

# 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

処方箋医薬品	高リン血症治療剤 <b>ピートル<sup>®</sup>チュアブル錠 250mg</b> <b>ピートル<sup>®</sup>チュアブル錠 500mg</b> P-TOL <sup>®</sup> Chewable Tab. 250mg P-TOL <sup>®</sup> Chewable Tab. 500mg 〔スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠〕	高リン血症治療剤 <b>ピートル<sup>®</sup>顆粒分包 250mg</b> <b>ピートル<sup>®</sup>顆粒分包 500mg</b> P-TOL <sup>®</sup> Granules 250mg P-TOL <sup>®</sup> Granules 500mg 〔スクロオキシ水酸化鉄顆粒〕

剤形	ピートルチュアブル錠 250mg, 500mg : チュアブル錠 ピートル顆粒分包 250mg, 500mg : 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	ピートルチュアブル錠 250mg : 1錠中に鉄として 250mg のスクロオキシ水酸化鉄を含有 ピートルチュアブル錠 500mg : 1錠中に鉄として 500mg のスクロオキシ水酸化鉄を含有 ピートル顆粒分包 250mg : 1包中に鉄として 250mg のスクロオキシ水酸化鉄を含有 ピートル顆粒分包 500mg : 1包中に鉄として 500mg のスクロオキシ水酸化鉄を含有		
一般名	和名 : スクロオキシ水酸化鉄 洋名 : Sucroferric oxyhydroxide		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		ピートルチュアブル錠 250mg ピートルチュアブル錠 500mg	ピートル顆粒分包 250mg ピートル顆粒分包 500mg
	製造販売承認年月日	2015年9月28日	2018年9月21日
	薬価基準収載年月日	2015年11月26日	2018年11月28日
	発売年月日	2015年11月27日	2018年11月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 : <b>キッセイ薬品工業株式会社</b>		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター TEL : 03-3279-2304 フリーダイヤル : 0120-007-622 FAX : 03-3279-2964 受付時間 : 祝日・当社休日を除く月～金 9:00-17:40 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.kissei.co.jp/">http://www.kissei.co.jp/</a>		

® : 登録商標 本IFは2016年12月改訂（第3版：ピートルチュアブル錠）、2018年9月作成（第1版：ピートル顆粒分包）の添付文書の記載に基づき作成した。

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「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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 A 4 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もあり，その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

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	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	5
(2) 製剤の物性	5
(3) 識別コード	6
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6
(2) 添加物	6
(3) その他	6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床効果	12
(3) 臨床薬理試験	13
(4) 探索的試験	13
(5) 検証的試験	14
1) 無作為化並行用量反応試験	14
2) 比較試験	17
3) 安全性試験	20
4) 患者・病態別試験	23
(6) 治療的使用	27
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)	27
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	27
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
(1) 作用部位・作用機序	28
(2) 薬効を裏付ける試験成績	29
(3) 作用発現時間・持続時間	34
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	35
(1) 治療上有効な血中濃度	35
(2) 最高血中濃度到達時間	35
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	35
(4) 中毒域	35
(5) 食事・併用薬の影響	35
(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	35
2. 薬物速度論的パラメータ	35
(1) 解析方法	35
(2) 吸収速度定数	35
(3) バイオアベイラビリティ	35
(4) 消失速度定数	35

(5) クリアランス	35	14. 適用上の注意	46
(6) 分布容積	36	15. その他の注意	46
(7) 血漿蛋白結合率	36	16. その他	46
3. 吸収	36	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
4. 分布	36	1. 薬理試験	47
(1) 血液-脳関門通過性	36	(1) 薬効薬理試験	47
(2) 血液-胎盤関門通過性	36	(2) 副次的薬理試験	47
(3) 乳汁への移行性	36	(3) 安全性薬理試験	47
(4) 髄液への移行性	36	(4) その他の薬理試験	47
(5) その他の組織への移行性	36	2. 毒性試験	47
5. 代謝	37	(1) 単回投与毒性試験	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	37	(2) 反復投与毒性試験	47
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	37	(3) 生殖発生毒性試験	49
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37	(4) その他の特殊毒性	49
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	37	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	37	1. 規制区分	51
6. 排泄	37	2. 有効期間又は使用期限	51
(1) 排泄部位及び経路	37	3. 貯法・保存条件	51
(2) 排泄率	37	4. 薬剤取扱い上の注意点	51
(3) 排泄速度	37	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	51
7. トランスポーターに関する情報	37	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	51
8. 透析等による除去率	37	(3) 調剤時の留意点について	51
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>		5. 承認条件等	51
1. 警告内容とその理由	38	6. 包装	51
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	38	7. 容器の材質	51
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	38	8. 同一成分・同効薬	52
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	38	9. 国際誕生年月日	52
5. 慎重投与内容とその理由	39	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	40	11. 薬価基準収載年月日	52
7. 相互作用	42	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	52
(1) 併用禁忌とその理由	42	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	52
(2) 併用注意とその理由	42	14. 再審査期間	52
8. 副作用	42	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
(1) 副作用の概要	42	16. 各種コード	52
(2) 重大な副作用と初期症状	42	17. 保険給付上の注意	52
(3) その他の副作用	43	<b>XI. 文献</b>	
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	43	1. 引用文献	53
(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	45	2. その他の参考文献	53
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	45	<b>XII. 参考資料</b>	
9. 高齢者への投与	45	1. 主な外国での発売状況	54
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	45	2. 海外における臨床支援情報	55
11. 小児等への投与	46	<b>XIII. 備考</b>	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46	その他の関連資料	56
13. 過量投与	46		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ピートル（一般名：スクロオキシ水酸化鉄）は、スイス ビフォーファーマ社が創製し、キッセイ薬品工業株式会社が日本で開発した経口投与の新規リン吸着薬である。本剤の有効成分であるスクロオキシ水酸化鉄は酸化水酸化鉄（Ⅲ）/スクロース/デンプン混合物であり、鉄を約 20%含有する製剤である。

鉄化合物にリン吸着能があることは古くから知られているが、一般に酸化鉄（Ⅲ）（ $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ）のような脱水構造の酸化鉄は吸着能が低く、また、3 価の鉄錯体は吸着能が高いものの溶解して消化管吸収される。多核性の酸化水酸化鉄（Ⅲ）は、ほとんど溶解せず、経口リン吸着薬として有望な候補物質であったが、吸着能が低下していく課題があった。スクロオキシ水酸化鉄は、多核性の酸化水酸化鉄（Ⅲ）と炭水化物（スクロース及びデンプン）からなる構造により、安定化され、長期間保管後も高いリン吸着能を維持することが可能となった。一方、経口投与後は、構成成分であるスクロース及びデンプンが、それぞれグルコース及びフルクトース、マルトース及びグルコースに消化されることで、速やかに多核性の酸化水酸化鉄（Ⅲ）を遊離する。多核性の酸化水酸化鉄（Ⅲ）の水酸基及び水和水とリン酸イオンが配位子交換することによりリンが吸着される。

海外では 2009 年から欧州及び米国を中心に血液透析患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（PA-CL-03A）<sup>1)</sup>、2011 年から透析患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PA-CL-05A 及び PA-CL-05B）<sup>2, 3)</sup> が実施された。2018 年 7 月現在、スクロオキシ水酸化鉄は米国及び欧州等の計 41 カ国で承認を取得しており、米国、英国及びドイツ等においては VELPHORO® の販売名で市販されている。

本邦では、2010 年 9 月にキッセイ薬品工業株式会社が日本における開発権及び販売権を取得し、第Ⅰ相臨床試験、血液透析患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験、血液透析及び腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した。その結果、本剤の有効性と安全性が示されたことから、2014 年 11 月に製造販売承認申請を行い、2015 年 9 月に「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果で承認を取得した。

また、2018 年 9 月には、新剤形製剤である販売名「ピートル顆粒分包 250mg」、 「ピートル顆粒分包 500mg」の製造販売承認を取得した。

以下の記載においては、特に言及しない限り、本剤の投与量は鉄としての量で記載した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 生理的な金属である鉄（Ⅲ）を含有した，独自の複合体構造を有するリン吸着薬である。〔「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照〕
- (2) 優れた血清リン濃度低下作用を示した。〔「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照〕
- (3) 52週にわたり，血清リン濃度を管理目標値（3.5～6.0mg/dL）の範囲内に維持した。〔「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照〕
- (4) 水なしでも服用できるドーナツ型のチュアブル錠とかまずに服用できるマイクロタブレット型の顆粒剤がある。〔「Ⅳ.製剤に関する項目」及び「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照〕
- (5) 副作用は494例中159例（32.2%）に認められた。その主な副作用は下痢（22.7%）であった（ピートルチュアブル錠承認時）。〔「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照〕

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	(1) 和名 ピートル <sup>®</sup> チュアブル錠 250mg ピートル <sup>®</sup> チュアブル錠 500mg ピートル <sup>®</sup> 顆粒分包 250mg ピートル <sup>®</sup> 顆粒分包 500mg  (2) 洋名 P-TOL <sup>®</sup> Chewable Tab. 250mg P-TOL <sup>®</sup> Chewable Tab. 500mg P-TOL <sup>®</sup> Granules 250mg P-TOL <sup>®</sup> Granules 500mg  (3) 名称の由来 P (リン) + 「とる」から命名した。
2. 一般名	(1) 和名 (命名法) スクロオキシ水酸化鉄  (2) 洋名 (命名法) Sucroferric oxyhydroxide  (3) ステム 不明
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	該当しない
5. 化学名 (命名法)	酸化水酸化鉄(III)/スクロース/デンプン混合物 Mixture of iron(III)-oxyhydroxide, sucrose, starches
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	開発コード: PA21
7. CAS 登録番号	酸化水酸化鉄(III): 12134-57-5 ( $\beta$ -酸化水酸化鉄(III)として) スクロース: 57-50-1 デンプン: 9005-25-8



### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

褐色の粉末であり，においはなく，味はわずかに甘い。

(2) 溶解性

酸化水酸化鉄(III)とデンプンからなる部分は水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性がある。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点は 150～155℃である（分解）。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH	48 ヶ月 (継続中)	二重ポリエチレン 袋（乾燥剤入り）/ 金属製ドラム	(48 ヶ月までの結果) 変化なし
	30℃, 75%RH	48 ヶ月 (継続中)		(48 ヶ月までの結果) 変化なし
加速試験	40℃, 75%RH	6 ヶ月		変化なし
苛酷試験	光	120 万 lx·hr	石英容器（密閉）	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル法

#### 4. 有効成分の定量法

鉄：滴定終点検出法（錯滴定）







スクロース，デンプン：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

##### 【ピートルチュアブル錠】

販売名	ピートルチュアブル錠 250mg			ピートルチュアブル錠 500mg		
	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
外形						
外径	16.5mm			20.5mm		
内径	5.5mm			6.0mm		
厚さ	約 5.2mm			約 6.4mm		
質量	約 1240mg			約 2480mg		
色・剤形	茶色・チュアブル錠			茶色・チュアブル錠		

##### 【ピートル顆粒分包】

販売名	ピートル顆粒分包 250mg	ピートル顆粒分包 500mg
色・剤形	茶色・顆粒	茶色・顆粒

#### (2) 製剤の物性

崩壊時間（実測値）

含量	ロット	平均崩壊時間 [最小-最大] (分)				
		ピートル チュアブル錠				ピートル 顆粒分包※
		pH1.2液	pH4.0液	pH6.8液	水	水
250mg	ロット1	15 [13-16]	13 [12-14]	14 [12-14]	14 [13-14]	14 [13-15]
	ロット2	13 [13-14]	12 [11-12]	12 [12-13]	13 [13-13]	13 [13-13]
	ロット3	14 [12-14]	12 [11-14]	12 [11-13]	13 [13-14]	14 [13-14]
500mg	ロット1	16 [15-16]	13 [12-14]	14 [13-14]	14 [14-15]	14 [13-15]
	ロット2	15 [13-16]	12 [11-13]	13 [13-14]	14 [14-15]	13 [13-13]
	ロット3	16 [15-16]	12 [12-13]	14 [13-16]	15 [13-16]	14 [13-14]

※ ピートル顆粒分包は同一のバルク製剤を用い、包装質量を調整して顆粒分包 250mg 及び 500mg とするため、ピートル顆粒分包 250mg 及び 500mg の崩壊時間（実測値）は同一である。

崩壊試験の判定は、日局 一般試験法 崩壊試験法に従った。試験液は以下の通り。

pH1.2液：日局溶出試験第1液，pH4.0液：薄めた McIlvaine 緩衝液，  
pH6.8液：日局溶出試験第2液

硬度（実測値）

ピートルチュアブル錠 250mg 錠：28～39N

ピートルチュアブル錠 500mg 錠：37～52N

(3) 識別コード

ピートルチュアブル錠 250mg：KISSEI PA250

ピートルチュアブル錠 500mg：KISSEI PA500

ピートル顆粒分包 250mg：ⓈPTG250

ピートル顆粒分包 500mg：ⓈPTG500

(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

ピートルチュアブル錠 250mg 及びピートルチュアブル錠 500mg は、1 錠中にそれぞれ鉄として 250mg 及び 500mg のスクロオキシ水酸化鉄を含有する。

