

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

高リン血症治療剤 (リン結合性ポリマー)
セベラマー塩酸塩錠

レナジェル[®]錠 250mg

RENAGEL[®] 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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	レナジェル錠 250mg : 1 錠中にセベラマー塩酸塩 250mg 含有
一 般 名	和名：セベラマー塩酸塩（JAN） 英名：Sevelamer Hydrochloride（JAN） Sevelamer（INN）
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：2003年1月31日 薬価基準収載年月日：2003年4月1日 販売開始年月日：2003年6月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2020 年 1 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式から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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI F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I F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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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については、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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。（2018年10月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成..... 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性..... 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量..... 10
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績..... 12

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 18
2. 薬理作用 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 19
2. 薬物速度論的パラメータ 19
3. 母集団（ポピュレーション）解析 19
4. 吸収 19
5. 分布 20
6. 代謝 20
7. 排泄 20
8. トランスポーターに関する情報..... 20
9. 透析等による除去率..... 20
10. 特定の背景を有する患者 20
11. その他 21

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 22
2. 禁忌内容とその理由 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 22
5. 重要な基本的注意とその理由 22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 23

7. 相互作用	25
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	37

XIII. 備考

その他の関連資料	46
----------------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
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
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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レナジェル錠（一般名 Sevelamer Hydrochloride：セベラマー塩酸塩）は、米国 GelTex 社（現 SANOFI GENZYME 社）で合成されたポリカチオン性ポリマーである。

食物中に含まれるリンは腸管で吸収され、健康人においては過剰なリンは尿中に排泄されるが、透析患者では腎機能の廃絶によりリン排泄が障害されているため高リン血症をきたす。高リン血症は二次性副甲状腺機能亢進症や関節周囲・心血管系の異所性石灰化を引き起こし、骨病変や心血管系等種々の障害をもたらす可能性がある。これらは透析患者の QOL、ADL 及び生命予後にも影響を及ぼすきわめて重要な合併症である。透析によるリン除去と食事療法によるリン摂取制限のみでは過剰なリンの是正は不十分であることが多く、リン結合剤の投与が必要となる場合もある。

レナジェル錠は、消化管内で食物から遊離したリン酸イオンと結合した後、吸収されることなくそのまま糞便中に排泄され、リンの体内への吸収を抑制して高リン血症を治療するリン結合剤である。

海外では GelTex 社により臨床試験が進められ、米国では 1998 年 10 月、欧州連合では 2000 年 1 月に「血液透析患者の高リン血症治療薬」として承認を取得している。日本においては、中外製薬株式会社により 1997 年 2 月から第 I 相臨床試験が開始され、第 II 相臨床試験からは麒麟麦酒株式会社（現 協和キリン株式会社）との共同により開発され、2003 年 1 月に承認された。2012 年 3 月には薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得ている。

2. 製品の治療学的特性

(1) カルシウムや金属を含まない非吸収性の高リン血症治療剤である。

(2) レナジェル錠は高リン血症を合併する血液透析患者を対象に本剤と沈降炭酸カルシウム錠を比較した第 III 相比較試験において、主要評価項目である血清リン濃度低下の非劣性、並びに血清カルシウム濃度の上昇を抑制する優越性が示された。（血清リン濃度はレナジェル錠投与群では $5.62 \pm 0.09 \text{mg/dL}$ (95%CI : $5.44 \sim 5.81 \text{mg/dL}$)、沈降炭酸カルシウム錠投与群では $5.59 \pm 0.09 \text{mg/dL}$ (95%CI : $5.41 \sim 5.77 \text{mg/dL}$) で、平均値の差は 0.04 (95%CI : $-0.22 \sim -0.29$) であった。血清カルシウム濃度はレナジェル錠投与群では $9.13 \pm 0.06 \text{mg/dL}$ (95%CI : $9.02 \sim 9.24 \text{mg/dL}$)、沈降炭酸カルシウム錠投与群では $9.65 \pm 0.07 \text{mg/dL}$ (95%CI : $9.51 \sim 9.79 \text{mg/dL}$) で、平均値の差の 95%CI は $-0.70 \sim -0.34 \text{mg/dL}$ であった。）
(効能及び効果は「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」である。)

「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験-国内第 III 相比較試験」参照

(3) 長期投与試験 (48 週間投与) において、主要評価項目である血清リン濃度は、投与開始後 8 週では $5.85 \pm 0.10 \text{mg/dL}$ (95%CI : $5.65 \sim 6.04 \text{mg/dL}$)、投与開始後 48 週では $5.63 \pm 0.10 \text{mg/dL}$ (95%CI : $5.43 \sim 5.82 \text{mg/dL}$) と目標値を維持していた。

「V-5 (4) - 2) 安全性試験-国内第 III 相長期投与試験」参照

(4) pH を酸性から中性に変化した場合、あるいは中性に維持した場合でも、リン吸着量は変化しなかった (*in vitro*)。

(5) レナジェルの重大な副作用として、腸管穿孔 (0.1%)、腸閉塞 (0.2%)、憩室炎 (頻度不明)、虚血性腸炎 (頻度不明)、消化管出血 (0.4%)、消化管潰瘍 (0.2%)、肝機能障害 (頻度不明) があらわれることがある。また、便秘・便秘増悪 (25.0%)、腹痛 (3.4%)、腹部膨満 (9.6%) が報告されている。主な副作用は、悪心、腹部不快感、下痢・軟便、消化不良、嘔吐 (いずれも 1~5%未満)、食欲不振、肝機能異常、Al-P の上昇、貧血 (いずれも 0.5 ~ 1%未満) などが報告されている。

「VIII-8. 副作用」参照

3. 製品の製剤学的特性
特になし

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
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
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レナジェル®錠 250mg

(2) 洋名

RENAGEL® Tablets 250mg

(3) 名称の由来

Renal + GelTex

GelTex Pharmaceuticals, Inc.によって合成された慢性腎不全患者に使用する薬剤という意味で命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

セベラマー塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

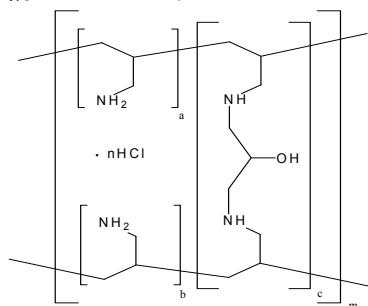
Sevelamer Hydrochloride (JAN)

Sevelamer (INN)

(3) ステム

—mer : polymers

3. 構造式又は示性式

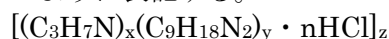


a, b : 一級アミンの数
c : 架橋構造の数
n : 塩酸塩の数
m : 最小構成単位の繰り返しの数

$$a+b=9, c=1, n=4$$

4. 分子式及び分子量

セベラマー塩酸塩は高分子化合物のため、分子式・分子量ともに表現することができないが、以下のように表記する。



分子量については、上記推定構造式の繰り返し単位の組成比において、 $x=9$ 、 $y=1$ 及び $n=4$ として算出すると、繰り返し単位構造当り、831.5 となる。

5. 化学名 (命名法) 又は本質

〔英名〕 Hydrochloride of prop-2-en-1-amine polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane (IUPAC)

〔日本名〕 プロプ・2-エン・1-アミンと 1-クロロ・2,3-エポキシプロパンの重合物の塩酸塩

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
開発略号：PB-94

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～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

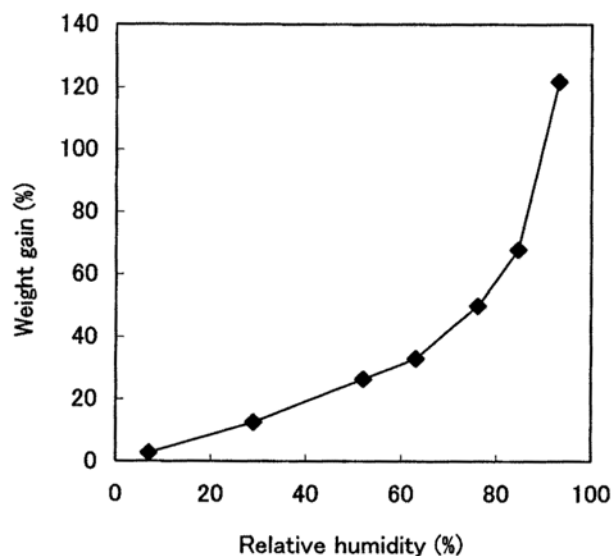
水、アセトニトリル、2-プロパノール、0.1mol/L 塩酸溶液及び 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液にほとんど溶けない。

溶媒	セベラマー塩酸塩 10mg に対する溶媒の量		日局・通則における表現
	100mL	1000mL	
メタノール	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
エタノール (99.5)	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
2-プロパノール	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
アセトニトリル	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
ヘキサン	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
水	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
崩壊試験第1液	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
崩壊試験第2液	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない
水酸化ナトリウム水溶液	溶けない	溶けない	ほとんど溶けない

(20±5°C)

(3) 吸湿性

きわめて吸湿性である。



セベラマー塩酸塩の吸湿等温線

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

300°Cまで昇温させ、顕微鏡下肉眼にて観察した。240°Cまでは、変化を認めなかった。240～260°Cでは、外観がわずかに褐色に変化した。260～280°Cでは更に褐色に変化した。300°Cまで加温しても融解は認めなかった。従って、240°C以上加温すると分解していると考えられるが、融点、分解点は求められなかった。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし (各種溶媒に溶けないため測定不能)

(6) 分配係数

該当資料なし (各種溶媒に溶けないため測定不能)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛 酷 試 験	温度	40℃	1、2、3、6 箇月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
		80℃			1 箇月後より、やや黄変し、粉末から塊となり、わずかに分解物 (可溶性オリゴマー) の増加を認めた。
	温湿度	50℃、 90%RH	1、2、3 箇月	ビニール袋二重、 プラスチック容器	1 箇月後より、やや黄変し、部分的に塊となった。
	光	25℃	総照度： 120 万 lux・hr 以上 総近紫外線エネルギー： 200W・hr/m ² 以上	シャーレ (開放)	乾燥減量の増加が認められた。 (加速装置内の湿度の影響による)
長期保存試験		25℃、 60%RH	3、6、9、12、18、24、 36 箇月	ビニール袋二重、 プラスチック容器	変化なし
加速試験		40℃、 75%RH	3、6、9、12 箇月	ビニール袋二重、 プラスチック容器	6 箇月後より、やや黄変した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル法

(2) 定性反応 (塩化物)

定量法：セベラマー塩酸塩の薬効であるリン酸イオンの結合量について、液体クロマトグラフィー (イオンクロマトグラフィー) により力価 (リン酸結合能) を測定。




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	外形			色調
	表	裏	側面	
レナジェル錠 250mg				白色～微黄白色
直径：9mm 厚さ：6.2mm 総重量：約 302mg				

(3) 識別コード

レナジェル 250 (表示部位：錠剤表面)

(4) 製剤の物性

本剤につき日本薬局方・崩壊試験法(補助盤を使用)によって試験を行なうとき、全て適合した。
(崩壊時間：4分55秒～6分25秒)

(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

有効成分

1錠中セベラマー塩酸塩 250mg 含有

添加剤

結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、カルナウバロウ、白色セラック、ステアリン酸

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

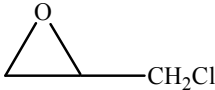
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質	構造	由来
可溶性オリゴマー	セベラマー塩酸塩に比べ低分子であり、水溶性の高分子化合物の混合物である。 水で抽出したものについて、その分子量分布を検討したが、構造は特定できなかった。	反応副生成物
アリルアミン	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	原料由来
エピクロロヒドリン		原料由来

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種保存条件下における安定性は以下のとおりであった。

試験方法	保存条件	保存期間	保存形態	結果〔力価（変化率）、他〕	
苛 酷 試 験	温度	40℃	1、2、3 箇月	褐色ガラス瓶（密栓）	99.3%、変化なし
	温湿度	30℃、 75%RH	1 箇月	シャーレ（開放）	100.7%、外観及び硬度が変化（軟化膨潤）ならびに崩壊時間の短縮を認めた。
		50℃、 90%RH	1、2、3 箇月	二次包装品*1	100.0%、変化なし
	光	25℃	総照度： 120 万 lux・hr 以上 総近紫外線エネルギー： 200W・hr/m ² 以上	シャーレ（開放）*2	99.3%、乾燥減量の増加及び過剰な紫外線照射による表面の変化を認めた。
長期保存試験	25℃、 60%RH	3、6、9、12、18、24、 36 箇月	二次包装品*1	94.7%～100.0%、変化なし	
加速試験	40℃、 75%RH	3、6、9、12 箇月	二次包装品*1	98.7%～100.7%、変化なし	

