

2024年4月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号：87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

高リン血症治療剤
テナパノル塩酸塩錠
フォゼベル錠 5mg
フォゼベル錠 10mg
フォゼベル錠 20mg
フォゼベル錠 30mg
PHOZEVEL® Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	フォゼベル錠 5mg : 1錠中テナパノル 塩酸塩 5.32mg (テナパノルとして 5mg) フォゼベル錠 10mg : 1錠中テナパノル 塩酸塩 10.64mg (テナパノルとして 10mg) フォゼベル錠 20mg : 1錠中テナパノル 塩酸塩 21.28mg (テナパノルとして 20mg) フォゼベル錠 30mg : 1錠中テナパノル 塩酸塩 31.92mg (テナパノルとして 30mg)
一般名	和名：テナパノル塩酸塩 (JAN) 洋名：Tenapanor Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年9月25日 薬価基準収載年月日：2023年11月22日 販売開始年月日：2024年2月20日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2024年2月改訂の電子添文（第2版）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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、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、I F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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じで行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが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を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	15
6. RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 一般名	4	2. 薬理作用	36
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	43
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	44
		4. 吸収	44
		5. 分布	44
		6. 代謝	45
		7. 排泄	47
		8. トランスポーターに関する情報	47
		9. 透析等による除去率	48
		10. 特定の背景を有する患者	48
		11. その他	48
III. 有効成分に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 物理化学的性質	6	1. 警告内容とその理由	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	2. 禁忌内容とその理由	49
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
		4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
		5. 重要な基本的注意とその理由	49
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
		7. 相互作用	52
		8. 副作用	52
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
		10. 過量投与	55
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	8		
2. 製剤の組成	9		
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		
7. 調製法及び溶解後の安定性	12		
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12		
9. 溶出性	12		
10. 容器・包装	13		
11. 別途提供される資材類	13		
12. その他	13		

11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	55
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	56
2. 毒性試験	58
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	64
2. 有効期間	64
3. 包装状態での貯法	64
4. 取扱い上の注意	64
5. 患者向け資材	64
6. 同一成分・同効薬	64
7. 国際誕生年月日	65
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	65
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	65
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	65
11. 再審査期間	65
12. 投薬期間制限に関する情報	65
13. 各種コード	65
14. 保険給付上の注意	66
X I. 文献	
1. 引用文献	67
2. その他の参考文献	69
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	70
2. 海外における臨床支援情報	71
X III. 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	75
2. その他の関連資料	75

略号一覧

略号	略していない用語
DMSO	Dimethylsulfoxide (ジメチルスルホキシド)
hERG	Human ether-a-go-go related gene (ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子)
IBAT	Ileal bile acid transporter (回腸胆汁酸輸送体)
IC ₅₀	50% inhibit concentration (50%阻害濃度)
NaPi2b	Sodium-dependent phosphate co-transporter type 2b (ナトリウム依存性リン酸共輸送体 2b)
PiT	Inorganic phosphate transporter (無機リン酸輸送体)
TGR5	Takeda G-protein-coupled receptor 5 (タケダ G タンパク質共役受容体 5)
NHE3	Na ⁺ /H ⁺ exchanger isoform 3 (ナトリウムイオン/プロトン交換輸送体 3)
CYP	Cytochrome P450 (チトクローム P450)
LOCF	Last observation carried forward
mITT	Modified intent to treat
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures
OATP	Organic anion transporting polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)
PEPT1	Peptide transporter 1 (ペプチドトランスポーター 1)
PTH	Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
P-gp	P-glycoprotein (P-糖タンパク質)
BCRP	Breast cancer resistance protein (乳癌耐性タンパク質)
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter (多剤/毒素排出輸送体)
OAT	Organic anion transporter (有機アニオントランスポーター)
OCT	Organic cation transporter (有機カチオントランスポーター)
HEK293	Human embryonic kidney 293 cells (ヒト胎児由来腎臓 293 細胞)

用語の定義

用語	定義
CHO (細胞)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
M1	テナパノル塩酸塩の代謝物
QRS (間隔)	心電図における Q 波の開始から S 波の終了までの時間
QT (間隔)	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
$\Delta QTcF$	薬剤投与後とベースラインの $QTcF$ の変化量
$\Delta\Delta QTcF$	実薬群の $\Delta QTcF$ をプラセボ群の $\Delta QTcF$ で補正した値
$QTcV$ (間隔)	心拍数で補正した QT 間隔 (Van de Water 補正による QT 間隔)
RR (間隔)	心電図における R 波と次の R 波までの時間
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$Ca \times P$ 積	カルシウム (血清補正) ・リン積
QTc	心拍数による補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔
rasH2 マウス	rasH2-Tg (tg/wt)、ヒト由来 HRAS (c-Ha-ras) 遺伝子導入マウス

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

フォゼベル® (一般名: テナパノル塩酸塩; 以下本剤) は、協和キリン株式会社が米国 Ardelyx 社から導入した、 Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (Na^+/H^+ 交換輸送体 3、以下、NHE3) 阻害薬である。テナパノル塩酸塩は、海外では Ardelyx 社により便秘型過敏性腸症候群 (IBS-C) の治療薬^{※1} 及び透析中の慢性腎臓病患者に対する高リン血症の治療薬^{※2} として開発された。IBS-C の治療薬^{※1} としては、2019 年に米国で、2020 年にカナダで承認され、2021 年にカナダ、2022 年に米国にて発売された。

さらに、リン吸着剤に対して効果不十分又は不耐性の透析中の慢性腎臓病患者に対する高リン血症治療薬^{※2} として、米国 FDA により 2023 年 10 月に承認され、同年 11 月に発売された。

※1 本邦において効能又は効果外

※2 本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる

NHE3 は、主に腸管上皮細胞の頂端膜に発現する Na^+/H^+ 交換輸送体であり、 Na^+ と体液量のバランスの維持において中心的な役割を担っている¹⁾。一方、食事から摂取したリンは、小腸で傍細胞経路 (paracellular pathway) と経細胞経路 (transcellular pathway) を介して吸収されるが、ヒトの生理的な腸管内腔リン濃度において、消化管におけるリン吸収は主に傍細胞経路により行われる^{2~4)}。本剤は、NHE3 を阻害することで消化管からの Na^+ の吸収を低下させ、腸管上皮細胞内の H^+ 濃度を上昇させる。細胞内の pH が低下すると、傍細胞経路からのリンの透過性が低下し、腸管からのリン吸収が低下する。

本剤は、既存薬とは異なる作用機序を介して腸管からのリン吸収を阻害することによる高リン血症治療の実現、及び患者さんの服薬負荷を考慮した治療薬の開発を目指し、2018 年より国内において臨床開発に着手した。

1 日 2 回食直前の投与による血液透析 (HD) 施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相用量設定試験、第 III 相単剤投与試験、リン吸着薬との併用試験、リン吸着薬からの切替え長期投与試験、及び腹膜透析 (PD) 施行中の高リン血症患者を対象とした単剤投与試験等を実施し、2023 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」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

Na^+ : ナトリウムイオン

H^+ : プロトン

2.製品の治療学的特性

1. 腸管からのリン吸収を阻害する、高リン血症治療剤である^{注)}。

- ・ 腸管内で局所的に作用し、腸管上皮細胞の NHE3 を阻害することにより細胞間隙のリン透過性を低下させる。

NHE3 : Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (Na^+/H^+ 交換輸送体 3)

注) 本剤の効能又は効果

(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

2. 1 回 5mg を開始用量とし、1 日 2 回食直前に経口投与する (最高用量は 1 回 30mg) ^{注)}。

- ・ 5mg錠、10mg錠、20mg錠、30mg錠の4規格がある。

注) 本剤の用法及び用量

(「IV.1 剤型」、「V.3 用法及び用量」の項参照)

3.「単剤投与試験」及び「リン吸着薬との併用試験」において有効性が示された。

- ・ 血液透析 (HD) 施行中の高リン血症患者

本剤は単剤投与により、投与開始8週後の血清リン濃度をプラセボと比較して有意に低下させた*。

(「V.5.(4).1)有効性検証試験 ■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験 (試験番号: 7791-004)」の項参照)

リン吸着薬服用中で血清リン濃度管理が不十分な高リン血症患者に対し、本剤はリン吸着薬との併用投与により、投与開始8週後の血清リン濃度をプラセボと比較して有意に低下させた*。

※ 検証的解析結果: ベースラインからの変化量の差、いずれも $p < 0.0001$ (MMRM を用いた t 検定)

(「V.5.(4).1)有効性検証試験 ■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験 (試験番号: 7791-005)」の項参照)

- ・ 腹膜透析 (PD) 施行中の高リン血症患者

本剤単剤投与により、投与開始8週間における血清リン濃度のベースラインからの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、 -1.18mg/dL (-1.54 、 -0.81mg/dL) であった。

(「V.5.(4).1)有効性検証試験 ■第Ⅲ相非盲検単群一般臨床試験 (試験番号: 7791-006)」の項参照)

4. 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。

- ・ **重大な副作用**
重度の下痢 (0.5%)
- ・ **その他の副作用 (5%以上)**
下痢 (61.3%)

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

3.製品の製剤学的特性

特記事項なし

4.適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	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料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(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

提出年月：2023年10月

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】
重度の下痢	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓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

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	市販直後調査による情報提供
特定使用成績調査（血液透析患者の長期使用に関する調査）	
特定使用成績調査（腹膜透析患者の長期使用に関する調査）	
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
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：

フォゼベル[®]錠 5mg
フォゼベル[®]錠 10mg
フォゼベル[®]錠 20mg
フォゼベル[®]錠 30mg

(2) 洋名：

PHOZEVEL[®] Tablets 5mg
PHOZEVEL[®] Tablets 10mg
PHOZEVEL[®] Tablets 20mg
PHOZEVEL[®] Tablets 30mg

(3) 名称の由来：

新規 (novel) 作用機序のリン (phosphate) 吸収阻害薬

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)：

テナパノル塩酸塩 (JAN)

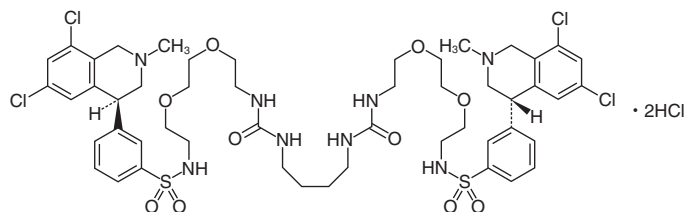
(2) 洋名 (命名法)：

Tenapanor Hydrochloride (JAN)
tenapanor (r-INN)

(3) ステム (stem)：

不明

3. 構造式又は示性式



4.分子式及び分子量

分子式：C₅₀H₆₆Cl₄N₈O₁₀S₂・2HCl

分子量：1217.97

5.化学名（命名法）又は本質

N,N'-(10,17-Dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{3-[(4*S*)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide} dihydrochloride (IUPAC 名)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：KHK7791

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の固体

(2) 溶解性：

メタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい

(3) 吸湿性：

高い吸湿性を示す

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

172°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

酸解離定数 (pKa)	官能基
3.7	第三級アミン
5.9	第三級アミン
9.6	スルホンアミド
10.9	スルホンアミド

(6) 分配係数：

$\log P = 4.1$ （オクタノール/水）

(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⁵⁾

安定性のまとめ

試験	温度	湿度	光	保存形態 ^a	保存期間	結果	試験項目
長期保存試験	25±2°C	60±5% RH	暗所	LDPE袋二重袋+乾燥剤/アルミ袋	3、6、9、12、18、24 箇月	類縁物質が増加傾向であったが、すべての項目で規格内であった。 (継続中)	①外観 ②定量法 ③キラル純度試験 ④類縁物質 ⑤水分 ⑥粒子径 ⑦粉末 X 線回折 ⑧微生物試験
加速試験	40±2°C	75±5% RH	暗所	LDPE袋二重袋+乾燥剤/アルミ袋	3、6 箇月	6 箇月目より類縁物質が規格外となった。その他の項目は規格内であった。	①外観 ②定量法 ③キラル純度試験 ④類縁物質 ⑤水分 ⑥粒子径 ⑦粉末 X 線回折
苛酷試験	光 ^b	-	-	-	-	規格内	①類縁物質

a : LDPE 袋二重袋+乾燥剤/アルミ袋 : ヒートシールされたアルミニウム袋内に、結束した低密度ポリエチレン袋と結束した低密度ポリエチレン袋の間に乾燥剤を同梱した二重包装

b : ICH Q1B に規定された 2 倍の条件下 (400W・h/m² 及び 240 万 lx・h) にて実施

- : 制御せず

3.有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法 : 赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

有効成分の定量法 : 液体クロマトグラフィー












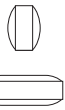

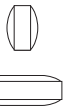

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	フォゼベル錠 5mg	フォゼベル錠 10mg	フォゼベル錠 20mg	フォゼベル錠 30mg
長さ (mm)	5.1 (直径)	8.3 (長径) 4.8 (短径)	10.4 (長径) 6.0 (短径)	11.9 (長径) 6.9 (短径)
厚さ (mm)	2.6	3.4	4.3	4.9
重量 (mg)	51.5	103	206	309
外形				
				
		 	 	 
色調剤皮	ごく薄い黄色 フィルムコーティング錠	黄色 フィルムコーティング錠	黄赤色 フィルムコーティング錠	暗黄赤色 フィルムコーティング錠
識別 コード	KH701 (PTP シートに表示)	KH702 (PTP シートに表示)	KH703 (PTP シートに表示)	KH704 (PTP シートに表示)

(3) 識別コード：

「IV.1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性：

含量均一性試験：日局の判定基準に適合した。

(5) その他：

該当しない

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	フォゼベル錠 5mg	フォゼベル錠 10mg	フォゼベル錠 20mg	フォゼベル錠 30mg
有効成分	1錠中テナパノール塩酸塩 5.32mg (テナパノールとして 5mg)	1錠中テナパノール塩酸塩 10.64mg (テナパノールとして 10mg)	1錠中テナパノール塩酸塩 21.28mg (テナパノールとして 20mg)	1錠中テナパノール塩酸塩 31.92mg (テナパノールとして 30mg)
添加剤	黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル		黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル	黒酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3.添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4.力価

該当しない

5.混入する可能性のある夾雑物

製剤の製造工程及び保存により生成する類縁物質が混入する可能性がある。

6.製剤の各種条件下における安定性⁶⁾

安定性のまとめ

■フォゼベル錠 5mg

試験	温度/湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/ 60% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 箇月	24 箇月まで 規格内（継続中）
加速試験	40°C/ 75% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
苛酷試験	40°C/－	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
	50°C/－	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた

試験		温度/ 湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	湿度	25°C/ 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 箇月	・水分増加が認められ、1 箇月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 箇月	いずれの項目も規格内であったが、水分増加を認めた
	光	25°C/ 60%RH	白色蛍光ランプ 2000 lx + 近紫外蛍光ランプ 5 W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた
				PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a		規格内

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

－：制御せず（成り行き）

a：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）のアルミ袋包装品（乾燥剤入り）

b：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）

■フォゼベル錠 10mg

試験		温度/ 湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/ 60% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 箇月	24 箇月まで 規格内（継続中）
加速試験		40°C/ 75% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
苛酷試験	温度	40°C/－	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
		50°C/－	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
	湿度	25°C/ 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 箇月	・水分増加が認められ、1 箇月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 箇月	いずれの項目も規格内であったが、水分増加を認めた
	光	25°C/ 60%RH	白色蛍光ランプ 2000 lx + 近紫外蛍光ランプ 5 W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
			PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた	

試験		温度/ 湿度	光	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	光	25°C/ 60%RH	白色蛍光ランプ 2000 lx + 近紫外蛍光ランプ 5 W/m ²	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	規格内

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

－：制御せず（成り行き）

a：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）のアルミ袋包装品（乾燥剤入り）

b：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）

■フォゼベル錠 20mg

試験		温度/ 湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/ 60% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 箇月	24 箇月まで 規格内（継続中）
加速試験		40°C/ 75% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 箇月	いずれの項目も規格内であった が、溶出低下を認めた
苛酷試験	温度	40°C/－	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であった が、溶出低下を認めた
		50°C/－	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であった が、溶出低下を認めた
	湿度	25°C/ 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 箇月	・外観不良が認められ、3 箇月で規 格外となった ・水分増加が認められ、1 箇月で規 格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 箇月	いずれの項目も規格内であった が、水分増加を認めた
	光	25°C/ 60%RH	白色蛍光ランプ 2000 lx + 近紫外蛍光ランプ 5 W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外とな った ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外とな った ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であった が、類縁物質の増加を認めた
				PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a		規格内

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

－：制御せず（成り行き）

a：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）のアルミ袋包装品（乾燥剤入り）

b：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）

■フォゼベル錠 30mg

試験		温度/ 湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/ 60% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12、18、24 箇月	24 箇月まで 規格内（継続中）

試験	温度/ 湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
中間的試験	30°C/ 75% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	3、6、9、12 箇月	規格内	
加速試験	40°C/ 75% RH	暗所	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a	1、3、6 箇月	・溶出低下が認められ、6 箇月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった	
苛酷試験	温度	40°C/ -	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
		50°C/ -	暗所	PTP ^b	1 箇月	いずれの項目も規格内であったが、溶出低下を認めた
	湿度	25°C/ 75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、3 箇月	・水分増加が認められ、1 箇月で規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b	3 箇月	いずれの項目も規格内であったが、水分増加を認めた
	光	25°C/ 60%RH	白色蛍光ランプ 2000 lx + 近紫外蛍光ランプ 5 W/m ²	シャーレ (曝光)	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				シャーレ (遮光)		・水分増加が認められ規格外となった ・その他の項目は規格内であった
				PTP ^b (曝光)		いずれの項目も規格内であったが、類縁物質の増加を認めた
				PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) ^a		規格内

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験類縁物質、水分、溶出性、含量等

－：制御せず（成り行き）

a：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）のアルミ袋包装品（乾燥剤入り）

b：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）

7.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9.溶出性

試験法：フォゼベル錠 5mg：回転バスケット法

フォゼベル錠 10mg、20mg、30mg：パドル法

測定法：液体クロマトグラフィー

結果：規格に適合した

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：

フォゼベル錠 5mg : [PTP、乾燥剤入り] 100錠 (10錠×10)

フォゼベル錠 10mg : [PTP、乾燥剤入り] 100錠 (10錠×10)

フォゼベル錠 20mg : [PTP、乾燥剤入り] 100錠 (10錠×10)

フォゼベル錠 30mg : [PTP、乾燥剤入り] 100錠 (10錠×10)

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

[PTP、乾燥剤入り] 表面：ポリプロピレンフィルム、裏面：アルミニウム箔、ピロー袋：アルミニウム袋

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

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. 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〕

透析療法を必要とする慢性腎臓病患者では、リンの排泄機能が失われていることから、生体内に取り込まれるリンの吸収を抑制することが必要である。薬物療法や透析によるリンの除去量には限界があるので、食事によるリンの摂取制限を考慮する必要があるため、本効能又は効果に関連する注意を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕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回30mgとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した。（「V.5.(4) 検証的試験」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を確認することが望ましい。
- 7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。
- 7.4 血液透析中に排便を催すことが懸念される患者には、透析直前での投与を控え、朝夕以外の食直前に投与してもよい。

