

衛研発第 3850 号

平成 14 年 11 月 28 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

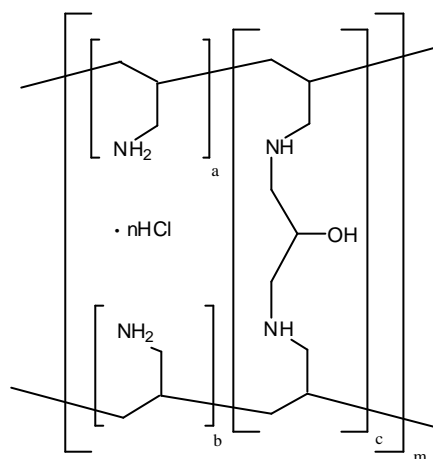
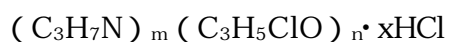
承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] レナジェル¹⁾、レナジェル錠 250mg¹⁾、
 フォスブロック錠 250mg²⁾
 [一般名] 塩酸セベラマー
 [申請年月日] 平成 13 年 12 月 21 日
 [申請者] 中外製薬株式会社¹⁾、麒麟麦酒株式会社²⁾
 [薬効分類名] 219 (その他の循環器官用薬)
 [申請区分] 新有効成分含有医薬品 (1)

[化学構造式]

分子式
 構造式



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

本質

(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

(英名)

Hydrochloride of prop-2-en-1-amine polymer with 1-chloro -2,3-epoxy propane

[特記事項]

なし

[審査担当部]

審査第一部

審査結果

平成 14 年 11 月 28 日作成

[販 売 名] レナジェル¹⁾、レナジェル錠 250mg¹⁾、
 フォスブロック錠 250mg²⁾

[一 般 名] 塩酸セベラマー

[申請年月日] 平成 13 年 12 月 21 日

[申 請 者] 中外製薬株式会社¹⁾、麒麟麦酒株式会社²⁾

[審 査 結 果]

有効性について

沈降炭酸カルシウム錠を対照薬とした国内第 相比較臨床試験（無作為非盲検試験）において、主要評価項目として投与終了時の血清リン濃度では本薬の非劣性が、補正血清カルシウム濃度では本薬の優越性が示された。個別に用量調節を行う必要があり、非盲検で実施せざるを得ないことによるバイアスが生じている可能性は否定できないが、本試験結果より透析中の慢性腎不全患者の高リン血症の改善に対する本薬の有効性は確認できると判断した。

安全性について

安全性に関しては、吐血 1 例を除いて重篤な副作用が認められていない。臨床試験において認められた本薬の副作用として胃腸障害の頻度が高く、その主なものは便秘及び便秘の増悪であった。また、本剤は非吸収性のカチオンポリマーであることから、脂溶性ビタミン類等のリン以外の物質の吸着による影響（併用薬の有効性及び安全性への影響、臨床検査値の変動等）、骨代謝に対する影響が懸念された。さらに、低カルシウム血症及び Cl の放出による過塩素血症性アシドーシスの発現する可能性があることから、注意喚起を添付文書中に整備するとともに、市販後に調査を行う必要があると判断した。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

< 効能・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

<用法・用量>

通常、成人には、塩酸セベラマーとして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。

審査報告(1)

平成 14 年 10 月 1 日作成

1. 申請品目

[販 売 名]	レナジェル ¹⁾ (輸入承認申請) レナジェル錠 250mg ¹⁾ 、フォスブロック錠 250mg ²⁾ (製造承認申請)
[一 般 名]	塩酸セベラマー
[申 請 者]	中外製薬株式会社 ¹⁾ 、麒麟麦酒株式会社 ²⁾
[申請年月日]	平成 13 年 12 月 21 日
[剤型・含量]	錠剤：1 錠中に塩酸セベラマー 250mg を含有する。
[申請時効能・効果]	透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善
[申請時用法・用量]	通常、成人には、塩酸セベラマーとして 1 回 1~2g を 1 日 3 回毎食時経口投与する。 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. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

慢性腎不全患者には様々な合併症が知られているが、なかでも血管壁の異所性石灰化による動脈硬化の進展や腎性骨異栄養症と総称される骨病変は、患者の社会復帰や生命予後に影響を与える代表的な要因であり、その発症に高リン血症が関与している。

通常リンは主にタンパク質の摂取により体内に吸収され尿中に排泄されるが、腎不全が進行すると、リン排泄は障害され、血中リン濃度の増加によるカルシウム×リン積(以下、Ca×P 積)の上昇を招き、リン酸カルシウムを主体とする複合体が形成され、臓器に石灰沈着するとされている。慢性腎不全患者において、体内からの過剰なリンの除去は、透析だけでは十分ではなく、消化管内でリンと結合し排泄されることでリンの吸収を抑制する沈降炭酸カルシウム製剤が使用されているが、カルシウムの吸収による高カルシウム血症の惹起が、問題点として指摘されている。

塩酸セベラマー(以下、本薬)は、米国 GelTex Pharmaceuticals において合成されたリン酸吸着作用を有する非吸収性のポリカチオン性ポリマーである。本薬は消化管内で部分的に陽性荷電状態となり、食物から遊離したリン酸イオンとイオン結合あるいは水素結合し、吸収されることなくそのまま糞便中に排泄され、リン酸の体内への吸収を抑制する。

年 月に中外製薬株式会社が国内にライセンス導入し、その後 年 月

より麒麟麦酒株式会社との共同により開発が進められた。海外においては、血液透析患者の高リン血症治療薬として、1998年10月に米国、2000年1月には欧州連合で承認され、2001年8月現在、15カ国において臨床使用されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬

原薬である塩酸セベラマーは、アリルアミン塩酸塩の重合体をエピクロロヒドリンで架橋したポリマーであり、その構造中のアミンの一部がプロトン化されている。構造中の第一級アミンはアリルアミン塩酸塩の第一級アミンに由来し、架橋部分はアリルアミン塩酸塩重合体由来の2個の二級アミン及び1分子のエピクロロヒドリンから構成されている。化学構造は元素分析、赤外吸収スペクトル（FT-IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、質量スペクトル（TG-MS）及び粉末X線回折により支持されている。物理的・化学的性質等として、性状、溶解性、吸湿性及び膨潤係数、融点、熱分析、粒子径分布、乾燥減量、定量法（アミン滴定、リン酸結合能）並びに強制分解生成物について検討がなされている。本薬は白色ないし微黄白色の粉末で、pHによらず水に不溶であり、ほとんど全ての有機溶媒にも溶けないことから、pH、解離定数（pKa）、分配係数、結晶多形及び旋光性についての検討はなされていない。また、mmol/Lリン酸溶液中で1g当たり mmol のリン酸イオンを結合し、温度（50℃、90%RH、1カ月）及び光に対して安定であるが、吸湿性が高い。原薬の規格及び試験方法としては、性状（外観、溶解性、吸湿性）、確認試験〔赤外吸収スペクトル法（IR）、定性反応（塩化物）〕、純度試験（アリルアミン、エピクロロヒドリン、可溶性オリゴマー、重金属、残留溶媒）、乾燥減量及び力価試験（リン酸結合能）が設定されている。

製剤

製剤の製造方法としては、原薬が であることから、
処方成分を 法が採用され、対象疾患である透析患者では水分摂取量が制限されていることから服用感を高めるためにフィルムコーティング錠とされている。製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR）、含量均一性試験、崩壊試験及び及び力価試験（リン酸結合能）が設定されている。

なお、臨床第 / 相試験においては、直径 10.5mm の錠剤が用いられていたが、第 相試験からは直径 9.0mm の錠剤に変更されたため、両製剤の製剤学的な同等性について検討されている。本薬が体内に吸収されない特性を持っており、生体でのリンの吸収部位が小腸上部であるといわれていることから、食物が胃排泄される 時間以内に両製剤が平均 %以上崩壊・分散することを判定基準とし、両製剤の崩壊・分散性はいずれの pH においても判断基準を満たすことから同等であると判断されている。

本薬のリン酸吸着のメカニズムについて

審査センターは、本薬がリン酸を吸着するメカニズムについて、リン酸の荷電状態を含め説明するよう求めた。また、薬理用量で吸着されるリン酸以外の物質についても説明し、吸着による生理的影響について、臨床検査値等の結果も含め考察するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。本薬は消化管内で部分的に陽性荷電状態になり、食物から遊離した陰性荷電のリン酸と消化管内でイオン結合あるいは水素結合し、吸収されることなくそのまま糞便中に排泄され、リン酸の体内への吸収が抑制される。リン酸は溶液中で3つの荷電状態を有するが、酸性領域では主に H_3PO_4 及び H_2PO_4^- で存在し、中性付近では H_2PO_4^- 及び HPO_4^{2-} で存在する。一方、本薬のアミノ基は酸性から中性付近において NH_2 及び NH_3^+ で存在することから、消化管内ではリン酸イオンの陰性荷電部分と本薬のアミノ基の陽性荷電部分がイオン結合をすると考えられ、またアミノ基の窒素原子や水素原子等との水素結合も本薬のリン酸吸着のメカニズムの一つと考えられる。また、吸着されるリン酸以外の物質については、10種の無機陽イオン(K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Co^{2+})並びに11種の無機及び有機陰イオン(I^- 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 、 MoO_4^{2-} 、 SeO_4^{2-} 、 CrO_4^{2-} 、酢酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、リンゴ酸イオン、フタル酸イオン)について本薬の吸着反応を調べたところ、リン酸よりも高い飽和吸着量(7.1mol/g)を示すイオンは認められなかったが、予め各イオン(20mmol/L)を吸着させた本薬についてリン酸の吸着量を求めたところ、 Zn^{2+} 、 SO_4^{2-} 、 MoO_4^{2-} 、 SeO_4^{2-} 、 CrO_4^{2-} 、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、リンゴ酸イオン及びフタル酸イオンを予め吸着させた場合には、その後のリン酸の吸着量は未処理の場合の約1/2以下に減少した。吸着させる各イオン濃度を1/10に希釈したときには、クエン酸イオン処理時に未処理の場合の65%に留まったほかは、いずれのイオンの場合もリン酸吸着量への影響はほとんど見られなくなった。このように、本薬はアミンの窒素原子に孤立電子対を有しているため、金属元素のような多価カチオンと配位結合もしくは水素結合して吸収を阻害する可能性がある。また、カルボキシル基を有する胆汁酸と結合するため、脂溶性ビタミン類(A、D、E、K)の吸収を阻害する可能性があり、更に、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。しかし、微量金属、ビタミン類については種々の欠乏症が知られているものの、長期投与試験において、欠乏症と考えられる事象は認められておらず、臨床検査値についても臨床的に問題となる変動は認められていない。なお、「使用上の注意」には注意を喚起する意味で、類似薬剤のコレスチミド、コレスチラミンと同様に、脂溶性ビタミン類あるいは葉酸の吸収阻害の可能性について記載した。また、慢性腎不全患者に汎用される薬物及び薬物相互作用が考えられた薬物については、*in vitro*薬物吸着試験の結果、カルボキシル基あるいは水酸基を有する薬物はリン酸非共存下で本薬への吸着率が高い値を示したが、リン酸共存下ではほとんどの薬物の本薬への吸着率が低下した。以上の回答を審査センターは了承した。

審査センターは、微量金属及びビタミン類の臨床検査値について、臨床的に問題となった症例はないとされているが、異常変動を示した症例があることから、本薬による吸収阻害の影響については臨床分野において詳細に検討したうえで、添付文書等の記載について検討することが必要と考える。

