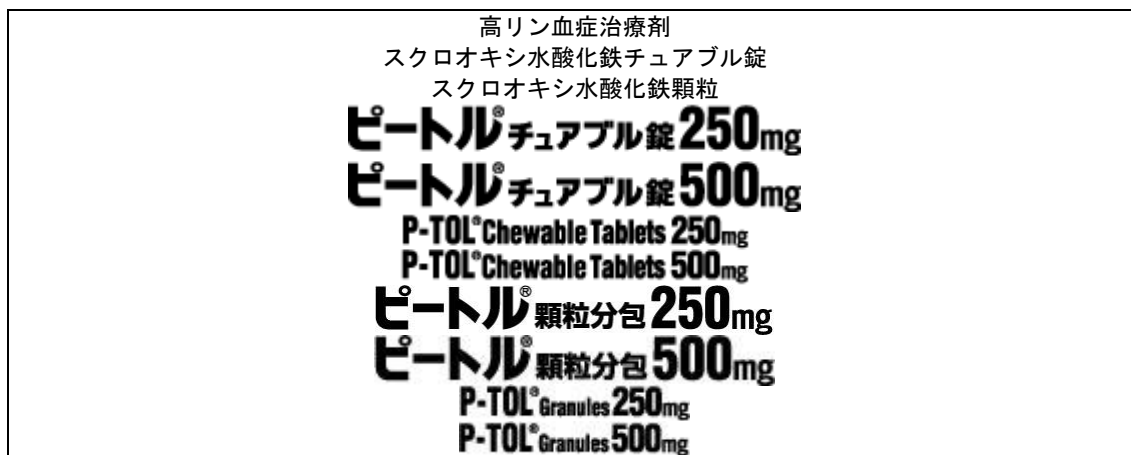


医薬品インタビューフォーム

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



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)} 注) 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：Sucroferic oxyhydroxide		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		ピートルチュアブル錠 250mg	ピートル顆粒分包 250mg
		ピートルチュアブル錠 500mg	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
	販売開始年月日：	2015年11月27日	2018年11月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社		
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 フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日、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 https://med.kissei.co.jp/		

本 IF は 2020 年 9 月改訂（第 2 版：ピートルチュアブル錠）、2023 年 4 月改訂（第 2 版：ピートル顆粒分包）の電子添文の記載に基づき作成した。

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。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

®：登録商標



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て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I F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、I F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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	29
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	29
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	29
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	29
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	30
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	30
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	30
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	33
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	36
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	38
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	38
1. 剤形	5	2. 毒性試験	38
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	41
3. 添付溶液の組成及び容量	7	1. 規制区分	41
4. 力価	7	2. 有効期間	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	41
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	6. 同一成分・同効薬	41
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	41
10. 容器・包装	8	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	42
11. 別途提供される資材類	8	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	42
12. その他	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	42
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	42
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	42
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	42
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文献	43
5. 臨床成績	9	1. 引用文献	43
VI. 薬効薬理に関する項目	22	2. その他の参考文献	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	XII. 参考資料	45
2. 薬理作用	22	1. 主な外国での発売状況	45
VII. 薬物動態に関する項目	27	2. 海外における臨床支援情報	47
1. 血中濃度の推移	27	XIII. 備考	49
2. 薬物速度論的パラメータ	27	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	49
3. 母集団(ポピュレーション)解析	27	2. その他の関連資料	50
4. 吸収	27		
5. 分布	28		
6. 代謝	28		
7. 排泄	29		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
CK	クレアチンキナーゼ (Creatine Kinase)
CKD	慢性腎臓病 (Chronic kidney disease)
CKD-MBD	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (Chronic kidney disease - Mineral and bone disorder)
HD	血液透析 (Hemodialysis)
HDF	血液濾過透析 (Hemodiafiltration)
PTH	副甲状腺ホルモン (Parathyroid hormone)
SD	標準偏差 (Standard Deviation)
SE	標準誤差 (Standard Error)
TSAT	トランスフェリン飽和度 (Transferrin saturation)

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）（ Fe_2O_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）¹⁾、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）^{2), 3)} が実施された。スクロオキシ水酸化鉄は米国及び欧州等で承認を取得しており、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. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) 用量反応試験における血清リン濃度の変化量は、750mg/日群-1.84mg/dL、1,500mg/日群-2.59mg/dL、2,250mg/日群-3.17mg/dL および 3,000mg/日群-3.78mg/dL であり、いずれ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 $P < 0.001$ ）。（「Ⅴ. 5. (3) 用量反応探索試験」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. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 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. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

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わ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）

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成 されている資材	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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
・下痢	・鉄過剰症	・長期投与における安全性								
有効性に関する検討事項										
・使用実態下での長期投与における有効性										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常 of 医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</td> </tr> <tr> <td>追加 of 医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>・特定使用成績調査</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	通常 of 医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	追加 of 医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画	・特定使用成績調査	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常 of リスク最小化活動 ・添付文書による情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加 of リスク最小化活動 ・なし</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	通常 of リスク最小化活動 ・添付文書による情報提供	追加 of リスク最小化活動 ・なし
医薬品安全性監視計画										
通常 of 医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）										
追加 of 医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画										
・特定使用成績調査										
リスク最小化計画										
通常 of リスク最小化活動 ・添付文書による情報提供										
追加 of リスク最小化活動 ・なし										

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

P-TOL Chewable Tablets 250mg

P-TOL Chewable Tablets 500mg

P-TOL Granules 250mg

P-TOL 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)

一般的名称：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) 又は本質

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

開発記号：PA21

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	二重ポリエチレン袋 （乾燥剤入り）/金属 製ドラム	変化なし
	30℃、75%RH	48 ヶ月		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、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル法

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





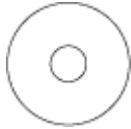

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- 1) ピートルチュアブル錠
チュアブル錠
- 2) ピートル顆粒分包
顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

1) 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		
色調	茶色					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
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		

2) 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
色調	茶色	

(3) 識別コード

1) 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
識別コード	KISSEI PA250	KISSEI PA500
記載場所	チュアブル錠、PTP シート	チュアブル錠、PTP シート

2) 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
識別コード	 PTG250	 PTG500
記載場所	分包表面	分包表面

(4) 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

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

1) 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
有効成分	1 錠中鉄として 250mg の スクロオキシ水酸化鉄	1 錠中鉄として 500mg の スクロオキシ水酸化鉄
添加剤	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、デキストリン	

2) 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
有効成分	1 包中鉄として 250mg の スクロオキシ水酸化鉄	1 包中鉄として 500mg の スクロオキシ水酸化鉄
添加剤	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、デキストリン	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) 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°C、60%RH、遮光	60 ヶ月	PTP 包装 ^{※1}	変化なし	
加速試験	40°C、75%RH、遮光	6 ヶ月	PTP 包装 ^{※1}	変化なし	
苛酷試験	湿度	25°C、75%RH、遮光	4 週	シャーレ開放	乾燥減量の増加
	温度	60°C、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°C、成り行き、 D65 ランプ 4000lx	積算照度 124 万 lx・hr	シャーレ開放 遮光検体 ^{※2}	変化なし 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。

2) 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°C、60%RH、遮光	60 ヶ月	アルミニウム袋 ^{※1}	変化なし	
加速試験	40°C、75%RH、遮光	6 ヶ月	アルミニウム袋 ^{※1}	変化なし	
苛酷試験	湿度	25°C、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°C、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°C、成り行き、 D65 ランプ 4000lx	積算照度 124 万 lx・hr	シャーレ開放 遮光検体 ^{※2}	変化なし 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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 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。

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

〈ピートルチュアブル錠 250mg〉

84 錠 [6 錠 (PTP) ×14]

〈ピートルチュアブル錠 500mg〉

84 錠 [6 錠 (PTP) ×14]

〈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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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. 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ので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

(解説)

5. 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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
7.1 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。
7.2 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。

(解説)

7.1 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。
7.2 国内臨床試験で検討された増量幅に基づき設定した。