〔解説〕

- 7.1 第 II 相臨床試験（7791-001 試験）の 5mg 群と 10mg 群で、血清リン濃度は投与開始 1 週間以降同程度で推移したこと、用量調整に必要な血清リン濃度の結果が得られるのは投与開始又は用量調整後 2 週間かかること、また、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ことから、設定した。
- 7.2 第 III 相臨床試験 4 試験（7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）における投与量は、投与開始後、1 回投与量を 5、10、20、30mg で 1 段階ずつ増減することとし、増量する際には現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した血清リン濃度が 6.1mg/dL 以上となった場合、又はその血清リン濃度が 6.0mg/dL 以下であっても治験責任医師等が 4.5mg/dL を目安に増量可能と判断した場合、あるいは血清リン濃度が 6.0mg/dL 以下であっても、ベースライン値以上である場合、又はベースライン値より低いのが 3.5mg/dL 以上で、治験責任医師等が増量が適切と判断した場合は増量可能と規定していた。増量効果を確認するために用量調整の間隔は 1 週間以上と設定した。
- 7.3 第 III 相臨床試験 4 試験（7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）における用量調整基準では、休薬後の再開時の投与量は、休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量と規定していたため、設定した。
- 7.4 本剤服用後の下痢により透析離脱が発生する可能性を考慮し、設定した。国内臨床試験では「被験者が透析中に排便を催すことが懸念される場合は、透析直前の投与を控え、昼食等、他の食事の食直前に投与することを許容する。」と規定し、臨床試験を実施した。

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

試験番号 種類	実施 地域	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	症例数	試験概要
D5611C00005 第 I 相 (評価)	海外	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 単回/反復投与	健康成人 (日本人及び白人)	コホート 1： 日本人 8 例 本剤群：6 例 プラセボ群：2 例 コホート 2～5： 日本人 15 例 本剤群：12 例 プラセボ群：3 例 コホート 6： 白人 15 例 本剤群：12 例 プラセボ群：3 例	健康成人を対象とした、 単回又は反復投与時の安全 性、忍容性、薬物動態 及び薬力学の検討
RDX5791-10 2 第 I 相 (評価)	海外	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 反復投与 Psyllium 併用	健康成人	各コホート 本剤群：12 例 プラセボ群：3 例	健康成人を対象とした、 反復投与時の安全性、忍 容性及び薬力学の検討
D5611C00007 第 I 相 (評価)	海外	非盲検 単回投与	健康成人	8 例	健康成人を対象とした、 単回投与時の吸収、分 布、代謝、排泄、安全性 及び忍容性の検討
TEN-01-107 第 I 相 (評価)	海外	非盲検 単回投与	肝障害患者又は 健康成人	正常な肝機能の患者：10 例 中等度の肝機能障害を有する 患者：10 例	肝障害患者又は正常肝機 能患者を対象とした、単 回投与時の薬物動態、安 全性及び忍容性の検討

試験番号 種類	実施 地域	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	症例数	試験概要
D5613C00003 第I相 (評価)	海外	非盲検 投与順序固定	健康成人	28例	健康成人を対象とした、 反復投与時の薬力学、忍 容性の検討及びミダゾラ ムの薬物動態に及ぼす影 響の検討
D5613C00004 第I相 (評価)	海外	非盲検 ランダム化 2群2期クロスオー バー	健康成人	28例	健康成人を対象とした、 反復投与が経口セファド ロキシルの薬物動態に及 ぼす影響の検討、薬力学 及び安全性の検討
TEN-01-103 第I相 (評価)	海外	非盲検 投与順序固定	健康成人	28例	健康成人を対象とした、 反復投与がセファドロキ シル及びミダゾラムの薬 物動態に及ぼす影響の検 討、薬力学及び安全性の 検討
TEN-02-108 第I相 (評価)	海外	非盲検 クロスオーバー 投与順序固定	健康成人	コホート1(エナラプリル及び ジゴキシン投与):25例 コホート2(ワルファリン投 与):14例	健康成人を対象とした、 反復投与がエナラプリ ル、ジゴキシン及びワル ファリンの薬物動態に及 ぼす薬物間相互作用、安 全性及び忍容性の検討
TEN-01-104 第I相 (評価)	海外	非盲検 投与順序固定	健康成人	14例	健康成人を対象とした、 薬物動態に及ぼすサイト コナゾール反復投与の 影響
D5611C00003 第I相 (評価)	海外	PartA(食事の影響) : 非盲検 ランダム化 3群3期クロスオ ーバー PartB(胃内pHの 影響) : 非盲検 ランダム化 2群2期クロスオ ーバー テナパノル遊離塩 基投与 ^(注)	健康成人	PartA(食事の影響):19例 PartB(胃内pHの影響):17例	健康成人を対象とした、 薬力学に及ぼす食事及び 胃内pHの影響並びに安 全性の検討
D5611C00006 第I相 (評価)	海外	非盲検 ランダム化 2群2期クロスオ ーバー	健康成人	16例	健康成人を対象とした、 薬力学に及ぼすセベラマ ー炭酸塩(Renvela®)の 影響及び安全性の検討
7791-001 第II相 (評価)	国内	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	血液透析施行中 の高リン血症 患者	本剤群:166例 5mg群:42例 10mg群:41例 30mg群:42例 30mg漸減群:41例 プラセボ群:41例	血液透析施行中の高リン 血症患者を対象とした、 有効性、臨床推奨用量、 安全性及び薬物動態の 検討
7791-002 第II相 (評価)	国内	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中 の高リン血症 患者	本剤群:23例(漸減投与) プラセボ群:24例	血液透析施行中の高リン 血症患者を対象とした、 テナパノルとリン吸着薬 併用投与時の有効性及び 安全性の検討
7791-004 第III相 (評価)	国内	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中 の高リン血症 患者	本剤群:82例 プラセボ群:82例	血液透析施行中の高リン 血症患者を対象とした、 有効性及び安全性の検討
7791-005 第III相 (評価)	国内	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中 の高リン血症 患者	本剤群:84例 プラセボ群:85例	既存のリン吸着薬でコン トロール不良な血液透析 施行中の高リン血症患者 を対象とした、有効性及 び安全性の検討

試験番号 種類	実施 地域	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	症例数	試験概要
TEN-02-201 第Ⅲ相 (参考)	海外	二重盲検 ランダム化投与及び プラセボ対照ランダム化 休薬	血液透析施行中の高リン血症患者	本剤群：218例 3mg群：74例 10mg群：73例 漸減群：71例 プラセボ群：82例	血液透析施行中の末期腎障害患者の高リン血症治療を目的とした、有効性、安全性及び忍容性を検討
TEN-02-202 第Ⅲ相 (参考)	海外	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	本剤群：117例 プラセボ群：119例	高リン血症を有する末期腎不全患者を対象とした、リン吸着薬との併用療法としての有効性及び安全性の検討
TEN-02-301 第Ⅲ相 (参考)	海外	非盲検 プラセボ対照ランダム化 休薬 非盲検長期投与	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	本剤群：419例 炭酸セベラマー投与群：137例	血液透析及び腹膜透析施行中の末期腎不全患者を対象とした、高リン血症治療としての安全性及び有効性の検討
7791-003 第Ⅱ相 (評価)	国内	非盲検 単群 リン吸着薬切替え	血液透析施行中の高リン血症患者	67例(漸減投与)	血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした、リン吸着薬からの切替え時のリン吸着薬減量に対する影響及び安全性の検討
7791-006 第Ⅲ相 (評価)	国内	非盲検 単群	腹膜透析施行中の高リン血症患者	54例	腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした、有効性及び安全性の検討
7791-007 第Ⅲ相 (評価)	国内	非盲検 単群 リン吸着薬切替え 長期投与	血液透析施行中の高リン血症患者	212例	血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした、リン吸着薬から切り替えながら長期投与した時の安全性及び有効性の検討

注) 本剤の有効成分はテナパノル塩酸塩である。

(2) 臨床薬理試験：

1) 第Ⅰ相試験(単回及び反復投与試験)(日本人及び外国人)(試験番号：D5611C00005)^{7,8)}

日本人及び白人健康成人を対象として、日本人患者に本剤又はプラセボを絶食下单回投与 [本剤 168 mg^{注)} (テナパノル塩酸塩として 180 mg) を 6 例、又はプラセボを 2 例] 又は本剤又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与 [本剤 14、28、56^{注)}、84^{注)} mg (テナパノル塩酸塩として、それぞれ 15、30、60 及び 90 mg) を 12 例、又はプラセボを 3 例] したときの薬力学を検討した。

その結果、いずれの投与量でも忍容性が良好であった。日本人患者に本剤を 14～84 mg 1 日 2 回投与したとき、プラセボ投与患者と比較して、便中のナトリウム及びリンの排泄量が増加し、あわせて尿中のナトリウム及びリンの排泄量が低下した。また、排便回数、便重量、便の性状の指標である BSFS (Bristol Stool Form Scale：ブリストル便性状スケール) はプラセボ群と比較して増加した。いずれの薬力学的評価指標でも、明らかな用量反応性は認められなかった。

注) 本剤の承認用量は 1 回 5～30 mg である。

2) 第Ⅰ相試験(食事の影響及び胃内 pH の影響試験)(外国人)(試験番号：D5611C00003)^{9,10)}

Part A：食事の影響

健康成人 18 例を対象として、本剤 14 mg (テナパノル塩酸塩として 15 mg) を 1 日 2 回食直前(朝食及び夕食の開始から 5～10 分前)、食後(朝食及び夕食の開始から 30 分後)又は空腹時(朝食の 1 時間前、夕食の開始から 3 時間後/次の食事

(夜食) 摂取の 1 時間前) に反復投与したときの薬力学に及ぼす食事の影響を検討した。

その結果、糞便中ナトリウム排泄量は、本剤の食後投与又は空腹時投与と比較して、食直前投与で有意に高値であった。糞便中リン排泄量は本剤の空腹時投与と比較して、食直前投与で有意に高値であった。排便回数に及ぼす本剤の影響はいずれの用法でも同様であった。便の性状に及ぼす本剤の影響は、食直前投与及び食後投与で BSFS スコアの上昇が認められた一方、空腹時投与では BSFS スコアの上昇は認められなかった。便重量への本剤の影響は、食直前投与及び食後投与であきらかな便重量の増加が認められた。尿中ナトリウム及びリン排泄量は、空腹時投与と比較して食直前及び食後投与で低い傾向が認められた。本剤の薬力学的作用(消化管でのナトリウム及びリン吸収阻害作用)は食直前投与で最も高かった。

Part B : 胃内 pH の影響

健康成人 17 例を対象として、テナパノル遊離塩基^{注)} 56 mg を 1 日 2 回経口投与(朝食及び夕食の開始から 5~10 分前)又はオメプラゾール (20 mg) を 1 日 2 回前投与(朝食及び夕食 5~10 分前又はテナパノル投与 1 時間前)したときの薬力学に及ぼす胃内 pH の影響を検討した。

その結果、糞便中ナトリウム排泄量は、オメプラゾール非併用時と比較して、オメプラゾール併用時のほうが有意に低かった。尿中ナトリウム排泄量は、オメプラゾール非併用時と比較して、オメプラゾール併用時のほうが有意に高かった。オメプラゾール併用で薬力学的作用(消化管でのナトリウム吸収阻害作用)が減弱することが示唆された。一方で、糞便中及び尿中リン排泄量については両用法で有意な差は認められなかった。本剤投与が排便回数、便重量及び便の性状に及ぼす影響は、オメプラゾール併用の有無にかかわらず両用法で同様であった。

食事の有無 (Part A) やオメプラゾール併用 (Part B) の有無による、安全性及び忍容性の懸念は見出されなかった。

注) 本剤の有効成分はテナパノル塩酸塩である。

3) 第 I 相試験 (QT/QTc 評価、日本人及び外国人) (試験番号 : D5611C00005) ⁸⁾

日本人及び白人健康成人を対象として、日本人被験者に本剤又はプラセボを絶食単回投与 [本剤 168 mg^{注)} (テナパノル塩酸塩として 180 mg) を 6 例、又はプラセボを 2 例] 又は本剤又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与 [本剤 14、28、56^{注)}、84^{注)} mg (テナパノル塩酸塩として、それぞれ 15、30、60 及び 90 mg) を 12 例、又はプラセボを 3 例]、白人被験者に本剤又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与 [本剤 84 mg (テナパノル塩酸塩として 90 mg) を 12 例、又はプラセボを 3 例] したときの QT 間隔延長に対する影響を検討した。

日本人に本剤を 168 mg 単回投与又は 14~84 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の幾何平均値及び 90%信頼区間の上限值は、全評価期間を通して、いずれも ICH E14 が示す基準値レベル (それぞれ 5 msec 及び 10 msec) を下回っていた。線形混合効果モデルを用いて、血漿中 M1 濃度と QT 間隔の関係 (Concentration-QT) を解析した。血漿中 M1 濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は正の関係を示し、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 推定値の 90%信頼区間の上限值が 10 msec を示す血漿中 M1 濃度は 57~69 ng/mL と算出され

た。この濃度域は、本剤を 84 mg 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} （日本人：51.4 ng/mL、白人：49.7 ng/mL）を上回っていた。したがって、臨床用量（5～30 mg）の本剤を 1 日 2 回反復投与したとき、QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

注）本剤の承認用量は 1 回 5～30 mg である。

(3) 用量反応探索試験：

■ 第Ⅱ相用量設定試験（試験番号：7791-001）¹¹⁾

試験デザイン

ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定

対象

血液透析施行中の高リン血症患者

主な登録基準

- ・ 20 歳以上 80 歳未満で、週 3 回 12 週間以上、一定の透析条件で血液透析を受けている高リン血症患者
- ・ リン吸着薬休薬前の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下の患者
- ・ リン吸着薬休薬後の血清リン濃度が 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満かつ休薬前から 1.0 mg/dL 以上増加した患者

主な除外基準

- ・ intact PTH が 600 pg/mL を超える患者
- ・ 炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往がある患者
- ・ 本登録前 1 週間以内に下痢（2 日間以上 BSFS が 6 以上かつ排便 3 回以上）を有する患者

試験方法

・ 1st Washout 期

高リン血症の治療を中止した。1st Washout 期は最大 3 週間とした。

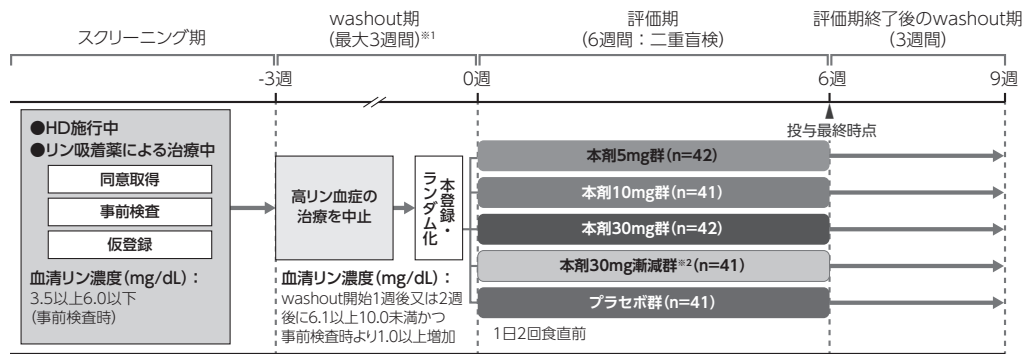
・ 評価期

患者を各投与群（5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群、プラセボ群）に 1：1：1：1：1 の比でランダム割付けし、二重盲検下で本剤を 1 日 2 回食直前に投与した。

本剤の投与量は、本剤との因果関係があると判断された消化器症状が認められた場合は、治験責任医師等の判断により 1 段階ずつ減量判断を行った（減量幅：30→20→10→5 mg）。

・ 2nd Washout 期

6 週間の評価期終了後、3 週間休薬し、週 1 回規定の検査を受けた。



n : 安全性解析対象集団

※1 washout 開始 1 週間又は 2 週間後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

※2 30mg 漸減群では、治験薬との因果関係のある消化器症状が発現した場合は、治験責任医師等の判断により 1 段階ずつ減量した (減量幅: 30→20→10→5mg)。

主要評価項目

- ・ 投与開始 6 週間後の血清リン濃度の投与開始前値に対する変化量

主な副次評価項目

- ・ 本剤投与後の血清リン濃度に関する以下の項目
 - 血清リン濃度の投与開始前値に対する変化量
 - 血清リン濃度の推移
 - 血清リン濃度の目標値 (血清リン濃度: 6.0 mg/dL 以下) の達成有無
 - 血清リン濃度の目標値 (血清リン濃度: 6.0 mg/dL 以下) の達成時期

症例数 (有効性の解析対象集団 (mITT)、括弧内は安全性解析対象集団)

本剤群: 166 (166) 例、プラセボ群: 41 (41) 例

結果

●主要評価項目

- ・ 投与開始 6 週間後の血清リン濃度の本剤投与開始前値に対する変化量

投与開始 6 週間後 (LOCF) での、血清リン濃度の投与開始前値に対する変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群、本剤 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ、0.64±1.55 mg/dL、-0.93±1.74 mg/dL、-1.36±1.52 mg/dL、-1.92±1.17 mg/dL、-1.99±1.12 mg/dL であった。

投与開始 6 週間後 (LOCF) での、各本剤固定用量群とプラセボ群との血清リン濃度の変化量の差 (95%信頼区間) は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群の順に、それぞれ -1.57 mg/dL (-2.29, -0.85 mg/dL)、-2.00 mg/dL (-2.67, -1.33 mg/dL)、-2.56 mg/dL (-3.16, -1.96 mg/dL) であった。血清リン濃度は、本剤の用量の増加に伴って単調に低下し、その低下量はプラセボ群との比較で最低用量の 5 mg 群から有意に大きいことが示された (いずれの群も $p < 0.001$: Williams 多重比較検定)。また、血清リン濃度は、本剤の用量の増加に伴って低下した。

投与開始 6 週間後 (LOCF) での、本剤 30 mg 漸減群とプラセボ群との血清リン濃度の変化量の差 (95%信頼区間) は、-2.62 mg/dL (-3.22, -2.03 mg/dL) であった。本剤 30 mg 漸減群でもプラセボ群に比べて有意な血清リン濃度の低下が示された ($p < 0.001$: t 検定)。

●副次評価項目

- ・ 血清リン濃度の投与開始前値に対する変化量

プラセボ群では、評価期の投与開始 0 (3 日) ~6 週後及び 2nd Washout 期の 7~9 週後で、それぞれ-0.42~0.35 mg/dL 及び-0.29~0.06 mg/dL の範囲で推移した。本剤投与群では、5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、評価期の投与開始 0~6 週後で-1.33~-0.87 mg/dL、-1.96~-1.35 mg/dL、-2.07~-1.50 mg/dL、-2.14~-1.30 mg/dL の範囲で推移し、いずれの群でもプラセボ群よりも低下量が大きかった。

2nd Washout 期の 7~9 週後では、それぞれ-0.12~0.39 mg/dL、-0.45~-0.31 mg/dL、0.02~0.20 mg/dL、-0.26~0.17 mg/dL の範囲で推移し、いずれの群でもプラセボ群と同程度であった。

・ 血清リン濃度の推移

1st Washout 期でリン吸着薬を休薬した結果、血清リン濃度は事前検査値から上昇した。本剤投与群では、本剤の投与開始 1 週後まで血清リン濃度が低下し、その後は 1 週後と同程度の値で 6 週後まで推移した。一方、プラセボ群では本剤投与前値と同程度の濃度で推移した。

2nd Washout 期では、本剤投与群の血清リン濃度は 6 週後の値に比べて上昇し、7 週後以降の血清リン濃度はプラセボ群と同程度であった。

・ 血清リン濃度の目標値 (6.0 mg/dL 以下) 達成の有無及び達成時期

投与開始 6 週後 (LOCF) で血清リン濃度が目標値の 6.0 mg/dL 以下を達成した患者はプラセボ群、本剤 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 5 例 (12.2%)、17 例 (40.5%)、18 例 (43.9%)、28 例 (66.7%)、29 例 (70.7%) であった。プラセボ群に比べて本剤投与群では目標値を達成した患者の割合が高く、用量の増加に応じて割合が高くなる傾向が認められた。

