キックリンカプセル250mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

1.4　特許状況

[redacted]

[redacted]

以下、非開示のため、２～73頁を省略

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.3　海外における開発状況 16
1.5.4　有用性及び特徴 16
1.5.5　国内における本剤の臨床的位置付け 19
1.5.6　効能・効果（案），用法・用量（案） 21
1.5.7　参考文献 22

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

血清リン濃度は，主にリンの消化管からの吸収，骨からの遊離，骨への取り込み及び腎臓からの尿中への排出により調節されている。リンの消化管からの吸収には，活性型ビタミン D が，骨からのリン酸の遊離並びに腎臓からのリン排泄には副甲状腺ホルモン（Parathyroid hormone: PTH）が，腎臓からのリン排泄とビタミン D 活性化に関しては FGF23（Fibroblast Growth Factor-23：線維芽細胞増殖因子-23）が関与している。食事から摂取されたリンが消化管より吸収され，同量のリンが尿中排泄を受けることから，腎臓は，唯一のリン排泄器官であり，リンの恒常性維持に極めて重要である。そのため，腎機能が低下した慢性腎不全患者では，腎臓からのリン排泄が低下し，しばしば高リン血症を発症する。

成人の正常な血清リン濃度は，2.5～4.5 mg/dL の範囲内であり，4.5 mg/dL を超えると高リン血症と診断される。高リン血症患者の大部分は無症候性であるが，慢性腎不全に伴う高リン血症は，カルシウム・リン積（Ca×P 積）の上昇を招き，リン酸カルシウムとして軟部組織（血管壁，心臓弁膜，関節周囲，結膜，皮下，腎臓等）に沈着し，異所性石灰化を引き起こす。透析患者においては，血清リン濃度あるいは Ca×P 積の上昇に伴って，冠動脈疾患の罹患率や死亡リスクが上昇することが知られている[1]。また，慢性腎不全患者では，高リン血症，FGF23 の増加，腎機能低下に起因する腎臓におけるビタミン D 活性化障害及びそれに伴う消化管からのカルシウム吸収の抑制により，PTH の分泌が亢進し，二次性副甲状腺機能亢進症（Secondary hyperparathyroidism: SHPT）が誘発される。SHPT では骨ミネラル代謝異常を生じ，骨痛，骨折，関節痛等の骨の病変を引き起こすだけでなく，異所性石灰化，貧血の増悪及び心筋障害等への関連も示唆されている[2]。

以上の背景から，高リン血症の治療は，慢性腎不全患者の QOL の向上や，生命予後の改善のために極めて重要であり，国内では 2006 年に日本透析医学会から「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」（SHPT ガイドライン）[3]が公表された。本ガイドラインでは，透析患者における血清リン，血清補正カルシウム，血清 PTH の管理目標値が示され，その中で血清リン濃度の管理目標値は 3.5～6.0 mg/dL と設定されている。

ビキサロマーは，米国 ILYPSA 社（現 Amgen 子会社）によって創製された非吸収性のアミン機能性ポリマーであり，陽性荷電状態のアミノ基を介するイオン結合及び水素結合により，消化管内でリン酸と結合し，体内へのリン吸収を阻害することにより，血清リン濃度を低下させる。

同じ非吸収性ポリマーであるセベラマー塩酸塩との比較では，膨潤の程度が小さい特性を有していることから，胃腸障害が少ない又は軽度であることが期待される。また，浸潤可能最大分子量が小さい特性より，胆汁酸，脂肪酸，及びリン脂質の吸着作用は小さく，リン酸と特異的に結

合すると考えられる。更に，セベラマー塩酸塩と違い，塩素を含まないことから，代謝性アシドーシスの懸念がないことなどが期待される。

また，ビキサロマーは，カルシウムや金属を含まないため，カルシウム製剤，炭酸ランタン水和物等の他のリン吸着薬で認められるような，高カルシウム血症や金属の組織蓄積による毒性発現の懸念がないことも期待される。

以上のとおり，ビキサロマーは現在使用可能な高リン血症治療薬に比べて，臨床的に有用な特性を有していることから，20[redacted]年[redacted]月より，米国 ILYPSA 社（現 Amgen 子会社）で臨床開発が開始された。

1.5.2　開発の経緯

ビキサロマーの開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

試験項目		実施会社		20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年	20 年
		アステラス製薬	Amgen/ILYPSA								
物理的化学的性質，規格及び試験方法		○	○								
		○	○								
		○	○								
安定性	原　薬	○	○								
	製　剤	○									
毒性	反復投与毒性		○								
			○								
			○								
			○								
	遺伝毒性		○								
			○								
			○								
	がん原性		○								
		○									
	生殖発生毒性		○								
			○								
			○								
		○									
薬理	安全性薬理		○								
			○								
			○								
			○								
薬物動態	動　物		○								
			○								
			○								
			○								
			○								
			○								
			○								
			○								
			○								
			○								
			○								
	ヒ　ト	○									
		○									

図 1.5-1　開発の経緯 1（非臨床試験）

試験項目		実施会社		20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年
		アステラス製薬	Amgen/ILYPSA							
臨床（国内）	第I相試験	○								
			○							
			○							
			○							
		○								
		○								
		○								
		○								
	第II相試験	○								
		○								
	第III相試験	○								
		○								
		○								
臨床（海外）	第II相試験		○							
			○							

図 1.5-1　開発の経緯 2（臨床試験）

1.5.2.1　非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1　品質に関する試験

ビキサロマー原薬（以下，本薬）の品質試験については，[redacted]にて実施した。

本薬の安定性試験は，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき，長期保存試験，加速試験，苛酷試験及び強制劣化試験を 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始した。本薬は，長期保存試験の結果，24 箇月安定であった。なお，長期保存試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月現在継続中である。

20[redacted] 年 [redacted] 月より製剤設計及び製造工程の検討を開始し，ビキサロマー製剤は硬カプセル剤として開発することとした。製剤の安定性試験は，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度，光照射）を 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始した。これら安定性試験の結果及び長期投与試験の途中経過（24 箇月）に基づき，暫定的にビキサロマーカプセル 250 mg の有効期間を室温で 36 箇月と設定した。なお，長期保存試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月現在継続中である。

1.5.2.1.2　薬理試験

効力を裏付ける薬理試験として，血漿リン濃度及び Ca×P 積低下作用，SHPT 改善作用，SHPT に伴う血管石灰化及び腎性骨異栄養症の抑制作用を検討した。また，本薬のリン酸吸着特性の評価として，リン酸吸着様式，リン酸吸着作用への pH 及び各種イオンの影響，ヒトの消化物及びヒト消化物類似組成液を用いたリン酸吸着能，高リン食摂餌正常ラットにおける尿中及び糞中リン排泄作用を検討した。その結果，本薬がリン酸を吸着すること及び血漿リン濃度を低下させることが確認された。

安全性薬理試験は，安全性薬理試験ガイドラインに準拠し，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適合試験として 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始した。中枢神経系，呼吸器系，胃腸管系に及ぼす影響をラットで，心血管系に及ぼす影響をイヌで評価した。いずれの試験も，本薬の影響は認められなかった。

1.5.2.1.3　薬物動態試験

本薬の薬物動態を明らかにするために，放射性標識体及び非標識体を使用して，種々の薬物動態試験を実施した。*In vivo* 試験の動物種としてはラット及びイヌを使用し，^{14}C-ビキサロマーを経口投与したときの全血中及び血漿中放射能濃度を測定することにより，本薬の吸収性を検討した。また，^{14}C-ビキサロマーを経口投与したときのラットにおける放射能の組織分布や，ラット及びイ

ヌにおける放射能の尿及び糞中への排泄を調べることにより，薬物由来成分の体内動態を検討した。更に，慢性腎不全患者に併用される頻度が高いと考えられる各種薬物をラットにそれぞれ単独あるいは本薬と併用投与したときの，各薬物の体内動態に及ぼす本薬の影響を検討した。

その結果，本薬はラット及びイヌに経口投与したとき，ヒト投与時と同様に生体内に吸収されずに糞中に排泄されると考えられた。ラットにおいて一部の薬物との併用投与時に本薬が併用薬物の吸収性に影響を及ぼす可能性が示された。更に，一部の薬物についてはヒトにおいても同様の傾向を示すことが確認された。ラット及びイヌにおける本薬の薬物動態は上述のようにヒトのそれに類似しており，これらの動物種は本薬の安全性を評価する上で適切な動物種であると考えられた。

1.5.2.1.4　毒性試験

重要な試験は，すべて GLP 適合試験として，医薬品毒性試験法ガイドラインあるいは日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠し，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験，細菌，哺乳類細胞及びラットを用いた遺伝毒性試験，トランスジェニック（Tg）rasH2 マウス及び Sprague-Dawley ラットを用いたがん原性試験，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を，20[redacted] 年 [redacted] 月より順次開始した。ラットを用いた 2 年間がん原性試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月に終了する予定である。

毒性試験の結果，毒性学的に意義のある所見はなく，臨床において重大な副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2　臨床試験の経緯

ビキサロマー（以下，本剤）の臨床開発は，米国 ILYPSA 社（現 Amgen 子会社）が 20[redacted] 年 [redacted] 月に米国で開始した。海外では，日本人健康成人男女を対象とした海外第 I 相単回及び反復投与試験［ILY-1103］，高リン血症を合併する血液透析患者を対象とした海外第 II 相用量設定試験［ILY-1201，20070664］を実施した。

国内での臨床開発は，アステラス製薬株式会社が 20[redacted] 年 [redacted] 月に開始した。国内では，血液透析患者を対象とした第 II 相用量設定試験［CL-0002］，第 II 相用量範囲検討試験［CL-0006］を実施した。続いて，血液透析患者を対象とした第 III 相比較試験［CL-0003］，長期投与試験［CL-0004］及び腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］の 3 試験を実施した。

また，臨床薬理試験として，海外では，マスバランス試験［CL-0011］，薬物相互作用試験（ワルファリン［20070751］，ジゴキシン［20070750］，シナカルセト［20070754］），第 I 相リン結合能比較試験［20070885］の 5 試験，国内では薬物相互作用試験（エナラプリル［CL-0008］，アトルバスタチン［CL-0010］，バルサルタン［CL-0009］）の 3 試験を実施した。

1.5.2.2.1 [redacted]相談

本剤の国内での臨床開発に関して，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）と[redacted]相談（P[redacted]）を実施した。

本治験相談では，[redacted]，[redacted]及び[redacted]について，総合機構の意見を求めた。

[redacted]として，以下について相談した。

1. [redacted]，[redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]

本治験相談の結果を踏まえ，国内第 II 相試験として，第 II 相用量設定試験［CL-0002］及び第 II 相用量範囲検討試験［CL-0006］を計画し，実施した。

1.5.2.2.2 第 II 相用量設定試験［CL-0002］

第 II 相用量設定試験［CL-0002］は，ランダム化，プラセボ対照二重盲検，並行群間比較試験として実施した。投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量を主要評価項目として，本剤 1.5 g/日，3.0 g/日，4.5 g/日又はプラセボを二重盲検下，固定用量で投与した。また，参照薬として，セベラマー塩酸塩を非盲検下で投与し，有効性及び安全性について比較検討した。いずれの投与群も 1 日 3 回，毎食直前に経口投与し，投与期間は 4 週間とした。

主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量（調整済み平均値）は，プラセボ群 0.24 mg/dL，1.5 g/日群−0.75 mg/dL，3.0 g/日群−1.32 mg/dL，4.5 g/日群−1.80 mg/dL であり，本剤はいずれの用量でもプラセボと比較して有意な血清リン濃度の低下を示すとともに，用量依存的に血清リン濃度を低下させた。また，投与終了時の血清リン濃度目標値（3.5～6.0 mg/dL）達成率はプラセボ群 3.1%，1.5 g/日群 22.6%，3.0 g/日群 32.3%，4.5 g/日群 41.9%であり，用量依存的に血清リン濃度目標値達成率が上昇した。また，血清補正カルシウム濃度には，投与期間中ほとんど変化を認めなかった。

有害事象発現率は，プラセボ群で 59.4%（19/32 例），本剤 1.5 g/日群で 48.4%（15/31 例），3.0 g/日群で 48.4%（15/31 例），4.5 g/日群で 61.3%（19/31 例）であった。そのうち，治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は，プラセボ群で 12.5%（4/32 例），本剤 1.5 g/日群で 19.4%（6/31 例），3.0 g/日群で 22.6%（7/31 例），4.5 g/日群で 25.8%（8/31）例であった。

認められた有害事象の多くは軽度であった。重度の有害事象は，本剤 3.0 g/日群の肋骨骨折（1 例）のみであり，治験薬との関連性は否定された。

プラセボ群及び本剤群では，重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は，プラセボ群では，不安定狭心症，回転性めまい，上腹部痛及び低カルシウム血症（各 1 例）であり，上腹部痛を除き，治験薬との関連性が否定された。本剤群で投与中止に至った有害事象

はそう痒症（1.5 g/日群：1 例），下肢静止不能症候群（3.0 g/日群：1 例）及び便秘（4.5 g/日群：3 例）であり，そう痒症を除き，治験薬との関連性が否定されなかった。

胃腸障害に関する有害事象は，プラセボ群で 18.8%（6/32 例），本剤 1.5 g/日群で 19.4%（6/31 例），3.0 g/日群で 22.6%（7/31 例），4.5 g/日群で 29.0%（9/31 例）に認められた。胃腸障害のうち多く認められた有害事象は，便秘（プラセボ群 1 例，本剤 1.5 g/日群 1 例，3.0 g/日群 1 例，4.5 g/日群 3 例），硬便（本剤 3.0 g/日群 1 例，4.5 g/日群 5 例）であった。本剤群の便秘，硬便は，いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。投与中止に至った胃腸障害に関する有害事象は，便秘 3 例（本剤 4.5 g/日群）及び上腹部痛 1 例（プラセボ群）であり，便秘については治験薬との関連性は否定されなかった。

以上のとおり，本剤を 4.5 g/日までの固定用量で投与したとき，いずれの用量でもプラセボと比較して有意な血清リン濃度の低下を示すとともに，用量依存的に血清リン濃度を低下させることが確認された。また，認められた有害事象の多くは軽度であり，重篤な有害事象は認められなかったことから，本剤を 4.5 g/日まで固定用量で投与したときの有効性及び安全性が確認された。

1.5.2.2.3 第 II 相用量範囲検討試験［CL-0006］

第 II 相用量範囲検討試験［CL-0006］は，ランダム化，非盲検，非対照，並行群間比較試験として実施した。投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量を主要評価項目として，本剤 4.5 g/日を 2 週間投与した後，4.5 g/日，6.0 g/日又は 7.5 g/日に強制増量を行い，増量した用量で 4 週間投与した。いずれの投与群も 1 日 3 回，毎食直前に経口投与し，投与期間は 4.5 g/日投与期 2 週間と増量後の 4 週間を合わせ，6 週間とした。

主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度の変化量（平均値）は，4.5 g/日群−1.71 mg/dL，6.0 g/日群−2.17 mg/dL，7.5 g/日群−1.95 mg/dL であり，6.0 g/日群と 7.5 g/日群の変化量は 4.5 g/日群を上回った。また，投与終了時の血清リン濃度目標値（3.5～6.0 mg/dL）達成率は，4.5 g/日群 45.8%，6.0 g/日群 37.5%（3.5 mg/dL 未満になった割合は 8.3%），7.5 g/日群 54.5%であり，7.5 g/日群で最も高かった。また，血清補正カルシウム濃度には，投与期間中ほとんど変化を認めなかった。

有害事象発現率は，4.5 g/日群で 66.7%（16/24 例），6.0 g/日群で 75.0%（18/24 例），7.5 g/日群で 60.9%（14/23 例）であった。そのうち，治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は，4.5 g/日群で 16.7%（4/24 例），6.0 g/日群で 25.0%（6/24 例），7.5 g/日群で 26.1%（6/23 例）であった。

認められた有害事象の多くは軽度であった。重度の有害事象は 4.5 g/日群の急性腎盂腎炎（1 例）及び 6.0 g/日群の菌血症（1 例）であり，いずれも治験薬との関連性が否定された。

本試験では，死亡例はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 4.5 g/日群の急性腎盂腎炎（1 例），6.0 g/日群のシャント機能不全及び菌血症（各 1 例）であり，いずれも治験薬との関連性が否定された。投与中止に至った有害事象は，4.5 g/日群の急性腎盂腎炎（1 例），6.0 g/日群の腹痛，嘔吐及び菌血症（各 1 例），7.5 g/日群の便秘（2 例）であった。このうち，急性腎盂腎炎及び菌血症を除き，治験薬との関連性が否定されなかった。

胃腸障害に関する有害事象は，4.5 g/日群で 20.8%（5/24 例），6.0 g/日群で 20.8%（5/24 例），7.5 g/日群で 21.7%（5/23 例）に認められた。胃腸障害のうち多く認められた有害事象は，便秘（4.5 g/日群 3 例，6.0 g/日群 2 例，7.5 g/日群 4 例）であり，いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。しかし，認められた便秘は，すべて強制増量前の 4.5 g/日投与期に発現しており，増量後に新たな便秘の発現はなかった。また，投与中止に至った胃腸障害に関する有害事象は便秘（2 例：ともに 7.5 g/日群），腹痛（1 例：6.0 g/日群）及び嘔吐（1 例：6.0 g/日群）であり，いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。