ピートル顆粒分包 250mg 及びピートル顆粒分包 500mg は、1 包中にそれぞれ鉄として 250mg 及び 500mg のスクロオキシ水酸化鉄を含有する。

(2) 添加物

【ピートルチュアブル錠, ピートル顆粒分包共通】

軽質無水ケイ酸, タルク, ステアリン酸マグネシウム, 香料, アラビアガム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

【ピートルチュアブル錠】

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃, 60%RH, 遮光	36 ヶ月	PTP 包装 <sup>※1</sup>	変化なし	
加速試験	40℃, 75%RH, 遮光	6 ヶ月	PTP 包装 <sup>※1</sup>	変化なし	
苛酷試験	湿度	25℃, 75%RH, 遮光	4 週	シャーレ開放	乾燥減量の増加
	温度	60℃, 成り行き, 遮光	8 週	シャーレ開放	リン吸着能の低下 乾燥減量の低下
	光	25℃, 成り行き, D65 ランプ 4000lx	積算照度 124 万 lx·hr	シャーレ開放	変化なし
遮光検体 <sup>※2</sup>				変化なし	

※1 PTP シートをアルミ袋包装した後, さらに紙箱に入れた形態。

※2 シャーレ開放品をアルミホイルで遮光した形態。

【ピートル顆粒分包】

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃, 60%RH, 遮光	24 ヶ月 (継続中)	アルミニウム袋 <sup>※1</sup>	(24 ヶ月までの結果) 変化なし	
加速試験	40℃, 75%RH, 遮光	6 ヶ月	アルミニウム袋 <sup>※1</sup>	変化なし	
苛酷試験	湿度	25℃, 75%RH, 遮光	4 週	シャーレ開放	崩壊時間の短縮 乾燥減量の増加
	温度	60℃, 成り行き, 遮光	8 週	シャーレ開放	リン吸着能の低下 乾燥減量の低下 崩壊時間の短縮
	光	25℃, 成り行き, D65 ランプ 4000lx	積算照度 124 万 lx·hr	シャーレ開放	変化なし
遮光検体 <sup>※2</sup>				変化なし	

※1 分包品をさらに紙箱に入れた形態。

※2 シャーレ開放品をアルミホイルで遮光した形態。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性	【ピートルチュアブル錠, ピートル顆粒分包共通】
	スクロオキシ水酸化鉄の構成成分のひとつである多核性の酸化水酸化鉄(Ⅲ)は、消化管ではほとんど溶解せず、吸収はわずかであることから、ピートルチュアブル錠及びピートル顆粒分包には溶出試験を設定しなかった。
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	定性反応(鉄(Ⅲ)確認試験)
10. 製剤中の有効成分の定量法	鉄: 滴定終点検出法(錯滴定)
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当しない
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	特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

### 2. 用法及び用量

通常、成人には、鉄として1回250mgを開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日3000mgとする。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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

#### （解説）

1. 本剤の投与開始時及び用量変更時には、当該用量における治療効果を確認する必要があるため設定した。
2. 国内臨床試験で検討された増量幅に基づき設定した。
3. チュアブル錠は、口中で噛み砕いて服用する薬剤であるため設定した。なお、チュアブル錠の有効成分であるスクロオキシ水酸化鉄は主に水にほとんど溶けない成分で構成されており、また、チュアブル錠に占める有効成分の割合も高いため、通常のコア錠の服用方法である「口中で溶かすか、噛み砕いて服用すること」とは異なる設定とした。

### 3. 臨床成績

#### 【ピートルチュアブル錠】

##### (1) 臨床データパッケージ

< 評価資料：国内臨床試験 >

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	投与例数	投与期間
第Ⅰ相 臨床試験 <sup>①</sup>	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人 男性	250, 500, 1000mg/回 プラセボ  空腹時単回及び 1日3回毎食直前	本剤：24例 プラセボ： 6例	単回投与 及び7日間
第Ⅱ相 臨床試験 <sup>②</sup>	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析 患者	750, 1500, 2250, 3000mg/日 プラセボ  1日3回毎食直前	本剤：146例 プラセボ： 37例	6週間
第Ⅲ相 比較臨床試験 <sup>③</sup>	無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	血液透析 患者	本剤：開始用量750mg/日 750-3000mg/日適宜増減 セベラマー塩酸塩： 開始用量3又は6g/日 3-9g/日適宜増減  1日3回毎食直前	本剤：108例 セベラマー 塩酸塩： 105例	12週間
長期投与試験 <sup>⑦</sup>	非盲検	血液透析 患者	開始用量750mg/日 750-3000mg/日適宜増減  1日3回毎食直前	161例	52週間
腹膜透析患者 対象試験 <sup>⑧</sup>	非盲検	腹膜透析 患者	開始用量750mg/日 750-3000mg/日適宜増減  1日3回毎食直前	44例	治療期： 12週間 継続投与期： +16週間
炭酸カルシウム 併用試験 <sup>⑨</sup>	非盲検	血液透析 患者	開始用量750mg/日 750-3000mg/日適宜増減  1日3回毎食直前	35例	12週間

<参考資料：海外臨床試験>

試験	試験デザイン	対象	用法・用量	投与例数	用法投与期間
海外第 I 相臨床試験 <sup>10)</sup>	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康男女	750, 1000, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500mg/日 プラセボ 1日3回食事時	本剤：43例 プラセボ：14例	1日及び 7日間
海外臨床薬理試験（鉄吸収） <sup>11)</sup>	非盲検	健康人 透析前 CKD患者 血液透析患者	2000mg/日 1日3回食事時	24例	7日間
海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム） <sup>12)</sup>	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男女	本剤： 1000mg（単回） ロサルタンカリウム： 100mg（単回）	41例	2日
海外薬物相互作用試験（フロセミド） <sup>13)</sup>	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男女	本剤： 1000mg（単回） フロセミド： 40mg（単回）	41例	2日
海外薬物相互作用試験（オメプラゾール） <sup>14)</sup>	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男女	本剤： 1000mg（単回） オメプラゾール： 40mg（単回）	43例	2日
海外薬物相互作用試験（ジゴキシン） <sup>15)</sup>	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男女	本剤： 1000mg（単回） ジゴキシン： 0.5mg（単回）	42例	2日
海外薬物相互作用試験（フルファリン） <sup>16)</sup>	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男女	本剤： 1000mg（単回） フルファリン： 10mg（単回）	43例	2日
海外第 II 相臨床試験 <sup>17)</sup>	無作為化 非盲検 実薬対照	血液透析患者	本剤： 250, 1000, 1500, 2000, 2500mg /日 セベラマー塩酸塩： 4.8g/日 食事時投与	本剤：128例 セベラマー塩酸塩：26例	6週間
海外第 III 相臨床試験 <sup>18)</sup>	第1期： 無作為化 非盲検 実薬対照 第2期： 無作為化 非盲検 低用量対照	透析患者	第1期： 本剤 開始用量 1000mg/日 1000～ 3000mg 適宜増減 セベラマー炭酸塩 開始用量 4.8g/日 2.4～14.4g/日 適宜増減 第2期： 本剤 維持用量 1000～3000mg/日 本剤 低用量 250mg/日 食事時投与	第1期： 本剤：707例 セベラマー炭酸塩：348例 第2期： 本剤 維持用量 ：45例 本剤 低用量： 49例	第1期： 24週間 第2期： 3週間
海外長期投与試験 <sup>19)</sup>	無作為化 非盲検 実薬対照	透析患者	開始用量 1000mg/日 1000～3000mg 適宜増減 食事時投与	本剤：707例 セベラマー炭酸塩：348例	52～55 週間



## (2) 臨床効果

### 1) 血液透析患者

#### ① 比較試験<sup>6)</sup>

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者 192 例（本剤 100 例，セベラマー塩酸塩 92 例）<sup>注 1)</sup>を対象とした比較試験において，本剤を 1 日 750mg から投与開始し，1 日 3000mg までの範囲で適宜増減し，また，セベラマー塩酸塩は 1 日 3g 又は 6g から投与開始し，1 日 9g までの範囲で適宜増減して 12 週間投与した。その結果，血清リン濃度（平均値±標準偏差）は 0 週時では本剤 7.78±1.38mg/dL，セベラマー塩酸塩 7.59±1.20mg/dL，最終評価時では本剤 5.01±1.01mg/dL，セベラマー塩酸塩 5.33±1.03mg/dL といずれも低下が認められた。また平均 1 日用量は本剤 1205mg，セベラマー塩酸塩 4401mg であった。

注 1) 有効性解析集団（Per Protocol Set）の症例数

#### ② 長期投与試験<sup>7)</sup>

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者 161 例（以下，結果の解析集団は 160 例<sup>注 2)</sup>）を対象に，本剤を 1 日 750mg から投与開始し，1 日 3000mg までの範囲で適宜増減して 52 週間投与した。その結果，血清リン濃度は，0 週時 5.46±1.06mg/dL に対して最終評価時 5.00±1.17mg/dL であり，低下が維持された。本剤の平均 1 日用量は 1141mg であった。

注 2) 最大の解析対象集団（Full Analysis Set）の症例数

#### ③ 炭酸カルシウム併用試験<sup>9)</sup>

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者 35 例<sup>注 3)</sup>を対象に，本剤を 1 日 750mg から投与開始し，1 日 3000mg までの範囲で適宜増減して，炭酸カルシウム製剤と 12 週間併用投与した。その結果，血清リン濃度は，0 週時 5.01±0.63mg/dL に対して最終評価時 4.89±1.14mg/dL であり，炭酸カルシウム製剤との併用投与においても低下が維持された。本剤の平均 1 日用量は 780mg であった。

注 3) 最大の解析対象集団（Full Analysis Set）の症例数

### 2) 腹膜透析患者<sup>8)</sup>

高リン血症を有する腹膜透析中の慢性腎不全患者 44 例<sup>注 4)</sup>を対象に，本剤を 1 日 750mg から投与開始し，1 日 3000mg までの範囲で適宜増減して 12 週間投与した。その結果，血清リン濃度は 0 週時 7.38±0.90mg/dL から治療期最終評価時 5.34±0.89mg/dL に低下が認められた。投与 12 週までの本剤の治療期平均 1 日投与量は 1169mg であった。このうち 23 例を対象に 28 週まで継続投与した結果，継続投与期最終評価時の血清リン濃度は 4.92±0.95mg/dL であり，低下が維持された。

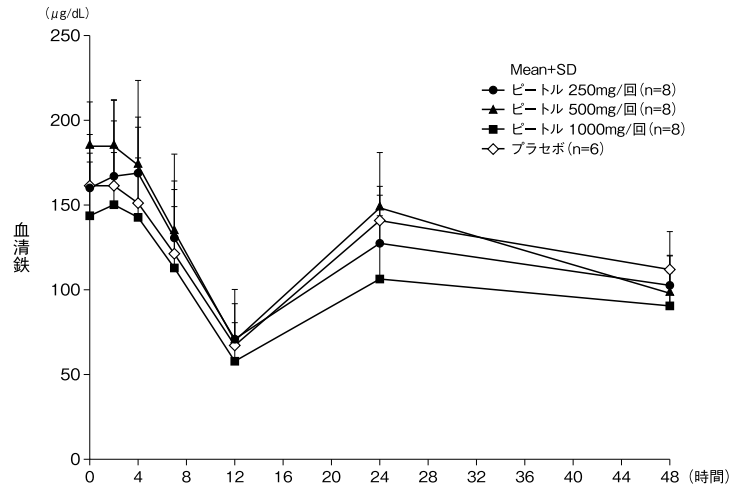
注 4) 最大の解析対象集団（Full Analysis Set）の症例数

### (3) 臨床薬理試験

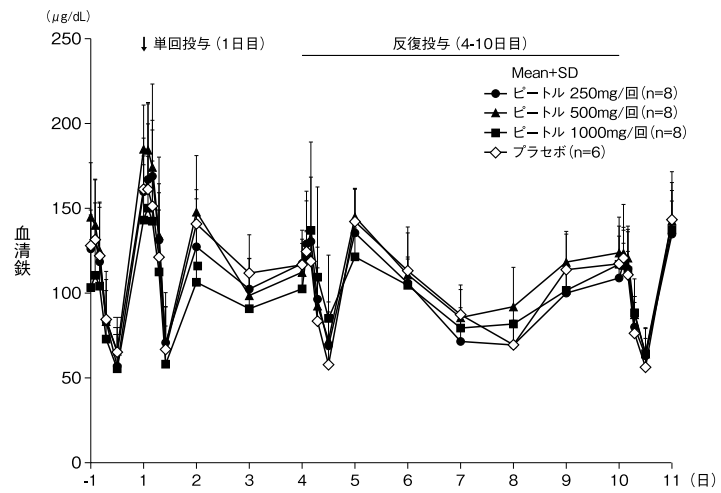
<第I相単回及び7日間反復投与試験<sup>4)</sup>>

健康成人男性を対象として、本剤 250mg, 500mg 又は 1000mg 単回経口投与、並びに本剤 750mg/日, 1500mg/日又は 3000mg/日を1日3回7日間反復経口投与した結果、いずれの用法・用量においても、臨床的に問題となる所見は認められず、本剤の忍容性は良好であることが確認された。また、単回投与と反復投与における血清鉄の濃度の推移は、本剤とプラセボがほぼ同様の推移を示し、本剤投与に起因した変化は認められなかった。