一度でも血清リン濃度の目標値 6.0 mg/dL 以下を達成した患者は、それぞれ 17 例、35 例、29 例、36 例、36 例で、初めて目標値 6.0 mg/dL 以下を達成した時期 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 19.9±19.8 日、11.9±13.1 日、11.3±11.0 日、11.3±13.0 日、6.3±5.5 日であった。

プラセボ群に比べて本剤投与群では、初めて目標値を達成した時期が短縮した。

● **安全性**

副作用は、プラセボ群、本剤 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の順に、それぞれ 41 例中 7 例 (17.1%)、42 例中 22 例 (52.4%)、41 例中 28 例 (68.3%)、42 例中 32 例 (76.2%)、41 例中 28 例 (68.3%) で発現した。いずれの群でも最も多かった副作用は「下痢」であり、それぞれ、4 例 (9.8%)、21 例 (50.0%)、27 例 (65.9%)、32 例 (76.2%)、27 例 (65.9%) であった。その他に、複数例で発現した副作用はなかった。

その他の重篤な副作用は本剤 10 mg 群の 1 例に発現した「憩室炎」であった。

なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験(試験番号:7791-004)¹²⁾

試験デザイン

プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験

対象

血液透析施行中の高リン血症患者

主な登録基準

- ・20歳以上で、一定の条件で週3回の血液透析を12週間以上受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者
- ・リン吸着薬休薬前の血清リン濃度が3.5 mg/dL以上6.0 mg/dL以下の患者
- ・リン吸着薬休薬後の血清リン濃度が6.1 mg/dL以上10.0 mg/dL未満かつ休薬前に比べて血清リン濃度が1.0 mg/dL以上増加した患者

主な除外基準

- ・intact PTHが600 pg/mLを超える患者
- ・炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者
- ・本登録前1週間以内にBSFSが6以上の下痢又は軟便を3回以上記録した日が2日間以上認められた患者

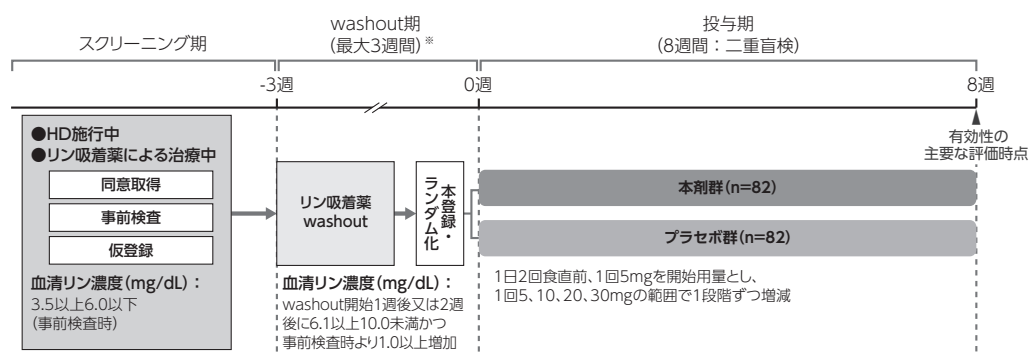
試験方法

・Washout 期

高リン血症治療薬の投与を休止した。Washout 期は最長3週間とした。

・投与期

患者を本剤群又はプラセボ群に1:1の比でランダムに割り付けし、二重盲検下で本剤又はプラセボを1日2回食直前に8週間投与した。本剤は1回5mgを開始用量として、用量調整基準に基づいて、1回5、10、20、30mgの範囲で用量を調整し、用量調整は1段階ずつ実施した。



n: 安全性解析対象集団

※ washout 開始1週後又は2週後の血清リン濃度が基準を満たさずなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

主要評価項目

- ・投与開始8週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量

主な副次評価項目

- ・血清リン濃度のベースラインからの変化量

・血清リン濃度の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下) の達成及び達成時期

・Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量

症例数 (有効性の解析対象集団 (mITT)、括弧内は安全性解析対象集団)

本剤群 : 81 (82) 例、プラセボ群 : 76 (82) 例

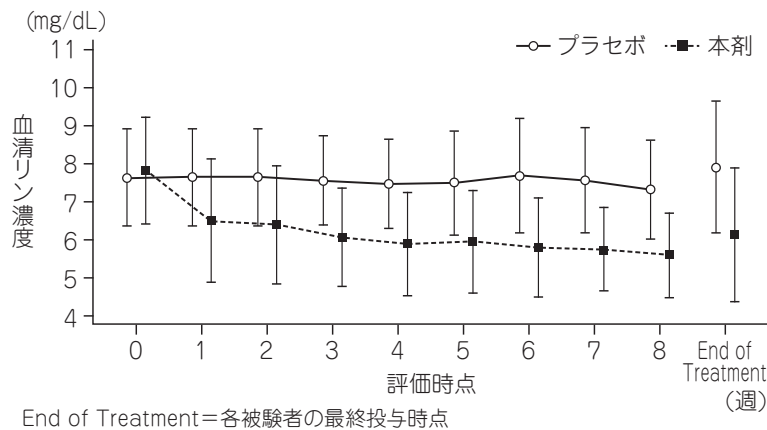
結果

●主要評価項目

・投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量

投与開始 8 週後での血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、プラセボ群では 0.05 mg/dL (-0.25, 0.36 mg/dL) であり、本剤群では -1.89 mg/dL (-2.19, -1.60 mg/dL) であった。プラセボ群と本剤群との変化量の差 (本剤群-プラセボ群) は、-1.95 mg/dL (-2.37, -1.53 mg/dL) であり、本剤群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した ($p < 0.0001$: ベースライン値を共変量とした MMRM)。

血清リン濃度の推移 (平均値±標準偏差)



●副次評価項目

・血清リン濃度のベースラインからの変化量

血清リン濃度 (平均値±標準偏差) のベースライン値は、プラセボ群で 7.64 ± 1.272 mg/dL 及び本剤群で 7.83 ± 1.422 mg/dL であった。投与開始後、プラセボ群の血清リン濃度はベースライン付近で推移し、ベースラインからの変化量の平均値は 1~8 週後の期間で、 $-0.11 \sim 0.20$ mg/dL の範囲であった。一方、本剤群での血清リン濃度は、1 週後時点でベースラインから低下し、その後、投与期間中も低下傾向を維持した。血清リン濃度のベースラインからの変化量は、1 週後で -1.33 ± 1.107 mg/dL、4 週後で -1.67 ± 1.306 mg/dL、8 週後で -1.99 ± 1.308 mg/dL であった。また、血清リン濃度のベースラインからの変化量の群間差 (本剤群-プラセボ群 : 平均値の差 (95%信頼区間)) は、1 週後で -1.37 mg/dL ($-1.69, -1.05$ mg/dL)、4 週後で -1.64 mg/dL ($-2.08, -1.20$ mg/dL)、8 週後で -1.88 mg/dL ($-2.35, -1.41$ mg/dL) であった。

・血清リン濃度の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下) 達成の有無及び達成時期

1～8 週後までの間に血清リン濃度の管理目標値を達成した患者の割合は、いずれの時点でも、プラセボ群に比べて本剤群で高かった。プラセボ群では 5.3%～16.4%の範囲であったが、本剤群では 50.0%～69.2%であった。8 週後時点で血清リン濃度の管理目標値を達成した患者の割合は、プラセボ群で 13.8% (58 例中 8 例) 及び本剤群で 69.2% (65 例中 45 例) であり、その差 (95%信頼区間) は 55.44% (41.13%,69.74%) であった。各患者の最終評価時点で、血清リン濃度の管理目標値を達成した患者の割合は、プラセボ群では 11.8% (76 例中 9 例)、本剤群では 60.5% (81 例中 49 例) であった。

一度でも血清リン濃度の管理目標値を達成した患者は、プラセボ群では 20 例、本剤群では 65 例であった。最初に血清リン濃度の管理目標値を達成するまでの期間 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群では 26.9±14.91 日、本剤群では 14.0±11.66 日であった。プラセボ群に比べて本剤群では短期間で血清リン濃度の管理目標値を達成した。

・ 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量

補正 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) のベースライン値は、プラセボ群で 8.86±0.616 mg/dL 及び本剤群で 8.73±0.620 mg/dL であった。投与開始後、いずれの群でも補正 Ca 濃度はわずかに上昇した。1～8 週後の間で、ベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群が 0.01～0.13 mg/dL の範囲、本剤群が 0.13～0.24 mg/dL の範囲で推移した。補正 Ca 濃度は両群ともに 1 週後でわずかに上昇し、その後はほぼ一定の変化量で推移した。また、プラセボ群と本剤群のベースラインからの変化量は同程度であった。

Ca×P 積のベースライン値は、プラセボ群で 67.734±12.4582(mg/dL)² 及び本剤群で 68.397±13.4047(mg/dL)² であった。本剤投与開始後、プラセボ群の Ca×P 積はベースラインからの明らかな変動はなく、1～8 週後の間で、ベースラインからの変化量の平均値は-0.966～1.861(mg/dL)² の範囲で推移した。一方、本剤群では Ca×P 積はベースラインに比べて低下した。ベースラインからの変化量は 1 週後では-10.074±9.5352(mg/dL)² であった。その後、Ca×P 積は徐々に低下し、8 週後のベースラインからの変化量は-16.061±11.0798(mg/dL)² であった。本剤群の Ca×P 積は 1～8 週後の期間をとおして、プラセボ群よりも低値で推移した。

● **安全性**

副作用は、プラセボ群で 82 例中 13 例 (15.9%) に、本剤群で 82 例中 62 例 (75.6%) に発現した。事象別に最も発現患者が多かったのは、プラセボ群では 82 例中 8 例 (9.8%) に発現した「下痢」であり、次いで 82 例中 4 例 (4.9%) に発現した「軟便」であった。一方、本剤群で最も発現患者が多かったのは、82 例中 58 例 (70.7%) に発現した「下痢」であり、次いで 82 例中 4 例 (4.9%) に発現した「軟便」であった。プラセボ群で本剤群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用はなかった。一方、本剤群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった副作用は「下痢」(プラセボ群 9.8%、本剤群 70.7%) であった。なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

■第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験（試験番号：7791-005）¹³⁾

試験デザイン

プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験

対象

血液透析施行中のリン吸着薬を服用している高リン血症患者

主な登録基準

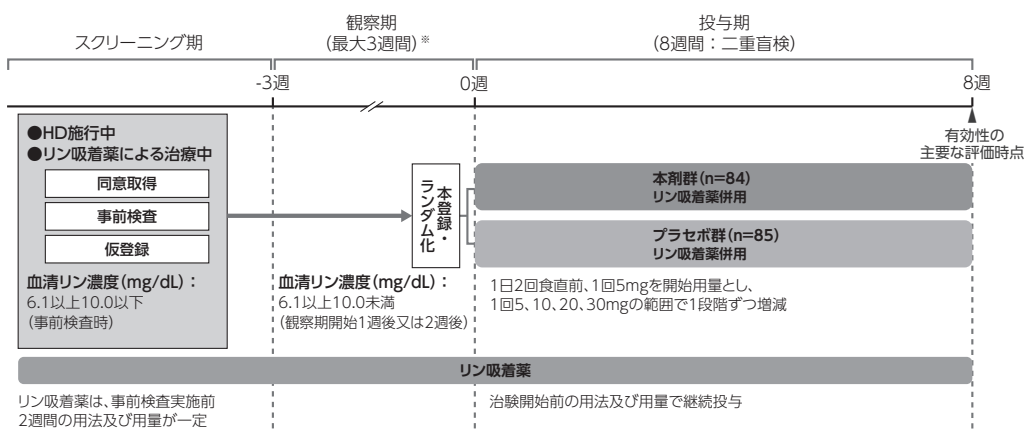
- ・20歳以上の、一定の条件で週3回の血液透析を12週間以上受けている安定期の慢性腎不全患者
- ・事前検査2週間前から本登録まで一定の用法・用量でリン吸着薬を服用し、事前検査時及び観察期開始1週間後又は2週間後の血清リン濃度が6.1 mg/dL以上10.0 mg/dL未満の患者

主な除外基準

- ・intact PTHが600 pg/mLを超える患者
- ・炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴のある患者
- ・本登録前1週間以内に下痢又は軟便（BSFSが6以上の下痢又は軟便を3回以上記録した日が1週間のうち2日間以上）が認められた患者

試験方法

患者を本剤群又はプラセボ群に1：1の比でランダムに割り付けし、二重盲検下で本剤又はプラセボを1日2回食直前に8週間投与した。本剤は1回5mgを開始用量として、用量調整基準に基づいて、1回5、10、20、30mgの範囲で用量を調整し、用量調整は1段階ずつ実施した。リン吸着薬は原則として治験前の用法・用量のまま継続投与した。



n：安全性解析対象集団

※ 観察期開始1週間後又は2週間後の血清リン濃度が基準を満たすなど、登録基準を満たした場合は本登録した。

主要評価項目

- ・投与開始8週間後の血清リン濃度のベースラインからの変化量

主な副次評価項目

- ・血清リン濃度のベースラインからの変化量
- ・血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL以上6.0 mg/dL以下）の達成及び達成時期

・ Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量
 症例数（有効性の解析対象集団（mITT）、括弧内は安全性解析対象集団）

本剤群：81（84）例、プラセボ群：83（85）例

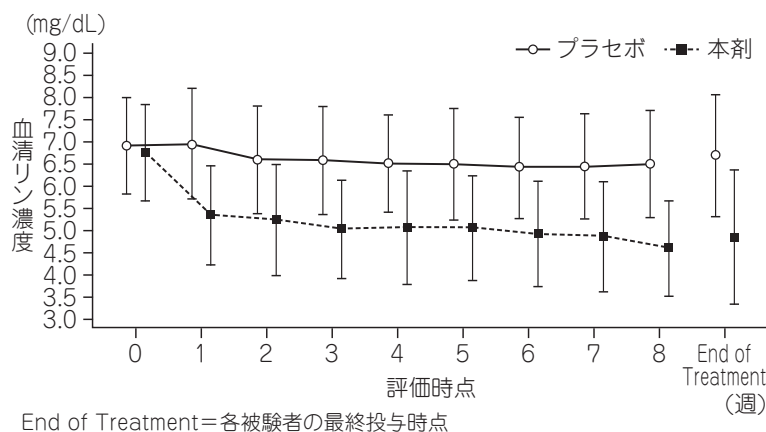
結果

●主要評価項目

・投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量

投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群が -0.24 mg/dL（ $-0.52, 0.04$ mg/dL）、本剤群が -2.00 mg/dL（ $-2.28, -1.72$ mg/dL）であった。血清リン濃度の変化量の投与群間の差（本剤群-プラセボ群）の最小二乗平均値は -1.76 mg/dL（ $-2.16, -1.37$ mg/dL）であり、本剤群ではプラセボ群と比べて有意に、血清リン濃度がベースラインから低下した（ $p<0.0001$ ：ベースライン値を共変量とした MMRM）。

血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差）



●副次評価項目

・血清リン濃度のベースラインからの変化量

本剤群の血清リン濃度は、投与開始 1 週後に大きくベースラインから低下し、その後も 8 週後まで徐々に低下した。本剤群の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、1 週後では 5.36 ± 1.115 mg/dL、8 週後では 4.62 ± 1.067 mg/dL、血清リン濃度のベースラインからの変化量は、1 週後では -1.40 ± 1.050 mg/dL、8 週後では -2.03 ± 1.418 mg/dL であった。

・血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）達成の有無及び達成時期

血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下（以下、管理目標値）を達成した患者の割合は、いずれの時点でも本剤群がプラセボ群より高く、また本剤群はプラセボ群より早く管理目標値に到達した。投与開始 1～8 週後に管理目標値を達成した患者の割合は、プラセボ群が 22.9%～41.9%、本剤群が 72.6%～80.2%の範囲であった。8 週後に管理目標値を達成した患者は、プラセボ群が 74 例中 24 例（32.4%）、本剤群が 73 例中 53 例（72.6%）であった。

一度でも管理目標値を達成した患者は、プラセボ群が 59 例、本剤群が 79 例であった。初めて管理目標値を達成するまでの期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 21.1±12.90 日、本剤群が 10.7±8.19 日であった。

・ Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量

ベースラインの補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が 9.22±0.703 mg/dL、本剤群が 9.03±0.665 mg/dL であった。本剤投与開始後、プラセボ群の補正 Ca 濃度は 8 週後までベースライン値と同程度であった。本剤群の補正 Ca 濃度は、1 週後にベースラインからわずかに上昇したもののプラセボ群との大きな差はなく、その後は 1 週後の値と同程度であった。本剤群の補正 Ca 濃度は、1 週後では 9.19±0.658 mg/dL、8 週後では 9.19±0.683 mg/dL、補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、1 週後では 0.16±0.319 mg/dL、8 週後では 0.16±0.431 mg/dL であった。

ベースラインの Ca×P 積は、プラセボ群が 63.803±10.7770(mg/dL)²、本剤群が 61.089±11.1951(mg/dL)² であった。本剤投与開始後、プラセボ群の Ca×P 積は、2 週後にベースラインからわずかに低下し、その後は 8 週後まで 2 週後の値と同程度であった。プラセボ群の Ca×P 積は、2 週後では 60.584±10.9778(mg/dL)²、8 週後では 59.969±10.3432(mg/dL)²、ベースラインからの変化量は、2 週後では -3.117±11.3479(mg/dL)²、8 週後では -2.929±11.2467(mg/dL)² であった。本剤群の Ca×P 積は、1 週後にベースラインから大きく低下し、その後も 8 週後まで徐々に低下した。本剤群の Ca×P 積は、1 週後では 49.390±11.7436(mg/dL)²、8 週後では 42.576±10.8409(mg/dL)²、ベースラインからの変化量は、1 週後では -11.699±9.7414(mg/dL)²、8 週後では -17.519±12.7143(mg/dL)² であった。

● **安全性**

副作用は、プラセボ群 85 例中 12 例（14.1%）、本剤群 84 例中 54 例（64.3%）に発現した。プラセボ群で最も多く発現した事象は「下痢」であり、85 例中 8 例（9.4%）に発現した。次いで、「腹部不快感」が 85 例中 2 例（2.4%）に発現した。

本剤群で最も多く発現した副作用は「下痢」であり、84 例中 49 例（58.3%）に発現した。次いで、「軟便」が 84 例中 4 例（4.8%）、「悪心」が 84 例中 2 例（2.4%）に発現した。本剤群で複数例に発現した副作用のうち、プラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった事象は「下痢」（プラセボ群：9.4%、本剤群：58.3%）であった。

なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

■ **第Ⅲ相非盲検単群一般臨床試験（試験番号：7791-006）¹⁴⁾**

試験デザイン

非盲検単群試験

対象

腹膜透析施行中の高リン血症患者

主な登録基準

- ・20歳以上で、12週間以上の腹膜透析を受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者
- ・リン吸着薬 Washout 前の血清リン濃度が 3.5 mg/dL 以上 7.0 mg/dL 以下の患者
- ・リン吸着薬 Washout 後の血清リン濃度が Washout 前よりも増加し、かつ 6.1 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満となった患者

主な除外基準

- ・intact PTH が 600 pg/mL を超える患者
- ・炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の既往歴がある患者
- ・本登録前 1 週間以内に BSFS が 6 以上の下痢又は軟便が 3 回以上の日が 2 日間以上認められた患者