以上のとおり，すべての投与群で血清リン濃度の低下が認められ，6.0 g/日群と 7.5 g/日群の血清リン濃度の変化量は 4.5 g/日群を上回った。有害事象は，胃腸障害に関する有害事象が多く認められ，その中で便秘の発現が多かったものの，便秘はすべて増量前の 4.5 g/日投与期に発現しており，増量後の新たな発現はなかった。また，重度又は重篤に該当する胃腸障害関連の有害事象はなかった。以上の結果より，本剤を 7.5 g/日まで投与したときの有効性及び安全性が確認された。

1.5.2.2.4 [redacted]相談

国内第 II 相試験 2 試験［CL-0002，CL-0006］の終了後，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に総合機構との[redacted]相談（P[redacted]）を行い，[redacted]及び[redacted]について，総合機構の意見を求めた。

[redacted]として，以下について相談した。

1. [redacted]
2. [redacted]，[redacted]
3. [redacted]

本治験相談の結果を踏まえ，国内第 III 相試験として，第 III 相比較試験［CL-0003］，長期投与試験［CL-0004］及び腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］を計画し，実施した。

1.5.2.2.5 第 III 相比較試験［CL-0003］

第 III 相比較試験［CL-0003］は，ランダム化，セベラマー塩酸塩対照非盲検試験として実施した。主要評価項目は，投与終了時の血清リン濃度とした。本剤は 1.5 g/日を開始用量とし，血清リン濃度に応じて最高 7.5 g/日の範囲で用量調整を行いながら投与した。対照薬のセベラマー塩酸塩は，3.0 g/日又は 6.0 g/日を開始用量とし，血清リン濃度に応じて最高 9.0 g/日の範囲で適宜用量の調整を行いながら投与した。いずれの投与群も 1 日 3 回，毎食直前に経口投与し，投与期間は 12 週間とした。

主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度について，本剤のセベラマー塩酸塩に対する非劣性を検討した。本剤群とセベラマー塩酸塩群の調整済み平均は，それぞれ 5.87 mg/dL, 5.55 mg/dL であり，その差は 0.31 mg/dL であった。調整済み平均の差の 95%信頼区間は［-0.13，0.76］であり，95%信頼区間の上限が本試験で設定した非劣性マージンの 1.0 mg/dL を下回ったことから，本

剤のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。また，血清補正カルシウム濃度には，両群とも投与期間中にほとんど変化はみられなかった。

有害事象は，本剤群で 72.7%（40/55 例），セベラマー塩酸塩群で 89.1%（49/55 例）に認められた。そのうち，治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は，本剤群 29.1%（16/55 例），セベラマー塩酸塩群 47.3%（26/55 例）であった。

認められた有害事象の多くは軽度であった。重度の有害事象は，セベラマー塩酸塩群の低血糖症（1 例）のみであり，治験薬との関連性は否定された。

本試験では死亡例はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は，本剤群では頭位性回転性めまい，慢性心不全，穿刺部位感染，坐骨骨折（各 1 例），セベラマー塩酸塩群では低血糖症，肺炎（各 1 例）であり，いずれも治験薬との関連性は否定された。投与中止に至った有害事象は，本剤群では慢性心不全，便秘，坐骨骨折（各 1 例），セベラマー塩酸塩群では腹部膨満（3 例），嘔吐（2 例），便秘，下痢，消化不良，変色便，悪心，肺炎（各 1 例）であった。このうち，本剤群の慢性心不全，坐骨骨折（各 1 例），セベラマー塩酸塩群の肺炎（1 例）については，治験薬との関連性が否定された。

胃腸障害に関する有害事象は，本剤群 40.0%（22/55 例），セベラマー塩酸塩群 50.9%（28/55 例）に認められた。胃腸障害のうち両群で最も多く認められた有害事象はともに便秘であり，本剤群で 11 例（20.0%），セベラマー塩酸塩群で 16 例（29.1%）に認められた。本剤群の 1 例を除き，いずれも治験薬との関連性は否定されなかった。便秘以外に多く認められた胃腸障害関連の有害事象は，本剤群では硬便，下痢（各 3 例），セベラマー塩酸塩群では腹部膨満（7 例）であった。本剤群の硬便，及びセベラマー塩酸塩群の腹部膨満と治験薬との関連性はいずれも否定されなかった。投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象は，腹部膨満，便秘，下痢，消化不良，変色便，悪心及び嘔吐であり，便秘以外はいずれもセベラマー塩酸塩群でのみ認められた。また，投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。なお，重度又は重篤に該当する胃腸障害関連の有害事象はなかった。

また，セベラマー塩酸塩で懸念されている代謝性アシドーシスのリスク評価のため，血液 pH 及び重炭酸イオン濃度を測定した結果，本剤は，代謝性アシドーシスを悪化させない又は改善させることが示唆された。

以上のとおり，本剤は有効性ではセベラマー塩酸塩と同程度の血清リン濃度低下効果を示し，かつ安全性ではセベラマー塩酸塩で問題とされている胃腸障害等の副作用発現率がセベラマー塩酸塩よりも低く，代謝性アシドーシスのリスクもないことが確認され，本剤の高リン血症治療薬としての臨床的有用性が示された。

1.5.2.2.6　長期投与試験［CL-0004］

長期投与試験［CL-0004］は，非盲検非対照試験として実施した。有効性評価項目として，血清リン濃度の経時的推移，血清リン濃度の目標値（3.5～6.0 mg/dL）達成率及び達成時期等を評価し

た。本剤は 1.5 g/日を開始用量とし，血清リン濃度に応じて最高 7.5 g/日の範囲で適宜用量の調整を行いながら 1 日 3 回，毎食直前に経口投与した。投与期間は 48 週間とした。

評価項目である血清リン濃度は投与開始以降低下し，治療期 9 週以降，血清リン濃度（平均値）は目標値内となり，48 週では 5.47 mg/dL であった。血清リン濃度目標値達成率は，治療期 7 週に 50%を超え, 16 週には 70%を超えた。治療期 16 週以降は, 48 週まで 65.2～75.9%の間で推移した。また，血清補正カルシウム濃度には，投与期間中にほとんど変化はみられなかった。

有害事象発現率は，94.4%（234/248 例）であり，治験薬との関連性が否定できない有害事象は 29.4%（73/248 例）であった。

認められた有害事象の多くは，軽度若しくは中等度であった。重度と判定された有害事象は，シャント閉塞（3 例），糖尿病性壊疽（2 例），急性心不全，網膜剥離，胆嚢炎，急性胆嚢炎，敗血症，硬膜下血腫，閉塞性動脈硬化症（各 1 例）であった。このうち，急性胆嚢炎は治験薬との関連性が否定されなかった。

有害事象の多くは，投与 12 週までの投与初期に発現し，長期投与に伴って発現率が増加する傾向はみられなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象もほぼ同様の傾向を示した。

本試験期間中に敗血症による死亡例が 1 例発生したが，治験薬との関連性は否定された。死亡を含む重篤な有害事象は 57 例に認められ，このうち，虚血性大腸炎，出血性腸憩室，食道潰瘍，急性胆嚢炎（各 1 例）は，治験薬との関連性が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 34 例であり，このうち 15 例が重篤な有害事象による中止であった。

胃腸障害関連の有害事象は，53.2%（132/248 例）に認められた。胃腸障害のうち，便秘（60 例）が最も多く認められ，次いで下痢（26 例），嘔吐（11 例），腹部不快感（10 例）であった。胃腸障害のほとんどが軽度の症状であり，重度と判定された事象はなかった。投与中止に至った胃腸障害は，便秘（13 例），腹部不快感，虚血性大腸炎，下痢，出血性腸憩室，食道潰瘍，口腔扁平苔癬（各 1 例）であり，口腔扁平苔癬を除き，治験薬との関連性が否定されなかった。有害事象全体の傾向とほぼ同様に，胃腸障害の多くは投与初期に発現し，長期投与による発現率の増加はみられなかった。

以上のとおり，本剤は長期投与においても血清補正カルシウム濃度に影響を与えることなく血清リン濃度を低下させ, 長期的に血清リン濃度をコントロール可能であることが示された。また，有害事象及び胃腸障害に関連する有害事象の多くは，治験薬投与初期に発現し，長期投与により発現率が増加する傾向はみられなかったことから，本剤は高リン血症治療薬として長期に渡る継続的な治療が可能であり，臨床的有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

1.5.2.2.7 腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］

腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］は，非盲検非対照試験として実施した。治療期終了時（投与 12 週又は投与 12 週未満で中止した場合の中止時）の血清リン濃度を主要評価項目とした。本剤 1.5 g/日を開始用量とし，血清リン濃度に応じて最高 7.5 g/日の範囲で適宜用量の調整を

行いながら 1 日 3 回，毎食直前に経口投与した。投与期間は 12 週間としたが，継続投与基準を満たす被験者については，最長 24 週までの継続投与を可能とした。

主要評価項目である治療期終了時の血清リン濃度（平均値）は，6.40 mg/dL であり，投与開始時から 1.37 mg/dL 低下したが，目標値（3.5～6.0 mg/dL）までの低下はみられなかった。血清リン濃度は，本剤の投与開始以降経時的に低下し，投与 14 週には 6.08 mg/dL となり，それ以降投与 24 週まで 6.11～6.25 mg/dL の間を推移した。また，血清補正カルシウム濃度には，投与期間中大きな変化はみられなかった。

有害事象は，82.9%（29/35 例）に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象は，40.0%（14/35 例）に認められた。認められた有害事象の多くは軽度であり，重度の有害事象は認められなかった。

有害事象の多くは投与 12 週までに発現し, それ以降, 発現率が高くなる傾向はみられなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象についても同様の傾向が認められた。

本試験では，死亡例はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は，急性心不全，出血性脳梗塞（各 1 例）であり，いずれも治験薬との関連性は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象は，出血性脳梗塞の 1 例のみであり，治験薬との関連性は否定された。

胃腸障害に関する有害事象の発現率は，31.4%（11/35 例）であり，いずれの事象も投与 12 週までに認められた。このうち，最も多く認められた有害事象は便秘（4 例）であり，治験薬との関連性は，いずれも否定されなかった。便秘以外に 2 例以上認められた胃腸障害は，嘔吐（3 例），腹部不快感，腹部膨満，上腹部痛，下痢，悪心（各 2 例）であった。これらのうち，腹部不快感，腹部膨満，悪心（各 2 例），嘔吐，上腹部痛，下痢（各 1 例）は治験薬との関連性が否定されなかった。投与中止に至った胃腸障害関連の有害事象はなかった。また，重度又は重篤に該当する胃腸障害関連の有害事象はなかった。

以上の結果から，血液透析患者と同様に，腹膜透析中の患者においても本剤の有効性と安全性が示され，本剤が腹膜透析中の患者に対する高リン血症治療薬として，長期に渡る継続的な治療を含めて有用な薬剤であると考えられた。

1.5.2.2.8 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料・参考資料）を表 1.5-1 に示した。

本申請における評価資料は，国内外で実施した第 I 相試験及び臨床薬理試験 8 試験と，国内で実施した患者対象第 II 相及び第 III 相試験 5 試験（血液透析患者を対象とした 4 試験，腹膜透析患者を対象とした 1 試験）を併せた計 13 試験で構成した。また，国内で実施した第 II 相及び第 III 相試験における安全性について併合解析を行い，評価資料に含めた。

・臨床薬理に関する臨床データパッケージ：

国内外で実施した第 I 相試験及び臨床薬理試験の計 8 試験

・有効性に関する臨床データパッケージ：
国内で実施した患者対象の第 II 相及び第 III 相試験の計 5 試験

・安全性に関する臨床データパッケージ：
国内外で実施した第 I 相試験及び臨床薬理試験の 8 試験，国内で実施した患者対象の第 II 相及び第 III 相試験 5 試験の計 13 試験

また，参考資料として，海外で実施した血液透析患者を対象とした第 II 相用量設定試験［ILY-1201，20070664］及び第 I 相リン結合能比較試験［20070885］を添付した。

表 1.5-1　本申請における臨床データパッケージ

区分	分類	対象	試験数	内容	試験名	試験番号	添付資料番号
評価資料	第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	日本人	1	健康成人男女を対象とした第 I 相試験	第 I 相単回及び反復投与試験	［ILY-1103］	5.3.3.1-1
			3	薬物相互作用試験	薬物相互作用試験（エナラプリル） 薬物相互作用試験（アトルバスタチン） 薬物相互作用試験（バルサルタン）	［CL-0008］ ［CL-0010］ ［CL-0009］	5.3.3.4-4 5.3.3.4-5 5.3.3.4-6
		外国人	1	健康成人男性を対象とした薬物動態試験	マスバランス試験	［CL-0011］	5.3.3.1-2
			3	薬物相互作用試験	薬物相互作用試験（ワルファリン） 薬物相互作用試験（ジゴキシン） 薬物相互作用試験（シナカルセト）	［20070751］ ［20070750］ ［20070754］	5.3.3.4-1 5.3.3.4-2 5.3.3.4-3
	患者対象試験	日本人	4	血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした試験	第 II 相用量設定試験 第 II 相用量範囲検討試験 第 III 相比較試験 長期投与試験	［CL-0002］ ［CL-0006］ ［CL-0003］ ［CL-0004］	5.3.5.1-1 5.3.5.2-1 5.3.5.1-2 5.3.5.2-2
			1	腹膜透析中の慢性腎不全患者を対象とした試験	腹膜透析患者対象一般臨床試験	［CL-0005］	5.3.5.2-3
	安全性併合解析	日本人	-	安全性併合解析	国内患者対象短期 3 試験の安全性併合解析	［CL-0002］ ［CL-0003］ ［CL-0006］	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 5.3.5.2-1
					国内患者対象長期 2 試験の安全性併合解析	［CL-0004］ ［CL-0005］	5.3.5.2-2 5.3.5.2-3
					国内患者対象 5 試験の安全性併合解析	［CL-0002］ ［CL-0003］ ［CL-0004］ ［CL-0005］ ［CL-0006］	5.3.5.1-1 5.3.5.1-2 5.3.5.2-2 5.3.5.2-3 5.3.5.2-1
参考資料	第 I 相試験	外国人	1	健康成人男女を対象とした第 I 相試験	第 I 相リン結合能比較試験	［20070885］	5.3.4.1-1（参）
	患者対象試験	外国人	2	血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした試験	第 II 相用量設定試験 第 II 相用量設定試験	［ILY-1201］ ［20070664］	5.3.5.1-3（参） 5.3.5.1-4（参）

1.5.3　海外における開発状況

海外では，米国 Amgen 社が 2009 年 1 月に商業上の理由でビキサロマーの臨床開発を中断することを決定し，現在も中断中である。

1.5.4　有用性及び特徴

1. **本剤は，現在高リン血症治療の中心的役割を担っているセベラマー塩酸塩と同程度の血清リン濃度低下効果を有し，かつセベラマー塩酸塩よりも胃腸障害の発現リスクが低い非吸収性のリン酸結合性ポリマーであり，高リン血症治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。**

血液透析患者を対象に，本剤とセベラマー塩酸塩を直接比較した第 III 相比較試験［CL-0003］の結果から，本剤の血清リン濃度低下効果はセベラマー塩酸塩と同程度であり，有効性の非劣性が検証された。また，長期投与試験［CL-0004］の結果から，長期間にわたって血清リン濃度を目標値（3.5～6.0 mg/dL）内に維持できることが示された。

安全性面では，セベラマー塩酸塩は，便秘，便秘増悪や腹部膨満等の胃腸障害の発現が問題とされており，これらの副作用により投与が継続できない，あるいは必要量まで増量できない患者が存在することが知られている[4]。また，腸閉塞及び腸管穿孔等の重大な副作用も認められており，これらの副作用に関して，市販後に二度の「使用上の注意の改訂」が行われている。一方，本剤はセベラマー塩酸塩よりも，水分を含んだ際の膨潤の程度が小さいため，便秘や腹部膨満などの胃腸障害が少ない又は軽度であることが期待できる。臨床試験の結果でも，第 III 相比較試験［CL-0003］において，本剤はセベラマー塩酸塩と比べて胃腸障害の発現率が低いことが示された。また，長期投与試験［CL-0004］では，胃腸障害の多くは投与初期に発現し，長期投与によって発現率が高くなる傾向はみられなかった。

以上のとおり，本剤は，セベラマー塩酸塩と同程度の有効性を有し，胃腸障害の発現リスクがセベラマー塩酸塩より低い新たなリン酸結合性ポリマーであり，高リン血症患者の血清リン濃度の長期コントロールに有用な薬剤と考えられる。