5. 臨床成績

本項記載の「本剤」は、「チュアブル錠」である。

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料：国内臨床試験〉

Phase	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 ⁴⁾	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 ⁵⁾	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 ⁶⁾	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 ⁷⁾	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 ⁸⁾	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 ⁹⁾	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)

Phase	試験デザイン	対象	用法・用量	投与例数	投与期間
海外第Ⅰ相 臨床試験 ¹⁰⁾	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） ¹¹⁾	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） ¹²⁾	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） ¹³⁾	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） ¹⁴⁾	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	無作為化 非盲検	健康成人 男女	本剤： 1000mg（単回）	42例	2日

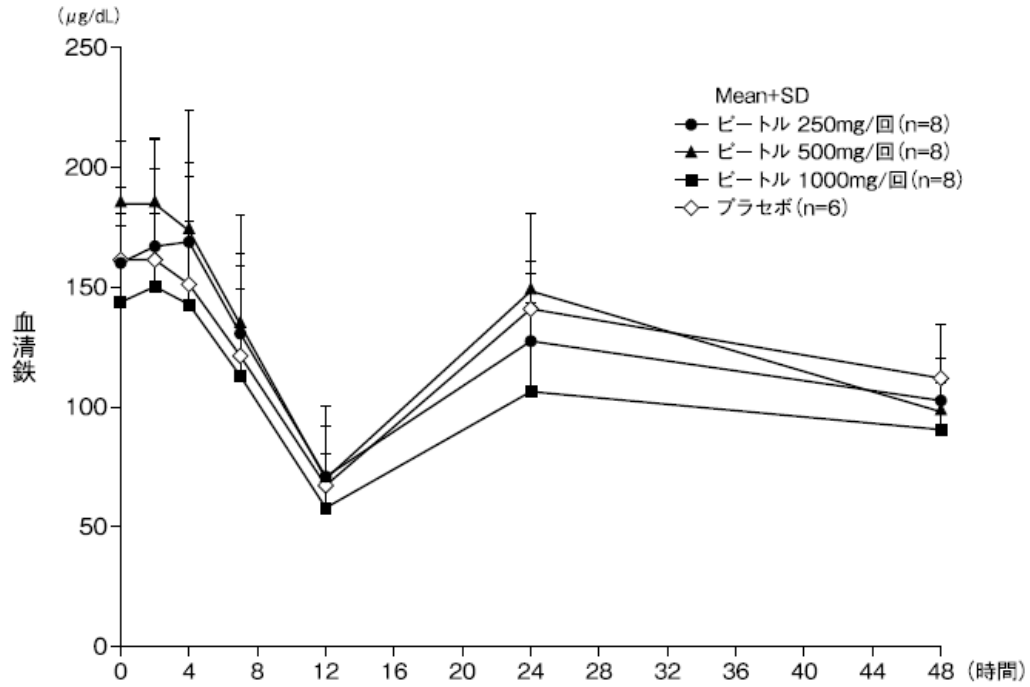
シン) ¹⁵⁾	クロスオーバー		ジゴキシン： 0.5mg (単回)		
海外薬物相互作用試験 (ワルファリン) ¹⁶⁾	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人 男女	本剤： 1000mg (単回) ワルファリン： 10mg (単回)	43 例	2 日
海外第 II 相臨床試験 ¹⁷⁾	無作為化 非盲検 実薬対照	血液透析 患者	本剤： 250、1000、1500、2000、2500mg /日 セベラマー塩酸塩： 4.8g/日 食事時投与	本剤：128 例 セベラマー塩酸 塩：26 例	6 週間
海外第 III 相臨床試験 ¹⁸⁾	第 1 期： 無作為化 非盲検 実薬対照 第 2 期： 無作為化 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 ¹⁹⁾	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) 臨床薬理試験

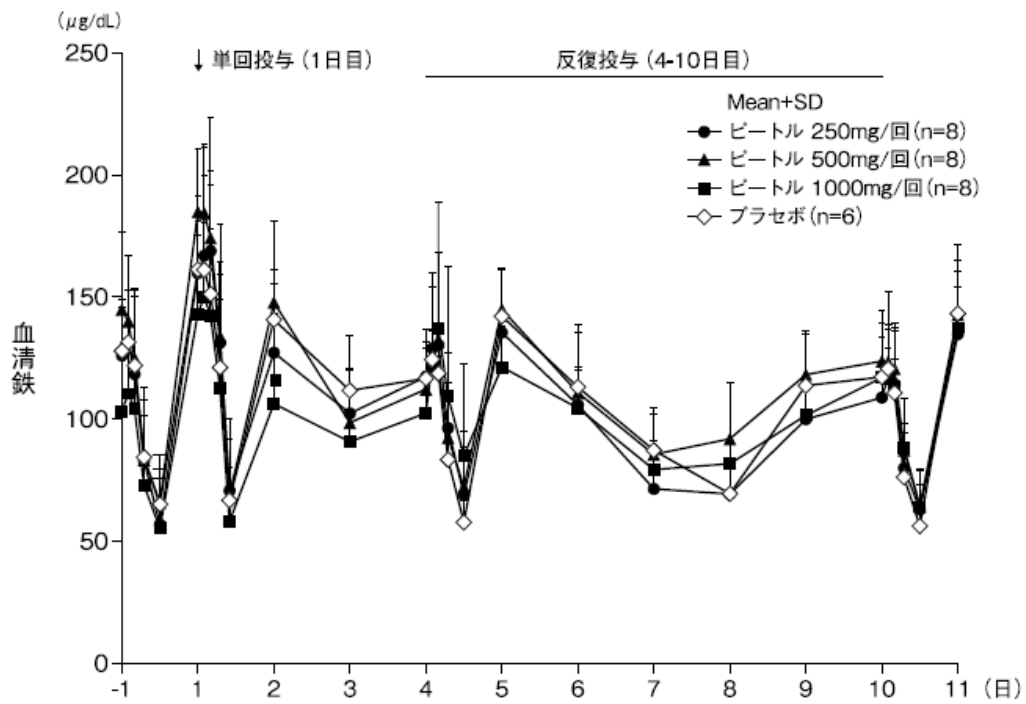
〈第 I 相単回及び 7 日間反復投与試験 ⁴⁾〉

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



(3) 用量反応探索試験

(第Ⅱ相臨床試験⁵⁾)

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"> ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 年齢 20 歳以上 (同意取得時) の患者、性別は問わない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 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
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 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> <p>被験者数 : 183 例 解析対象症例数 :</p> <p>(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)</p> <p>(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)</p> <p>(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>
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"> ・ 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>主な有効性の結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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<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 style="text-align: center;">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</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">投与群</th> <th style="text-align: left;">例数</th> <th style="text-align: center;">0 週時 血清リン濃度 (mg/dL)</th> <th style="text-align: center;">最終評価時 血清リン濃度 (mg/dL)</th> <th style="text-align: center;">0 週時からの 変化量 (調整済み平均値) (mg/dL)</th> <th style="text-align: left;">検定結果 (プラセボ との比較)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>37</td> <td style="text-align: center;">7.26±1.35</td> <td style="text-align: center;">7.50±1.72</td> <td style="text-align: center;">0.14</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>750mg</td> <td>39</td> <td style="text-align: center;">7.36±1.18</td> <td style="text-align: center;">5.57±1.58</td> <td style="text-align: center;">-1.84</td> <td style="text-align: center;">P<0.001</td> </tr> <tr> <td>1500mg</td> <td>35</td> <td style="text-align: center;">7.69±1.32</td> <td style="text-align: center;">4.99±1.19</td> <td style="text-align: center;">-2.59</td> <td style="text-align: center;">P<0.001</td> </tr> <tr> <td>2250mg</td> <td>33</td> <td style="text-align: center;">7.42±0.87</td> <td style="text-align: center;">4.27±1.14</td> <td style="text-align: center;">-3.17</td> <td style="text-align: center;">P<0.001</td> </tr> <tr> <td>3000mg</td> <td>34</td> <td style="text-align: center;">7.57±1.33</td> <td style="text-align: center;">3.74±1.17</td> <td style="text-align: center;">-3.78</td> <td style="text-align: center;">P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>血清リン濃度: Mean±SD</p>	投与群	例数	0 週時 血清リン濃度 (mg/dL)	最終評価時 血清リン濃度 (mg/dL)	0 週時からの 変化量 (調整済み平均値) (mg/dL)	検定結果 (プラセボ との比較)	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 血清リン濃度 (mg/dL)	最終評価時 血清リン濃度 (mg/dL)	0 週時からの 変化量 (調整済み平均値) (mg/dL)	検定結果 (プラセボ との比較)																																
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"> • 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。 • 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。 • 本試験において、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。