#### 単回投与



#### 反復投与



### (4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜第Ⅱ相臨床試験<sup>5)</sup>＞

高リン血症を有する血液透析患者を対象として、本剤 1 回 250, 500, 750 又は 1000mg を 1 日 3 回、毎食直前に 6 週間経口投与したときの有効性の用量反応性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較法により検討した。

項目	内容
試験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	慢性腎不全と診断された高リン血症を有する血液透析患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，治験期間中同様の血液透析を継続する予定の患者</li><li>・ 観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬を服用しており，用量を変更していない患者</li><li>・ 観察期（-1 週時）の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL を超えており，かつ 10.0mg/dL 以下の患者</li><li>・ 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない</li></ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 観察期（-1 週時）の週はじめの透析前補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下，又は 11.0mg/dL を超えている患者</li><li>・ 観察期開始時（-3 週時）の週はじめの透析前血清 intact-PTH 濃度が 800pg/mL を超えている患者，又は 500pg/mL を超えており，コントロール不良と判断された患者</li><li>・ ヘモクロマトーシス又はその他の鉄蓄積障害の既往を有する患者，又は観察期開始時の週はじめの透析前血清フェリチン値が 800ng/mL 又は TSAT が 50%を超えている患者</li><li>・ 臨床的に重要な胃腸障害（活動性の消化性潰瘍，クローン病，潰瘍性大腸炎，過敏性腸症候群，腸運動障害（症候性胃不全麻痺（治療中又は未治療），腸閉塞症，高度の便秘，偽性閉塞，巨大結腸又は機械的閉塞）など）を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者</li></ul>
試験方法	1)観察期 治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設けた。 2)治療期 本剤 1 回 250, 500, 750, 1000mg 又はプラセボを 1 日 3 回，毎食直前に 6 週間経口投与した。

	<p>被験者数： 183例          解析対象症例数：          (1)Full Analysis Set (FAS)：          178例（本剤750mg群：39例，1500mg群：35例，2250mg群：33例，3000mg群：34例，プラセボ群：37例）          (2)Per Protocol Set (PPS)：          129例（本剤750mg群：36例，1500mg群：30例，2250mg群：21例，3000mg群：14例，プラセボ群：28例）          (3)Safety Set (SS)：          183例（本剤750mg群：39例，1500mg群：36例，2250mg群：35例，3000mg群：36例，プラセボ群：37例）</p>																																							
<p>評価項目</p>	<p>1)有効性          (1)主要評価項目：血清リン濃度          (2)副次評価項目：補正血清カルシウム濃度，Ca×P積，血清intact-PTH濃度          2)安全性          ・有害事象の発現状況          ・副作用の発現状況          ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，鉄関連検査，ビタミン関連検査）          ・生理学的検査（血圧，脈拍数，体重）          ・12誘導心電図</p>																																							
<p>主な有効性の結果</p>	<p>・主要評価変数である最終評価時における血清リン濃度の0週時からの変化量（0週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）は，プラセボ群0.14mg/dLに対して，本剤750mg群-1.84mg/dL，1500mg群-2.59mg/dL，2250mg群-3.17mg/dL及び3000mg群-3.78mg/dLであった。          ・いずれの本剤群においても，プラセボ群と比較して有意な差が認められた（0週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析：各群P&lt;0.001）。また，本剤群の血清リン濃度の低下は用量依存的であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>最終評価時における血清リン濃度及び0週時からの変化量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th>0週時</th> <th>最終評価時</th> <th>0週時からの</th> <th rowspan="2">検定結果 (プラセボとの比較)</th> </tr> <tr> <th>血清リン濃度 (mg/dL)</th> <th>血清リン濃度 (mg/dL)</th> <th>変化量 (調整済み平均値) (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>37</td> <td>7.26±1.35</td> <td>7.50±1.72</td> <td>0.14</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>750mg</td> <td>39</td> <td>7.36±1.18</td> <td>5.57±1.58</td> <td>-1.84</td> <td>P&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>1500mg</td> <td>35</td> <td>7.69±1.32</td> <td>4.99±1.19</td> <td>-2.59</td> <td>P&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>2250mg</td> <td>33</td> <td>7.42±0.87</td> <td>4.27±1.14</td> <td>-3.17</td> <td>P&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>3000mg</td> <td>34</td> <td>7.57±1.33</td> <td>3.74±1.17</td> <td>-3.78</td> <td>P&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>血清リン濃度：Mean±SD</p>	投与群	例数	0週時	最終評価時	0週時からの	検定結果 (プラセボとの比較)	血清リン濃度 (mg/dL)	血清リン濃度 (mg/dL)	変化量 (調整済み平均値) (mg/dL)	プラセボ	37	7.26±1.35	7.50±1.72	0.14	-	750mg	39	7.36±1.18	5.57±1.58	-1.84	P<0.001	1500mg	35	7.69±1.32	4.99±1.19	-2.59	P<0.001	2250mg	33	7.42±0.87	4.27±1.14	-3.17	P<0.001	3000mg	34	7.57±1.33	3.74±1.17	-3.78	P<0.001
投与群	例数			0週時	最終評価時	0週時からの		検定結果 (プラセボとの比較)																																
		血清リン濃度 (mg/dL)	血清リン濃度 (mg/dL)	変化量 (調整済み平均値) (mg/dL)																																				
プラセボ	37	7.26±1.35	7.50±1.72	0.14	-																																			
750mg	39	7.36±1.18	5.57±1.58	-1.84	P<0.001																																			
1500mg	35	7.69±1.32	4.99±1.19	-2.59	P<0.001																																			
2250mg	33	7.42±0.87	4.27±1.14	-3.17	P<0.001																																			
3000mg	34	7.57±1.33	3.74±1.17	-3.78	P<0.001																																			

<p>主な安全性の結果※</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用発現率は、本剤750mg群23.1% (9/39例) , 1500mg群13.9% (5/36例) , 2250mg群40.0% (14/35例) , 3000mg群44.4% (16/36例) 及びプラセボ群10.8% (4/37例) であった。</li> <li>・ 高頻度に認められた副作用 (本剤のいずれかの群で2例以上) は、「下痢」 10.3% (4/39例) , 11.1% (4/36例) , 34.3% (12/35例) , 33.3% (12/36例) 及び8.1% (3/37例) (本剤750mg群, 1500mg群, 2250mg群, 3000mg群及びプラセボ群の順, 以下同様) , 「便秘」 0.0% (0/39例) , 2.8% (1/36例) , 5.7% (2/35例) , 2.8% (1/36例) 及び0.0% (0/37例) であった。</li> <li>・ 高度と判断された副作用は認められなかった。</li> </ul>
------------------	--

※) 副作用の集計は、本剤の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象 (変色便及び舌変色) を含まない結果を示した。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には、鉄として1回250mgを開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日3000mgとする。」

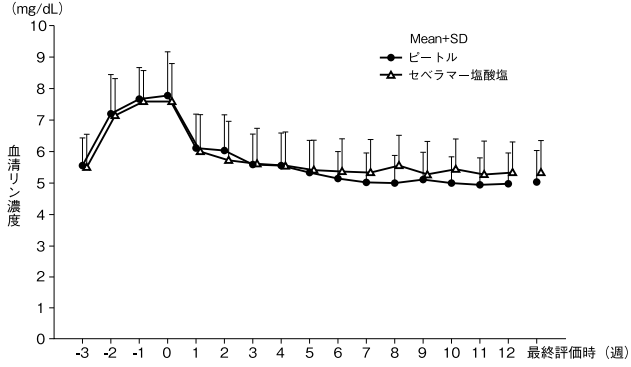
## 2) 比較試験

＜第Ⅲ相比較臨床試験<sup>6)</sup>＞

高リン血症を有する血液透析患者を対象に、本剤を 12 週間投与したときの有効性についてセベラマー塩酸塩に対する非劣性を検証した。また、安全性の比較を行った。

項目	内容
試験デザイン	無作為化，非盲検，実薬対照，並行群間比較
対象	慢性腎不全と診断された高リン血症を有する血液透析患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期開始前 12 週間以上，週 3 回の安定した血液透析（HD 又は HDF）を受けており，観察期開始時（-3 週時）から治療期終了時まで同様の血液透析を継続する予定の患者</li> <li>・観察期開始前 4 週間以上，高リン血症治療薬を服用しており，用量を変更していない患者</li> <li>・観察期（-1 週時）の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL を超えており，かつ 10.0mg/dL 以下の患者</li> <li>・年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者，性別は問わない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期（-1 週時）の週はじめの透析前補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下，又は 11.0mg/dL を超えている患者</li> <li>・観察期開始時（-3 週時）の週はじめの透析前血清 intact-PTH 濃度が 800pg/mL を超えている患者，又は 500pg/mL を超えており，コントロール不良と判断された患者</li> <li>・ヘモクロマトーシス又はその他の鉄蓄積障害の既往を有する患者，又は観察期開始時の週はじめの透析前血清フェリチン濃度が 800ng/mL 又は TSAT が 50% を超えている患者</li> <li>・臨床的に重要な胃腸障害（活動性の消化性潰瘍，クローン病，潰瘍性大腸炎，過敏性腸症候群，腸運動障害（症候性胃不全麻痺（治療中又は未治療），腸閉塞症，高度の便秘，偽性腸閉塞，巨大結腸又は機械的閉塞など），嚥下障害を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者</li> </ul>
試験方法	<p>1)観察期 治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 3 週間の washout 期間を設けた。</p> <p>2)治療期 本剤又はセベラマー塩酸塩を 1 日 3 回，毎食直前に 12 週間経口投与した。 本剤群は，開始用量を 1 回 250mg，1 日 3 回，毎食直前投与とし，用量調整範囲は 750mg/日（1 回 250mg，1 日 3 回）から 3000mg/日（1 回 1000mg，1 日 3 回）まで，1 回の増減量は 750mg/日とした。 セベラマー塩酸塩群は，開始用量を 1 回 1g，1 日 3 回，毎食直前投与又は 1 回 2g，1 日 3 回，毎食直前投与とし，用量調整範囲は 3g/日（1 回 1g，1 日 3 回）から 9g/日（1 回 3g，1 日 3 回）まで，1 回の増減量は 0.75g/日又は 1.5g/日とした。</p>

	<p>被験者数： 213 例</p> <p>解析対象症例数：</p> <p>(1)Full Analysis Set (FAS)：209 例（本剤群：106 例，セベラマー塩酸塩群：103 例）</p> <p>(2)Per Protocol Set (PPS)：192 例（本剤群：100 例，セベラマー塩酸塩群：92 例）</p> <p>(3)Safety Set (SS)：213 例（本剤群：108 例，セベラマー塩酸塩群：105 例）</p>																			
評価項目	<p>1)有効性</p> <p>(1)主要評価項目：血清リン濃度</p> <p>(2)副次評価項目：補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度</p> <p>2)安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現状況</li> <li>・副作用の発現状況</li> <li>・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，鉄関連検査，ビタミン関連検査，血液凝固能検査）</li> <li>・生理学的検査（血圧，脈拍数，体重）</li> <li>・12 誘導心電図</li> </ul>																			
主な有効性の結果	<p>・主要評価項目である PPS における最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）は，本剤群 5.00mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.34mg/dL であった。また，群間差及びその両側 95%信頼区間は，<math>-0.34\text{mg/dL}[-0.63, -0.05]</math>であり，本剤群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が検証された。</p> <p style="text-align: center;"><b>最終評価時における血清リン濃度及び群間差</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th>最終評価時</th> <th>最終評価時</th> <th rowspan="2">群間差</th> <th rowspan="2">検定結果 (両群の比較)</th> </tr> <tr> <th>投与量 (mg/日)</th> <th>血清リン濃度 (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピートル</td> <td>100</td> <td>1403±654</td> <td>5.00 [4.80, 5.19]</td> <td>-0.34</td> <td rowspan="2">P=0.020</td> </tr> <tr> <td>セベラマー 塩酸塩</td> <td>92</td> <td>4671±1776</td> <td>5.34 [5.13, 5.55]</td> <td>[-0.63, -0.05]</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与量 (Mean±SD)，血清リン濃度及び群間差の [ ] 内は両側 95%信頼区間を示す。 検定：投与群を固定効果，0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析</p> <p>・本剤群の血清リン濃度は，投与 1 週後から低下が認められ，投与期間を通して血清リン濃度低下効果は維持された。</p>	投与群	例数	最終評価時	最終評価時	群間差	検定結果 (両群の比較)	投与量 (mg/日)	血清リン濃度 (mg/dL)	ピートル	100	1403±654	5.00 [4.80, 5.19]	-0.34	P=0.020	セベラマー 塩酸塩	92	4671±1776	5.34 [5.13, 5.55]	[-0.63, -0.05]
投与群	例数			最終評価時	最終評価時			群間差	検定結果 (両群の比較)											
		投与量 (mg/日)	血清リン濃度 (mg/dL)																	
ピートル	100	1403±654	5.00 [4.80, 5.19]	-0.34	P=0.020															
セベラマー 塩酸塩	92	4671±1776	5.34 [5.13, 5.55]	[-0.63, -0.05]																