2. **血清カルシウム濃度を上昇させることなく，高リン血症を治療することが可能である。**

現在，高リン血症治療薬としてセベラマー塩酸塩と並び汎用されている炭酸カルシウムは，血清カルシウム濃度を上昇させる。血清補正カルシウム濃度が 10.0 mg/dL 以上では，死亡リスクが高くなることや [3]，カルシウム負荷が生命予後に悪影響を与えることが報告されている[5,6]。更に，炭酸カルシウムは，SHPT 治療のために使用される活性型ビタミン D 製剤との併用により，更なる高カルシウム血症の惹起，並びにこれに起因する心血管系の異所性石灰化を助長させる可能性も指摘されている[3,5]。このことから，国内の SHPT ガイドラインでは，炭酸カルシウムの使用は 1 日 3 g までに制限されている[3]。一方，本剤はカルシウムを含まないため，カルシウム負荷をかけず，臨床試験結果からも血清カルシウム濃度を上昇させないことが確認されている。

したがって，本剤は血清カルシウム濃度の上昇を来さず血清リン濃度のコントロールを行うことが可能である。

また，SHPT 治療に用いられる活性型ビタミン D 製剤は，血清カルシウム濃度を上昇させるため，炭酸カルシウム等のカルシウム含有リン吸着薬使用時に，活性型ビタミン D 製剤を十分量投与ができない場合があり，高リン血症を合併する SHPT 患者の PTH コントロールを難しくしている。一方，本剤は血清カルシウム濃度を上昇させないため，活性型ビタミン D 製剤による SHPT の治療も容易にすると考えられる。なお，本剤は，SHPT 治療に有用な薬剤であるシナカルセト塩酸塩の薬物動態に影響を与えないため，両薬剤の併用による治療も選択肢となりうると考えられる。

3. 炭酸ランタン水和物，アルミニウム製剤でみられる金属の体内への吸収，蓄積がないため，組織蓄積による安全性上の懸念がない。

高リン血症治療のために，古くはアルミニウム製剤が広く使用されていたが，摂取したアルミニウムの一部が組織に蓄積されることによる脳症，骨軟化症及び貧血の助長が問題となり，国内では 1992 年に透析患者への使用が禁忌となった。また，希土類金属のランタンを含有する炭酸ランタン水和物は，ランタンが血液中に移行し，骨や肝臓に蓄積されることが知られており，それに伴う長期投与時の安全性が懸念されている[7,8]。

一方，本剤は非吸収性の薬剤であり，金属も含まないため，アルミニウム製剤や炭酸ランタン水和物で認められるような組織への金属の蓄積はなく，それに伴う毒性発現の懸念がない。

4. セベラマー塩酸塩のような重炭酸イオン濃度を低下させる作用がない（代謝性アシドーシスを悪化させない）。

透析患者では腎臓における重炭酸イオンの再吸収が障害されることで，代謝性アシドーシスを生じることが知られており，透析患者の重炭酸イオン濃度の低下は，生命予後へ影響することが知られている[9]。また，米国の K/DOQI ガイドライン[10]では，「血液透析患者の血清重炭酸イオン濃度は 22 mEq/L 以上に維持すべきである」とされ，血清重炭酸イオンを適正なレベルにコントロールすることは透析患者の生命予後を改善する上で重要とされている。

しかし，セベラマー塩酸塩は，塩素を含むことから，重炭酸イオン濃度の低下を来し，過塩素血症性アシドーシスを引き起こす，あるいは悪化させることが知られている[11]。

一方，本剤は塩素を含まず，非臨床試験で血液重炭酸イオン濃度の低下を改善させることが示されている。また，臨床試験でも重炭酸イオン濃度の増加が認められていることから，代謝性アシドーシスを引き起こす，あるいは悪化させるリスクはないと考えられる。

5. 炭酸カルシウムとの併用により，更に血清リン濃度を低下させ，安全性面でも大きな問題はない。

セベラマー塩酸塩では，胃腸障害発現等の安全性上の問題も要因となり，単剤による治療が行われている割合は少なく，炭酸カルシウム等の他のリン吸着薬と併用される場合が多いことが知られている[12]。本剤も市販後には炭酸カルシウムと併用される可能性があると考えられたことから，長期投与試験［CL-0004］及び腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］では，本剤単独治療で血清リン濃度が管理目標値（3.5～6.0 mg/dL）に達していない症例に対する炭酸カルシウム併用時の有効性と安全性の評価を行った。なお，腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］では，該当症例が 5 例のみであり，十分な評価が困難であるため，長期投与試験［CL-0004］の結果を基に検討した。その結果，炭酸カルシウムを併用した症例では，併用なしの症例と比較して，ベースラインの血清リン濃度が高かったが，本剤と炭酸カルシウムを併用することにより，血清リン濃度が更に低下することが確認された。また，炭酸カルシウム併用例で副作用発現率がやや高い傾向を認めたものの，ほとんどの事象が炭酸カルシウム投与開始前に既に発現しており，併用開始後に発現した事象はわずかであった。また，すべて軽度の事象であり，安全性に特に問題はないと考えられた。

したがって，本剤単独では血清リン濃度のコントロールが不十分な場合は，炭酸カルシウムの併用も治療の選択肢となりうると考えられる。

6. 腹膜透析患者でも血清リン濃度の低下効果が期待でき，かつ安全性面でも大きな問題はない。

腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］の結果から，血清リン濃度低下効果が示された。したがって，腹膜透析患者でも，本剤は血清リン濃度低下効果が期待できると考えられた。安全性については，血液透析患者と同様，主な副作用は便秘等の胃腸障害であったが，すべて軽度の事象であり，安全性に大きな問題は認められなかった。また，腹膜透析患者は腹腔内に透析液を貯留させるため腹部膨満を来しやすいが，本剤はセベラマー塩酸塩と比べて膨潤の程度が小さいため，腹部膨満を起こしにくいと考えられる。腹膜透析患者対象一般臨床試験［CL-0005］でも，腹膜透析患者での腹部膨満の副作用発現率は低く，いずれの事象も軽度であったため，腹膜透析患者でも安全に投与できると考えられる。

1.5.5　国内における本剤の臨床的位置付け

現在国内では，SHPT ガイドラインに基づき，炭酸カルシウム，セベラマー塩酸塩，活性型ビタミン D 製剤によって血清リン，血清補正カルシウム，血清 PTH の管理が行われている。また，本ガイドラインが作成された 2006 年当時は，炭酸ランタン水和物とシナカルセト塩酸塩が未承認であったため，ガイドラインには含まれていないが，現在はこれらの薬剤も使用されるようになった[12]。

本剤は，セベラマー塩酸塩と同様のカルシウム非含有ポリマーであり，高カルシウム血症を起こす懸念がなく，金属やランタン等の組織内蓄積による毒性発現の懸念がない。したがって，臨床的位置付けはセベラマー塩酸塩と極めて近いものであり，現在セベラマー塩酸塩が使用されていると考えられる図 1.5-2 の A，B，C，D に該当する患者に対して本剤が使用され，表 1.5-2 に示すような用量調整が行われると考えられる。なお，炭酸カルシウムの投与量は 3 g/日までと SHPT ガイドラインに明記されていることから，以下に示した炭酸カルシウムに関しては，すべて 3 g/日を超えない投与量の範囲での使用を前提として記載した。また，炭酸ランタン水和物とシナカルセト塩酸塩については，現在のガイドラインに明記されていないことから，現状で考えられる使用方法を考慮して記載した。

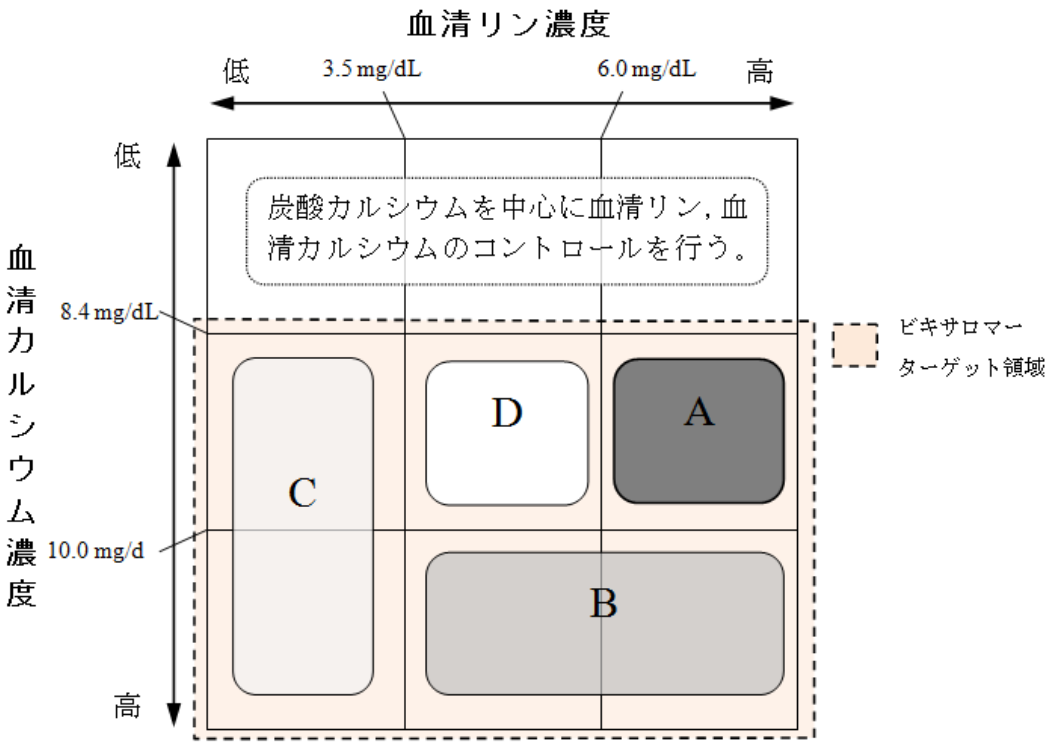


図 1.5-2　ビキサロマーのターゲット領域

表 1.5-2　血清リン，血清カルシウム治療管理における各薬剤の用量調節表

	血清リン濃度	血清カルシウム濃度	リン吸着薬の使用方針
A	高値	目標値内	● 炭酸カルシウム・ビキサロマー／セベラマー塩酸塩・炭酸ランタン水和物の投与開始 ● ビキサロマー／セベラマー塩酸塩又は炭酸ランタン水和物の増量 ● セベラマー塩酸塩投与例で副作用等により増量できない場合：ビキサロマー又は炭酸ランタン水和物へ切り替え ● 炭酸カルシウム投与例は，血清カルシウム濃度が目標値を超えないよう留意しながら炭酸カルシウム用量維持又は増量
B	高値 又は目標値内	高値	● 炭酸カルシウムの減量／中止，ビキサロマー／セベラマー塩酸塩又は炭酸ランタン水和物へ切り替え ● ビキサロマー／セベラマー塩酸塩又は炭酸ランタン水和物の増量／追加 ● セベラマー塩酸塩投与例で副作用等により増量できない場合：ビキサロマー又は炭酸ランタン水和物へ切り替え
C	低値	高値 又は目標値内	● 血清カルシウム濃度が高値の場合：炭酸カルシウムの減量／中止，ビキサロマー／セベラマー塩酸塩又は炭酸ランタン水和物へ切り替え ● 血清カルシウム濃度が目標値内の場合：炭酸カルシウム・ビキサロマー／セベラマー塩酸塩・炭酸ランタン水和物の減量／中止
D	目標値内	目標値内	● 現行の血清リン，カルシウム治療を続行，活性型ビタミン D 製剤及びシナカルセト塩酸塩による PTH 値適正化を図る ● PTH 目標値内の場合 ➢ 現行治療の続行 ● PTH 高値の場合 ➢ 活性型ビタミン D 製剤の増量／追加 高カルシウム，高リンとなった場合：炭酸カルシウムの減量／中止，ビキサロマー／セベラマー塩酸塩・炭酸ランタン水和物を増量／追加 ➢ シナカルセト塩酸塩の増量／追加 低カルシウムとなった場合：炭酸カルシウム又は活性型ビタミン D 製剤の増量／追加，血清カルシウム濃度の調整

本剤は，セベラマー塩酸塩で問題とされている胃腸障害を起こしにくく，セベラマー塩酸塩のような代謝性アシドーシスを引き起こすリスクがないなど，セベラマー塩酸塩に対する安全性面でのベネフィットを有する。したがって，本剤はセベラマー塩酸塩よりも安全に血清リン濃度をコントロールすることが可能と考えられる。また，胃腸障害発現などの安全性上の問題からセベラマー塩酸塩を必要量まで増量できない，あるいは服薬が困難な患者に対しても，新たな治療の選択肢を与えることができると考えられる。更に，セベラマー塩酸塩単独で血清リン濃度をコン

トロールしている症例の割合は少ないことが報告されており，複数の薬剤が併用されることが多い[12]。リン吸着薬のこのような使用実態に鑑みると，本剤も一部の患者では炭酸カルシウム等の他のリン吸着薬と併用して血清リン濃度のコントロールを行うことが想定される。本剤では，少数例での検討ではあるが炭酸カルシウムと併用投与した時の安全性と有効性を確認していることから，本剤単独で血清リン濃度のコントロールが不十分な場合，炭酸カルシウムとの併用も一つの治療の選択肢になりうると考えられる。

1.5.6　効能・効果（案），用法・用量（案）

本剤の特徴及びベネフィットとリスクを勘案し，国内における本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

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，ビキサロマーとして 1 回 500 mg を開始用量とし，1 日 3 回食直前に経口投与する。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 7,500 mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）　投与量は血清リン濃度が 3.5～6.0 mg/dL 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
6.0 mg/dL を超える	1 回 250～500 mg（1～2 カプセル）増量する
3.5～6.0 mg/dL	投与量を維持する
3.5 mg/dL 未満	1 回 250～500 mg（1～2 カプセル）減量する

（2）　本剤投与開始時又は用量変更時には，1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うこと。
（3）　増量を行う場合は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

1.5.7　参考文献

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients:a national study. Am J Kidney Dis. 1998;31:607-17.

2. Bro S, Olgaard K. Effect of excess PTH on nonclassical target organs. Am J Kidney Dis. 1997;30:606-20.

3. 日本透析医学会．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．透析会誌．2006;39:1435-55.

4. 兵藤透，平良隆保，山本スミ子，若井陽希，竹村徹，土田繭美　他．塩酸セベラマーの投与経験（1）；副作用としての便秘の克服．泌尿器外科．2005;18(3):239-47.

5. Guerin AP, Lndon GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1014-21.

6. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med. 2000;342:1478-83.

7. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. Kidney Int. 2005;68:2809-13.

8. Behets GJ, Verberckmoes SC, Oste L, Bervoets AR, Salomé M, Cox AG et al. Localization of lanthanum in bone of chronic renal failure rats after oral dosing with lanthanum carbonate. Kidney Int. 2005;67(5):1830-6.

9. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2004;44(4):661-71.

10. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42 Suppl 3:S1-S201.

11. Brezina B, Qunibi WY, Nolan CR. Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: Mechanisms and clinical implications. Kidney Int. 2004;66 suppl 90:S39-S45.

