する、高リン血症を合併する保存期 CKD 患者(収集症例数 138 例、安全性解析対象症例数 133 例、有効性解析対象症例数 131 例)	
実施期間等	実施期間：2016 年 6 月～2018 年 12 月、観察期間：1 年間又は本剤使用中止、透析治療移行まで	
結果	安全性	<p>安全性解析対象症例 133 例中 22 例(16.5%)に 26 件の副作用が発現した。SOC 別の主な副作用(1%以上)は、胃腸障害 6.8%(9 件/133 例)、代謝および栄養障害 2.3%(3 件/133 例)、感染症および寄生虫症、血管障害、肝胆道系障害、皮膚および皮下組織障害並びに一般・全身障害および投与部位の状態が各 1.5%(2 件/133 例)であった。また、PT 別の主な副作用(1%以上)は、便秘 3.8%(5 件/133 例)、低カルシウム血症及び肝機能異常が各 1.5%(2 件/133 例)であった。</p> <p>重篤な副作用は 2 例 3 件で、その内訳は、白血球減少症、出血性十二指腸潰瘍及び出血性胃潰瘍が各 1 件であった。本調査中に死亡に至った重篤な副作用はなかった。</p>
	有効性	<p>本剤投与開始 1 カ月後、2 カ月後、12 カ月後の血清リン濃度は、投与開始前と比較して有意に低下したが(各々、<math>p &lt; 0.001</math>、<math>p &lt; 0.001</math>、<math>p = 0.048</math>)、3 カ月後、6 カ月後、最終観察時では有意な変化は認められなかった。また、透析治療への移行の有無別に検討した結果では、透析治療への移行「あり」の場合、投与 1 カ月後及び 2 カ月後で有意に低下した(各々、<math>p &lt; 0.001</math>、<math>p = 0.003</math>)。透析治療への移行「なし」の場合、いずれの時点においても投与開始前に比べて有意に低下した(<math>p &lt; 0.001</math>、<math>p = 0.002</math>、<math>p = 0.032</math>、<math>p = 0.004</math>、<math>p = 0.027</math>、<math>p = 0.002</math>)。</p> <p>血清補正カルシウム濃度は、投与開始 12 カ月後までの時点では有意な変化は認められなかったが、最終観察時で有意に低下した(<math>p = 0.015</math>)。血清 iPTH 濃度は、投与開始 1 カ月後、2 カ月後、3 カ月後までの時点では有意に低下したが(各々、<math>p &lt; 0.001</math>、<math>p = 0.004</math>、<math>p = 0.007</math>)、最終観察時を含む他の時点では有意な変化は認められなかった。</p> <p>診療ガイドラインを用いた管理目標値の達成割合を検討した結果、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度がどちらも管理目標値以内(各々、3.5mg/dL～6.0mg/dL、8.4mg/dL～10.0mg/dL)の症例は本剤投与開始前では 56.5%であり、12 カ月後では 75.9%、最終観察時では 43.0%であった。</p>

(7) その他

該当資料なし

## 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、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン水和物、クエン酸第二鉄水和物、スクロオキシ水酸化鉄

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

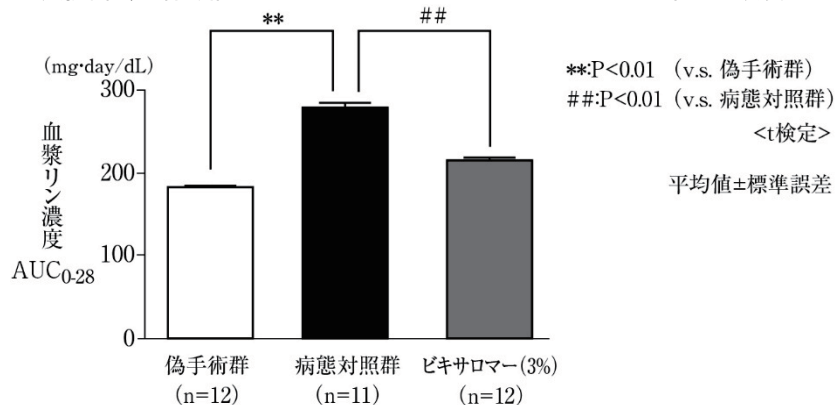
ビキサロマーはアミン機能性リン酸結合性ポリマーであり、消化管内でリン酸と結合して糞中へのリン排泄を促進することにより、消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血漿リン濃度及びCa×P積低下作用（ラット）<sup>22,23)</sup>

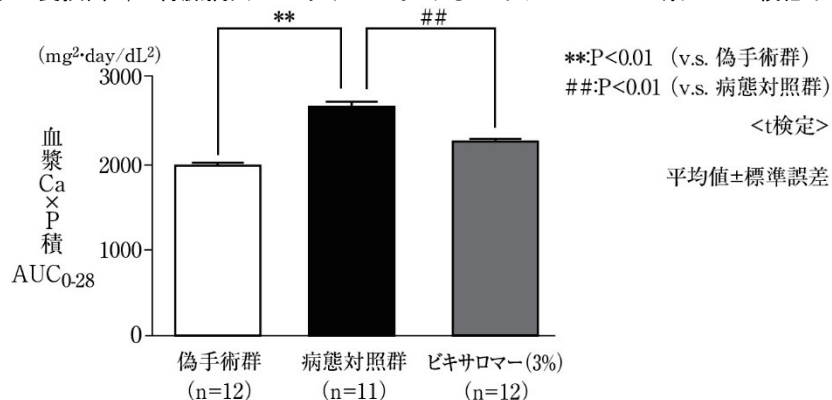
高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌 30 日間投与により、血漿リン濃度(AUC 値)及びCa×P積(AUC 値)を有意に低下させた(下図)。また、アデニン誘発 CKD ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌 27 日間投与により、血漿リン濃度(AUC 値)及びCa×P積(AUC 値)を有意に低下させた。

高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおけるビキサロマーの血漿リン濃度低下作用



ビキサロマー投与開始日から 28 日までの AUC 値を算出して評価した。

高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおけるビキサロマーの血漿Ca×P積低下作用

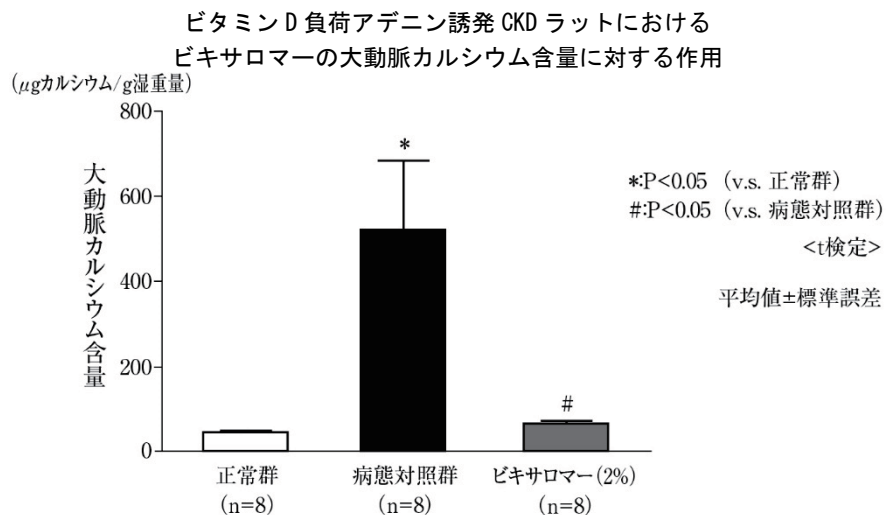


ビキサロマー投与開始日から 28 日までの AUC 値を算出して評価した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 血管石灰化抑制作用 (ラット) <sup>24)</sup>

