

貯法：室温保存  
有効期間：3年処方箋医薬品<sup>※</sup>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**フォスブロック<sup>®</sup>錠 250mg**  
**PHOSBLOCK<sup>®</sup> Tablets**

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

|      |               |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21500AMZ00029 |
| 販売開始 | 2003年6月       |

**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]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

|      |   |
|------|---|
| 販売名  | フォスブロック錠250mg   |
| 有効成分 | 1錠中セベラマー塩酸塩 250mg   |
| 添加剤  | カルナウバロウ、結晶セルロース、硬化油、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、白色セラック、ヒプロメロース、マクロゴール6000 |

**3.2 製剤の性状**

|        |                     |
|--------|---------------------|
| 販売名    | フォスブロック錠250mg       |
| 直径(mm) | 9                   |
| 厚さ(mm) | 6.2                 |
| 重量(mg) | 約302                |
| 表面     |                     |
| 裏面     |                     |
| 側面     |                     |
| 色調・剤皮  | 白色～微黄白色のフィルムコーティング錠 |
| 識別コード  | KR01                |

**4. 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**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。

**6. 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。**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 |

**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、以下の点に留意すること。[2.2、9.1.1～9.1.6、11.1.1、11.1.5参照]
  - ・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。
  - ・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。
- 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]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

- 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歴のある患者  
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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

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。

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。

|      | 1~5%未満    | 0.5~1%未満 | 0.5%未満  | 頻度不明  |
|------|-----------|----------|---|-------|
| 代謝   | 血中カルシウム減少 | Al-Pの上昇  | 血中重炭酸塩減少、血液pH低下、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、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、PO <sub>2</sub> 上昇、鉄代謝障害 | 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、使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験を含む。

10. 相互作用

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臨床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 <sup>1)</sup> 。 | 機序は不明である。                      |
| 甲状腺ホルモン製剤<br>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。 |

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞(いずれも頻度不明)

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(0.3%)、消化管潰瘍(0.1%)

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(24.9%)、腹痛(3.2%)、腹部膨満(7.9%)  
[8.1、9.1.5、9.1.6参照]

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・胃増悪            | 痔核、おくび、嚥下障害 |      |
| 肝臓  |                        | 肝機能異常(ALT、LDH、総胆汁酸の上昇) |             |      |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 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、粉砕しての服用は避けること。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.2 吸収

高齢者を含む外国人健康成人男女16例に<sup>14</sup>C-セベラマー塩酸塩2375mgを単回経口投与したとき、血液中に放射能は検出されず、投与7日後までに投与放射能の99%以上が糞中に検出された。これらの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<sup>2)</sup>。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他の薬剤

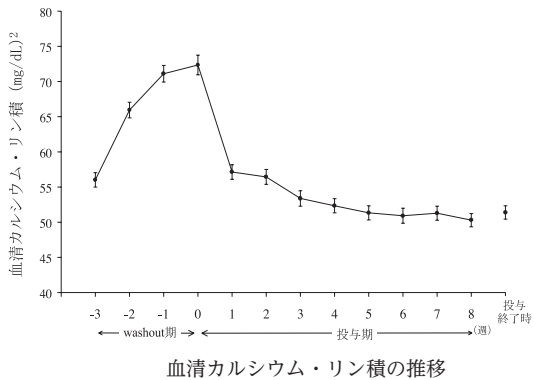
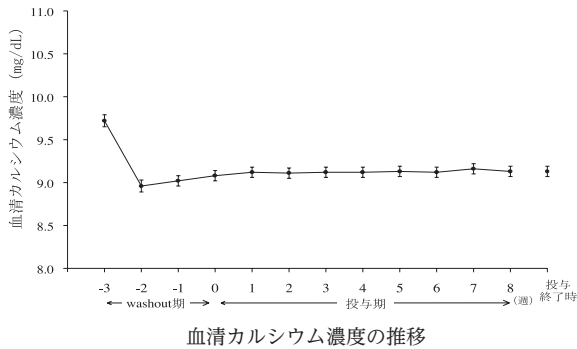
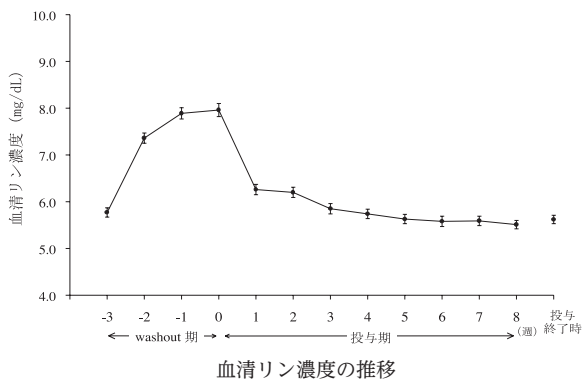
外国人健康成人を対象として、セベラマー塩酸塩を併用した時のメブプロロール、エナラプリル、ワルファリン、ジゴキシン及び鉄剤の体内動態への影響を検討した。その結果、これら薬剤の吸収に対してセベラマー塩酸塩の影響は認められなかった<sup>3-5)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