試験方法

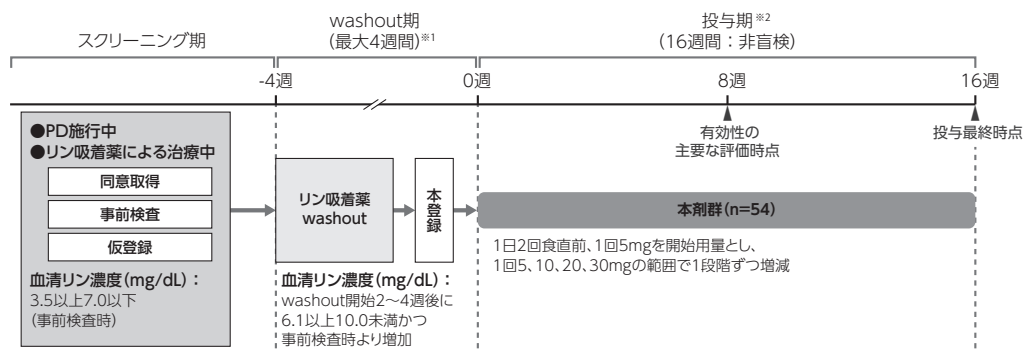
・Washout 期

高リン血症治療薬の投与を休止した。Washout 期は最長 4 週間とした。

・評価期

本剤を 1 日 2 回食直前に 16 週間投与した。本剤は 1 回 5 mg を開始用量として、用量調整基準に基づいて、1 回 5、10、20、30 mg の範囲で用量を調整し、用量調整は 1 段階ずつ実施した。

なお、投与開始 8 週後を経過した患者に対しては、本剤単剤での血清リン濃度の低下作用が不十分であった場合に限りリン吸着薬の追加投与を可とした。



n : 安全性解析対象集団

※1 washout 開始 2 週後の血清リン濃度が本登録基準を満たさなかった場合、最大 4 週間まで washout を可とした。

※2 投与開始 8 週以降で、本剤単剤による血清リン濃度の低下作用が不十分な場合、併用薬・併用療法の規定に従い、レスキュー治療として、事前検査時点で使用していたリン吸着薬の中から 1 種類に限り、電子添文で定められた用法及び用量で使用することを可とした。

主要評価項目

- ・投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量

主な副次評価項目

- ・血清リン濃度のベースラインからの変化量
- ・血清リン濃度の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下) の達成及び達成時期
- ・Ca×P 積及び補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量

症例数 (有効性の解析対象集団 (mITT)、括弧内は安全性解析対象集団)

52 (54) 例

結果

●主要評価項目

- ・ 投与開始 8 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量
投与開始 8 週後 (LOCF) の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は、 -1.18 mg/dL ($-1.54, -0.81 \text{ mg/dL}$) であった。

●副次評価項目

- ・ 投与開始 16 週後の血清リン濃度のベースラインからの変化量
投与開始 16 週後 (LOCF) の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値 (95%信頼区間) は、 -1.65 mg/dL ($-2.08, -1.22 \text{ mg/dL}$) であった。
- ・ 血清リン濃度のベースラインからの変化量
血清リン濃度 (平均値±標準偏差) のベースライン値は、 $7.65 \pm 1.074 \text{ mg/dL}$ であった。投与開始後、血清リン濃度は、2 週後時点でベースラインから低下し、その後の投与期間も低下傾向を維持した。血清リン濃度のベースラインからの変化量は、2 週後で $-0.94 \pm 0.933 \text{ mg/dL}$ 、8 週後で $-1.41 \pm 0.936 \text{ mg/dL}$ 、16 週後で $-1.98 \pm 1.224 \text{ mg/dL}$ であった。
- ・ 血清リン濃度の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下) 達成の有無及び達成時期
投与開始 2～16 週後までの期間、血清リン濃度 3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下 (以下、管理目標値) を達成した患者の割合は 39.6%～76.5%であり、経時的に増加する傾向が認められた。管理目標値を達成した患者の割合は、8 週後で 46.3% (41 例中 19 例)、16 週後で 76.5% (34 例中 26 例) であった。各患者の投与 8 週後までの最終評価時点では 40.4% (52 例中 21 例)、投与期間全体の最終評価時点では 59.6% (52 例中 31 例) であった。
一度でも管理目標値を達成した患者は 37 例であった。最初に管理目標値を達成するまでの期間 (平均値±標準偏差) は、 38.5 ± 33.18 日であった。
- ・ 補正 Ca 濃度及び Ca×P 積のベースラインからの変化量
補正 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) のベースライン値は、 $8.87 \pm 0.699 \text{ mg/dL}$ であった。本剤投与開始後、補正 Ca 濃度は 6 週後以降にベースラインからわずかに上昇する傾向が認められたが、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は、6 週後で $0.09 \pm 0.597 \text{ mg/dL}$ 、8 週後で $0.08 \pm 0.530 \text{ mg/dL}$ 、16 週後で $0.24 \pm 0.646 \text{ mg/dL}$ であった。
Ca×P 積のベースライン値は、 $67.720 \pm 9.7062 (\text{mg/dL})^2$ であった。本剤投与開始後、Ca×P 積は、2 週後時点でベースラインから低下し、その後の投与期間も低下傾向を維持した。Ca×P 積のベースラインからの変化量は、2 週後で $-8.349 \pm 9.4419 (\text{mg/dL})^2$ 、8 週後で $-12.055 \pm 9.2459 (\text{mg/dL})^2$ 、16 週後で $-16.108 \pm 12.4125 (\text{mg/dL})^2$ であった。

●安全性

副作用は 54 例中 40 例 (74.1%) に発現した。事象別で最も発現患者数が多かったのは、54 例中 38 例 (70.4%) に発現した「下痢」であり、次いで 54 例中 3 例 (5.6%) に発現した「軟便」であった。

なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

2) 安全性試験：

■第Ⅲ相リン吸着薬切替え長期投与試験（試験番号：7791-007）¹⁵⁾

試験デザイン

非盲検単群リン吸着薬切替え長期投与試験

対象

血液透析施行中のリン吸着薬を服用している高リン血症患者

主な登録基準

- ・20歳以上で、週3回12週間以上、一定の透析条件で血液透析を受けている高リン血症患者
- ・リン吸着薬を服用しており、事前検査実施前4週間の用法・用量が一定であり、かつ事前検査時の血清リン濃度が3.5 mg/dL以上7.0 mg/dL以下の患者

主な除外基準

- ・intact PTHが600 pg/mLを超える患者
- ・炎症性腸疾患や下痢型過敏性腸症候群の合併又は既往歴がある患者
- ・事前検査から登録までの間にBSFSが6以上の下痢又は軟便を3回以上経験した日が2日間以上認められた患者

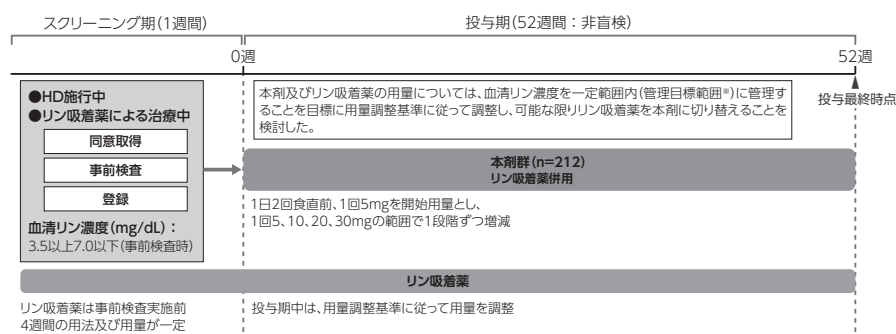
試験方法

本剤を1日2回食直前に52週間投与した。

本剤は、1回5mgを開始用量として、用量調整基準に基づいて、1回5、10、20、30mgの範囲で用量を調整し、用量調整は1段階ずつ実施した。

患者は12週までは少なくとも週1回、12週の検査終了後は少なくとも2週に1回の規定来院日に検査を受けた。本剤及びリン吸着薬の用量については、血清リン濃度を一定範囲内に管理することを目標に、用量調整基準に基づいて調整し、可能な限り本剤に切り替えるようにした。

血清リン濃度の管理目標範囲は、血清リン濃度のベースライン値（治験薬投与開始日の検査値）が6.0 mg/dL以下の場合はベースライン値±0.5 mg/dL以内（ただし6.0 mg/dL以下）、血清リン濃度のベースライン値が6.1 mg/dL以上の場合は5.5 mg/dL以上6.0 mg/dL以下とした。



n：安全性解析対象集団

※ 本試験における血清リン濃度(mg/dL)の管理目標範囲：

血清リン濃度のベースライン値が6.0以下の場合 ➡ ベースライン値±0.5以内（ただし6.0以下）
血清リン濃度のベースライン値が6.1以上の場合 ➡ 5.5以上6.0以下

主な評価項目

●安全性（主要評価項目）

●有効性（副次評価項目）

重要な副次評価項目

- ・最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬及び本剤の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成

その他の主な副次評価項目

- ・各最大透析間隔後の透析日の評価時点のリン吸着薬及び本剤の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬体積、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成、並びにそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率
- ・血清リン濃度及びベースラインからの変化量
- ・血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）の達成
- ・Ca×P 積、補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量

症例数（有効性の解析対象集団（mITT）、括弧内は安全性解析対象集団）

204（212）例

結果

●安全性

副作用は 212 例中 134 例（63.2%）に発現した。事象別では「下痢」が最も多く 212 例中 120 例（56.6%）に発現した。次いで「軟便」が 212 例中 9 例（4.2%）、「低カルシウム血症」が 212 例中 4 例（1.9%）、「低リン血症」が 212 例中 3 例（1.4%）、「腹部膨満」、「腹痛」、「排便回数増加」、「代謝性アシドーシス」、「体重減少」が 212 例中各 2 例（0.9%）に発現した。その他の副作用は各 1 例（0.5%）に発現した。

死亡以外のその他の重篤な副作用として、「大腸炎」、「出血性胃潰瘍」、「憩室穿孔」が 212 例中各 1 例（0.5%）に発現した。

なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

●有効性

- ・最終評価時点直近 3 週間におけるリン吸着薬及び本剤の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成
mITT の 204 例中 158 例（77.5%、95%信頼区間：71.1%,83.0%）がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した。

そのうち、204 例中 93 例（45.6%、95%信頼区間：38.6%, 52.7%）が 100%減少（リン吸着薬から本剤への完全切替え）を達成した。

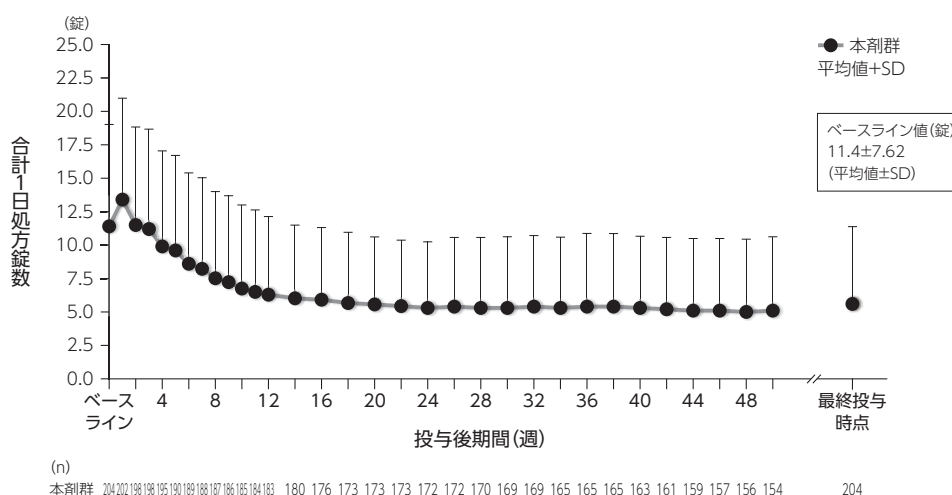
本試験で得られた達成患者の割合が事前設定した閾値割合（20%）の仮定のもとで得られる確率は低く（ $p < 0.0001$ ：二項検定）、達成患者の割合は 20%を上回ることが検証された。

- ・各最大透析間隔後の透析日の評価時点のリン吸着薬及び本剤の合計 1 日処方錠数、合計 1 日処方薬体積、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成、並びにそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率
いずれの評価項目でもベースライン時と比較して 50 週後では減少した。

(1) 合計 1 日処方錠数

リン吸着薬の 1 日処方錠数 (平均値±標準偏差) のベースライン値は 11.4 ± 7.62 錠であった。本剤投与開始 3 週後以降、リン吸着薬と本剤の合計 1 日処方錠数は、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から減少した。各評価時点で治験を継続していた患者のリン吸着薬と本剤の合計 1 日処方錠数は、3 週後で 11.2 ± 7.47 錠 (198 例)、26 週後で 5.4 ± 5.17 錠 (172 例)、50 週後 (最終処方時点) で 5.1 ± 5.50 錠 (154 例) であった。各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率は、投与開始 3 週後で -0.3 ± 2.02 錠及び $-0.03\pm 24.303\%$ 、26 週後で -6.2 ± 5.70 錠及び $-49.93\pm 36.072\%$ 、50 週後で -6.5 ± 5.58 錠及び $-55.27\pm 24.759\%$ であった。

リン吸着薬と本剤の 1 日合計処方錠数の推移 (平均値+標準偏差)

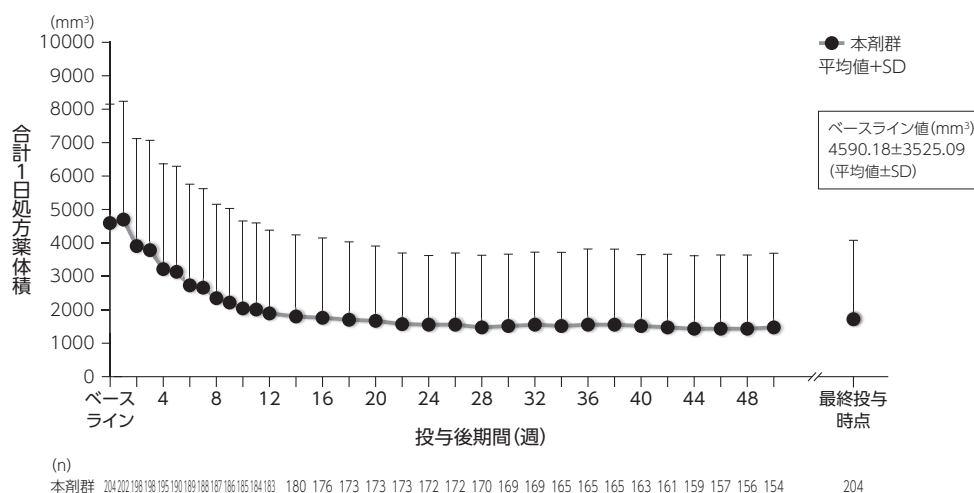


※ 各最大透析間隔後の透析日の評価時点

(2) 合計 1 日処方薬体積

リン吸着薬の合計 1 日処方薬体積のベースライン値は $4590.18\pm 3525.090\text{mm}^3$ であった。本剤投与開始 2 週後以降、リン吸着薬と本剤の合計 1 日処方薬体積は、ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方薬体積から減少した。各評価時点で治験を継続していた患者のリン吸着薬と本剤の合計 1 日処方薬体積は、投与開始 2 週後で $3890.81\pm 3203.553\text{mm}^3$ (198 例)、26 週後で $1567.91\pm 2133.990\text{mm}^3$ (172 例)、50 週後で $1486.79\pm 2208.017\text{mm}^3$ (154 例) であった。各評価時点のベースラインからの変化量及び変化率は、投与開始 2 週後で $-745.71\pm 984.824\text{mm}^3$ 及び $-19.18\pm 24.683\%$ 、26 週後で $-3087.62\pm 2922.423\text{mm}^3$ 及び $-67.33\pm 40.888\%$ 、50 週後で $-3186.36\pm 3041.831\text{mm}^3$ 及び $-70.75\pm 25.305\%$ であった。

合計 1 日処方薬体積



※ 各最大透析間隔後の透析日の評価時点

(3) ベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成

リン吸着薬と本剤の合計 1 日処方錠数が 30%以上減少した患者の割合

リン吸着薬の 1 日処方錠数がベースラインから 30%以上減少した患者割合は、本剤投与開始後、経時的に上昇した。各評価時点でリン吸着薬と本剤の合計 1 日処方錠数が 30%以上減少した患者割合は、投与開始 26 週後で 81.4% (172 例中 140 例)、50 週後で 86.4% (154 例中 133 例)、各患者の最終評価時点で 77.5% (204 例中 158 例) であった。

・血清リン濃度及びベースラインからの変化量

血清リン濃度は本剤投与開始 2 週後では、ベースライン値 (5.24±0.963 mg/dL、平均値±標準偏差) から低下し、その後は徐々にベースラインの値まで戻り、以降ベースライン値付近で推移した。血清リン濃度は投与開始 2 週後で 4.01±1.141 mg/dL、26 週後で 5.16±1.250 mg/dL、52 週後で 5.11±1.166 mg/dL、各患者の最終評価時点で 5.16±1.254 mg/dL であった。血清リン濃度のベースラインからの変化量は投与開始 2 週後で -1.23±1.115 mg/dL、26 週後で -0.06±1.343 mg/dL、52 週後で -0.08±1.370 mg/dL、各患者の最終評価時点で -0.08±1.371 mg/dL であった。

・血清リン濃度の管理目標値 (3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下) の達成

ベースラインの血清リン濃度が管理目標値を達成していた患者の割合 (95%信頼区間；患者数) は 77.9% (71.6%, 83.4%；204 例中 159 例) であった。各評価時点の血清リン濃度が管理目標値を達成した患者の割合は、投与開始 26 週後で 73.3% (66.0%, 79.7%；172 例中 126 例)、52 週後で 77.6% (70.2%, 84.0%；152 例中 118 例)、各患者の最終評価時点で 72.1% (65.4%, 78.1%；204 例中 147 例) であった。また投与開始 1~52 週後の期間で血清リン濃度が管理目標値を達成した患者の割合は 62.6%~80.4%の範囲であった。

・ Ca×P 積、補正 Ca 濃度、並びにベースラインからの変化量

補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）のベースライン値は 9.02 ± 0.509 mg/dL であった。

本剤投与開始後、補正 Ca 濃度はベースライン値からの明らかな変化は認められなかった。補正 Ca 濃度の平均値は投与開始 1～52 週後の期間で $8.86 \sim 9.20$ mg/dL の範囲で推移した。また、補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の平均値は投与開始 1～52 週後の期間で $-0.16 \sim 0.19$ mg/dL の範囲であった。

Ca×P 積のベースライン値は 47.223 ± 9.0059 (mg/dL)²（平均値±標準偏差）であった。

Ca×P 積は血清リン濃度と同様、本剤投与開始 2 週後にベースライン値から低下し、その後は徐々にベースラインの値まで戻り、以降ベースライン値付近で推移した。Ca×P 積は投与開始 2 週後で 36.477 ± 10.1605 (mg/dL)²、26 週後で 46.527 ± 11.3461 (mg/dL)²、52 週後で 45.264 ± 10.7516 (mg/dL)²、各患者の最終評価時点で 46.063 ± 11.4701 (mg/dL)² であった。Ca×P 積のベースラインからの変化量は、投与開始 2 週後で -10.661 ± 9.6356 (mg/dL)²、26 週後で -0.491 ± 11.5640 (mg/dL)²、52 週後で -1.390 ± 12.6727 (mg/dL)²、各患者の最終評価時点で -1.160 ± 12.5270 (mg/dL)² であった。

(5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（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：