ビタミン D 負荷アデニン誘発 CKD ラットにおいて、ビキサロマーは 2% の混餌 30 日間投与により、大動脈中カルシウム含量を有意に低下させた。



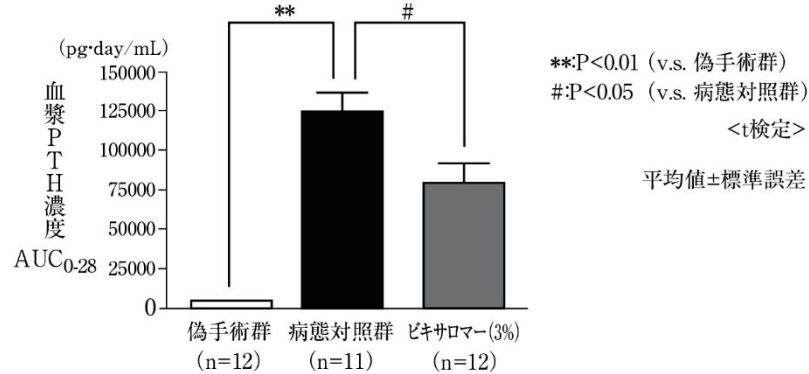


VI. 薬効薬理に関する項目

3) 二次性副甲状腺機能亢進症改善作用 (ラット) <sup>25, 26)</sup>

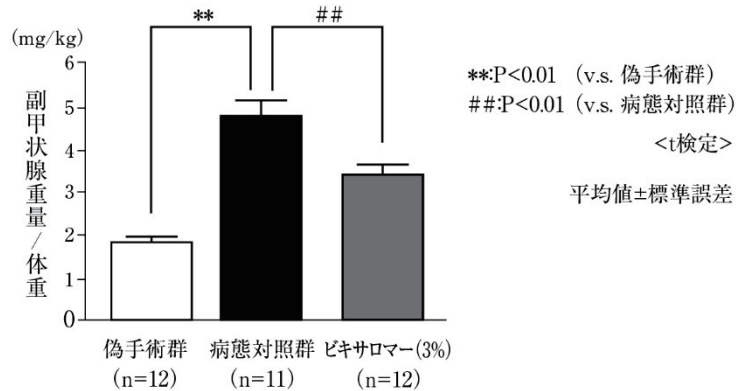
高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおいて、ビキサロマーは 3%の混餌 30 日間投与により、血漿 PTH 濃度(AUC 値)及び副甲状腺重量比を有意に低下させた(下図)。また、アデニン誘発 CKD ラットにおいて、ビキサロマーは 3%の混餌 27 日間投与により、血漿 PTH 濃度(AUC 値)及び副甲状腺重量比を有意に低下させた。

高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおけるビキサロマーの血漿 PTH 濃度低下作用



血漿 PTH 濃度はビキサロマー投与開始日から 28 日までの AUC 値を算出して評価した。

高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出 CKD ラットにおけるビキサロマーの副甲状腺重量比低下作用

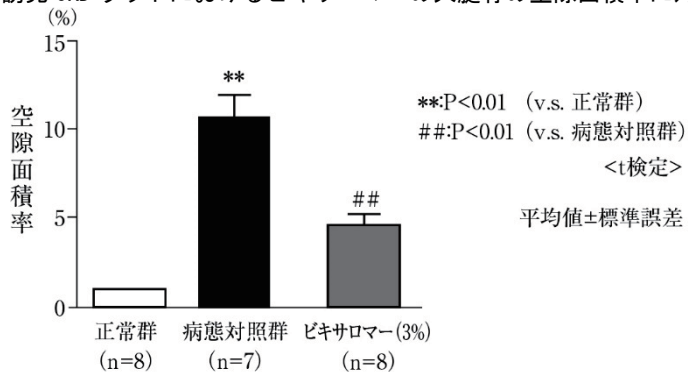


## VI. 薬効薬理に関する項目

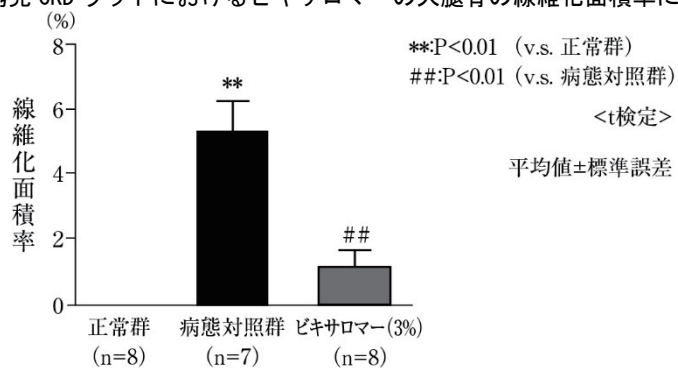
### 4) 腎性骨異栄養症進展抑制作用 (ラット)<sup>27)</sup>

アデニン誘発 CKD ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌 29 日間投与により、大腿骨の空隙面積率及び線維化面積率を低下させた。類骨面積率に対しては、ビキサロマー投与による有意な変化は認められなかった。

アデニン誘発 CKD ラットにおけるビキサロマーの大腿骨の空隙面積率に対する作用



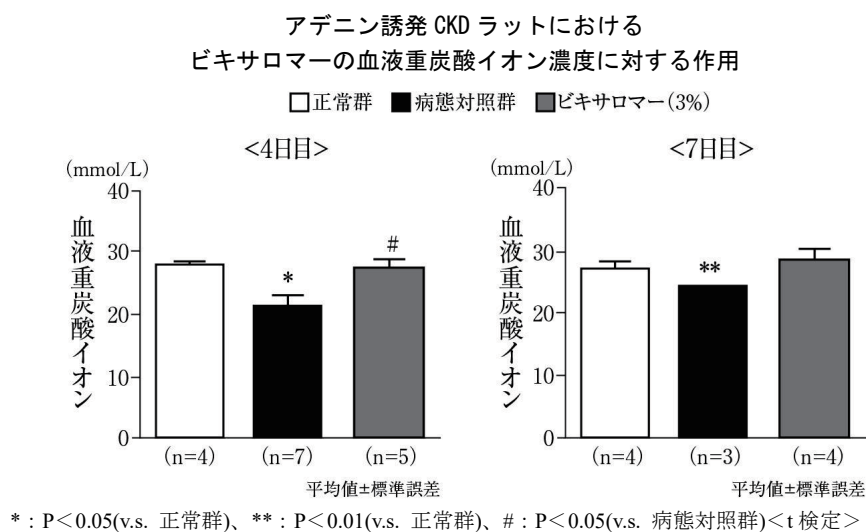
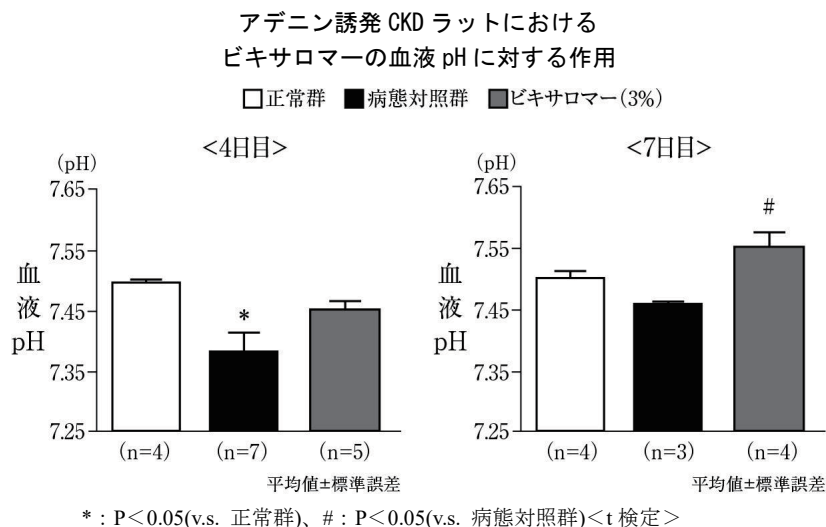
アデニン誘発 CKD ラットにおけるビキサロマーの大腿骨の線維化面積率に対する作用