	 <p style="text-align: center;"><b>血清リン濃度の推移</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本剤群の血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL 以上, 6.0mg/dL 以下) 達成率は投与 6 週時以降, いずれの評価時期においても 80%以上であり, 最終評価時では 82.0%であった。</li> </ul>
<p>主な安全性の結果※</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 副作用発現率は, 本剤群 26.9% (29/108 例), セベラマー塩酸塩群 26.7% (28/105 例) であった。</li> <li>• 高頻度に認められた副作用 (いずれかの群で発現率 2%以上) は, 「下痢」 21.3% (23/108 例) 及び 1.0% (1/105 例) (本剤群及びセベラマー塩酸塩群の順, 以下同様), 「便秘」 0.0% (0/108 例) 及び 18.1% (19/105 例), 「腹部不快感」 0.0% (0/108 例) 及び 2.9% (3/105 例), 「腹部膨満」 0.0% (0/108 例) 及び 2.9% (3/105 例) であった。</li> <li>• 高度と判断された副作用は, 本剤群「うっ血性心不全」及び「急性肺水腫」各 1 件, セベラマー塩酸塩群「憩室炎」1 件であった。</li> </ul>

※) 副作用の集計は, 本剤の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象 (変色便及び舌変色) を含まない結果を示した。

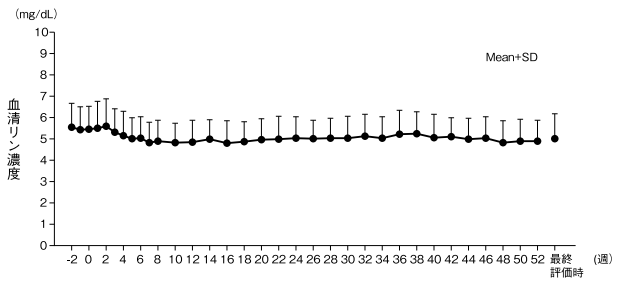


### 3) 安全性試験

＜長期投与試験<sup>7)</sup>＞

高リン血症を有する血液透析患者を対象に、本剤を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

項目	内容
試験デザイン	非盲検
対象	慢性腎不全と診断された高リン血症を有する血液透析患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期開始前 12 週間以上、週 3 回の安定した血液透析 (HD 又は HDF) を受けており、観察期開始時から治療期終了時まで同様の血液透析を継続する予定の患者</li> <li>・ 高リン血症治療薬を服用している場合、観察期開始前 4 週間以上、高リン血症治療薬の用量を変更しておらず、観察期開始時の週はじめの透析前血清リン濃度が 3.5mg/dL 以上、かつ 10.0mg/dL 以下の患者、又は高リン血症治療薬を服用していない場合、観察期開始前 4 週間以上未服薬であり、観察期開始時の週はじめの透析前血清リン濃度が 6.0mg/dL を超えており、かつ 10.0mg/dL 以下の患者</li> <li>・ 年齢 20 歳以上 (同意取得時) の患者、性別は問わない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期開始時 (-2 週時) の週はじめの透析前補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下、又は 11.0mg/dL を超えている患者</li> <li>・ 観察期開始時 (-2 週時) の週はじめの透析前血清 intact-PTH 濃度が 800pg/mL を超えている患者、又は 500pg/mL を超えており、コントロール不良と判断された患者</li> <li>・ ヘモクロマトーシス又はその他の鉄蓄積障害の既往を有する患者、又は観察期開始時の週はじめの透析前血清フェリチン濃度が 800ng/mL 又は TSAT が 50% を超えている患者</li> <li>・ 臨床的に重要な胃腸障害 (活動性の消化性潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、腸運動障害 (症候性胃不全麻痺 (治療中又は未治療)、腸閉塞症、高度の便秘、偽性腸閉塞、巨大結腸又は機械的閉塞など) を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者</li> </ul>

<p>試験方法</p>	<p>1)観察期 治療期開始前に、被験者のスクリーニング期間を2週間設けた。 高リン血症治療薬を服用している場合は、観察期開始前に服用している高リン血症治療薬の用量を変更せずに観察期終了時まで投与を継続した。高リン血症治療薬を服用していない場合は、観察期間中も高リン血症治療薬を服用しなかった。</p> <p>2)治療期 本剤を1日3回、毎食直前に52週間経口投与した。なお、観察期に服用していた高リン血症治療薬は服用を中止した。 開始用量は1回250mg、1日3回、毎食直前とし、用量調整範囲は750mg/日（1回250mg、1日3回）から3000mg/日（1回1000mg、1日3回）まで、1回の増減量は750mg/日とした。</p> <p>被験者数：161例 解析対象症例数： (1)Full Analysis Set (FAS)：160例 (2)Safety Set (SS)：161例</p>
<p>評価項目</p>	<p>1)安全性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現状況</li> <li>・副作用の発現状況</li> <li>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、ビタミン関連検査、血液凝固能検査、骨代謝関連検査）</li> <li>・生理学的検査（血圧、脈拍数、体重）</li> <li>・12誘導心電図</li> </ul> <p>2)有効性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度、Ca×P積、血清 intact-PTH 濃度</li> </ul>
<p>主な有効性の結果</p>	<p>・血清リン濃度の測定値は、0週時 <math>5.46 \pm 1.06</math>mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、12週時 <math>4.84 \pm 1.01</math>mg/dL、28週時 <math>5.02 \pm 0.94</math>mg/dL、52週時 <math>4.89 \pm 0.97</math>mg/dL、最終評価時 <math>5.00 \pm 1.17</math>mg/dL であり、3週時以降は0週時より低値で推移しており、かつ治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドライン<sup>20)</sup> の管理目標値（3.5mg/dL 以上、6.0mg/dL 以下）の範囲で維持された。</p>  <p style="text-align: center;">血清リン濃度の推移</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>血清リン濃度の管理目標値 (3.5mg/dL 以上, 6.0mg/dL 以下) 達成率は, 0 週時 65.0%, 12 週時 83.1%, 28 週時 84.9%, 52 週時 81.0%及び最終評価時 74.4%であり, 長期に亘って良好な達成率を維持した。</li> </ul>
主な安全性の結果※	<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現率は 32.3% (52/161 例) であった。</li> <li>高頻度に認められた副作用 (発現率 2%以上) は, 「下痢」22.4% (36/161 例) 及び「便秘」2.5% (4/161 例) であった。</li> <li>高度と判断された副作用は, 「イレウス」1 件であった。</li> <li>ほとんどの副作用は投与早期に発現しており, 長期投与に伴い発現率が上昇することはなかった。</li> </ul>

※) 副作用の集計は, 本剤の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象 (変色便及び舌変色) を含まない結果を示した。

#### 4) 患者・病態別試験

< 腹膜透析患者対象試験<sup>8)</sup> >

高リン血症を有する腹膜透析患者を対象に、本剤を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した（治療期）。また、継続投与の基準を満たす被験者については、28 週まで継続投与したときの安全性及び有効性を確認した（継続投与期）。

項目	内容
試験デザイン	非盲検
対象	慢性腎不全と診断された高リン血症を有する腹膜透析患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期開始前 12 週間以上、安定した腹膜透析を受けており、観察期開始時から治療期終了時又は継続投与期終了時まで同様の腹膜透析を継続する予定の患者（血液透析を併用している患者は除く）</li> <li>・ 観察期開始前 4 週間以上、高リン血症治療薬を服用しており、用量を変更していない患者</li> <li>・ 観察期終了時（0 週時）の血清リン濃度が 6.0mg/dL を超えており、かつ 10.0mg/dL 以下の患者</li> <li>・ 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者、性別は問わない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期開始前 4 週間以内、又は観察期中に腹膜炎、カテーテルトラブル（トンネル感染など）などを発症し、腹膜透析の継続に支障があると考えられる患者</li> <li>・ 観察期終了時（0 週時）の補正血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下、又は 11.0mg/dL を超えている患者</li> <li>・ 観察期開始時の血清 intact-PTH 濃度が 800pg/mL を超えている患者、又は 500pg/mL を超えており、コントロール不良と判断された患者</li> <li>・ ヘモクロマトーシス又はその他の鉄蓄積障害の既往を有する患者、又は観察期開始時の血清フェリチン濃度が 800ng/mL 又は TSAT が 50% を超えている患者</li> <li>・ 臨床的に重要な胃腸障害（活動性の消化性潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、腸運動障害（症候性胃不全麻痺（治療中又は未治療）、腸閉塞症、高度の便秘、偽性腸閉塞、巨大結腸又は機械的閉塞など）を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者</li> </ul>
試験方法	<p>1)観察期 治験開始前に服用している高リン血症治療薬に対して 2 週間の washout 期間を設けた。washout 開始 2 週後に血清リン濃度及び血清カルシウム濃度を測定し、治療期移行の適否を確認した。ただし、washout 開始 2 週後の血清リン濃度が 6.0mg/dL 以下であった場合に限り、最大 4 週間までの washout を可とした。</p> <p>2)治療期 本剤 1 回 250～1000mg を 1 日 3 回、毎食直前に 12 週間経口投与した。開始用量は 1 回 250mg、1 日 3 回、毎食直前投与とし、用量調整範囲は 750mg/日（1 回 250mg、1 日 3 回）から 3000mg/日（1 回 1000mg、1 日 3 回）まで、1 回の増減量は 750mg/日とした。</p>

	<p>3)継続投与期</p> <p>投与 12 週来院時まで継続投与期移行基準をすべて満たす被験者については、本剤を 1 日 3 回、毎食直前に 28 週まで投与した。治験責任医師又は治験分担医師は、血清リン濃度が 3.5mg/dL 以上 6.0mg/dL 以下の範囲に維持されるよう、用量の維持・増量又は減量を決定した。</p> <p>被験者数： 44 例（うち継続投与期移行：23 例）  解析対象症例数：  (1)Full Analysis Set (FAS)：44 例  (2)Safety Set (SS)：44 例</p>
<p>評価項目</p>	<p>1)有効性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P 積，血清 intact-PTH 濃度</li> </ul> <p>2)安全性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現状況</li> <li>副作用の発現状況</li> <li>臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，鉄関連検査，ビタミン関連検査，血液凝固能検査）</li> <li>生理学的検査（血圧，脈拍数，体重）</li> <li>12 誘導心電図</li> </ul>
<p>主な有効性の結果</p>	<p>血清リン濃度（平均値±標準偏差）は，観察期開始時 5.56±1.10mg/dL，0 週時 7.38±0.90mg/dL，治療期最終評価時 5.34±0.89mg/dL であり，本剤投与後に CKD-MBD の診療ガイドライン<sup>20)</sup> の管理目標値（3.5mg/dL 以上，6.0mg/dL 以下）の範囲に低下した。治療期移行例 44 例のうち 23 例が継続投与期に移行し，継続投与期最終評価時の血清リン濃度は 4.92±0.95mg/dL であった。また，治療期・継続投与期における投与後最終評価時は 5.33±1.00mg/dL であり，いずれも管理目標値の範囲であった。継続投与期を通して血清リン濃度は管理目標値の範囲に維持された。</p> <p style="text-align: center;"><b>血清リン濃度の推移</b></p> <p>・治療期の血清リン濃度の管理目標値（3.5mg/dL 以上，6.0mg/dL 以下）達成率は，投与 8 週時以降，いずれも 80%以上であり，治療期最終評価時は 75.0%であった。また，継続投与期はいずれも 80%以上であり，継続投与期最終評価時は 91.3%であった。なお，治療期・継続投与期における投与後最終評価時は 72.7%であった。</p>

<p>主な安全性の結果※</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療期における副作用発現率は、40.9% (18/44 例) であった。また、治療期・継続投与期全体における副作用発現率は、52.3% (23/44 例) であった。</li> <li>・治療期において高頻度に認められた副作用 (2 例以上) は、「下痢」20.5% (9/44 例)、「便秘」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 4.5% (各 2/44 例) であった。また、治療期・継続投与期全体において高頻度に認められた副作用 (2 例以上) は、「下痢」22.7% (10/44 例)、「血清フェリチン増加」6.8% (3/44 例)、「便秘」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 4.5% (各 2/44 例) であった。</li> <li>・高度と判断された副作用は認められなかった。</li> </ul>
------------------	--

※) 副作用の集計は、本剤の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象 (変色便及び舌変色) を含まない結果を示した。