■ 特定使用成績調査（血液透析患者の長期使用に関する調査）

【安全性検討事項】

下痢、下痢による脱水

【目的】

本調査は血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認することを目的とする。

【実施計画】

- ・ 実施期間：2024 年 3 月より 4 年
- ・ 登録期間：2024 年 3 月より 2 年
- ・ 目標症例数：1000 例
- ・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始後 52 週とする。

■ 特定使用成績調査（腹膜透析患者の長期使用に関する調査）

【安全性検討事項】

下痢、下痢による脱水

【目的】

本調査は腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認することを目的とする。

【実施計画】

- ・実施期間：2024年3月より4年
- ・登録期間：2024年3月より2年
- ・目標症例数：100例
- ・実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始後52週とする。

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

該当しない

2. 薬理作用

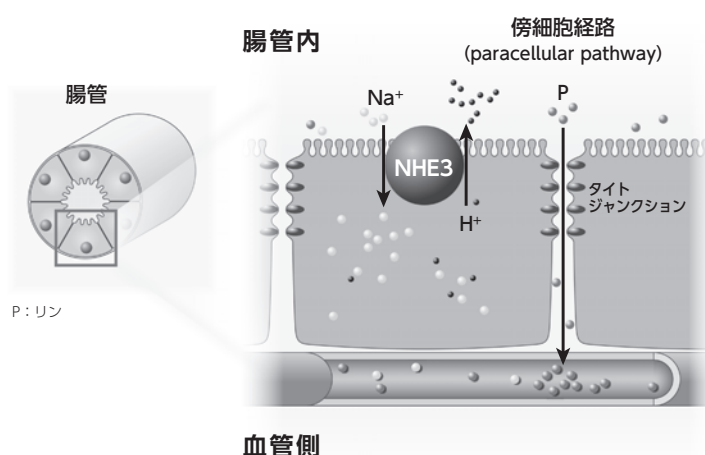
(1) 作用部位・作用機序：

テナパノル塩酸塩は、腸管上皮細胞の頂端膜に発現する NHE3 を阻害し、細胞膜におけるナトリウムイオン (Na^+) とプロトン (H^+) の交換輸送を阻害する^{16, 17)}。この結果、細胞内の pH が低下し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性が低下することで、腸管からのリン吸収が低下する^{2, 18, 19)}。これにより、テナパノル塩酸塩は、高リン血症患者の血中リン濃度を低下させる。

NHE3 の役割（通常の状態）

NHE3 は、主に腸管上皮細胞の頂端膜に発現する Na^+/H^+ 交換輸送体であり、 Na^+ と体液量のバランスの維持において中心的な役割を担っている¹⁾。 Na^+/H^+ 交換は、 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換と密接に共役しており、腸内の pH 恒常性を維持しながら、電気的中性の NaCl 及び水分の吸収を促す²⁰⁾。

食事により摂取されたリンは、小腸で傍細胞経路 (paracellular pathway) と経細胞経路 (transcellular pathway) ※を介して吸収されるが、ヒトの生理的な腸管内腔リン濃度においては、主に傍細胞経路によって吸収される^{2~4)}。傍細胞経路による受動的なリン吸収は小腸上皮細胞のタイトジャンクションを介して行われ²¹⁾、リンが電気化学的勾配に依存して細胞間隙を通過する。

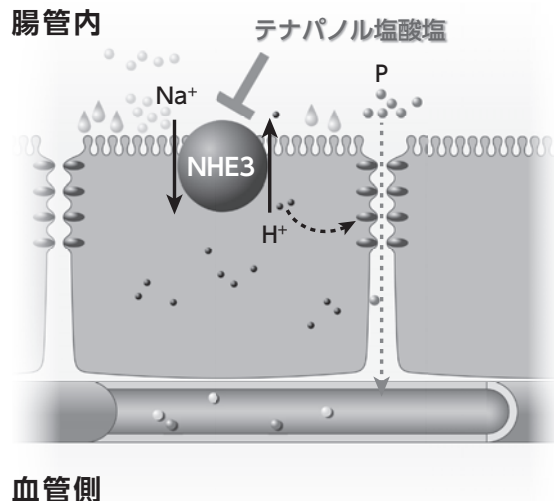


2) King AJ, et al. : Sci Transl Med. 2018; 10 : eaam6474 をもとに作成

※ 経細胞経路によるリン吸収は、主にナトリウム依存性リン酸共輸送体 2b (Sodium-dependent phosphate co-transporter type 2b, NaPi2b) を介して行われるが^{21, 22)}、腸管内腔のリン濃度が正常である場合、 NaPi2b の輸送能は飽和しているため、消化管におけるリン吸収は主に傍細胞経路により行われる^{2~4)}。

テナパノル塩酸塩の作用機序

テナパノル塩酸塩は腸管上皮細胞の頂端膜に発現する NHE3 を選択的に阻害することで消化管からの Na^+ の吸収を低下させ、腸管上皮細胞内の H^+ 濃度を上昇させる^{16, 17)}。その結果、細胞内 pH の低下により傍細胞透過性の指標である経上皮電気抵抗が増加し、細胞間隙のリン透過性が低下すると考えられる^{2, 18, 19)}。また、消化管からの Na^+ の吸収低下に伴い水分の吸収が抑制され、腸内の水分量が増加する可能性が示唆されている²³⁾。



2) King AJ, et al. : Sci Transl Med. 2018; 10 : eaam6474 をもとに作成

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

1) ヒト NHE3 活性に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

ヒト NHE3 を安定発現させた PS120 細胞を用いたプレインキュベーション試験及び持続試験において、テナパノル塩酸塩は NHE3 活性を阻害し、 pIC_{50} 値はそれぞれ 8.9 及び 7.9 であった。一方、M1 (テナパノル塩酸塩の代謝物) は NHE3 活性を阻害しなかった (pIC_{50} 値 < 5.0)。

PS120 細胞 : ハムスター肺由来線維芽細胞株
 pIC_{50} 値 : 50%阻害濃度 (IC_{50} 値) の負の対数値

【方法】ヒト NHE3 を安定発現させた PS120 細胞にテナパノル塩酸塩 0~1 $\mu\text{mol/L}$ 又は M1 0~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、一定時間処置した後、NHE3 活性を測定した (プレインキュベーション試験)。また、処置後それらを除去し、NHE3 活性を測定した (持続試験)。NHE3 活性は、一過性に酸性化させた細胞の細胞内 pH 回復速度を指標として評価した。

2) ラット NHE3 活性に対する作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

ラット NHE3 を一過性に発現させた OK 細胞を用いたプレインキュベーション試験及び持続試験において、テナパノル塩酸塩は NHE3 活性を阻害し、 pIC_{50} 値はそれぞれ 8.9 及び 7.7 であった。一方、M1 (テナパノル塩酸塩の代謝物) は NHE3 活性を阻害しなかった (pIC_{50} 値 < 5.0)。

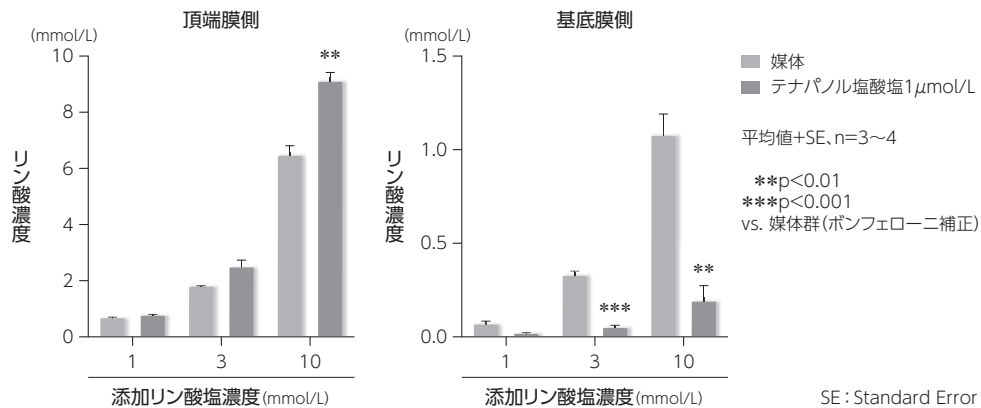
OK 細胞 : オポッサム腎臓由来細胞株
 pIC_{50} 値 : 50%阻害濃度 (IC_{50} 値) の負の対数値

【方法】ラット NHE3 を一過性に発現させた OK 細胞にテナパノル塩酸塩 0~1 $\mu\text{mol/L}$ 又は M1 0~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、一定時間処置した後、NHE3 活性を測定した（ブレインキュベーション試験）。また、処置後それらを除去し、NHE3 活性を測定した（持続試験）。NHE3 活性は、一過性に酸性化させた細胞の細胞内 pH 回復速度を指標として評価した。

3) リン吸収抑制作用の機序解析 (*in vitro*)¹⁸⁾

単層培養したヒト小腸上皮細胞の頂端膜側にリン酸塩 1、3、10 mmol/L 存在下でテナパノル塩酸塩 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、頂端膜側から基底膜側へのリン透過性を検討した。その結果、テナパノル塩酸塩の添加によりリン酸塩 3 mmol/L 及び 10 mmol/L で基底膜側のリン酸濃度が有意に低下した (vs. 媒体群、ボンフェローニ補正)。以上より、テナパノル塩酸塩がリンの傍細胞経路による輸送を阻害することが示された。

ヒト小腸上皮細胞におけるリン吸収に対する作用

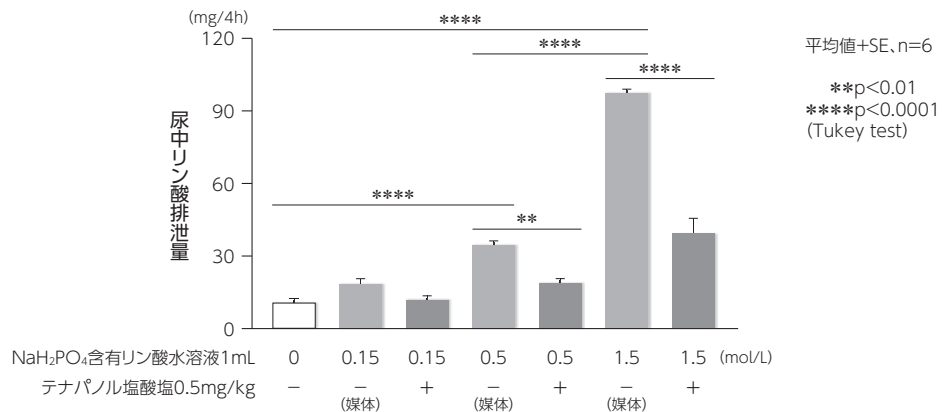


【方法】単層培養したヒト十二指腸上皮細胞の頂端膜側にリン酸塩 1、3、10 mmol/L (ヒトの生理的な腸管内腔リン濃度に相当) 及びテナパノル塩酸塩 1 $\mu\text{mol/L}$ 又は媒体 (0.01%DMSO) を添加して 6 時間培養し、頂端膜側及び基底膜側の培地中リン酸濃度を測定した。

4) リン吸収低下作用の機序解析 (ラット)¹⁹⁾

ラットにテナパノル塩酸塩 0.5 mg/kg を単回経口投与した直後に、 NaH_2PO_4 (0、0.15、0.5、1.5 mol/L) 含有リン酸水溶液 1 mL を経口投与した。その結果、テナパノル塩酸塩群では媒体群と比較して、 NaH_2PO_4 0.5 mol/L 及び 1.5 mol/L で尿中リン酸排泄量が有意に減少した (vs. 媒体群、Tukey test)。以上より、テナパノル塩酸塩が傍細胞経路によるリン吸収を低下させることが示唆された。

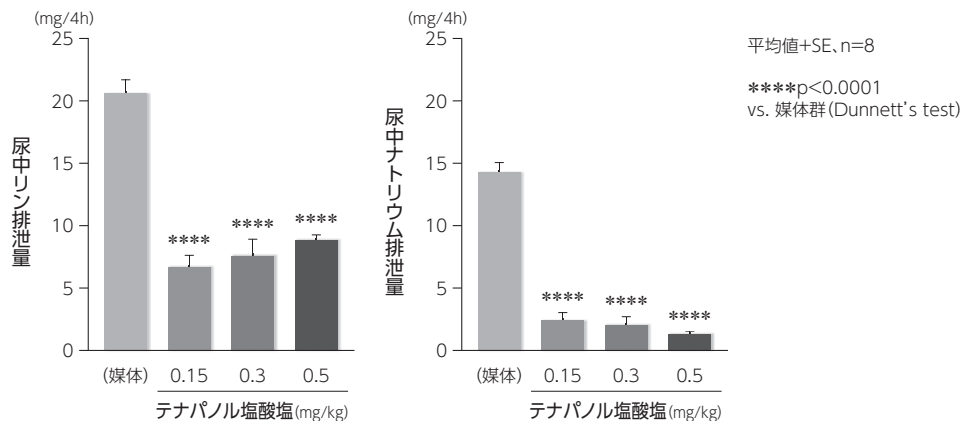
リン酸水溶液を経口投与後の尿中リン酸排泄量に対する作用（投与後4時間）



【方法】一晩絶食させた雄性SDラットにテナパノル塩酸塩 0.5 mg/kg 又は媒体（酸性水、0.01%Tween80）を単回経口投与した直後に、NaH₂PO₄ (0、0.15、0.5、1.5 mol/L) 含有リン酸水溶液 1 mL を経口投与した。投与後4時間の尿を回収し、尿中のリン酸含量を測定した。

ラットにテナパノル塩酸塩 0.15、0.3、0.5 mg/kg を単回経口投与後に高リン含有食を与えたところ、媒体群と比較して、尿中リン排泄量及び尿中ナトリウム排泄量が有意に減少した (vs. 媒体群、Dunnett's test)。

高リン含有食摂取後の尿中リン排泄量及び尿中ナトリウム排泄量に対する作用（投与後4時間）



【方法】雄性SDラットに対して、食餌（0.6 w/w%リン含有食）を1日1回4時間以内に摂取するように6日間訓練した。最終日に、ラットにテナパノル塩酸塩 0.15、0.3、0.5 mg/kg 又は媒体（酸性水、0.01%Tween80）を単回経口投与し、1.2 w/w%リン含有食 5 g を与えた。投与後4時間の尿を回収し、尿中のリン及びナトリウム含量を測定した。

ラットにテナパノル塩酸塩 0.15 mg/kg を経口投与後に高リン含有食を与えたところ、投与後1時間及び2時間に、媒体群と比較して、盲腸内のナトリウム、リン酸及び水分量が有意に増加した。(vs. 媒体群、two-way ANOVA + Bonferroni's correction)

【方法】雄性SDラット（6例）に対して、食餌（0.6 w/w%リン含有食）を1日1回4時間以内に摂取するように6日間訓練した。最終日に、ラットにテナパノル塩酸塩（0.15 mg/kg）又は媒

体（酸性水、0.01%Tween80）を経口投与し、1.2 w/w%リン含有食 5 g を与えた。投与後 0.5、1、2 及び 4 時間に安楽死させ、近位小腸、遠位小腸及び盲腸の内容物を回収し、水分量、ナトリウム濃度及びリン酸濃度を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

■健康成人⁷⁾

健康成人に、本剤 168 mg^{注)} (テナパノル塩酸塩として 180 mg) を絶食下单回経口投与したとき (6 例)、本剤投与後 1~24 時間に採取された血漿試料 30 試料中 28 試料で血漿中テナパノル濃度は定量下限 (テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL) 未満であった。投与後 4 時間時点で 2 例の被験者で血漿中テナパノル濃度が定量可能であった。その濃度 (テナパノル塩酸塩換算) は 0.58 ng/mL 及び 0.70 ng/mL であった。

注) 本剤の承認用量は 1 回 5~30 mg である。

注) 添付文書 16.1.1 の主要文献及び本項の引用文献は本剤の用量を塩酸塩換算で記載している。

2) 反復投与

■健康成人⁷⁾

健康成人に、本剤 14、28、56^{注)} 及び 84 mg^{注)} (テナパノル塩酸塩として、それぞれ 15、30、60 及び 90 mg) を 1 日 2 回反復経口投与したとき (各 12 例)、本剤投与 (7 日目の朝投与) 後 1~8 時間に採取された血漿試料 540 試料中 539 試料で血漿中テナパノル濃度 (テナパノル塩酸塩換算) は定量下限 (テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL) 未満であった。本剤 56 mg を 1 日 2 回投与したとき、1 例で 1 日目の投与後 4 時間の時点で血漿中テナパノル濃度が定量可能であった。その濃度 (テナパノル塩酸塩換算) は 0.51 ng/mL であった。

注) 本剤の承認用量は 1 回 5~30 mg である。

注) 添付文書 16.1.1 の主要文献及び本項の引用文献は本剤の用量を塩酸塩換算で記載している。

■血液透析施行中の末期腎不全患者 (外国人データ)²⁴⁾

血液透析施行中の末期腎不全患者に、本剤 [1 回 42 mg^{注)} (テナパノル塩酸塩として 45 mg) を開始用量として 1 回投与量を 28、14、4.7 mg^{注)} (テナパノル塩酸塩として、それぞれ 30、15、5 mg) で 1 段階ずつ漸減可能] を 1 日 2 回反復経口投与したとき (本剤群：45 例、プラセボ群：43 例)、ほぼすべての時点*の血漿中テナパノル濃度は定量下限 (テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL) 未満であった。

注) 本剤の承認用量は 1 回 5~30 mg である。

注) 添付文書 16.1.1 の主要文献及び本項の引用文献は本剤の用量を塩酸塩換算で記載している。

※ 1 及び 7 日目の投与後 1、2 及び 4 時間 (入院コホート)、又は、1 及び 8 日目の投与後 1 及び 2 時間 (外来コホート)、並びに 3、5 及び 29 (最終投与の翌日) 日目の透析前 (両コホート)

(非公開社内資料 参考)

■高リン血症を伴う血液透析患者^{11, 25)}

高リン血症を伴う血液透析患者に、本剤（1回 5、10、30 mg の固定用量、又は 30 mg を開始用量として適宜漸減可能）を 1 日 2 回反復経口投与したとき、主要代謝物 M1^{注)} の血漿中濃度（1 週目、4 週目及び 6 週目の平均値）は 3.98～4.02 ng/mL（5 mg、36～42 例）、7.77～8.92 ng/mL（10 mg、31～37 例）、15.4～15.9 ng/mL（30 mg、29～38 例）及び 17.8～21.1 ng/mL（30 mg 漸減、34～40 例）であった。

注) 主要代謝物 M1 は薬理活性を有しない。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

「V.5.(2) 臨床薬理試験 2) 第 I 相試験（食事の影響及び胃内 pH の影響試験）」の項参照

2) 併用薬の影響

・エナラプリル（OATP2B1 基質薬）

健康成人（25 例）に、本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、エナラプリル 20 mg を併用で単回経口投与したとき、エナラプリル単回単独投与時に対する本剤併用投与時のエナラプリルの AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 36.15%、38.92% 及び 30.95% であった。エナラプリラト（活性代謝物）の AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 47.90%、49.65% 及び 32.11% であった。

本剤の併用によりエナラプリル及びエナラプリラトの血漿中曝露が有意に低下したことから、本剤は OATP2B1 を介した薬剤の消化管吸収を阻害することが示唆された²⁶⁾（外国人データ）。

・その他の薬剤

胃内 pH を上昇させる薬剤

「V.5.(2) 臨床薬理試験 2) 第 I 相試験（食事の影響及び胃内 pH の影響試験）」の項参照
強い CYP3A 阻害薬

健康成人（14 例）に、イトラコナゾール 200 mg を反復経口投与し、本剤 50 mg^{注1)} を併用で単回経口投与したとき、本剤単回単独投与時と同様に、テナパノルの全身曝露はほとんど認められなかった。本剤を投与したときの血漿中 M1 濃度は、イトラコナゾールの併用により減少した。M1^{注2)} の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、イトラコナゾールを併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 53.4% 及び 58.4% であった。