VI. 薬効薬理に関する項目

5) 血液 pH、重炭酸イオン濃度に対する作用 (ラット) <sup>28)</sup>

アデニン誘発 CKD ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌 8 日間投与により、血液 pH 及び血液重炭酸イオン濃度の低下を改善した。



(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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

消化管内で作用を発現するため該当資料なし。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

マスバランス試験 [CL-0011] (外国人データ)<sup>29)</sup>

健康成人 10 例に <sup>14</sup>C-ビキサロマー2,500mg を単回経口投与した結果、血液中の放射能濃度は定量下限未満であり、ビキサロマーは非吸収性であると推察された。

注)キックリンカプセルの承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして1回 500mg を開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日 7,500mg とする。

キックリン顆粒の承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして1回 500mg(本剤 580mg)を開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日 7,500mg(本剤 8,700mg)とする。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 吸収

マスバランス試験 [CL-0011] (外国人データ)<sup>29)</sup>

健康成人 10 例に <sup>14</sup>C-ビキサロマー2,500mg を単回経口投与した結果、投与放射能の 0.00326%が尿中に検出されたものの血液中に放射能は検出されなかった。この結果より、ビキサロマーは非吸収性であると推察された。

注)キックリンカプセルの承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

キックリン顆粒の承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg(本剤 580mg)を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg(本剤 8,700mg)とする。

### 5. 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

単回経口投与後の組織内濃度(ラット)<sup>30)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-ビキサロマーを 350mg/kg 単回経口投与したときの投与 15 分後の全身オートラジオグラムにおいて、放射能濃度は胃内容物及び小腸内容物で高く、食道内容物及び胃でもわずかに検出されたが、その他の組織では検出されなかった。投与 4 時間後では、放射能濃度は大腸内容物及び盲腸内容物で高く、胃内容物及び小腸内容物でも検出されたが、その他の組織では検出されなかった。投与 24 及び 72 時間後では、いずれの組織及び消化管内容物においても放射能は検出されなかった。

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排泄

ヒトにおける主要排泄経路は糞中である<sup>29)</sup>。

マスバランス試験 [CL-0011] (外国人データ)<sup>29)</sup>

健康成人 10 例に <sup>14</sup>C-ビキサロマー 2,500mg を単回経口投与した結果、投与後 168 時間までに投与放射能の 93.2%が糞中に検出されたものの血液中に放射能は検出されなかった。

注)キックリンカプセルの承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg とする。

キックリン顆粒の承認された用法及び用量：通常、成人には、ビキサロマーとして 1 回 500mg(本剤 580mg)を開始用量とし、1 日 3 回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は 1 日 7,500mg(本剤 8,700mg)とする。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

設定されていない

### 11. その他

該当資料なし

## VII. 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 腸閉塞の患者 [非吸収性ポリマーのため、腸管穿孔を起こすおそれがある。] [8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1 参照]

(解説)

2.1 一般的留意事項として記載している。

一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌とした。

2.2 腸管穿孔、腸閉塞の発現が報告されており、また本剤は非吸収性ポリマーであり、腸閉塞の悪化、腸管穿孔を引き起こす可能性があるため、「腸閉塞の患者」を禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
  - 8.1.1 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。[2.2、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.4、11.1.5 参照]
  - 8.1.2 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。[2.2、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.4、11.1.5 参照]
- 8.2 本剤は、定期的に血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度を測定しながら投与すること。血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度の管理目標値及び測定頻度は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるいは悪化がみられた場合には、活性型ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し、カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には、カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また、二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には、活性型ビタミンD製剤、カルシウム製剤、カルシウム受容体作動薬の投与あるいは他の適切な治療法を考慮すること。

(解説)

8.1 腸管穿孔、腸閉塞の発現が報告されており、また本剤の投与により便秘の悪化、硬便等が見られた場合、腸管穿孔、腸閉塞を引き起こす可能性があることから、注意喚起を行い適切な処置を促すために設定した。

8.2 低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症が発現するおそれがあることから、定期的に血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度の測定をすること。血清リン、血清カルシウム及び血清PTH濃度の管理目標値及び測定頻度は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 便秘のある患者

症状が悪化した場合、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。[2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.2-9.1.4、11.1.1、11.1.4 参照]

##### 9.1.2 腸管狭窄のある患者

非吸収性ポリマーのため、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。[2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]

##### 9.1.3 腸管憩室のある患者

憩室部位に腸管穿孔を起こすおそれがある。[8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.5 参照]

##### 9.1.4 腹部手術歴のある患者

腸管の癒着等が生じ、腸閉塞を起こすおそれがある。[2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

##### 9.1.5 痔疾患のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.6 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者

症状を悪化又は再発させるおそれがある。

##### 9.1.7 重度の消化管運動障害を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 本剤の投与により便秘症状の悪化がみられた場合、腸閉塞、腸管穿孔を引き起こす可能性があるため、「便秘のある患者」には慎重に投与すること。
- 9.1.2 本剤は非吸収性ポリマーであり、腸閉塞、腸管穿孔の発現が報告されている。本剤の投与により腸閉塞の悪化、腸管穿孔を引き起こす可能性があるため、「腸管狭窄のある患者」には慎重に投与すること。
- 9.1.3 類薬で、腸管穿孔の集積症例に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、腸管憩室から腸管穿孔に至る可能性が考えられることから、「腸管憩室のある患者」には慎重に投与すること。
- 9.1.4 「腹部手術歴のある患者」では、腸管の癒着等が生じ腸閉塞に至る可能性があるため慎重に投与すること。
- 9.1.5 本剤の投与により便秘の悪化、硬便等がみられた場合、症状を悪化させる可能性があるため、「痔疾患のある患者」には慎重に投与すること。
- 9.1.6、9.1.7 キックリンカプセルの主な副作用として胃腸障害が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）「消化管潰瘍又はその既往歴のある患者」や「重度の消化管運動障害を有する患者」に対しては、これらの疾患の再発や症状を悪化させる可能性があるため、慎重に投与すること。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

キックリンカプセルの臨床試験において、妊婦等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないことから設定した。

### (6) 授乳婦

設定されていない

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

キックリンカプセルの臨床試験において、18歳未満の患者への使用経験がなく、小児等に対する安全性は確立されていないことから設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

消化器症状等の副作用の発現に注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いと考えられるので、高齢者に投与する場合は、消化器症状等の副作用の発現に注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由  
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
本剤はリン酸結合性ポリマーであるため、同時に服用した場合、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臨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	機序・危険因子
エナラプリル アトルバスタチン バルサルタン [16.7.1 参照]	本剤とこれらの薬剤を併用した場合の血中濃度は、エナラプリルでは約 80%に、アトルバスタチンでは約 70~80%に、バルサルタンでは約 30~40%にそれぞれ低下した。これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので、併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	本剤はリン酸結合性ポリマーであり、同時に服用した場合、これらの薬剤の吸収を遅延あるいは減少させる。
カンデサルタン シレキセチル テルミサルタン オルメサルタン メドキシミル イルベサルタン	<i>In vitro</i> 試験で、本剤とこれらの薬剤の吸着が認められており、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので、併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	
シプロフロキサシン	他のリン酸結合性ポリマーで、同時に服用した場合、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。シプロフロキサシンの作用を減弱させるおそれがあるので、併用する場合にはこの薬剤の作用を観察すること。	
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン 等	他のリン酸結合性ポリマー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。	機序不明

(解説)

本剤は非吸収性であり、チトクローム P450(CYP)代謝、グルクロン酸抱合代謝あるいは P-糖蛋白に関連した薬物相互作用を起こすことはないと考えられる。しかし、本剤の薬理学的な特性(吸着能)により、他の経口薬剤が同時に投与された場合、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ことから、他の薬剤との相互作用について検討した。