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(第 III 相比較臨床試験⁶⁾)

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"> • 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 • 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 • 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 • 年齢 20 歳以上 (同意取得時) の患者、性別は問わない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 • 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

	<ul style="list-style-type: none"> 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 																	
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 解析対象症例数： (1) Full Analysis Set (FAS)：209例（本剤群：106例、セベラマー塩酸塩群：103例） (2) Per Protocol Set (PPS)：192例（本剤群：100例、セベラマー塩酸塩群：92例） (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 (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</p> <p>2) 安全性 <ul style="list-style-type: none"> 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 </p>																	
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、-0.34mg/dL [-0.63, -0.05] 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;">最終評価時における血清リン濃度及び群間差</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>最終評価時 投与量 (mg/日)</th> <th>最終評価時 血清リン濃度 (mg/dL)</th> <th>群間差</th> <th>検定結果 (両群の比較)</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 投与量 (mg/日)	最終評価時 血清リン濃度 (mg/dL)	群間差	検定結果 (両群の比較)	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 投与量 (mg/日)	最終評価時 血清リン濃度 (mg/dL)	群間差	検定結果 (両群の比較)													
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;">血清リン濃度の推移</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ビートル ▲ セベラマー塩酸塩 <p>・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。</p>
<p>主な安全性の結果※</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。 ・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。

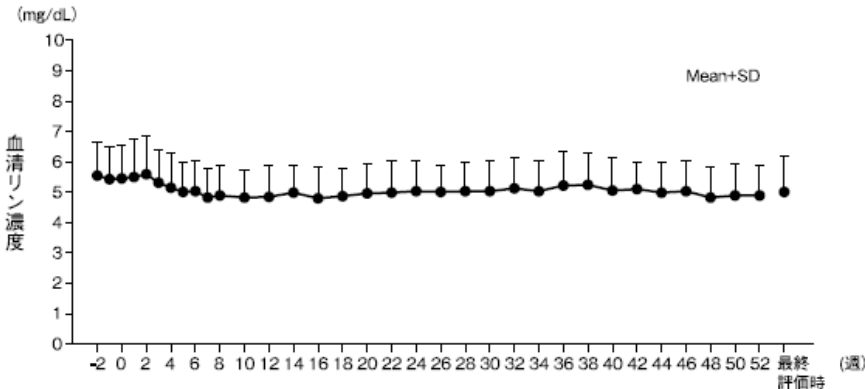
※) 副作用の集計は、本剤の有効成分に含有される鉄に由来する着色事象 (変色便及び舌変色) を含まない結果を示した。

2) 安全性試験

(長期投与試験⁷⁾)

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"> ・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 ・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 ・年齢 20 歳以上 (同意取得時) の患者、性別は問わない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・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 ・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
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>
評価項目	<p>1) 安全性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、骨代謝関連検査） ・生理学的検査（血圧、脈拍数、体重） ・12誘導心電図 <p>2) 有効性に関する評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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	<p>・血清リン濃度の測定値は、0週時 5.46±1.06mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、12週時 4.84±1.01mg/dL、28週時 5.02±0.94mg/dL、52週時 4.89±0.97mg/dL、最終評価時 5.00±1.17mg/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²⁰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> <p>・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、評価期間中、達成率を維持した。</p>
主な安全性の結果※	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用発現率は32.3%（52/161例）であった。 ・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。

	<ul style="list-style-type: none"> ・高度と判断された副作用は、「イレウス」1件であった。 ・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。
--	--

※) 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。

(5) 患者・病態別試験

①腹膜透析患者対象試験⁸⁾

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"> ・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) ・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 ・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 ・年齢20歳以上(同意取得時)の患者、性別は問わない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・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 ・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 ・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
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 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：</p>

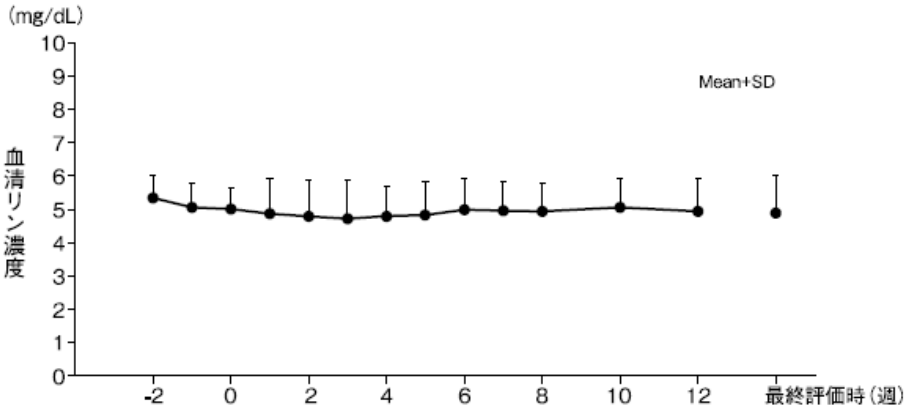
	(1) Full Analysis Set (FAS) : 44 例 (2) Safety Set (SS) : 44 例
評価項目	1) 有効性に関する評価項目 ・ 血清リン濃度、補正血清カルシウム濃度、Ca×P 積、血清 intact-PTH 濃度 2) 安全性に関する評価項目 ・ 有害事象の発現状況 ・ 副作用の発現状況 ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、鉄関連検査、ビタミン関連検査、血液凝固能検査） ・ 生理学的検査（血圧、脈拍数、体重） ・ 12 誘導心電図
主な有効性の結果	<p>・ 血清リン濃度(平均値±標準偏差)は、観察期開始時 5.56 ± 1.10 mg/dL、0 週時 7.38 ± 0.90 mg/dL、治療期最終評価時 5.34 ± 0.89 mg/dL であり、本剤投与後に CKD-MBD の診療ガイドライン²⁰⁾ の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上、6.0 mg/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 ± 0.95 mg/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 ± 1.00 mg/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;">血清リン濃度の推移</p> <p>・ 治療期の血清リン濃度の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上、6.0 mg/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>
主な安全性の結果※	<p>・ 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。</p> <p>・ 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。</p> <p>・ 本試験において、高度と判断された副作用は認められなかった。</p>

※) 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。

②炭酸カルシウム併用試験⁹⁾

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"> ・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 ・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 ・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 ・年齢20歳以上（同意取得時）の患者、性別は問わない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・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 ・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
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> <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</p>
評価項目	<p>1) 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>2) 有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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

<p>主な有効性の結果</p>	<ul style="list-style-type: none"> 血清リン濃度の測定値は、0週時 $5.01 \pm 0.63 \text{mg/dL}$ (平均値±標準偏差、以下同様)、最終評価時 $4.89 \pm 1.14 \text{mg/dL}$ 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> <ul style="list-style-type: none"> 治験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。
<p>主な安全性の結果※</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 本試験において、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 (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
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調査・試験の概要
該当しない