この結果により CYP3A 阻害薬により本剤の CYP3A を介した M1 への代謝が阻害されることが示されたが、M1 は薬理活性を示さず、その血漿中濃度が低下することから、CYP3A 阻害薬の本剤の薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意義がないと考えられる^{27, 28)}（外国人データ）。

リン吸着薬

炭酸セベラマー（健康成人 16 例、800 mg 反復経口投与）は本剤（14 mg、反復経口投与）の薬力学的作用に対して臨床的意義のある薬物相互作用を示さなかった。^{29,30)}（外国人データ）。

CYP3A 基質薬

本剤（健康成人 28 例、50 mg^{注1)}、1 日 2 回反復経口投与）はミダゾラム（CYP3A 基質薬）の薬物動態に対して臨床的意義のある薬物相互作用を示さず、CYP3A を阻害／誘導しないことが確認された^{31,32)}（外国人データ）。

PEPT1 基質薬

本剤（健康成人 28 例、50 mg^{注1)}、1 日 2 回反復投与）はセファドロキシル（PEPT1 基質薬）の薬物動態に対して臨床的意義のある薬物相互作用を示さず、PEPT1 を阻害しないことが確認された^{31,33)}（外国人データ）。

P-gp 基質薬及び CYP2C9 基質薬

本剤（健康成人、30 mg、1 日 2 回反復経口投与）はジゴキシシン（P-gp 基質薬、25 例）及びワルファリン（CYP2C9 基質薬、14 例）の薬物動態に対して臨床的意義のある薬物相互作用を示さなかった²⁶⁾（外国人データ）。

注 1) 本剤の承認用量は 1 回 5～30 mg である。

注 2) 主要代謝物 M1 は薬理活性を有しない。

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

(1) バイオアベイラビリティ

＜参考：ラット、イヌ＞^{34~36)}

テナパノル塩酸塩を雄性ラット又は雄性イヌに1及び10 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、ほとんどの時点において血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩濃度換算）は定量下限（0.500 ng/mL）未満であり、テナパノルのバイオアベイラビリティは非常に低いことが示された。

(2) 吸収率

＜参考：外国人データ（放射性標識化合物を用いた検討）＞³⁷⁾

健康成人男性（8例）に¹⁴C-テナパノル塩酸塩 15.2 mgを単回経口投与したとき、放射能の尿中排泄率から、少なくとも投与量の約9%が消化管より吸収されると推定された（外国人データ）。

＜参考：*in vitro*細胞膜透過性＞³⁸⁾

テナパノルはイヌ腎臓尿細管上皮（MDCK）細胞単層膜をほとんど透過しなかった（*in vitro*）。

5.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

＜参考：ラット（放射性標識化合物を用いた検討）＞³⁹⁾

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに、¹⁴C-テナパノル塩酸塩を1 mg/kg（90.7～94.2 µCi/kg）の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価した。両ラットともに、投与後168時間及び72時間まで、脳組織（小脳、大脳、髄質及び嗅球）に放射能は検出されなかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考＞

本剤は消化管吸収性が低いため、動物での胎盤通過性及び胎児移行性試験は実施しなかった。

(3) 乳汁への移行性：

＜参考＞

本剤は消化管吸収性が低いため、動物での乳汁移行性試験は実施しなかった。

(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 :

<参考:ラット(放射性標識化合物を用いた検討)>⁴⁰⁾

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに¹⁴C-テナパノル塩酸塩を1 mg/kg (90.7~94.2 µCi/kg)の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価した。

両ラットともに、消化管の内容物で高い放射能が検出され、ほとんどの組織で放射能は定量下限未満であり、放射能の組織分布は限定的であった。両ラットで共通して放射能が検出された組織等としては、消化管の内容物の他に胃腸管組織(食道、胃、小腸、盲腸及び大腸)、肝臓、腎臓、肺、脾臓及び尿であった。

また、有色ラットでは、上記の組織等の他にブドウ膜及び副腎でも放射能が検出された。有色ラット及びアルビノラットにおいて、それぞれ投与後168時間及び48時間までにすべての組織で放射能は定量下限未満となった。有色ラット及びアルビノラットの間で、¹⁴C-テナパノル塩酸塩由来の放射能は類似した組織分布を示した。

(6) 血漿蛋白結合率 :

テナパノルのヒト血漿蛋白非結合型分率は100 µmol/Lにおいて0.003%であり、血漿中蛋白への結合が高かった⁴¹⁾ (*in vitro*)。

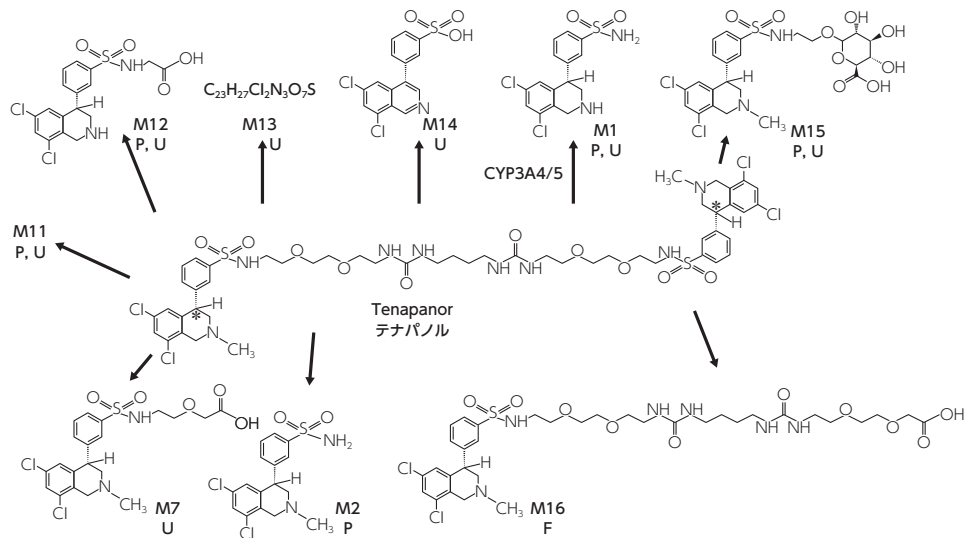
6.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{42, 43)} :

<参考:外国人データ(放射性標識化合物を用いた検討)>

健康成人男性(8例)に¹⁴C-テナパノル塩酸塩15.2 mgを単回経口投与したとき、血漿並びにプールした尿又は糞試料において9種類の代謝物が検出された。投与後24時間までに血漿には5種類の代謝物(M1、M2、M11、M12及びM15)が検出され、M1は血漿中総放射能の16%を占めたが、その他の代謝物はいずれも10%未満であった。生成した代謝物はいずれも酸化的N-又はO-脱アルキル化体と考えられた。未変化体は検出されなかった。

ヒトにおけるテナパノルの推定代謝経路



* : ^{14}C 標識位置

P : 血漿中代謝物、U : 尿中代謝物、F : 糞中代謝物

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 :

1) ヒトのリコンビナント CYP を用いた検討 (*in vitro*)⁴⁴⁾

リコンビナント CYP を用いた *in vitro* 評価により、テナパノルの代謝酵素を同定し、寄与率を算出した。テナパノルの代謝において、CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与が最も大きく、その寄与率はそれぞれ 56.8% 及び 39.8% であった。その他の CYP 分子種の寄与率はいずれも 3% 以下であった。また、テナパノルからの M1 の生成に CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 が関与し、M1 の生成速度は CYP3A4 及び CYP3A5 で最も高かった。

2) CYP 分子種に対する誘導作用 (*in vitro*)⁴⁵⁾

ヒト肝腫瘍由来細胞株 (HepaRG 細胞) を用いた検討において、テナパノルは 0.0001 ~ 20 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲において CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を示さなかった。ヒト凍結肝細胞を用いた検討から、M1 は 0.03 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲において、CYP1A2 に対する誘導作用を示さなかったが、CYP2B6 については 3 ロット中 1 ロットにおいて、CYP3A4 については 3 ロット中 2 ロットにおいて誘導作用を示した。

3) CYP 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)⁴⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、テナパノルは CYP1A2 に対して可逆的阻害作用を示さなかったが、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 15.4、10.4、14.2、> 30、3.26 及び 0.402 ~ 0.68 $\mu\text{mol/L}$ であった。いずれの CYP 分子種に対してもテナパノルは時間依存的阻害作用を示さなかった。

M1 は 30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2E1 に対して可逆的阻害作用を示さなかったが、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ > 30 、 > 30 、1.95 及び 0.0813～0.110 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、M1 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

<参考：外国人データ（放射性標識化合物を用いた検討）> ^{42, 46)}

健康成人男性（8 例）に ^{14}C -テナパノル塩酸塩 15.2 mg を単回経口投与したとき、すべての検体の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL）未満であった。また、投与された放射能の約 9 %が尿中に排泄されたが、すべての検体の尿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL）未満であった。したがって、消化管吸収されたテナパノルは初回通過代謝を受けると考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ⁴⁷⁾：

ヒト NHE3 を安定発現させた PS120 細胞において、ヒトの血漿中主要代謝物である M1 はヒト NHE3 を阻害しなかった (*in vitro*)。

7. 排泄

<参考：外国人データ（放射性標識化合物を用いた検討）> ⁴²⁾

健康成人男性（8 例）に、 ^{14}C -テナパノル塩酸塩 15.2 mg を単回経口投与したとき、投与後 240 時間までの放射能の尿及び糞便中排泄率は、それぞれ投与量の 8.99%及び 79.3%であった。投与後 144 時間までの尿中には未変化体は検出されず、主要代謝物 M1 ^{注)} は 1.49 %認められた。投与後 144 時間までの未変化体の糞便中排泄率は投与量の 65.3 %であり、血漿中で認められた主要代謝物 M1 は糞便中で検出されなかった（外国人データ）。

注) 主要代謝物 M1 は薬理活性を有しない。

8. トランスポーターに関する情報

< *in vitro* > ⁴⁸⁾

テナパノル及び M1 について、薬物トランスポーターによる輸送及び薬物トランスポーターの代表的基質の輸送に対する阻害作用を、薬物トランスポーター発現細胞を用いて評価した。テナパノルは P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。M1 は BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなかったが、P-gp の弱い基質と考えられた。

テナパノルは P-gp 及び BCRP に対してはそれぞれ 100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで阻害作用を示さなかったが、OATP1B1 及び OATP1B3 に対しては濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 0.658 及び 1.43 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、テナパノルは PEPT1 に対しては 5 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで明確な濃度依存的な阻害作用を示さなかったが、OATP2B1 に対して

は濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} は $0.01 \mu\text{mol/L}$ であった。M1 は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 80.7、43.7、23.6、46.7、 > 100 、16.9 及び $21.9 \mu\text{mol/L}$ であった。M1 は OAT3 及び OCT2 に対しては、 $0.3\sim 100 \mu\text{mol/L}$ の濃度範囲において明確な濃度依存的な阻害作用を示さなかった。

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

肝機能障害患者

肝機能正常成人（10 例）及び中等度肝機能障害患者（10 例）に、本剤 100 mg ^{注1)} を単回経口投与した。血漿中テナパノルは、肝機能正常成人及び中等度肝機能障害患者において、それぞれ 3/10 例（濃度： $0.523\sim 1.09 \text{ ng/mL}$ ）及び 6/10 例（濃度： $0.509\sim 3.41 \text{ ng/mL}$ ）で検出された。また、中等度肝機能障害患者では、肝機能正常成人と比較して主要代謝物 M1^{注2)} の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 0.672 倍及び 0.730 倍であったものの、有意な差異ではなかった⁴⁹⁾（外国人データ）。

注 1) 本剤の承認用量は 1 回 $5\sim 30 \text{ mg}$ である。

注 2) 主要代謝物 M1 は薬理活性を有しない。

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）

- 2.1 2歳未満の患者[8.1、9.7.1、11.1.1 参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者[8.1、11.1.1 参照]

〔解説〕

2.1 幼若動物試験の結果より、離乳前の幼若ラット（生後約 21 日齢未満、ヒトの年齢換算で 2 歳未満）では 0.3mg/kg/day 投与群で軟便及び水様便等の毒性所見が認められ、同じ投与量で下痢による脱水に起因すると考えられる死亡が確認されたため、投与禁忌とした。

〔VIII.5〕、「VIII.6.(7)」、「VIII.8.(1)」の項参照

2.2 薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項である。本剤の成分（有効成分、添加剤）に対し、過敏症を発現するおそれがあるため、組成を確認すること。（本剤の組成は「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

2.3 本剤の薬理作用から下痢の発現が想定されることから設定した。

〔VIII.5〕、「VIII.8.(1)」の項参照

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 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]

8.2 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。

〔解説〕

8.1 下痢が高頻度に認められており、下痢が頻回に現れる場合や、遷延する場合又は重度の下痢により脱水に至る可能性があることから設定した。

脱水の処置として、海外の臨床試験では、血圧や電解質の値の確認、補液の投与、治療薬の中止が実施されており、すべての症例で脱水の転帰は回復した。

〔「VIII.2」、「VIII.6.(7)」、「VIII.6.(8)」、「VIII.8.(1)」、「VIII.10」の項参照〕

8.2 低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症が発現するおそれがあることから、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。

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の患者

病態を悪化させる可能性がある。

〔解説〕

9.1.1 国内外臨床試験において本剤の副作用として胃腸障害（下痢、腹痛、悪心、嘔吐等）が主に認められていることから、炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の病態を悪化させる可能性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：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の動物実験（ウサギ）において、母動物の体重減少又は排泄物関連の変化に起因すると考えられる二次的な胎児体重の低値が認められている。また、本剤の代謝物の動物実験（ラ

ット)において臨床最大用量での代謝物の曝露量の3000倍以上の曝露条件下で胎児の形態異常及び変異が認められている。

【解説】

本剤の動物実験(ウサギ)で胎児体重の低値が認められていること、また、本剤の代謝物を投与した動物実験(ラット)において臨床最大用量での代謝物の曝露量の3000倍以上の曝露条件下で胎児の形態異常及び変異が認められていることから設定した。

(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。本剤の乳汁中への移行は不明であり、動物実験(マウス)において出生児の体重低値等が認められている。

【解説】

乳汁移行に関するデータは得られておらず、動物実験(マウス)において出生児の体重低値等が認められていることから設定した。

(7) 小児等 :

9.7 小児等

- 9.7.1 2歳未満の小児には投与しないこと。下痢及び重度の脱水があらわれるおそれがある。動物実験(幼若ラット(離乳前))において下痢に関連する死亡が認められている。[2.1、8.1、11.1.1参照]
- 9.7.2 2歳以上の小児には投与しないことが望ましい。動物実験(幼若ラット(離乳後))では、成熟ラットに比べて、本剤による下痢に対する忍容性が低い可能性が報告されている。なお、20歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

- 9.7.1 禁忌の設定に伴い、設定した。

【VIII.2】、「VIII.5」、「VIII.8.(1)」の項参照

- 9.7.2 幼若動物試験の結果より、離乳後の幼若ラット(生後21日齢以上、ヒトの年齢換算で2歳以上)では、軟便及び水様便等の毒性所見が認められた用量は離乳前の幼若ラットと同様の0.3mg/kg/dayであったが、瀕死又は死亡例は雄で0.7mg/kg/day、雌で1.0mg/kg/dayまで認められなかったことから、離乳前の幼若ラットに比べると下痢に対する忍容性が高いことが示唆された。一方で、成熟ラットに比べるとその忍容性は低いと考えられたことから、2歳以上の小児においても投与は推奨すべきでないと考え、設定した。

(8) 高齢者 :

9.8 高齢者

患者の状態を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おり、下痢による脱水症状を起こしやすいとされている。[8.1、11.1.1 参照]

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験で年齢制限は設けていない。一方で、下痢が高頻度に認められており、高齢者は特に慎重に投与する必要があるため設定した。

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
エナラプリル [16.7.1 参照]	健康成人において、エナラプリル及びその活性代謝物の血中濃度の低下が報告されている。	健康成人において本剤とエナラプリル併用時に、エナラプリル及びその活性代謝物の C_{max} 及び AUC が減少した。本剤が OATP2B1 を阻害することにより、エナラプリルの吸収を低下させ、血中濃度が低下する可能性がある。

【解説】

本剤が腸管膜上の薬物トランスポーター OATP2B1 の活性を阻害することで、エナラプリルの消化管吸収を阻害することが示唆されたため、薬物相互作用試験の結果に基づき設定した。

〔VII.1.(4).2〕の項参照]

8.副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状 :

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（0.5%）

重度の下痢が発現し、脱水に至るおそれがある。

[2.1、2.3、8.1、9.7.1、9.8、13.1 参照]

〔解説〕

本剤の薬理作用から、下痢の発現が想定されること、臨床試験で重度の下痢が認められていることから設定した。

〔Ⅷ.2〕、「Ⅷ.5」、「Ⅷ.6.(7)」、「Ⅷ.6.(8)」、「Ⅷ.10」の項参照

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢 (61.3%)	軟便	悪心、排便回数増加、腹部膨満、嘔吐、腹痛
代謝			低リン血症

〔解説〕

血液透析及び腹膜透析患者を対象とした国内臨床試験（432例）において発現した副作用に基づき記載した。

上記の「その他の副作用」に記載した副作用について、発現頻度を算出した（下表参照）。

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
下痢	下痢
軟便	軟便
悪心	悪心
排便回数増加	排便回数増加
腹部膨満	腹部膨満
嘔吐	嘔吐
腹痛	腹痛
低リン血症	低リン血症

副作用発現状況一覧

試験・調査区分	承認時までの国内臨床試験
安全性評価対象例数	432例
副作用発現例数 (%)	290例 (67.1%)

試験・調査区分	透析中の慢性腎臓病患者症患者を対象とした								合計	
	国内第 III 相臨床試験									
	血液透析単剤 二重盲検試験		血液透析併用 二重盲検試験		腹膜透析 一般臨床試験		血液透析 長期投与試験			
安全性評価対象症例数	82例		84例		54例		212例		432例	
副作用発現例数 (%)	62	(75.6)	54	(64.3)	40	(74.1)	134	(63.2)	290	(67.1)