12. 図説　わが国の慢性透析療法の現況　2009 年 12 月 31 日現在．
http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ビキサロマーは20[redacted]年[redacted]月末現在，国内外でいずれの効能・効果においても未承認である。

なお，米国においては，米国ILYPSA社（現Amgen子会社）が20[redacted]年[redacted]月より「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症」の治療薬として開発を進めていたが，米国Amgen社が2009年1月に商業上の理由でビキサロマーの臨床開発を中断することを決定し，現在も中断中である。

1.7　同種同効品一覧表

申請する薬剤の一覧を表 1.7-1 に示す。また，現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1.7-2，表 1.7-3 及び表 1.7-4 に示す。

表 1.7-1　申請する薬剤（その 1）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ビキサロマー（Bixalomer）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>キックリン®カプセル 250 mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>アステラス製薬株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日
（販売開始日）</td><td></td></tr>
<tr><td>再審査年月日
再評価年月日</td><td></td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td></td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>カプセル：250 mg</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人には，ビキサロマーとして 1 回 500 mg を開始用量とし，1 日 3 回食直前に経口投与する。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 7,500 mg とする。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>(1) 投与量は血清リン濃度が3.5～6.0 mg/dLとなるよう，以下の基準を目安に適宜増減する。
<table>
<tr><td>血清リン濃度</td><td>投与量増減方法</td></tr>
<tr><td>6.0 mg/dLを超える</td><td>1回250～500 mg（1～2カプセル）増量する</td></tr>
<tr><td>3.5～6.0 mg/dL</td><td>投与量を維持する</td></tr>
<tr><td>3.5 mg/dL未満</td><td>1回250～500 mg（1～2カプセル）減量する</td></tr>
</table>
(2) 本剤投与開始時又は用量変更時には，1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うこと。
(3) 増量を行う場合は1週間以上の間隔をあけて行うこと。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>禁忌（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 腸閉塞の患者［非吸収性ポリマーのため，腸管穿孔を起こすおそれがある。］</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 便秘のある患者［症状が悪化した場合，腸閉塞，腸管穿孔を起こすおそれがある。］
(2) 腸管狭窄のある患者［非吸収性ポリマーのため，腸閉塞，腸管穿孔を起こすおそれがある。］
(3) 腸管憩室のある患者［憩室部位に腸管穿孔を起こすおそれがある。］
(4) 腹部手術歴のある患者［腸管の癒着等が生じ，腸閉塞を起こすおそれがある。］
(5) 痔疾患のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］
(6) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者［症状を悪化又は再発させるおそれがある。］
(7) 重度の消化管運動障害を有する患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意
(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。
1) 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) 本剤投与後に便秘の悪化，腹部膨満感等がみられた場合には，必要に応じて本剤の減量・中止等の適切な処置を行うこと。特に，高度の便秘，持続する腹痛，嘔吐等の異常があらわれた場合には，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。
3) 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。</td></tr>
</table>

表 1.7-1　申請する薬剤（その 2）

使用上の注意

(2) 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。

(3) 本剤は，定期的に血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を測定しながら投与すること。血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるいは悪化がみられた場合には，活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し，カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には，カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また，二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤，カルシウム受容体作動薬の投与あるいは他の適切な治療法を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

本剤はリン酸結合性ポリマーであるため，同時に服用した場合，**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
エナラプリル アトルバスタチン バルサルタン	本剤とこれらの薬剤を併用した場合の血中濃度は，エナラプリルでは約 80%に，アトルバスタチンでは約 70～80%に，バルサルタンでは約 30～40%にそれぞれ低下した。これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	本剤はリン酸結合性ポリマーであり，同時に服用した場合，これらの薬剤の吸収を遅延あるいは減少させる。
カンデサルタン シレキセチル テルミサルタン オルメサルタン メドキソミル イルベサルタン	*In vitro* 試験で，本剤とこれらの薬剤の吸着が認められており，これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	
シプロフロキサシン	他のリン酸結合性ポリマーで，同時に服用した場合，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。シプロフロキサシンの作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこの薬剤の作用を観察すること。	
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン 等	他のリン酸結合性ポリマー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。	機序不明

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験では 502 例中 140 例（27.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，便秘・便秘増悪（15.9%），硬便（2.6%），腹部不快感（1.8%），腹部膨満（1.0%）であった。（承認時：○年○月）

(1) 重大な副作用

1) **虚血性腸炎**（1%未満）：虚血性腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。
2) **消化管出血，消化管潰瘍**（各 1%未満）：吐血，下血及び食道，胃，十二指腸，結腸，直腸等の潰瘍があらわれることがあるので，観察を十分に行い，これらの病態が疑われる場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3) **便秘・便秘増悪**（15%以上）：便秘・便秘増悪が高頻度で認められている。これらの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，高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

1) **腸管穿孔，腸閉塞**：類薬で腸管穿孔，腸閉塞の発現が報告されているので，本剤においても十分に観察を行うこと。これら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，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) **憩室炎**：類薬で憩室炎の発現が報告されているので，本剤においても十分に観察を行うこと。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。
3) **肝機能障害**：類薬で AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP の著しい上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されているので，本剤においても十分に観察を行い，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。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
消化器	硬便，腹部不快感，腹部膨満	下痢，嘔吐，悪心，腹痛，胃炎，痔核
皮膚		そう痒症
血液		血中副甲状腺ホルモン増加
精神神経系		下肢静止不能症候群
その他		口渇，回転性めまい

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，消化器症状等の副作用の発現に注意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

表 1.7-1　申請する薬剤（その 3）

添付文書の作成年月日	
備　　考	－

表 1.7-2　同種同効品一覧表①（その 1）

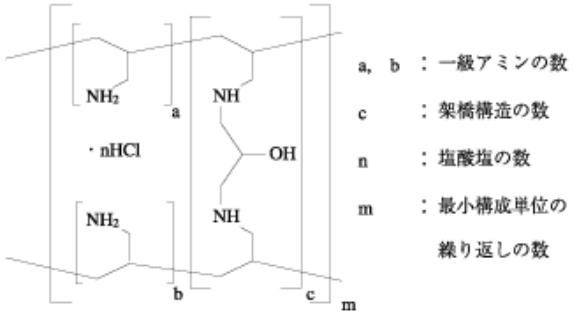
一般的名称	セベラマー塩酸塩（Sevelamer Hydrochloride）
販売名	レナジェル®錠 250 mg／フォスブロック®錠 250 mg
会社名	中外製薬株式会社／協和発酵キリン株式会社
承認年月日 （販売開始日）	2003 年 1 月 31 日 （2003 年 6 月）
再審査年月日 再評価年月日	－
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	錠：250 mg
効能・効果	下記患者における高リン血症の改善 透析中の慢性腎不全患者
用法・用量	通常，成人には，セベラマー塩酸塩として 1 回 1～2 g を 1 日 3 回食直前に経口投与する。 なお，年齢，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 9 g とする。
用法・用量に関連する使用上の注意	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8.0 mg/dL未満の場合は1回1 gから，8.0 mg/dL以上の場合は1回2 g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。 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3 g未満の場合は1回1 gから，1日3 g以上の場合は1回2 g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。 投与量の増減方法： 投与量は血清リン濃度が6.0 mg/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 6.0 mg/dL以上 ／ 1回0.25～0.5 g（1～2錠）増量する 4.0～6.0 mg/dL ／ 投与量を維持する 4.0 mg/dL未満 ／ 1回0.25～0.5 g（1～2錠）減量する
禁忌	**禁忌（次の患者には投与しないこと）** 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 腸閉塞の患者［本剤が腸管内で膨潤し，腸管穿孔を起こすおそれがある。］
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (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) 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。］ (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。］ (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。］ (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。］ (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。］ (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。］

表 1.7-2　同種同効品一覧表①（その 2）

使用上の注意

2. 重要な基本的注意

(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。
  1) 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) 本剤投与後に便秘の悪化，腹部膨満感等がみられた場合には，必要に応じて本剤の減量・中止等の適切な処置を行うこと。特に，高度の便秘，持続する腹痛，嘔吐等の異常があらわれた場合には，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。
  3) 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) 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。

(3) 胃又は腸切除術の既往，あるいは嚥下障害を有する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，これらの患者に使用する場合は注意すること。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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ので，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。

3. 相互作用

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
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。
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。

4. 副作用

申請時までの国内臨床試験において報告された症例343例中，229例（66.8%），444件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪131件（38.2%），腹痛58件（16.9%），腹部膨満50件（14.6%），嘔気26件（7.6%），消化不良23件（6.7%），下痢・軟便17件（5.0%），嘔吐15件（4.4%），Al-P上昇10件（2.9%）等であった。

また，海外長期投与試験において報告された症例192例では49例（25.5%），111件の副作用が認められた。その主なものは嘔気15件（7.8%），消化不良12件（6.3%），腹痛・上腹部痛9件（4.7%），下痢・軟便8件（4.2%），嘔吐8件（4.2%），鼓腸6件（3.1%），便秘4件（2.1%），低カルシウム血症4件（2.1%）等であった。

(1) **重大な副作用**
  1) **腸管穿孔，腸閉塞**（頻度不明）：腸管穿孔，腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。これら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，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) **憩室炎，虚血性腸炎**（頻度不明）：憩室炎，虚血性腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，これら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。

表 1.7-2　同種同効品一覧表①（その 3）

使用上の注意

3) **消化管出血，消化管潰瘍**（頻度不明）：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ので，観察を十分に行い，これらの病態が疑われる場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **肝機能障害**（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），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。

5) **便秘・便秘増悪**（38.2%），**腹痛**（16.9%），**腹部膨満**（14.6%）：便秘・便秘増悪，腹痛，腹部膨満が高頻度で認められている。これらの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，高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 国内

	5～10%未満	1～5%未満	1%未満
消化器	消化不良，嘔気，下痢・軟便	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（GPT），LDH，総胆汁酸の上昇）	
代謝		ビタミンK上昇，ビタミンK減少，ビタミンA上昇，血中亜鉛減少，血中重炭酸塩減少，血中銅減少，Al-Pの上昇	低比重リポ蛋白減少，血液pH低下，トリグリセリド上昇，PO_2上昇，鉄代謝障害
血液		貧血	
皮		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

2) 海外（長期投与試験）

海外長期投与試験において報告された副作用のうち，国内臨床試験で認められなかった主な副作用は低カルシウム血症（2.1%），水分過負荷（1.0%）であった。

5. 高齢者への投与

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，一般に高齢者では生理機能が低下しているので，消化器症状等の副作用に注意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) **服用時**：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。

(2) **薬剤交付時**：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報告されている。］

表 1.7-2　同種同効品一覧表①（その 4）

使用上の注意	**9. その他の注意** ラットの 24 ヵ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 3.0 g/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 ヵ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。
添付文書の作成年月日	2009 年 6 月改訂（第 8 版　薬事法改正に伴う改訂）
備　　考	参照薬：第 II 相用量設定試験［CL-0002］，対照薬：第 III 相比較試験［CL-0003］

表 1.7-3　同種同効品一覧表②（その 1）

一般的名称	炭酸ランタン水和物（Lanthanum Carbonate Hydrate）
販売名	ホスレノール®チュアブル錠 250 mg ホスレノール®チュアブル錠 500 mg
会社名	バイエル薬品株式会社
承認年月日 （販売開始日）	2008 年 10 月 16 日 （2009 年 3 月）
再審査年月日 再評価年月日	－
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	錠：250 mg, 500 mg
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，成人にはランタンとして1日750 mgを開始用量とし，1日3回に分割して食直後に経口投与する。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は1日2,250 mgとする。
用法･用量に関連する使用上の注意	**用法・用量に関連する使用上の注意** (1) 本剤投与開始時又は用量変更時には，1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。 (2) 増量を行う場合は増量幅をランタンとして 1 日あたりの用量で 750 mg までとし，1 週間以上の間隔をあけて行うこと。 (3) 本剤は噛み砕かずに服用すると溶けにくく，腸管穿孔，イレウスを起こした例の中には噛み砕いていない例もあるので，口中で十分に噛み砕き，唾液又は少量の水で飲み込むよう指導すること。なお，噛み砕くことが困難な患者（高齢者等）には，本剤を粉砕して投与することが望ましい。［「重大な副作用」，「適用上の注意」の項参照］
禁忌	**禁忌**（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 重度の肝機能障害のある患者［重度の肝機能障害を有する患者における使用経験がない。本剤は主に胆汁中に排泄されるため, 胆汁排泄が著しく低下しているおそれのある重度の肝機能障害患者では，注意深く観察すること。］ (2) 活動性消化性潰瘍，潰瘍性大腸炎，クローン病，腸管狭窄のある患者［本剤の主な副作用は消化器症状のため，これらの疾患に影響を及ぼすおそれがある。］ (3) 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。］ (4) 腹膜炎又は腹部外科手術の既往歴のある患者［イレウスを起こした例が報告されている。］ (5) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者［症状が悪化又は再発した例が報告されている。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので，食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。 (2) 本剤の投与にあたっては，定期的に血清リン，カルシウム及びPTH濃度を測定しながら慎重に投与すること。血清リン及びカルシウム濃度の管理目標値は学会のガイドライン※等，最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進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あるいは他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

表 1.7-3　同種同効品一覧表②（その 2）

使用上の注意

(3) 2週間で効果が認められない場合には，他の適切な治療法に切り替えること。
※透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療のガイドライン，2006

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン，ドキシサイクリン等 ニューキノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物，塩酸シプロフロキサシン等	左記薬剤の吸収が低下し，効果が減弱されるおそれがあるので，本剤服用後2時間以上あけて投与すること。	ランタンと難溶性の複合体を形成し，左記薬剤の腸管からの吸収を妨げることが考えられる。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシンナトリウム水和物等	左記薬剤の吸収が低下するおそれがあるので，併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	

4. 副作用
国内で実施された臨床試験において，305例中82例（26.9%）に副作用が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は，嘔吐38例（12.5%），悪心31例（10.2%），胃不快感9例（3.0%），便秘7 例（2.3%）であった。（承認時，短期併合データ）

(1) 重大な副作用
1）**腸管穿孔，イレウス**（頻度不明）：腸管穿孔，イレウスがあらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。これらの病態を疑わせる持続する腹痛，嘔吐等の異常が認められた場合には，投与を中止し，腹部の診察やCT，腹部X線，超音波等を実施し，適切な処置を行うこと。また，これらの中には画像検査等により本剤が噛み砕かれていない状態で腸管内に認められた例も報告されている。
2）**消化管出血，消化管潰瘍**（頻度不明）：吐血，下血及び胃，十二指腸，結腸等の潰瘍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，腹部の診察や内視鏡，腹部X線，CT等を実施し，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	嘔吐，悪心	胃不快感，腹痛，便秘，下痢，逆流性食道炎，腹部膨満感，食欲不振，消化不良	腹部不快感，放屁増加，胃潰瘍，胃炎	
過敏症			発疹,そう痒	
肝臓			AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	
血液		貧血	好酸球増多	
内分泌		副甲状腺機能亢進症		
その他		Al-P上昇	胸痛，背部痛，倦怠感，めまい，高カルシウム血症，低リン血症	低カルシウム血症

表 1.7-3　同種同効品一覧表②（その 3）

使用上の注意	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，投与しないことが望ましい。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ (2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒトにおいてランタンの乳汁への移行が報告されている。］ **7. 小児等への投与** 小児等には投与しないことが望ましい。［小児等に対する安全性は確立していない。］ **8. 適用上の注意** (1) **服用時**：本剤は口中で十分に噛み砕いて服用させること。［十分に噛み砕かずに服用し，本剤を誤嚥した症例が報告されている。腸管穿孔，イレウスを起こした例の中には噛み砕いていない例もある。］ (2) **薬剤交付時**：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **9. その他の注意** (1) 本剤服用患者の腹部X線撮影時には，ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。 (2) 動物における薬物動態試験において，本剤の反復経口投与により，他の組織に比べて特に骨，消化管及び肝臓でランタン濃度が高く推移し，消失も遅延していた。
添付文書の作成年月日	2011 年 4 月改訂（第 7 版）
備考	－

表 1.7-4　同種同効品一覧表③（その 1）

一般的名称	沈降炭酸カルシウム（Precipitated Calcium Carbonate）
販売名	カルタン®錠 250 カルタン®錠 500 カルタン®細粒 83%
会社名	マイラン製薬株式会社
承認年月日 （販売開始日）	カルタン®錠 500：1999 年 6 月 16 日（1999 年 8 月）， カルタン®錠 250，カルタン®細粒 83%：2002 年 9 月 26 日（2002 年 12 月）
再審査年月日 再評価年月日	2003 年 6 月 15 日（再審査期間終了） 2005 年 6 月 27 日（再審査結果公表）
規制区分	なし
化学構造式	
剤型・含量	錠 250：250 mg　錠 500：500 mg　細粒 83%：833 mg
効能・効果	下記患者における高リン血症の改善 保存期及び透析中の慢性腎不全患者
用法・用量	通常，成人には，沈降炭酸カルシウムとして 1 日 3.0 g を 3 回に分割して，食直後，経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。
禁忌	**禁忌（次の患者には投与しないこと）** 1. 甲状腺機能低下症の患者〔カルシウムの利用が亢進し，症状を増悪するおそれがある。〕 2. 炭酸カルシウムに対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) 心機能障害，肺機能障害のある患者〔血中カルシウム濃度の上昇により，心・肺機能を更に抑制し，症状を増悪させることがある。〕 (3) 便秘のある患者〔カルシウム及びリンの排泄が阻害され血中リン，カルシウム濃度が上昇するおそれがある。〕 (4) 高カルシウム血症（血中カルシウム濃度として 11 mg/dL 以上）の患者〔血中カルシウム濃度がさらに上昇し，副作用があらわれやすくなる。〕（「4. 副作用の代謝異常」の項参照） (5) 無酸症の患者〔本剤中の沈降炭酸カルシウムの溶解性が低下し，リンとの結合能が低下するため，効果が期待できない場合がある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので，食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。 (2) 本剤の投与にあたっては，定期的に血中リン及びカルシウム濃度を測定しながら慎重に投与すること。〔血中カルシウム濃度の上昇を来すことがある。〕 また，本剤の投与が長期にわたる場合には，患者の状態を観察しながら必要に応じ，血中マグネシウム濃度を測定すること。〔血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがある。〕 (3) 2 週間で効果が認められない場合には，本剤の投与を中止し，リン摂取の制限等，他の適切な治療法に切り替えること。

表 1.7-4　同種同効品一覧表③（その 2）

使用上の注意

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 ニューキノロン系抗菌剤 　ノルフロキサシン等	本剤のキレート作用により，相互に吸収が低下し，効果が減弱することがある。併用する場合には本剤服用後 2 時間以上間隔をあけるなど注意すること。	これらの薬剤は，カルシウムと難溶性の塩を生成し，抗生物質の腸管吸収を妨げる。
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム ポリスチレンスルホン酸カルシウム キニジン硫酸塩水和物等	本剤の結合作用又は消化管内・体液の pH 上昇により，併用薬剤の吸収・排泄に影響を与えることがあるので，慎重に投与すること。	本剤は，無機質の微細な粉末を錠剤，細粒としたもので，種々の物質と結合する性質があり，また，二価の金属イオンとしてのキレート作用もある。同時に服用した他の併用薬剤の吸収を阻害することがある。さらに，本剤は，アルカリ性であるため，消化管内の pH を上昇させ，あるいは体内に吸収後に体液の pH を上昇させることが考えられる。
大量の牛乳	milk-alkali syndrome（高カルシウム血症，高窒素血症，アルカローシス等）があらわれることがある。観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	
活性型ビタミン D 剤 　アルファカルシドール，カルシトリオール等	高カルシウム血症があらわれやすくなるので，異常が認められた場合には，これらの薬剤又は本剤を減量あるいは投与を中止すること。	活性型ビタミン D 製剤はカルシウムの吸収を促進する。