物質としての一定性について

審査センターは、本薬において、一級アミンの数、架橋構造の数、重合度等について規定されていないことから、「ものの一定性」をどのように確保しようとしているのかを説明する必要があると考える。あらゆる溶媒に溶けないことから測定が不可能とするならば、それに代わる確保の方法（例えば、原薬製造の際の反応の解析等から、生成物の重合度や架橋構造の量的な範囲を推定する等といった、製法的側面からのものの一定性の保証等）を説明するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。製造（合成）過程において、原料のポリアリルアミン、エピクロロヒドリン及び反応試薬の は に管理されており、 も一定になるよう規定されている。重合度及び架橋構造については、ポリアリルアミンとエピクロロヒドリンの を管理して合成することで、「ものの一定性」を確保している。一方、本薬の推定分子量（重合度）は、ポリアリルアミンの規格値からは推定できず、分子量分布等についても本薬が溶媒に溶けないことから、合成過程の解析等で確認することはできない。なお、本薬の構造（架橋構造の規則性）については、元素分析、IR、NMR、TG-MS、アミン滴定の結果から、一定の繰り返し構造を有するポリマーであることが確認されている。

これに対し審査センターは、「ものの一定性」は製造時の原料、試薬、溶媒の質量比を規定することだけで確保できるものではないと考え、申請者に、重合反応の制御を含め、合成過程においてもものの一定性を保持するために必要とされる条件について示すとともに、その管理をどのように実施しているかについても説明するよう求めたところ、ポリアリルアミンの原料規格及び工程管理規格が示された。また、工程管理において、試薬の量、反応時間等は指図内容及び記録項目とされており、工程規格は重合後の洗浄工程と最終生産物に対してのみ実施されていることが説明された。審査センターは、製法的側面からのものの一定性を保証することが困難といわざるを得ないことから、そのもの自体を特異的に定量できる方法を設定することが必要と考える（定量法の項参照）。

確認試験（IR）について

審査センターは、原薬及び製剤の確認試験（IR）に関し、参照スペクトル法による規定がなされている点について、参照スペクトルと代表的なスペクトルとして示されたスペクトルのパターンが少しずつ異なっており、規格に設定された「同様の強度の吸収を示す」との基準を満たしているとはいえないこと、参照スペクトル法はスペクトル

パターンが一定していることが前提となった確認方法であり、このようにスペクトルの強度パターンが変動することが予測される場合に適用するのは適切とは思われないこと、一方、本薬において波数の一定性はあると思われることから、参照スペクトル法ではなく波数規定による方法にするよう求めた。申請者は、製剤については波数規定による方法に改めたが、審査センターはさらに波数選定の根拠等を説明するよう求めている。また、審査センターは、原薬についても、スペクトルパターンが異なっていることから、参照スペクトル法が適切とは考えていない。

審査センターは、IR のパターンが異なっている理由として、本薬の重合度や架橋構造がロットによって少しずつ異なり、それがスペクトルにも影響を与えた可能性が考えられるため、申請者に照会している。

純度試験（エピクロロヒドリン）について

本薬の合成試薬であり原薬の純度試験に設定されているエピクロロヒドリンは、動物試験において発がん性が確認されており〔（財）化学物質評価研究機構が公表している化学物質安全性（ハザード）評価シート

（http://qsar.cerij.or.jp/SHEET/F96_48.pdf）〕、ヒトに対する作用も懸念されているので、審査センターは、エピクロロヒドリンの安全性について説明を求めるとともに、ppmと設定されている規格値の妥当性について再度検討する必要があるか尋ねた。

申請者は、次のとおり回答した。製造工程において、ポリアリルアミン存在下におけるエピクロロヒドリンの半減期は2分以内であること、残留したエピクロロヒドリンは による洗浄工程において除去されることが考えられること、マウス及びラットを用いたがん原性試験及び一連の毒性試験結果からは、エピクロロヒドリンに起因すると考えられるがん原性あるいは毒性は発現していないこと、製造されたいずれのロットにおいても ppm 以下であったこと、今回の申請において設定理由として示されている、より高感度な測定方法（定量限界 ppm、検出限界 ppm）を用いて13ロットについて実測した結果は、いずれも ppm 以下であったが、規格値については欧米における供給原薬の規格に合わせて「 ppm 以下」としたことを挙げ、エピクロロヒドリンの含量はいずれのロットにおいても定量限界以下であり、安全性に問題はないと考える。

これに対し審査センターは、規格値として設定された ppm 付近のエピクロロヒドリンの長期摂取時の安全性について説明するよう求めたところ、申請者は世界保健機関、国連環境計画及び国際労働機関から提供されている国際化学物質安全性カードによるエピクロロヒドリンの評価から、ヒトでの発がんの危険性が指摘されており、ヒトが摂取した際の安全性は確保されていないと判断し、本原薬中への残留は望ましくないことから、実測値をふまえ規格限度値を変更することとしたと回答した。審査センターは、これを了承した。

定量法について

審査センターは、原薬及び製剤において定量法を規定せず力価試験が設定されている点について、本薬の化学構造とリンクした方法を品質管理の指標として設定することが望ましく、アミン基はリン酸を吸着する部位であり、その含量のコントロールは本薬の品質管理のうえで重要と思われることから、定量法としてアミン滴定を追加設定するよう求めた。申請者は、本薬はイオン交換樹脂であり、(一般的にイオン交換樹脂における性能については、交換するイオンの容量すなわち質量当りのイオン交換容量 (meq/g) として規格化されていることから)リン酸を吸着する部位についての定量法より、薬効を示す量であるリン酸結合能を定量法とすることが、品質管理上重要であると考えたと回答した。また、審査センターは、力価試験について、本薬の化学構造との量的な関係が明確でないため、ものを量的に確保する指標にはならないとの考えを示したところ、申請者は、本薬はその合成方法において、一定の繰り返し構造を持つように管理されており、アミン基の定量法を設定する必要はないと考えたと説明した。しかし、その構造の一定性を管理する具体的な方法も示されていないことから、再度、審査センターは、化学構造を反映する直接的な定量法を設定するよう求めている。

製剤の崩壊試験について

審査センターは、製剤の崩壊試験に関して、崩壊試験は一般にヒトの消化管内で製剤から有効成分が溶出し吸収されて薬効を発揮する医薬品において、製剤の崩壊が有効成分の溶出の律速である場合に溶出試験に代えて用いられるものであり、本薬のように消化管内で溶けることなく、リン酸を吸着することによって有効性を発揮するという作用の医薬品には、その特殊性を考慮して、有効性(リン酸結合能)を確保しうる適切な試験法を設定する必要があると考える。そこで、審査センターは、無酸症の頻度が高い日本人高齢者においても有効性(リン酸結合能)が確保できるように、品質再評価における4つの試験条件(pH1.2、4.0、6.8の試験液及び水)でリン酸結合能の試験を行い、その結果に基づいてどのような試験法とすべきかを検討するよう求めた。

申請者は pH 1.2、4.0 及び 6.8 におけるリン酸結合能を測定し、pH4.0 及び 6.8 ではいずれも 10 分でリン酸結合能はほぼ一定となったが、pH1.2 ではリン酸が解離しないためリン酸結合能は他の pH に比べ明らかに低下していることを示した。また、リン酸結合能は、本薬のリン酸を結合するという薬効のキャパシティを確認し、崩壊試験はその薬効発現のための分散性を確認するものであり、上記の試験結果からは、胃内の pH が 4~6.8 の場合は胃内及び腸管内において吸着が起こり、pH が 1.2 の場合は腸管内へ移送後速やかにリン酸を吸着することが推測される。従って、本薬が胃内の pH に関わらず薬効を発現するためには、胃内で分散することが必須の条件であると考えられるので、崩壊試験は本製剤のリン酸結合能を保証する代替試験になると判断したと説明

した。

審査センターは、崩壊試験で本剤は約 6 分で崩壊しており、またいずれの pH においてもリン酸結合は 10 分前後には飽和に達していることから、本剤の崩壊をもってリン酸の結合挙動を評価する方法は妥当であると判断し、崩壊試験の判定時間を実測値をふまえて適切に改めるよう申請者に求めた。申請者は試験結果をふまえて判定時間を 15 分に変更したため、審査センターはこれを了承した。

その他

審査センターは、本薬の物理的・化学的性質に関して、本薬の粒子径と製剤の崩壊性及びリン酸結合能との関係について説明を求めたところ、粒子径が崩壊性及びリン酸結合能に影響を与えることはないとの説明がなされた。また、規格設定に関して、「海外の規格に従った」とすることでは根拠として不十分であることから、実測値をふまえて適切に規格設定するよう求めたところ、規格の設定理由について実測値をふまえた説明がなされた。更に、原薬の性状として「極めて吸湿性である」とされていることから、測定に際して注意する必要があるか説明を求めたところ、力価試験における操作上の注意事項として「秤量操作は吸湿に注意して、速やかに行う」旨が追記されることとなった。10.5 mm 錠剤と 9 mm 錠剤の生物学的同等性については、申請者から、崩壊・分散試験の判定基準に適合することに加え、10.5 mm 錠剤あるいは 9 mm 錠剤を用いて実施した臨床試験における薬効比較を行ったところ、平均血清リン濃度変化に明確な差は見られなかった旨の説明がなされた。以上の回答を審査センターは了承した。

八．安定性に関する資料

原薬

原薬については、長期保存試験（25 /60%RH/ビニール袋二重、プラスチックドラム）、加速試験（40 /75%RH/ビニール袋二重、プラスチックドラム）及び苛酷試験〔温度：40 あるいは 80、温湿度：50 /90%RH/ビニール袋二重、プラスチックドラム、光：25 /総照度 120 万 lux·hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W·h/m² 以上/シャーレ（開放）〕が実施された。なお、本薬は吸湿性が高く気密容器で保存する必要があると考えられたため、光安定性試験以外は気密容器に保存し検討がなされている。苛酷試験（温度）において、80 での保存でわずかに分解物（可溶性オリゴマー）の増加を認め、プラスチックドラム中では熱及び湿度に対し、可溶性オリゴマー及び乾燥減量の増加を認めたが、規格の範囲におさまる程度の変化であった。また、光に対して安定であると考えられた。長期保存試験においては、乾燥減量の増加傾向が認められたが、規格の範囲内であり、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。加速試験においては、6 カ月から色調がやや黄変し、可溶性オリゴマー及び乾燥減量の増加傾向が認められたが、

いずれも規格の範囲内であり、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。以上の結果から、原薬は、18 カ月は安定であるとされた。なお、長期保存試験は継続中である。

製剤

製剤については、長期保存試験（25℃/60%RH/二次包装品（PTP 包装したものをシリカゲルとともにアルミピロー包装したもの）/24 カ月）、加速試験（40℃/75%RH/二次包装品/12 カ月）及び苛酷試験〔温度：40℃/褐色ガラス瓶（密栓）/3 カ月、温湿度：30℃/75%RH/シャーレ（開放）/1 カ月、25℃/60%RH/一次包装品（PTP 包装品）/3 週間、30℃/75%RH/一次包装品/3 週間、50℃/90%RH/二次包装品/3 カ月、光：25℃/総照度 120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上/シャーレ（開放）〕が実施された。苛酷試験（温度）では、熱に対しては安定であった。温湿度に関しては、非包装状態で、30℃、75%で保存した結果、原薬の吸湿に伴う膨潤による錠剤の割れや軟化等を認めたことから、気密容器もしくは密封容器で保存する必要があるとの判断がなされた。また、一次包装（PTP 包装）では 25℃/60%RH、30℃/75%RH とともに 3 週間まで安定であった。光に対しては安定であるとの判断がなされている。長期保存試験ではいずれの試験項目においてもほとんど変化は認められなかった。加速試験においては、やや変色が認められたが、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。以上の結果から、製剤は PTP 包装したものを乾燥剤（シリカゲル）とともにアルミピロー包装して保存するとき、有効期間は 24 カ月であるとされ、審査センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は継続中である。