(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

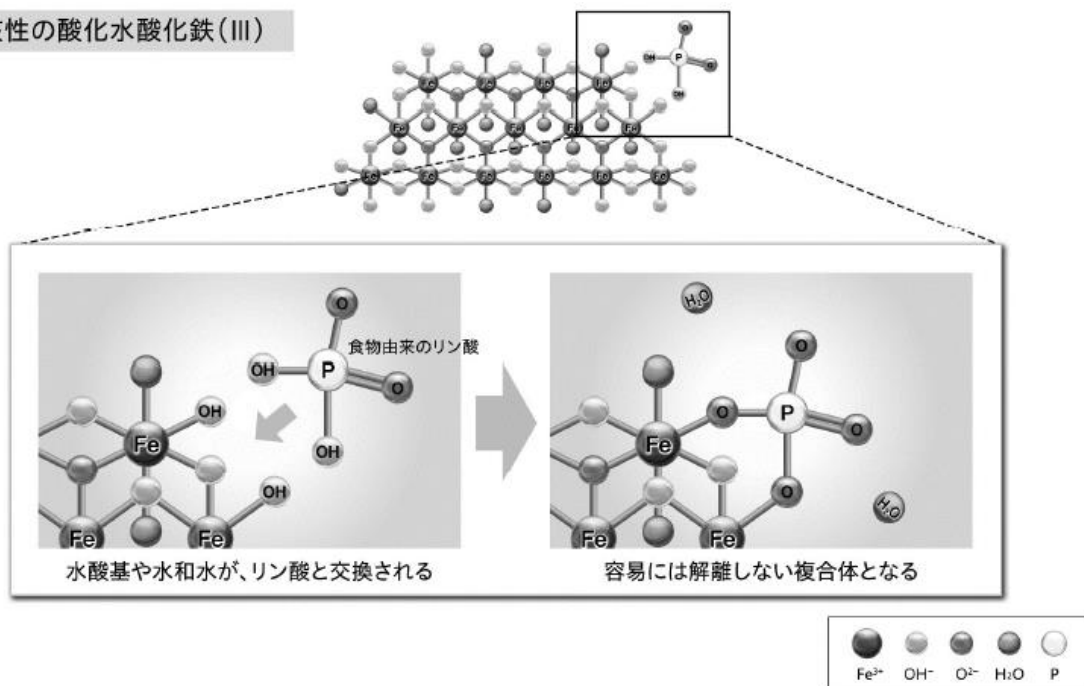
(日局) 沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン水和物、ビキサロマー、クエン酸第二鉄水和物
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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)がリン酸と結合し、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。²¹⁻²³⁾

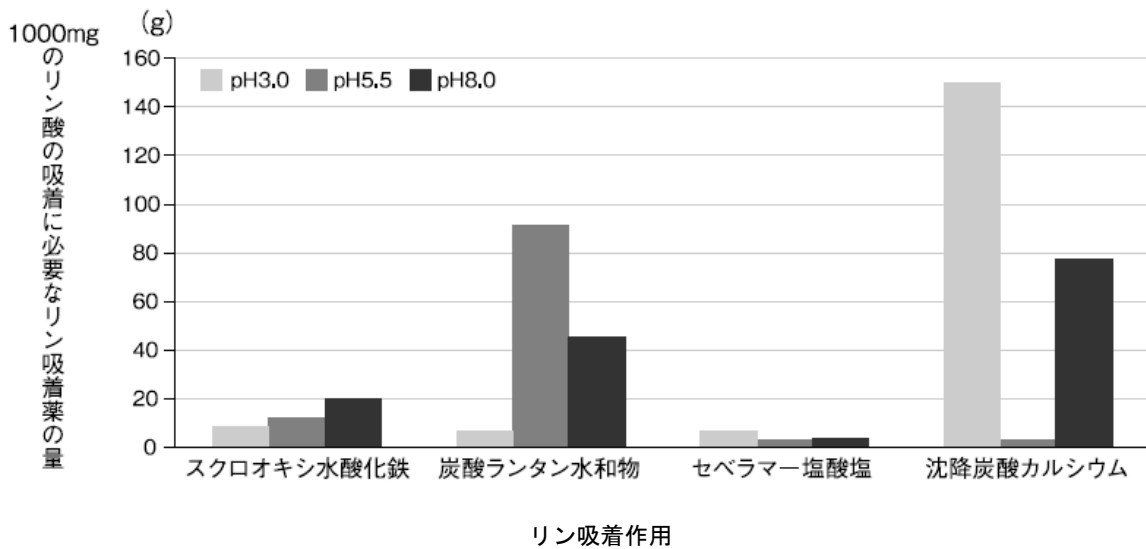
多核性の酸化水酸化鉄(Ⅲ)



(2) 薬効を裏付ける試験成績

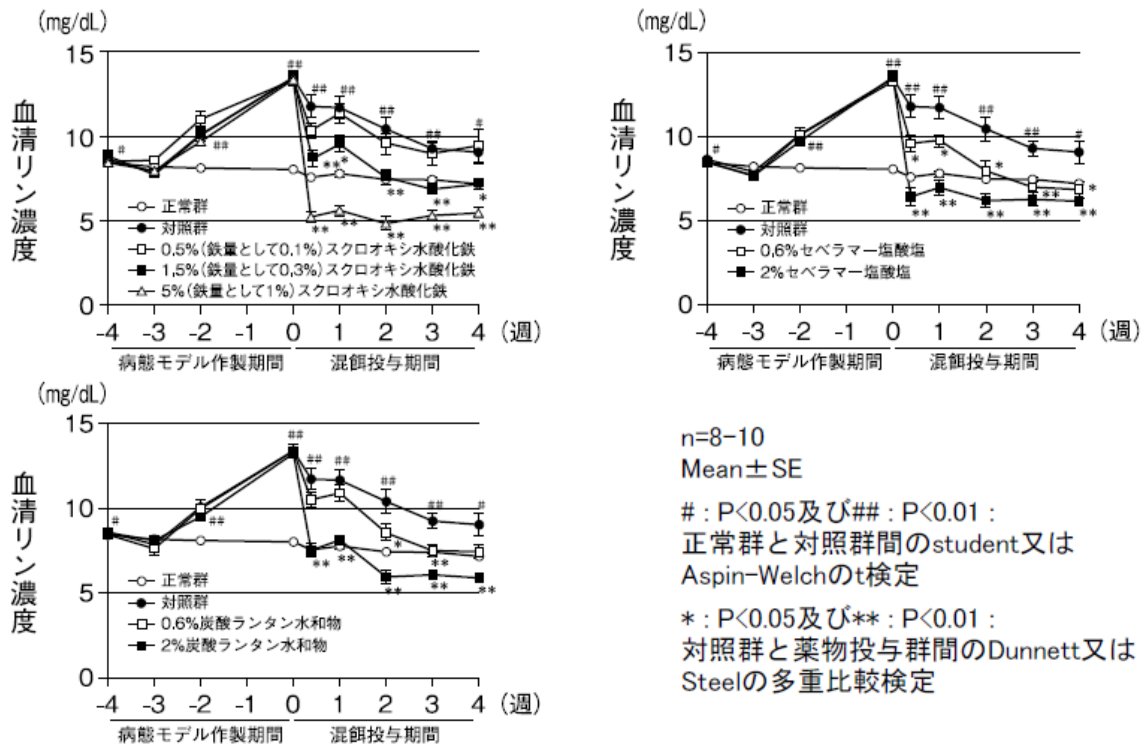
1) *in vitro* におけるリン吸着能²⁴⁾

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²⁵⁾

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。

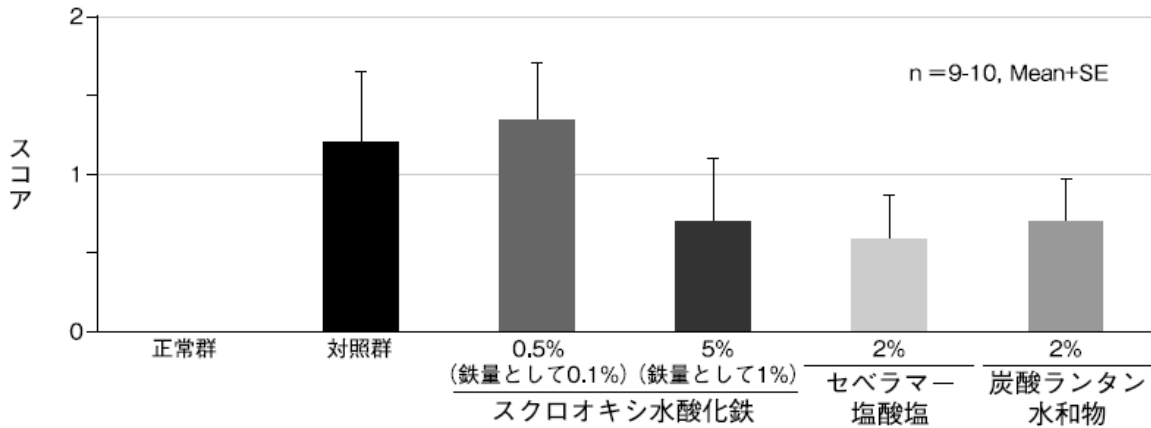


血清リン濃度の推移

3) 血管石灰化抑制作用²⁵⁾

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に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