*1 二次包装品：レナジェル錠を PTP 包装（片面ポリプロピレン、片面アルミ箔）したものを乾燥剤（シリカゲル）と共にアルミピロー包装したもの

*2 シャーレ（開放）：対照はシャーレをアルミ箔で覆った。

また、無包装、分包包装、及び PTP 包装における経時変化は以下のとおりであった。

保存形態	保存条件	保存期間	結 果〔性状（色調及び形状）〕
無包装 〔シャーレ（開放）〕	25℃、 60%RH	1、2、3、8 日	2 日後から軟化、8 日後に錠剤表面の割れを認めた。
	30℃、 75%RH	1、2 日	1 日後に軟化、2 日後に錠剤表面の割れを認めた。
グラシン紙分包包装 〔グラシン紙（44.8g/m ² ）/ ポリエチレン（20μm）〕	25℃、 60%RH	1、2、3、8、9、10、20 日	8 日後から軟化、20 日後に錠剤表面の割れを認めた。
	30℃、 75%RH	1、2、3、8、9 日	3 日後から軟化、9 日後に錠剤表面の割れを認めた。
セロハン分包包装 〔セロハン（20μm）/ ポリエチレン（20μm）〕	25℃、 60%RH	1、2、3、8、9、10、20 日	8 日後から軟化、20 日後に錠剤表面の割れを認めた。
	30℃、 75%RH	1、2、3、8、9 日	3 日後から軟化、9 日後に錠剤表面の割れを認めた。
PTP 包装	25℃、 60%RH	1、3、4、5、8、9、12 箇月	変化なし
	30℃、 75%RH	1、3、4、5、8、9、12 箇月	5 箇月後から軟化を認めたが、錠剤表面の割れは認められなかった。

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）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし（セベラマー塩酸塩が、あらゆる溶媒に不溶であること、及び消化管内で食物から遊離したリン酸イオンと結合した後、吸収されることなくそのまま糞便中に排泄されるため。）

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

100錠（PTP10錠×10、乾燥剤入り）、1000錠（PTP10錠×100、乾燥剤入り）

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP：ポリプロピレン及びアルミ箔

11. 別途提供される資材類

特になし

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

下記患者における高リン血症の改善
透析中の慢性腎不全患者

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないため、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

<解説>

本剤は食物中のリン酸イオンと結合し、そのままの形で糞便中に排泄されることにより、リンの体内への吸収を減少させ血中リン濃度を低下させる薬剤である。このため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

通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1~2gを1日3回食直前に経口投与する。
なお、年齢、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9g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」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 沈降炭酸カルシウムを使用していない場合

血清リン濃度が8.0mg/dL未満の場合は1回1gから、8.0mg/dL以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。

7.2 沈降炭酸カルシウムから切り替える場合

沈降炭酸カルシウムの投与量が1日3g未満の場合は1回1gから、1日3g以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。

7.3 投与量の増減方法

投与量は血清リン濃度が6.0mg/dL未満となるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。

血清リン濃度	投与量増減方法
6.0mg/dL以上	1回0.25~0.5g(1~2錠)増量する
4.0~6.0mg/dL	投与量を維持する
4.0mg/dL未満	1回0.25~0.5g(1~2錠)減量する

<解説>

本剤の適正な投与量は、患者個々のリン摂取量(食事量)に依存すると考えられるため、初期用量を決定する際の具体的な目安として、血清リン濃度に基づき「7. 用法及び用量に関連する注意」を設定した。

沈降炭酸カルシウムを使用していない場合

血液透析患者を対象にした第Ⅱ相用量設定試験の結果、初期用量は沈降炭酸カルシウム(前治療)のwashout後にあたる投与開始時血清リン濃度が8.0mg/dL未満の症例では3.0g/日(1回1gを1日3回)、投与開始時血清リン濃度が8.0mg/dL以上の症例では6.0g/日(1回2gを1日3回)と結論された。第Ⅲ相比較試験の本剤投与群は、初期用量(3.0g/日又は6.0g/日)にて投与開始後、血清リン濃度4~6mg/dL(4.0mg/dL以上、6.0mg/dL未満)を目標に適宜増減し、

8週間投与した。その結果、投与終了時の血清リン濃度は $5.62 \pm 0.09 \text{mg/dL}$ と目標内に維持され、投与終了時の平均投与量は 5.09g/日 であった。

腹膜透析患者を対象として実施した第Ⅲ相一般臨床試験の初期用量については、血液透析患者と同様とし、その後は血清リン濃度 $4.0 \sim 6.0 \text{mg/dL}$ を目標に適宜増減した。その結果、投与終了時の血清リン濃度は $5.93 \pm 0.16 \text{mg/dL}$ と目標内に維持され、投与終了時の平均投与量は 5.04g/日 であった。

以上の結果より、沈降炭酸カルシウムを使用していない場合は、「血清リン濃度が 8.0mg/dL 未満の場合は1回 1g から、 8.0mg/dL 以上の場合は1回 2g から投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。」とした。

沈降炭酸カルシウムから切り替える場合

第Ⅲ相比較試験において、沈降炭酸カルシウム製剤群から本剤長期投与試験に切り替えとなる症例の初期用量は、血清リン濃度、沈降炭酸カルシウム製剤の投与量等を考慮し、医師の判断により $3.0 \sim 6.0 \text{g/日}$ (1回 $1 \sim 2 \text{g}$ を1日3回) とし、その後は血清リン濃度 $4 \sim 6 \text{mg/dL}$ を目標に適宜増減した。その結果、第Ⅲ相比較試験終了時の沈降炭酸カルシウム製剤投与量が1日 3g 未満の症例では、 $25/28$ 例が本剤 3g/日 に切り替えられ、8週後の本剤の投与量は平均 3.49g/日 (range: $2.25 \sim 6.5 \text{g}$)、血清リン濃度は $5.70 \pm 1.07 \text{mg/dL}$ であった。一方、沈降炭酸カルシウム製剤投与量が1日 3g 以上の症例では、 $20/27$ 例が本剤 3g/日 に切り替えられたが、多くの症例は増量され、8週後の投与量は $19/27$ 例が $3.5 \sim 7.5 \text{g/日}$ となり、平均投与量は 4.38g/日 (range: $2.5 \sim 7.5 \text{g}$)、血清リン濃度は $5.96 \pm 1.18 \text{mg/dL}$ であった。

以上の結果より、沈降炭酸カルシウムから切り替える場合、「沈降炭酸カルシウムの投与量が1日 3g 未満の場合は1回 1g から、1日 3g 以上の場合は1回 2g から投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。」とした。

カルシウム製剤投与量別の長期投与試験移行後8週の本剤投与量

比較試験終了時の カルシウム製剤 投与量 (g/日)	長期投与試験移行後8週の 本剤投与量別例数			計	移行後8週の 血清リン濃度 Mean±S.D. (mg/dL)	移行後8週の 本剤投与量 Mean±S.D. [g/日 (range)]
	≦3g	3.5g≦ <6g	6g≦			
3g 未満	15	7	1	23	5.70 ± 1.07	3.49 ± 1.05 (2.25-6.50)
3g 以上	8	13	6	27	5.96 ± 1.18	4.38 ± 1.33 (2.50-7.50)

投与量の増減方法

長期投与試験における投与量は投与開始後、血清リン濃度 $4 \sim 6 \text{mg/dL}$ を目標に1~4週ごとに適宜増減することにより、投与開始後4~8週程度にて安定し、平均 $3.0 \sim 6.0 \text{g/日}$ の投与量にて目標内の血清リン濃度維持効果が期待された。安全性検討症例157例における1日あたりの増減錠数別の用量調整機会の分布は下表のとおりであった。

用量調整機会は3171回あり、そのうち2781回(87.7%)は維持された。増量は281回(8.9%)行われ、276回(98.2%)は 1.5g (6錠) /日以内の増量であった。また、減量は109回(3.4%)行われ、107回(98.2%)は 1.5g (6錠) /日以内の減量であった。

以上の結果より、投与量の増減方法は、「血清リン濃度が 6.0mg/dL 未満となるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上の場合は1回 $0.25 \sim 0.5 \text{g}$ (1~2錠) 増量する。 $4.0 \sim 6.0 \text{mg/dL}$ の場合は投与量を維持する。 4.0mg/dL 未満の場合は1回 $0.25 \sim 0.5 \text{g}$ (1~2錠) 減量する。」とした。

増減錠数/日別の用量調整機会の分布

増減錠数(g)/日	用量調整機会数	%
12(+3.0g)	1	0.0
10(+2.5g)	1	0.0
8(+2.0g)	3	0.1
6(+1.5g)	60	1.9

増減錠数(g)/日	用量調整機会数	%
4(+1.0g)	37	1.2
3(+0.75g)	60	1.9
2(+0.5g)	108	3.4
1(+0.25g)	11	0.3
0	2781	87.7
-1(-0.25g)	11	0.3
-2(-0.5g)	47	1.5
-3(-0.75g)	23	0.7
-4(-1.0g)	18	0.6
-6(-1.5g)	8	0.3
-9(-2.25g)	1	0.0
-12(-3.0g)	1	0.0

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年3月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹⁾

健康成人男性を対象にプラセボを対照とした単盲検法により実施した。単回投与試験はイヌの1ヵ月反復投与試験における無毒性量の1/60である0.5gを最少投与量とし順次1.0g、2.0gに増量し、最高投与量は海外臨床試験を参考に4.0gとした(各用量レナジェル6名、プラセボ3名)。その結果、単回投与時の安全性に問題はないものと判断された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

用法及び用量：通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1~2gを1日3回食直前に経口投与する。
なお、年齢、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9gとする。

2) 反復投与試験²⁾

健康成人男性を対象に海外臨床試験で安全性の確認されている1回1.5gあるいは3.0gを1日3回、7日間連日経口投与した(ステップ1：レナジェル4.5g/日8例、プラセボ4例、ステップ2：レナジェル9.0g/日9例、プラセボ4例)。その結果、尿中リン排泄量は4.5g/日及び9.0g/日投与群ともに投与後3日以降プラセボに比し低値を示し、その差は有意であった(二元配置分散分析を用いた時期×群の交互作用；ステップ1：p=0.005、ステップ2：p=0.024)。また、累積便中リン排泄量は4.5g/日及び9.0g/日投与群ともにプラセボに比し高値を示し、その差は有意であった(t検定；ステップ1：p=0.003、ステップ2：p<0.001)。以上より本剤は、リンの消化管からの吸収を抑制する効果を持つことが確認された。総コレステロール(T-Cho)及びLDL-コレステロール(LDL-Cho)の低下が認められたが、これは本剤が腸管内の胆汁酸を吸着することによって起こる肝臓のコレステロール異化促進作用及び腸管内のコレステロール吸収阻害作用により低下したものと考えられた。以上より健康成人男性に対する忍容性、安全性が確認された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

用法及び用量：通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1~2gを1日3回食直前に経口投与する。
なお、年齢、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9gとする。

(3) 用量反応探索試験³⁾

血液透析患者94例を対象として4用量の無作為割付並行群間比較法により実施した。3週間のwashout(高リン血症に対する薬物治療の中止)の後、1回0.5、1.0、2.0、2.5gを1日3回6週間連日経口投与した。その結果、投与終了時における血清リン濃度変化量は、1.5g/日群(A

群) : -0.94mg/dL、3.0g/日群 (B 群) : -1.19mg/dL、6.0g/日群 (C 群) : -2.24mg/dL、7.5g/日群 (D 群) : -2.84mg/dL と用量に依存して増加し、明らかな用量反応性が認められた。投与開始時血清リン濃度が 8.0mg/dL 未満の症例では 3.0g/日以上、8.0mg/dL 以上の症例では 6.0g/日以上の投与により血清リン濃度はほぼ目標値 (4mg/dL 以上 6mg/dL 未満) まで低下し維持された。血清 Ca 濃度は有意な変動が認められなかった。一方 T-Cho、LDL-Cho については、低下が認められた。副作用は 94 例中 62 例 (66.0%) に認められ、その発現頻度は A 群 52.2% (12/23 例)、B 群 64.0% (16/25 例)、C 群 68.2% (15/22 例)、D 群 79.2% (19/24 例) であり用量に依存して増加する傾向を示した。また、その内容は主に便秘及び便秘増悪、腹部膨満、嘔気及び嘔吐等の胃腸障害であった。臨床検査値では、Al-P 及びクロルの上昇、Hb の低下等が認められたが、臨床的に問題となるものはなかった。胃腸障害による中止 6 例のうち 3 例は D 群であったことを考慮し、本剤の初期用量は、投与開始時血清リン濃度が 8.0mg/dL 未満の症例では 3.0g/日、8.0mg/dL 以上の症例では 6.0g/日と結論された。また、その後の投与量については血清リン濃度 4.0mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満を目標に適宜増減することが必要と考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、次のとおりである。

用法及び用量 : 通常、成人には、セベラマー塩酸塩として 1 回 1~2g を 1 日 3 回食直前に経口投与する。

なお、年齢、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 9g とする。

(4) 検証的試験

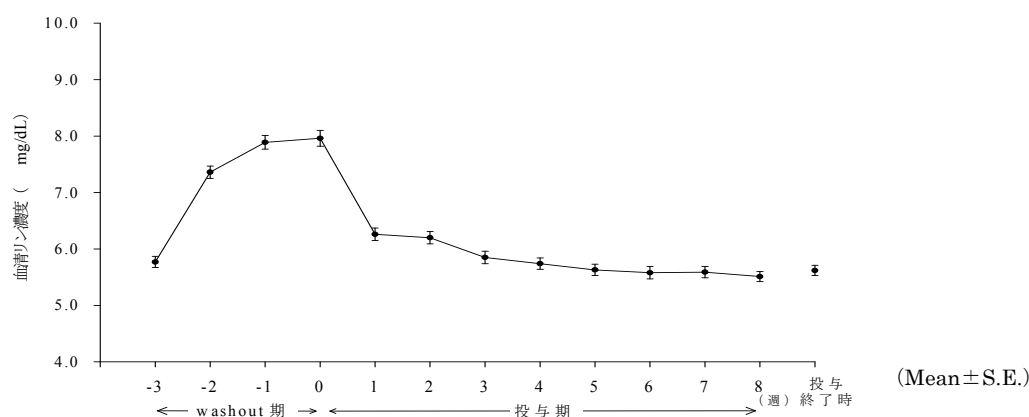
1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾

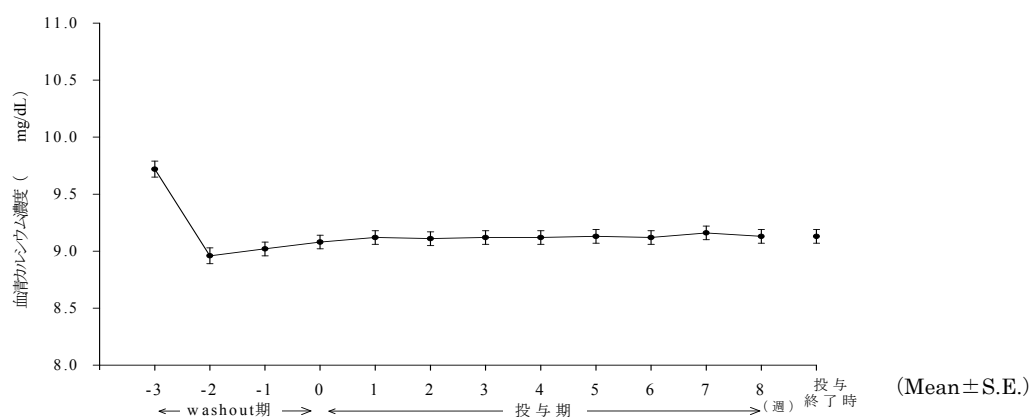
高リン血症を合併する血液透析患者 230 例を対象 (本剤 115 例、沈降炭酸カルシウム 115 例) に 3 週間の washout (高リン血症に対する薬物治療の中止) 後、本剤あるいは沈降炭酸カルシウムを 2 週毎に適宜増減し、計 8 週間投与した。本剤の初期投与量は、1 日 3.0g あるいは 6.0g とした。その結果、本剤投与群において血清リン濃度 (Mean ± S.E.) は、投与開始時 7.96 ± 0.14mg/dL、投与終了時 5.62 ± 0.09mg/dL と低下が認められ、投与開始後 8 週の目標血清リン濃度 (4.0mg/dL 以上 6.0mg/dL 未満) への累積達成率は 92.4% (Kaplan-Meier 推定量) であった。血清カルシウム濃度 (Mean ± S.E.) は、投与開始時 9.08 ± 0.06mg/dL、投与終了時 9.13 ± 0.06mg/dL と変化は認められなかった。また、血清カルシウム・リン積 (Mean ± S.E.) は、投与開始時 72.35 ± 1.40 (mg/dL)²、投与終了時 51.39 ± 0.95 (mg/dL)² と低下が認められ、さらに投与終了時の血清 intact-PTH も有意に低下した (対応のある t 検定 ; p < 0.001)。なお、投与終了時の平均投与量は本剤 5.09g/日であった。

副作用は本剤投与群において 70/115 例 (60.9%) に認められた。主な副作用は、便秘増悪 27 例 (23.5%)、腹部膨満 17 例 (14.8%)、上腹部痛 16 例 (13.9%)、便秘 13 例 (11.3%) 等であった。副作用により投与を中止した症例 7 例は、すべて胃腸障害であったが、症状は中止後いずれも消失・回復した。さらに T-Cho 及び LDL-Cho の低下が認められ、HDL-コレステロール (HDL-Cho) は有意に上昇した (対応のある t 検定 ; p < 0.001)。その他、Al-P 及びクロルの上昇、Cu、Zn、及びビタミン D (1,25(OH)₂D₃、25(OH)D₃) の低下等が認められたが、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。以上より本剤を 3.0g/日あるいは 6.0g/日から開始し、その後、血清リン濃度の推移を考慮して適宜増減することで、血清リン濃度低下効果を示すことが明らかとなった。また、本剤投与による血清カルシウム濃度の上昇は認められず、高カルシウム血症の発現は認められなかった。主な副作用は便秘をはじめとする胃腸障害であったが、ほとんどの症例は無処置あるいは薬物治療により対処可能であった。

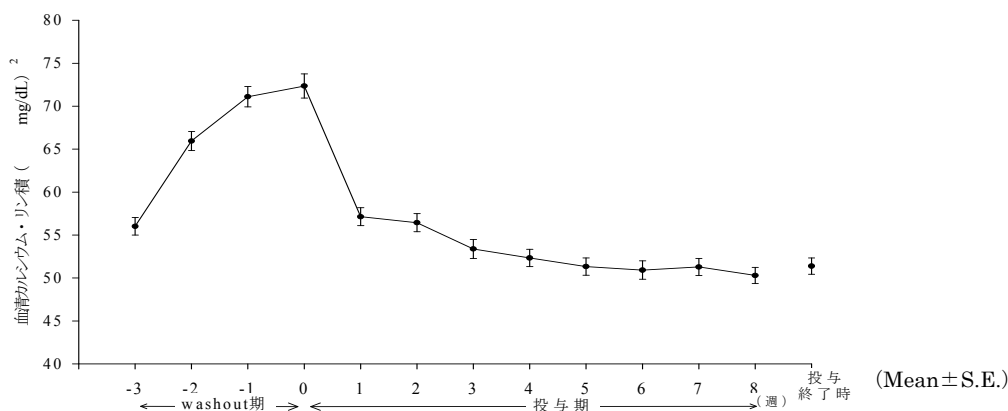
血清リン濃度の推移



血清カルシウム濃度の推移



血清カルシウム・リン積の推移



2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験⁵⁾

第Ⅲ相比較試験からの継続例及び新規の高リン血症を合併する血液透析患者計 157 例を対象に本剤を 1 日 3.0~6.0g から投与開始後、1~4 週毎に用量を適宜増減して計 48 週間投与した。本剤投与後血清リン濃度 (Mean ± S.E.) は 6.0mg/dL 付近で推移し、投与開始後 48 週では 5.63 ± 0.10mg/dL、投与開始後 48 週の累積目標達成率は 94.4% (Kaplan-Meier 推定量) であった。血清カルシウム濃度 (Mean ± S.E.) は、ほぼ 9.0mg/dL 付近で推移し、投与開始後 48 週では 9.33 ± 0.08mg/dL であった。血清カルシウム・リン積 (Mean ± S.E.) は投与開始後 48 週では 52.60 ± 1.10 (mg/dL)² であった。血清 intact-PTH 濃度 (Median) は、投与開始後 48 週では 184.0pg/mL であり、そのうちビタミン D 製剤併用例では、投与開始時 326.0pg/mL から投与開始後 48 週に

は 189.0pg/mL へ低下し、また、ビタミン D 製剤増量例においても、血清カルシウム濃度の上昇をきたすことなく、412.5pg/mL から 310pg/mL へ低下した。一方、ビタミン D 製剤非併用例では、123.0pg/mL から 184.0pg/mL へ軽度上昇した。また、血清 intact-PTH 濃度が著しく低値（60pg/mL 未満）を示す症例の割合は、投与開始時 18.8% から投与開始 48 週後には 11% に減少し、特にビタミン D 製剤非併用例では 21.3% から 7.7% に減少した。一方、血清 intact-PTH 濃度が高値（300pg/mL 以上）を示す症例の割合は、投与開始時 42.2% から投与開始 48 週後には 34.9% に減少し、特にビタミン D 製剤増量例において 75.0% から 52.4% へと顕著に減少した。本試験を通じての平均投与量は 4.46g/日であった。副作用は、113/157 例（72.0%）に認められ、主な副作用は、便秘増悪 41 例（26.1%）、便秘 31 例（19.7%）、上腹部痛 27 例（17.2%）、腹部膨満 25 例（15.9%）等であった。副作用により投与を中止した症例は、6 例（吐血、嘔気・嘔吐 NOS、腹部膨満・おくび、血中 Al-P 増加各 1 例、便秘増悪 2 例）であり、症状は中止後いずれも消失・回復した。重篤な副作用としては、1/157 例（0.6%）に吐血が認められ、本剤との因果関係は、どちらともいえないと判定された。また、臨床検査値の変動として、T-Cho、LDL-Cho、トリグリセリドは有意に低下し、HDL-Cho は有意に上昇した（対応のある t 検定； $p < 0.001$ 、ただしトリグリセリドは $p = 0.001$ ）。さらに Al-P、クロルの有意な上昇、pH、 HCO_3^- の有意な低下等が認められたが（対応のある t 検定； $p < 0.001$ ）、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。以上より本剤は、長期投与においても血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度を低下させ、維持することが確認された。

(5) 患者・病態別試験

国内第Ⅲ相一般臨床試験（腹膜透析）⁶⁾

腹膜透析患者 35 例を対象に 2~4 週間の washout（高リン血症に対する治療の中止）後、2 週間ごとに用量を適宜増減し計 8 週間投与した。初期用量は、血液透析患者における第Ⅱ相試験成績から設定した 3.0 あるいは 6.0g/日とした。その結果、血清リン濃度（Mean±S.E.）は、投与開始時 $7.45 \pm 0.18 \text{mg/dL}$ 、投与終了時 $5.93 \pm 0.16 \text{mg/dL}$ と目標値に達し、変化量は $-1.52 \pm 0.22 \text{mg/dL}$ 、投与開始後 8 週の累積目標達成率は 72.7%（Kaplan-Meier 推定量）であった。本剤投与期間中の血清カルシウム濃度（Mean±S.E.）は、9.5mg/dL 付近で推移し、有意な変動は認められなかった（対応のある t 検定）。血清カルシウム・リン積（Mean±S.E.）は投与終了時 $56.14 \pm 1.55 (\text{mg/dL})^2$ であり、変化量は $-15.26 \pm 2.06 (\text{mg/dL})^2$ と有意に低下した（対応のある t 検定； $p < 0.001$ ）。血清 intact-PTH 濃度は、投与後有意に低下した（対応のある t 検定； $p = 0.002$ ）。投与終了時の平均投与量は 5.04g/日であった。副作用は 16/35 例（45.7%）に認められ、主な副作用は、便秘増悪 6 例（17.1%）、腹部膨満 3 例（8.6%）、消化不良 2 例（5.7%）、便秘 2 例（5.7%）等であった。副作用の発現により本剤の減量・中止を必要とした症例はなく、無処置あるいは薬物治療により対処可能であった。T-Cho、LDL-Cho、リポ蛋白 (a) [Lp(a)]（以上、 $p < 0.001$ ）、レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-Cho) ($p = 0.038$) が有意に低下し、HDL-Cho ($p = 0.026$) が有意に上昇した（対応のある t 検定）。Al-P 及びクロルの上昇、ビタミン D（1,25(OH)₂D₃、25(OH)D₃）及び E、葉酸の低下がみられたが、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。本剤は腹膜透析患者においても血液透析患者と同様に血清リン濃度を低下させる効果を有することが確認され、安全性に関しても問題となる所見は認められなかった。

(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

① 使用成績調査

観察期間：投与開始後 12 週間

解析対象症例数：安全性解析対象症例数 1,170 例、有効性解析対象症例数 1,025 例

安全性：安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 29.7%（348 例）、発現件数は 511 件であった。本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの発現率 66.8%（229/343 例）を上回ることはなかった。主な副作用は、器官別大分類別では胃腸障害 27.9%（326 例）、代謝および栄養障害 1.2%（14

例)等、副作用の種類では便秘 21.9% (256 例)、腹部膨満 8.9% (104 例)、悪心 2.2% (26 例)、腹痛 1.9% (22 例) 等であった。〔VIII-8. 副作用〕の項参照]

有効性：主治医が血清リン濃度、血清 Ca 濃度の推移等を勘案し「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分にて評価したところ、「有効」と評価された症例による有効症例率は 86.4% (886 例) であった。

また、本剤投与前及び投与 12 週後の血清リン値ならびに補正 Ca 値が評価可能であった症例 450 例について、日本透析医学会による「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン (2006)」における症例分布を検討したところ、同ガイドラインによる管理目標値 (血清リン値 3.5~6.0mg/dL、補正 Ca 値 8.4~10.0mg/dL) 内の症例分布は、本剤投与前は 10.0% (45 例) であったのに対し、本剤投与 12 週間後には 33.8% (152 例) に増加した。血清リン値のみでは、本剤投与前は 20.9% (94 例) であったのに対し、本剤投与 12 週間後には 50.0% (225 例) に増加した。

承認時までの臨床試験成績との比較については、検討可能と考えられた投与終了時血清リン濃度変化量及び投与終了時血清リン濃度について実施し、以下の通りであった。

調査/試験	症例数	投与終了時血清リン濃度変化量 (平均値)	95%CI	投与終了時の血清リン濃度 (平均値)	95%CI
使用成績調査	1,025 例	-1.01mg/dL	-1.12~-0.91	6.08mg/dL	5.99~6.17
第Ⅲ相一般臨床試験	33 例	-1.52mg/dL	-1.95~-1.08	5.93mg/dL	5.61~6.26
第Ⅲ相比較試験	111 例	-2.33mg/dL	-2.62~-2.05	5.62mg/dL	5.44~5.81
長期投与試験	109 例	-1.20mg/dL	記載なし	5.63mg/dL	5.43~5.82