審査センターは、原薬の加速試験において可溶性オリゴマーの増加が認められているため、製剤の安定性試験において可溶性オリゴマーについて測定した結果があれば示すとともに、可溶性オリゴマーの限度値を製剤の規格に設定する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。製剤中の可溶性オリゴマーの定量については、製剤からの回収率が不良であるものの、安定性試験の各試験における開始時及び終了時点の保存試料について、原薬の純度試験（可溶性オリゴマー）に従って試験を行ったところ、加速試験及び長期保存試験において極端な増加は認められなかった。また、原薬において可溶性オリゴマーの極端な増加が認められたのは高温（80℃）で保存した場合であるので、製剤においても室温で保存する限りにおいては可溶性オリゴマーは増加しないと推察した。更に、現行の原薬の規格値（ \quad %以下）程度の可溶性オリゴマーを含む原薬で実施した安全性試験で問題となる事象は認められなかったことから、製剤の規格として可溶性オリゴマーの規格値を設定する必要はないと判断したと回答し、審査センターはこれを了承した。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験

懸濁液を強制経口投与したラットとゼラチンカプセルに充填後強制経口投与したイヌで行われ、概略の致死量はそれぞれ 2.0g/kg、4.0g/kg 以上と判定された。

反復投与毒性試験

ラットで 1 カ月 (0.3、1.0、3.0、10.0g/kg/日) 混餌投与後、休薬 1 カ月、6 カ月 (0.12、0.6、3.0g/kg/日) の混餌投与及びイヌで 1 カ月 (0.2、0.6、2.0g/kg/日) 及び 12 カ月 (0.2、0.6、2.0g/kg/日) の強制経口 (ゼラチンカプセルに充填) 投与後、それぞれ 1 カ月の休薬期間を設けた試験が行われている。

ラットの反復投与ではいずれの試験でも死亡動物は認められなかった。一般状態では 3.0g/kg/日群以上で被験物質混入便、糞の大型化、一過性の摂餌量変動や体重増加抑制が認められた。血液学的検査ではビタミン K 欠乏に由来すると考えられる活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 1 カ月投与試験の 10.0g/kg/日と 6 カ月投与試験の 3.0g/kg/日で認められた。血液生化学的検査では電解質関連の検査値で変動を認め、その程度は投与濃度に相関していた。尿検査では塩素排泄の増加や無機リン排泄の減少、10.0g/kg/日ではカルシウムの排泄増加や尿量の増加が認められ、尿比重及び尿 pH が低下した。これらの原因は本薬に含まれる塩素の過剰摂取が原因と考えられ、電解質の変化は血清中塩素の増加に伴った変化、あるいは無機リンの吸収低下に起因した変化と考えられた。更に 1 カ月投与では毛様体及び前立腺の出血が見られビタミン K の吸収阻害による出血傾向亢進が示唆された。1 カ月投与での回復試験では投与終了時に認められた変化は消失、軽減される傾向にあったが、10.0g/kg/日の雄で腺胃粘膜に石灰沈着が発現した、しかし 6 カ月投与ではこの変化は認められなかった。雌雄ラットの 1 カ月投与、6 カ月投与での無毒性量はそれぞれ 1.0g/kg/日、0.12 g/kg/日と判定された。

イヌの反復投与試験で死亡は 6 カ月投与試験の対照群に 1 例認められたが、いずれの試験でも本薬投与による死亡例は認められなかった。一般状態では本薬の吸水性に起因すると思われる節水量の増加が各試験の高用量で認められたが、摂餌量、体重推移に影響はなかった。血液学的検査では血清中塩素の増加、総及び遊離コレステロール、リン脂質、ビタミン E の減少が 6 カ月投与では上記の変動に加えビタミン D の減少が見られた。尿検査ではカルシウム及び塩素の排泄増加が各試験で認められた。病理学的変化では 6 カ月投与試験の回復群で胃粘膜の陥凹が見られた。雌雄とも無毒性量は 1 カ月投与、6 カ月投与でそれぞれ 0.6g/kg/日と判定された。

以上、反復投与試験での所見の概略として 1) 主薬効のリン酸吸着作用による血中無機リン及び尿中無機リン排泄量減少、休薬による急激なリン吸収量増加と遊離した塩素

量増加による腺胃粘膜の石灰沈着、壁細胞の肥大、2)リン酸以外の吸着作用による血中ビタミン D、E、K 及び葉酸量の減少に伴う、血液凝固系の活性低下や栄養不足が認められた。

審査センターは、ラットでのビタミン K 欠乏による出血機序について説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。ラットで本薬投与によりビタミン K の欠乏が原因と思われるプロトロンビン時間 (PT) と活性トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長が認められることより、出血機序に関する検討を行っている。本薬の 10.0g/kg/日単独群、ビタミン K₁ 補充群 (2mg/kg/日、週 2 回)、エストロゲン補充群 (1mg/kg/日、週 3 回) について、ビタミン K₁ 補充群で PT と APTT の延長は改善されたが、ビタミン K₁ 補充群での出血発現頻度は他の群と差がなかった。この結果より、ビタミン K 欠乏による出血機序は明らかにされなかった。なお、イヌの 2.0g/kg/日 (技術的投与限界量) で PT と APTT の延長は認められていない。

審査センターは、ラットでの腺胃粘膜の石灰化について説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。ラット腺胃粘膜の石灰化については、本薬投与期間の終了時には認められず、休薬期間の早期に発現したことから、その発現機序に関して検討している。その結果、所見として休薬 1 日目では壁細胞の肥大、休薬 3~5 日に腺胃粘膜間質に石灰沈着が起こり 7 日目には回復傾向の経過を示した。本薬との関連について、病変が発現した動物では投与終了時に血中無機リン値及び Ca×P 積が低値を示し、尿中への無機リン排泄は消失していた。休薬により血中無機リン及び Ca×P 積が一過性に上昇したことが異栄養性石灰沈着を誘引した可能性がある。また、本薬投与期間中は本薬に含まれる塩素により血中塩素量及び尿中塩素排泄量が高値を示し、その結果、胃酸分泌が抑制される。休薬直後の壁細胞の肥大は、休薬により血中塩素濃度が激減するため代償性の胃酸分泌亢進と考えられる。更に急激な胃酸分泌による間質の pH 変化が石灰沈着を誘発させた可能性がある。

これに対し審査センターは、胃粘膜の石灰化は、本薬を大量摂取し休薬した後に起こる現象であること、ラットと胃の構造が異なるイヌにおいては認められていないことを考慮し、臨床適用にあたって胃粘膜の石灰化は、毒性学的に問題ないと判断した。

遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスにおける小核試験が実施されている。染色体異常試験で S9 を添加した代謝活性化法で染色体構造異常が軽度 (最高 6.5%) に発現したが、用量依存性はなく、かつ一般的判定基準では 5%未満が陰性、10%未満が擬陽性、10%以上で陽性であること、他の試験は全て陰性であることから、遺伝毒性はないと判断された。

がん原性試験

マウス及びラットで実施されている。雌マウスでリンパ腫、雄ラットで膀胱腫瘍の発生が増加した。マウスのリンパ腫の発生については用量相関性や過形成の増加が認められないことから偶発的増加と判断している。ラットの膀胱腫瘍は 3.0g/kg/日群で移行上皮乳頭腫及び移行上皮がん更に移行上皮過形成も見られている。1.0g/kg/日群では腫瘍の発生はなかったが、移行上皮過形成は発生した。雌では腫瘍の発生はなかったが、移行上皮過形成が 3.0/kg/日群で 4 例（対照群 2 例）と有意な差はないものの軽度増加している。

審査センターは、本薬の膀胱腫瘍発生の機序について、性差を含め詳細な考察を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。膀胱腫瘍が発生した雄の高濃度群には腎臓あるいは膀胱で結晶物が観察され、その特徴からシュウ酸カルシウム結晶と思われる。本薬投与群では尿 pH が低下し酸性側に傾く傾向にあり、シュウ酸カルシウム結晶が生じやすい環境であったと考えられる。尿中カルシウム濃度との関連は否定できないが、高投与群では雌の濃度が雄を上回り、シュウ酸カルシウム結晶及び膀胱腫瘍性病変の発生頻度は雄で高いことから、尿中カルシウム濃度以外の因子が結晶形成に関与している可能性がある。以上の回答を審査センターは了承した。

審査センターは、マウス及びラットのがん原性試験で、脂溶性ビタミン類を添加した飼料を与えることにより、試験の結果を修飾している可能性があり、ビタミン類添加飼料を用いたことによる影響と試験の妥当性について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。本薬はリン酸吸着作用を有する以外に胆汁酸の吸着作用を有するため脂溶性ビタミン類の欠乏をきたすことが試験結果より明らかである。従って、ビタミン D や K の欠乏は骨代謝の異常や出血死による生存率の著しい低下を来し、試験結果の解釈が困難になることが予想される。これを回避する処置として、ビタミン類添加飼料を使用したものであり、試験は妥当であるとする。

これに対し審査センターは、ビタミン類の過剰添加による影響、本薬の毒性発現への修飾作用について十分に説明されておらず、試験が適切であったか否かには疑問が残るものの、以下の点を総合的に勘案すると、最大耐用量を長期投与された本がん原性試験の評価は可能であると判断した。

9 週間のビタミン類添加予備試験において影響がないことを確認していること。

10g/kg/日投与の 28 日間投与で出血が原因で動物が死亡すること。

3g/kg/日投与の 28 日間投与では死亡は見られないものの血液凝固系に異常が見られ、長期投与で更に増悪する可能性があること。

実施されたがん原性試験の最高用量では試験終了まで十分な生存動物を確保できな

い可能性が大きいこと。

サテライト群を設けビタミン類の欠乏の影響が確認された時期から添加飼料に切り替えたこと。

ビタミン類添加対照群と背景データ間に差は認められなかったこと。

最高用量（3.0g/kg/日）以下の投与群（1.0g/kg/日）では膀胱腫瘍の発生がなかったこと。

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試験が行われ、雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量は1.5g/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は4.5g/kg/日と判定された。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、胎児の骨格試験で軽度の骨格異常頻度が増加したことより、母動物の一般毒性試験における無毒性量は4.5g/kg/日、胚・胎児に関する無毒性量は0.5g/kg/日と判定された。本薬の胚致死作用及び催奇形性は認められないとしている。ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では母動物における一般毒性学的無毒性量は1.0g/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関しては1.0g/kg/日で着床後胚損失率が増加したため無毒性量は0.5g/kg/日と判定された。ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験ではF1及びF2で異常は認められず、母動物の一般毒性学的無毒性量及び出生前・出生後の発生、機能に関する無毒性量は1.0g/kg/日以上と判定された。

審査センターは、提出された試験結果より、毒性学的にみて、本薬の臨床適用について特段の問題はないと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

1) 効力を裏付ける薬理試験

部分腎摘ラット、アデニン誘発腎不全ラット及び片腎摘出 Thy1 腎不全ラットにおいて、本薬の有効性が検討されている。

部分腎摘ラット、アデニン誘発腎不全ラット及び片腎摘出 Thy1 腎不全ラットにおいて、本薬は、各々28日間混餌投与（1、3%の割合で餌に混合、自由摂食：平均投与量は451.2、1432.7 mg/kg/日）3週間混餌投与（0.3、1、3%の割合で餌に混合、自由摂食：平均投与量は62.1、193.0、549.2 mg/kg/日）及び7日間混餌投与（0.3、1、3%の割合で餌に混合、自由摂食：平均投与量は93.3、354.5、1046.5 mg/kg/日）により、血清リン濃度上昇及び活性 $Ca \times P$ 積上昇を抑制した。更に、本薬は、部分腎摘ラットにおいて血清 N-PTH（N 末端を含む副甲状腺ホルモン）濃度上昇、最大副甲状腺面積を指標とした副甲状腺過形成及び副甲状腺 PCNA 陽性細胞数の比率を指標とした副甲状腺細胞増殖を抑制し、アデニン誘発腎不全ラット及び片腎摘出 Thy1 腎不全