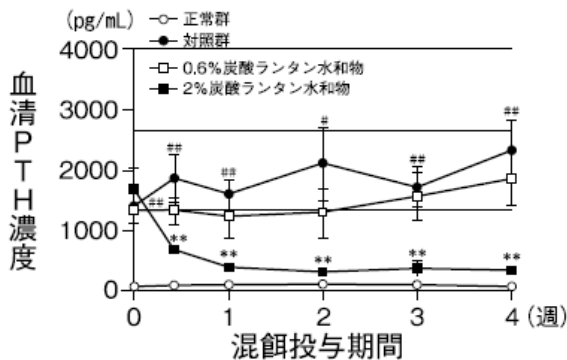
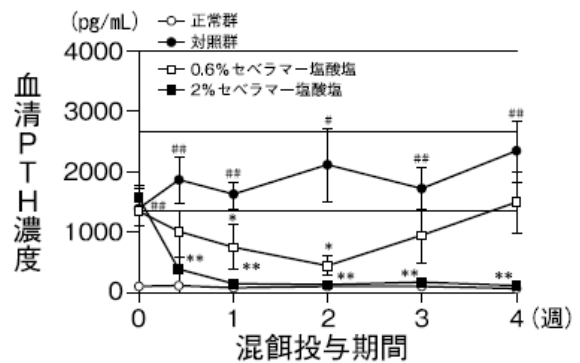
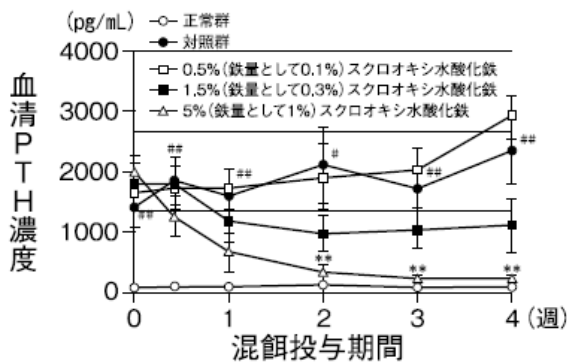
クロオキシ水酸化鉄は血管石灰化の進展抑制作用を有することが示された。



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²⁵⁾

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。



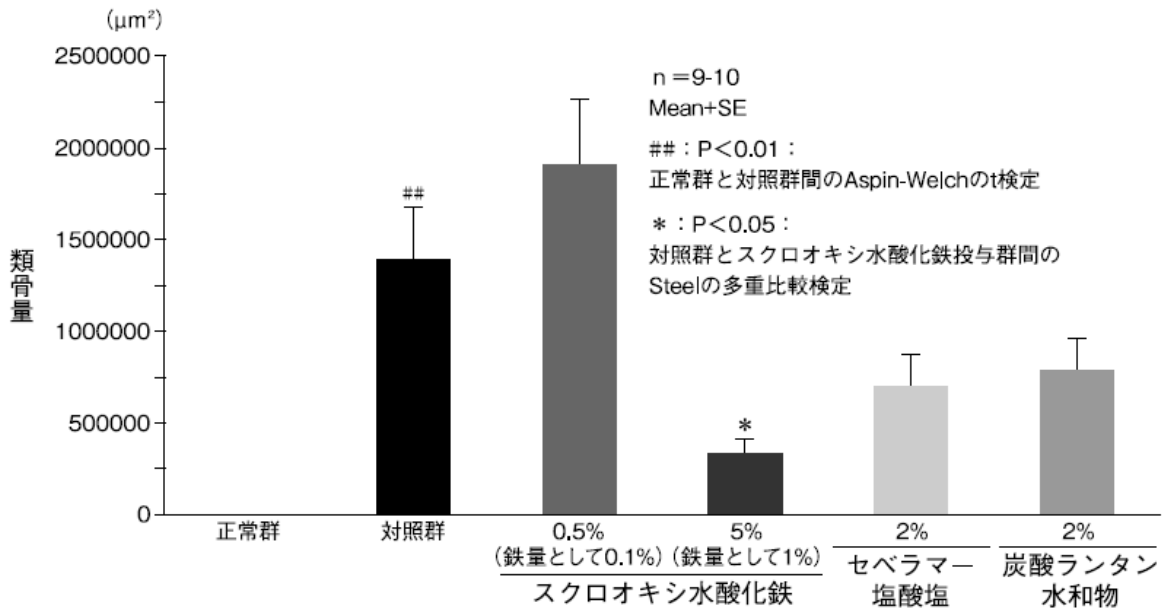
n=8-10
Mean ± SE

: 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]