特別な背景を有する患者：

・高齢者 (65 歳以上)

高齢者における副作用発現症例率は 29.4% (122/415 例) であり、15 歳以上 65 歳未満 (非高齢者) の症例における副作用発現症例率 29.9% (226/755 例) を上回ることにはなかった。副作用の内訳を高齢者と非高齢者と比較したところ、特に高齢者に高い発現率を認めた副作用はなかった。

・肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者における副作用発現症例率は 36.4% (39/107 例) であった。肝機能障害のない患者の副作用発現率 29.1% (307/1,054 例) と比べて高かったものの有意差はなかった (P=0.1210 ; Fisher 検定)。副作用の内訳を比較したところ特に肝機能障害を有する患者に高い発現率を認めた副作用はなかった。

②特定使用成績調査* (小児に対する調査)

*：特別調査として実施

観察期間：本剤投与開始後 1 年間

解析対象症例数：安全性解析対象症例数 25 例、有効性解析対象症例数 14 例

調査結果：安全性解析対象症例における有害事象発現症例数は 7 例、発現件数は 26 件であり、このうち副作用発現症例数は 2 例、発現件数は 3 件であった。発現した副作用は高アルカリホスファターゼ血症、血中乳酸脱水素酵素増加、便秘が各 1 件で、いずれも非重篤であった。〔VIII-8. 副作用〕の項参照]

また、主治医が血清リン濃度、血清 Ca 濃度の推移等を勘案し「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分にて有効性を評価したところ、「有効」12 例、「無効」2 例であった。

③特定使用成績調査* (妊産婦に対する調査)

*：特別調査として実施

観察期間：妊婦は受胎から出産まで、新生時は出生後 1 ヶ月まで

調査結果：本調査期間中に、妊産婦に本剤を投与した情報は収集されなかった。

④製造販売後臨床試験*

*：市販後臨床試験として麒麟麦酒株式会社 (現 協和発酵キリン株式会社) と共同実施

目的：血液透析施行中の慢性腎不全患者における高リン血症に対する、本剤の長期投与による有効性、安全性、骨代謝に及ぼす影響の検討

試験方法：血液透析患者において、セベラマー塩酸塩として1回1～2gを1日3回（適宜増減；最高用量は1日9g）食直前に52週間経口投与した。

解析対象症例数：安全性解析対象症例数197例、有効性解析対象症例数194例（FAS）

安全性：有害事象は191例（97.0%）に1,445件発現し、主な有害事象は鼻咽頭炎133例（67.5%）、便秘51例（25.9%）、関節痛38例（19.3%）等であったが、鼻咽頭炎は全例で本剤との因果関係は否定された。副作用は92例（46.7%）に167件発現し、主な副作用は便秘47例（23.9%）、腹部膨満16例（8.1%）、下痢12例（6.1%）等であり、重篤な副作用として亜イレウス及び腎嚢胞感染が1例に各1件認められた。総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールについては第Ⅲ相長期投与試験時と同様に、総コレステロール及びLDLコレステロールは有意に低下し、HDLコレステロールは有意に上昇したが、基準値内の変動であった。

有効性：血清リン濃度の投与前後の変化量は有意に低下し、本剤投与開始後14週以降の平均値は維持目標上限の6.0mg/dL未満で推移した。補正血清Ca濃度の投与前後の変化量は有意に低下したが、維持目標値（8.5mg/dL以上10.5mg/dL未満）から大きく逸脱することはなかった。血清 intact-PTH 濃度の投与前後の変化量は有意な変動は認められなかった（平均±SD：7.0±145.8、95%CI：-13.6～27.6）が、血清 whole-PTH 濃度の投与前後の変化量は有意に上昇した（平均±SD：12.83±76.53、95%CI：1.99～23.66）。

血液生化学的検査値	投与開始時	投与終了時	変化量	95%CI
血清リン濃度*1 (mg/dL)	6.41±1.56	5.75±1.28	-0.66±1.52	-0.87～-0.44
補正血清Ca濃度*1 (mg/dL)	9.28±0.71	9.14±0.80	-0.15±0.65	-0.24～-0.05
血清 intact-PTH 濃度*2 (pg/mL)	191 (8～882)	182 (5～1190)	9 (-547～455)	-
血清 whole-PTH 濃度*2 (pg/mL)	82 (4～510.0)	87 (4～571)	11 (-263～275)	-

*1：平均±SD

*2：中央値（最小値～最大値）

骨代謝に及ぼす影響：骨代謝パラメータについては、骨形成マーカーの骨型 ALP 及び intact-OC は共に有意に上昇した（95%CI：0.94～4.54 及び 10.38～23.38）。一方、骨吸収マーカーの ICTP は有意に上昇し（95%CI：1.49～6.81）、TRACP は有意に低下した（95%CI：-0.53～-0.05）。骨代謝パラメータの変動から本試験での患者集団では骨代謝回転の亢進が考えられ、これに伴う骨膜下吸収像の悪化及び骨密度の低下が考えられた。しかし、手指骨 X 線検査による骨膜下吸収像では臨床上問題となる変化は認められず、また、橈骨骨密度は投与終了時に1.8%の低下が認められたものの、維持透析患者の橈骨骨密度が1年間で1.2～3.5%低下するとの報告があることから、本試験での骨密度の低下は維持透析患者における自然経過に伴う変動の範囲内であると考えられた。したがって、骨代謝回転は亢進しているもののその変化は少なく、本剤の投与による骨への悪影響はほとんどないものと考えられた。

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7,8)}

セベラマー塩酸塩の血中リン濃度の低下作用は、本剤がリンを吸着することを示した *in vitro* 試験の結果や本剤の混餌投与によりアデニン誘発腎不全ラットの糞中リン排泄率が増加することを示した *in vivo* 試験の結果より、本剤が消化管内で食物中のリンを吸着して、糞中リン排泄を促進させ、消化管からのリン吸収を抑制することによると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の改善効果 (ラット、ハムスター)⁷⁻¹³⁾

正常ラット、ハムスターにおいて、セベラマー塩酸塩の混餌投与により血清リン濃度の低下が認められた。また、部分腎摘ラット、アドリアマイシン惹起及びアデニン誘発腎不全ラットにおいて、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の上昇が抑制された。さらに片腎摘出 Thy1 腎不全ラットにおいて、高値を示した血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の低下が認められている。

2) 異所性石灰化の進展抑制効果 (ラット)¹²⁾

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、胸部大動脈の石灰化が病態対照群では 10 例中、高度が 7 例、中等度が 1 例、軽微が 1 例に認められたが、2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、10 例中 1 例に高度の石灰化はみられたものの、9 例に病変は認められず、本剤の異所性石灰化進展抑制効果が示された。

3) 血清 PTH 濃度の改善効果 (ラット)^{8,10-13)}

部分腎摘ラットにおいて、血清 PTH 濃度は高値 (平均 789.4pg/mL) を示したが、1 及び 3%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、それぞれ平均 192.1 及び 68.7pg/mL と偽手術群値 (平均 43.6pg/mL) 付近まで低下した。また、同様の血清 PTH 上昇抑制あるいは低下作用が、アドリアマイシン惹起、アデニン誘発及び片腎摘出 Thy1 腎不全ラットで認められている。

4) 腎性骨異栄養症の進展抑制効果 (ラット)¹²⁾

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、類骨量、線維量及び多孔率は高値を示し、血清 PTH の上昇に伴う高代謝回転型骨障害を呈したが、1 及び 2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、これらすべてのパラメータが有意に抑制された。

(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
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
「Ⅷ－7. 相互作用」の項を参照のこと

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

<参考/外国人における成績>

健康成人における $[N-^{14}CH_3]$ セベラマー塩酸塩投与時の吸収性試験¹⁵⁾

高齢男女を含む健康成人 16 例を対象にセベラマー塩酸塩カプセル* (440mg×5 カプセル) を 1 日 3 回 28 日間経口投与後、 $[N-^{14}CH_3]$ セベラマー塩酸塩カプセル (475mg×5 カプセル) を単回経口投与し、その後さらにセベラマー塩酸塩カプセル (440mg×5 カプセル) を 4 日目まで経口投与した結果、血中に放射能は検出されず、 $[N-^{14}CH_3]$ セベラマー塩酸塩カプセル投与 7 日までに投与放射能の 99.36%が糞中に排泄されていたことから、セベラマー塩酸塩は消化管から吸収され

ないものと推察された。

*) カプセル製剤：国内未承認

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

(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

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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 腸閉塞の患者 [8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

<解説>

2.1 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

「Ⅳ－2. 製剤の組成」を参照すること。

2.2 本剤は水分吸収により膨潤する性質を有しているため、腸閉塞患者において、消化管に対する物理的な作用により、腸管穿孔に至る可能性が考えられる。また、本剤販売開始後に、セベラマー塩酸塩製剤との因果性を否定できない腸管穿孔症例、腸閉塞症例（死亡症例含む）が報告されていることから、腸閉塞の悪化及び腸管穿孔発現の防止のために、禁忌に「腸閉塞の患者」を設定した*）。

〔Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状〕の項<解説>11.1 参照]

*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知 第1003001号（2003年10月3日付）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」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.治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。

・投与開始に先立ち、患者の日常の排便状況を確認すること。[2.2、9.1.1-9.1.6、11.1.1、11.1.5 参照]

・患者には排便状況を確認させるとともに、便秘の悪化、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するように指導すること。[2.2、9.1.1-9.1.6、11.1.1、11.1.5 参照]

8.2 本剤の使用にあたっては、定期的に血清リン及び血清カルシウム濃度を測定すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与を考慮すること。

8.3 本剤の使用にあたっては、定期的に血清クロル濃度及び血清重炭酸濃度を測定すること。過塩素血症性アシドーシスの発現あるいは発現のおそれがある場合にはその補正を考慮すること。

8.4 脂溶性ビタミン（A、D、E、K）あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるため、観察を十分に行い、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮すること。[9.1.7 参照]

<解説>

8.1 本剤販売開始後に、セベラマー塩酸塩製剤との因果性を否定できない腸管穿孔症例、腸閉塞症例（死亡症例含む）が報告されている。

また、腸管穿孔、腸閉塞の集積症例の多くに便秘が認められていることから、医療関係者と患者の両者に日常の排便状況について注意を促した。

〔Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状〕の項<解説>11.1 参照]

- 8.2 本剤はカルシウムを含まない製剤であり、低カルシウム血症が発現する可能性が考えられるため設定した。長期投与試験において、軽度のカルシウム低下を呈した症例が認められたが、カルシウム製剤の投与により消失・回復した。これらのことから、低カルシウム血症に対しては、ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与あるいは高カルシウム透析液への変更により対処することが必要と考えられる。

＜国内長期投与試験に準じた測定頻度の目安＞

血清リン濃度 : 2 週間に 1 回

血清カルシウム濃度 : 2 週間に 1 回

- 8.3 国内臨床試験において、本剤投与後に血清クロル濃度の上昇が認められ、副作用として血中重炭酸塩減少が 5 例 (1.5%)、血液 pH 低下が 2 例 (0.6%) 認められた。これら検査値の変動は本剤がアルカリ成分を含まない塩酸塩であることから、本剤に含有するクロルが吸収され、血清クロル濃度の上昇に伴う細胞内外の代償作用により血清重炭酸濃度が低下し、pH を低下させたものと推察される。これらの変動は透析療法により十分対処可能なものと考えられるが、注意喚起のため設定した。なお、クロル濃度の上昇による代償性アシドーシスの発現あるいは発現のおそれがある場合にはアシドーシスの是正 (重曹の補給) が必要と考えられる。

＜国内長期投与試験に準じた測定頻度の目安＞

血清クロル濃度 : 4 週間に 1 回

血清重炭酸濃度 : 8 週間に 1 回

- 8.4 本剤はカルボキシル基を有する胆汁酸と結合するため脂溶性ビタミン (A、D、E、K) の吸収が阻害される可能性がある。またカルボキシル基を 2 つ有する葉酸と結合しその吸収を阻害することが懸念される。このため、脂溶性ビタミンあるいは葉酸の吸収障害の可能性に対する注意喚起の観点から設定した。投与中は観察を十分に行い、長期投与の際にはこれらの補給を考慮することが必要である。
長期投与試験で、ビタミン類については投与前後において変動が見られた項目もあったがいずれも軽度であった。また、異常変動 (副作用) と判定された症例も認められたが、ビタミン類の欠乏は認められなかった。

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 腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者

本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。[2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 腸管憩室のある患者

腸管穿孔を起こした例が報告されている。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.3 腹部手術歴のある患者

腸閉塞を起こした例が報告されている。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.4 痔疾患のある患者

本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある。[8.1 参照]

9.1.5 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者

本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.1、11.1.3、11.1.5 参照]

9.1.6 重度の消化管運動障害を有する患者

本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.5 参照]

9.1.7 出血傾向を有する患者

ビタミン K の吸収阻害により出血傾向を増強するおそれがある。[8.4 参照]