<炭酸カルシウム併用試験<sup>9)</sup>>

高リン血症を有する血液透析患者を対象に、本剤と沈降炭酸カルシウム製剤を12週間併用投与したときの安全性及び有効性を検討した。

項目	内容
試験デザイン	非盲検
対象	慢性腎不全と診断された高リン血症を有する血液透析患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期開始前12週間以上、週3回の安定した血液透析(HD又はHDF)を受けており、観察期開始時から治療期終了時まで同様の血液透析を継続する予定の患者</li> <li>・観察期開始前4週間以上、高リン血症治療薬として沈降炭酸カルシウムとセベラマー塩酸塩のみを1日3回服用しており、かつ用量を変更していない患者</li> <li>・観察期開始時(-2週時)又は-1週時の週はじめの透析前血清リン濃度が3.5mg/dL以上、かつ6.0mg/dL以下の患者</li> <li>・年齢20歳以上(同意取得時)の患者、性別は問わない</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期開始時の週はじめの透析前補正血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下、又は11.0mg/dLを超えている患者</li> <li>・観察期開始時の週はじめの透析前血清 intact-PTH濃度が800pg/mLを超えている患者、又は500pg/mLを超えており、コントロール不良と判断された患者</li> <li>・ヘモクロマトーシス又はその他の鉄蓄積障害の既往を有する患者、又は観察期開始時の週はじめの透析前血清フェリチン濃度が800ng/mL又はTSATが50%を超えている患者</li> <li>・臨床的に重要な胃腸障害(活動性の消化性潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、腸運動障害(症候性胃不全麻痺(治療中又は未治療)、腸閉塞症、高度の便秘、偽性腸閉塞、巨大結腸又は機械的閉塞など))を有すると治験責任医師又は治験分担医師により判断された患者</li> </ul>
試験方法	<p>1)観察期 治療期開始前に、被験者のスクリーニング期間として観察期を2週間設けた。 観察期開始前から服用している沈降炭酸カルシウム及びセベラマー塩酸塩の用法・用量は変更せずに投与を継続した。なお、セベラマー塩酸塩の投与は観察期終了時までとした。</p> <p>2)治療期 本剤の開始用量は1回250mg、1日3回、毎食直前投与とし、用量調整範囲は750mg/日(1回250mg、1日3回)から3000mg/日(1回1000mg、1日3回)まで、1回の増減量は750mg/日とし、12週間経口投与した。 沈降炭酸カルシウムの開始用量は観察期と同一の用法・用量を変更せず、治療期を通して変更しなかった。ただし、本剤の用量が750mg/日であるにもかかわらず血清リン濃度が3.4mg/dL以下となり減量が必要と判断された場合は、沈降炭酸カルシウムを減量(用法・用量を適宜調整)した。</p>

	被験者数： 35 例 解析対象症例数： (1)Full Analysis Set (FAS)： 35 例 (2)Safety Set (SS)： 35 例
評価項目	1)安全性 ・有害事象の発現状況 ・副作用の発現状況 ・臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，鉄関連検査，ビタミン関連検査，血液凝固能検査） ・生理学的検査（血圧，脈拍数，体重） ・12誘導心電図 ・排便状況 2)有効性 ・血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，Ca×P積，血清 intact-PTH 濃度
主な有効性の結果	・血清リン濃度の測定値は，0 週時 $5.01 \pm 0.63$ mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），最終評価時 $4.89 \pm 1.14$ mg/dL であり，治療期を通して血清リン濃度の管理目標値（3.5mg/dL 以上，6.0mg/dL 以下）の範囲であった。 <p style="text-align: center;">血清リン濃度の推移</p> ・治療薬投与後の血清リン濃度の管理目標値（3.5mg/dL 以上，6.0mg/dL 以下）達成率は，投与 5 週時以降いずれの評価時期においても 80%以上であり，最終評価時は 77.1% であった。
主な安全性の結果※	・副作用発現率は，31.4%（11/35 例）であった。 ・高頻度に認められた副作用（2 例以上）は，「下痢」31.4%（11/35 例）であった。 ・高度と判断された副作用は認められなかった。

※) 副作用の集計は，本剤の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象（変色便及び舌変色）を含まない結果を示した。

#### (6) 治療的使用

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

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

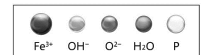
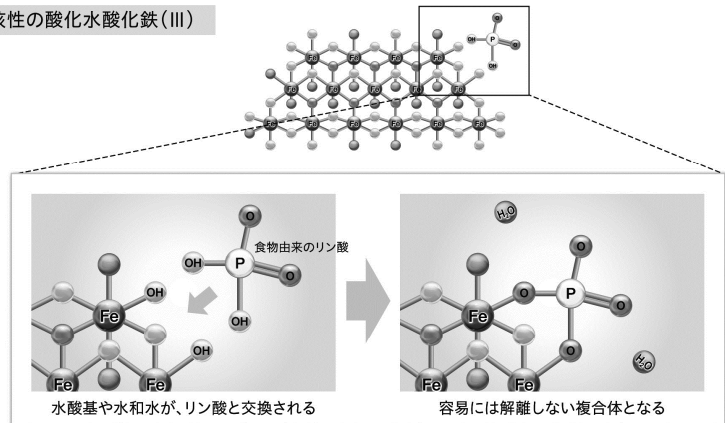
(日局) 沈降炭酸カルシウム, セベラマー塩酸塩, 炭酸ランタン水和物, ビキサロマー, クエン酸第二鉄水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>21-23)</sup>

スクロオキシ水酸化鉄は、消化管内でスクロースとデンプンが消化された後、多核性の酸化水酸化鉄(III)の配位子(水酸基及び水和水)とリン酸と結合し、消化管からのリン吸収を抑制することにより、血清リン濃度低下作用を示す。

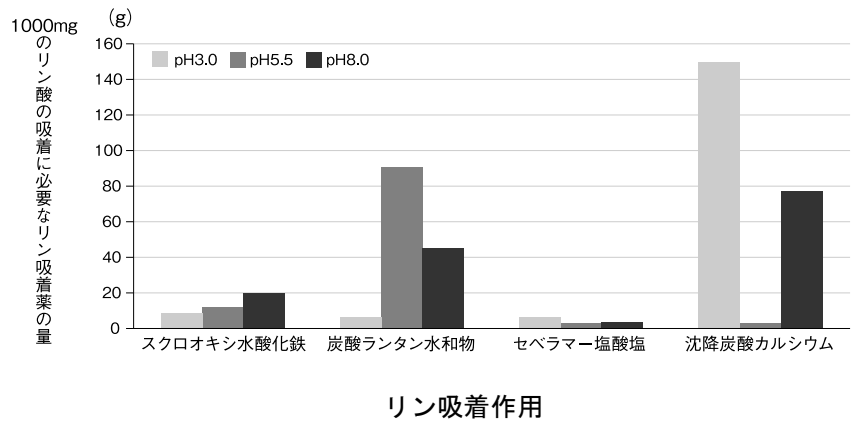
多核性の酸化水酸化鉄(III)



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

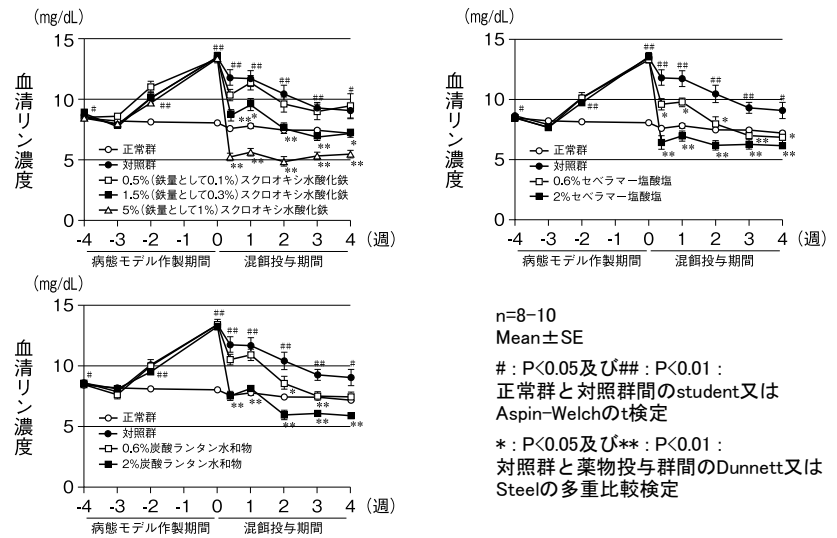
### 1) *in vitro*におけるリン吸着能<sup>24)</sup>

スクロオキシ水酸化鉄、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン水和物及び沈降炭酸カルシウムをリン酸標準溶液と室温で1時間インキュベートし、リン吸着能を比較検討した。臨床での効果を推測するため、消化管内の条件を模した pH3.0、5.5 及び 8.0 にてリン吸着能を評価し、1000mg のリン酸の吸着に必要なリン吸着薬の量を求めた。スクロオキシ水酸化鉄の必要量（鉄量として）は、pH3.0、5.5 及び 8.0 でそれぞれ 1.72g、2.46g 及び 3.9g であり、いずれの pH においてもリン吸着能を示した（原薬のスクロオキシ水酸化鉄量としてはそれぞれ 8.6g、12.3g 及び 19.5g）。



2) 血清リン濃度及びカルシウム・リン積低下作用<sup>25)</sup>

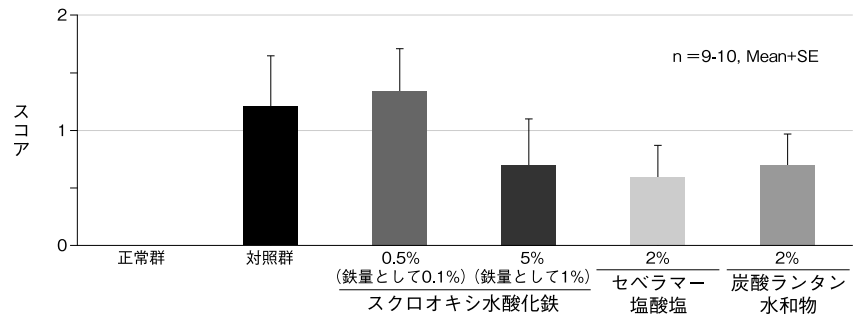
高リン血症モデルであるアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて、血清リン濃度及びカルシウム・リン積に対するスクロオキシ水酸化鉄、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。アデニンの4週間混餌投与により血清リン濃度及びカルシウム・リン積が上昇した。本モデルに対し、0.5、1.5及び5%のスクロオキシ水酸化鉄（鉄量として0.1、0.3及び1%）の4週間混餌投与は、用量依存的に血清リン濃度及びカルシウム・リン積を低下させた。また、セベラマー塩酸塩（0.6及び2%）及び炭酸ランタン水和物（0.6及び2%）の4週間混餌投与においても同様に、用量依存的な血清リン濃度及びカルシウム・リン積の低下作用が認められた。



血清リン濃度の推移

### 3) 血管石灰化抑制作用<sup>25)</sup>

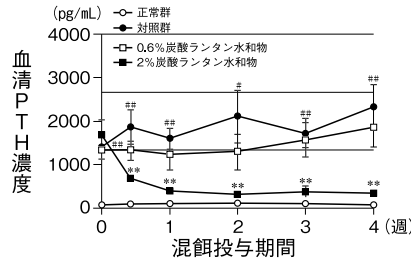
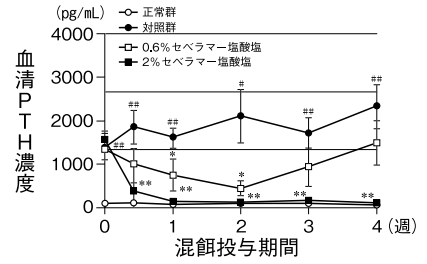
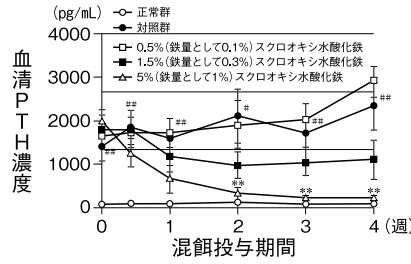
アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて血管石灰化に対するスクロオキシ水酸化鉄、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。対照群において、大動脈のカルシウム含量及びリン含量並びに石灰化の病理組織学的所見の平均スコアは正常群と比較して高値を示した。5%のスクロオキシ水酸化鉄（鉄量として1%）の4週間混餌投与によりスコアが改善し、血管石灰化の程度の軽減及び頻度の低下が認められた。また、2%セベラマー塩酸塩及び2%炭酸ランタン水和物の4週間混餌投与においても同様の作用が見られた。以上の結果より、スクロオキシ水酸化鉄は血管石灰化の進展抑制作用を有することが示された。



血管石灰化に対する作用

4) 二次性副甲状腺機能亢進症改善作用<sup>25)</sup>

高リン血症モデルであるアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて、血清 PTH 濃度に対するスクロオキシ水酸化鉄、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。アデニンの 4 週間混餌投与により血清 PTH 濃度が上昇した。本モデルに対し、0.5、1.5 及び 5%のスクロオキシ水酸化鉄（鉄量として 0.1、0.3 及び 1%）の 4 週間混餌投与は、用量依存的に血清 PTH 濃度を低下させた。また、セベラマー塩酸塩（0.6 及び 2%）及び炭酸ランタン水和物（0.6 及び 2%）の 4 週間混餌投与においても同様に、用量依存的な血清 PTH 濃度の低下作用が認められた。