相互作用の検討にあたり、慢性腎不全患者で併用頻度が高いと考えられる薬剤を選択し、それらの薬剤に及ぼす影響をラットを用いて調べた。

更に、これらのラットを用いた試験結果と、慢性腎不全患者での併用頻度を考慮して 6 種類の薬剤(エナラプリル、アトルバスタチン、バルサルタン、ジゴキシン、ワルファリン、シナカルセト)を選択し、健康成人を対象に相互作用の検討を行った。

また、バルサルタン以外の ARB(angiotensin II receptor blocker)での検討結果や類薬の添付文書における記載も参考に本項を設定した。

【エナラプリル、アトルバスタチン、バルサルタン】

健康成人を対象にした国内の薬物相互作用試験において、キックリンカプセル(以下、ビキサロマー)2,500mg とエナラプリル10mg を併用投与したとき、エナラプリルの Cmax 及び AUC はいずれも約 80%に低下した<sup>31)</sup>。ビキサロマー2,500mg と、アトルバスタチン 10mg を併用投与したとき、アトルバスタチンの Cmax 及び AUC はいずれも約 70~80%に低下した<sup>32)</sup>。ビキサロマー2,500mg とバルサルタン 80mg を併用投与したとき、バルサルタンの Cmax 及び AUC は約 30~40%に低下した<sup>33)</sup>。従って、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるため併用注意とした。

#### Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

【カンデサルタン シレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン】  
国内の薬物相互作用試験において、ARB(angiotensin II receptor blocker)の一つであるバルサルタンの血漿中濃度の低下が確認されたため、ARB 5 種(バルサルタン、カンデサルタン シレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタン メドキシミル、イルベサルタン)に対する本剤の影響について *in vitro* 試験で検討したところ、ビキサロマーとこれらの薬剤の吸着が認められ<sup>34)</sup>、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるため、併用注意とした。

【シプロフロキサシン】

他のリン酸結合性ポリマーの臨床試験において、シプロフロキサシンとの同時経口投与により、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ことから本剤でも注意喚起が必要と考え設定した。

【甲状腺ホルモン製剤(レボチロキシン等)】

他のリン酸結合性ポリマー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ことから、本剤でも注意喚起が必要と考え設定した。

【レボフロキサシン、メトプロロール、シナカルセト、ガバペンチン、ベラパミル】

ラットにおいて、レボフロキサシン、メトプロロール、シナカルセト及びガバペンチンとビキサロマーとの薬物相互作用を検討した結果、これら 4 種類の単独投与とビキサロマー併用投与時との間で血漿中濃度にほとんど差が認められなかった<sup>35)</sup>。一方、ラットでベラパミルとビキサロマーとの薬物相互作用を検討した結果、併用投与時のベラパミルの C<sub>max</sub> 及び AUC は 124% 及び 74% となった<sup>35)</sup>。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が必要と考え設定した。

【ジゴキシン、ワルファリン、シナカルセト】(外国人データ)

キックリンカプセル 2,500mg とジゴキシン 0.5mg<sup>36)</sup>、ワルファリン 20mg<sup>37)</sup>あるいはシナカルセト 90mg<sup>38)</sup>の併用投与試験(海外の薬物相互作用試験)において、これら 3 種類の薬剤の血漿中濃度に対して本剤の影響は認められなかった。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞(いずれも頻度不明)

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、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。  
[2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1-9.1.4、11.1.2、11.1.4、11.1.5 参照]

##### 11.1.2 虚血性腸炎(1%未満)

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。[11.1.1 参照]

##### 11.1.3 消化管出血、消化管潰瘍(各 1%未満)

吐血、下血及び食道、胃、十二指腸、結腸、直腸等の潰瘍があらわれることがある。

##### 11.1.4 便秘・便秘増悪(15%以上)

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。[8.1.1、8.1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

##### 11.1.5 憩室炎(頻度不明)

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。[8.1.1、8.1.2、9.1.3、11.1.1 参照]

##### 11.1.6 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の著しい上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されている。

#### (解説)

11.1.1 市販後において、腸管穿孔及び腸閉塞の症例が集積されたことから記載した。

11.1.2 透析中の慢性腎不全患者を対象とした国内臨床試験において、キックリンカプセル投与群 502 例中、虚血性腸炎が 1 例報告されている。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。

11.1.3 透析中の慢性腎不全患者を対象とした国内臨床試験において、キックリンカプセル投与群 502 例中、大腸憩室出血、食道潰瘍が各 1 例報告されている。消化管出血、消化管潰瘍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。

11.1.4 便秘・便秘増悪について、透析中の慢性腎不全患者を対象とした国内臨床試験において、非重篤の便秘・便秘増悪が、キックリンカプセル投与群で 15.9%と高頻度でみられている。便秘・便秘増悪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。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.5 本剤の作用機序を考慮すると本剤においても発現する可能性があるため、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

11.1.6 本剤の市販後において、本剤と因果関係を否定できない症例の集積はないものの、肝機能障害が発現している症例があることから、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	硬便、腹部不快感、腹部膨満、悪心	下痢、嘔吐、腹痛、胃炎、痔核、便潜血陽性	
皮膚		そう痒症	発疹
血液		血中副甲状腺ホルモン増加	
精神神経系		下肢静止不能症候群	
その他		口渇、回転性めまい	

(解説)

透析中の慢性腎不全患者を適応とする承認時には、高リン血症を合併する透析中の慢性腎不全患者を対象とした国内臨床試験〔プラセボ対照試験(第Ⅱ相試験)、実薬対照試験(第Ⅲ相試験)、非対照試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)及び長期投与試験〕において、本剤投与群 502 例中 2 例(0.4%)以上に発現した副作用を記載した。

保存期慢性腎臓病患者適応追加時には、透析中の慢性腎不全患者及び保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内臨床試験において、既に添付文書に記載していた副作用に加え、3 件(0.4%)以上認められた副作用(臨床検査値異常を含む)を取りあげ記載した。さらに、各副作用の発現頻度を、透析中の慢性腎不全患者及び保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内臨床試験全 687 例での情報に基づき見直した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

1) 高リン血症を合併する慢性腎臓病患者を対象としたキックリンカプセルの国内臨床試験における副作用

	透析中の慢性腎不全 患者適応承認時 <sup>※1</sup>	保存期慢性腎臓病 患者適応追加時 <sup>※2</sup>	合計
安全性解析対象例数	502	185	687
副作用発現例数(%)	140(27.9)	58(31.4)	198(28.8)