9.1.8 胃又は腸切除術の既往を有する患者

これらの患者は臨床試験では除外されている。

9.1.9 嚥下障害を有する患者

これらの患者は臨床試験では除外されている。

<解説>

9.1.1 本剤は水分吸収により膨潤する性質を有していることから消化管を物理的に刺激する可能性があり、腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者においては、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。また、本剤販売開始後に、セベラマー塩酸塩製剤との因果性を否定できない腸管穿孔症例、腸閉塞症例（死亡症例を含む）が報告されていることから、これらの病態の発現を防止するため、慎重に投与することが必要と考えられる*）。

*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知 第1003001号（2003年10月3日付）

9.1.2 腸管穿孔の集積症例の中で、憩室部位が穿孔していた症例や憩室炎の既往のある症例が含まれており、腸管憩室が腸管穿孔に至る危険性が高いと考えられることから設定した*）。

*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡（2004年11月4日付）

9.1.3 腸閉塞の集積症例の中で、虫垂炎や大腸癌等の腹部手術歴のある症例が含まれており、腹部手術歴のある患者においては、腸管の癒着等が生じ、腸閉塞に至る危険性が高いと考えられることから設定した*）。

*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡（2004年11月4日付）

9.1.4～9.1.6 本剤は水分吸収により膨潤する性質を有していることから消化管を物理的に刺激する可能性があり、痔疾患を合併する患者、消化管潰瘍又はその既往のある患者、重度の消化管障害を有する患者では、これらの障害の悪化や再発を防止するため慎重に投与することが必要と考えられる。

〔「Ⅷ－8 <参考情報> 項目別副作用発現頻度」の項参照〕

9.1.7 本剤は胆汁酸と結合するためビタミン K 等の脂溶性ビタミンの吸収を阻害する可能性がある。このため出血傾向を有する患者では出血傾向を増強するおそれがあることから、注意を喚起する意味で本剤の米国添付文書等を参考に設定した（承認時）。

・米国添付文書（2000年7月版 抜粋・邦訳）

・【使用上の注意】

・ラット及びイヌにおける非臨床試験において、ヒト推奨用量の6～100倍を投与したときにビタミン D、E、K、葉酸値が低下した。臨床試験では血清ビタミンの低下は認められなかった。一般的に透析患者は複合ビタミン剤を服用しており、臨床試験においても約75%の患者が服用していた。

9.1.8 及び 9.1.9 承認時まで実施された臨床試験において胃又は腸切除術の既往、あるいは嚥下障害を有する患者は投与対象から除外されており、これらの患者に対する安全性及び有効性は確立されていないため設定した。

(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。

<解説>

本剤の臨床試験において、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の経験はないが、透析施行中の慢性腎不全患者の高リン血症に対しては、長期投与の必要となる場合があることも考慮して設定した。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児及び新生児への使用経験がなく、乳児、幼児及び小児への使用経験が少ないため、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

消化器症状等の副作用に注意すること。高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者との間に差は認められていないが、一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いため設定した。

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）

本剤は同時に経口投与された場合に、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。抗てんかん剤、不整脈用剤等安全性及び有効性に临床上重大な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤を併用する場合は、可能な限り間隔をあけて投与し、併用薬の作用の変化についても慎重に観察すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シプロフロキサシン	健康成人における本剤とシプロフロキサシンの同時経口投与試験の結果、シプロフロキサシンのバイオアベイラビリティが低下したとの報告がある。	機序は不明である。
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン等	本剤とレボチロキシンとの併用患者において、甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度が上昇したとの報告がある。	消化管内で左記薬剤と結合し、吸収を抑制すると考えられている。

<解説>

本剤は陰イオン交換樹脂であり、同時に経口投与された場合に、併用薬剤の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。そのため、承認時、本剤の薬物相互作用に関する検討では、①慢性腎不全患者に汎用される薬剤、②同種同効薬（陰イオン交換樹脂）の相互作用、③生物学的利用率の低下が安全性及び有効性に重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤、のいずれかに基づ

き 46 薬物を選択し *in vitro* 薬物吸着試験を実施した。また、イヌにおける薬物相互作用試験及び健康成人における薬物相互作用試験を実施した。その結果、*in vitro* 薬物吸着試験ではカルボキシル基あるいは水酸基を有する薬物はリン非共存下で本剤への吸着率が高い値を示したが、リン共存下ではほとんどの薬物は本剤への吸着率が低下した。イヌにおける薬物相互作用試験及び健康成人における薬物相互作用試験（4 薬剤：metoprolol、enalapril、warfarin、digoxin）^{16,17} にて検討したすべての薬物・薬剤の吸収に対して本剤の影響は認められなかった。また、海外市販後の薬物相互作用に関連した有害事象で、本剤との因果関係を完全には否定できない事象が 1 例（フェニトイン血中濃度減少）報告されているが、服薬状況等の詳細が不明であることから、現在までに本剤が明らかに併用薬剤を吸着し、薬物相互作用に関連した有害事象を発生させる薬剤は特定されていなかった。しかしながら、本剤は経口リン結合剤であり、併用薬剤と結合し、併用薬剤の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがあるため、「安全性及び有効性に臨床上重篤な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤」について、本剤の米国における使用上の注意を参考に設定した（承認時）。

さらに、本剤販売開始後、海外健康成人 15 名での薬物相互作用の検討において、セベラマー塩酸塩 7 カプセル*（セベラマー塩酸塩 2821mg）とシプロフロキサシン 750mg を併用時、シプロフロキサシンのバイオアベイラビリティが約 50%低下したこと¹⁸が報告されたため、シプロフロキサシンの併用注意を設定した（2004 年 11 月）。

また、国内外において、セベラマー塩酸塩とレボチロキシンの相互作用が疑われる TSH 上昇の症例報告が集積していることからレボチロキシンの併用注意を設定した（2008 年 10 月）。

米国添付文書（2004 年 2 月版 抜粋・邦訳）

薬物相互作用：レナジェルカプセル*のジゴキシン、ワルファリン、エナラプリル、メトプロロール及び鉄剤¹⁴との薬物相互作用について、ヒトでの臨床試験を実施した。

ジゴキシン：健康成人 19 例において、1 日 3 回毎食時レナジェル 6 カプセル（1 日 18 カプセル）を 2 日間投与した結果、レナジェルはジゴキシンの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ワルファリン：健康成人 14 例において、1 日 3 回毎食時レナジェル 6 カプセル（1 日 18 カプセル）を 2 日間投与した結果、レナジェルはワルファリンの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

エナラプリル：健康成人 28 例において、レナジェル 6 カプセルを単回投与した結果、レナジェルはエナラプリルの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

メトプロロール：健康成人 31 例において、レナジェル 6 カプセルを単回投与した結果、レナジェルはメトプロロールの単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

鉄剤：健康成人 23 例において、レナジェル 7 カプセルを単回投与した結果、レナジェルは無水硫酸鉄錠の単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

しかし、薬剤の生物学的利用率の低下が安全性及び有効性に臨床上重大な影響を及ぼす可能性のある経口薬剤を投与する場合、少なくともレナジェル服用の 1 時間前あるいは服用 3 時間後に投与するか、医師がそれらの薬物の血中濃度をモニターすることを考慮すべきである。臨床試験では抗不整脈薬あるいは抗けいれん薬を服用している患者が除外された。これらの薬剤を服用している患者に対しても、レナジェルの処方には注意を払う必要がある。

*) カプセル製剤：国内未承認

臨床最大用量あるいは臨床用量範囲の薬物濃度でリン非共存下におけるセベラマー塩酸塩
(1.25g/500mL 濃度) への吸着率が10%未満を示した31薬物の吸着率 (*in vitro*)

	併用薬物	薬物濃度 ²⁾ (mg/500 mL)	吸着率 ³⁾ (%)	
I	isosorbide	20 <5>	2.3 [9.4]	
	d-chlorpheniramine	6 <2>	1.9 [5.8]	
	theophylline	200	1.5	
	famotidine	40 <10>	1.2 [4.8]	
	allopurinol	200 <100>	1.1 [2.3]	
	zidovudine	200 <100>	0.9 [1.8]	
	diltiazem	200 <30>	0.5 [3.1]	
	triazolam	0.25	0.5	
	nifedipine	20 <10>	0.5 [0.9]	
	prednisolone	60 <5>	0.2 [2.4]	
	nicardipine	40 <10>	-0.4 [-]	
	mexiletine	100	-0.7	
	calcium lactate ¹⁾	1000	-0.7	
	quinidine	600 <100>	-0.8 [-]	
	disopyramide	150 <100>	-1.0 [-]	
	nicorandil	5	-1.0	
	propranolol	20 <10>	-1.1 [-]	
	estrone	3.75 <0.625>	-1.1 [-]	
	estriol	1 <0.1>	-1.2 [-]	
	isoniazid	500 <50>	-1.6 [-]	
	metoprolol	40 <20>	-2.0 [-]	
	amlodipine	5 <2.5>	-2.1 [-]	
	digoxin	0.5 <0.25>	-2.8 [-]	
	prazosin	0.5	-3.4	
	aspirin	1320 <660>	-6.0 [-]	
	II	phenobarbital	30	8.3
			100	8.2
			200	7.8
		ofloxacin	100	7.3
			200	8.0
			300	7.7
pravastatin		5	6.9	
		7.5	6.7	
methyldopa		10	7.0	
		125	6.8	
	1000	6.0		
valproic acid	2000	1.4		
	100	4.3		
	600	6.2		
ticlopidine	1200	6.3		
	100	5.8		
	200	4.3		
	300	4.8		

I : 臨床最大用量での測定

< >は臨床最小用量

[]は臨床最小用量で換算した推定吸着率

(臨床最大用量における吸着率×最大用量/最小用量)

[-]は吸着率がマイナスを示したため推定吸着率を算出せず

II : 臨床用量範囲 (最大, 中間及び最小用量) での測定

1) : カルシウムを定量

2) : 臨床用量/500 mL(80 mmol/L NaCl 溶液)

3) : 吸着率(%)=[1-(セベラマー塩酸塩添加時の薬物濃度/セベラマー塩酸塩未添加時の薬物濃度)]×100

【注意】 *in vitro* 薬物吸着試験結果は必ずしも *in vivo* 試験結果とは相関しないと考えられる。
このため本結果のみからは臨床での使用に際して薬物相互作用が特定できるような知見
は得られないことを十分理解のうえ、臨床現場での十分な注意・観察が必要である。

臨床用量範囲の薬物濃度におけるセベラマー塩酸塩への吸着率がリン非共存下で 10%以上を示した 15 薬物ならびに分子内にカルボキシル基を 2 つ又はリン酸基を有する 4 薬物におけるリン共存下及び非共存下でのセベラマー塩酸塩 (1.25g/500mL 濃度) への吸着率 (*in vitro*)

併用薬物	薬物濃度 ⁴⁾ (mg/500 mL)	吸着率 ⁵⁾ (%)		吸着率の低下率 ⁶⁾ (%)
		リン非共存下	リン共存下	
ferrous citrate ¹⁾	50	102.8	89.5	12.9
	100	102.3	67.4	34.1
	200	67.6	37.8	44.0
enalapril	2.5	100.6	28.4	71.8
	5	93.3	31.7	66.0
	10	85.5	37.3	56.3
folic acid	5	98.2	94.0	4.2
	7.5	98.3	93.9	4.4
	10	98.5	93.6	5.0
cefaclor	250	96.8	39.1	59.7
	312.5	95.7	37.9	60.4
	375	92.8	34.0	63.4
amoxicillin ²⁾	62.5	96.3	66.4	31.0
	125	96.4	57.2	40.7
	250	95.4	47.5	50.2
L-thyroxine ³⁾	0.025	87.3	80.3	8.0
	0.2	83.9	80.0	4.6
	0.4	85.5	79.6	6.9
ursodesoxycholic acid	50	6.3	-1.2	118.4
	100	47.0	1.9	95.9
	200	72.7	41.6	42.9
vancomycin	125	34.8	12.4	64.2
	250	44.0	18.2	58.6
	500	55.7	23.1	58.6
minocycline	100	51.8	15.0	71.1
	150	52.7	14.8	71.8
	200	53.0	14.5	72.6
tetracycline ²⁾	62.5	47.5	9.7	79.6
	125	47.4	9.6	79.7
	250	48.2	9.4	80.4
furosemide ²⁾	3.75	36.5	11.6	68.2
	7.5	36.5	14.1	61.3
	15	36.4	10.8	70.3
warfarin	1	21.3	3.8	82.1
	3	21.4	2.8	86.9
	5	22.5	2.8	87.6
diclofenac	25	20.5	4.2	79.7
	37.5	20.6	4.4	78.7
	50	21.0	3.9	81.2
verapamil	40	9.7	11.2	-15.9
	60	11.2	18.8	-68.5
	80	14.7	26.8	-82.8
captopril	12.5	11.8	-0.4	103.7
	25	12.0	0.9	92.5
	37.5	11.7	0.6	94.6
lisinopril	10	-	-2.4	-
	15	-	-0.6	-
	20	-	-1.1	-
sennoside	12	-	85.1	-
	18	-	85.0	-
	24	-	86.1	-
flavin adenine dinucleotide	5	-	29.5	-
	25	-	38.9	-
	45	-	48.2	-
pyridoxal phosphate	10	-	97.8	-
	30	-	99.1	-
	60	-	99.5	-