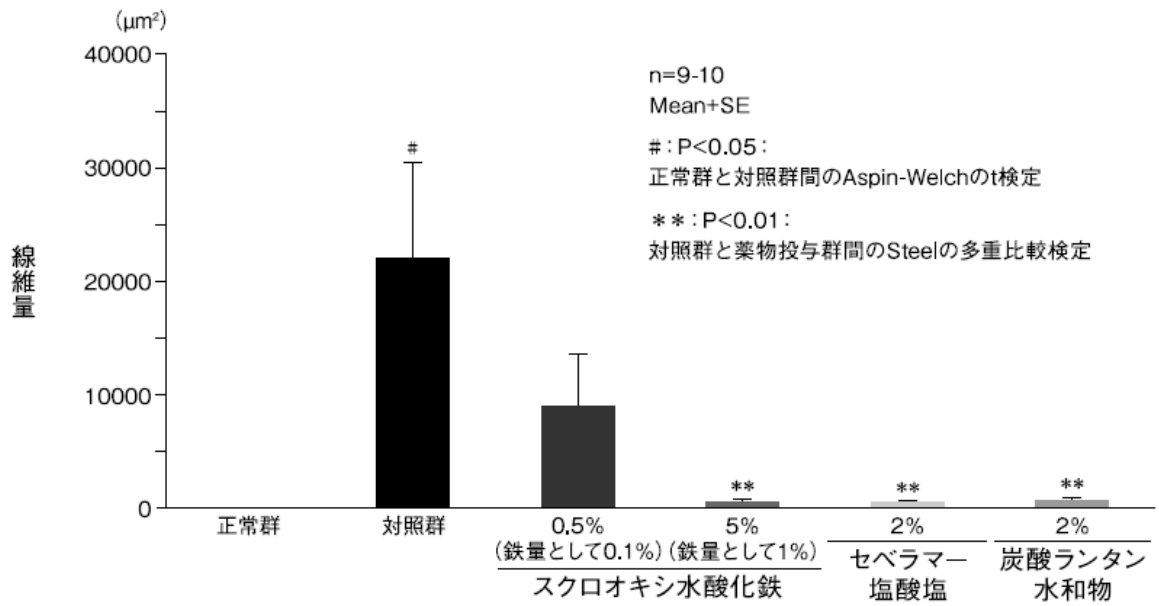
血清PTHの推移

5) 骨代謝異常抑制作用²⁵⁾

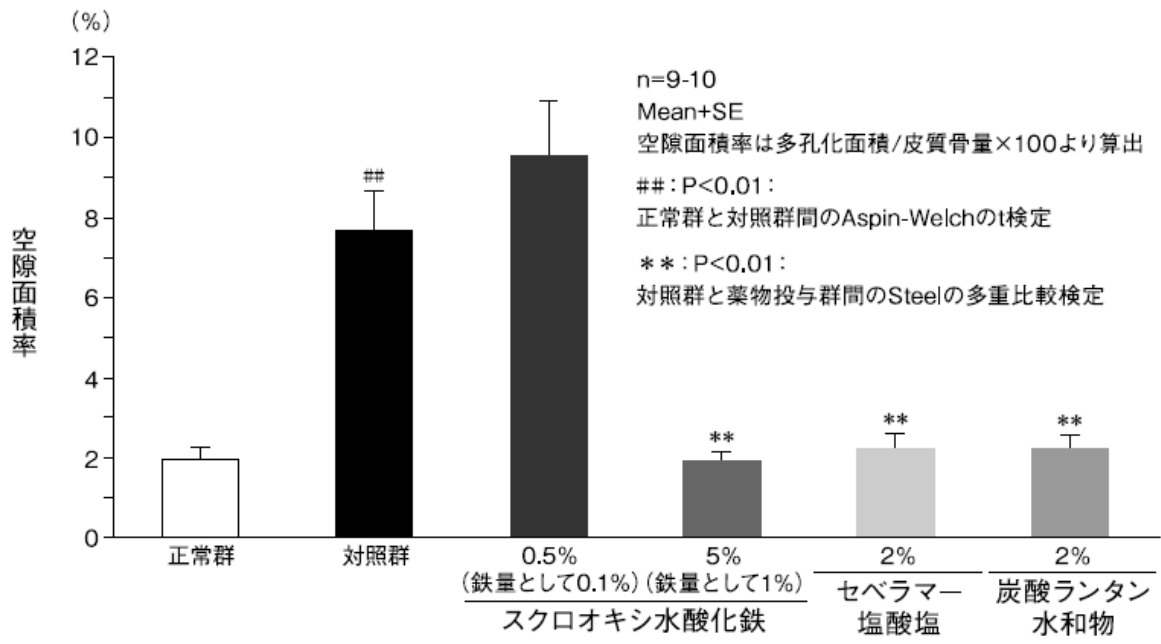
アデニン誘発進行性腎不全ラットを用いて骨代謝異常に対するスクロオキシ水酸化鉄、セベラマー塩酸塩及び炭酸ランタン水和物の作用を検討した。対照群において、大腿骨の類骨量、線維量及び空隙面積率は正常群に比較して増加したが、5%のスクロオキシ水酸化鉄(鉄量として1%)の4週間混餌投与群では対照群に比較して類骨量、線維量及び空隙面積率が低下し、骨組織の類骨形成、線維化及び多孔の抑制が認められた。また、2%セベラマー塩酸塩及び2%炭酸ランタン水和物の4週間混餌投与においてもスクロオキシ水酸化鉄と同様の作用が見られた。以上の結果より、スクロオキシ水酸化鉄は骨代謝異常抑制作用を有することが示された。



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

(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) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(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

<参考> [海外データ：薬物相互作用試験]²⁶⁾

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。

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

4. 吸収

該当資料なし

<参考> [海外データ：鉄の吸収率]²²⁾

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、⁵⁹Fe-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。

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

該当資料なし

<参考> [ラットのデータ]²⁷⁾

雄ラットに 50mg/kg の ⁵⁹Fe-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。

(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

7. 排泄

該当資料なし

<参考> [ラットのデータ]²⁸⁾

雌雄ラットに 50mg/kg の ⁵⁹Fe-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。⁵⁹Fe-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。

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

該当資料なし

11. その他

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

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）

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。

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 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。

8.2 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。[9.1.2、9.1.3、16.2参照]

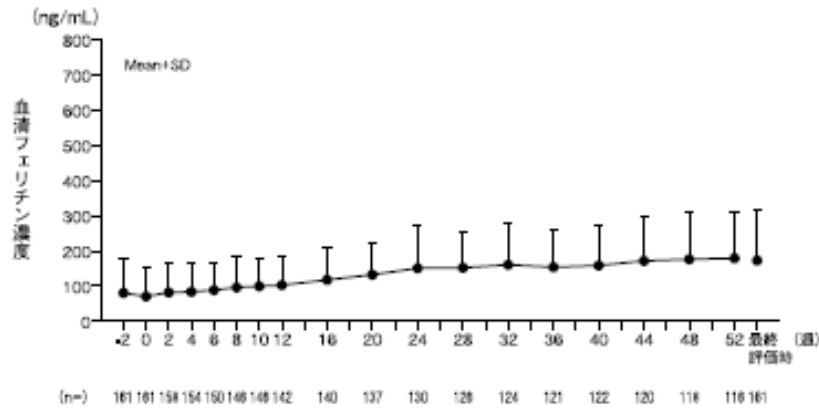
（解説）

8.1 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。

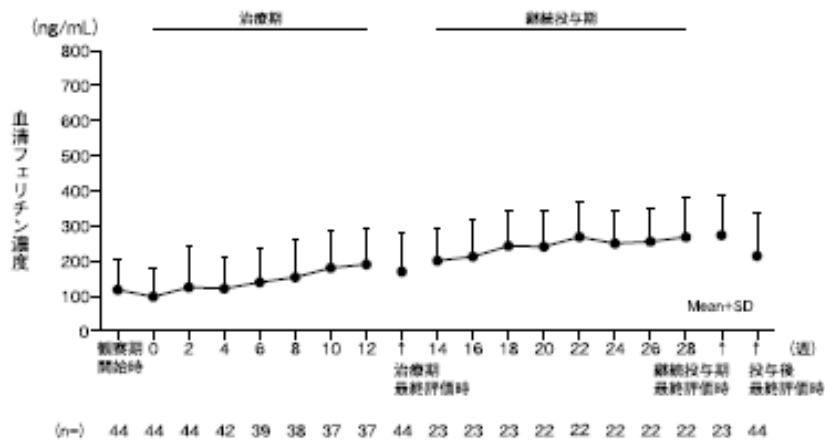
8.2 本剤の有効成分に含有される鉄が、わずかではあるが吸収されることから、血清フェリチンやヘモグロビン等を定期的に測定する必要があると考え設定した。

【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^{7), 8)}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)⁷⁾



血清フェリチンの推移 (腹膜透析患者対象試験)⁸⁾

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

- | |
|---|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 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。</p> <p>9.1.2 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。[8.2、16.2 参照]</p> <p>9.1.3 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。[8.2、16.2 参照]</p> <p>9.1.4 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。</p> |
|---|

(解説)

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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。
- 9.1.4 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

- | |
|--|
| <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 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。</p> |
|--|

(解説)

- 9.3 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²⁹⁾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) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

- | |
|---|
| <p>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</p> |
|---|

すること。

(解説)

9.5 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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

9.6 授乳婦に対する安全性は確立していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 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。

(8) 高齢者

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

(解説)

9.8 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。

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）		
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 レボチロキシシンナトリウム水和物等		
セフジニル		
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		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。

(解説)

10.2 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

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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 上昇、ALT 上昇、CK 上昇、血中鉄増加、ヘモグロビン増加
その他		発疹、そう痒症

*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)

11.2 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⁵⁾、第Ⅲ相比較臨床試験⁶⁾、長期投与試験⁷⁾、腹膜透析患者対象試験⁸⁾、炭酸カルシウム併用試験⁹⁾) 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。

◆ 副作用頻度一覧表等

① 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度 (承認時)

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

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	発現件数
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
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

患者背景別副作用発現頻度（承認時）

			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ヵ月未満		221	71	32.1
	60ヵ月以上		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	シナカルセト塩酸塩	有	134	47	35.1
		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。