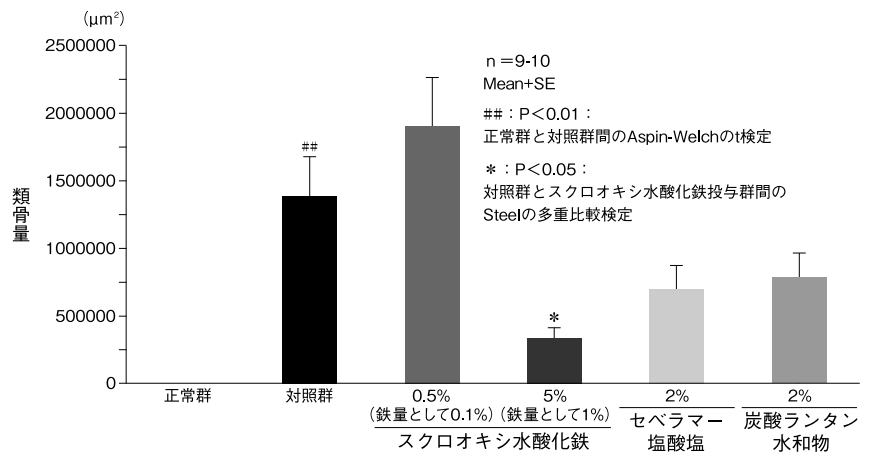
n=8-10  
Mean±SE

# : P<0.05 及び ## : P<0.01 :  
正常群と対照群間のAspin-Welchのt検定  
\* : P<0.05 及び \*\* : P<0.01 :  
対照群と薬物投与群間のDunnett又は  
Steelの多重比較検定

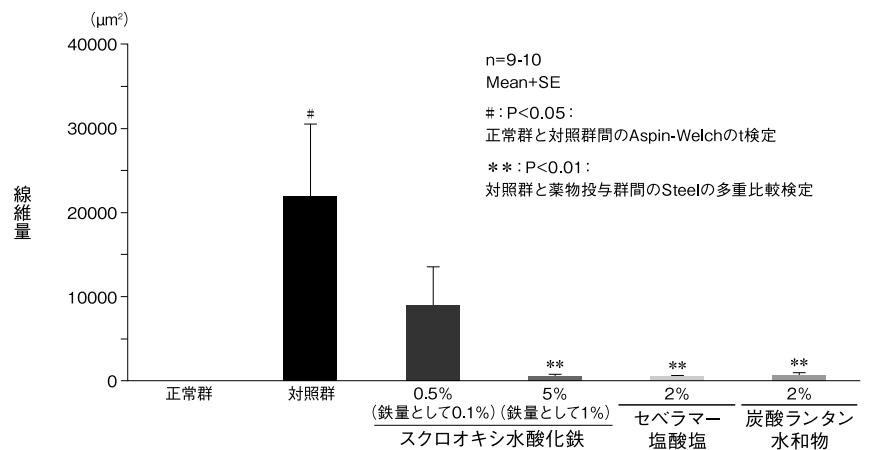
血清 PTH の推移

5) 骨代謝異常抑制作用<sup>25)</sup>

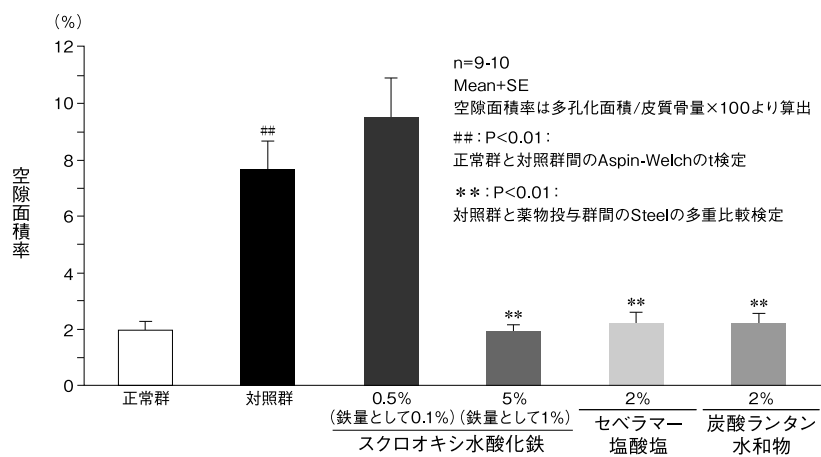
アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて骨代謝異常に対するスクロオキシ水酸化鉄、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。対照群において、大腿骨の類骨量、線維量及び空隙面積率は正常群に比較して増加したが、5%のスクロオキシ水酸化鉄（鉄量として1%）の4週間混餌投与群では対照群に比較して類骨量、線維量及び空隙面積率が低下し、骨組織の類骨形成、線維化及び多孔の抑制が認められた。また、2%セベラマー塩酸塩及び2%炭酸ランタン水和物の4週間混餌投与においてもスクロオキシ水酸化鉄と同様の作用が見られた。以上の結果より、スクロオキシ水酸化鉄は骨代謝異常抑制作用を有することが示された。



類骨量に対する作用



線維量に対する作用



空隙面積率に対する作用

(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

本剤は消化管内でリン酸と結合し、消化管からのリン吸収を抑制するため、該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考> [海外データ：薬物相互作用試験]<sup>26)</sup>

健康成人を対象として薬物相互作用試験 5 試験（1 試験につき 36～42 例）を実施し、ロサルタンカリウム、フロセミド、ジゴキシン、オメプラゾール又はワルファリンナトリウムを本剤 1 回 1000mg と経口投与した。本剤と同時併用又は本剤投与 2 時間後に試験薬剤を併用した結果、本剤は試験薬剤の全身曝露量に明らかな影響を及ぼさなかった。

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

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

該当資料なし



(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考> [海外データ：鉄の吸収率]<sup>22)</sup>

健康成人，保存期慢性腎臓病患者，及び血液透析患者 24 例（各 8 例）を対象として，<sup>59</sup>Fe-スクロオキシ水酸化鉄（粉末）を経口投与したときの鉄吸収を評価した（投与後 21 日）。健康成人における血中への標識体の鉄の取り込みは，0.43%（中央値）（範囲：0.16～1.25%）（以下同様）であった。保存期慢性腎臓病患者及び血液透析患者の吸収率は，それぞれ 0.06%（0.008～0.44%）及び 0.02%（0～0.04%）であった。

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> [ラットのデータ]<sup>27)</sup>

雄ラットに 50mg/kg の <sup>59</sup>Fe-スクロオキシ水酸化鉄を単回経口投与したとき，投与後 2 時間において血液，血漿，血球，胃壁/胃内容物，小腸壁/小腸内容物及び大腸壁/大腸内容物中で，投与後 6 時間においてそれらに加えて肝臓，脾臓及び骨髄中で放射能が検出された。投与後 6 時間において合計で投与量の 81.2%の放射能が消化管（胃，小腸及び大腸）内容物中に存在し，消化管組織中の放射能は 0.44～1.01%であった。また，血液，血漿，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中の放射能は投与量の 0.02～0.21%であった。投与後 24 時間における消化管内容物及び消化管組織中放射能は小腸においてそれぞれ投与量の 0.06 及び 0.03%，大腸においてそれぞれ投与量の 1.58 及び 0.08%であり，血液，血球，肝臓，脾臓及び骨髄中で検出された放射能は投与量の 0.02～0.41%であった。投与後 96 時間以降は血液，血球及び肝臓中においてのみ放射能が検出され，投与後 168 時間における放射能はそれぞれ投与量の 0.85，0.62 及び 0.18%であった。一方，投与後 168 時間まで上記以外の全ての組織中において放射能は検出されなかった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

<参考> [ラットのデータ]<sup>28)</sup>

雌雄ラットに 50mg/kg の <sup>59</sup>Fe-スクロオキシ水酸化鉄を単回経口投与し、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能を測定した。雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後 48 時間までにそれぞれ投与量の 101.0 及び 82.8%，投与後 168 時間までにそれぞれ投与量の 102.7 及び 85.5%であった。一方、雌雄ラットともに投与後 168 時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。<sup>59</sup>Fe-スクロオキシ水酸化鉄を雌雄ラットに単回経口投与したときの主たる排泄経路は糞中であり、放射能は投与後 48 時間以内にほぼ排泄された。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| 1. 警告内容とその理由              | 該当しない  |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）     | <b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b><br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>(解説)<br>一般的な注意事項として設定した。 |
| 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 | 〔「V.治療に関する項目」の項参照〕   |

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍、炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 鉄過剰症又は鉄過剰状態である患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕
- (3) C型慢性肝炎等の肝炎患者〔病態を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 他の鉄含有製剤投与中の患者〔鉄過剰症を引き起こすおそれがある。〕
- (5) 発作性夜間血色素尿症の患者〔溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがある。〕

### （解説）

- (1) 本剤は消化管内で作用する薬剤であり、胃腸粘膜に潰瘍や炎症のある患者では病態を悪化させるおそれがあるため設定した。国内臨床試験では、臨床的に重要な胃腸障害を有する患者（活動性の消化性潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎の患者等）を除外したため、これらの患者の有効性・安全性に関するデータはない。本剤を消化性潰瘍、炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者へ投与する場合は、経過観察を行い慎重投与を促すこととした。
- (2) 本剤投与後の鉄吸収はわずかであるが、鉄過剰症又は鉄過剰状態の患者では病態を悪化させるおそれがあると考えられるため設定した。国内臨床試験では、ヘモクロマトーシス又はその他の鉄蓄積障害の既往を有する患者、又は観察期開始時の週はじめの透析前血清フェリチン値が800ng/mL又はTSATが50%を超えている患者を除外したため、これらの患者の有効性・安全性に関するデータはない。本剤を鉄過剰症又は鉄過剰状態である患者へ投与する場合は、鉄関連パラメータを定期的に測定するなど、慎重投与を促すこととした。
- (3) 本剤投与後の鉄吸収はわずかであるが、透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン<sup>29)</sup>にて、鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着がC型慢性肝炎の増悪因子である旨が記載されていることや、既存の鉄含有製剤ではC型慢性肝炎等の肝炎患者の病態を悪化させる可能性が報告されていることから設定した。国内臨床試験では、臨床的に重要な肝障害を有する患者（ALT又はASTが100U/L以上、又は総ビリルビン3.0mg/dL以上の患者等）は除外したため、これらの患者の有効性・安全性に関するデータはない。本剤をC型慢性肝炎等の肝炎患者へ投与する場合は、肝機能検査値を定期的に確認するなど、慎重投与を促すこととした。
- (4) 本剤投与後の鉄吸収はわずかであるが、他の鉄含有製剤投与中の患者では鉄過剰症を引き起こすおそれがあるため設定した。
- (5) 発作性夜間血色素尿症の患者に鉄剤を投与した場合に溶血発作を起こすことがあるとの報告があるため設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**重要な基本的注意**

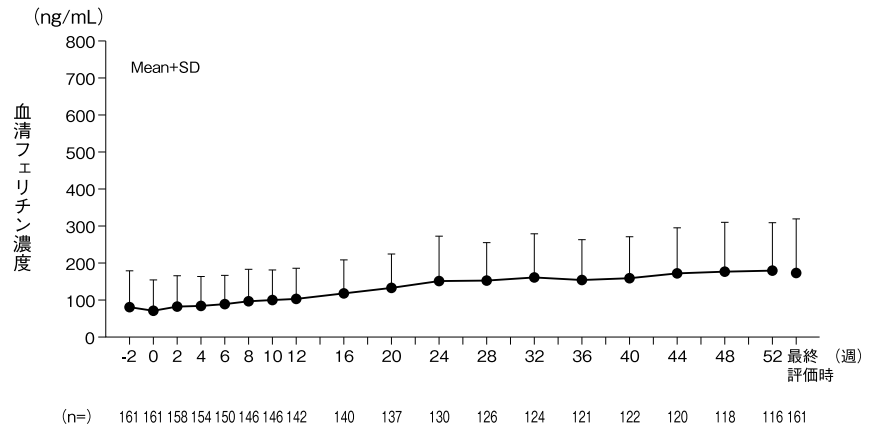
- (1) 本剤は、血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。
- (2) 本剤は、定期的に血清リン、血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を測定しながら投与すること。血清リン、血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるいは悪化がみられた場合には、活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し、カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には、カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また、二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には、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。
- (3) 本剤は消化管内で作用する薬剤であるが、本剤の成分である鉄が一部吸収されるため、血清フェリチン等を定期的に測定し、鉄過剰に注意すること。また、ヘモグロビン等を定期的に測定し、特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には、過剰造血に注意すること。

(解説)