試験・調査区分	透析中の慢性腎臓病患者を対象とした								合計	
	国内第 III 相臨床試験									
	血液透析単剤 二重盲検試験		血液透析併用 二重盲検試験		腹膜透析 一般臨床試験		血液透析 長期投与試験			
分類・副作用名	発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)	
【血液およびリンパ系 障害】	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
鉄欠乏性貧血	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
【心臓障害】	0	—	0	—	1	(1.9)	0	—	1	(0.2)
心房細動	0	—	0	—	1	(1.9)	0	—	1	(0.2)
【胃腸障害】	65	(79.3)	58	(69.0)	43	(79.6)	142	(67.0)	308	(71.3)
下痢	58	(70.7)	49	(58.3)	38	(70.4)	120	(56.6)	265	(61.3)
軟便	4	(4.9)	4	(4.8)	3	(5.6)	9	(4.2)	20	(4.6)
悪心	0	—	2	(2.4)	1	(1.9)	1	(0.5)	4	(0.9)
排便回数増加	1	(1.2)	1	(1.2)	0	—	2	(0.9)	4	(0.9)
腹部膨満	1	(1.2)	0	—	0	—	2	(0.9)	3	(0.7)
嘔吐	1	(1.2)	0	—	1	(1.9)	0	—	2	(0.5)
腹痛	0	—	0	—	0	—	2	(0.9)	2	(0.5)
便秘	0	—	1	(1.2)	0	—	0	—	1	(0.2)
胃腸音異常	0	—	1	(1.2)	0	—	0	—	1	(0.2)
腹部不快感	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
大腸炎	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
出血性胃潰瘍	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
血便排泄	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
直腸しぶり	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
憩室穿孔	0	—	0	—	0	—	1	(0.5)	1	(0.2)
【臨床検査】	0	—	0	—	1	—	2	(0.9)	3	(0.7)
体重減少	0	—	0	—	0	—	2	(0.9)	2	(0.5)
好酸球数増加	0	—	0	—	1	(1.9)	0	—	1	(0.2)
【代謝および栄養障害】	0	—	1	(1.2)	2	(3.7)	12	(5.7)	15	(3.5)
低カルシウム血症	0	—	1	(1.2)	0	—	4	(1.9)	5	(1.2)
低リン血症	0	—	0	—	0	—	3	(1.4)	3	(0.7)
代謝性アシドーシス	0	—	0	—	1	(1.9)	2	(0.9)	3	(0.7)
アシドーシス	0	—	0	—	0	—	1	0.5	1	(0.2)
食欲減退	0	—	0	—	1	(1.9)	0	—	1	(0.2)
高カリウム血症	0	—	0	—	0	—	1	0.5	1	(0.2)
低アルブミン血症	0	—	0	—	0	—	1	0.5	1	(0.2)
【皮膚および皮下組織 障害】	0	—	0	—	0	—	1	0.5	1	(0.2)
脱毛症	0	—	0	—	0	—	1	0.5	1	(0.2)
【精神障害】	0	—	1	(1.2)	0	—	0	0	1	(0.2)
不眠症	0	—	1	(1.2)	0	—	0	—	1	(0.2)
【血管障害】	0	—	0	—	0	—	1	0.5	1	(0.2)
高血圧	0	—	0	—	0	—	1	0.5	1	(0.2)

副作用については、MedDRA/J.バージョン 24.1 基本語 (PT) を使用して集計した。

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

13.過量投与

13.1 症状

下痢などの消化器症状があらわれるおそれがある。重度の下痢が発現した場合又は下痢が遷延した場合、脱水に至る可能性がある。[8.1、11.1.1 参照]

〔解説〕

13.1 本剤の薬理作用から、過量投与が行われた場合、重度の下痢を引き起こすおそれがあることから設定した。

[「Ⅷ.5」、「Ⅷ.8.(1)」の項参照]

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〔解説〕

14.1 PTP 包装の医療用医薬品共通の注意事項である。

日薬連発第 54 号（2019 年 1 月 17 日付）により設定している。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

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⁵⁰⁾：

試験項目	動物種/系統	投与量又は濃度 (投与方法)	試験結果
中枢神経系に及ぼす影響			
一般症状及び行動 (Irwin 変法)	ラット/SD (雄、10 例/群)	0、100、300、1000 mg/kg (単回経口投与)	1000 mg/kg まで一般症状及び行動に異常は認められなかった。
心血管系に及ぼす影響			
hERG 電流 (ホールセルパッチクランプ法)	hERG 導入 HEK293 細胞	1、3、10 µmol/L (<i>in vitro</i>)	10 µmol/L での hERG 電流の平均阻害率は 17.9±2.5%であった。
心筋イオンチャネル (ホールセルパッチクランプ法)	Ca _v 1.2/β2/α2δ、hHCN4、hK _v 1.5、hKv4.3/hKChIP2.2、hKv7.1/hKCNE1 又は hNa _v 1.5 導入 CHO 細胞及び hCa _v 3.2 導入 HEK293 細胞	最大処理濃度：100 µmol/L (<i>in vitro</i>)	hCa _v 1.2/β2/α2δ (IC ₅₀) に対して阻害作用が確認された (IC ₅₀ =4.67 µmol/L)。他のイオンチャネルに対しては最大処理濃度においても明らかな阻害作用は認められなかった。
心拍数、血圧及び心電図 (ラテン方格法)	イヌ/ビーグル (雄、4 例)	0、100、300、1000 mg/kg (各 1 回、計 4 回経口投与)	1000 mg/kg まで心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) 及び心電図 (P 波持続時間、PR 間隔、QRS 幅、R 波及び QT 間隔) に影響は認められなかった。
心電図	イヌ/ビーグル (雌雄、4-6 例/性/群)	0、50、300、1000 mg/kg/day (1 日 1 回、3 ヶ月間反復経口投与) (カプセルによる投与)	1000 mg/kg/day まで心電図、心拍数及び波形間隔 (PR、QRS、RR、QT 及び QTcV) に影響は認められなかった。
心電図	イヌ/ビーグル (雌雄、4 例/性/群)	0、50、300、1000 mg/kg/day (1 日 1 回、9 ヶ月間反復経口投与) (カプセルによる投与)	1000 mg/kg/day まで心電図、心拍数及び波形間隔 (PR、QRS、RR、QT 及び QTcV) に影響は認められなかった。
呼吸器系に及ぼす影響			
呼吸機能 (全身プレチスモグラフィシステム)	ラット/SD (雄、4 例/群)	0、30、1000 mg/kg (単回経口投与)	1000 mg/kg まで呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対して影響は認められなかった。
消化器系に及ぼす影響			
胃腸管輸送能	ラット/SD (雄、10 例/群)	0、30、1000 mg/kg (単回経口投与)	1000 mg/kg まで胃腸管輸送能に影響は認められなかった。
M1 の評価			
心筋イオンチャネル (ホールセルパッチクランプ法)	hKv11.1 (IK _r 、hERG)、hKv4.3/hKChIP2.2 (I _{to})、hKv7.1/hKCNE1 (IK _s) 又は hNav1.5 (I _{Na}) 導入 CHO 細胞	最大処理濃度：33 µmol/L (<i>in vitro</i>)	hKv11.1 (IK _r 、hERG)、hKv4.3/hKChIP2.2 (I _{to}) 及び hKv7.1/hKCNE1 (IK _s) に対して 14.8～27.3µmol/L で 50%以上の阻害作用を示した。
心電図	イヌ/ビーグル (雌雄、4 例/性/群)	0、50、300、1000 mg/kg/day (1 日 1 回、9 ヶ月間反復経口投与) (カプセルによる投与)	1000 mg/kg/day まで心拍数及び心電図 (PR、QRS、QT 及び QTcV 間隔) に異常は認められなかった。

(3) その他の薬理試験⁵¹⁾ :

1) *In vitro* 特異性評価 (参考情報)

181 種類の異なる分子 (受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素) に対する作用を、*in vitro* 放射性リガンド結合、酵素及び機能アッセイにより評価した。テナパノルは、41 分子に対して作用を示し、特にタキキニン NK1 受容体 及び 5-HT1D 受容体に対しては、1 $\mu\text{mol/L}$ 未満の濃度で機能的活性を示した。

2) 腸に発現する膜輸送体及び胆汁酸受容体に対する作用 (参考情報)

腸に発現する膜輸送体 (NHE1、NHE2、NaPi2b、PiT1 及び IBAT) 及び胆汁酸受容体 (TGR5) に対する作用を HEK293 細胞又は OK 細胞を用いた *in vitro* 評価系で評価した。

テナパノルは、最大 10~30 $\mu\text{mol/L}$ まで、NHE1、NHE2、NaPi2b、PiT1、IBAT 及び TGR5 に作用しなかった。

3) ラットにおける腸管輸送能に対する作用 (参考情報)

前日より 16 時間絶食させた SD ラットに、テナパノル (10 mg/kg) を単回経口投与し、小腸輸送能及び全腸管輸送能を評価した。

テナパノルは、ラットにおいて腸管輸送能を促進することが示された。

4) ラットにおけるグルコース吸収及び胃排出に対する作用 (参考情報)

前日より 16 時間絶食させた雄性 SD ラットに、テナパノル (30 mg/kg) を単回経口投与し、グルコース吸収及び胃排出に対する作用を評価した。

テナパノルは、ラットのグルコース吸収及び胃排出に影響を与えないことが示された。

5) M1 の特異性評価 (参考情報)

82 種類の異なる分子 (受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素) に対する M1 の作用を、*in vitro* 放射性リガンド結合、酵素及び機能アッセイにより評価した。

M1 は、評価した 82 分子のうち、41 分子に対して作用を示したが、いずれの分子に対しても 1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで機能的活性は検出されなかった。

2.毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵²⁾ :

雌雄のマウスを用いた7日間反復経口投与用量設定試験（最高用量：300 mg/kg/day）、雌雄のラットを用いた7日間反復経口投与用量設定試験（最高用量：1000 mg/kg/day）及び雌雄のイヌを用いた7日間、28日間、3ヵ月間及び9ヵ月間の反復経口投与毒性試験（最高用量：1000 mg/kg/day）の初回投与後において致死性の変化は認められなかった。

動物種/系統		投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	概略の致死量 (mg/kg) ^a
マウス/CD-1 (雌雄、5例/性/群)		7日間	経口、1日1回/ 0、30、100、300	> 300
ラット/SD (雌雄、5例/性/群)		7日間	経口、1日1回/ 0、100、300、1000	> 1000
イヌ/ビーグル	(雌雄、1例/性/群)	7日間	経口、1日1回/ 0、100、300、1000 (カプセルによる投与)	> 1000
	(雌雄、3例/性/毒性群、 2例/性/回復群)	28日間	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (回復群：0、1000) (カプセルによる投与)	
	(雌雄、4例/性/毒性群、 2例/性/回復群)	3ヵ月	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (回復群0、1000) (カプセルによる投与)	
	(雌雄、4例/性/群)	9ヵ月	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (カプセルによる投与)	

a：反復経口投与毒性試験の初回投与後の成績を基に評価

(2) 反復投与毒性試験⁵²⁾ :

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
マウス/CD-1 (雌雄、20例/性/毒性群、 10例/性/回復群)	28日間	経口、1日1回/ 0、10、50、200	無毒性量：50 mg/kg/day 全投与群： 軟便、体重の増加抑制及び摂餌量の減少 10 mg/kg/day 投与群の雄及び50mg/kg/day 以上の投与群の雄雌： 直腸粘膜の炎症細胞浸潤 200 mg/kg/day 投与群の雌雄： 腸管の陰窩細胞の壊死 200 mg/kg/day 投与群の雌： 直腸の杯細胞の減少 回復性試験（14日間）：回復性が認められた。

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
ラット/SD (雌雄、10例/性/毒性群、 <5例/性/回復群)	雄：18日間、 雌：15日間 (回復群は14日間)	経口、1日1回/ 0、30、100、300、1000	無毒性量：< 30 mg/kg/day 全投与群： 消化管毒性による途中死亡例 生存例では軟便、下痢、皮膚の弛緩及び削 瘦、体重減少、摂餌量の減少及び飲水量の 増加、赤血球系パラメータの増加、好中 球・単球数の増加、MCVの減少(雌)、 血清ナトリウムの低値、尿素窒素の高値、 肝逸脱酵素の上昇、クレアチニンの高値 (雌)、A/Gの高値、血清カリウムの低値 (雄)、血清アルブミンの低値(雌)、コレ ステロールの低値(雌)、血清クロライド の低値(雌) 尿比重の低値 脾臓の重量増加 小腸又は大腸で炎症細胞浸潤、粘膜上皮の びらん、萎縮、腺上皮の壊死又は杯細胞の 減少、リンパ節、脾臓、胸腺、骨髄のリン パ球又は細胞の減少、腎臓の硝子円柱及び 尿管の変性/再生 雄では、凝固腺及び精囊の分泌物の減少 回復性試験(14日間)：回復性が認められた。
ラット/SD (雌雄、10例/性/毒性群、 5例/性/回復群)	3ヵ月	経口、1日1回/ 0、0.1、1、5	無毒性量：5 mg/kg/day 1 mg/kg/day以上： 軟便、体重の低値傾向、摂餌量の減少 回復性試験(30日間)：回復性が認められた。
ラット/SD (雌雄、15例/性/群)	6ヵ月	経口、1日1回/ 0、1、3、10	無毒性量：雄 3 mg/kg/day 雌 10 mg/kg/day 10 mg/kg/day投与群(雄)： 消化管毒性による途中死亡例 1 mg/kg/day以上： 軟便、下痢、血清リン高値、血清カリウム 高値 3 mg/kg/day以上： 体重増加抑制(3 mg/kg/dayは雄のみ)、 摂餌量減少、血中グルコース低値 (3 mg/kg/dayは雄のみ)
イヌ/ビーグル (雌雄、3例/性/毒性群、 2例/性/回復群)	28日間	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (回復群：0、1000) (カプセルによる投与)	無毒性量：1000 mg/kg/day 全投与群： 排泄物異常(主に軟便) 回復性試験(14日間)：回復性が認められた。
イヌ/ビーグル (雌雄、4例/性/毒性群、 2例/性/回復群)	3ヵ月	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (回復群0、1000) (カプセルによる投与)	無毒性量：1000 mg/kg/day 全投与群： 排泄物異常(下痢、粘液便、粘液様糞便、 軟便) 回復性試験(28日間)：回復性が認められた。
イヌ/ビーグル (雌雄、4例/性/群)	9ヵ月	経口、1日1回/ 0、50、300、1000 (カプセルによる投与)	無毒性量：1000 mg/kg/day 全投与群： 排泄物異常(軟便、下痢、粘液様糞便)

(3) 遺伝毒性試験⁵³⁾：

テナパノルは、細菌を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さず、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で構造及び数的異常を誘発しなかった。また、テナパノルは、マウス及びラットを用いた骨髄小核試験において染色体異常を誘発しなかった。このことから、テナパノルは遺伝毒性を有さないと考えられた。

(4) がん原性試験⁵³⁾ :

rasH2 マウス (CByB6F1/Tg rasH2) にテナパノルを雄に最大 50 mg/kg、雌に最大 400 mg/kg の用量で 1 日 2 回 26 週間反復経口投与、また、M1 を 55 又は 165/110^{注)} mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したが、いずれもがん原性を示さなかった。

Sprague Dawley ラットに、最大 10/5^{注)} mg/kg/day の用量でテナパノルを、雄で 86 週間、雌で 96 週間反復経口投与したが、がん原性を示さなかった。

注) 減量前/減量後 を示す。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁴⁾ :

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
受胎能及び初期胚発生に関する試験			
マウス/CD-1 (雌、24 例/群)	交配の 14 日前から 妊娠 6 日目まで	経口、1 日 1 回/ 0、10、50	無毒性量：50 mg/kg/day 母動物の一般毒性、生殖能、初期胚発生に影響は認められなかった。
授胎能に関する試験			
ラット/SD (雄、5 例/群)	約 10 週間	経口、1 日 1 回/ 0、1、3、10	無毒性量：10 mg/kg/day 雄の生殖能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。
胚・胎児発生に関する試験			
ラット/SD (雌、25 例/群)	妊娠 6～17 日目	経口、1 日 1 回/ 0、1、10、30	無毒性量：母動物 < 1 mg/kg/day 胚・胎児発生 1mg/kg/day 母動物： 1 mg/kg/day 投与群： 投与期間中の軟便及び下痢、体重減少並びに摂餌量減少 10 mg/kg/day 投与群： 顕著な体重減少、摂餌量の減少及びこれらの変化に伴う一般状態の悪化 30 mg/kg/day 投与群： 死亡を含む顕著な体重減少、摂餌量の減少及びこれらの変化に伴う一般状態の悪化 胚・胎児発生： 1mg/kg/day 投与群： 生存胎児数並びに胎児の体重、性比、外表、内臓及び骨格に影響は認められなかった。 10、30mg/kg/day 投与群： 胚・胎児検査は実施しなかった。
ウサギ/ニュージール ランド白色種 (雌、6 例/群)	妊娠 7～20 日目 (用量設定)	経口、1 日 1 回/ 0、3、10、30、100、300	母動物： 全投与群： 糞便量減少、糞便の小型化、軟便及び下痢等の排泄物関連の一般状態の変化 3 mg/kg/day 投与群： 1 例で摂餌量減少、体重減少 100、300 mg/kg/day 投与群： 軽度の体重減少及び体重増加量の減少並びに摂餌量の減少 胚・胎児発生： 30、100 及び 300 mg/kg/day 投与群： 用量増加に伴った胎児体重の減少

動物種/系統	投与期間	投与方法/投与量 (mg/kg/day)	試験結果
ウサギ/ニュージ ランド白色種 (雌、22例/群)	妊娠7～20日目	経口、1日1回/ 0、5、15、45	無毒性量：母動物 5 mg/kg/day 胚・胎児発生 45 mg/kg/day 母動物： 全投与群： 軟便及び下痢を主とする排泄物異常に関連した症状が認められたが、子宮重量、生存胎児数に影響は認められなかった。 45 mg/kg/day 投与群：流産 15、45 mg/kg/day 投与群： 軽度の体重及び摂餌量の減少 胚・胎児発生： 全投与群： 体重、性比、外表、内臓及び骨格検査、正味体重及び正味体重変化量に影響は認められなかった。
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			
マウス/CD-1 (雌 25例/群)	妊娠6日目から授乳20日目まで (F ₀ 母動物)	経口、1日1回/ 0、20、60、200	F ₀ 母動物の全身毒性に対する無毒性量： 200 mg/kg/day F ₁ 新生児の発生毒性に関する無毒性量： 20 mg/kg/day F ₁ 親動物に対する全身及び生殖毒性並びに F ₂ 新生児に関する無毒性量：200 mg/kg/day F ₀ 母動物： 全投与群： 妊娠期間、分娩状態、着床数及び着床後死亡に影響は認められなかった。 次世代の発生 (F ₁ 児)： 全投与群： 出生児数、生存出生児数及び性比、授乳期間中の一般症状、出生後の生存率及び身体発達並びに離乳時点の剖検に影響は認められなかった。 60、200 mg/kg/day 投与群： 雌雄ともに授乳期間を通して体重及び体重増加量の低値 200 mg/kg/day 投与群： 雄で一過性の活動量の増加、学習及び記憶評価におけるエラー回数の増加及び所要時間の延長並びに自発運動量の増加 次々世代の発生 (F ₂ 児)： 全投与群： 平均出生数、生存同腹児数、性比、出生後生存率、一般状態、体重及び性比に影響を及ぼさなかった。

動物種 (性別、例数)	投与期間	投与経路及び投与量 (mg/kg/day)	試験結果
幼若毒性に関する試験			
ラット/SD (雌雄、20 例/性/毒性群、20 例/性/回復群)	生後 5～61 日目	反復経口、1 日 1 回/ 0、0.03、0.1、0.3	無毒性量：0.1 mg/kg/day 全投与群： 幼若ラットの発育分化、機能発達及び生殖能に対する影響は認められなかった。 0.3 mg/kg/day 投与群： 瀕死/死亡 生存例では肛門性器周辺における高頻度の褐色物質沈着、体重増加量及び摂餌量減少並びに脛骨長短縮 回復性試験 (4 週間)：回復性が認められた。
ラット/SD (雌雄、10 例/性/毒性群、10 例/性/回復群)	生後 21～80 日目	反復経口、1 日 1 回/ 0、0.1、0.3、0.7 (雄)、 1.0 (雌)	無毒性量：0.1 mg/kg/day 全投与群： 瀕死/死亡例は認められなかった。 0.3 mg/kg/day 以上： 軟便、水様便、体重減少及び体重増加抑制、平均陰開口日数の遅延 (雌)、脛骨長短縮 (雄)、尿 pH 低値 (雄) 0.7 (雄) 及び 1.0 mg/kg/day (雌)： 摂餌量減少 回復性試験 (14 日間)：回復性が認められた。

(6) 局所刺激性試験⁵³⁾：

テナパノルを用いた局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性⁵³⁾：

1) 主要代謝物 M1 の毒性試験 (マウス、ラット)