副作用の種類	透析中の慢性腎不全 患者適応承認時 <sup>※1</sup> (%)	保存期慢性腎臓病 患者適応追加時 <sup>※2</sup> (%)	合計(%)
血液およびリンパ系障害	—	1( 0.5)	1( 0.1)
鉄欠乏性貧血	—	1( 0.5)	1( 0.1)
心臓障害	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
心房細動	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
耳および迷路障害	2( 0.4)	2( 1.1)	4( 0.6)
耳鳴	—	1( 0.5)	1( 0.1)
回転性めまい	2( 0.4)	1( 0.5)	3( 0.4)
眼障害	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
高眼圧症	1( 0.2)	—	1( 0.1)
網膜出血	—	1( 0.5)	1( 0.1)
胃腸障害	120(23.9)	48(25.9)	168(24.5)
腹部不快感	9( 1.8)	2( 1.1)	11( 1.6)
腹部膨満	5( 1.0)	4( 2.2)	9( 1.3)
腹痛	2( 0.4)	2( 1.1)	4( 0.6)
上腹部痛	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
虚血性大腸炎	1( 0.2)	—	1( 0.1)
便秘	80(15.9)	32(17.3)	112(16.3)
下痢	4( 0.8)	2( 1.1)	6( 0.9)
出血性腸憩室	1( 0.2)	—	1( 0.1)
消化不良	1( 0.2)	—	1( 0.1)
硬便	13( 2.6)	1( 0.5)	14( 2.0)
胃ポリープ	—	1( 0.5)	1( 0.1)
胃潰瘍	—	1( 0.5)	1( 0.1)
胃炎	2( 0.4)	—	2( 0.3)
びらん性胃炎	1( 0.2)	—	1( 0.1)
痔核	2( 0.4)	—	2( 0.3)
悪心	3( 0.6)	4( 2.2)	7( 1.0)
食道潰瘍	1( 0.2)	—	1( 0.1)
食道炎	—	1( 0.5)	1( 0.1)
上部消化管出血	—	1( 0.5)	1( 0.1)
嘔吐	4( 0.8)	2( 1.1)	6( 0.9)
舌乾燥	1( 0.2)	—	1( 0.1)
痔出血	1( 0.2)	—	1( 0.1)
消化管運動障害	1( 0.2)	—	1( 0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2( 0.4)	2( 1.1)	4( 0.6)
胸部不快感	—	1( 0.5)	1( 0.1)
悪寒	—	1( 0.5)	1( 0.1)
口渇	2( 0.4)	—	2( 0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	透析中の慢性腎不全 患者適応承認時*1(%)	保存期慢性腎臓病 患者適応追加時*2(%)	合計(%)
肝胆道系障害	1( 0.2)	—	1( 1.0)
急性胆嚢炎	1( 0.2)	—	1( 1.0)
感染症および寄生虫症	—	1( 0.5)	1( 0.1)
鼻咽頭炎	—	1( 0.5)	1( 0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1( 0.2)	—	1( 0.1)
シヤント閉塞	1( 0.2)	—	1( 0.1)
臨床検査	8( 1.6)	4( 2.2)	12( 1.7)
血中葉酸減少	1( 0.2)	—	1( 0.1)
血中副甲状腺ホルモン増加	3( 0.6)	—	3( 0.4)
血小板数減少	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
オステオカルシン増加	1( 0.2)	—	1( 0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1( 0.2)	—	1( 0.1)
尿量減少	—	1( 0.5)	1( 0.1)
肝酵素上昇	1( 0.2)	—	1( 0.1)
便潜血陽性	1( 0.2)	2( 1.1)	3( 0.4)
代謝および栄養障害	1( 0.2)	4( 2.2)	5( 0.7)
痛風	—	1( 0.5)	1( 0.1)
低血糖症	—	1( 0.5)	1( 0.1)
低ナトリウム血症	—	1( 0.5)	1( 0.1)
脂質異常症	—	1( 0.5)	1( 0.1)
食欲減退	1( 0.2)	—	1( 0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1( 0.2)	4( 2.2)	5( 0.7)
背部痛	—	1( 0.5)	1( 0.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	—	1( 0.5)	1( 0.1)
変形性関節症	—	1( 0.5)	1( 0.1)
四肢痛	1( 0.2)	—	1( 0.1)
筋骨格硬直	—	1( 0.5)	1( 0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞 およびポリープを含む)	—	1( 0.5)	1( 0.1)
結腸癌	—	1( 0.5)	1( 0.1)
神経系障害	4( 0.8)	1( 0.5)	5( 0.7)
浮動性めまい	1( 0.2)	—	1( 0.1)
頭痛	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
下肢静止不能症候群	2( 0.4)	—	2( 0.3)
精神障害	1( 0.2)	—	1( 0.1)
不眠症	1( 0.2)	—	1( 0.1)
腎および尿路障害	—	2( 1.1)	2( 0.3)
慢性腎不全	—	1( 0.5)	1( 0.1)
腎機能障害	—	1( 0.5)	1( 0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1( 0.2)	—	1( 0.1)
鼻閉	1( 0.2)	—	1( 0.1)
皮膚および皮下組織障害	6( 1.2)	3( 1.6)	9( 1.3)
紅斑	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
そう痒症	3( 0.6)	1( 0.5)	4( 0.6)
発疹	—	1( 0.5)	1( 0.1)
脂漏性皮膚炎	1( 0.2)	—	1( 0.1)
全身性そう痒症	1( 0.2)	—	1( 0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	透析中の慢性腎不全患者適応承認時 <sup>*1</sup> (%)	保存期慢性腎臓病患者適応追加時 <sup>*2</sup> (%)	合計(%)
血管障害	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)
高血圧	1( 0.2)	1( 0.5)	2( 0.3)

(注)MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.17.0 で作成。各副作用名はPT(基本語)で示した。

なお、使用上の注意は、従来より国内で用いられている用語に基づいて記載しているため、表中の副作用用語又は副作用分類と一致しない場合がある。(「便秘・便秘増悪」は、表中の便秘に該当)

※1 透析中の慢性腎不全患者適応承認時：高リン血症を合併する透析中の慢性腎不全患者を対象とした国内臨床試験(第Ⅱ相用量設定試験 [CL-0002]、第Ⅱ相用量範囲検討試験 [CL-0006]、第Ⅲ相比較試験 [CL-0003]、長期投与試験 [CL-0004]、腹膜透析患者対象一般臨床試験 [CL-0005] )

※2 保存期慢性腎臓病患者適応追加時：高リン血症を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国内臨床試験(第Ⅲ相比較試験 [CL-0101]、長期投与試験 [CL-0102] )

2) 高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした長期特定使用成績調査における副作用の発現状況一覧<sup>39)</sup>

	合計
安全性解析対象症例数	1,056
副作用等の発現症例数	197
副作用等の発現割合(%)	18.66

副作用等の種類	発現症例数 (発現割合)(%)
感染症および寄生虫症	6(0.57)
蜂巣炎	1(0.09)
単純ヘルペス	1(0.09)
骨髄炎	1(0.09)
腹膜炎	1(0.09)
毛巣嚢胞	1(0.09)
肺炎	1(0.09)
敗血症	2(0.09)
敗血症性ショック	1(0.09)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2(0.19)
形質細胞性骨髄腫	1(0.09)
肝血管肉腫	1(0.09)
血液およびリンパ系障害	10(0.95)
貧血	1(0.09)
鉄欠乏性貧血	1(0.09)
腎性貧血	8(0.76)
内分泌障害	10(0.95)
続発性副甲状腺機能亢進症	10(0.95)
代謝および栄養障害	21(1.99)
糖尿病	2(0.19)
コントロール不良の糖尿病	1(0.09)
高カルシウム血症	3(0.28)
高コレステロール血症	1(0.09)
高カリウム血症	7(0.66)
高リン酸塩血症	1(0.09)
高トリグリセリド血症	1(0.09)
高尿酸血症	2(0.19)

副作用等の種類	発現症例数 (発現割合)(%)
低クロール血症	1(0.09)
低コレステロール血症	1(0.09)
栄養障害	1(0.09)
過小食	1(0.09)
精神障害	4(0.38)
不眠症	3(0.28)
持続性抑うつ障害	1(0.09)
神経系障害	11(1.04)
脳出血	1(0.09)
脳梗塞	3(0.28)
浮動性めまい	1(0.09)
頭痛	1(0.09)
脳室内出血	1(0.09)
意識消失	1(0.09)
坐骨神経痛	1(0.09)
ラクナ梗塞	1(0.09)
被殻出血	1(0.09)
耳および迷路障害	1(0.09)
頭位性回転性めまい	1(0.09)
心臓障害	9(0.85)
狭心症	1(0.09)
不安定狭心症	2(0.19)
大動脈弁狭窄	1(0.09)
心不全	1(0.09)
急性心不全	2(0.19)
心肺停止	1(0.09)
心室細動	1(0.09)