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意（チュアブル錠）

通常の錠剤に比べてやわらかいため、自動分包機には適さない。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。（チュアブル錠）

14.2.2 本剤は口中で噛み砕いて服用すること。（チュアブル錠）

14.2.3 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

14.2.4 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）

（解説）

14.2.1 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。

14.2.2 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、通常のチュアブル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。

- 14.2.3 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。
- 14.2.4 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。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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）

15.2.1 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。

15.2.2 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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁰⁾

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度な増加

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³¹⁾

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³¹⁾

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/日を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) 遺伝毒性試験³¹⁾

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	1-1000 µg/plate	陰性
染色体異常	チャイニーズ・ハムスター培養細胞	62.5-1000 µg/mL	陰性
小核(混餌) ^{a)}	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

(4) がん原性試験³¹⁾

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250mg/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、本剤のリン酸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	混餌	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		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

(5) 生殖発生毒性試験³¹⁾

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

(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：ピートルチュアブル錠 250mg、500mg：処方箋医薬品^{注)}

ピートル顆粒分包 250mg、500mg：処方箋医薬品^{注)}

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 該当しない

2. 有効期間

有効期間：5年（チュアブル錠）、5年（顆粒分包）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈チュアブル錠〉

20.1 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。

20.2 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。

20.3 錠剤表面に使用添加剤による白い斑点がみられることがある。

〈顆粒分包〉

顆粒表面に使用添加剤による白い斑点がみられることがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

〈ピートルチュアブル錠〉

● ピートルチュアブル錠を服用される患者さまへ

〈ピートル顆粒分包〉

● ピートル顆粒分包を服用される患者さまへ

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2013年11月27日（米国）

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
ピートルチュアブル錠 250mg	2015年9月28日	22700AMX01010000	2015年11月26日	2015年11月27日
ピートルチュアブル錠 500mg	2015年9月28日	22700AMX01011000	2015年11月26日	2015年11月27日
ピートル顆粒分包 250mg	2018年9月21日	23000AMX00818000	2018年11月28日	2018年11月28日
ピートル顆粒分包 500mg	2018年9月21日	23000AMX00817000	2018年11月28日	2018年11月28日

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

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

8年：2015年9月28日～2023年9月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
ピートルチュアブル錠 250mg	2190036F1026	2190036F1026	124423601	622442301
ピートルチュアブル錠 500mg	2190036F2022	2190036F2022	124424301	622442401
ピートル顆粒分包 250mg	2190036D1025	2190036D1025	126512501	622651201
ピートル顆粒分包 500mg	2190036D2021	2190036D2021	126513201	622651301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	ID	PMID
1) Wüthrich RP, et al.: Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 280-289.	[83874]	23124782
2) Floege J, et al.: Kidney Int. 2014; 86: 638-647.	[83869]	24646861
3) Floege J, et al.: Nephrol Dial Transplant. 2015; 30: 1037-1046.	[83942]	25691681
4) 国内第 I 相臨床試験 (PA1101) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.1)		
5) 国内第 II 相臨床試験 (PA1201) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.3.2.1、2.7.6.9)		
6) 血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.3.2.2、2.7.6.10)		
7) 血液透析患者を対象とした長期投与試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.3.2.3、2.7.6.13)		
8) 腹膜透析患者を対象とした第 III 相臨床試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.3.2.4、2.7.6.14)		
9) 血液透析患者を対象とした炭酸カルシウムとの併用 試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.3.2.5、2.7.6.15)		
10) 海外第 I 相臨床試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.2)		
11) 海外臨床薬理試験 (鉄吸収) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1、2.7.6.3)		
12) 海外薬物相互作用試験 (ロサルタンカリウム) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.2.2、2.7.6.4)		
13) 海外薬物相互作用試験 (フロセミド) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.2.3、2.7.6.5)		
14) 海外薬物相互作用試験 (オメプラゾール) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4、2.7.6.6)		
15) 海外薬物相互作用試験 (ジゴキシン) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.2.5、2.7.6.7)		
16) 海外薬物相互作用試験 (ワルファリン) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.2.2.2.6、2.7.6.8)		
17) 海外第 II 相臨床試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.11)		
18) 海外第 III 相臨床試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.12)		
19) 海外長期投与試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.16)		
20) 日本透析医学会: 透析会誌. 2012; 45: 301-356.	[85306]	
21) Sprague SM, et al.: Clin Investig (Lond). 2015; 5: 9-21.	[79946]	
22) Geisser P, et al.: Clin Nephrol. 2010; 74: 4-11.	[83940]	20557860
23) Wilhelm M, et al.: Clin Nephrol. 2014; 81: 251-258.	[83877]	24656315
24) 効力を裏付ける試験: リン吸着能 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.4.2.1.1)		
25) 効力を裏付ける試験: 病態モデル動物における作用 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.4.2.1.2、2.4.2.1.3、2.4.2.1.4)		
26) Chong E, et al.: J Nephrol. 2014; 27: 659-666.	[83954]	24699894
27) 薬物動態試験: 分布 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.4.3.3)		
28) 薬物動態試験: 累積排泄 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.4.3.5)		
29) 日本透析医学会: 透析会誌. 2011; 44: 481-531.	[85352]	
30) 安全性薬理試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.4.2.2)		
31) 毒性試験 (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.4.4)		

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<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

<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。

<用法及び用量に関連する注意>

7.1 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。

7.2 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。

主な外国での承認状況（2023年4月時点）

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	Chewable tablets : 500mg
含量	Velphoro is supplied in a strength of 500 mg as a brown, circular, bi-planar chewable embossed with “PA 500” on one side.
効能・効果	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in patients with chronic kidney disease on dialysis.
用法及び用量	3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Velphoro chewable tablets should be chewed or crushed. Do not swallow whole. Starting Dose The recommended starting dose of Velphoro is 3 tablets (1,500 mg) per day, administered as 1 tablet (500 mg) 3 times daily with meals. Titration and Maintenance Monitor serum phosphorus levels and titrate the dose of Velphoro in decrements or increments of 500 mg (1 tablet) per day as needed until an acceptable serum phosphorus level is reached, with regular monitoring afterwards. Titrate as often as weekly. Based on clinical studies, on average patients required 3 to 4 tablets (1,500 mg to 2,000 mg) a day to control serum phosphorus levels. The highest daily dose studied in a Phase 3 clinical trial in ESRD patients was 6 tablets (3,000 mg) per day. Administration Velphoro must be administered with meals. To maximize the dietary phosphate binding, distribute the total daily dose among meals. No additional fluid above the amount usually taken by the patient is required. If one or more doses of Velphoro are missed, the medication should be resumed with the next meal. Do not attempt to replace a missed dose.
国名	英国
販売名	VELPHORO
会社名	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma UK Ltd