ラットにおいて血清 N-PTH 濃度上昇を抑制した。

また、アデニン誘発腎不全ラットにおいて、本薬は、35 日間混餌投与（1、2%の割合で餌に混合：平均投与量は 424.9、870.0 mg/kg/日）により、胸部大動脈におけるカルシウム量上昇、リン量上昇及び石灰化が有意に抑制され、更に、採取された大腿骨における、腎性骨異栄養症の指標である類骨量、線維量及び多孔率の増加が有意に抑制された。

2) 作用機序

糞中リン排泄促進作用

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、本薬では、3 週間混餌投与（0.3、1、3%の割合で餌に混合：平均投与量は 62.1、193.0、549.2 mg/kg/日）により、1%投与群において糞中リン排泄率を有意に増加させた。

糞中胆汁酸排泄促進作用

正常ラットにおいて、本薬は 5~7 日間混餌投与（0.3、1、3%の割合で餌に混合：平均投与量は 252.3、878.1、2724.9 mg/kg/日）により、1 及び 3%の用量で糞中総胆汁酸排泄量を有意に増加した。

また、正常ハムスターに、本薬を 5~7 日間混餌投与（0.3、1、3%の割合で餌に混合：平均投与量は 286.4、935.9、2934.7 mg/kg/日）したとき、3%の用量で糞中総胆汁酸排泄量の増加及び血清総コレステロール濃度の低下が認められた。これは、本薬が腸管内で胆汁酸を吸着し、これを糞中に排泄させることによるとされた。

以上より申請者は、本薬は消化管内でリン酸を吸着し糞中排泄を促進させ、消化管からのリン吸収を抑制することで血中リン濃度を低下させ、高リン血症を改善することが示唆されたと結論した。更に、高リン血症を改善することで、二次性副甲状腺機能亢進症、異所性石灰化及び腎性骨異栄養症の改善あるいは進展を抑制すると結論した。

審査センターは、腎不全モデルにおける本薬の飼料中濃度と臨床用量とを比較して考察することを求めた。

申請者は、次のとおり回答した。腎不全ラットの摂餌量を 5~20g/日と仮定すると、これに含まれるリン量は 50~200mg である。本薬の *in vitro* リン酸吸着試験より、本薬のリン吸着能は約 190mg/g であることより、リン 50~200mg を吸着するのに必要な本薬の量は約 263~1053mg となる。これより、本薬投与量は $263 \sim 1053 / (5 \sim 20 \times 1000 + 263 \sim 1053) \times 100$ より約 5%の混餌となる。これは飼料から摂取したリン酸を本薬が完全に吸着する用量であり、糞中リン排泄を検討した試験から、ラットでは摂取したリンの約 30%が吸収されることを考慮すると投与量は理論上 1.5%となる

ことから、試験で使用された用量は妥当なものである。更に、臨床用量との比較について、透析患者ではリン摂取量は約 1000mg/日と想定され、摂取したリンの約 60～70% を吸収するといわれており、また、長期投与試験（添付資料ト - 6）での本薬の投与量は 0.71～9 g/日である。一方、腎不全モデルラットではリン摂取量は約 50～200mg/日であり、摂取したリンの約 30%が吸収される。これらの結果からヒトとラットについて、(本薬投与量)/(リン吸収量)は、腎不全ラットでは 3.3～10.0、透析患者では 1.0～15.0 となることから、1日に腸管で吸収されるリン量に対する本薬の投与量の割合は、腎不全ラットと透析患者ではほぼ同じである。以上の回答を審査センターは了承した。

3) 一般薬理試験

In vitro 試験において、5mg/mLの懸濁液でモルモット回腸及びラット胃底条片の静止張力を増加させた。また、本薬は Cu^{2+} に対して吸着性を示した（本薬 100mg は 50 μg 相当の Cu を吸着した）。微量金属元素については、本薬のアミノ基の窒素原子にある孤立電子対と多価カチオン金属元素との配位結合あるいは水素結合により吸着するものと推定されている。

In vivo 試験においては、本薬 200mg/kg の経口投与ではマウスの小腸輸送能を亢進し、2000mg/kg でラット胃排出の抑制傾向が認められたとされた。また、本薬 200mg/kg の経口投与ではラットの尿 pH を上昇させ、2000mg/kg では尿量の減少傾向、尿 pH 及び尿浸透圧の上昇、並びに尿中ナトリウム排泄量の増加が認められた。ラットにおいても、本薬 2000mg/kg (p.o.) により尿浸透圧の上昇、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、並びに尿中リン排泄量の減少が認められたとされた。

ラットにおける尿中電解質排泄増加に関して検討され、本薬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ことから、本薬投与時に見られた尿中電解質の変動は、本薬中に塩として含まれる塩素が吸収されたことによるとされた。また、本薬投与により骨代謝パラメータに変化がなかったことから、骨代謝の変動によりカルシウム排泄が増加した可能性は低いとされた。

審査センターは、ラットにおける尿中電解質排泄増加機序に関する検討において、血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性に変化がなかったことより骨代謝の変動はないと結論されていることについて、毒性試験で認められた血清 ALP 活性上昇との結果の相違を踏まえた説明を求めた。また、薬効用量では骨代謝に影響を与えないと結論できるのか考察を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。毒性試験では、イヌに本薬を 26 週間反復経口投与

することにより血清 ALP 上昇が認められていることから、長期間反復投与することにより、血清 ALP 活性は上昇すると考えられる。これに対し、一般薬理試験は単回投与であり、毒性試験における投与量よりも低用量であった。一般薬理試験で得られた骨代謝パラメータの結果は、本試験条件下におけるカルシウム排泄増加と骨代謝との関与を否定するものであり、本薬が骨代謝に影響しないと結論するものではないと考えている。以上の回答を審査センターは了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の体内動態の検討には、本薬 PB-94 を ^{14}C 又は ^3H で内部標識した ^{14}C]PB-94 又は ^3H]PB-94 あるいは ^{14}C -メチル基を付加標識した $[\text{N-}^{14}\text{CH}_3]$ PB-94 の 3 種類の標識体が用いられている。ラット（正常、病態）、イヌ及びヒト（外国人）における成績が提出されているが、日本人におけるデータはない。

動物における成績

1) 正常動物における成績（添付資料へ - 8 ~ 17）

吸収

ラットに ^{14}C]PB-94 あるいはイヌに ^3H]PB-94 をそれぞれ 250mg/kg 単回経口投与した場合、血液中に放射能は検出されなかった。ラットに $[\text{N-}^{14}\text{CH}_3]$ PB-94 を 100mg/kg 単回経口投与した場合、血漿中に放射能は検出されなかった。

分布

ラットに ^{14}C]PB-94 を 250mg/kg 単回経口投与した場合、投与後 72 時間後までの全身オートラジオグラムにおいて、消化管内容物以外に放射能は認められなかった。イヌに ^3H]PB-94 を 250mg/kg 単回経口投与した場合、組織中放射能分布率は投与 72 時間後で検出限界未満であった。また、ラットに $[\text{N-}^{14}\text{CH}_3]$ PB-94 を 100mg/kg の投与量で単回経口投与した場合、血液、肝臓、腎臓及び脾臓中放射能分布率の和は投与後 72 時間までのいずれの時間においても 0.02%以下であった。

代謝

^{14}C]PB-94 及び ^3H]PB-94 をラット腸内容物の懸濁液中で嫌氣的又は好氣的条件下 48 時間反応させた場合（*in vitro*）、PB-94 に相当する不溶性画分放射能の割合は約 98 ~ 99%であった。

排泄

ラットに ^{14}C]PB-94 あるいは ^3H]PB-94 を 250mg/kg 単回経口投与した場合、投与後 72 時間までの糞中放射能排泄率は 103.0 ~ 108.1%であった。ラットに

[N-¹⁴CH₃]PB-94 を 100mg/kg 単回経口投与した場合、投与後 96 時間までの糞中放射能排泄率は 94.7%であった。ラットに本薬 PB-94 を 6g/kg/日の投与量で 28 日間混餌反復投与した後 29 日目に³H]PB-94 を 250mg/kg 単回経口投与した場合、³H]PB-94 投与後 72 時間までの糞中放射能排泄率は 104.7%であった。また、イヌに³H]PB-94 を 250mg/kg 単回経口投与した場合、投与後 72 時間までの糞中放射能排泄率は 93.6%であった。

以上より申請者は、本薬はラット及びイヌへの経口投与後に腸管内で分解及び吸収されずに糞中に排泄され、この特性は反復投与によって影響されないと結論した。

2) 病態モデル動物における成績 (添付資料へ - 18~20)

腎障害及び胃潰瘍モデルラットに³H]PB-94 を 250mg/kg 単回経口投与した場合、投与後 72 時間までの糞中放射能排泄率はそれぞれ 104.1%及び 96.4%であった。腎障害モデル雌雄ラットに[N-¹⁴CH₃]PB-94 を 100mg/kg の投与量で 28 日間反復経口投与した場合、累積投与放射能に対する最終投与 24 時間後の組織中放射能分布率及び屍体中放射能残存率の和は雌雄それぞれ 0.028%及び 0.068%であった。

以上より申請者は、本薬は、腎障害モデルラット単回及び反復投与時並びに胃潰瘍モデルラット単回投与時において、消化管から吸収されず糞中に排泄されると結論した。

ヒトにおける成績 (添付資料へ - 29)

高齢男女を含む外国人健康成人を対象に、本薬 PB-94 カプセル (440mg×5 カプセル) を 1 日 3 回 28 日間経口投与後、[N-¹⁴CH₃]PB-94 カプセル (475mg×5 カプセル) を単回経口投与し、再度 PB-94 カプセル (440mg×5 カプセル) を[N-¹⁴CH₃]PB-94 カプセル投与 4 日目まで経口投与した。血液中に放射能は検出されず、[N-¹⁴CH₃]PB-94 カプセル投与 7 日目までに投与放射能の 99.4%が糞中に排泄された。

以上より申請者は、本薬はヒトへの経口投与後において、消化管から吸収されずに糞中に排泄され、この特性は反復投与によって影響されないと結論した。そしてこの結論は日本人についても同様にあてはまるものと考察している。

薬物相互作用

1) *in vitro* 試験 (添付資料へ - 21~25)

慢性腎不全患者に繁用される薬物及び薬物相互作用の可能性が考えられた薬物から 46 薬物を選択し、リン酸非共存下での本薬への吸着率を検討した。それぞれの薬物の臨床最大用量あるいは臨床用量範囲において、10%以上の吸着率を示した 15 薬物のう

ちの 14 薬物は、陰イオンに解離するカルボキシル基あるいは水酸基を有する薬物であった。15 薬物のうちの 6 薬物はリン酸非共存下で 80%以上の高い吸着率を示し、このなかで ferrous citrate、folic acid 及び L-thyroxine はリン酸共存下においても 80%以上の吸着率を示した。

2) *in vivo* 試験 (添付資料へ - 26 ~ 28)

イヌに対して digoxin、estrone、propranolol、L-thyroxine、tetracycline、valproic acid、quinidine、verapamil 及び warfarin の放射性標識体並びに 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ をそれぞれ単独経口投与あるいは本薬 100mg/kg と併用経口投与した。9 薬物の血漿中放射能あるいは 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ の血清中濃度より求めた薬物動態パラメータ (Tmax、Cmax、AUC₀₋₄₈) は、単独投与時に比べて併用投与時に低下するものも見られたが、有意な差ではなかった。