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現症例数 (発現割合)(%)
血管障害	10(0.95)
大動脈瘤	1(0.09)
循環虚脱	1(0.09)
高血圧	7(0.66)
起立性低血圧	1(0.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.19)
呼吸困難	1(0.09)
肺高血圧症	1(0.09)
胃腸障害	122(11.55)
腹部不快感	6(0.57)
腹部膨満	6(0.57)
腹痛	5(0.47)
裂肛	1(0.09)
慢性胃炎	3(0.28)
便秘	78(7.39)
下痢	6(0.57)
腸憩室	1(0.09)
出血性十二指腸潰瘍	1(0.09)
消化不良	1(0.09)
硬便	3(0.28)
出血性胃潰瘍	2(0.19)
胃炎	2(0.19)
胃腸出血	2(0.19)
消化管壊死	1(0.09)
大腸穿孔	1(0.09)
マロリー・ワイス症候群	1(0.09)
悪心	7(0.66)
腸の軸捻転	1(0.09)
嘔吐	5(0.47)
大腸ポリープ	1(0.09)
肝胆道系障害	7(0.66)
胆管結石	1(0.09)
急性胆管炎	1(0.09)
胆嚢炎	1(0.09)
肝機能異常	2(0.19)
肝障害	3(0.28)
皮膚および皮下組織障害	5(0.47)
薬疹	1(0.09)
そう痒症	3(0.28)
発疹	1(0.09)

副作用等の種類	発現症例数 (発現割合)(%)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.28)
筋痙縮	1(0.09)
筋肉痛	1(0.09)
骨粗鬆症	1(0.09)
四肢不快感	1(0.09)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(0.47)
死亡	1(0.09)
異常感	1(0.09)
発熱	1(0.09)
ポリープ	1(0.09)
多臓器機能不全症候群	1(0.09)
臨床検査	27(2.56)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.09)
血中ビリルビン増加	1(0.09)
血中副甲状腺ホルモン増加	3(0.28)
血中カリウム増加	1(0.09)
血圧低下	1(0.09)
血圧上昇	3(0.28)
C-反応性蛋白増加	1(0.09)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.09)
高比重リポ蛋白減少	1(0.09)
低比重リポ蛋白減少	5(0.47)
炭酸ガス分圧低下	2(0.19)
白血球数減少	1(0.09)
白血球数増加	6(0.57)
血中リン増加	1(0.09)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.19)
肝酵素上昇	1(0.09)
便潜血陽性	1(0.09)
傷害、中毒および処置合併症	8(0.76)
転倒	2(0.19)
大腿骨骨折	1(0.09)
脊椎圧迫骨折	1(0.09)
動静脈グラフト部位狭窄	1(0.09)
シャント機能不全	1(0.09)
処置による低血圧	3(0.28)

(注)MedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版)Ver.22.1で作成。各副作用名はPT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者を対象とした長期特定使用成績調査における重篤性別の副作用発現状況一覧<sup>20)</sup>

重篤性	重篤	非重篤	合計
安全性解析対象症例数	107		
副作用の発現症例数*1、割合(%)	5(4.7)	19(17.8)	23(21.5)

副作用の種類	発現症例数*2、割合(%)		
	重篤	非重篤	合計
胃腸障害	1(0.9)	12(11.2)	13(12.1)
便秘	0	10(9.3)	10(9.3)
穿孔性十二指腸潰瘍	1(0.9)	0	1(0.9)
胃潰瘍	0	1(0.9)	1(0.9)
びらん性胃炎	0	1(0.9)	1(0.9)
胃食道逆流性疾患	0	1(0.9)	1(0.9)
代謝および栄養障害	1(0.9)	3(2.8)	4(3.7)
高カルシウム血症	1(0.9)	0	1(0.9)
低カルシウム血症	0	2(1.9)	2(1.9)
食欲減退	0	1(0.9)	1(0.9)
神経系障害	2(1.9)	1(0.9)	3(2.8)
脳出血	1(0.9)	0	1(0.9)
浮動性めまい	0	1(0.9)	1(0.9)
傾眠	0	1(0.9)	1(0.9)
一過性脳虚血発作	1(0.9)	0	1(0.9)
臨床検査	0	2(1.9)	2(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.9)	1(0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.9)	1(0.9)
血圧上昇	0	1(0.9)	1(0.9)
感染症および寄生虫症	0	1(0.9)	1(0.9)
カテーテル留置部位感染	0	1(0.9)	1(0.9)
内分泌障害	0	1(0.9)	1(0.9)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	1(0.9)	1(0.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1(0.9)	1(0.9)
そう痒症	0	1(0.9)	1(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.9)	1(0.9)
関節周囲炎	0	1(0.9)	1(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.9)	0	1(0.9)
死亡	1(0.9)	0	1(0.9)

(注)MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.22.1 で作成。各副作用名はPT(基本語)で示した。

\*1：同一症例に異なる PT の副作用が発現し、重篤性が異なる場合、重篤で 1 例、非重篤で 1 例と集計した。

\*2：同一症例同一 SOC に異なる PT の副作用が発現し、重篤性が異なる場合、当該 SOC は重篤で 1 例、非重篤で 1 例と集計した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期特定使用成績調査における副作用発現状況一覧<sup>21)</sup>

	累計
安全性解析対象症例数	133
副作用の発現症例数	22
副作用の発現件数	26
副作用の発現割合(%)	16.5

副作用の種類	発現症例数(件数) 割合(%)
胃腸障害	9(6.8)
便秘	5(3.8)
腹部不快感	1(0.8)
出血性十二指腸潰瘍	1(0.8)
出血性胃潰瘍	1(0.8)
胃食道逆流性疾患	1(0.8)
悪心	1(0.8)
嘔吐	1(0.8)
代謝および栄養障害	3(2.3)
低カルシウム血症	2(1.5)
代謝性アシドーシス	1(0.8)
感染症および寄生虫症	2(1.5)
上咽頭炎	1(0.8)
感染性腸炎	1(0.8)
血管障害	2(1.5)
高血圧	1(0.8)
静脈炎	1(0.8)

副作用の種類	発現症例数(件数) 割合(%)
肝胆道系障害	2(1.5)
肝機能異常	2(1.5)
皮膚および皮下組織障害	2(1.5)
湿疹	1(0.8)
発疹	1(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(1.5)
異常感	1(0.8)
浮腫	1(0.8)
血液およびリンパ系障害	1(0.8)
白血球減少症	1(0.8)
臨床検査	1(0.8)
高比重リポ蛋白減少	1(0.8)

(注)MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.21.1 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 11. 適用上の注意

<キックリンカプセルのみ>

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

一般的留意事項として記載している。

キックリンカプセルは PTP(Press Through Package)包装の仕様となっているので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者へ指導をすること。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系、胃腸管系に及ぼす影響をラットで、心血管系に及ぼす影響をイヌで評価した。いずれの試験も単回経口投与で実施した。ラットにおける検討では、呼吸器系に及ぼす影響として 6,000mg/kg 群において呼吸数の減少傾向、あるいは一回換気量の統計学的に有意な増加が認められたが、いずれも軽度な変化であり、生物学的意義はないと判断された。その他中枢神経系、胃腸管系にビキサロマーの影響は認められなかった<sup>40-42)</sup>。また、イヌにおける検討では、2,000mg/kg 投与において心血管系に及ぼす影響は認められなかった<sup>43)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

「Ⅳ. 12. その他」の項参照

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

イヌにおける単回投与毒性試験として、単回漸増投与により 2,000mg/kg の投与量まで評価したところ、雄では 750mg/kg 投与で緑色の粘液便及び赤色分泌物、雌では 750mg/kg 投与でカプセルを含む泡状吐物が認められた。750mg/kg 以上の投与では、雌雄に無形便、雄の両眼に透明分泌物が認められた<sup>44)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験