承認年月	2014年8月																
剤形・規格	Chewable tablets : 500mg																
含量	Each chewable tablet contains sucroferric oxyhydroxide corresponding to 500 mg iron.																
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in adult chronic kidney disease (CKD) patients on haemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD).</p> <p>Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in paediatric patients 2 years of age and older with CKD stages 4-5 (defined by a glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m²) or with CKD on dialysis.</p> <p>Velphoro should be used within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium supplement, 1,25-dihydroxy vitamin D₃ or one of its analogues, or calcimimetics to control the development of renal bone disease.</p>																
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology</p> <p>Starting dose for adults and adolescents (≥12 years of age)</p> <p>The recommended starting dose is 1,500 mg iron (3 tablets) per day, divided across the meals of the day.</p> <p>Titration and maintenance for adults and adolescents (≥12 years of age)</p> <p>Serum phosphorus levels must be monitored and the dose of sucroferric oxyhydroxide up or down titrated in increments of 500 mg iron (1 tablet) per day every 2 – 4 weeks until an acceptable serum phosphorus level is reached, with regular monitoring afterwards.</p> <p>In clinical practice, treatment will be based on the need to control serum phosphorus levels, though patients who respond to Velphoro therapy usually achieve optimal serum phosphorus levels at doses of 1,500 – 2,000 mg iron per day (3 to 4 tablets).</p> <p>If one or more doses are missed, the normal dose of the medicinal product should be resumed with the next meal.</p> <p>Maximum tolerated daily dose for adults and adolescents (≥12 years of age)</p> <p>The maximum recommended dose is 3,000 mg iron (6 tablets).</p> <p>Starting dose, titration and maintenance for paediatric patients (2 to <12 years of age)</p> <p>Velphoro is also available as 125 mg oral powder in sachet for use in paediatric patients 2 to <12 years of age. The choice of the formulation depends on patient's age, preference, characteristics and compliance. When transitioning between formulations, the same recommended dose should be used. Recommended starting doses and dose titrations of Velphoro for paediatric patients 2 to <12 years of age are shown in the Table 1.</p> <p>Table 1 Recommended starting doses and dose titrations for paediatric patients 2 to <12 years of age</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient age (years)</th> <th>Daily starting dose</th> <th>Dose increases or decreases</th> <th>Maximum recommended daily dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥2 to <6</td> <td>500 mg</td> <td>125 or 250 mg</td> <td>1,250 mg</td> </tr> <tr> <td>≥6 to <9</td> <td>750 mg</td> <td>125, 250 or 375 mg</td> <td>2,500 mg</td> </tr> <tr> <td>≥9 to <12</td> <td>1,000 mg</td> <td>250 or 500 mg</td> <td>3,000 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Patient age (years)	Daily starting dose	Dose increases or decreases	Maximum recommended daily dose	≥2 to <6	500 mg	125 or 250 mg	1,250 mg	≥6 to <9	750 mg	125, 250 or 375 mg	2,500 mg	≥9 to <12	1,000 mg	250 or 500 mg	3,000 mg
Patient age (years)	Daily starting dose	Dose increases or decreases	Maximum recommended daily dose														
≥2 to <6	500 mg	125 or 250 mg	1,250 mg														
≥6 to <9	750 mg	125, 250 or 375 mg	2,500 mg														
≥9 to <12	1,000 mg	250 or 500 mg	3,000 mg														

	<p>For patients 2 to <6 years of age oral powder should be administered, as the chewable tablet formulation is not appropriate for this age group.</p> <p>For patients 6 to <12 years of age Velphoro chewable tablets may be prescribed instead of or in combination with Velphoro oral powder in case the daily dose is 1,000 mg iron (2 chewable tablets) or more.</p> <p>Serum phosphorus levels must be monitored and the dose of sucroferric oxyhydroxide up or down titrated in increments per day every 2 – 4 weeks until an acceptable serum phosphorus level is reached, with regular monitoring afterwards.</p> <p>Paediatric population <2 years of age The safety and efficacy of Velphoro in children below the age of 2 years has not been established. No data are available.</p> <p>Renal impairment Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in adult CKD patients on HD or PD. There is no clinical data available in patients with earlier stages of renal impairment.</p> <p>Hepatic impairment Patients with severe hepatic impairment were excluded from participating in clinical studies with sucroferric oxyhydroxide. However, no evidence of hepatic impairment or significant alteration of hepatic enzymes were observed in the clinical studies with sucroferric oxyhydroxide. See further information in section 4.4.</p> <p>Elderly population (≥65 years of age) Velphoro has been administered to over 248 seniors (≥65 years of age) according to the approved dosing regimen. Of the total number of subjects in clinical studies of sucroferric oxyhydroxide, 29.7% were aged 65 years and over, while 8.7% were aged 75 years and over. No special dose and administration guidelines were applied to seniors in these studies and the dosing schedules were not associated with any significant concerns.</p> <p>Method of administration Oral use. Velphoro is a chewable tablet that must be taken with meals. In order to maximise the adsorption of dietary phosphate, the total daily dose should be divided across the meals of the day. Patients are not required to drink more fluid than they normally would and should adhere to their prescribed diets. Tablets must be chewed or crushed; tablets must not be swallowed whole.</p>
--	---

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）及び英国添付文書とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報はない。

<本邦における使用上の注意>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国添付文書	Velphoro is not systemically absorbed following oral administration and maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug.
英国添付文書	There are no available clinical data from the use of sucroferric 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. Velphoro should only be used by pregnant women if clearly needed following careful assessment of benefit/risk.

2) 小児に関する海外の記載

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）及び英国添付文書とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報はない。

<本邦における使用上の注意>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書	The safety and efficacy of Velphoro have not been established in pediatric patients.
英国添付文書	The safety and efficacy of Velphoro in children below the age of 2 years has not been established. No data are available.

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。

掲載根拠：「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するQ&Aについて（その3）」

（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

（社）日本病院薬剤師会「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

<ピートルチュアブル錠>

規格	保存条件	包装形態	保存期間	結果	
				外観	含量
250mg	40℃	褐色、気密容器	3ヵ月	変化なし	変化なし
	D65 ランプ、25℃、成り行き湿度	シャーレ開放	124 万 lx・hr	変化なし	変化なし

注：粉碎して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の粉碎投与は推奨しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「内服薬経管投与ハンドブック（じほう社）」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

①崩壊懸濁試験

<ピートルチュアブル錠>

ピートルチュアブル錠 250mg 又は 500mg それぞれ 1 個をディスペンサーに入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間の自然放置後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転した。5 分間放置し、同様にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転させる操作を繰り返して 10、15 分及び 20 分間（20 分間は 500mg 錠のみ）で、崩壊・懸濁状態を観察した。

1 錠そのままの製剤では、250 mg 錠及び 500 mg 錠は、それぞれ 15 及び 20 分で崩壊・懸濁化した。また、手で 4 分割した製剤では、250mg 錠及び 500mg 錠ともに 10 分で崩壊・懸濁化した（表 1）。

表 1 崩壊・懸濁試験結果

検体		崩壊・懸濁時間		
検体の状態	検体名	10 分	15 分	20 分
1 錠そのまま	250mg 錠	崩壊・懸濁化せず	崩壊・懸濁化した	(実施せず)
	500mg 錠	崩壊・懸濁化せず	崩壊・懸濁化せず	崩壊・懸濁化した
4 分割	250mg 錠	崩壊・懸濁化した	(実施せず)	(実施せず)
	500mg 錠	崩壊・懸濁化した	(実施せず)	(実施せず)

<ピートル顆粒分包>

ピートル顆粒分包 250mg 又は 500mg の各 1 包全量をそれぞれディスペンサーに入れ、

55℃の温湯 20 mL を吸い取り、5 分間の自然放置後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転した。更に 5 分間放置し、同様にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転させる操作を実施し、崩壊・懸濁状態を観察した。

その結果、ピートル顆粒分包 250mg 及び 500mg とともに 10 分で崩壊・懸濁化した。

②通過性試験

＜ピートルチュアブル錠＞

崩壊懸濁試験にて崩壊・懸濁が観察されたことから、この懸濁液を使用して通過性試験を実施した。

懸濁液は最も細い 8Fr. のチューブを通過し、閉塞及び洗浄後の固形分の残留は認められなかった。そのため、それ以上太いチューブの通過性試験は行わなかった。また、懸濁液はアダプター及びマイクロバイシブボタンも閉塞せずに通過し、洗浄後の固形分の残留は認められなかったため、ピートルチュアブル錠 250mg 及び 500mg とともに、通過可能であった。

＜ピートル顆粒分包＞

崩壊懸濁試験にて崩壊・懸濁が観察されたことから、この懸濁液を使用して通過性試験を実施した。

懸濁液は最も細い 8Fr. のチューブを通過し、閉塞及び洗浄後の固形分の残留は認められなかった。そのため、8Fr. 以上太いチューブの通過性試験は行わなかった。また、懸濁液はアダプター及びマイクロバイシブボタンも閉塞せずに通過し、洗浄後の固形分の残留は認められなかったため、ピートル顆粒分包 250mg 及び 500 mg とともに、通過可能であった。

注：懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の懸濁投与は推奨しない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