主要代謝物 M1 のマウス単回経口投与毒性試験の結果、1000 mg/kg 投与群で自発運動低下、嗜眠、振戦、接触時冷感及び努力性呼吸が認められ 4 例中 2 例を切迫安楽死させた。ラット単回経口投与毒性試験では、1000 mg/kg まで毒性所見は認められなかった。

反復投与毒性試験の結果、C57BL/6 マウスの 4 日間反復経口投与毒性試験では、100 mg/kg/day まで忍容性が認められた。CByB6Fl/J マウスの 14 日間反復経口投与毒性試験で 1000 mg/kg/day を投与した雌雄各 6 例及び 500 mg/kg/day を投与した雌雄各 3 例が、3～9 日目に死亡発見又は切迫安楽死された。死亡前には、嗜眠、呼吸困難、振戦、流涎、円背姿勢、体温低下、立毛及び瀕死が認められた。rasH2 マウスの 28 日間反復経口投与毒性試験では、250 mg/kg/day まで毒性学的意義のある変化は認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス L5178Y 細胞を用いた *in vitro* 小核試験で遺伝毒性を評価し、M1 は遺伝毒性を示さないと考えられた。

rasH2 マウスを用いたがん原性試験でがん原性を評価し、M1 はがん原性を示さなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果、M1 の 400 mg/kg 投与群の 1 例で妊娠 17 日目に瀕死が認められた。400 mg/kg 投与群で母動物の体重減少、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。400 mg/kg 投与群で、生存胎児数の減少、胎児の平均体重の減少、形態異常 (局所又は全身性の浮腫及び骨格異常) 及び変異 (脾臓の淡色化及び小型化、骨格変異、骨化不全) の増加が認められた。したがって、M1 は催奇形性を有すると考えられた。

2)不純物の安全性確認試験

テナパノル関連物質の全 39 構造について、DerekNexus 及び Leadscope を用いた *in silico* 解析により細菌に対する変異原性を予測した。更に、規格値が ICH Q3A で設定される安全性確認の閾値を上回った合計 10 種類の不純物について、イヌを用いた毒性試験における無毒性量での曝露に基づいた安全性評価を実施した。

変異原性予測では、全 39 構造のうち 32 構造が ICH M7 のクラス 5 に、3 構造がクラス 4 に、2 構造がクラス 3 に、1 構造がクラス 2 に、残り 1 構造がクラス 1 に分類された。

クラス 3 及び 4 に分類された 5 構造は、原薬の出発物質の生成段階又は単離工程、あるいは製造プロセスの段階で不活性化又は除去されることが考えられた。クラス 2 の 1 構造の含有量は 5 ppm 未満であることが確認された。クラス 1 の構造は原薬の規格値として 300 ppm 以下に設定された。

ICH Q3A で定められる安全性確認の必要な閾値を超えて存在する 10 種類の不純物については、イヌの無毒性量における各不純物の投与量は臨床最大投与量に対して十分量であった。さらに変異原性予測では 10 種類の不純物のいずれもクラス 5 に分類された。

このことから、テナパノルの原薬及び製剤に含まれる合計 10 種類の不純物及び分解物の規格値は適切に管理されていると考えられ、テナパノルを投与される患者に対する安全性上の懸念は無いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：該当しない

2. 有効期間

30 箇月

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

開封後は、光と湿気を避けて保存すること。

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

品名	色調
フォゼベル錠 5mg	黄
フォゼベル錠 10mg	紅
フォゼベル錠 20mg	深緑
フォゼベル錠 30mg	濃紫

(各製品の色調、外形については「IV.1. 剤形」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

その他の患者向け資材：

- ・フォゼベル[®]錠を服用されている方へ

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7.国際誕生年月日

2019年9月12日

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
フォゼベル® 錠 5mg	2023年9月25日	30500AMX00244000	2023年11月22日	2024年2月20日
フォゼベル® 錠 10mg		30500AMX00245000		
フォゼベル® 錠 20mg		30500AMX00246000		
フォゼベル® 錠 30mg		30500AMX00247000		

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：2023年9月25日～2031年9月24日

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、令和6年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

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 システムコード
フォゼベル® 錠 5mg	2190045F1025	2190045F1025	129512201	622951201
フォゼベル® 錠 10mg	2190045F2021	2190045F2021	129513901	622951301
フォゼベル® 錠 20mg	2190045F3028	2190045F3028	129514601	622951401
フォゼベル® 錠 30mg	2190045F4024	2190045F4024	129515301	622951501

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

- | 1.引用文献 | 文献請求 No |
|--|---------|
| 1)Zachos NC, et al. : Annu Rev Physiol. 2005; 67 : 411-443 (PMID: 15709964) | 031-639 |
| 2)King AJ, et al. : Sci Transl Med. 2018; 10 : eaam6474 (PMID:30158152) | 031-631 |
| 3)Marks J. : Pflugers Arch. 2019; 471: 165-173 (PMID:30343332) | 031-640 |
| 4)Saurette M, et al. : Exp Bio Med. 2019; 244: 646-654 (PMID:30764666) | 031-635 |
| 5)社内資料 : 原薬安定性 (2023年9月25日承認、CTD2.3.S) | |
| 6)社内資料 : 製剤安定性 (2023年9月25日承認、CTD2.3.P) | |
| 7)Johansson S, et al : Clin Exp Nephrol. 2017; 21: 407-416 (PMID: 27368672) | 031-629 |
| 8)社内資料 : 日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相単回/反復投与試験 (2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1/CTD2.7.2.2.1.3) | |
| 9)社内資料 : KHK7791 の PD に及ぼす食事の影響及びテナパノルの PD に及ぼすオメプラゾールの影響 (2023年9月25日承認、CTD2.7.1.2) | |
| 10)社内資料 : 健康成人を対象とした KHK7791 の薬力学に及ぼす食事及び胃内 pH の影響を評価する第 I 相単施設非盲検クロスオーバー試験 (2023年9月25日承認、CTD2.7.6.10) | |
| 11)社内資料 : 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検ランダム化用量設定試験 (2023年9月25日承認、CTD2.7.6.12) | |
| 12)社内資料 : 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験 (2023年9月25日承認、CTD2.7.6.14) | |
| 13)社内資料 : 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験 (2023年9月25日承認、CTD2.7.6.15) | |
| 14)社内資料 : 腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相非盲検単群一般臨床試験 (2023年9月25日承認、CTD2.7.6.20) | |
| 15)社内資料 : 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相リン吸着薬切り替え長期投与試験 (2023年9月25日承認、CTD2.7.6.21) | |
| 16)社内資料 : ヒト NHE3 活性に対する作用 (2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1) | |
| 17)社内資料 : ラット NHE3 活性に対する作用 (2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.2) | |
| 18)社内資料 : リン吸収抑制作用の機序解析 (2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.3) | |
| 19)社内資料 : ラットにおけるリン吸収低下作用の機序解析 (2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.8) | |
| 20)Kato A, et al. : Annu Rev Physiol. 2011; 73: 261-281(PMID: 21054167) | 031-636 |

- 21) Sabbagh Y, et al. : Adv Chronic Kidney Dis. 2011; 18: 85-90(PMID: 21406292) 031-637
- 22) Sabbagh Y, et al. : J Am Soc Nephrol; 2009; 20: 2348-2358(PMID: 19729436) 031-638
- 23) Brashier DBS, et al. : Int J Basic Clin Pharmacol. 2020; 9: 1180-1185 031-642
- 24) Block GA, et al. : Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11: 1597-1605 (PMID: 27340281) 031-630
- 25) 社内資料：血漿中 M1 濃度 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.3.2)
- 26) 社内資料：エナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンとの薬物相互作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.4.4)
- 27) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.4.5)
- 28) 社内資料：CYP3A 阻害薬 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.4.2.1)
- 29) 社内資料：炭酸セベラマーとの薬物相互作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.5.1)
- 30) 社内資料：リン吸着薬 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.4.2.2)
- 31) 社内資料：ミダゾラム及びセファドロキシルとの薬物相互作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.4.1)
- 32) 社内資料：CYP3A 基質薬 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.4.3.2)
- 33) 社内資料：PEPT1 基質薬 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.4.3.3)
- 34) 社内資料：テナパノル塩酸塩の単回投与試験 (1 及び 10 mg/kg) (ラット) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.3.3.2)
- 35) 社内資料：テナパノル塩酸塩の単回投与試験 (1 及び 10 mg/kg) (イヌ) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.3.4.1)
- 36) 社内資料：薬物動態試験 (非臨床) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.9)
- 37) 社内資料：吸収 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.5.3.1.1)
- 38) 社内資料：*In vitro* 細胞膜透過性 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.3.1)
- 39) 社内資料：薬物動態試験 (分布) (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.5.4)
- 40) 社内資料：ラットにおける組織中濃度 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 41) 社内資料：血漿中蛋白結合及び Rb (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 42) 社内資料：KHK7791 の吸収、分布、代謝及び排泄を評価する放射標識化合物を用いたマスバランス試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 43) 社内資料：*In vivo* 代謝 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.5.3)
- 44) 社内資料：代謝酵素の同定 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.5.4)
- 45) 社内資料：酵素誘導及び阻害 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.5.8)
- 46) 社内資料：KHK7791 の薬物動態 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 47) 社内資料：効力を裏付ける試験 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.2.1.1)
- 48) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.6.4.1.6)
- 49) 社内資料：KHK7791 の PK に及ぼす肝機能障害の影響 (2023 年 9 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)

- 50) 社内資料：安全性薬理試験（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.4）
- 51) 社内資料：副次的薬理試験（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.3）
- 52) 社内資料：単回／反復投与毒性試験（2023年9月25日承認、CTD1.10/
CTD2.6.6.3）
- 53) 社内資料：その他の特殊毒性（2023年9月25日承認、CTD2.6.6.1.1.7/
CTD2.6.6.7/CTD2.6.6.9.1.2-3/CTD2.6.6.9.3）
- 54) 社内資料：生殖発生毒性試験（2023年9月25日承認、CTD2.6.6.6）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テナパノルは、2019年9月に米国で初めて過敏性腸症候群（IBS-C）の治療薬として承認され、2020年4月にはカナダで承認されている。

2023年10月に米国で透析施行中の高リン血症の治療薬として承認されている。（2024年1月現在）

なお、本邦における承認された効能又は効果、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。

	本邦における承認状況
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
用法及び用量	6. 用法及び用量 通常、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕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回30mgとする。

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

	米国添付文書（XPHOZAH (tenapanor) tablets : 2023年10月改訂）
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE XPHOZAH is indicated to reduce serum phosphorus in adults with chronic kidney disease (CKD) on dialysis as add-on therapy in patients who have an inadequate response to phosphate binders or who are intolerant of any dose of phosphate binder therapy.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dosage The recommended dosage is 30 mg orally twice daily before the morning and evening meals. Monitor serum phosphorus and adjust the dosage as needed to manage gastrointestinal tolerability. 2.2 Administration Instructions • Instruct patients to take XPHOZAH just prior to the first and last meals of the day [see Clinical Pharmacology (12.2)]. • Instruct patients not to take XPHOZAH right before a hemodialysis session, and instead take right before the next meal following dialysis, as patients may experience diarrhea after taking XPHOZAH [see Warnings and Precautions (5.1)]. • Instruct patients who miss a dose to skip the missed dose and take the next dose at the regular time.

米国添付文書（XPHOZAH (tenapanor) tablets : 2023年10月改訂）の詳細は下記を参照のこと

<https://ardelyx.com/XPHOZAH-Prescribing-Information.pdf>

（2024年4月11日アクセス）

2.海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における「電子添文「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載」は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、米国添付文書における記載を示す。

	本邦における承認状況
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。本剤の動物実験（ウサギ）において、母動物の体重減少又は排泄物関連の変化に起因すると考えられる二次的な胎児体重の低値が認められている。また、本剤の代謝物の動物実験（ラット）において臨床最大用量での代謝物の曝露量の3000倍以上の曝露条件下で胎児の形態異常及び変異が認められている。
	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。本剤の乳汁中への移行は不明であり、動物実験（マウス）において出生児の体重低値等が認められている。

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書（2023年10月改訂）	8.1 Pregnancy Risk Summary Tenapanor is essentially non-absorbed systemically, with plasma concentrations below the limit of quantification (less than 0.5 ng/mL) following oral administration [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. Therefore, maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug. The available data on XPHOZAH exposure from a small number of pregnant women have not identified any drug associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In reproduction studies with tenapanor in pregnant rats and rabbits, no adverse fetal effects were observed in rats at 0.2 times the maximum recommended human dose and in rabbits at doses up to 15 times the maximum recommended human dose (based on body surface area) [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for women with CKD on dialysis with hyperphosphatemia is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the United States general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

出典	記載内容
米国添付文書（2023年10月改訂）	<p><u>Animal Data</u> In an embryofetal development study in rats, tenapanor was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at dose levels of 1, 10 and 30 mg/kg/day. Tenapanor doses of 10 and 30 mg/kg/day were not tolerated by the pregnant rats and was associated with mortality and moribundity with body weight loss. The 10 and 30 mg/kg dose group animals were sacrificed early, and the fetuses were not examined for intrauterine parameters and fetal morphology. No adverse fetal effects were observed in rats at 1 mg/kg/day (approximately 0.2 times the maximum recommended human dose) and in rabbits at doses up to 45 mg/kg/day (approximately 15 times the maximum recommended human dose, based on body surface area). In a pre- and post-natal developmental study in mice, tenapanor at doses up to 200 mg/kg/day (approximately 16.5 times the maximum recommended human dose, based on body surface area) had no effect on pre- and post-natal development.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data available on the presence of tenapanor in either human or animal milk, its effects on milk production or its effects on the breastfed infant. Tenapanor is essentially non-absorbed systemically, with plasma concentrations below the limit of quantification (less than 0.5 ng/mL) following oral administration [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>]. The minimal systemic absorption of tenapanor will not result in a clinically relevant exposure to breastfed infants. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XPHOZAH and any potential adverse effects on the breastfed infant from XPHOZAH or from the underlying maternal condition.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における「電子添文「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「9.7 小児等」の項の記載」は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

参考として、米国添付文書における記載を示す。

	本邦における承認状況
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （抜粋）	2.1 2歳未満の患者 [8.1、9.7.1、11.1.1 参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 2歳未満の小児には投与しないこと。下痢及び重度の脱水があらわれるおそれがある。動物実験（幼若ラット（離乳前））において下痢に関連する死亡が認められている。[2.1、8.1、11.1.1 参照]</p> <p>9.7.2 2歳以上の小児には投与しないことが望ましい。動物実験（幼若ラット（離乳後））では、成熟ラットに比べて、本剤による下痢に対する忍容性が低い可能性が報告されている。なお、20歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

<参考：米国添付文書における記載>

出典	記載内容
米国添付文書（2023年10月改訂）	<p>4 CONTRAINDICATIONS XPHOZAH is contraindicated in patients under 6 years of age because of the risk of diarrhea and serious dehydration [see <i>Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.5)</i>]. XPHOZAH is contraindicated in patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction.</p> <p>8.4 Pediatric Use <u>Risk Summary</u> XPHOZAH is contraindicated in patients less than 6 years of age. In nonclinical studies, deaths occurred in young juvenile rats (less than 1-week old rats; approximate human age-equivalent of less than 2 years of age) and in older juvenile rats (approximate human age-equivalent of 2 years of age) following oral administration of tenapanor, as described below in Juvenile Animal Toxicity Data. The safety and effectiveness of XPHOZAH in pediatric patients have not been established.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> In a 21-day oral dose range finding toxicity study in juvenile rats, tenapanor was administered to neonatal rats (post-natal day (PND) 5) at doses of 5 and 10 mg/kg/day. Tenapanor was not tolerated in male and female pups and the study was terminated on PND 16 due to mortalities and decreased body weight (24% to 29% reduction in females at the respective dose groups and 33% reduction in males in the 10 mg/kg/day group, compared to control).</p> <p>In a second dose range finding study, tenapanor doses of 0.1, 0.5, 2.5, or 5 mg/kg/day were administered to neonatal rats from PND 5 through PND 24. Treatment-related mortalities were observed at 0.5, 2.5, and 5 mg/kg/day doses. These premature deaths were observed as early as PND 8, with majority of deaths occurring between PND 15 and 25. In the 5 mg/kg/day group, mean body weights were 47% lower for males on PND 23 and 35% lower for females on PND 22 when compared to the controls. Slightly lower mean tibial lengths (5% to 11%) were noted in males and females in the 0.5, 2.5, and 5 mg/kg/day dose groups on PND 25 and correlated with the decrements in body weight noted in these groups. Lower spleen, thymus, and/or ovarian weights were noted at the 0.5, 2.5, and 5 mg/kg/day doses. Tenapanor-related gastrointestinal distension and microscopic bone findings of increased osteoclasts, eroded bone, and/or decreased bone in sternum and/or femorotibial joint were noted in males and females in the 0.5, 2.5, and 5 mg/kg/day dose groups.</p> <p>In juvenile rats administered tenapanor at 0.03, 0.1, or 0.3 mg/kg/day on PND 5 through PND 61, treatment-related mortalities were observed at 0.3 mg/kg/day. Lower mean body weight gains were noted in the 0.3 mg/kg/day group males and females compared to the control group primarily during PND 12-24 but continuing sporadically during the remainder of the dosing period; corresponding lower mean food consumption was noted in this group during PND 21-33. As a result, mean body weights were up to 15.8% and 16.8% lower in males and females, respectively, compared to the control group; the greatest difference was on PND 24 for males and PND 21 for females. Mean body weight in the 0.3 mg/kg/day group males was only 3.9% lower than the control group on PND 61. There were no tenapanor-related effects on mean body weights, body weight gains, or food consumption in the 0.03 and 0.1 mg/kg/day group males and females. A dosage level of 0.1 mg/kg/day was considered to be the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for juvenile toxicity of tenapanor [see <i>Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p>

出典	記載内容
米国添付文書（2023年10月改訂）	<p>In a 21-day oral dose range finding study in older (weaned) juvenile rats administered tenapanor at 0.1, 1, or 5 mg/kg/day on PND 21 through PND 41 (approximate human age-equivalent of 2 to 12 years of age), treatment-related mortalities or moribundities were observed during the first two days of the study in the 1 mg/kg/day males and the 5 mg/kg/day males and females. Watery feces, decreased food consumption, and lower mean body weight were also observed in the 1 and 5 mg/kg/day groups.</p> <p>In weaned juvenile rats administered tenapanor at 0.1, 0.3, and 0.7 (males) or 1 (females) mg/kg/day on PND 21 through PND 80, no mortalities were observed. Significant decreases in mean body weights were observed in the 0.3 and 0.7 mg/kg/day males throughout the dosing period (up to 20.3% lower than control) and in the 1 mg/kg/day females between PND 23 to 35 (up to 16.7% lower than control), with food consumption notably decreased on PND 21 to 29. There were also reductions in tibia length between PND 76 and 80 in the 0.3 and 0.7 mg/kg/day males, and between PND 36 and 64 in the 0.7 mg/kg/day males, which were not observed during the 14-day recovery period. The NOAEL was considered to be 0.1 mg/kg/day for juvenile toxicity of tenapanor.</p>

XIII. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉碎：

粉碎投与は承認外の用法及び用量のため避けること。

粉碎後の安定性試験では、保存条件（温度 25℃、湿度 60%または 75%相対湿度）において、いずれの条件下でも経時的に速やかな水分の増加が認められた。また、粉碎した状態での有効性、安全性は検討していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・フォゼベル[®]錠を服用されている方へ

Memo

A series of horizontal dotted lines for writing.

協和キリン株式会社

PZV0001DBB24D