ラット 2 週間経口(混餌)投与及び 2 週間休薬試験 [投与量: 0.1、0.3、1、3 及び 10%(g/100g 飼料)(約 100、320、990、3,290 及び 11,330mg/kg/日)、雄 5 例/群] において、10%投与群で体重が対照群に比べて約 10% 低値、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少、網赤血球数、血小板数及び血中無機リンの増加が認められた。これらの変化は休薬により消失した<sup>45)</sup>。ラット 4 週間経口(混餌)投与及び 2 週間休薬試験(投与量: 1,000、3,000 及び 6,000mg/kg/日)では 3,000mg/kg 以上の群の雄で摂餌量の増加、雌雄で血中総蛋白及びアルブミンの軽度な減少、3,000mg/kg 群の雄及び 6,000mg/kg 群の雌で尿 pH の高値及び 6,000mg/kg 群の雌雄で血中無機リンの増加が認められた<sup>46)</sup>。ラット 26 週間経口(混餌)投与及び 4 週間休薬試験(投与量: 1,000、3,000 及び 6,000mg/kg/日)では、すべての投与群で摂餌量の増加が認められ、血液生化学的検査では、6,000mg/kg 群の雌雄で総蛋白の減少、無機リンの増加、雄でグロブリンの減少及びアルブミン/グロブリン比の増加、雌でアルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。無機リンの増加は、1,000mg/kg 群の雌及び 3,000mg/kg 群の雌雄にも認められた。尿検査では、すべての投与群の雄及び 6,000mg/kg 群の雌で pH の高値、3,000mg/kg 群の雄及び 6,000mg/kg 群の雌雄で炭酸カルシウム結晶が認められた。これら両試験で観察された摂餌量の増加については、体重に影響を及ぼさなかったこと、その他の変化については、関連臓器に影響が認められなかったことから毒性学的意義は乏しいと考え、本試験における無毒性量は雌雄ともに 6,000mg/kg/日と判断した<sup>47)</sup>。

イヌ 10 日間経口投与試験(投与量: 2,000mg/kg/日)では、雌雄に無形便及び赤色分泌物、雄でカプセルを含む泡状吐物あるいは黄色の吐物、雌で水様便及び削瘦が認められた<sup>45)</sup>。

イヌ 4 週間経口投与及び 2 週間休薬試験あるいは 39 週間経口投与及び 4 週間休薬試験(投与量: 0、500、1,000 及び 2,000mg/kg/日)では、すべての投与群で嘔吐、便性状の変化(無形便、水様便及び粘液便)及び便色調の変化が認められた。嘔吐及び便性状の変化については、対照群とほぼ同等の頻度であったこと、便色調の変化については、大量投与されたビキサロマーが便に混入したものと考えられたことから、これらはいずれも毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。したがって、無毒性量はいずれの試験においても 2,000mg/kg/日と判断した<sup>48,49)</sup>。

## IX. 非臨床試験に関する項目

このように、反復投与毒性試験において認められた変化は、ラットにおいては、臨床の最高用量に比べて極めて高い用量でみられた赤血球パラメータへの影響、及び病理組織学的変化を伴わない血液生化学的検査値及び尿検査値の変動、イヌにおいては、便性状の変化等であった。いずれの変化も毒性学的意義は乏しいと考えられ、ビキサロマーによる毒性学的な標的臓器は明らかではなかった。これは、ビキサロマーが非吸収性のポリマーであることに加え、ビキサロマーに曝露される消化管粘膜に対しても傷害を与えないことを示していると考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>50-52)</sup>

ビキサロマーは、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験(処理濃度：100～5,000 $\mu$ g/プレート)、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験(処理濃度：62.5～500 $\mu$ g/mL)、ラットを用いる小核試験(投与量：1,500、3,000 及び 6,000mg/kg)のいずれの試験においても陰性であったため、非遺伝毒性物質と判断された。

### (4) がん原性試験

ビキサロマーは、1)非遺伝毒性物質であること、2)非吸収性のポリマーであり、消化管内でも安定であること、3)反復投与毒性試験の結果から、直接曝露される消化管粘膜も含めて毒性学的な標的臓器を持たず、腫瘍性あるいは前腫瘍性変化を誘発しなかったこと、の3つの理由から、がん原性の懸念はないと考えられた。

Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間のがん原性試験においては、薬物投与に関連した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった<sup>53)</sup>。

ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験において、薬物投与に関連した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかったことから、ビキサロマーにがん原性は認められなかった<sup>54)</sup>。

### (5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(投与量：1,000、3,000 及び 6,000mg/kg/日)において、最高用量まで薬物投与に関連した影響は認められなかった。したがって、雌雄動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖機能に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量は、いずれも 6,000mg/kg/日と判断した<sup>55)</sup>。

ラット胚・胎児発生に関する試験(投与量 1,000、3,000、6,000mg/kg/日)において、母体では、3,000mg/kg 以上の群で自発運動の低下、脱毛、粗毛、排糞量の減少/無便及び円背位、6,000mg/kg 群で呼吸異常が散見された。胎児の骨格検査では、6,000mg/kg 群で仙骨骨化遅延、椎弓未骨化、椎体未骨化、第 5 あるいは第 6 胸骨分節以外の胸骨分節未骨化、波状/湾曲肋骨、肋骨不完全骨化、中足骨骨化遅延、恥骨未骨化及び坐骨不完全骨化の増加が認められた。以上の結果より、母体に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 3,000mg/kg/日と判断した<sup>56)</sup>。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験(投与量 0、1,000、3,000 及び 6,000mg/kg/日)において、母体では 3,000mg/kg 群の 1 例と 6,000mg/kg 群の 5 例を妊娠 16～20 日に瀕死屠殺した。これらの動物では排糞量の減少/無便、運動失調、四肢、前肢あるいは後肢運動制限、横臥、浅速呼吸、両眼の透明分泌物、剖検で盲腸に緑色あるいは暗緑色の硬い内容物、内容物のない胃、気管の赤色化及び斑紋を呈した肺が観察された。3,000mg/kg 以上の群では、着床後死亡率が増加し、6,000mg/kg 群の生存胎児数は減少した。胎児の骨格検査では、3,000mg/kg 以上の群で第 6 胸骨分節未骨化の増加、6,000mg/kg 群で頭蓋骨不完全骨化及び 13 肋骨の増加が認められた。以上の結果より、母体及び胎児に対する無毒性量はいずれも 1,000mg/kg/日と判断した<sup>57)</sup>。催奇形性はラット及びウサギともに認められなかった。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(投与量：1,000、3,000 及び 6,000mg/kg/日)において、母体では最高用量まで薬物投与に関連した影響は認められなかった。出生児では、6,000mg/kg 群で授乳 14～21 日に体重増加抑制が認められた。出生児の骨格検査では、薬物投与に関連した変化は認められなかった。したがって、母体に対する無毒性量は 6,000mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 3,000mg/kg/日と判断した<sup>58)</sup>。

ビキサロマーのラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験で骨格変異の増加が認められた。ただし、ビキサロマーのラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の中で実施した出生児の骨格検査で骨格変異は認められなかったことから、ビキサロマーによって誘発された胎児の骨格変異は生後の一定期間までに消失する変化であり、臨床において重大な副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：キックリンカプセル 250mg、キックリン顆粒 86.2%  
処方箋医薬品 医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ビキサロマー  
該当しない

### 2. 有効期間

<キックリンカプセル 250mg>  
有効期間：3年  
<キックリン顆粒 86.2%>  
有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

<キックリン顆粒のみ>

#### 20. 取扱い上の注意

本品は乾燥剤で品質保持をはかっているため、調剤後は蓋を開けたままにしないこと。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
その他の患者向け資材：「キックリンカプセルを服用される患者さんへ」「キックリン顆粒を服用される患者さんへ」（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：カルタン細粒 83%/カルタン錠 250・500/カルタン OD 錠 250mg・500mg、フォスブロック錠 250mg、レナジェル錠 250mg、ホスレノール顆粒分包 250mg・500mg/ホスレノールチュアブル錠 250mg・500mg/ホスレノール OD 錠 250mg・500mg、リオナ錠 250mg、ピートル顆粒分包 250mg・500mg/ピートルチュアブル錠 250mg・500mg