表 1.7-4　同種同効品一覧表③（その 3）

<table>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

4. 副作用

承認時における安全性評価対象症例205例中，臨床検査値異常を含む副作用は7例（3.4%）9件に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象症例3,453例中，臨床検査値異常を含む副作用は118例（3.4%）132件に認められた。

<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>5%以上又は
頻度不明</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>代謝異常注)</td><td>アルカローシス等の電解質失調</td><td>高カルシウム血症（血中カルシウム濃度として11 mg/dL以上）</td><td></td></tr>
<tr><td>長期・大量投与</td><td>腎結石，尿路結石</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，下痢</td><td></td><td>悪心，胃酸の反動性分泌等</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>そう痒感</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>Al-P，γ-GTP，LDH，トリグリセライドの上昇</td><td>AST（GOT）の上昇</td></tr>
</table>

注）観察を十分に行い，異常が認められた場合には，カルシウム濃度の低い透析液への変更あるいは本剤の減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 適用上の注意

薬剤交付時　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報告されている。〕

</td></tr>
<tr><td>添付文書の作成年月日</td><td>2011 年 4 月改訂（第 8 版）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>－</td></tr>
</table>

目次

1.8　添付文書（案）..... 2
1.8.1　添付文書（案）..... 2
1.8.2　効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠 6
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 12

1.8　　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示す。

規制区分：

日本標準商品分類番号

高リン血症治療剤（リン酸結合性ポリマー）

キックリン® カプセル 250mg

ビキサロマーカプセル

Kiklin® Capsules 250mg

	カプセル 250mg
承認番号	
薬価収載	年　月
販売開始	年　月
国際誕生	年　月

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示(製造後 3 年)

【禁　忌(次の患者には投与しないこと)】
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 腸閉塞の患者[非吸収性ポリマーのため、腸管穿孔を起こすおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

有効成分（1カプセル中）	添加物
ビキサロマー　250mg	軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、カラギーナン、ソルビタン脂肪酸エステル

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
硬カプセル剤	淡黄色			128
		号数	重量	
		1 号	約 325 mg	

【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、ビキサロマーとして1回500mgを開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日7,500mgとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 投与量は血清リン濃度が 3.5 ～ 6.0 mg/dL 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
6.0 mg/dL を超える	1 回 250 ～ 500 mg（1 ～ 2 カプセル）増量する
3.5 ～ 6.0 mg/dL	投与量を維持する
3.5 mg/dL 未満	1 回 250 ～ 500 mg（1 ～ 2 カプセル）減量する

(2) 本剤投与開始時又は用量変更時には、1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うこと。
(3) 増量を行う場合は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 便秘のある患者[症状が悪化した場合、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。]
(2) 腸管狭窄のある患者[非吸収性ポリマーのため、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。]
(3) 腸管憩室のある患者[憩室部位に腸管穿孔を起こすおそれがある。]
(4) 腹部手術歴のある患者[腸管の癒着等が生じ、腸閉塞を起こすおそれがある。]
(5) 痔疾患のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
(6) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者[症状を悪化又は再発させるおそれがある。]
(7) 重度の消化管運動障害を有する患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(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。
　1) 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) 本剤投与後に便秘の悪化、腹部膨満感等がみられた場合には、必要に応じて本剤の減量・中止等の適切な処置を行うこと。特に、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常があらわれた場合には、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。
　3) 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) 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。
(3) 本剤は、定期的に血清リン、血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を測定しながら投与すること。血清リン、血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるいは悪化がみられた場合には、活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し、カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には、カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また、二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には、活性型ビタミン D 製剤、カルシウム製剤、カルシウム受容体作動薬の投与あるいは他の適切な治療法を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

本剤はリン酸結合性ポリマーであるため、同時に服用した場合、**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
エナラプリル アトルバスタチン バルサルタン	本剤とこれらの薬剤を併用した場合の血中濃度は、エナラプリルでは約 80% に、アトルバスタチンでは約 70 ～ 80% に、バルサルタンでは約 30 ～ 40% にそれぞれ低下した。これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので、併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	本剤はリン酸結合性ポリマーであり、同時に服用した場合、これらの薬剤の吸収を遅延あるいは減少させる。
カンデサルタン シレキセチル テルミサルタン オルメサルタン メドキソミル イルベサルタン	*In vitro* 試験で、本剤とこれらの薬剤の吸着が認められており、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので、併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	
シプロフロキサシン	他のリン酸結合性ポリマーで、同時に服用した場合、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。シプロフロキサシンの作用を減弱させるおそれがあるので、併用する場合にはこの薬剤の作用を観察すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン等	他のリン酸結合性ポリマー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。	機序不明

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験では502例中140例（27.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、便秘・便秘増悪（15.9%）、硬便（2.6%）、腹部不快感（1.8%）、腹部膨満（1.0%）であった。（承認時：○年○月）

(1) 重大な副作用

1) **虚血性腸炎**（1%未満）：虚血性腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

2) **消化管出血、消化管潰瘍**（各1%未満）：吐血、下血及び食道、胃、十二指腸、結腸、直腸等の潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの病態が疑われる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **便秘・便秘増悪**（15%以上）：便秘・便秘増悪が高頻度で認められている。これらの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、高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

1) **腸管穿孔、腸閉塞**：類薬で腸管穿孔、腸閉塞の発現が報告されているので、本剤においても十分に観察を行うこと。これら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、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) **憩室炎**：類薬で憩室炎の発現が報告されているので、本剤においても十分に観察を行うこと。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。

3) **肝機能障害**：類薬でAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されているので、本剤においても十分に観察を行い、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。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
消化器	硬便、腹部不快感、腹部膨満	下痢、嘔吐、悪心、腹痛、胃炎、痔核
皮膚		そう痒症
血液		血中副甲状腺ホルモン増加
精神神経系		下肢静止不能症候群
その他		口渇、回転性めまい

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、消化器症状等の副作用の発現に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

【薬 物 動 態】

1. 吸収・排泄（外国人データ）

健康成人10例に^{14}C-ビキサロマー2.5 gを単回経口投与した結果、投与後168時間までに投与放射能の93.2%が糞中に検出された。投与放射能の0.00326%が尿中に検出されたものの血液中に放射能は検出されなかった。この結果より、ビキサロマーは非吸収性であると推察された[1)]。

2. 薬物相互作用試験

(1) 健康成人を対象として、本剤2.5 gを併用したときのエナラプリル、アトルバスタチン及びバルサルタンの薬物動態への影響を検討した。その結果、エナラプリルのC_{max}及びAUCはいずれも約80%に低下し、アトルバスタチンのC_{max}及びAUCは約70～80%に低下した[2) 3)]。また、バルサルタンのC_{max}及びAUCは約30～40%に低下した[4)]。

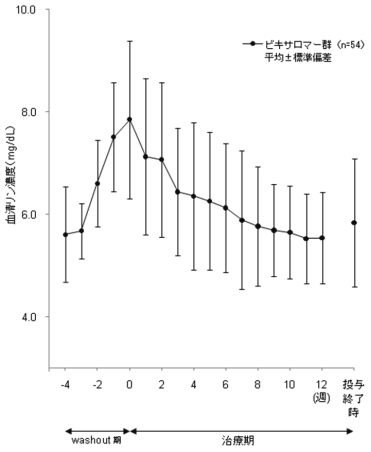
(2) 健康成人を対象として、本剤2.5 gを併用したときのワルファリン、ジゴキシン及びシナカルセトの薬物動態への影響を検討した。その結果、ワルファリン、ジゴキシン、シナカルセトの血漿中濃度に対して本剤の影響は認められなかった[5) 6) 7)]。（外国人データ）

【臨 床 成 績】

1. 血液透析患者

(1) 比較試験

高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者104例（本剤54例、セベラマー塩酸塩50例）を対象として本剤1日1.5 gから投与を開始し、1日7.5 gまでの範囲で適宜増減し、12週間投与した。投与開始時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、7.85 ± 1.539 mg/dLであった。投与開始時の血清リン濃度を共変量とした主解析では、投与終了時の血清リン濃度（調整済み平均±標準誤差）は、5.87 ± 0.154 mg/dLと低下が認められた。また、血清補正カルシウム濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）8.66 ± 0.661 mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）8.89 ± 0.641 mg/dLと大きな変化は認められなかった[8)]。



(2) 長期投与試験

高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者243例を対象として本剤1日1.5 gから投与を開始し、1日7.5 gまでの範囲で適宜増減を行い、48週間投与した。この結果、血清リン濃度の低下が維持された。血清リン濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）7.71 ± 1.275 mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）5.77 ± 1.377 mg/dLであった[9)]。

2. 腹膜透析患者

高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者 34 例を対象として本剤 1 日 1.5 g から投与を開始し、1 日 7.5 g までの範囲で適宜増減し、12 週間投与した。この結果、血清リン濃度が投与開始時(平均値±標準偏差) 7.77 ± 1.199 mg/dL から治療期終了時(平均値±標準偏差) 6.40 ± 1.098 mg/dL へと低下した[10]。

【薬 効 薬 理】

1. 薬理作用

(1) 血漿リン濃度及び Ca × P 積低下作用

高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌投与により、血漿リン濃度(AUC 値)及び Ca × P 積(AUC 値)を有意に低下させた[11]。また、アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌投与により、血漿リン濃度(AUC 値)及び Ca × P 積(AUC 値)を有意に低下させた[12]。

(2) 血管石灰化抑制作用

ビタミン D 負荷アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは 2% の混餌投与により、大動脈中カルシウム量を有意に低下させた[13]。

(3) 二次性副甲状腺機能亢進症改善作用

高リン食摂餌 5/6 腎臓摘出慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌投与により、血漿 PTH 濃度(AUC 値)及び副甲状腺重量比を有意に低下させた[11]。また、アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌投与により、血漿 PTH 濃度(AUC 値)及び副甲状腺重量比を有意に低下させた[12]。

(4) 腎性骨異栄養症進展抑制作用

アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌投与により、大腿骨の空隙面積率及び線維化面積率を低下させた。類骨面積率に対しては、ビキサロマー投与による有意な変化は認められなかった[14]。

(5) 血液 pH、重炭酸イオン濃度に対する作用

アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは 3% の混餌投与により、血液 pH 及び血液重炭酸イオン濃度の低下を改善した[15]。

2. 作用機序

ビキサロマーはアミン機能性リン酸結合性ポリマーであり、消化管内でリン酸と結合して糞中への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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビキサロマー (Bixalomer)

本　質：〔日本名〕ビキサロマーは、*N,N,N',N'*- テトラキス(3-アミノプロピル)ブタン -1,4- ジアミンと 2-(クロロメチル)オキシランが 1:2.1-2.4 の比で反応して得られた架橋重合体である。

〔英名〕Bixalomer is a cross-linked polymer which is obtained by a reaction between *N,N,N',N'*-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine and 2-(chloromethyl) oxirane with a ratio of 1:2.1-2.4.

性　状：白色～帯黄白色の粉末である。
水及びエタノール(99.5)にほとんど溶けない。
吸湿性である。

【包　　装】

100 カプセル(10 カプセル× 10)
500 カプセル(10 カプセル× 50)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 社内報告書(海外健康成人・マスバランス試験[CL-0011])
2) 社内報告書(健康成人・エナラプリルとの薬物相互作用試験[CL-0008])
3) 社内報告書(健康成人・アトルバスタチンとの薬物相互作用試験[CL-0010])
4) 社内報告書(健康成人・バルサルタンとの薬物相互作用試験[CL-0009])
5) 社内報告書(海外健康成人・ワルファリンとの薬物相互作用試験[20070751])
6) 社内報告書(海外健康成人・ジゴキシンとの薬物相互作用試験[20070750])
7) 社内報告書(海外健康成人・シナカルセトとの薬物相互作用試験[20070754])
8) 社内報告書(血液透析患者・第 III 相比較試験[CL-0003])
9) 社内報告書(血液透析患者・長期投与試験[CL-0004])
10) 社内報告書(腹膜透析患者・腹膜透析患者対象一般臨床試験[CL-0005])
11) 社内報告書(*in vivo* 薬理試験)
12) 社内報告書(*in vivo* 薬理試験)
13) 社内報告書(*in vivo* 薬理試験)
14) 社内報告書(*in vivo* 薬理試験)
15) 社内報告書(*in vivo* 薬理試験)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　営業本部 DI センター
〒 103-8411　東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号
0120-189-371

1.8.2　効能・効果，用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果及び用法・用量（案）

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，ビキサロマーとして 1 回 500 mg を開始用量とし，1 日 3 回食直前に経口投与する。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 7,500 mg とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 投与量は血清リン濃度が 3.5～6.0 mg/dL 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
6.0 mg/dL を超える	1 回 250～500 mg（1～2 カプセル）増量する
3.5～6.0 mg/dL	投与量を維持する
3.5 mg/dL 未満	1 回 250～500 mg（1～2 カプセル）減量する

(2) 本剤投与開始時又は用量変更時には，1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うこと。
(3) 増量を行う場合は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

1.8.2.2　効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

効能・効果について

透析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有効性及び安全性は，国内で実施した血液透析患者を対象とした第 III 相比較試験［CL-0003］，血液透析患者を対象とした長期投与試験［CL-0004］，腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験［CL-0005］の成績に基づいて評価した。

(1) 血液透析患者を対象とした第 III 相比較試験［CL-0003］

高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象として，本剤群は 1.5 g/日から投与を開始し，セベラマー塩酸塩群は血清リン濃度に応じて 3.0 g/日又は 6.0 g/日から投与を開始した。その後，血清リン濃度に応じて用量調整を行い 12 週間投与した。本剤群の最高用量は 7.5 g/日，セベラマー塩酸塩群の最高用量は 9.0 g/日とした。

有効性主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度について，投与群を因子，0 週時の血清リン濃度の値を共変量とした共分散分析を行い，本剤のセベラマー塩酸塩に対する非劣性を検討

した。PPS での本剤群とセベラマー塩酸塩群の調整済み平均は，それぞれ 5.87 mg/dL，5.55 mg/dL であり，その差は 0.31 mg/dL であった。また，調整済み平均の差の 95%信頼区間は，［–0.13，0.76］であることから，本剤のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。また，投与終了時の血清リン濃度目標値（3.5～6.0 mg/dL）達成率は本剤群で 72.2%，セベラマー塩酸塩群で 68.0%であった。なお，血清補正カルシウム濃度では，両群とも治験薬投与期間中に大きな変化はみられなかった。

有害事象及び胃腸障害に関連する有害事象は，本剤群に比べセベラマー塩酸塩群で治験薬投与開始後早期に多く認められ，投与終了時の有害事象及び胃腸障害に関連する有害事象の発現率は，いずれも本剤群の方が低かった。また，セベラマー塩酸塩で懸念されている代謝性アシドーシスのリスクを評価するために，血液 pH，重炭酸イオン濃度を検討した結果，本剤ではこれらを悪化させないことが示された。さらに，金属イオンの吸着及び脂溶性ビタミンや葉酸，総胆汁酸の吸収阻害等について検討したところ，これらに対する影響はほとんど認められなかった。

以上の結果から，本剤は有効性ではセベラマー塩酸塩と同程度の血清リン濃度低下効果を示し，且つ安全性ではセベラマー塩酸塩で問題とされている胃腸障害等の副作用の発現率がセベラマー塩酸塩よりも低く，代謝性アシドーシスのリスクもないことが確認された。したがって，本剤の高リン血症治療薬としての有用性が示された。

(2) 血液透析患者を対象とした長期投与試験［CL-0004］

高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象として，本剤を 1.5 g/日から投与を開始し，その後，血清リン濃度に応じて用量調整を行い，48 週間投与した。本剤の最高用量は 7.5 g/日とした。

本剤を長期（48 週）投与したとき，血清リン濃度低下効果は 48 週まで減弱することなく持続し，血清リン濃度をおおむね目標値（3.5～6.0 mg/dL）の範囲に維持することが確認された。また，長期投与においても，血清補正カルシウム濃度への影響は認められなかった。このことから，本剤は，血清補正カルシウム濃度に影響を与えることなく，長期にわたり血清リン濃度のコントロールが可能であることが示された。

有害事象及び胃腸障害に関連する有害事象の多くは，治験薬投与初期に発現し，長期投与により発現率が増加する傾向はみられなかった。金属イオンの吸着及び脂溶性ビタミンや葉酸，総胆汁酸の吸収阻害等について検討したところ，本剤のこれらに対する大きな影響は認められなかった。更に，血液 pH 及び重炭酸イオン濃度を検討したところ，本剤は長期投与においてもこれらを悪化させないことが示され，類薬のセベラマー塩酸塩で懸念されている代謝性アシドーシスのリスクはないことが確認された。したがって，長期投与においても，本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた。

以上の結果から，本剤は高リン血症治療薬として長期にわたる継続的な治療が可能であり，臨床的有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