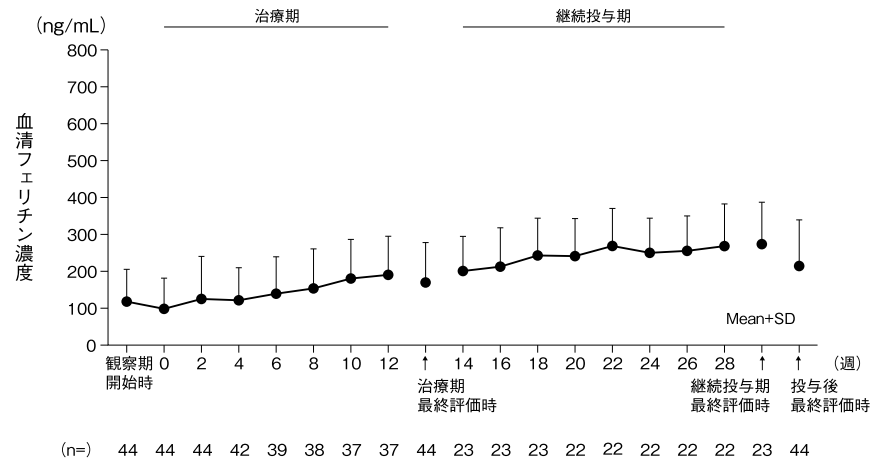
- (1) 本剤は摂取した食物中のリンを消化管内で吸着することにより血清リン濃度低下作用を示す。本剤は血中リンの排泄を促進するものではないことから、食事によるリンの摂取制限を考慮する必要があるため、設定した。
- (2) 本剤はカルシウム非含有リン吸着薬であることから、注意喚起のために設定した。また、血清リン、血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は学会のガイドライン等の最新情報を参考にすべきと考え設定した。
- (3) 本剤の有効成分に含有される鉄が、わずかではあるが吸収されることから、血清フェリチンやヘモグロビン等を定期的に測定する必要があると考え設定した。

**【副作用発現状況及び血清フェリチンの推移】**

血液透析患者及び腹膜透析患者を対象とした国内臨床試験<sup>7, 8)</sup>ではいずれにおいても、血清フェリチンは本剤の投与開始から24週まで上昇傾向がみられたが、その後は顕著な変動なく推移した。また、血清フェリチン上昇の副作用は1.4% (7/494例) に認められ、このうち2例は血清フェリチンが800ng/mLを超えたため治験中止となった。しかし、いずれの試験においても、鉄過剰に基づくと考えられる有害事象の発現や肝機能検査値の変化は認められなかった。



**血清フェリチンの推移 (長期投与試験)<sup>7)</sup>**



**血清フェリチンの推移 (腹膜透析患者対象試験)<sup>8)</sup>**

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 ドキシサイクリン塩酸塩水和物等	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。	これらの薬剤と結合し、吸収を減少させるおそれがある。
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシナトリウム水和物等		
セフジニル		これらの薬剤では、鉄剤との結合により、吸収が減少するおそれがあるとの報告がある。
抗パーキンソン剤 ベンセラジド塩酸塩・レボドパ等		
エルトロンボパグ オラミン		

#### (解説)

テトラサイクリン系抗生物質及び甲状腺ホルモン製剤については、本剤と結合し、吸収が減少するおそれがあるため設定した。セフジニル、抗パーキンソン剤及びエルトロンボパグ オラミンについては、市販の経口鉄剤であるクエン酸第一鉄ナトリウム、同効薬であるクエン酸第二鉄水和物において、これらの薬剤と結合して、吸収を減少させるおそれがあるとされていることから、注意喚起のため設定した。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤の国内臨床試験において、494 例中 159 例 (32.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 (22.7%) であった。(チュアブル錠承認時)

#### (解説)

国内で実施した血液透析及び腹膜透析患者を対象とした臨床試験(第Ⅱ相臨床試験<sup>5)</sup>、第Ⅲ相比較臨床試験<sup>6)</sup>、長期投与試験<sup>7)</sup>、腹膜透析患者対象試験<sup>8)</sup>、炭酸カルシウム併用試験<sup>9)</sup>)で、安全性の評価対象とした494例中159例に副作用が認められた。発現率2%以上の副作用は、「下痢」22.7%(112/494例)、「便秘」2.0%(10/494例)であった。なお、この集計にあたっては、本剤の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象(変色便及び舌変色)を含まない集計結果として評価した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用\*

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	2%以上	2%未満
胃腸障害	下痢 (22.7%) , 便秘	嘔吐, 悪心, 腹痛, 腹部不快感, 腹部膨満, 胃腸炎, 排便回数増加
臨床検査		血清フェリチン増加, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, CK (CPK) 上昇, 血中鉄増加, ヘモグロビン増加
その他		発疹, 痒痒症

\*副作用の発現頻度は、チュアブル錠の臨床試験の結果に基づき算出した。

(解説)

上記「VIII.安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8.副作用 (1) 副作用の概要」に記載した透析患者対象の 5 試験で認められた副作用を記載した (集計方法も同様)。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で実施した透析患者対象の 5 試験における副作用

評価対象症例数	494
発現例数	159
発現率 (%)	32.2
発現件数	234

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	発現件数
感染症および寄生虫症	1	0.2	1
胃腸炎	1	0.2	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	0.2	1
皮膚乳頭腫	1	0.2	1
代謝および栄養障害	1	0.2	1
低リン酸血症	1	0.2	1
眼障害	1	0.2	1
視力低下	1	0.2	1
心臓障害	1	0.2	1
うっ血性心不全	1	0.2	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	0.2	1
急性肺水腫	1	0.2	1
胃腸障害	138	27.9	192
下痢	112	22.7	152
便秘	10	2.0	10
嘔吐	2	0.4	2
腹部不快感	4	0.8	5
腹痛	3	0.6	3
口内炎	1	0.2	1



副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	発現件数
胃腸障害 (前項から続き)			
悪心	3	0.6	3
痔核	1	0.2	1
胃食道逆流性疾患	1	0.2	1
腹部膨満	2	0.4	2
消化不良	1	0.2	2
排便回数増加	2	0.4	2
鼓腸	1	0.2	1
便意切迫	1	0.2	2
十二指腸潰瘍	1	0.2	1
イレウス	1	0.2	1
心窩部不快感	1	0.2	1
直腸しぶり	1	0.2	1
胃腸の炎症	1	0.2	1
皮膚および皮下組織障害	5	1.0	5
湿疹	1	0.2	1
掻痒症	2	0.4	2
発疹	1	0.2	1
痒疹	1	0.2	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0.4	2
胸痛	1	0.2	1
倦怠感	1	0.2	1
臨床検査	19	3.8	29
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	0.8	4
血清フェリチン増加	7	1.4	7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.4	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.4	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.2	1
血圧低下	1	0.2	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.2	1
血中铁増加	3	0.6	3
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2	1
ヘモグロビン増加	2	0.4	2
血小板数減少	1	0.2	1
血中酸性ホスファターゼ増加	1	0.2	1
心電図 QT 延長	1	0.2	1
トランスフェリン飽和度上昇	1	0.2	1
ビタミンE増加	1	0.2	1

(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

国内で実施した透析患者対象の 5 試験における患者背景別副作用発現頻度

		症例数	副作用発現例数	副作用発現率(%)	
性別	男性	329	106	32.2	
	女性	165	53	32.1	
年齢	65 歳未満	307	100	32.6	
	65 歳以上	187	59	31.6	
透析歴	60 ヶ月未満	221	71	32.1	
	60 ヶ月以上	273	88	32.2	
ドライウエイト※	60kg 未満	275	86	31.3	
	60kg 以上	219	73	33.3	
合併症	糖尿病	有	180	55	30.6
		無	314	104	33.1
	高血圧	有	462	147	31.8
		無	32	12	37.5
	便秘	有	225	65	28.9
		無	269	94	34.9
併用薬	シナカルセット	有	134	47	35.1
	塩酸塩	無	360	112	31.1
	活性型ビタミン D 製剤	有	393	122	31.0
		無	101	37	36.6

※) 腹膜透析患者対象試験ではドライウエイトの代わりに体重を用いた。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般的な注意事項として設定した。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから注意喚起のために設定した。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性，産婦及び授乳婦には，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。 [これらの患者への投与に関する安全性は確立していない。]

(解説)

妊婦等に対する安全性は確立していないことから設定した。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

【ピートルチュアブル錠】

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

（解説）

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから設定した。

15. その他の注意

- (1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。
- (2) 本剤の投与により口内が一時的に着色（茶褐色）することがある。（チュアブル錠）
- (3) マウスがん原性試験において、500mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が、1000mg/kg/日群の雄で結腸腺腫が、それぞれ各 1 例（各群 60 例）に認められた。
- (4) ラットがん原性試験において、対照群でも認められた甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が 500mg/kg/日群の雄で増加した。

（解説）

- (1) 本剤の有効成分に含まれる鉄により便が黒色を呈することがあるため、患者への注意喚起が必要と考え設定した。
- (2) 本剤の有効成分に含まれる鉄により、本剤を噛み砕いて服用したときに、口内が一時的に着色することがあるため、患者への注意喚起が必要と考え設定した。
- (3) マウスがん原性試験において 500mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が、1000mg/kg/日群の雄で結腸腺腫が、それぞれ各 1 例認められたことから、臨床現場への情報提供が必要と考え設定した。
- (4) ラットがん原性試験において、対照群でも認められた甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が 500mg/kg/日群の雄で増加したことから、臨床現場への情報提供が必要と考え設定した。

16. その他

該当なし

## 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<sup>30)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系 行動, 自発運動量, 生理学的状態及び体温	ラット	経口	0, 250, 500, 1000	影響なし
呼吸系 呼吸数, 1回換気量及び分時換気量	ラット	経口	0, 250, 500, 1000	影響なし
心血管系 血圧, 心拍数及び心電図	イヌ	経口	0, 50, 100, 200	薬理的に意義のある変化なし 50mg/kg 以上: 収縮期血圧及び平均血圧の軽微な低下 (5mmHg 以下)
消化器系 腸管内炭末輸送能	ラット	経口	0, 250, 500, 1000	生物学的に意義のある変化なし 500mg/kg 以上: 炭末の移動距離の軽微な増加

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>31)</sup>

(1) 単回投与毒性試験

ラット単回経口投与試験では 1000mg/kg においても死亡及び毒性症状は認められず, 忍容性は良好であった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験としてはラットの 4, 13 及び 26 週間混餌投与試験並びにイヌの 4, 13 及び 26 又は 39 週間反復経口投与試験を実施した。いずれの動物種においても, 最高投与用量まで概ね忍容性は良好であった。主に認められた所見は, スクロオキシ水酸化鉄のリン酸吸着に起因するリンの取り込み低下による生体内リン/カルシウム動態の変動に伴う血液生化学 (電解質及び ALP), 尿性状及び骨代謝回転マーカー (尿中デオキシピリジノリン又は血清オステオカルシン) の変化, スクロオキシ水酸化鉄に含有される鉄に起因した便及び腸内容物の暗色化, 胃腸管粘膜, 肝臓, 腎臓, 脾臓及びリンパ節における鉄染色 (Perl's Stain) の陽性所見, 赤血球系パラメータの軽微な変化, 血漿鉄の高値並びに肝臓, 脾臓及び腎臓組織中鉄濃度の高値, 並びにラットで認められた難吸収性のスクロオキシ水酸化鉄を大量に混餌投与したことに

伴う胃腸管の変化であった。

ラットの4週間混餌投与試験では、500mg/kg/日以上で飼料効率の低下を伴った体重増加抑制が、800mg/kg/日で直腸粘膜過形成がそれぞれ認められたことから、無毒性量は200mg/kg/日と判断した。ラットの13週間混餌投与試験では、飼料効率の低下を伴った体重増加抑制が200mg/kg/日以上で認められ、また、盲腸、結腸及び直腸粘膜過形成並びに膀胱移行上皮過形成が600mg/kg/日で認められたことから、無毒性量は60mg/kg/日と判断した。ラットの26週間混餌投与及び6週間回復試験では、150mg/kg/日以上で結腸に、500mg/kg/日で盲腸及び直腸に粘膜過形成が認められ、また、500mg/kg/日で膀胱の結石及び移行上皮過形成が認められたことから、無毒性量は40mg/kg/日と判断した。大腸粘膜過形成は、難吸収性のスクロオキシ水酸化鉄を大量に混餌投与したことによる胃腸管粘膜への刺激に起因した変化であり、膀胱の病変は尿性状の変化（カルシウム過剰排泄）に伴うげっ歯類特有の変化であると考えられた。なお、過剰な鉄負荷に起因した血漿及び臓器中の鉄濃度及び胃腸管の組織変化を除き、これらの回復性は概ね良好であった。

イヌの4週間、13週間及び26又は39週間反復経口投与試験では、ラット混餌投与試験と同様にスクロオキシ水酸化鉄のリン酸吸着効果に起因した血液生化学及び尿性状変化、又はスクロオキシ水酸化鉄に含まれる鉄に起因した変化が認められた。しかしながら、いずれも毒性学的に問題とならない変化であり、無毒性量は、すべての試験で最高投与量の400mg/kg/日と判断した。なお、胃腸管粘膜の過形成病変はすべての試験で認められなかった。

また、食餌の影響を比較することを目的に、空腹時のイヌに400mg/kg/日に4週間反復経口投与した結果、投与直後に給餌を行った試験と概ね同様の変化が認められたことから、食餌の有無による毒性学的な差異はないと判断した。