1) : 鉄を定量、2) : 臨床用量は 1 用量であったため、低用量側に公比 2 で 3 濃度設定

3) : 放射能を定量、4) : 臨床用量/500 mL、臨床用量：臨床における最大、中間及び最小用量

5) : 吸着率(%)=[1 - (セベラマー塩酸塩添加時の薬物濃度/セベラマー塩酸塩未添加時の薬物濃度)]×100

6) : 吸着率の低下率(%)= (1-リン共存下の吸着率/リン非共存下の吸着率)×100

- : データ無し

【注意】 *in vitro* 薬物吸着試験結果は必ずしも *in vivo* 試験結果とは相関しないと考えられる。このため本結果のみからは臨床での使用に際して薬物相互作用が特定できるような知見は得られないことを十分理解のうえ、臨床現場での十分な注意・観察が必要である。

雄性イヌに各薬物を単独あるいはセベラマー塩酸塩 100mg/kg と同時に単回経口投与した際の各薬物の血漿中放射能あるいは血清中 1,25-dihydroxyvitamin D₃ の薬物動態パラメータ

投与薬物 (投与量)		薬物動態パラメータ					
		T _{max} (時間)		C _{max} (μg eq./mL)		AUC ₀₋₄₈ (μg eq.·h/mL)	
[³ H]digoxin (250 μg/dog)	単独投与	3.1 ± 2.2		3,905 ± 3,3847		39.3 ± 15.12	
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.6 ± 2.1 ^a		3,089 ± 2,0827 ^a		37.4 ± 16.88 ^a	
[³ H]estrone (100 μg/kg)	単独投与	1.3 ± 1.2		21,681 ± 9,4670		187.4 ± 90.33	
	セベラマー塩酸塩同時投与	5.0 ± 4.2		22,823 ± 14,5855		270.6 ± 144.04	
[³ H]propranolol (1 mg/kg)	単独投与	2.8 ± 3.8		1,159 ± 0,1833		20.5 ± 2.19	
	セベラマー塩酸塩同時投与	4.2 ± 2.8 ^a		1,066 ± 0,2779 ^a		21.2 ± 2.01 ^a	
L-[¹²⁵ I]thyroxine (100 μg/dog)	単独投与	7.9 ± 4.1		5,570 ± 1,6367		136.9 ± 28.57	
	セベラマー塩酸塩同時投与	8.6 ± 3.4 ^a		5,154 ± 1,0673 ^a		139.3 ± 24.65 ^a	
[³ H]tetracycline (25 mg/kg)	単独投与	1.2 ± 0.5		1,534 ± 0,626		30.8 ± 13.0	
	セベラマー塩酸塩同時投与	1.6 ± 1.1		1,490 ± 0,750		25.7 ± 13.1	
[³ H]valproic acid (15 mg/kg)	単独投与	2.0 ± 2.5		27.04 ± 12.48		433.8 ± 64.7	
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.4 ± 3.9		27.62 ± 11.96		429.0 ± 75.6	
[³ H]quinidine (15 mg/kg)	単独投与	2.1 ± 0.8		5,135 ± 1,932		56.3 ± 26.1	
	セベラマー塩酸塩同時投与	3.4 ± 2.4		4,552 ± 2,183		53.5 ± 26.2	
[³ H]verapamil (10 mg/kg)	単独投与	7.5 ± 7.7		3,979 ± 0,801		161.0 ± 24.9	
	セベラマー塩酸塩同時投与	5.0 ± 3.8		4,060 ± 0,785		164.1 ± 28.7	
1,25-dihydroxyvitamin D ₃ (0.1 μg/kg)	単独投与	3.4 ± 2.2 ^a		240.9 ± 125.9 ^a		3289 ± 390 ^a	
	セベラマー塩酸塩同時投与	2.9 ± 1.2 ^c		180.5 ± 30.9 ^c		3064 ± 396 ^b	
[¹⁴ C]warfarin (0.5 mg/kg)	単独投与	6.9 ± 3.9		1,938 ± 0,279		45.4 ± 3.9	
	セベラマー塩酸塩同時投与	7.9 ± 5.2 ^a		2,024 ± 0,259 ^a		45.4 ± 3.3 ^a	

平均値±標準偏差 (n=8、ただし、a : n=7、b : n=6、c : n=5)

薬物動態パラメータについて分散分析で解析を行い、セベラマー塩酸塩の有無についていずれの薬物の場合においても有意差なし(有意水準α=0.05)

1,25-dihydroxyvitamin D₃ の場合の C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ の単位はそれぞれ pg/mL 及び pg·h/mL

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔 (0.1%)、腸閉塞 (0.2%)

腸管穿孔、腸閉塞の病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、速やかに投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を実施し、適切な処置を行うこと。[2.2、8.1、9.1.1-9.1.3 参照]

11.1.2 憩室炎、虚血性腸炎 (いずれも頻度不明)

憩室炎、虚血性腸炎の病態が進行し腸管穿孔等の重篤な状態に至らぬよう、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.1.3 消化管出血 (0.4%)、消化管潰瘍 (0.2%)

吐血、下血及び胃、十二指腸、結腸、直腸等の潰瘍があらわれることがある。[9.1.5 参照]

11.1.4 肝機能障害 (頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 便秘・便秘増悪 (25.0%)、腹痛 (3.4%)、腹部膨満 (9.6%)

[8.1、9.1.5、9.1.6 参照]

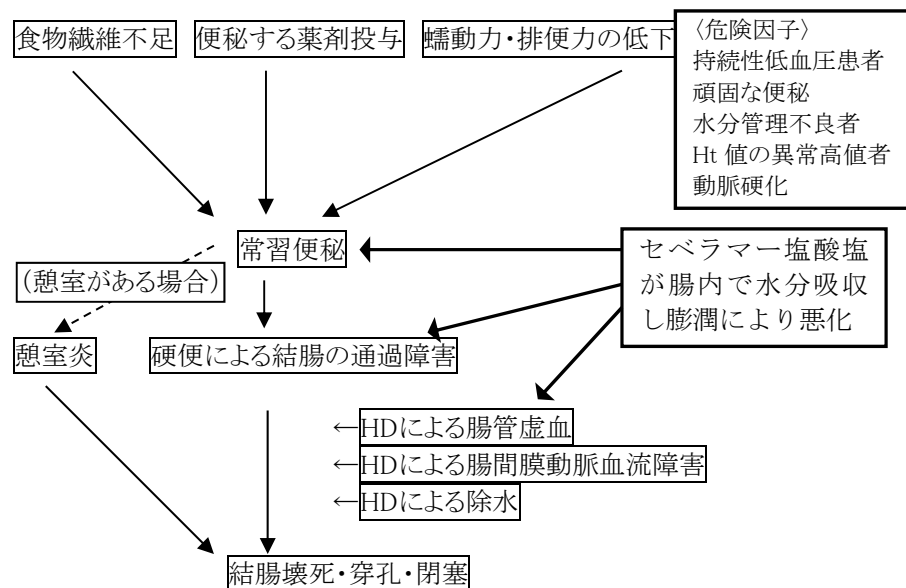
<解説>

11.1.1 本剤販売開始後に、セベラマー塩酸塩製剤との因果性を否定できない腸管穿孔症例、腸

閉塞症例（死亡症例含む）が報告されたため、「重大な副作用」に記載し、注意喚起を行った*、**）。

透析患者は、水分制限及びカリウム摂取制限に伴う食物繊維不足等で便秘を合併しやすく、常習化する傾向がある。常習便秘に伴う腸管内圧亢進は、腸管の血流循環を低下させると考えられている。さらに、動脈硬化及び石灰化に伴う血液循環の悪化、透析に伴う血流低下等も、結腸の虚血状態を悪化させる要因となりえる。こうした腸管の虚血は、腸壁の菲薄化・脆弱化を招き、結腸壊死や穿孔を起こしやすくさせると考えられる。一方、陰イオン交換樹脂である本剤は、腸内で水分を吸収し膨潤することにより、腸管内容物の通過障害をきたすことから、便秘を発現・悪化あるいは虚血状態を悪化させ腸管穿孔、腸閉塞を引き起こす可能性があると考えられる（下図参照）。

高度な便秘、持続する腹痛、嘔吐等の腸管穿孔、腸閉塞を疑わせるような異常が認められた場合には、速やかに本剤を中止し、腹部の診察や画像検査を実施し、適切な処置を行うことが必要である



（参考）「服薬指導 Q&A シリーズ 腎臓病編」p194, 2003 医薬ジャーナル社
 図 透析患者の虚血性腸炎による穿孔・壊死の原因（一部改編）

*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課長通知 第 1003001 号（2003 年 10 月 3 日付）
 **）厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡（2004 年 11 月 4 日付）

11.1.2 本剤との因果関係が疑われる腸管の憩室炎、虚血性腸炎が報告されている。本剤投与によると考えられる便秘の悪化等が原因で、憩室炎、虚血性腸炎が発現し腸管穿孔に至る可能性があるため設定した*）。

*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡（2004 年 11 月 4 日付）

11.1.3 本剤との因果関係が疑われる消化管出血、消化管潰瘍が報告されている。集積症例中、下部の消化管の潰瘍（大腸、直腸）については、便秘や腸管の虚血状態等の透析患者の背景を本剤が悪化させた可能性が否定できない。一方、上部の消化管の潰瘍（胃、十二指腸）については、非ステロイド性鎮痛剤の併用、胃潰瘍の既往等、他の要因がより疑われていることから、本剤の関与は不明である。しかし、透析患者においては、虚血状態、アミロイドの沈着等により下部の消化管だけでなく胃粘膜の状態も比較的刺激を受けやすく、本剤の影響も完全には否定できないことから、「消化管出血、消化管潰瘍」として設定した*）。

*）厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡（2004 年 11 月 4 日付）

11.1.4 本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が集積されていることから設定した*)。これらの症例には黄疸の報告はなく、AST、ALT、 γ -GTP 上昇等が共通所見として認められた。

*) 厚生労働省 医薬食品局安全対策課事務連絡 (2004年11月4日付)

11.1.5 発現頻度の最も高い副作用は胃腸障害である。承認時において、これら副作用の大部分は非重篤であったが、特に便秘、腹痛、腹部膨満の発現頻度が高かったため、注意喚起が必要と考え設定した。

本剤の使用にあたっては投与初期からこれら胃腸障害の発現に十分注意し、症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬を考慮し、重症の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うことが必要である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
消化器	悪心、腹部不快感、下痢・軟便、消化不良、嘔吐	食欲不振	胃炎・胃炎増悪、おくび、嚥下障害、痔核	
肝臓		肝機能異常 (ALT、LDH、総胆汁酸の上昇)		
代謝		Al-Pの上昇	血中重炭酸塩減少、ビタミンK上昇、ビタミンK減少、血中亜鉛減少、血中銅減少、血中カルシウム減少、ビタミンA上昇、低比重リポ蛋白減少、トリグリセリド上昇、血液pH低下、PO ₂ 上昇、鉄代謝障害	低カルシウム血症、水分過負荷
血液		貧血		
皮膚			そう痒症、発疹	
内分泌			上皮小体ホルモン上昇	
骨格・筋			関節痛	

注) 発現頻度は製造販売後調査等を含む。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度一覧

承認時迄の国内試験、使用成績調査、特定使用成績調査（小児）及び製造販売後臨床試験

時 期	承認時 迄の 状 況	使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験				累 計	合 計
		使用成績 調査	特定使用成績 調査(小児)	製造販売後 臨床試験 ^(注)			
		2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2006年10月30日			
調査施設数	20	281	8	12	300	316	
調査症例数	343	1170	25	112	1307	1650	
副作用等の発現症例数	229	348	2	49	399	628	
副作用等の発現件数	440	511	3	80	594	1034	
副作用等の発現症例率	66.76%	29.74%	8.00%	43.75%	30.53%	38.06%	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）						
感染症および寄生虫症	-	2 (0.17)	-	1 (0.89)	3 (0.23)	3 (0.18)	
胃腸炎	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
腎嚢胞感染	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
血液およびリンパ系障害	2 (0.58)	9 (0.77)	-	-	9 (0.69)	11 (0.67)	
貧血	2 (0.58)	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	5 (0.30)	
鉄欠乏性貧血	-	5 (0.43)	-	-	5 (0.38)	5 (0.30)	
血小板減少症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
内分泌障害	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
続発性副甲状腺機能亢進症	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
代謝および栄養障害	23 (6.71)	14 (1.20)	1 (4.00)	3 (2.68)	18 (1.38)	41 (2.48)	
高アンモニア血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
高カルシウム血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
高クロール血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
高カリウム血症	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
高リン酸塩血症	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
ビタミン過剰症	6 (1.75)	-	-	-	-	6 (0.36)	
ビタミンA過剰症	4 (1.17)	-	-	-	-	4 (0.24)	
低カルシウム血症	-	4 (0.34)	-	1 (0.89)	5 (0.38)	5 (0.30)	
鉄代謝障害	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
ビタミンE欠乏	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
ビタミンK欠乏	5 (1.46)	-	-	-	-	5 (0.30)	
高アルカリホスファターゼ血症	-	-	1 (4.00)	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
食欲減退	8 (2.33)	5 (0.43)	-	2 (1.79)	7 (0.54)	15 (0.91)	
精神障害	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
不眠症	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
神経系障害	1 (0.29)	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	2 (0.12)	
意識レベルの低下	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
浮動性めまい	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
自律神経発作	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
眼障害	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
眼の異常感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
心臓障害	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
不整脈	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
血管障害	1 (0.29)	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	3 (0.18)	
潮紅	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
高血圧	-	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	2 (0.12)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
鼻出血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
あくび	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
胃腸障害	205 (59.77)	326 (27.86)	1 (4.00)	44 (39.29)	371 (28.39)	576 (34.91)	
腹部不快感	35 (10.20)	6 (0.51)	-	8 (7.14)	14 (1.07)	49 (2.97)	
腹部膨満	46 (13.41)	104 (8.89)	-	9 (8.04)	113 (8.65)	159 (9.64)	
腹痛	10 (2.92)	22 (1.88)	-	1 (0.89)	23 (1.76)	33 (2.00)	
下腹部痛	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
上腹部痛	15 (4.37)	4 (0.34)	-	3 (2.68)	7 (0.54)	22 (1.33)	