(3) 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験［CL-0005］

高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者を対象として，本剤を 1.5 g/日から投与を開始し，その後，血清リン濃度に応じて用量調整を行い，12 週間投与した。また，継続投与の基準を満たす被験者については，最長 24 週まで継続投与した。本剤の最高用量は 7.5 g/日とした。

本剤を 12 週間投与（12 週未満の中止症例を含む）したところ，血清リン濃度（平均値）は 6.40 mg/dL と 0 週（治療期開始日）時の 7.77 mg/dL から 1.37 mg/dL 低下した。また，投与終了時［治療期及び継続投与期を含めた投与終了時（中止例を含む）］の血清リン濃度は，0 週（治療期開始日）時から 1.36 mg/dL 低下した 6.41 mg/dL であった。治療期終了時，継続投与期終了時の値がともに washout 期開始前の値付近まで低下したことから，腹膜透析中の患者に投与したときの本剤の血清リン濃度の低下効果が示された。

有害事象及び胃腸障害に関連する有害事象の多くは，本剤投与開始後 12 週までに認められ，継続投与期移行後に長期投与に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。金属イオンの吸着及び脂溶性ビタミンや葉酸，総胆汁酸の吸収阻害等について検討したところ，本剤のこれらに対する大きな影響は認められなかった。

以上の結果から，血液透析患者と同様に腹膜透析中の患者に対しても本剤の有効性と安全性が示され，本剤が腹膜透析中の患者に対する高リン血症治療薬として有用な薬剤であると考えられた。

上記 3 試験の結果より，本剤は，血液透析及び腹膜透析中の慢性腎不全患者における高リン血症に対する有効性及び安全性が確認されたことから，「効能・効果」（案）として表記のとおり設定した。

用法について

本剤は食事に含まれるリン酸と消化管内で結合し，体内へのリン酸吸収を阻害することによって血清リン濃度を低下させる薬剤であることから，毎食直前に服用することにより最大薬効が発揮されると考えられる。したがって，1 日 3 回，毎食直前に経口投与を行うこととした。

用量について

開始用量

本剤の開始用量は，第 II 相用量設定試験［CL-0002］にて検討した。本試験の主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度の投与開始時からの変化量は，プラセボ群で 0.24 mg/dL，1.5 g/日群で−0.75 mg/dL，3.0 g/日群で−1.32 mg/dL，4.5 g/日群で−1.80 mg/dL であり，本剤はいずれの用量でもプラセボと比較して統計的に有意な血清リン濃度の低下（1.5 g/日群，3.0 g/日群，4.5 g/日群のいずれも P<0.001，t 検定）を示すとともに，用量依存的に血清リン濃度を低下させた。一方，安全性では，プラセボ群で 19 例（59.4%），1.5 g/日群で 15 例（48.4%），3.0 g/日群で 15 例（48.4%），4.5 g/日群で 19 例（61.3%）に有害事象がみられた。このうち，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，プラセボ群で 4 例（12.5%），本剤 1.5 g/日群で 6 例（19.4%），3.0 g/日群で 7 例（22.6%），4.5 g/日群で 8 例（25.8%）にみられた。また，本剤投与群のいずれかで 2 例以上にみられた有害事象は，便秘，硬便，嘔吐，鼻咽頭炎，シャント閉塞，挫傷及び関節痛であった。このうち，胃腸障害に関する有害事象では，便秘が 1.5 g/日群で 1 例，3.0 g/日群で 1 例，4.5 g/日群で 3 例に認められ，硬便が 3.0 g/日群で 1 例，4.5 g/日群で 5 例に認められ，嘔吐が 1.5 g/日群で 1 例，3.0 g/日群で 2 例にみられた。また，便秘及び硬便の発現例数は，4.5 g/日群で最も多かった。なお，本剤投与群で発現した便秘及び硬便はいずれも治験薬との関連性が否定されなかった。

以上より，本剤投与時には便秘等の胃腸障害に注意する必要があると考えられたことから，本剤の開始用量は，胃腸障害等の副作用発現リスクをできる限り低減させるため，血清リン濃度変化量でプラセボ群に対して有意差を認め，かつ安全性において副作用発現率が最も低かった 1.5 g/日とした。

最高用量

本剤の最高用量は，第 II 相用量範囲検討試験［CL-0006］にて検討した。本試験の投与終了時の血清リン濃度の変化量は，4.5 g/日群−1.71 mg/dL，6.0 g/日群−2.17 mg/dL，7.5 g/日群−1.95 mg/dL であり，明確な用量反応はみられなかったが，血清リン濃度管理目標値（3.5～6.0 mg/dL）に到達した被験者の割合は 4.5 g/日群 45.8%，6.0 g/日群 37.5%（3.5 mg/dL 未満になった割合は 8.3%），7.5 g/日群 54.5%で，7.5 g/日群が最も高かった。よって，7.5 g/日群でより高い有効性を示す可能性があると考えられた。また，安全性では，有害事象が 4.5 g/日群で 16 例（66.7%），6.0 g/日群で 18 例（75.0%），7.5 g/日群で 14 例（60.9%）にみられた。治験薬との関連性が否定できない有害事象は，4.5 g/日群で 4 例（16.7%），6.0 g/日群で 6 例（25.0%），7.5 g/日群で 6 例（26.1%）にみられた。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象は，便秘，鼻咽頭炎，医療機器内血栓，関節痛，

筋痛，四肢痛及び上気道の炎症であった。このうち，胃腸障害に関する有害事象では，便秘が 4.5 g/日群で 3 例，6.0 g/日群で 2 例，7.5 g/日群で 4 例に認められ，いずれも治験薬との関連性が否定されなかった。なお，本試験でみられた便秘は，すべて強制増量前の 4.5 g/日投与期に発現しており，増量後に新たな便秘の発現はなかった。以上の有効性及び安全性の結果より，最高用量を 7.5 g/日に設定することとした。

また，本剤の用法・用量における最高用量を 7.5 g/日に設定したことの妥当性を確認するため，第 III 相比較試験［CL-0003］及び長期投与試験［CL-0004］で 7.5 g/日を処方された患者について検討を行った。

第 III 相比較試験［CL-0003］の本剤群で，最高用量である 7.5 g/日が処方されたのは 54 例中 15 例（27.8%）であった。いずれも，本剤 6.0 g/日の投与で血清リン濃度が目標値に達しなかったために，7.5 g/日へ増量された。これらについて有効性を検討した結果，投与終了時に血清リン濃度が目標値に到達したのは 15 例中 8 例（53.3%），目標値上限付近（6.0～6.5 mg/dL）まで低下したのは 1 例であった。したがって，本剤 6.0 g/日では目標値を達成しなかった患者の半分以上で，7.5 g/日への増量により目標値を達成した。

長期投与試験［CL-0004］で最高用量である 7.5 g/日が一度でも処方されたのは，243 例中 32 例（13.2%）であった。いずれも，6.0 g/日の投与で血清リン濃度が目標値に達しなかったために，7.5 g/日へ増量された。7.5 g/日が処方された 32 例中 21 例（65.6%）で，投与終了時の血清リン濃度が目標値内若しくは目標値未満となった。これら 21 例のうち，6 例は本剤のみの投与，15 例は血清リン濃度調節のために炭酸カルシウムを併用していた。投与終了時の血清リン濃度が目標値まで到達しなかった 11 例中 6 例（54.5%）で，血清リン濃度は目標値上限付近（6.0～6.5 mg/dL）まで低下した。これら 6 例のうち，4 例が本剤のみの投与，2 例が炭酸カルシウムを併用していた。残り 5 例のうち，2 例は中止例であり，中止理由は効果不十分及び同意撤回であった。その他の 3 例の投与終了時の血清リン濃度は 6.6～7.8 mg/dL であった。

以上の結果から，本剤 6.0 g/日では目標値を達成しなかった場合に，7.5 g/日へ増量することにより，目標値を達成できる患者の割合が増加したことから，本剤の最高用量を 7.5 g/日とすることは妥当であると考えられた。

用量調整

第 III 相比較試験［CL-0003］では，本剤の開始用量を 1.5 g/日とし，血清リン濃度に応じて，最高 7.5 g/日までの範囲で用量調整を行い，12 週間投与した。その結果，有効性の主要評価項目である投与終了時の血清リン濃度について，本剤のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。

一方，安全性については，有害事象が本剤群で 72.7%，セベラマー塩酸塩群で 89.1%に認められた。また，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，本剤群で 29.1%，セベラマー塩酸塩群で 47.3%に認められた。各群の胃腸障害に関連する有害事象の発現率は，本剤群 40.0%，セベラマー塩酸塩群 50.9%，副作用発現率は本剤群 29.1%，セベラマー塩酸塩群 47.3%であり，本

剤群の方がいずれも低かった。したがって，本試験の有効性及び安全性の結果から，本剤の本用量による高リン血症治療薬としての臨床的有用性が示された。

本試験での本剤群の治療期初期（0～1 週）の 1 日平均投与量は 1.48 g/日であった。治療期間を通じて 1 日平均投与量は経時的に増加し，最終週（11～12 週）の投与量は 4.78 g/日であった。また，投与量分布については，経時的に高い投与量の割合が増加し，最終週（11～12 週）では 3.0 g/日以上 4.5 g/日未満及び 7.5 g/日を投与された被験者の割合が 21.7%と多かった。

長期投与試験［CL-0004］では，本剤の開始用量を 1.5 g/日とし，血清リン濃度に応じて最高 7.5 g/日までの範囲で用量調整を行い，48 週間投与した。その結果，長期投与においても血清リン濃度を長期間に渡って低下させたことから，本剤は長期的に血清リン濃度をコントロール可能であることが示された。治療期 0～4 週の 1 日平均投与量は 1.73 g/日であり，40～44 週まで経時的に増加した。20～24 週以降の増加はわずかであり，44～48 週の 1 日平均投与量は 4.10 g/日であった。投与量分布についてみると，経時的に高い投与量の割合が増加し，8～12 週以降ではほとんどの時点で 3.0 g/日以上 4.5 g/日未満が最も多く，次いで 1.5 g/日以上 3.0 g/日未満，4.5 g/日以上 6.0 g/日未満が多かった。7.5 g/日を投与された割合は 6%前後であった。

以上の結果を踏まえ，本剤の用法・用量（案）を“通常，成人には，ビキサロマーとして 1 回 500 mg を開始用量とし，1 日 3 回食直前に経口投与する。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 7,500 mg とする。”と設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意について

血清リン濃度に応じた適切な用量調節を促すため，「用法・用量に関連する使用上の注意」の (1) に本剤の用量調節基準を設定した。また，本剤の投与開始時あるいは用量変更時には，その用量における治療効果を確認することが必要である。増量を行う場合は国内臨床試験で検討された増量幅と同様に，1 日あたりの用量で 1.5 g までとし，用量ごとの治療効果及び安全性を確認した上で増量することを注意喚起する必要があると考え，「用法・用量に関連する使用上の注意」の (2) 及び (3) に“本剤投与開始時又は用量変更時には，1 週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うこと。”及び“増量を行う場合は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。”と設定した。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　使用上の注意（案）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 腸閉塞の患者［非吸収性ポリマーのため，腸管穿孔を起こすおそれがある。］

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 便秘のある患者［症状が悪化した場合，腸閉塞，腸管穿孔を起こすおそれがある。］

(2) 腸管狭窄のある患者［非吸収性ポリマーのため，腸閉塞，腸管穿孔を起こすおそれがある。］

(3) 腸管憩室のある患者［憩室部位に腸管穿孔を起こすおそれがある。］

(4) 腹部手術歴のある患者［腸管の癒着等が生じ，腸閉塞を起こすおそれがある。］

(5) 痔疾患のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］

(6) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者［症状を悪化又は再発させるおそれがある。］

(7) 重度の消化管運動障害を有する患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

(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。

1) 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) 本剤投与後に便秘の悪化，腹部膨満感等がみられた場合には，必要に応じて本剤の減量・中止等の適切な処置を行うこと。特に，高度の便秘，持続する腹痛，嘔吐等の異常があらわれた場合には，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。

3）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) 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。

(3) 本剤は，定期的に血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度を測定しながら投与すること。血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症の発現あるいは悪化がみられた場合には，活性型ビタミン D 製剤やカルシウム製剤の投与を考慮し，カルシウム受容体作動薬が使用されている場合には，カルシウム受容体作動薬の減量等も考慮すること。また，二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは悪化がみられた場合には，活性型ビタミン D 製剤，カルシウム製剤，カルシウム受容体作動薬の投与あるいは他の適切な治療法を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

本剤はリン酸結合性ポリマーであるため，同時に服用した場合，**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
エナラプリル アトルバスタチン バルサルタン	本剤とこれらの薬剤を併用した場合の血中濃度は，エナラプリルでは約 80%に，アトルバスタチンでは約 70～80%に，バルサルタンでは約 30～40%にそれぞれ低下した。これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	本剤はリン酸結合性ポリマーであり，同時に服用した場合，これらの薬剤の吸収を遅延あるいは減少させる。
カンデサルタン シレキセチル テルミサルタン オルメサルタン メドキソミル イルベサルタン	*In vitro* 試験で，本剤とこれらの薬剤の吸着が認められており，これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこれらの薬剤の作用を観察すること。	
シプロフロキサシン	他のリン酸結合性ポリマーで，同時に服用した場合，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。シプロフロキサシンの作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合にはこの薬剤の作用を観察すること。	
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシン 等	他のリン酸結合性ポリマー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。	機序不明

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験では 502 例中 140 例（27.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，便秘・便秘増悪（15.9%），硬便（2.6%），腹部不快感（1.8%），腹部膨満（1.0%）であった。（承認時：○年○月）

(1) 重大な副作用

1) **虚血性腸炎**（1%未満)：虚血性腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。
2) **消化管出血**，**消化管潰瘍**（各 1%未満）：吐血，下血及び食道，胃，十二指腸，結腸，直腸等の潰瘍があらわれることがあるので，観察を十分に行い，これらの病態が疑われる場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3) **便秘・便秘増悪**（15%以上）：便秘・便秘増悪が高頻度で認められている。これらの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，高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

1) **腸管穿孔**，**腸閉塞**：類薬で腸管穿孔，腸閉塞の発現が報告されているので，本剤においても十分に観察を行うこと。これら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，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) **憩室炎**：類薬で憩室炎の発現が報告されているので，本剤においても十分に観察を行うこと。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。
3) **肝機能障害**：類薬で AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP の著しい上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されているので，本剤においても十分に観察を行い，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。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
消化器	硬便，腹部不快感，腹部膨満	下痢，嘔吐，悪心，腹痛，胃炎，痔核
皮膚		そう痒症
血液		血中副甲状腺ホルモン増加
精神神経系		下肢静止不能症候群
その他		口渇，回転性めまい

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，消化器症状等の副作用の発現に注意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

1.8.3.2　使用上の注意（案）の設定根拠

禁忌について

(1) について

薬剤の一般的な注意事項として設定した。

(2) について

類薬では腸管穿孔，腸閉塞の発現が報告されており，また本剤は非吸収性ポリマーであり，腸閉塞の悪化，腸管穿孔を引き起こす可能性があるため，設定した。

慎重投与について

(1) について

本剤投与により症状の悪化がみられた場合, 腸閉塞, 腸管穿孔を引き起こす可能性があるため, 設定した。

(2) について

類薬では腸閉塞，腸管穿孔の発現が報告されており，また本剤は非吸収性ポリマーであり，腸閉塞の悪化，腸管穿孔を引き起こす可能性があるため，設定した。

(3) について

類薬で，腸管穿孔の集積症例に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，腸管憩室から腸管穿孔に至る可能性が考えられることから，類薬の使用上の注意を参考に設定した。

(4) について

腹部手術歴のある患者では，腸管の癒着等が生じ腸閉塞に至る可能性があり，また類薬の使用上の注意を参考に設定した。

(5) について

本剤投与により便秘の悪化，硬便等がみられた場合，症状を悪化させる可能性があるため設定した。

(6), (7) について

本剤投与により主な副作用として胃腸障害が報告されており，これらの疾患に影響を及ぼすおそれがあることから設定した。

重要な基本的注意について

(1) について

類薬では腸管穿孔，腸閉塞の発現が報告されており，また本剤投与により便秘の悪化，硬便等が見られた場合，腸管穿孔，腸閉塞を引き起こす可能性があることから，注意喚起を行い適切な処置を促すために設定した。

(2) について

類薬の使用上の注意を参考に設定した。

(3) について

高リン血症患者では，低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症が発現するおそれがあり，本剤はカルシウムを含まないことから，注意喚起のために設定した。また，血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすべきであると考え，設定した。

相互作用について

本剤はリン酸結合性ポリマーであるため，種々の物質を吸着する可能性がある。したがって他の経口薬剤を同時に投与された場合に，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ことから設定した。

慢性腎不全患者に汎用される薬物として，ジゴキシン，ワルファリン，シナカルセト，エナラプリル，アトルバスタチン，バルサルタンを選択し，健康成人で本剤との薬物相互作用を検討した。本剤との併用投与により，ジゴキシン，ワルファリン及びシナカルセトの薬物動態は影響を受けなかったが，エナラプリル，アトルバスタチン及びバルサルタンの血漿中濃度が低下したため，設定した。また，カンデサルタン シレキセチル，テルミサルタン，オルメサルタン メドキソミル, イルベサルタンについては, *in vitro* 試験で本剤とこれらの薬剤の吸着が認められており，これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるため，設定した。

類薬の臨床試験において，シプロフロキサシンとの同時経口投与により，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ことから設定した。また，類薬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ことから，注意喚起のために設定した。

副作用について

国内臨床試験の結果に基づき設定した。なお，本剤の臨床試験の結果は MedDRA Ver.13.1 の基本語を用いて集計し，医療機関において理解し易い用語及び分類に改めた。

(1) について

国内臨床試験において認められた重篤な副作用及び頻度の高かった副作用に基づき設定した。注意喚起したもの以外に，急性胆嚢炎が 1 例報告されたが，本症例は合併症として胆石症が認められており，患者素因による可能性が高いと考えられること，胆嚢管に胆石が嵌頓したことで本事象が発症したと考えられることから，本剤が事象に直接的に関与した可能性は低いと判断し，重大な副作用としての記載を行わなかった。

(2) について

類薬で発現が報告され，重大な副作用としてあげられていることから，本剤においても注意喚起を行い，十分な観察を行うことが必要と考え設定した。

(3) について

国内臨床試験にて，0.4%（2 例）以上に発現した副作用を記載した。

高齢者への投与について

高齢者では生理機能が低下していることが多いので，注意喚起のために設定した。

妊婦，産婦，授乳婦等への投与について

妊婦等に対する安全性は確立されていないことから設定した。

小児等への投与について

小児等に対する使用経験がなく，安全性は確立されていないことから設定した。

適用上の注意について

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に従い設定した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

平成 22 年 10 月 29 日付で医薬品一般的名称届出を行い，平成 22 年 12 月 6 日開催の医薬品名称専門協議において審議された。原材料表記であることから化学構造式ではなく本質記載とすることとされ，平成 23 年 5 月 23 日付薬食審査発 0523 第 5 号にて通知された。

JAN：
（日本名）ビキサロマー
（英　名）Bixalomer

本質記載：
[日本名] ビキサロマーは、*N*,*N*,*N*',*N*'-テトラキス(3-アミノプロピル)ブタン-1,4-ジアミンと 2-(クロロメチル)オキシランが 1:2.1-2.4 の比で反応して得られた架橋重合体である。
[英　名] Bixalomer is a cross-linked polymer which is obtained by a reaction between *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine and 2-(chloromethyl)oxirane with a ratio of 1:2.1-2.4.