3) 外国人健康成人における検討 (添付資料へ - 30 ~ 33)

外国人健康成人を対象に、metoprolol 錠 (100mg × 1 錠)、enalapril 錠 (20mg × 1 錠)、warfarin 錠 (5mg × 6 錠) 又は digoxin 錠 (0.25mg × 4 錠) をそれぞれ単独経口投与又は本薬 PB-94 カプセル (403mg × 6 カプセル) と併用経口投与した。これら 4 薬剤の薬物動態パラメータ (Cmax、AUC_{0-t}、AUC₀₋) の併用/単独投与時の比は 0.95 ~ 1.11 であった。

審査センターは、海外の市販後において薬物相互作用に関する報告はないか尋ねた。

申請者は、carbamazepine、phenytoin の血中濃度減少例や血圧低下効果の減弱より薬物との相互作用が疑われた症例等が報告されていると回答した。

審査センターは、3 種類の標識体を用いた動物及び外国人における成績よりみて、本薬は吸収されずにそのまま糞中に排泄されるものと考えられ、本薬自体の体内動態には特に問題はないと判断する。しかし、薬物相互作用については、提出された検討結果や海外市販後報告より、本薬が併用薬を吸着し、併用薬の吸収過程に少なからず影響を与えることが示されていることから、これらの情報を添付文書等に反映させる必要があると判断する。具体的には、非臨床・臨床で得られた重要な情報について薬剤名を挙げて記載するとともに、適切な使用上の注意の設定も検討する必要があると考える。

ト . 臨床試験の試験成績に関する資料

【提出された臨床試験成績の概略】

本申請における添付 (評価) 資料として、国内で実施された第 相試験 1 試験、第 相試験 1 試験、第 相試験 2 試験、長期投与試験 1 試験の成績が提出されている。また、参考資料として、海外で実施された第 相試験 1 試験、長期投与試験 2 試験の成

績が提出されている。

第 相試験

1) 単回投与試験 (添付資料ト - 1)

健康成人男性 36 例を対象に本薬の安全性、安全用量の推定を目的にプラセボ群を含めた単盲検試験が実施された。プラセボ又は本薬を 0.5、1.0、2.0、4.0g と段階的に計 36 例 (各段階で本薬群 6 例、プラセボ群 3 例) に単回投与し 72 時間後まで観察された。

各群について血清リン、カルシウム濃度ともプラセボ群と比較して有意な変化を認めなかった。安全性として死亡を含む重篤な有害事象を認めなかった。その他の有害事象として本薬群で咽頭痛を 1 例、鼻閉感を 1 例に認めた。プラセボ群に咽頭発赤 1 例、泥状/水様便 2 例を認めた。検査値変動として本薬群に血清鉄の低下、増加をそれぞれ 1 例ずつ認めたが本薬との関連なしとされた。

以上より申請者は、本薬 4.0g までの単回投与時の安全性が確認されたと結論した。

2) 反復投与試験 (添付資料ト - 2)

健康成人男性 25 例を対象に本薬の反復投与時の安全性、安全用量の推定を目的にプラセボ群を含めた単盲検試験が実施された。用法・用量はプラセボ (4 例) 又は本薬 4.5g/日 (8 例)、プラセボ (4 例) 又は本薬 9.0g/日 (9 例) の 2 段階について、分 3 毎食 5 分前とされ、投与期間は 7 日間とされた。

投与 9 日後までの累積糞便中リン排泄量がプラセボ群に比し本薬 4.5g 群、9.0g 群とも増加した。また本薬 9.0g 群は 4.5g 群より有意にリン排泄量が多かった。安全性として死亡を含む重篤な有害事象を認めなかった。その他の有害事象として本薬群 17 例中泥状便 2 例、頭痛 1 例を認めたが、プラセボ群 8 例では認めなかった。臨床検査値では本薬群中 14 例に総 LDL コレステロール低下を、5 例に GOT/GPT の上昇を認めたが、いずれもプラセボ群には認めなかった。有害事象はいずれも本薬と関連なしと判断された。コレステロールの低下は本薬の薬理作用から予測されたものであり臨床的に問題となるものではないと判断された。

以上より申請者は、2 つの第 相試験にて問題となる事象は発現せず、第 相試験へ移行することは妥当であると結論した。

第 相用量設定試験 (添付資料ト - 3)

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者 96 例を対象に本薬の用量反応性を検証するため国内にて用量設定試験 (無作為割付 4 用量並行群間比較試験) が実施された。高リン血症治療を中止 2 週間後 (1st washout) の血清リン濃度が 6mg/dL 以上、10 未満の症例が無作為に 4 用量群 (1.5、3.0、6.0、7.5g/日、いずれも 1 日 3 回に

分割して毎食前経口、6週間)に割り付けられた。試験に組み入れられた症例は96症例で開始前に患者希望、急性腹症で中止となったそれぞれ1例ずつが除外された。

有効性に関して、仮登録後に高リン血症に対する治療を中止した3週間後の血清リン濃度は平均7.83~8.25mg/dLで群間差を認めなかった。主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度変化(平均±SD)は1.5g群:-0.94±1.39、3g群:-1.19±0.95、6g群:-2.24±1.73、7.5g群:-2.83±1.14mg/dLと用量に応じてリン低下効果が増大したとされた。

安全性に関して、死亡例は認めなかった。投与開始後の重篤な有害事象はシャント閉塞が2例、手根管症候群1例、関節痛1例計4例が認められたが全て本薬との関連なしとされた。その他の有害事象は87例92.6%に見られた。胃腸障害が54例57.4%と最も多かった。関連が否定されない有害事象(副作用)は62例66.0%に認められ胃腸障害が48例51.1%と最も多く便秘/便秘の増悪が30例31.9%、腹部膨満が14例14.9%、嘔気・嘔吐が9例9.5%等であった。便秘/便秘の増悪については併せて1.5g群4例17.4%、3.0g群5例20.0%、6.0g群9例40.9%、7.5g群12例50.0%と用量依存性が認められた(Cochran-Armitage検定、 $p<0.005$)。便秘により本薬の中止を必要とした症例は4例で内3例が7.5g群であった。臨床検査値では、ALPと塩素が投与前後に6g/日群と7.5g/日群で有意差を来し、また用量群間差も認めた。7.5g群でALP平均181から232IU/Lへ増加、塩素平均101.7から106.0mEq/Lへ増加と最も変動が大きかった。

以上より申請者は、用量に応じて血清リン濃度の低下量が増大し、胃腸障害等の副作用の頻度は用量に応じて上昇するものの重篤な副作用は認められず、第Ⅲ相試験に移行することは妥当であると結論した。また7.5gでやや副作用が多かったことから初期用量は血清リン濃度に応じて3.0g又は6.0gと結論した。

第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相比較試験(添付資料ト-4)

高リン血症を有する透析中の慢性腎不全患者230例を対象に沈降炭酸カルシウム錠剤(以下、Ca錠)を対照薬として、本薬の有用性を検証するための無作為非盲検試験が実施された。本薬の用量は開始時血清リン濃度が6mg/dL以上8mg/dL未満なら3g/日、分3毎食前より、8mg/dL以上なら6g/日より開始し、目標血清リン濃度を4mg/dL以上6mg/dL未満として9g/日迄増量可、Ca錠では3g/日分3毎食後より開始し10g/日まで増量可(承認用量は3g/日適宜増減だが同錠の第Ⅲ相試験時の最高用量に設定された)として8週間投与された。主要評価項目として投与終了時の血清リン濃度については非劣性(許容できる差は1.0mg/dL)を、補正血清カルシウム濃度については優越性を証明する試験デザインであった。評価対象は、登録症例230例中、投与後の血清リン、カルシウム濃度ともに測定されていない本薬群4例を除いて本薬群

111 例、Ca 錠群 115 例を FAS とし、投与 2 週以降の血清リン、カルシウム濃度がない本薬群 1 例、服薬コンプライアンスが 70%に満たない Ca 錠群 1 例を除外した本薬群 108 例、Ca 錠群 114 例が PPS とされた。安全性検討は組込み全例(本薬群 115 例、Ca 錠群 115 例)が用いられた。

有効性に関して、投与終了時血清リン濃度は本薬群で $5.62 \pm 0.98 \text{mg/dL}$ [平均 \pm SD、以下同じ]、Ca 錠群で $5.59 \pm 0.98 \text{mg/dL}$ であった。平均値の差の 95%CI は $-0.22 \sim 0.29$ であり、予め設定された非劣性限界 1.0mg/dL を下回った。血清カルシウム濃度については本薬群で $9.13 \pm 0.59 \text{mg/dL}$ 、Ca 錠群で $9.65 \pm 0.76 \text{mg/dL}$ と有意に低かった (t 検定、 $p < 0.001$)。副次評価項目である $\text{Ca} \times \text{P}$ 積は本薬群 51.39 ± 10.02 、Ca 錠群 53.95 ± 10.64 (mg/dL)² と有意差を認めなかった。投与量は本薬群で $5.09 \pm 2.01 \text{g/日}$ 、Ca 錠群で $2.51 \pm 1.33 \text{g/日}$ であった。

安全性に関して、死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は本薬群でシャント閉塞 2 例、発熱、体位性眩暈、嘔吐がそれぞれ 1 例の計 4 例、Ca 錠群では出血性脳卒中、硝子体出血、鼻咽頭炎、四肢痛による入院がそれぞれ 1 例の計 4 例に認められた。関連が否定されない有害事象(副作用)は本薬群で 70 例 60.9%と Ca 錠群の 46 例 40.0%と比し有意に多く、その主なものは便秘/便秘の増悪 40 例 34.8%、腹部膨満 17 例 14.8%、上腹部痛 16 例 13.9%等の消化器症状であった。Ca 錠群では高カルシウム血症が 28 例 24.3%と最も多かったがこれは本薬群では認めなかった。本薬群中 6 例は「高度(定義:処置を必要とし、治験責任医師が治験継続不可能と判断したもの)」の消化器症状のため治験継続不能となっているが Ca 錠群にはそのような症例は認めなかった。一方、Ca 錠群でのみ「高度」の高カルシウム血症が原因で 2 例が治験継続不能となっている。臨床検査値異常としては、ALP、骨型 ALP の上昇を本薬群、Ca 錠群の両方で認めた。intact PTH については両方で投与開始時より終了時に低下を認めた(本薬群:平均 $270 \pm 194 \text{ pg/mL}$ 、Ca 錠群: $271 \pm 152 \text{ pg/mL}$)。塩素については本薬群のみで 101.7 ± 3.2 から $104.7 \pm 3.3 \text{ mEq/L}$ へと増加傾向を認めた。

以上より申請者は、本薬の血清リン濃度低下効果は Ca 錠に対し非劣性で、高カルシウム血症については本薬にて発現しなかったため優越性を証明したと結論した。副作用について頻度は Ca 錠より多いものの、一部の症例を除いて薬物療法で対処可能であったと結論した。

2) 第 相一般臨床試験(添付資料ト - 5)

高リン血症を有する腹膜透析患者 36 例を対象に本薬の有効性と安全性を検討するため非盲検試験が実施された。本薬を上記比較試験と同じく開始前のリン濃度に応じて 3g 又は 6g/日から開始し、最大 9g/日まで適宜増量して 8 週間投与された。透析条件変更、脳卒中、被検者の希望により中止された計 3 例を除外した 33 例が FAS とされた。

有効性に関して、主要評価項目である投与終了時血清リン濃度変化は -1.52 ± 1.24 mg/dL (95%CI は $-1.95 \sim -1.08$) であり有意な低下を認めたとされた。