高リン血症を合併する血液透析患者230例(本剤投与群115例、沈降炭酸カルシウム投与群115例)を対象として本剤を1日3.0gあるいは6.0gから投与開始後、適宜増減した。その結果、本剤投与群の血清リン濃度(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(4.0~6.0mg/dL)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・リン積は、投与開始時72.35±1.40(mg/dL)<sup>2</sup>、投与終了時51.39±0.95(mg/dL)<sup>2</sup>と低下が認められ、本剤の臨床的有用性が確認された<sup>6)</sup>。副作用発現頻度は、本剤投与群で60.9%(70/115例)であった。主な副作用は、便秘・便秘増悪34.8%(40/115例)、腹部膨満14.8%(17/115例)、上腹部痛13.9%(16/115例)、消化不良9.6%(11/115例)及び嘔気7.0%(8/115例)であった。



### 17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を合併する腹膜透析患者35例を対象として本剤を1日3.0gあるいは6.0gから投与開始後、適宜増減した。その結果、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は目標値まで低下し、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<sup>7)</sup>。副作用発現頻度は、45.7%(16/35例)であった。主な副作用は、便秘・便秘増悪22.9%(8/35例)、腹部膨満8.6%(3/35例)及び消化不良5.7%(2/35例)であった。

### 17.1.3 国内長期投与試験

高リン血症を合併する血液透析患者157例を対象として本剤を1日3.0~6.0gから投与開始後、適宜増減を行い48週間投与した。その結果、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は目標値まで低下し維持された。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<sup>8)</sup>。副作用発現頻度は、72.0%(113/157例)であった。主な副作用は、便秘・便秘増悪45.9%(72/157例)、上腹部痛17.2%(27/157例)、腹部膨満15.9%(25/157例)、嘔気9.6%(15/157例)及び消化不良5.7%(9/157例)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

セベラマー塩酸塩はポリカチオンポリマーであり、消化管内でリンと結合して糞中リン排泄を促進することにより、消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる<sup>9,10)</sup>。

### 18.2 作用・効果

#### 18.2.1 血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の改善効果

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た<sup>9-15)</sup>。

#### 18.2.2 異所性石灰化の進展抑制効果

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<sup>14)</sup>。

#### 18.2.3 血清PTH濃度の改善効果

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た<sup>10,12-15)</sup>。

#### 18.2.4 腎性骨異常症の進展抑制効果

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<sup>14)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般名

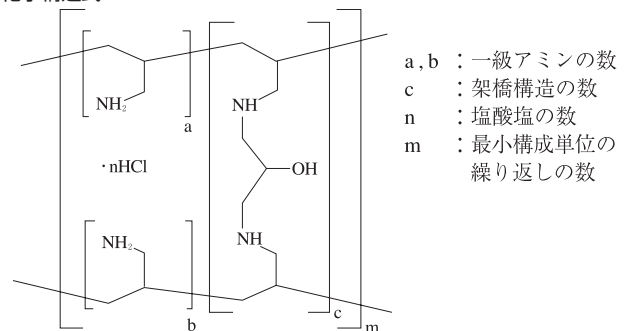
セベラマー塩酸塩(Sevelamer Hydrochloride)

### 本質

[英名]Hydrochloride of prop-2-en-1-amine polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane

[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

### 化学構造式



### 性状

白色～微黄白色の粉末である。

アセトニトリル、2-プロパノール、0.1mol/L塩酸溶液、0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液及び水にほとんど溶けない。極めて吸湿性である。

## 20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

[PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

## 23. 主要文献

- 1) Kays MB, et al. : Am J Kidney Dis. 2003; 42: 1253-1259
- 2) Plone MA, et al. : Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 517-523
- 3) Burke SK, et al. : J Clin Pharmacol. 2001; 41: 199-205
- 4) Burke S, et al. : J Clin Pharmacol. 2001; 41: 193-198
- 5) Pruchnicki MC, et al. : J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1171-1176
- 6) 鈴木正司ほか：腎と透析. 2003; 55: 383-400
- 7) 平松信ほか：腎と透析. 2003; 55: 653-663
- 8) 大森浩之ほか：腎と透析. 2003; 55: 513-531
- 9) 永野伸郎ほか：透析会誌. 2003; 36: 47-54
- 10) 社内資料：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.1.(1).1).②)
- 11) Nagano N, et al. : Nephrol. 2001; 89: 321-328
- 12) Nagano N, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2003; 18 (Suppl 3): 81-85
- 13) Nagano N, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 1870-1878
- 14) Katsumata K, et al. : Kidney Int. 2003; 64: 441-450
- 15) 草野健一郎ほか：薬理と治療. 2003; 31: 203-207

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口  
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2  
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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2