1.9.2　INN

r-INN：bixalomer
化学名：cross linked polymer made of *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine *N* substituted by bivalent substituent groups 2-hydroxypropane-1,3-diyl and 1-(hydroxymethyl)ethane-1,2-diyl (x = 20, 45<y<50)

本名称（英名）は p-INN として WHO 発行の WHO Drug Information 2009 年 23 巻 2 号, pINN List: 101，136 項，r-INN として WHO Drug Information 2010 年 24 巻 1 号，rINN List: 63，46 項，さらに訂正 p-INN として WHO Drug Information 2010 年 24 巻 2 号，pINN List: 103，183 項に掲載されているが，掲載済みの構造式が本化合物の高分子部分構造を示しているのに対し，傍らに付記されている x，y の数値が原材料に由来する数値が記載されており，誤解を招くと考えられること，さらに，原材料に基づく数値としても x，y の数値記載はこれまでの製造記録及び今後の製造規格に照らした時適切でないと考えられるため，現在，本品の導入元である米国 Amgen 社を通じて訂正依頼中である。

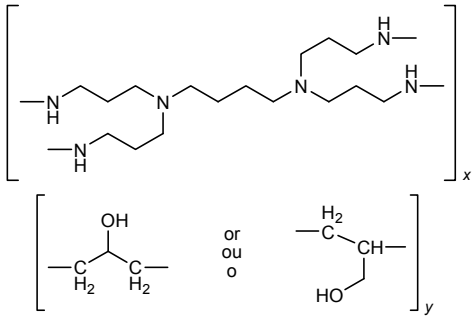
bixalomerum

bixalomer — cross linked polymer made of *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine *N* substituted by bivalent substituent groups 2-hydroxypropane-1,2-diyl and 1-(hydroxymethyl)ethylene (x=20, 45<y<50)
chelating agent

bixalomère — *N*,*N*,*N'*,*N'*-tétrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine *N* substituée par les groupes substituants divalents 2-hydroxypropane-1,2-diyle et 1-(hydroxyméthyl)éthylène pour former un polymère réticulé (x=20, 45<y<50)
chélateur

bixalómero — *N*,*N*,*N'*,*N'*-tétrakis(3-aminopropil)butano-1,4-diamina *N* sustituida por los grupos sustituyentes divalentes 2-hidroxipropano-1,2-diilo y 1-(hidroximetil)etileno para formar un polímero reticulado (x=20, 45<y<50)
quelante

$(C_{16}H_{36}N_6)_x \cdot (C_3H_6O)_y$ 851373-13-2



briakinumabum #

briakinumab — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* interleukin 12 beta subunit (IL12B, IL-12B, IL12 p40, NKSF2, CMLF p40)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*02 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.8] (1-115) –IGHG1*03 R120>K (116-445)], (218-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (88.20%) –IGLJ2*01 G120>T) [8.3.12] (1'-111') –IGLC2*01 (112'-217')]; (224-224":227-227")-bisdisulfide dimer
immunomodulator

briakinumab — immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* interleukine 12 sous-unité bêta (IL12B, IL-12B, IL12 p40, NKSF2, CMLF p40)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*02 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.8] (1-115) –IGHG1*03 R120>K (116-445)], (218-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (88.20%) –IGLJ2*01 G120>T) [8.3.12] (1'-111') –IGLC2*01 (112'-217')]; dimère (224-224":227-227")-bisdisulfure
immunomodulateur

beclanorsenum

beclanorsen

all-P-ambo-5-methyl-2'-*O*,4'-*C*-methylene-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*,4'-*C*-methylene -*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-5-methyl-2'-*O*,4'-*C*-methylene-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-5-methyl-2'-*O*,4'-*C*-methylene-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyadenosine

béclanorsen

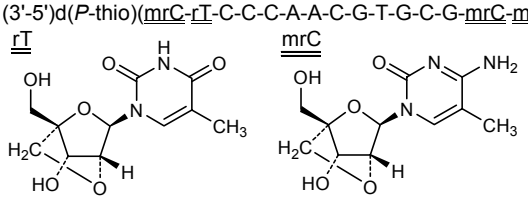
tout-P-ambo-5-méthyl-2'-*O*,4'-*C*-méthylène-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-5-méthyl-2'-*O*,4'-*C*-méthylène-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-5-méthyl-2'-*O*,4'-*C*-méthylène-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-5-méthyl-2'-*O*,4'-*C*-méthylène-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyadénosine

beclanorsén

todo-P-ambo-5-metil-2'-*O*,4'-*C*-metileno-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*,4'-*C*-metileno-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-5-metil-2'-*O*,4'-*C*-metileno-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-5-metil-2'-*O*,4'-*C*-metileno-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenosina

$C_{159}H_{201}N_{58}O_{82}P_{15}S_{15}$

(3'-5')d(*P*-thio)(mrC-rT-C-C-C-A-A-C-G-T-G-C-G-mrC-mrC-A)



bixalomerum

bixalomer

cross linked polymer made of *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine *N* substituted by bivalent substituent groups 2-hydroxypropane-1,2-diyl and 1-(hydroxymethyl)ethylene (x=20, 45≤y≤50)

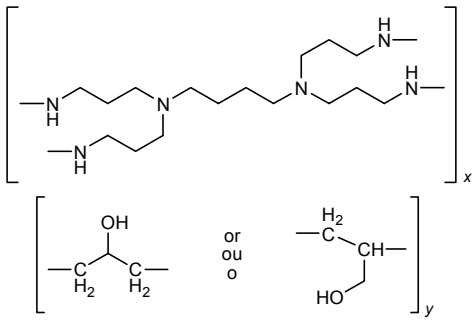
bixalomère

N,*N*,*N'*,*N'*-tétrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine *N* substituée par les groupes substituants divalents 2-hydroxypropane-1,2-diyle et 1-(hydroxyméthyl)éthylène pour former un polymère réticulé (x=20, 45≤y≤50)

bixalómero

N,*N*,*N'*,*N'*-tétrakis(3-aminopropil)butano-1,4-diamina *N* sustituida por los grupos sustituyentes divalentes 2-hidroxipropano-1,2-diilo y 1-(hidroximetil)etileno para formar un polímero reticulado (x=20, 45≤y≤50)

$(C_{16}H_{36}N_6)_x \cdot (C_3H_6O)_y$



briakinumabum #

briakinumab — immunoglobulin G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* interleukin 12 beta subunit (IL12B, IL-12B, IL12 p40, NKSF2, CMLF p40)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*02 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.8] (1-115) -IGHG1*03 R120>K (116-445)], (218-216')-disulfide with lambda light chain (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (88.20%) -IGLJ2*01 G120>T) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; (224-224":227-227")-bisdisulfide dimer

briakinumab — immunoglobuline G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* interleukine 12 sous-unité bêta (IL12B, IL-12B, IL12 p40, NKSF2, CMLF p40)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*02 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.8] (1-115) -IGHG1*03 R120>K (116-445)], (218-216')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (88.20%) -IGLJ2*01 G120>T) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dimère (224-224":227-227")-bisdisulfure

briakinumab — inmunoglobulina G1-lambda, anti-[interleukina 12 subunidad beta (IL12B, IL-12B, IL12 p40, NKSF2, CMLF p40) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-445) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*02 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.8] (1-115) -IGHG1*03 R120>K (116-445)], (218-216')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-44*01 (88.20%) -IGLJ2*01 G120>T) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dímero (224-224":227-227")-bisdisulfuro

p. 133 **albitiazolii bromidum**

albitiazolium bromide	*replace the action and use by the following*
	antimalarial

p. 136 **bixalomerum**

bixalomer	*replace the chemical name by the following*
bixalomère	*remplacer le nom chimique par le suivant*
bixalómero	*sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

cross linked polymer made of *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine *N* substituted by bivalent substituent groups 2-hydroxypropane-1,3-diyl and 1-(hydroxymethyl)ethane-1,2-diyl (x = 20, 45<y<50)

N,*N*,*N'*,*N'*-tétrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine *N* substituée par les groupes substituants divalents 2-hydroxypropane-1,3-diyle et 1-(hydroxyméthyl)éthane-1,2-diyle pour former un polymère réticulé (x = 20, 45<y<50)

N,*N*,*N'*,*N'*-tétrakis(3-aminopropil)butano-1,4-diamina *N* sustituida por los grupos sustituyentes divalentes 2-hidroxipropano-1,3-diilo y 1-(hidroximetil)etileno para formar un polímero reticulado (x=20, 45<y<50)

p. 153

supprimer	*insérer*
isopropylis turofexoras	**turofexoras isopropylis**
isopropyl de turofexorate	turofexorate d'isopropyle

Proposed International Non Proprietary Names (Prop. INN): List 102
Denominations communes internationales proposees (DCI Prop.): Liste 102
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 102
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 4, 2009)

p. 323 **cabiotraxetanum**

cabiotraxetan	*replace the chemical name by the following*
cabiotraxétan	*remplacer le nom chimique par le suivant*
cabiotraxetán	*sustitúyase el nombre químico por el siguiente*

2,2',2''-[10-(2-{[6-({5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentyl}amino)hexyl]amino}-2-oxoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl]triacetic acid

acide 2,2',2''-[10-(2-{[6-({5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydro-1*H*-thiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentyl}amino)hexyl]amino}-2-oxoéthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7-triyl]triacétique

ácido [10-(2-{[6-({5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentil}amino)hexil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triilo]triacético

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>Bixalomer is a cross-linked polymer which is obtained by a reaction between N,N,N',N'-tetrakis(3-aminopropyl)butane-1,4-diamine and 2-(chloromethyl)oxirane with a ratio of 1:2.1-2.4.
(別名：ビキサロマー(Bixalomer))及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人には，ビキサロマーとして 1 回 500 mg を開始用量とし，1 日 3 回食直前に経口投与する。以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は 1 日 7,500 mg とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ビキサロマー
製剤：キックリンカプセル 250 mg
(1 カプセル中ビキサロマーとして 250 mg 含有)</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>致死量</td></tr>
<tr><td>イヌ　雌雄　経口</td><td>> 2000 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>経口（混餌）</td><td>1000
3000
6000</td><td>6000</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週</td><td>経口（混餌）</td><td>1000
3000
6000</td><td>6000</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>経口（強制）</td><td>500
1000
2000</td><td>2000</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>39 週</td><td>経口（強制）</td><td>500
1000
2000</td><td>2000</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

副作用	副作用： 国内臨床試験副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）140 例/502 例（27.9%） 自他覚症状の種類（発現例数） 便秘　80 例（15.9%） 硬便　13 例（2.6%） 腹部不快感　9 例（1.8%） 腹部膨満　5 例（1.0%） 下痢　4 例（0.8%） 嘔吐　4 例（0.8%） 臨床検査値異常変動の種類（発現例数） 血中副甲状腺ホルモン増加　3 例（0.6%） 血中葉酸減少　1 例（0.2%） 血小板数減少　1 例（0.2%） オステオカルシン増加　1 例（0.2%） 血中アルカリフォスファターゼ増加　1 例（0.2%） 肝酵素上昇　1 例（0.2%） 便潜血陽性　1 例（0.2%）
会社	アステラス製薬株式会社　原体：輸入，製剤：製造

ビキサロマー

添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部　品質に関する文書
3.2 データ又は報告書
3.2.S　原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	－	ビキサロマー原薬　一般情報　名称	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.1.2	－	ビキサロマー原薬　一般情報　構造	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.S.1.3	－	ビキサロマー原薬　一般情報　一般特性	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社及び[redacted]	海外，国内	－	評価資料
3.2.S.2.1	－	ビキサロマー原薬　製造　製造業者	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社及び[redacted]	海外，国内	－	評価資料
3.2.S.2.2	－	ビキサロマー原薬　製造　製造方法及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.3	－	ビキサロマー原薬　製造　原材料の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.4	－	ビキサロマー原薬　製造　重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.5	－	ビキサロマー原薬　製造　プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	該当試験なし	－	－	－
3.2.S.2.6	－	ビキサロマー原薬　製造　製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，ILYPSA, Inc.及びアステラス製株式会社	海外，国内	－	評価資料
3.2.S.3.1	－	ビキサロマー原薬　特性　構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社及び[redacted]	海外，国内	－	評価資料
3.2.S.3.2	－	ビキサロマー原薬　特性　不純物	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]及びILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料

3.2.S.4.1	－	ビキサロマー原薬　原薬の管理　規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，ILYPSA, Inc.及びアステラス製株式会社	海外，国内	－	評価資料
3.2.S.4.2	－	ビキサロマー原薬　原薬の管理　試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]及びILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3	－	ビキサロマー原薬　原薬の管理　試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.4.4	－	ビキサロマー原薬　原薬の管理　ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]及びILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
3.2.S.4.5	－	ビキサロマー原薬　原薬の管理　規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]，ILYPSA Inc.及びアステラス製薬株式会社	海外，国内	－	評価資料
3.2.S.5	－	ビキサロマー原薬　標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	該当試験なし	－	－	－
3.2.S.6	－	ビキサロマー原薬　容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.7.1	－	ビキサロマー原薬　安定性　安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.7.2	－	ビキサロマー原薬　安定性　承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3-1	－	ビキサロマー原薬　安定性　安定性データ （長期保存試験及び加速試験）	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3-1.1	－	ビキサロマー原薬　安定性　安定性データ （長期保存試験）	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3-2	－	ビキサロマー原薬　安定性　安定性データ （苛酷試験）	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3-3	－	ビキサロマー原薬　安定性　安定性データ （強制劣化試験）	アステラス製薬株式会社 技術本部　合成技術研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P　製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.1	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.1	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤開発の経緯　製剤成分	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.2.2	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤開発の経緯　製剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 [redacted]	海外，国内	－	評価資料
3.2.P.2.3	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤開発の経緯 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス東海株式会社 アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.4	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.5	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.2.6	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤開発の経緯　溶解液や使用時の容器 ／用具との適合性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.1	－	ビキサロマーカプセル250mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]，[redacted] [redacted]，[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.2	－	ビキサロマーカプセル250mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]，[redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.3	－	ビキサロマーカプセル250mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]，[redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.4	－	ビキサロマーカプセル250mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]，[redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P.3.5	－	ビキサロマーカプセル250mg 製造 プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.1	－	ビキサロマーカプセル250mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.2	－	ビキサロマーカプセル250mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.3	－	ビキサロマーカプセル250mg 添加剤の管理　試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.4	－	ビキサロマーカプセル250mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.5	－	ビキサロマーカプセル250mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.6	－	ビキサロマーカプセル250mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.1	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤の管理　試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.4	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 アステラス東海株式会社 ILYPSA, Inc.	海外，国内	－	評価資料
3.2.P.5.5	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.6	－	ビキサロマーカプセル250mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料