安全性に関して、重篤な有害事象として脳卒中と腎出血が 1 件ずつ認められたが、いずれも因果関係なしとされた。死亡は認めなかった。関連が否定されない有害事象(副作用)は安全性検討 35 症例中 16 例 45.7%に認められ、胃腸障害が最も多く認められた。その内訳は便秘及び便秘の増悪 8 例 22.9%、腹部膨満 3 例 8.6%、消化不良 2 例 5.7%等であった。臨床検査値では ALP が 152 ± 116 から 175 ± 133 IU /L に、塩素が 96.1 ± 3.2 から 99.0 ± 3.2 mEq/L に上昇等が主なものであった。

以上より申請者は、腹膜透析患者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ると結論した。

長期投与試験 (添付資料ト - 6)

高リン血症を有する血液透析患者 157 例を対象とし本薬の長期投与時の有効性と安全性を検討するための非盲検試験が実施された。第 1 相比較試験と同じ投与方法にて 3 ~ 9g/日の範囲で 48 週間継続された。対象患者 157 例中大部分の 124 例(比較試験本薬群 58 例、Ca 錠群 55 例)は上記第 1 相比較試験からの移行であり、新たに 33 例が追加された。投与後の血清リン濃度が測定されていない 1 例が除外され 156 例が FAS とされた。

有効性に関して、主要評価項目である血清リン濃度の推移は初期の 7 週目までは washout 期がある群(比較試験 Ca 錠群、新規症例)とない群(比較試験本薬群)とで大きく異なるため別々の推移をとったが、8 週目には両群を併せて 5.85 ± 1.18 mg/dL に低下し、48 週目 5.63 ± 1.04 mg/dL (95%CI: $5.43 \sim 5.82$) と目標値である 4 以上 6 未満に維持された。投与開始時の血清リン濃度が 6.0mg/dL 以上であった 99 例における投与後 48 週の累積目標血清リン濃度(4mg/dl 以上 6 未満)達成率(Kaplan-Meier 推定量)は 94.4%であった。副次評価項目である血清カルシウム濃度は 8 週目以降安定して推移し、48 週目には 9.33 ± 0.84 mg/dL であった。48 週目の Ca \times P 積は、 52.60 ± 11.44 (mg/dL)² であった。平均投与量は同時点で 4.90 ± 2.08 g/日であった。

安全性に関して、死亡を含む重篤な有害事象は 157 例中 31 例 19.7%に認めた。心不全、心室細動による死亡が各 1 例の計 2 例認められたが、本薬との因果関係を否定された。吐血の 1 例が因果関係を否定されず重篤な副作用と分類された。この症例に関しては、元からあったと推察された十二指腸潰瘍に本薬が物理的刺激を与えた可能性を否定できないとされた。他シャント閉塞 4 例、心筋梗塞 2 例等であったが、いずれも因果関係を否定された。副作用は上記吐血例を含め 157 例中 113 例 72.0%に認めた。胃腸障害が最も多く、便秘及び便秘増悪が 72 例 45.9%、腹痛が 32 例 20.4%、腹部膨満 25 例 15.9%であった。便秘のため緩下剤処方及び本薬の減量を要したのが 7 例、中止

したのが2例であった。臨床検査値異常では骨型ALPが 25.64 ± 12.98 U/Lから 32.81 ± 17.92 へと上昇、塩素が 101.2 ± 3.0 mEq/Lから 103.5 ± 3.7 へと上昇等が主な変化であった。

以上より申請者は、本薬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、その効果が維持されると結論した。長期投与により頻度が増した副作用はなかったが、場合によっては便秘等の症状に注意し本薬の減量、中止を考慮する必要があると結論した。

【審査センターにおける審査の概略】

有効性に関して

第 相比較試験の試験デザインについて

審査センターは、本薬の有効性の裏付けとなる第 相比較試験を盲検化しなかった理由及び妥当性について説明を求めた。

申請者は、本薬とCa錠では剤型や投与方法に違いがあることから、盲検化するためには治験薬をダブルダミーとしなければならないが、この場合1日当たりの服薬量や回数が増え、服薬コンプライアンスが低下することが懸念されたためであると回答した。

これに対し審査センターは、次のとおり考える。ダブルダミーによる薬剤の追加の影響は少ないと考えられること（本薬群では1日平均約5g、すなわち本薬250mgの20錠が投与されている。一方、Ca錠群では1日平均2.5g、すなわち治験薬500mg錠の5錠が投与されている。仮にダブルダミーを作製していた場合、薬剤量は1日25錠と多くなるが、これはもともと本薬の薬剤量（20錠）が多いためであって、ダブルダミーによる追加（5錠）の影響は少ないと考えられること）、治験中は一般に服薬コンプライアンスが良好であることが知られていることから、申請者の示す理由には疑問があると考えられる。しかし、血清リン、カルシウム濃度の変動には個人差が大きく、症例ごとの用量調整が必要であることを考慮すると、盲検化が困難であると考えられる。そこで、非盲検とされたこと自体はやむを得ないとして、非盲検によるバイアスが生じていないか評価することが重要となる。

非盲検とされたことが影響していると推測される点として、「血清カルシウム濃度が11mg/dLを越えた場合には減量又は中止」との用量調整基準から逸脱して薬剤が減量された症例が、Ca錠群にのみ114例中14例19件に認められている。これは、Ca錠により血清カルシウム濃度が上昇するという予断に基づくと思われ、Ca錠の高リン血症に対する有効性を過小評価させ、本比較試験の質を低下させていると考えられる。しかし、用量調整基準に逸脱したCa錠群14例とそれ以外のCa錠群101例とを比較した場合、投与終了時の血清リン濃度はそれぞれ 5.54 ± 1.13 mg/dL、 5.59 ± 0.96 mg/dLと差が見られなかったことから、結論には大きな影響を与えていないと考えられる。また、Ca錠群に用量調整基準逸脱例が存在したことは、Ca錠群での血清カルシ

ウム濃度上昇を抑制する方向に働くため、高カルシウム血症に関する本薬の優越性の証明には不利な可能性がある。

以上より、本試験成績に基づき有効性を評価することは可能であると判断した。

第 相比較試験の評価項目について

審査センターは、臨床現場で重視されている CaxP 積を第 相比較試験の主要評価項目としなかった理由について説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。本薬は血清カルシウム濃度の上昇を懸念することなく血清リン濃度低下効果が期待できる点に Ca 錠と異なる特徴がある。従って、Ca 錠との比較試験では、本薬の血清リン濃度低下効果がCa錠に対し劣らないこと(非劣性)、本薬が血清カルシウム濃度を上昇させないこと(優越性)を証明することが重要であると考え、「投与終了時血清リン濃度」及び「投与終了時補正血清カルシウム濃度」を主要評価項目とした。「投与終了時 CaxP 積」に関しては、副次評価項目として評価しており、CaxP 積の低下効果について両群間で有意な差は認められないことを確認している。以上の回答を審査センターは了承した。

用法・用量の設定について

審査センターは、国内臨床試験が全て「毎食前」あるいは「食直前」で実施されているにもかかわらず、用法・用量を「毎食時」と設定した根拠及び妥当性について、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。海外第 相試験の服薬時期が「just before (within 5 minutes) of meal」であったことから、第 相以降の国内臨床試験は申請用法の「毎食時」ではなく「食直前」と規定して実施している。しかし、本薬が「毎食時」すなわち食直前から食直後の間に食事とともに服用されれば、食物と消化管内で混合され薬理作用を発揮するため、「毎食時」は実質的に「食直前」と変わらないこと、海外において服薬時期は「with each meal」として承認・販売されていることも参考として、用法・用量では「毎食時」と設定した。

これに対し審査センターは、本薬の服用タイミングが遅れば、食物の大部分がリンの主たる吸収部位である十二指腸に到達してしまい、期待される薬効が発揮されない懸念があること、得られた試験成績は「食直前」投与によるものであり「毎食時」投与データは確認されていないことから、「食直前」と設定することが妥当と判断するが、専門委員の意見を参考としたい。

審査センターは、本薬の「最高用量は 1 日 9g」と設定する根拠に関して、実際に 1 日 9g が投与された症例について説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。1 日 9g が投与された症例は、長期投与試験の 157

例中 8 例であったが、その多くは 9g に増量した後血清リン濃度が目標値に達し、副作用についても低い用量と比べて特に高い頻度ではなかった。

審査センターは、症例数は少ないものの、本薬の用法・用量に「最高用量は 1 日 9g」を設定することは妥当であると判断した。

審査センターは、「1 回 1～2g」、「血清リン濃度の程度により適宜増減」とあるが、用量調整の具体的な目安を示す必要はないか尋ねた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意を新たに設定し、用量調整についてより詳しい情報を提供すると回答した。審査センターは、これを了承した。

血液透析と腹膜透析について

審査センターは、血液透析と腹膜透析の患者を同様に扱い、まとめて効能・効果及び用法・用量を設定することについて説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の物性及び作用機序からみて、透析方法の違いは本薬の有効性及び安全性に大きな影響を与えないと考えられた。それゆえ、腹膜透析患者では新たに用量設定試験を実施することなく、血液透析患者と同一の用法・用量にて腹膜透析患者を対象とした第 Ⅲ 相一般臨床試験を実施した。その結果、本薬は腹膜透析患者においても血液透析患者と同様に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ることが確認された。副作用としても、主に胃腸障害が認められたものの、その頻度や程度は血液透析患者と同様であった。これらより、血液透析患者（第 Ⅲ 相比較試験成績）と腹膜透析患者（第 Ⅲ 相一般臨床試験成績）を同様に扱い、効能・効果を「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」としてまとめ、同一の用法・用量を設定した。以上の回答を審査センターは了承した。

安全性に関して

胃腸障害について

審査センターは、本薬による副作用として Ca 錠に比べ胃腸障害の頻度が高いこと、その主なものは便秘及び便秘の増悪であったことについて、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。類似薬剤コレステラミンにおいても最も発現率の高い副作用は便秘をはじめとする胃腸障害であることから、便秘及び便秘の増悪は、本薬を含む陰イオン交換樹脂が消化管内で水分吸収により膨潤するという物理的作用に起因していると考えられる。本薬では、Ca 錠より胃腸障害が多いものの半数以上が軽度で、ほとんどは減量、対処薬の使用等にて本薬の継続が可能であった。7 例にのみ中止が必要であったが、中止により回復している。このため、投与開始初期には便秘をはじめとする胃腸障害の発現には十分に留意する必要がある、症状が現れた際の対処方法としては、本薬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等、適切な処置を行

うことが必要であると考えられる。

審査センターは、本薬投与の初期から便秘、上腹部痛、腹痛、腹部膨満等には十分留意する必要があると考える。長期投与試験において、本薬との因果関係が否定できない吐血（1例）を認めており、十二指腸潰瘍からの出血も疑われることから、胃腸障害全般に関して医療現場の注意を喚起することが重要であるとする。

リン酸以外の物質の吸着による影響について

審査センターは、本薬の吸着メカニズムからリン酸以外の物質を非特異的に吸着する可能性があり、臨床試験（特に長期投与試験）において、本薬投与後にビタミン D 群等の臨床検査値が低下していることについて、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。微量金属元素について、本薬は *in vitro* 吸着試験で、 Cu^{2+} との結合が示されたが（ホ頂一般薬理試験参照）、長期投与試験における血清 Cu^{2+} 濃度に有意な減少は認められなかった。また、本薬の脂溶性ビタミン類や胆汁酸への結合による影響が懸念されるが、ビタミン A、E に有意な減少は認められなかった。ビタミン K については、食餌の影響が大きいため、直接測定する代わりに APTT、PT で評価したが、明らかな変動は認められなかった。またカルボキシル基を二つ有する葉酸についても変化は認められなかった。ビタミン D 群においては軽度低下を認めたが〔1, 25 (OH)₂D、24, 25 (OH)₂D、25 (OH) D の血清濃度は、それぞれ 17.12 ± 9.75 、 15.47 ± 7.85 pg/mL、 0.278 ± 0.233 、 0.201 ± 0.146 ng/mL、 33.10 ± 12.75 、 27.34 ± 11.92 ng/mL〕、欠乏症状には至っておらず臨床的には大きな問題とはならないと考える。総コレステロール、LDL コレステロールは胆汁酸の腸肝循環阻害により低下し、HDL コレステロールは上昇した。LDL コレステロールは 90.9 ± 27.2 から 67.2 ± 23.0 mg/dL へと低下していた。以上の結果をふまえ、類似薬剤コレステラミンを参考として、脂溶性ビタミン類あるいは葉酸の吸収阻害の可能性について、使用上の注意に記載する。