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	4週間	混餌	100, 200, 500, 800	200
	13週間		60, 200, 600	60
	26週間及び6週間回復		40, 150, 500	40
イヌ	4週間	経口	100, 200, 400 (50, 100, 200 b.i.d.)	400
	4週間空腹時投与		400 (200 b.i.d.)	400
	13週間		100, 200, 400 (50, 100, 200 b.i.d.)	400
	26又は39週間及び6週間回復		40, 120, 400 (20, 60, 200 b.i.d.)	400

b. i. d. (bis in die):1日2回投与

### (3) 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、800mg/kg/日の雄で体重増加抑制が認められたことから、一般毒性学的無毒性量は 280mg/kg/日と判断した。一方、生殖機能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、母動物の 800mg/kg/日で体重増加抑制が認められたことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 280mg/kg/日と判断した。催奇形作用を含む胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、母動物の 200mg/kg/日で摂餌不良と体重増加抑制及びこれに関連した状態悪化が 1 例に認められたことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 100mg/kg/日と判断した。200mg/kg/日では胎児体重及び胎盤重量の低値傾向が認められ、胎児に骨化遅延も認められたことから、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100mg/kg/日と判断した。催奇形作用並びに生殖機能に対する影響は認められなかった。

ラットの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では、母動物の 800mg/kg/日で体重又は体重増加量に低値が認められたことから、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 280mg/kg/日と判断した。母動物の生殖機能及び出生児に対する影響は認められなかった。

試験種	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)		
				F0 一般毒性	F0 生殖機能	F1
受胎能及び初期胚発生	ラット	経口	100, 280, 800	280	800	800
胚・胎児発生	ラット	経口	100, 280, 800	280	800	800
	ウサギ	経口	50, 100, 200	100	200	100
出生前後の発生並びに母体機能	ラット	経口	100, 280, 800	280	800	800

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験，チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験，ラット胃，十二指腸及び結腸を用いるコメット試験並びにラットの末梢血を用いる小核試験を実施した結果，いずれの試験においてもスクロオキシ水酸化鉄に遺伝子突然変異誘発性，染色体異常誘発性及び DNA 損傷誘発性は認められなかった。

試験種 (投与経路)	試験系	濃度又は投与量	結果
復帰突然変異	ネズミチフス菌/大腸菌	1-1000µg/plate	陰性
染色体異常	チャイニーズ・ハムスター培養細胞	62.5-1000µg/mL	陰性
小核 (混餌) <sup>a)</sup>	ラット (末梢血)	40, 150, 500mg/kg/日	陰性
コメット (経口)	ラット (胃, 十二指腸及び結腸)	200, 800mg/kg/日	陰性

a) ラットの 26 週間反復混餌投与試験内で実施

2) がん原性試験

マウスがん原性試験では、腫瘍性病変として結腸腺癌及び腺腫がそれぞれ 500mg/kg/日及び 1000mg/kg/日の雄の各 1 例（各群 60 匹）のみに認められ、非腫瘍性病変として 250 mg/kg/日以上雄及び 1000mg/kg/日の雌で結腸及び盲腸の粘膜過形成並びに憩室、1000mg/kg/日の雄で前胃の上皮過形成及び過角化が認められた。また、ラットがん原性試験では、500mg/kg/日の雌雄で十二指腸、盲腸、結腸及び直腸粘膜過形成並びに粘膜下組織炎が認められ、結腸の粘膜下組織炎は 150mg/kg/日の雌の 1 例でも認められた。これらは、難吸収性のスクロオキシ水酸化鉄を大量に混餌投与したことに伴う慢性的な消化管粘膜への刺激により誘発された変化であり、げっ歯類に特有のものと考えられ、ヒト消化管粘膜に対する安全性の懸念は低いと考えられた。

ラットがん原性試験では、500mg/kg/日の雄で甲状腺の C 細胞腺腫の増加が認められた。本変化は、本剤のリン吸着効果に起因した、リン取り込みの低下に伴うリン/カルシウム代謝関連ホルモンの変動の影響により、ラットで自然発生性に認められる本腫瘍の発生頻度が増加した、ラット種に特異的なものと推察された。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	結果
マウス	雄 101 週間 雌 104 週間		250, 500, 1000	250mg/kg/日以上：結腸及び盲腸粘膜の過形成並びに憩室 500mg/kg/日：腺癌（雄 1 例） 1000mg/kg/日：腺腫（雄 1 例）， 前胃の上皮過形成及び過角化
ラット	雄 103 週間 雌 99 週間	混餌	40, 150, 500	40mg/kg/日以上：甲状腺 C 細胞過形成の増加 150mg/kg/日以上：結腸粘膜下組織の炎症 500mg/kg/日：甲状腺 C 細胞腺腫の増加，腸管粘膜の過形成及び粘膜下組織の炎症

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ピートルチュアブル錠 250mg, 500mg：処方箋医薬品 <sup>注)</sup> ピートル顆粒分包 250mg, 500mg：処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。 有効成分：スクロオキシ水酸化鉄：該当なし
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（容器に表示の使用期限内に使用すること）
3. 貯法・保存条件	気密容器，室温保存
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 1. アルミピロー開封後は湿気を避けて，PTP シートの状態で保存すること。（チュアブル錠） 2. 本剤は噛み砕きやすさを考慮しているため，割れやすい錠剤である。（チュアブル錠） 3. 本剤は顆粒・錠剤表面に白い斑点がみられることがあるが，使用添加剤によるものである。 4. 自動分包機には適さない [通常の錠剤に比べてやわらかい]（チュアブル錠）  (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 〔「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意，「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 15.その他の注意〕の項参照 患者向医薬品ガイド：無，くすりのしおり：有  (3) 調剤時の留意点について 該当しない
5. 承認条件等	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。
6. 包装	ピートルチュアブル錠 250mg：84錠（PTP），420錠（PTP） ピートルチュアブル錠 500mg：84錠（PTP），420錠（PTP） ピートル顆粒分包 250mg：84包，420包 ピートル顆粒分包 500mg：84包，420包
7. 容器の材質	【ピートルチュアブル錠】 PTP：ポリ塩化ビニリデン，アルミニウム箔 【ピートル顆粒分包】 ポリエチレン，アルミニウム



8. 同一成分・同効薬 同一成分薬：なし  
同効薬：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，ビキサロマー，クエン酸第二鉄水和物
9. 国際誕生年月日 2013年11月27日（米国承認）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号  
【ピートルチュアブル錠】  
製造販売承認年月日：2015年9月28日  
承認番号  
ピートルチュアブル錠 250mg：22700AMX01010000  
ピートルチュアブル錠 500mg：22700AMX01011000  
【ピートル顆粒分包】  
製造販売承認年月日：2018年9月21日  
承認番号  
ピートル顆粒分包 250mg：23000AMX00818000  
ピートル顆粒分包 500mg：23000AMX00817000
11. 薬価基準収載年月日  
ピートルチュアブル錠：2015年11月26日  
ピートル顆粒分包：2018年11月28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 該当しない
14. 再審査期間 8年（2015年9月28日～2023年9月27日）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 本剤は，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（13行）番号              | 厚生労働省薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト電算<br>コード |
|-------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|
| ピートルチュアブル錠 250mg  | (84錠)<br>1244236010101  | 2190036F1026          | 622442301     |
|                   | (420錠)<br>1244236010102 |                       |               |
| ピートルチュアブル錠 500mg  | (84錠)<br>1244243010101  | 2190036F2022          | 622442401     |
|                   | (420錠)<br>1244243010102 |                       |               |
| ピートル顆粒分包<br>250mg | (84包)<br>1265125010101  | 2190036D1025          | 622651201     |
|                   | (420包)<br>1265125010102 |                       |               |
| ピートル顆粒分包<br>500mg | (84包)<br>1265132010101  | 2190036D2021          | 622651301     |
|                   | (420包)<br>1265132010102 |                       |               |
17. 保険給付上の注意 該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Wüthrich RP, et al.: Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 280-289.
- 2) Floege J, et al.: Kidney Int. 2014; 86: 638-647.
- 3) Floege J, et al.: Nephrol Dial Transplant. 2015; 30: 1037-1046.
- 4) 承認時評価資料: 国内第 I 相臨床試験 (PA1101)
- 5) 承認時評価資料: 国内第 II 相臨床試験 (PA1201)
- 6) 承認時評価資料: 国内第 III 相比較臨床試験 (PA1301)
- 7) 承認時評価資料: 国内長期投与試験 (PA1302)
- 8) 承認時評価資料: 国内腹膜透析患者対象試験 (PA1303)
- 9) 承認時評価資料: 国内炭酸カルシウム併用試験 (PA1304)
- 10) 承認時参考資料: 海外第 I 相臨床試験
- 11) 承認時参考資料: 海外臨床薬理試験 (鉄吸収)
- 12) 承認時参考資料: 海外薬物相互作用試験 (ロサルタンカリウム)
- 13) 承認時参考資料: 海外薬物相互作用試験 (フロセミド)
- 14) 承認時参考資料: 海外薬物相互作用試験 (オメプラゾール)
- 15) 承認時参考資料: 海外薬物相互作用試験 (ジゴキシン)
- 16) 承認時参考資料: 海外薬物相互作用試験 (ワルファリン)
- 17) 承認時参考資料: 海外第 II 相臨床試験
- 18) 承認時参考資料: 海外第 III 相臨床試験
- 19) 承認時参考資料: 海外長期投与試験
- 20) 日本透析医学会: 透析会誌. 2012; 45: 301-356.
- 21) Sprague SM, et al.: Clin Investig (Lond). 2015; 5: 9-21.
- 22) Geisser P, et al.: Clin Nephrol. 2010; 74: 4-11.
- 23) Wilhelm M, et al.: Clin Nephrol. 2014; 81: 251-258.
- 24) 承認時評価資料: 効力を裏付ける試験: リン吸着能
- 25) 承認時評価資料: 効力を裏付ける試験: 病態モデル動物における作用
- 26) Chong E, et al.: J Nephrol. 2014; 27: 659-666.
- 27) 承認時評価資料: 薬物動態試験: 分布
- 28) 承認時評価資料: 薬物動態試験: 累積排泄
- 29) 日本透析医学会: 透析会誌. 2011; 44: 481-531.
- 30) 承認時評価資料: 安全性薬理試験
- 31) 承認時評価資料: 毒性試験

### 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<sup>注)</sup>

国名	米国
販売名	VELPHORO
会社名	Fresenius Medical Care North America
承認年月	2013年11月
剤形・規格	経口剤：チュアブル錠
含量	1錠中に鉄として500mg（スクロオキシ水酸化鉄2500mgに相当）を含有
効能・効果	VELPHORO（スクロオキシ水酸化鉄）は透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度を管理するためのリン吸着薬である。
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・推奨開始用量は1回1錠（鉄として500mg）を1日3回（1500mg）であり、食事とともに経口投与する。</li> <li>・投与開始後に定期的に血清リン濃度をモニタリングし、目標値に達するまでは必要に応じて1日1錠（500mg）単位で調節を行う。なお、用量調整は1週間隔で適宜調節する。</li> </ul>
国名	英国
販売名	VELPHORO
会社名	Fresenius Medical Care (UK) Ltd
承認年月	2014年8月
剤形・規格	経口剤：チュアブル錠
含量	1錠中に鉄として500mgのスクロオキシ水酸化鉄を含有
効能・効果	VELPHORO（スクロオキシ水酸化鉄）は、血液又は腹膜透析中の成人慢性腎臓病患者における血清リン濃度を管理するためのリン吸着薬である。
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・推奨開始用量は1日1500mg（3錠）で、食事とともに経口投与する。</li> <li>・血清リン濃度をモニタリングし、目標値に達するまでは必要に応じて1日1錠（500mg）単位で2-4週間かけて調節を行う。</li> <li>・推奨最大用量は1日あたり3000mg（6錠）である。</li> </ul>

上記を含み、2018年7月時点では、世界41カ国で承認を取得しており、米国、英国及びドイツ等においてVELPHOROの販売名で発売されている。

注) 米国及び英国でのこれらの承認事項は本邦とは異なる。

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（米国 [FDA] /英国）

出典	記載内容
FDA	Pregnancy Category B（2018年4月）
英国添付文書	There are no available clinical data from the use of sucrofer- ric oxyhydroxide on exposed human pregnancies. Reproductive and developmental toxicity studies in animals revealed no risk with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development. Velp- phoro should only be used by pregnant women if clearly need- ed following careful assessment of benefit/risk.

#### <参考>

FDA Pregnancy Category

Category B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

#### 【使用上の注意】

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女性、産婦及び授乳婦には、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。〔これらの患者への投与に関する安全性は確立していない。〕

### 小児に関する海外の記載（米国/英国）

出典	記載内容
米国添付文書	The safety and efficacy of Velpphoro have not been established in pediatric patients.
英国添付文書	The safety and efficacy of Velpphoro in children below the age of 18 years has not yet been established. No data are available.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りである。

#### 【使用上の注意】

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

### XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