### 7. 国際誕生年月日

2012年3月30日(日本)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
キックリンカプセル 250mg	2012年3月30日	22400AMX00661	2012年5月29日	2012年6月26日
キックリン顆粒 86.2%	2016年9月21日	22800AMX00675	2016年11月18日	2016年12月7日

<キックリンカプセル 250mg>

製造販売一部変更承認年月日：2016年2月29日(効能又は効果の追加による)



## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 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

<キックリンカプセル 250mg>

2016年2月29日

効能又は効果追加

旧：透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善

新：慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

### 10. 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>

再審査結果通知年月日：2021年9月8日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハマまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

<キックリンカプセル 250mg>

2012年3月30日～2020年3月29日(8年)(終了)

<キックリン顆粒 86.2%>

2016年9月21日～2020年3月29日(キックリンカプセルの残余期間)(終了)

### 12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
キックリンカプセル 250mg	2190032M1027	2190032M1027	121492501	622149201
キックリン顆粒 86.2%	2190032D1027	2190032D1027	125164701	622516401

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) Block, GA. et al. : Am. J. Kidney Dis. 1998 ; 31(4) : 607-617 (PMID : 9531176) (R-05896)
- 2) Bro, S. et al. : Am. J. Kidney Dis. 1997 ; 30(5) : 606-620 (PMID : 9370175) (R-05895)
- 3) 角田 裕俊 他 : 臨牀透析 2012 ; 28(2) : 251-256 (KIK-00001)
- 4) 社内報告書 : 効能・効果、用法・用量(案)及びその設定根拠 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD1.8.2) (DIR190252)
- 5) 社内報告書 : 第Ⅲ相比較試験 (キックリンカプセル2016年2月29日承認 CTD2.7.6.1) (DIR150155)
- 6) Akizawa, T. et al. : Ther. Apher. Dial. 2016 ; 20(6) : 588-597 (PMID : 27896908) (KIK-00123)
- 7) 社内報告書 : 長期投与試験 (キックリンカプセル2016年2月29日承認 CTD2.7.6.2) (DIR150156)
- 8) Akizawa, T. et al. : Ther. Apher. Dial. 2017 ; 21(2) : 173-179 (PMID : 28194884) (KIK-00127)
- 9) 社内報告書 : 生物学的同等待性試験 (2016年9月21日承認 CTD2.7.6.1) (DIR160032)
- 10) 社内報告書 : 第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.1) (DIR120023)
- 11) 社内報告書 : 第Ⅱ相用量範囲検討試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.14) (DIR120025)
- 12) 社内報告書 : 第Ⅱ相用量設定試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.10) (DIR120024)
- 13) Akizawa, T. et al. : Ther. Apher. Dial. 2014 ; 18(S2) : 24-32 (PMID : 24975892) (KIK-00083)
- 14) 社内報告書 : 第Ⅲ相比較試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.11) (DIR120027)
- 15) Akizawa, T. et al. : Ther. Apher. Dial. 2014 ; 18(2) : 122-131 (PMID : 24720402) (KIK-00074)
- 16) 社内報告書 : 長期投与試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.15) (DIR120026)
- 17) Akizawa, T. et al. : Ther. Apher. Dial. 2013 ; 17(6) : 612-619 (PMID : 24330556) (KIK-00069)
- 18) 社内報告書 : 腹膜透析患者・腹膜透析患者対象一般臨床試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.16) (DIR120028)
- 19) 内田 寛樹 他 : Therapeutic Research 2018 ; 39(9) : 789-800 (KIK-00137)
- 20) 内田 寛樹 他 : Therapeutic Research 2020 ; 41(11) : 871-886 (KIK-00154)
- 21) 内田 寛樹 他 : Therapeutic Research 2019 ; 40(11) : 881-895 (KIK-00148)
- 22) 社内報告書 : *in vivo*薬理試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.2.1.1.1) (DIR120030)
- 23) 社内報告書 : *in vivo*薬理試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.2.1.1.2) (DIR120056)
- 24) 社内報告書 : *in vivo*薬理試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.2.1.3.1) (DIR120036)
- 25) 社内報告書 : *in vivo*薬理試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.2.1.2.1) (DIR120043)
- 26) 社内報告書 : *in vivo*薬理試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.2.1.2.2) (DIR120057)
- 27) 社内報告書 : *in vivo*薬理試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.2.1.4.2) (DIR120037)
- 28) 社内報告書 : *in vivo*薬理試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.2.1.5.1) (DIR120035)
- 29) 社内報告書 : 海外健康成人・マスバランス試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.2) (DIR120044)
- 30) 社内報告書 : 分布 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.4.4) (DIR120029)
- 31) 社内報告書 : 健康成人・エナラプリルとの薬物相互作用試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.6) (DIR120046)
- 32) 社内報告書 : 健康成人・アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.7) (DIR120045)
- 33) 社内報告書 : 健康成人・バルサルタンとの薬物相互作用試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.8) (DIR120049)
- 34) 社内報告書 : *in vitro*薬物相互作用 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.2.2.1.2) (DIR120055)
- 35) 社内報告書 : *in vivo*相互作用 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.4.7.1) (DIR120054)
- 36) 社内報告書 : 海外健康成人・ジゴキシンとの薬物相互作用試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.4) (DIR120047)
- 37) 社内報告書 : 海外健康成人・ワルファリンとの薬物相互作用試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.3) (DIR120050)
- 38) 社内報告書 : 海外健康成人・シナカルセットとの薬物相互作用試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.7.6.5) (DIR120048)

## X I. 文献

---

- 39) 社内報告書：キックリン再審査申請概要 高リン血症を合併する血液透析患者を対象とした長期特定使用成績調査 (KIK001)の概要及び副作用・感染症発現状況 (DIR210170)
- 40) 社内報告書：中枢神経系に及ぼす影響 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.4.1.1) (DIR120034)
- 41) 社内報告書：呼吸器系に及ぼす影響 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.4.1.2) (DIR120032)
- 42) 社内報告書：胃腸管系に及ぼす影響 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.4.2.1) (DIR120031)
- 43) 社内報告書：心血管系に及ぼす影響 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.2.4.1.3) (DIR120033)
- 44) 社内報告書：イヌ単回漸増及び10日間経口投与試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.3.4) (DIR120039)
- 45) 社内報告書：ラット2週間経口(混餌)投与及び2週間休薬試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.3.1) (DIR120041)
- 46) 社内報告書：ラット4週間経口(混餌)投与及び2週間休薬試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.3.2) (DIR120042)
- 47) 社内報告書：ラット26週間経口(混餌)投与及び4週間休薬試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.3.3) (DIR120040)
- 48) 社内報告書：イヌ4週間経口投与及び2週間休薬試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.3.5) (DIR120053)
- 49) 社内報告書：イヌ39週間経口投与及び4週間休薬試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.3.6) (DIR120038)
- 50) 社内報告書：細菌を用いる復帰突然変異試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.4.1) (DIR120018)
- 51) 社内報告書：哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.4.2) (DIR120051)
- 52) 社内報告書：ラットを用いる小核試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.4.3) (DIR120017)
- 53) 社内報告書：Tg.rasH2マウス26週間経口(混餌)投与がん原性試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.5.3) (DIR120016)
- 54) 社内報告書：ラット104週間経口(混餌)投与がん原性試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.5.1) (DIR150154)
- 55) 社内報告書：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.6.1) (DIR120020)
- 56) 社内報告書：ラット胚・胎児発生に関する試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.6.2) (DIR120022)
- 57) 社内報告書：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.6.3) (DIR120019)
- 58) 社内報告書：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD2.6.6.6.5) (DIR120021)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない(2021年10月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

#### (2) 小児等に関する記載

該当しない

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

【カプセル・顆粒共通】

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【カプセル・顆粒共通】

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)

<https://amn.astellas.jp/>

製造販売  
アステラス製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携  
 株式会社 三和化学研究所  
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地