審査センターは、得られた臨床試験成績の範囲では大きな問題は認められていないこと、医療機関における透析患者の一般的な管理状態を勘案し、使用上の注意により更に注意喚起を図ることで了承した。

酸塩基平衡に対する影響（血清塩素濃度の上昇）について

審査センターは、本薬に含有される塩素が放出されて体内に吸収される可能性があり、臨床試験（特に長期投与試験）において、血清塩素濃度の平均値が軽微の上昇（2～3 mEq/L）を示し、血清重炭酸塩濃度や血液 pH が低下した症例が認められていることについて、説明を求めた。

申請者は、次のとおり回答した。血清塩素濃度の上昇は正常範囲内の変動であるが、血清塩素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

低下させたと考えられた。これらの酸塩基平衡に対する影響については、透析療法の管理により対処可能なものと考えるが、使用上の注意を修正し、更に注意を喚起する。審査センターは、これを了承した。

骨に対する影響（骨型 ALP の上昇）について

審査センターは、骨型 ALP 等の骨代謝マーカーの上昇は、腎性骨異栄養症（特に線維性骨炎）の悪化を示唆するものではないか尋ねた。

申請者は、次のとおり回答した。第 相比較試験において、本薬群と Ca 錠群ともに骨型 ALP は上昇した。しかし、骨型 ALP と連動すると考えられる他の骨代謝マーカーについては、本薬群で C 末端プロペプチド（PICP）が上昇、オステオカルシンが低下し、Ca 錠群では PICP に変化なく、オステオカルシンが低下する等、一定した傾向が見られない。長期投与試験においては、これらの骨代謝マーカーは全て上昇していたため、投与開始時の血清 intact PTH 濃度で層別解析したところ、骨型 ALP、PICP の上昇はどの層にも認められていた。これらより、骨代謝マーカーの変動のみで本薬の骨に対する影響、特に腎性骨異栄養症の改善・悪化を論じることは困難であるとする。

これに対し審査センターは、今回の臨床試験から、本薬の腎性骨異栄養症への影響を評価することは困難であるとの点は了承した。骨に対する影響の評価は、一般に長期間を要するため、市販後には骨代謝マーカーのみならず骨密度の測定や X 線撮影等の調査を行う必要があると判断し、その旨を申請者に伝えたところ、申請者は同意した。

長期投与における安全性について

審査センターは、国内長期投与試験（48 週、157 例）においては、安全性上大きな問題は認められなかったこと、参考資料として提出されている海外長期投与試験（44 週、192 例）では、試験条件等が異なる等の理由から、国内に比べて便秘・腹部膨満等の頻度が低いこと、国内で見られなかった低カルシウム血症（2.1%）や水分過負荷（1.0%）が認められたこと等の違いもあるが、死亡を含む重篤な副作用は認められなかったことから、提出された国内外における長期安全性データの限りでは、本薬の長期投与に関して特段の問題はないと判断するが、投与対象が透析患者であることをふまえて、より長期間にわたる安全性について市販後にフォローしていく必要があると考える。

3. 資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面調査を実施したところ、一部に不適合が認められたものの、審査センターとしては、添付（評価）資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

2) 医薬品機構による国内 GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構による実地調査を行った結果、GCP 不適合に該当する違反事例はなかったことから、審査センターとしては、添付（評価）資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、次のとおり判断する。Ca 錠を対照薬とした第 相比較試験は非盲検にて実施されているが、検証的結論に影響を与えるようなバイアスは結果的に生じていないと考えられ、本試験結果より、本薬の血清リン濃度低下効果に関する非劣性が示されていることから、本薬の有効性は認められると考える。

安全性に関しては、吐血 1 例を除いて重篤な副作用が認められていないことから、提出された試験成績の限りにおいては、大きな問題はないと考える。そして、第 相比較試験の結果より、本薬の血清カルシウム濃度上昇効果に関する優越性が示されていることから、Ca 錠に比べて血清カルシウム濃度を上昇させないとのメリットも認められると考える。しかし、水分吸収による膨潤やリン酸以外の物質への非特異的な吸着という本薬の物理的・化学的性質に基づく副作用（高頻度の胃腸障害、脂溶性ビタミン類等の吸収阻害に伴う各種症状等）には十分に注意する必要があると考える。

用法・用量（特に服薬タイミング）については、本薬の作用機序の点からも重要であり、「食直前」が妥当であると考え、専門委員の意見を参考のうえ判断したい。

以上より、本薬を承認することは可能と考えるが、専門協議での議論をふまえて、最終的な判断を下したい。

審査報告(2)

平成 14 年 11 月 28 日作成

[販 売 名] : レナジェル、レナジェル錠 250 mg、フォスブロック錠 250 mg
[一 般 名] : 塩酸セベラマー
[申 請 年 月 日] : 平成 13 年 12 月 21 日
[申 請 者] : 中外製薬(株)、麒麟麦酒(株)

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ロ . 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

確認試験 (IR) について

審査センターは、原薬及び製剤の確認試験 (IR) に関し、製剤については波数規定による方法に改められたことから、波数選定の根拠等を説明するよう求めた。また、示された IR のパターンが異なっている理由として、本薬の重合度や架橋構造がロットによって少しずつ異なり、それがスペクトルにも影響を与えた可能性がないか説明するよう求めた。これに対し、申請者は、スペクトルの帰属と原薬及び製剤の実測値のバラツキを示し、波数設定については原薬のスペクトルの帰属を基に規定したと回答した。また、製剤の実測値における波数のずれについては、製剤の添加剤の影響あるいは試験操作による影響ではないと推察され、ある吸収の波数においてはバラツキが認められたが強度については各波数において変動していないことから、本薬のポリマーとしての構造上のバラツキを反映した結果であることが推察されるものの、一般的なバラツキ (波数の約 0.5%) から大きく逸脱するものではないことから、確認試験として設定することは可能と考えたと回答した。

また、原薬についても波数規定による方法に改めたことから、審査センターはこれを了承した。

定量法について

審査センターは、原薬及び製剤において定量法を規定せず力価試験を設定していることについて、本薬によるリン酸の結合にはイオン結合の他水素結合等も関与すると推察されており、結合形式が必ずしも明らかではないことから、リン酸結合量が必ずしも本薬のアミン基の量を直接反映しているとは言えず、本薬そのものに特異的な定量を実施することは困難としても、その構造の一部であり、有効性とも関連のあるアミン基の存

在量を特定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

アミン基の測定方法（アミン滴定）は、過剰に加えた塩酸を水酸化ナトリウム溶液を用いて逆滴定することにより、間接的に構造中に含まれるアミン基の存在量を第一アミンと第二アミンの総和として求める方法である。一方、リン酸結合能は、アミン滴定でアミン基の中和に用いた塩酸の代わりに過剰の mmol/g を加え、アミン基に結合したリン酸の量を求める方法である。この方法により算出したアミン基に結合したリン酸の量はリン酸が二塩基酸としてアミン基に結合すると考えられるため、構造中に含まれるアミン基の総量の半量に相当する。これらの測定方法は化学的に同等の原理（イオン結合）に基づくものであり、実際に推定化学構造式から求めた理論量 mmol/g に対してアミン滴定により得られた値は mmol/g 、リン酸結合能として得られた値は mmol/g であったことから、両者は同様に構造中のアミン基の量を反映していると回答した。審査センターは、両者の測定値がほぼ一致し、リン酸結合能の測定により酸（リン酸）と塩基（アミン）の間の塩の形成と考えたときの量的関係があてはまることが示されたことから、本薬によるリン酸結合は主としてアミン基とのイオン結合によるものであり、リン酸結合能は構造中のアミン基量を反映していると判断した。従って、規格及び試験方法としてアミン基の定量を設定しないとする申請者の回答を了承した。

八．安定性に関する資料

申請者より、原薬及び製剤の 36 カ月の長期保存試験成績が追加提出された。原薬については、乾燥減量の増加傾向が認められたものの、規格の範囲内であり、その他の試験項目において変化は認められなかった。また、製剤については、すべての試験項目において変化は認められなかった。以上より、申請者は原薬及び製剤共に有効期間を 3 年とし、審査センターはこれを了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

第 相比較試験における試験デザインの妥当性について

症例ごとの用量調節が必要との臨床的事情から非盲検で実施されたことについては各委員から了承された。但し、「Ca 錠を対照薬とした第 相比較試験は非盲検にて実施されているが、検証的結論に影響を与えるようなバイアスは結果的に生じていないと考える」との審査センターの判断について、専門委員より非盲検で行われている限りバイアスが混入する可能性は否定できず、本試験の結果は盲検下で行われた場合に比べ検証試験としてのエビデンスのレベルは低いと解釈するべきであるとの指摘がなされた。審

査センターは、この提言を受け、本薬の第 相試験の解釈について専門委員と共に議論を行った。その結果、例えバイアスの影響により血清リン濃度について非劣性が示されていたとしても、本剤は血清 Ca を上昇させないなど作用機序の面からも沈降炭酸カルシウム製剤とは明らかに異なり本薬の存在価値はあること、また、盲検下で試験を行うことが困難であることは理解できることから、改めて盲検による第 相比較試験を求める必要はないであろうとの結論に至った。上記の議論を踏まえ、審査センターは、第 相試験のデザインについては最終的に下記の通り評価することが妥当であると判断して、審査報告(1)の総合評価の記載を改めることとした。

Ca 錠を対照薬とした第 相比較試験は非盲検にて実施されていることによりバイアスが生じている可能性は否定できないが盲検による再試験を求める程のものではないと判断され、本試験結果より、本薬の血清リン濃度低下効果に関する非劣性が示されていることから、本薬の有効性は認められると考える。

効能・効果の妥当性及び本薬の臨床的位置付けについて

既承認の沈降炭酸カルシウム製剤と異なり、「保存期の患者」を対象としていないことに関して専門委員から、将来的に保存期腎不全患者にも投与される可能性があるとの意見を受けて、審査センターは「保存期の患者」を対象とすることに関し、今後の対応を申請者に照会したところ以下のような回答を得た。

海外では保存期患者 例を対象として 週間投与の臨床試験が実施された。その結果有効性は示されたものの臨床検査で重炭酸イオンの低下、Cl の上昇が認められ、透析により対処可能である透析患者と異なり重曹の補給が必要と考えられる。代謝性アシドーシスのリスクを重曹等の補給で補正し本剤のベネフィットを検証できるような臨床試験の実施を検討中である。

審査センターはこの回答を了承した。

また、申請者が本薬を沈降炭酸カルシウム製剤に替わる第一選択薬と位置付けていたことに関して、審査センターは本薬が有効性では特に優れている訳ではなく、血清カルシウムを上昇させないという利点はあるものの消化器系の副作用が多い等の問題もあるため慎重に使用すべきであると考えた。専門委員も同意見であることを踏まえて市販後の適正使用について申請者の見解を照会したところ以下のような回答を得た。