時 期	承認時 迄の 状 況	使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験				累 計	合 計
		使用成績 調査	特定使用成績 調査(小児)	製造販売後 臨床試験 ^{注)}			
		2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2006年10月30日			
異常便	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
裂肛	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
腹水	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
便秘	131 (38.19)	256 (21.88)	1 (4.00)	21 (18.75)	278 (21.27)	409 (24.79)	
下痢	14 (4.08)	11 (0.94)	-	9 (8.04)	20 (1.53)	34 (2.06)	
消化不良	23 (6.71)	2 (0.17)	-	1 (0.89)	3 (0.23)	26 (1.58)	
嚥下障害	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)	
腸炎	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
おくび	4 (1.17)	-	-	2 (1.79)	2 (0.15)	6 (0.36)	
硬便	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
鼓腸	1 (0.29)	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	2 (0.12)	
胃潰瘍	1 (0.29)	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	4 (0.24)	
胃炎	6 (1.75)	-	-	2 (1.79)	2 (0.15)	8 (0.48)	
吐血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
痔核	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
イレウス	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
過敏性腸症候群	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
大腸穿孔	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
口唇腫脹	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
悪心	26 (7.58)	26 (2.22)	-	1 (0.89)	27 (2.07)	53 (3.21)	
肛門周囲痛	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
直腸炎	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
逆流性食道炎	-	1 (0.09)	-	5 (4.46)	6 (0.46)	6 (0.36)	
舌障害	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
嘔吐	15 (4.37)	8 (0.68)	-	1 (0.89)	9 (0.69)	24 (1.45)	
便量減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
亜イレウス	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
小腸出血	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
心窩部不快感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
痔出血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
消化管運動障害	-	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	2 (0.12)	
肝胆道系障害	-	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	3 (0.18)	
肝機能異常	-	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	2 (0.12)	
肝障害	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
皮膚および皮下組織障害	5 (1.46)	4 (0.34)	-	-	4 (0.31)	9 (0.55)	
皮下出血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
そう痒症	4 (1.17)	3 (0.26)	-	-	3 (0.23)	7 (0.42)	
紫斑	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
発疹	3 (0.87)	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	4 (0.24)	
筋骨格系および結合組織 障害	3 (0.87)	1 (0.09)	-	1 (0.89)	2 (0.15)	5 (0.30)	
関節痛	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
背部痛	1 (0.29)	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	2 (0.12)	
筋骨格痛	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
弾発指	-	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	1 (0.06)	
一般・全身障害および投 与部位の状態	2 (0.58)	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	4 (0.24)	
胸部不快感	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
けん怠感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
発熱	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
異物感	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	
臨床検査	39 (11.37)	10 (0.85)	1 (4.00)	7 (6.25)	18 (1.38)	57 (3.45)	
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)	
アラニン・アミノトラ ンスフェラーゼ増加	2 (0.58)	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	3 (0.18)	
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)	

時 期	承認時 迄の 状 況	使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験			累 計	合 計
		使用成績 調査	特定使用成績 調査(小児)	製造販売後 臨床試験 ^{注)}		
		2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2011年1月30日	2003年1月31日 ～ 2006年10月30日		
血中重炭酸塩減少	5 (1.46)	2 (0.17)	-	-	2 (0.15)	7 (0.42)
血中クロール異常	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)
血中コレステロール 減少	1 (0.29)	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	2 (0.12)
血中銅減少	5 (1.46)	-	-	-	-	5 (0.30)
血中鉄減少	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素 増加	3 (0.87)	-	1 (4.00)	-	1 (0.08)	4 (0.24)
血中副甲状腺ホルモ ン増加	3 (0.87)	-	-	-	-	3 (0.18)
血液 pH 低下	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)
血圧上昇	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
血中トリグリセリド 増加	2 (0.58)	-	-	1 (0.89)	1 (0.08)	3 (0.18)
血中亜鉛減少	5 (1.46)	-	-	-	-	5 (0.30)
C-反応性蛋白増加	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
ヘマトクリット減少	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
ヘモグロビン減少	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
高比重リポ蛋白減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)
肝機能検査異常	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)
低比重リポ蛋白減少	3 (0.87)	-	-	-	-	3 (0.18)
血小板数減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)
PO ₂ 上昇	2 (0.58)	-	-	-	-	2 (0.12)
プロトロンビン時間 延長	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
赤血球数減少	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
白血球数増加	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
骨密度減少	-	1 (0.09)	-	-	1 (0.08)	1 (0.06)
血中アルカリホスフ ァターゼ増加	10 (2.92)	3 (0.26)	-	2 (1.79)	5 (0.38)	15 (0.91)
便潜血	1 (0.29)	-	-	-	-	1 (0.06)
便潜血陽性	-	-	-	3 (2.68)	3 (0.23)	3 (0.18)

副作用は MedDRA/J Ver.13.1 を使用して集計した。

注) 中外が収集した症例分

長期投与試験(米国)

評価例数	192
発現例数	49
発現率	25.5%
発現件数	111

副作用名	発現例数	発現件数	発現率 (%)
先天性および家族性/遺伝性障害	1		(0.5)
鎌状赤血球貧血クリーゼ		1	(0.5)
内分泌障害	1		(0.5)
副甲状腺機能亢進症 NOS		1	(0.5)
甲状腺機能低下症		1	(0.5)
眼障害	1		(0.5)
視力低下		1	(0.5)
複視		1	(0.5)
胃腸障害	39		(20.3)
肛門周囲痛		1	(0.5)
下痢 NOS		7	(3.6)
軟便		1	(0.5)
便秘		4	(2.1)
排便回数増加		1	(0.5)
腹部膨満		2	(1.0)
消化不良		11	(5.7)
消化不良の増悪		1	(0.5)
鼓腸		6	(3.1)
腹痛 NOS		3	(1.6)
上腹部痛		6	(3.1)
嚥下障害		1	(0.5)
嘔気		14	(7.3)
悪心		1	(0.5)
嘔吐 NOS		8	(4.2)
全身障害および投与局所様態	2		(1.0)
脱力		1	(0.5)
疼痛増悪		1	(0.5)
感染症および寄生虫症	2		(1.0)
尿路感染 NOS		1	(0.5)
インフルエンザ		1	(0.5)
臨床検査	4		(2.1)
肝機能検査 NOS 異常		1	(0.5)
体重増加		1	(0.5)
血中カルシウム減少		1	(0.5)
血中二酸化炭素減少		1	(0.5)
血中鉄減少		1	(0.5)
代謝および栄養障害	9		(4.7)
アシドーシス NOS		1	(0.5)
食欲減退 NOS		2	(1.0)
高カルシウム血症		1	(0.5)
低カルシウム血症		4	(2.1)
高リン酸塩血症		3	(1.6)
低リン酸血症		1	(0.5)
水分過負荷		2	(1.0)
筋骨格、結合組織および骨障害	1		(0.5)
背部痛		1	(0.5)
良性および悪性新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2		(1.0)

副作用名	発現例数	発現件数	発現率 (%)
新生物 NOS		1	(0.5)
線維腫 NOS		1	(0.5)
神経系障害	3		(1.6)
頭痛 NOS		1	(0.5)
味覚障害		1	(0.5)
ミオクローヌス反射		1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4		(2.1)
呼吸困難 NOS		1	(0.5)
呼吸困難増悪		1	(0.5)
咳嗽		1	(0.5)
鼻漏		1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	3		(1.6)
皮膚炎 NOS		1	(0.5)
そう痒症 NOS		2	(1.0)
血管障害	3		(1.6)
肺塞栓症		1	(0.5)
高血圧 NOS		1	(0.5)
高血圧増悪		1	(0.5)

副作用は MedDRA/J Ver.2.2 を使用して集計した。
NOS : Not otherwise specified (他に特定されない用語)

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 薬剤交付時の注意

14.1.1 口中に長く留めていると膨潤するため、咀嚼せず速やかに嚥下させること。なお、粉碎しての服用は避けること。

14.1.2 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>

14.1.1 本剤は吸湿性が高く、水分を吸収して膨潤する性質を有しているため設定した。

口中で膨潤することを避けるためフィルムコーティング錠にしているため、服用の際は口中に長く留めたり噛み砕いたり、粉碎しての服用は避ける必要がある。

また、本剤は食直前の服用である。飲み忘れた時は食後速やかな服用も可能と考えられる。本剤は消化管で食物から遊離したリン酸イオンと結合し、そのままの形で糞便中に排泄されることにより、リン酸の体内への吸収を抑制する高リン血症治療剤である。体内へのリンの吸収は主に十二指腸において受動輸送で行われるため、その吸収量は腸管を通過するリン酸イオンの量に依存して増加する。従って、リン吸収量の減少には本剤と食物が十分混ざり合い本剤の薬理作用であるリン結合作用が十分に発揮された後、十二指腸を通過することが重要である。

14.1.2 患者が薬剤包装の PTP から取り出さずにそのまま飲み込み緊急な処置を必要とする誤飲

事故が増加したことから、誤飲防止のため日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき記載した。

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

ラットの 24 カ月間混餌投与がん原性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発現頻度が 3.0g/kg/日群の雄で増加した。尿性状の変化及び尿中での結晶形成により本動物種に特異的に生じた腫瘍で、マウスの 24 カ月間混餌投与がん原性試験では、本剤による腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。

<解説>

ラットにおける 24 カ月間がん原性試験においては 3.0 g/kg/日で膀胱における移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌が認められたが、本薬剤の長期投与による尿性状（カルシウム及びリン排泄量及び pH）の変化、特に蔞酸カルシウム結晶形成による物理的刺激に起因した二次的な病変である可能性が示唆された。また、実験的に発癌性のない異物をげっ歯類の膀胱内に挿入することによる腫瘍発生が報告されている^{19,20}ことから本動物種に特異的に発現したものと考えられる。ヒトでは結石の存在と膀胱腫瘍発生の間関係は疫学的に示されていないことから、げっ歯類特有の現象²¹と考えられており、ヒトへの外挿が困難な事例²²の一つと考えられている。なお、マウスにおける 24 カ月間がん原性試験では本剤に起因する腫瘍性の病変は認められていない。

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

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

マウスへの経口投与は、一般症状及び行動に影響を与えなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスへの経口投与は、自発運動量、正常体温及び麻酔作用に影響を与えず、抗痙攣作用及び鎮痛作用を示さなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

in vitro 試験において、5mg/mL の懸濁液で、モルモット回腸標本及びラット胃底条片の静止張力を増加させた。一方、5mg/mL の懸濁液で、モルモット回腸縦走筋標本の acetylcholine、histamine 及び BaCl₂ 収縮ならびにラット胃底条片の serotonin 収縮に影響を与えなかった。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌへの胃内投与及び十二指腸内投与において、呼吸・循環器系に影響を与えなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響

マウスへの経口投与において、2000mg/kg で小腸輸送能の亢進が認められた。また、ラットへの経口投与において、2000mg/kg で胃排出の抑制傾向が認められた。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

ラットへの経口投与後 6 時間の蓄尿において、200mg/kg で尿 pH の上昇が認められた。2000mg/kg では、尿量の減少傾向、尿 pH 及び尿浸透圧の上昇、ならびに尿中ナトリウム排泄量の増加が認められた。尿中カリウム、塩素、カルシウム及びリン排泄量に影響はなかった。ラットへの経口投与後 24 時間の蓄尿において、2000mg/kg で尿浸透圧の上昇、尿中ナトリウム、カリウム、塩素及びカルシウム排泄量の増加、ならびに尿中リン排泄量の減少が認められた。尿量及び尿 pH に影響はなかった。

7) ラットにおける尿中電解質排泄増加機序に関する検討

ラットにセベラマー塩酸塩を経口投与し 24 時間蓄尿の電解質排泄量を測定したところ、ナトリウム、カリウム、塩素及びカルシウム排泄量の増加が認められた。この作用機序を調べるために、セベラマー塩酸塩に含まれる塩素をリン酸二水素イオン及び炭酸水素イオンと置換した試験物質を経口投与し、尿中電解質排泄に及ぼす影響を検討した。また、カルシウム排泄量の増加がみられたことから、骨代謝パラメータに関しても検討した。

【方法】

セベラマー塩酸塩に含まれる塩素を除去した試験物質として、セベラマー塩酸塩を 10%NaH₂PO₄ 水溶液で 1 回洗浄したもの (P1)、3 回洗浄したもの (P2) 及び 5%NaHCO₃ 水溶液で 3 回洗浄したもの (C) の 3 種類を作製した。各試験物質の塩素含量は AgNO₃-Cl⁻ 沈殿滴定法で行った。Slc:SD 系雄性ラットに溶媒 (蒸留水)、セベラマー塩酸塩、P1、P2、C をそれぞれセベラマー塩酸塩として 2000mg/kg 相当量を各群 8 例に投与した。動物を代謝ケージに収容し、絶食、絶水下で 24 時間尿を採取した。採尿終了後にエーテル麻酔下で腹大動脈から採血を行った。