3.2.P.6	－	ビキサロマーカプセル250mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.7	－	ビキサロマーカプセル250mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.1	－	ビキサロマーカプセル250mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.2	－	ビキサロマーカプセル250mg 安定性　承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-1	－	ビキサロマーカプセル250mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部　製剤研究所 [redacted], [redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2	－	ASP1585カプセル剤の長期保存試験 （申請用）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2.1	－	ASP1585カプセル剤の長期保存試験 （申請用）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-2.2	－	ASP1585カプセル剤の長期保存試験 （申請用）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-3	－	ASP1585カプセル剤の加速試験 （申請用）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-4	－	ASP1585カプセル剤の苛酷試験 （温度及び湿度）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.8.3-5	－	ASP1585カプセル剤の光安定性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
3.2.A.3	－	ビキサロマーカプセル250mg 添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.3 参考文献

CTD No.	著者，文献名，発行年，巻(号)，頁
3.3-1	[redacted]
3.3-2	日本医薬品添加剤協会　医薬品添加物事典2007　薬事日報社:[redacted]
3.3-3	食品健康影響評価の結果の通知について　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付府食第[redacted]号

第4部　非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-1	1585-PH-1001	Effect of ASP1585 on hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism in 5/6 nephrectomized chronic kidney disease rats fed a high-phosphorus diet	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-2	1585-PH-1002	Effect of ASP1585 on hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, and renal osteodystrophy in adenine-induced chronic kidney disease rats	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-3	1585-PH-1003	Effect of ASP1585 on aortic calcification in adenine-induced chronic kidney disease rat	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-4	1585-PH-1004	Effects of ASP1585 and sevelamer hydrochloride on plasma phosphorus concentration in adenine-induced chronic kidney disease rats	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-5	1585-PH-1005	Effects of ASP1585 and sevelamer hydrochloride on renal osteodystrophy in adenine-induced chronic kidney disease rats	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-6	1585-PH-1006	Effect of ASP1585 or sevelamer hydrochloride on blood pH and bicarbonate ion concentrations in acidotic rats with adenine-induced chronic kidney disease	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-7	1585-PH-1007	Phosphate-binding manner of ASP1585 in phosphate buffer	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-8	1585-PH-1008	Effect of pH on in vitro phosphate binding of ILY101	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	参考資料
4.2.1.1-9	1585-PH-1009	Inorganic ion binding capacities of ASP1585	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

4.2.1.1-10	1585-PH-1010	Binding capacities of ASP1585 or sevelamer hydrochloride to various bile acids	アステラス製薬株式会社 研究本部　開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
4.2.1.1-11	1585-PH-1011	Evaluation of anion binding properties of ILY101 and sevelamer in ex vivo human aspirates	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	参考資料
4.2.1.1-12	1585-PH-1012	In vitro phosphate binding of ILY101 and sevelamer in a synthetic mimic of human aspirate material	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	参考資料
4.2.1.1-13	1585-PH-1013	Pharmacologic effects of ILY101 in normal renal function rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	参考資料
4.2.1.1-14	1585-PH-1014	Size exclusion properties of ILY101 and sevelamer	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.1.1-15	1585-PH-1015	In vitro phosphate binding of ILY101 and sevelamer in phosphate buffer	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	参考資料
4.2.1.1-16	1585-PH-1016	Phosphate binding of ILY101 and sevelamer in an in vitro digested meal and an ex vivo porcine aspirate	ILYPSA, Inc [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	参考資料
4.2.1.1-17	1585-PH-1017	Pharmacologic effects of ILY101 in chronic renal failure rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	参考資料

4.2.1.3　安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3-1	1585-PT-0001	ILY101: Effects on general activity and behaviour in the rat following oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.3-2	1585-PT-0002	ILY101: Measurement of respiratory parameters in the freely moving conscious rat using whole body plethysmography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.3-3	1585-PT-0003	ILY101: Cardiovascular effects in the conscious dog using radiotelemetry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.1.3-4	1585-PT-0004	ILY101: Effects on gastrointestinal transit in the rat following oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.2　吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-1	1585-ME-0003	Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of ^{14}C-ILY101 following oral administration to rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.2.2-2	1585-ME-0004	Pharmacokinetics, distribution, and excretion of ^{14}C-ILY101 following oral administration to dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.6-1	1585-ME-0005	Drug interaction study of ILY101 with levofloxacin in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-2	1585-ME-0006	Drug interaction study of ILY101 with metoprolol in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-3	1585-ME-0007	Drug interaction study of ILY101 with cinacalcet in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-4	1585-ME-0008	Drug interaction study of ILY101 with ciprofloxacin in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-5	1585-ME-0009	Drug interaction study of ILY101 with atorvastatin in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-6	1585-ME-0010	Drug interaction study of ILY101 with digoxin in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-7	1585-ME-0011	Drug interaction study of ILY101 with enalapril in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-8	1585-ME-0012	Drug interaction study of ILY101 with warfarin in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料

4.2.2.6-9	1585-ME-0013	Drug interaction study of ILY101 with verapamil in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料
4.2.2.6-10	1585-ME-0014	Drug interaction study of ILY101 with gabapentin in rats	ILYPSA, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	ILYPSA, Inc.	海外	－	評価資料

4.2.3　毒性試験

4.2.3.2　反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-1	1585-TX-0002	A two week dose-ranging oral toxicity study of ILY-1003 phosphate binder in male rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.2-2	1585-TX-0003	4-week dietary toxicity study with ILY101 in rats with a 2-week recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-3	1585-TX-0004	26-week dietary chronic toxicity study with ILY101 in rats with a 4-week recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-4	1585-TX-0005	Escalating oral capsule dose range-finding toxicity study with ILY101 in dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.2-5	1585-TX-0006	4-week oral capsule toxicity study with ILY101 in dogs with a 2-week recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2-6	1585-TX-0007	39-week oral capsule chronic toxicity study with ILY101 in dogs with a 4-week recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.1-1	1585-TX-0008	*Salmonella-Escherichia coli* /Mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay with ILY101	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.3.1-2	1585-TX-0009	Chromosomal aberrations in chinese hamster ovary (CHO) cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.2-1	1585-TX-0010	*In vivo* rat micronucleus assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.4.1　長期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.4.1-1	1585-TX-0012	104-week dietary carcinogenicity study with ASP1585 in Sprague Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ （20[redacted]年[redacted]月予定）	[redacted]	海外	－*	

*: 中間報（解剖までの生前所見），20[redacted]年[redacted]月[redacted]日提出

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.4.2-1	1585-TX-0001	28-day repeated dose dietary toxicity study of AMG 223 in CByB6F1 hybrid mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.4.2-2	1585-TX-0011	ASP1585: 26-week repeated dose dietary carcinogenicity study in Tg.rasH2 mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別

4.2.3.5.1-1	1585-TX-0013	Oral gavage study of fertility and early embryonic development to implantation with ILY101 in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.2-1	1585-TX-0014	Oral gavage study for effects on embryo-fetal development with ILY101 in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2-2	1585-TX-0015	Oral gavage dose range-finding developmental toxicity study with ILY101 in rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2-3	1585-TX-0016	Oral gavage study for effects on embryo-fetal development with ILY101 in rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 （国内，海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.3-1	1585-TX-0017	Oral gavage study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function with ASP1585 in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

4.3　参考文献

CTD No.	著者，文献名，発行年，巻(号)，頁
4.3-1	Braunlin W, Zhorov E, Guo A, Apruzzese W, Xu Q, Hook P *et al* . Bile acid binding to sevelamer HCl. Kidney Int. 2002;62:611-9
4.3-2	Renagel Full Prescribing Information (Package Insert). http://www.renagel.com/docs/renagel_pi.pdf
4.3-3	栗原怜，鈴木正司，二瓶宏，秋澤忠男，衣笠えり子，折笠秀樹ら．血液透析患者の高リン血症に対するリン結合剤PB-94（Sevelamer Hydrochloride）の効果　－第Ⅱ相用量設定試験－　腎と透析2003;55:221-38
4.3-4	Brezina B, Qunibi WY, Nolan CR. Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: Mechanisms and clinical implications. Kidney Int. 2004;66 suppl 90:S39-45
4.3-5	添加物評価書　[redacted]　20[redacted]年[redacted]月　食品安全委員会
4.3-6	食品健康影響評価の結果の通知について　平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付府食第[redacted]号
4.3-7	Wesson LG. Homeostasis of phosphate revisited. Nephron. 1997;77:249-66
4.3-8	Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia:Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1992;19:303-17

4.3-9	Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC *et al.* Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns (DOPPS) Am J Kidney Dis 2004;44 suppl 2;S34-8
4.3-10	Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients:a national study. Am J Kidney Dis. 1998;31:607-17
4.3-11	Friedman EA. Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. Kidney Int. 2005;67 Suppl 95:S1-7
4.3-12	6 Hernandez A, Concepcion MT, Rodriguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. Kidney Int 1996;50:1872-8
4.3-13	Silver J, Kilav R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;283:F367-76
4.3-14	Bro S, Olgaard K. Effect of excess PTH on nonclassical target organs. Am J Kidney Dis. 1997;30:606-20
4.3-15	Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, *et al* . Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69:1945-53
4.3-16	Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, Finch J, Burke SK, Dusso AS, *et al* . Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. Kidney Int 2003;64:1653-61
4.3-17	Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, *et al* . Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. Kidney Int 2003;64:441-50
4.3-18	Tamagaki K, Yuan Q, Ohkawa H, Imazeki I, Moriguchi Y, Imai N, *et al* . Severe hyperparathyroidism with bone abnormalities and metastatic calcification in rats with adenine-induced uraemia. Nephrol Dial Transplant 2006;21:651-9
4.3-19	Terai K, Nara H, Takakura K, Mizukami K, Sanagi M, Fukushima S, *et al* . Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. Br J Pharmacol 2009;156:1267-78
4.3-20	Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. J Bone Miner Res 2007;22 Suppl 2:V91-4
4.3-21	Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate and vitamin D. J Clin Invest 1995;96:1786-93
4.3-22	Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, *et al.* Phosphorus restriction prevents parathyroid grand growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest. 1996;97:2534-40
4.3-23	Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsly E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. Am J Physiol. 1990;259:F432-7
4.3-24	Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS*et al* . Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20:381-7
4.3-25	Alfrey AC, Ibels LS. Role of phosphate and pyrophosphate in soft tissue calcification. Adv Exp Med Biol 1978;103:187-93
4.3-26	Kraut JA. Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease. Semin Dial 2000;13:261-6
4.3-27	Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. Kidney Int 1972;1:375-89
4.3-28	Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed MHS. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. Am J Kidney Dis 2009;54:270-7

4.3-29	National Kidney Foundation:K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2000;35 Suppl 2:S17-104
4.3-30	The US FDA CDER. NDA 020926 (RenaGel®, Sevelamer hydrochloride) Pharmacology review(s). 1998

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.2	－	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	評価資料

5.3　臨床試験報告書

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-1	1585-ME-0018	*In vitro* drug-drug interaction of ASP1585 with various angiotensin II receptor antagonists	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-1	1585-ME-0017	Assessment of the stability of ^{14}C-ASP1585 in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.1-1	ILY-1103	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group single and multiple dose study to evaluate the safety and tolerability of ILY101 in healthy Japanese volunteers	Amgen, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Amgen, Inc.	海外	－	評価資料
5.3.3.1-2	1585-CL-0011	An open-label study to evaluate the disposition of ^{14}C-labeled ASP1585 in healthy male volunteers	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	海外	－	評価資料

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-1	20070751（ILY-1106）	An open-label, randomized, crossover study to evaluate the effect of AMG 223 (formerly known as ILY101) on the pharmacokinetics of warfarin in healthy volunteers	Amgen, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Amgen, Inc.	海外	－	評価資料
5.3.3.4-2	20070750 (ILY-1107)	An open-label, randomized, crossover study to evaluate the effect of AMG 223 (formerly known as ILY101) on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers	Amgen, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Amgen, Inc.	海外	－	評価資料
5.3.3.4-3	20070754	A randomized, open-label, crossover study to evaluate the effect of AMG 223 on the pharmacokinetics of cinacalcet during co-administration	Amgen, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Amgen, Inc.	海外	－	評価資料
5.3.3.4-4	1585-CL-0008	ASP1585　薬物動態試験 －ASP1585とエナラプリルとの薬物相互作用の検討－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.4-5	1585-CL-0010	ASP1585　薬物動態試験 －ASP1585とアトルバスタチンとの薬物相互作用の検討－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.4-6	1585-CL-0009	ASP1585　薬物動態試験 －ASP1585とバルサルタンとの薬物相互作用の検討－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1-1	20070885	A phase 1 multiple-dose study to compare the effects of AMG 223 and sevelamer HCl (Renagel®) on phosphate binding in healthy volunteers	Amgen, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Amgen, Inc.	海外	－	参考資料

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-1	1585-CL-0002	ASP1585 第II相試験 －高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした第II相用量設定試験－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-2	1585-CL-0003	ASP1585 第III相試験 －高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象としたセベラマー塩酸塩を対照とする第III相比較試験－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-3	ILY-1201	A phase 2, randomized, dose-ranging, single-blind, efficacy and tolerability study of ILY101 in patients with chronic kidney disease with hyperphosphatemia on hemodialysis	Amgen, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Amgen, Inc.	海外	－	参考資料
5.3.5.1-4	20070664	A phase 2, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel group, fixed dose study of AMG 223 in subjects with chronic kidney disease on hemodialysis with hyperphosphatemia	Amgen, Inc. [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Amgen, Inc.	海外	－	参考資料

5.3.5.2　非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-1	1585-CL-0006	ASP1585 第II相試験 －高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした第II相用量範囲検討試験－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.2-2	1585-CL-0004	ASP1585 第III相試験 －高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象とした長期投与試験－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.2-3	1585-CL-0005	ASP1585 第III相試験 －高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者を対象とした一般臨床試験－	アステラス製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.3-1	－	ASP1585 CTD解析報告書	アステラス製薬株式会社 [redacted]	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-2	－	ASP1585 CTD解析報告書（追加解析）	アステラス製薬株式会社 [redacted]	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-3	－	ASP1585 CTD解析報告書（再解析）	アステラス製薬株式会社 [redacted]	－	－	国内	－	評価資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類（国内，海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.7-1	－	被験者一覧	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.7-2	－	有害事象一覧	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.7-3	－	重篤な有害事象一覧	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.7-4	－	臨床検査値一覧	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.7-5	－	臨床検査値グラフ	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料

5.4 参考文献

CTD No.	著者，文献名，発行年，巻(号)，頁
5.4-1	Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis. 1998;31:607-17.
5.4-2	Bro S, Olgaard K. Effect of excess PTH on nonclassical target organs. Am J Kidney Dis. 1997;30:606-20.
5.4-3	日本透析医学会．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．透析会誌．2006;39:1435-55.
5.4-4	兵藤透，平良隆保，山本スミ子，若井陽希，竹村徹，土田繭美　他．塩酸セベラマーの投与経験（1）；副作用としての便秘の克服．泌尿器外科．2005;18(3):239-47.
5.4-5	Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1014-21.
5.4-6	Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, *et al* . Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med. 2000;342:1478-83.
5.4-7	Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. Kidney Int. 2005;68:2809-13.
5.4-8	Behets GJ, Verberckmoes SC, Oste L, Bervoets AR, Salomé M, Cox AG, et al. Localization of lanthanum in bone of chronic renal failure rats after oral dosing with lanthanum carbonate. Kidney Int. 2005;67(5):1830-6.

5.4-9	Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, *et al* . Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2004;44(4):661-71.
5.4-10	National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42(4) Suppl 3:S1-S201.
5.4-11	Brezina B, Qunibi WY, Nolan CR. Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: Mechanisms and clinical implications. Kidney Int. 2004;66 suppl 90:S39-S45.
5.4-12	図説　わが国の慢性透析療法の現況　2009年12月31日現在．http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html
5.4-13	Jean G, Chazot C, Charra B. Hyperphosphataemia and related mortality. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:273-80.
5.4-14	Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int. 2002;62:245-52.
5.4-15	Braunlin W, Zhorov E, Guo A, Apruzzese W, Xu Q, Hook P, *et al* . Bile acid binding to sevelamer HCl. Kidney Int. 2002;62:611-9.
5.4-16	Renagel Full Prescribing Information (Package Insert). http://www.renagel.com/docs/renagel_pi.pdf
5.4-17	鈴木正司，小野利彦，宍戸寛治，平田純生，小林敏，緒方晴彦．塩酸セベラマーの適正使用をめざして ～透析患者における便秘対策の意義と実際～．Pharma Medica 2005;23(9):65-76.
5.4-18	Koiwa F, Onoda N, Kato H, Tokumoto A, Okada T, Fukagawa M, *et al* . Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. Ther Apher Dial. 2005;9:340-6.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書
3.2.A.1　製造施設及び設備
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価
3.2.R　各極の要求資料

第4部　非臨床試験報告書
4.2.1.2　副次的薬理試験
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.3　分布
4.2.2.4　代謝
4.2.2.5　排泄
4.2.2.7　その他の薬物動態試験
4.2.3.1　単回投与毒性試験
4.2.3.4.3　その他の試験
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験
4.2.3.6　局所刺激性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験
4.2.3.7.2　免疫毒性試験
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4　依存性試験
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験
4.2.3.7.7　その他の試験

第5部　臨床試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書