本剤は便秘等の消化管障害の副作用が多く発現していることから販売時には第一選択薬を標榜することを避け、安全性情報を医療機関に注意喚起しながら市販後調査を実施し、慎重に市販後の適正使用を促していく所存である。

審査センターはこの回答を了承した。

用法・用量（用法・用量に関連する使用上の注意も含む）の妥当性について

服薬タイミングに関して、「毎食時」とされていたことについて、臨床試験時の用法であった「食直前」とすべきだと考える審査センターの判断は専門委員からも妥当とされた。これについて申請者に照会したところ申請者から「食直前」とするとの回答が出され、審査センターは了承した。

本薬の安全性について

審査センターは、市販後の安全性評価として

重度の消化管障害

リン以外の物質の吸着による悪影響（併用薬の有効性及び安全性への影響、臨床検査値の変動等）

骨代謝に対する悪影響（臨床試験で骨型 ALP の上昇が認められている）

について十分調査する必要があると考えていることについて、専門委員からも支持された。さらに、専門委員から

低 Ca 血症

アシドーシス

についても十分に調査する必要があるとの意見が出された。審査センターは、市販後の検討課題として上記 5 項目について申請者の見解を尋ね、下記のような回答を得た。

上記 については使用成績調査と特別調査において重点調査項目として検討する。 については下記に示す概要案に沿った市販後臨床試験において検討する。

の市販後臨床試験の概要案：

長期投与における有効性及び安全性を検討する。なお、骨代謝に及ぼす影響は骨代謝マーカー（BAP, ALP, PICP, TRACP, ICTP）、骨密度（X線撮影、骨塩定量等）を用いて検討する。

審査センターはこの回答を了承した。

その他

沈降炭酸カルシウム製剤により Ca バランスが正となっている患者において、本薬に切り替えることにより急激に Ca バランスが負となり悪影響を与える可能性について専門委員より懸念が呈された。

これについて申請者は以下のように回答した。

カルシウム製剤から本剤に切り替えることにより、血清 Ca 濃度が低下し二次性副甲状腺機能亢進症を悪化させる可能性がある。従って添付文書において以下のように追加（下線部）し注意喚起することとした。

「【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

(3) 本剤の使用にあたっては、定期的に血清リンおよ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。」

審査センターはこの回答を了承した。

また、専門委員より高リン血症の治療において海外では本薬とCa製剤の併用試験が実施されており(Bleyer AJ *et al.*, *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 33: 694-701. ; Chertow GM *et al.*, *Clin. Nephrol.* 1999, 51: 18-26. ; Chertow GM *et al.*, *J. Ren. Nutr.* 2000, 10: 125-132. ; McIntyre CW *et al.*, *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17: 1643-1648.)、医療現場でも併用されているとの指摘があり、審査センターはこの実態に関して申請者の見解を尋ね、以下の回答を得た。

米国における市場調査では 年 月現在にて約 %の併用率であった。本剤とCa製剤の併用により発現したと考えられる有害事象は現在までのところ報告されていない。本邦においても二次性副甲状腺機能亢進症の是正や腎性骨異栄養症の治療効果を十分にあげる目的でCa製剤やビタミンD製剤が併用される可能性はあるものとする。

審査センターは、国内においても併用される可能性があるため、併用による有効性、安全性について市販後に注意する必要があると考える。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、用法を以下のように改めた上で本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は6年が適当であると考える。また、原薬及び製剤は毒薬及び劇薬に該当しないと判断した。

【用法・用量】

通常、成人には、塩酸セベラマーとして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. 審査報告(1)の修正

- ・ 本審査報告書について、以下のように文章を挿入(或いは訂正)する。

本審査報告書での該当箇所	誤	正(下線:修正部分)
5 頁、26 行目	カルシウムの吸収による高カルシウム血症の惹起	カルシウムの過剰吸収による高カルシウム血症の惹起
6 頁、29 行目	及び及び力価試験	及び力価試験
9 頁、20 行目	マウス及びラットを用いた	設定濃度では、マウス及びラットを用いた
13 頁、5 行目	休薬 1 カ月、6 カ月(0.12、0.6、3.0g/kg/日)の混餌投与及びイヌで	休薬期間 1 カ月を設けた試験及び 6 カ月(0.12、0.6、3.0g/kg/日)の混餌投与試験。イヌで
13 頁、24 行目	6 カ月投与試験	12 カ月投与試験
13 頁、28 行目	6 カ月投与では	12 カ月投与では
13 頁、30 行目	6 カ月投与試験	12 カ月投与試験
13 頁、31 行目	6 カ月投与	12 カ月投与
13 頁、33 行目	尿中無機リン排泄量減少、休薬による急激なリン吸収量増加と遊離した塩素量増加による	尿中無機リン排泄量減少、遊離した塩素量増加、休薬による急激なリン吸収量増加と急激な血中塩素量の減少によるリバウンド現象による
14 頁、19 行目	血中塩素量及び尿中塩素排泄量が高値を示し、その結果、胃酸分泌が抑制される。	血中塩素量及び尿中塩素排泄量が高値を示す。血中塩素濃度が高値を示すことより、正常胃壁細胞からの胃酸分泌が抑制される。
14 頁、20 行目	休薬により血中塩素濃度が	休薬により胃中塩素濃度が
15 頁、13 行目	関与している可能性がある。以上の回答を審査センターは了承した。	関与している可能性があるが、結石(結晶物)の形成が膀胱増殖性病変の主因であると考えられる。審査センターは、発生機序や高用量であること等からヒトに対する膀胱腫瘍誘発の危険性はないと考える。
16 頁、16 行目	毒性学的にみて、本薬の臨床適用について特段の問題はないと判断した。	毒性学的に特段の問題はないと判断した。
16 頁、30 行目	活性 Ca×P 積上昇	血清 Ca×P 積上昇
17 頁、11 行目	本薬は 5~7 日間混餌投与	本薬は 7 日間混餌投与

17 頁、14 行目	本薬を 5~7 日間混餌投与	本薬を <u>7</u> 日間混餌投与
18 頁、12 行目	本薬 200mg/kg の	本薬 <u>2000</u> mg/kg の
18 頁、14 行目	ラットの尿 pH を上昇させ、	ラットの <u>6</u> 時間蓄尿において尿 pH を上昇させ、
18 頁、15 行目	ラットにおいても、	ラットの <u>24</u> 時間蓄尿においても、
21 頁、11 行目	併用/単独投与時の比は	併用/単独投与時の <u>平均値</u> の比は
21 頁、16 行目	報告されていると回答した。	報告されており、 <u>因果関係が否定できないものは phenytoin の血中濃度減少例であった</u> と回答した。
21 頁、27 行目	第 相試験 1 試験、	第 相試験 2 試験、
22 頁、3 行目	咽頭痛を 1 例、鼻閉感を 1 例	咽頭痛・腹痛を 1 例、 <u>鼻汁・鼻閉感</u> を 1 例
22 頁、4 行目	検査値変動として本薬群に血清鉄の低下、増加をそれぞれ 1 例ずつ認めたが本薬との関連なしとされた。	検査値変動 (<u>副作用</u>)として本薬群に血清鉄の低下・ <u>UIBC の上昇が 1 例認められた。</u>
22 頁、15 行目	本薬群 17 例中泥状便 2 例、頭痛 1 例を認めたが、プラセボ群 8 例では認めなかった。	本薬群 17 例では認められなかったが、 <u>プラセボ群 8 例中泥状便 2 例、頭痛 1 例、鼻閉感 1 例を認めた。</u>
22 頁、17 行目	総 LDL コレステロール低下を、5 例に	総 <u>LDL</u> コレステロール低下を、 <u>4</u> 例に
22 頁、17 行目	の上昇を認めたが、いずれもプラセボ群には認めなかった。	の上昇を認め、 <u>プラセボ群では 1 例に GPT の上昇を認めた。</u>
22 頁、27 行目	中止 2 週間後 (1st washout)	中止 2 週間後
22 頁、29 行目	96 症例で開始前に	96 症例で <u>投与開始</u> 前に
22 頁、31 行目	3 週間後の	3 週間 (<u>1st washout</u>) 後の
22 頁、35 行目	投与開始後の	投与 <u>期間中</u> の
23 頁、3 行目	48 例 51.1%と	<u>49</u> 例 51.1%と
23 頁、4 行目	9 例 9.5%等であった。	9 例 <u>9.6%</u> 等であった。
23 頁、27 行目	本薬群 1 例、	本薬群 <u>3</u> 例、
23 頁、28 行目	70%に満たない Ca 錠群	70%未満で、かつ投与 2 週以降の解析可能な血清リン及びカルシウム濃度のデータがない Ca 錠群
23 頁、35 行目	本薬群 51.39±10.02、	本薬群 51.39±10.02 (<u>mg/dL</u>) ² 、
24 頁、3 行目	体位性眩暈	体位性めまい
24 頁、4 行目	四肢痛による入院が	四肢痛が

24 頁、6 行目	と比し有意に多く、	と比し <u>多く</u> 、
24 頁、13 行目	(本薬群：平均	(本薬群： <u>中央値</u>
24 頁、25 行目	脳卒中、被検者の希望により中止された計 3 例	<u>出血性脳卒中、被験者の希望により早期に中止され投与開始後の血清リン濃度のデータがない</u> 計 3 例
24 頁、28 行目	脳卒中と	<u>出血性脳卒中</u> と
25 頁、5 行目	Ca 錠群 55 例)	Ca 錠群 55 例、 <u>washout 期間中中止 11 例</u>)
25 頁、9 行目	(比較試験 Ca 錠群、新規症例)とない群(比較試験本薬群)	(<u>比較試験本薬群</u>)とない群(<u>比較試験 Ca 錠群、新規症例</u>)
25 頁、13 行目	(4mg/dl 以上 6 未満)	(4mg/dl 以上 <u>6mg/dl</u> 未満)
25 頁、16 行目	4.90 ± 2.08g/日であった。	<u>4.81 ± 2.09g/日</u> であった。
25 頁、25 行目	25.64 ± 12.98U/L から 32.81 ± 17.92 へと	25.64 ± 12.98U/L から 32.81 ± 17.92 <u>U/L</u> へと
25 頁、26 行目	101.2 ± 3.0 mEq/L から 103.5 ± 3.7 へと	101.2 ± 3.0 mEq/L から 103.5 ± 3.7 <u>mEq/L</u> へと
29 頁、5 行目	17.12 ± 9.75 15.47 ± 7.85 pg/mL, 0.278 ± 0.233 0.201 ± 0.146 ng/mL, 33.10 ± 12.75 27.34 ± 11.92 ng/mL)	17.12 ± 9.75 <u>14.00 ± 7.79</u> pg/mL, 0.278 ± 0.233 <u>0.204 ± 0.166</u> ng/mL, 33.10 ± 12.75 <u>22.37 ± 9.88</u> ng/mL)
29 頁、9 行目	67.2 ± 23.0 mg/dL へと低下	<u>66.1 ± 20.3</u> mg/dL へと低下
29 頁、32 行目	本薬群で C 末端プロペプチド (PICP) が上昇	本薬群で <u>型プロコラーゲン</u> C 末端プロペプチド (PICP) が上昇
30 頁、11 行目	国内で見られなかった低カルシウム血症	国内で見られなかった <u>副作用として低カルシウム血症</u>
30 頁、35 行目	血清カルシウム濃度上昇効果に	血清カルシウム濃度 <u>に</u>
30 頁、25 行目	Ca 錠を対照薬とした第 相比較試験は非盲検にて実施されているが、検証的結論に影響を与えるようなバイアスは結果的に生じていないと考えられ、本試験結果より、	Ca 錠を対照薬とした第 相比較試験は非盲検にて実施されている <u>ことによりバイアスが生じている可能性は否定できないが盲検による再試験を</u> 求める程のものではないと判断され、本試験結果より、