【成績】

今回用いた各試験物質の塩素含量はセベラマー塩酸塩では 19.1% (w/w)、P1 では 1.7% (w/w)、P2 では 0.2% (w/w)、C では 0.1% (w/w) であった。いずれの試験物質においても尿量の増加は認められなかった。尿浸透圧の増加がセベラマー塩酸塩では認められたが、その他の塩素を除いた試験物質では変化はみられなかった。セベラマー塩酸塩では尿中ナトリウム、カリウム、塩素及びカルシウム排泄量の有意な増加がみられた。一方、塩素を除いた試験物質では P2 で尿中ナトリウム、カリウム、リン排泄量の有意な増加がみられたにすぎなかった。また、セベラマー塩酸塩を含むいずれの試験物質においても尿中 cAMP 排泄量、deoxy pyridinoline 濃度及び血清中 alkaline phosphatase 活性、N-PTH 濃度に変化は認めら

れなかった。

以上、セベラマー塩酸塩中に含まれる塩素を除くことにより、尿中ナトリウム、カリウム排泄量の増加は減少し、尿中塩素及びカルシウム排泄量の増加は消失した。従って、セベラマー塩酸塩投与時にみられた尿中電解質の変動はセベラマー塩酸塩中に塩として含まれる塩素が吸収されて引き起こされたと考えられた。また、セベラマー塩酸塩は、本実験条件下において骨パラメータに影響を与えなかった。

(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

ラット及びイヌにおける単回経口投与毒性試験では、いずれも重篤な毒性所見は認められず、概略の致死量は、それぞれ 2.0g/kg 及び 4.0g/kg を超えると判断された。

動物種	投与方法	投与量	概略の致死量
ラット 雌雄	強制経口 単回	1.0, 2.0 (g/kg)	2.0g/kg 超
イヌ 雌雄	強制経口 単回	2.0, 4.0 (g/kg)	4.0g/kg 超

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、血清中及び尿中無機リンの減少、血清中及び尿中カルシウム及び塩素の増加、トリグリセリドの減少、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長と出血による眼球膨大、総蛋白質及びビタミン E の減少、アルカリフォスファターゼの増加が投与期間中に認められた。これらの変化は 1 ヶ月間の回復性試験により、眼球の所見を除いて消失したが、腺胃粘膜における軽度な石灰沈着が休薬後 1 ヶ月に認められた。ラットにおける 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、尿中無機リンの減少、尿中カルシウム及び塩素の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、総蛋白質及びグルコースの減少が認められた。以上の結果から、ラットの 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験における無毒性量は 1.0g/kg/日、6 ヶ月間反復経口投与毒性試験では 0.12g/kg/日で、投与期間の延長に伴い無毒性量が低下するが、認められた所見はいずれも重篤なものではなかった。

ラットにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験において血液凝固時間の延長及び出血傾向が認められたため、セベラマー塩酸塩投与によるビタミン K と血液凝固系への影響を検討した。その結果、セベラマー塩酸塩投与によりビタミン K₁ 濃度が低下し、ビタミン K₁ を補充することによりプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が改善され、セベラマー塩酸塩による血液凝固能低下にビタミン K が関与していることが示唆された。

ラットにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験の休薬後に認められた腺胃粘膜の石灰沈着を詳細に検討するため、休薬期間中の電解質代謝の変化と病変の発現について経時的な検討を行なった。石灰沈着は腺胃粘膜及び腎臓で休薬開始後 1 ないし 7 日に最も顕著に認められ、休薬期間が終了する休薬開始後 28 日には腺胃粘膜で軽度に認められた。休薬後の腺胃では、壁細胞の肥大、間質における石灰沈着に加えて間質の炎症性細胞浸潤が休薬開始後 1~3 日に認められた。病変形成の原因として、投与終了時に、低値を示していた血中無機リン値及び血清カルシウム・リン積が、休薬により一過性に上昇したこと、さらに持続的に胃内に存在したセベラマー塩酸塩に含まれる塩素が、休薬により激減し、これを補うために壁細胞の肥大により示唆される胃酸分泌の亢進と、それに伴う間質側の pH 上昇の 2 点が原因であると考えられた。

イヌにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、尿中カルシウムの増加、血中及び尿中塩素の増加、総コレステロール、遊離コレステロール、リン脂質、ビタミン E の減少が認められた。

イヌにおける 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、1 ヶ月間投与で認められた所見に加えて、アルカリフォスファターゼの上昇及び葉酸の減少が認められた。両試験とも 1 ヶ月間の回復性試験により、上記の所見は消失した。以上の結果から、尿中への電解質排泄量の増加は恒常性維持のための適応現象と判断し、イヌにおける 1 ヶ月及び 12 ヶ月反復経口投与毒性試験における無毒性量は共に、0.6g/kg/日と結論した。

反復投与毒性試験で認められた主な変化は、セベラマー塩酸塩の主薬効であるリン酸吸着作用を介した変化、あるいは本剤の大量投与によりリン酸以外の成分に対する吸着作用が過剰に発現した結果生じた直接あるいは間接的な変化、及び塩酸塩であるセベラマー塩酸塩を大量投与することによって引き起こされた塩素の過量摂取による変化と考えられた。

試験項目	動物種	投与方法	投与量	試験結果	
一般毒性試験	ラット 雌雄	混餌経口：1ヵ月 休薬期間：1ヵ月	0.3、1.0 3.0、10.0 (g/kg/日)	無 毒 性 量	1.0g/kg/日
	イヌ 雌雄	強制経口：1ヵ月 休薬期間：1ヵ月	0.2、0.6 2.0 (g/kg/日)		0.6g/kg/日
	ラット 雌雄	混餌経口：6ヵ月	0.12、0.6 3.0 (g/kg/日)		0.12g/kg/日
	イヌ 雌雄	強制経口：12ヵ月 休薬期間：1ヵ月	0.2、0.6 2.0 (g/kg/日)		0.6g/kg/日
出血機序検討	ラット 雄	混餌経口：1ヵ月	10.0 (g/kg/日)	血液凝固時間延長はビタミン K ₁ 補充により改善	
腺胃粘膜の 石灰沈着検討	ラット 雄	混餌経口：1ヵ月 休薬期間： 3、7、14、28日	10.0 (g/kg/日)	セベラマー塩酸塩休薬後において、血清カルシウム・リン積の上昇に随伴して腺胃粘膜に特異的に石灰沈着が発現。本病変は休薬3及び7日が最も顕著で、休薬により回復傾向あり。	
		混餌経口、1ヵ月 休薬期間： 1、3、5、7日	0.3、1.0 3.0、10.0 (g/kg/日)	セベラマー塩酸塩休薬後において、腺胃粘膜に特異的に発現する石灰沈着の無毒性量は1.0g/kg/日。	

(3) 遺伝毒性試験

in vitro 染色体異常試験の代謝活性化系で、セベラマー塩酸塩が培養細胞の染色体構造異常をわずかに誘発したが、*in vivo* 小核試験では染色体異常誘発性は全く認められず、細菌を用いた復帰突然変異試験において遺伝子突然変異は誘発されなかった。さらにセベラマー塩酸塩は消化管から吸収されないことから、セベラマー塩酸塩が生体内で遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

試験項目	動物種等	投与方法 (処置、経路、期間)	投与量又は 処置濃度	試験結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌	直接法	313、625、1250、 2500、5000 (μ g/plate)	陰性
	大腸菌	代謝活性化法		
染色体異常試験	CHO-K ₁ *)	直接法	50～2500 (μ g/mL)	弱陽性**)
		代謝活性化法	150～5000 (μ g/mL)	
小核試験	マウス 雌雄	腹腔内、2回 (1日1回、約24時 間隔)	0.572、 1.144、 2.286 (g/kg/日)	陰性

*) チャイニーズハムスター卵巣由来株化培養細胞 CHO-K₁

***) 代謝活性化法においてのみ弱陽性であった。日本の一般的な判定基準(石館ら、1987)では、陽性には当たらない。

(4) がん原性試験

マウスにおける 24 ヶ月間経口投与がん原性試験では本薬剤に起因する腫瘍性の病変は認められなかった。ラットにおける 24 ヶ月間経口投与がん原性試験においては 3.0g/kg/日で膀胱における移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌が認められたが、本薬剤の長期投与による尿性状（カルシウム排泄量、無機リン排泄量及び pH）の変化、特に結晶形成による物理的刺激に起因した二次的な病変であり、本動物種に特異的に発現したものでヒトにおいて発現する可能性は低いものと考えられた。

試験項目	動物種等	投与方法 (処置、経路、期間)	投与量又は 処置濃度	試験結果
がん原性試験	マウス 雌雄	混餌経口 104 週	5000、 20000、 50000 (ppm)	陰性
	ラット 雌雄	混餌経口 104 週	0.3、1.0、3.0 (g/kg/日)	陽性 ^{*)}

*) 3.0g/kg/日群の雄に膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発現が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験を実施したところ、ラット胎児において軽度な骨格異常の発生頻度の増加、ウサギにおいて着床後胚損失率の増加傾向が認められた。

試験項目	動物種	投与方法	投与量	無毒性量
受胎能及び着床までの 初期胚発生試験	ラット 雌雄	混餌経口	0.5、1.5、4.5 (g/kg/日)	親 4.5g/kg/日 児 4.5g/kg/日
胚・胎児発生試験	ラット	混餌経口	0.5、1.5、4.5 (g/kg/日)	親 4.5g/kg/日 児 0.5g/kg/日
	ウサギ	強制経口	0.1、0.5、1.0 (g/kg/日)	親 0.5g/kg/日 児 0.5g/kg/日
出生前及び出生後の 発生並びに母動物の機能試験	ラット	強制経口	0.1、0.3、1.0 (g/kg/日)	親 1.0g/kg/日 児 1.0g/kg/日

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

一般薬理試験及び各種毒性試験において中枢作用は認められず、また薬物依存を示唆する変化も観察されなかったことより、セベラマー塩酸塩は依存形成能のない薬物と判断した。

2) 抗原性

セベラマー塩酸塩が体内に吸収されず、全身免疫系を介した免疫原性が発揮される可能性が極めて低いこと、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、腸管粘膜や腸間膜リンパ節・パイエル板などの消化管リンパ装置にも異常が認められないことから、抗原性が発揮される、あるいは免疫機能の異常亢進・抑制が発現される可能性はないと判断した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レナジェル錠 250mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：セベラマー塩酸塩 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

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

その他の患者向け資材：レナジェル錠 250mg を服用されている患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

一物二名称：フォスブロック錠 250mg

7. 国際誕生年月日

1998年10月31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
レナジェル錠 250mg	2003年1月31日	21500AMZ00032	2003年4月1日	2003年6月26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

再審査結果通知年月日：2012年3月26日

薬事法第14条第2項第3号イからハマで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

2003年1月31日～2011年1月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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
レナジェル錠 250mg	2190025F1036	2190025F1036	115162601	610470004

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 三輪谷博史, 他. 臨床医薬. 2003;19(6):547-55.
- 2) 三輪谷博史, 他. 臨床医薬. 2003;19(6):557-67.
- 3) 栗原怜, 他. 腎と透析. 2003;55(1):221-38.
- 4) 鈴木正司, 他. 腎と透析. 2003;55(2):383-400.
- 5) 大森浩之, 他. 腎と透析. 2003;55(3):513-31.
- 6) 平松信, 他. 腎と透析. 2003;55(4):653-63.
- 7) 永野伸郎, 他. 日本透析医学会雑誌. 2003;36(1):47-54.
- 8) アデニン誘発腎不全ラットにおける薬理作用 (2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-2)
- 9) Nagano N, et al. Nephron. 2001;89(3):321-8. (PMID : 11598397)
- 10) Nagano N, et al. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(Suppl 3):iii81-5. (PMID : 12771309)
- 11) Nagano N, et al. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(9):1870-8. (PMID : 11522872)
- 12) Katsumata K, et al. Kidney Int. 2003;64(2):441-50. (PMID : 12846739)
- 13) 草野健一郎, 他. 薬理と治療. 2003;31(3):203-7.
- 14) Pruchnicki MC, et al. J Clin Pharmacol. 2002;42(10):1171-6. (PMID : 12362933)
- 15) Plone M, et al. Clin Pharmacokinet. 2002;41(7):517-23. (PMID : 12083979)
- 16) Burke S, et al. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):199-205. (PMID : 11210402)
- 17) Burke S, et al. J Clin Pharmacol. 2001;41(2):193-8. (PMID : 11210401)
- 18) Kays MB, et al. Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1253-9. (PMID : 14655198)
- 19) Clayson DB, J Natl Cancer Inst. 1974;52(6):1685-9. (PMID : 4834403)
- 20) Akaza H, et al. J Urol. 1984;131(1):152-5. (PMID : 6418895)
- 21) 林裕造, 他. 毒性試験講座 1. 東京. 地人書館; 1990. p.247
- 22) Alison RH, et al. Toxicol Pathol. 1994;22(2):179-86. (PMID : 7973365)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

中外製薬では、日本以外では販売していない（2020年1月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

