ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg
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，キッセイ薬品工業株式会社にあります。また，本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。
なお，国内臨床試験における被験者識別コード並びに投与開始日からの日付については，新薬承認情報提供時に置き換えをしております。

キッセイ薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症

慢性腎臓病（CKD）患者では，さまざまな骨ミネラルの代謝異常が発現している。CKD 診療ガイド 2012 では，CKD に伴う骨ミネラル代謝異常は，生化学検査や骨の変化だけではなく，血管石灰化など全身の広範な異常を生じ，生命予後にも影響を及ぼすとされている [1)]。

骨ミネラル代謝異常の中でも，特に高リン血症は生命予後の悪化を招く重要な病態である。1990 年代以降，透析患者において血清リン濃度が生命予後に関連するとの研究結果が相次いで報告され [2),3)]，高リン血症と生命予後悪化の関連性の背景には，血管石灰化や心不全などの心血管病変が影響していることが明らかになってきた。また，透析中の CKD 患者において，高リン血症は死亡のみならず心血管疾患及び骨折による入院とも関連していること [4)]，血清リン濃度の上昇は死亡率の独立した予後因子であること [5)]，本邦においても血清リン濃度の上昇は生命予後と有意に関連し，血清リン濃度の上昇は死亡リスクの上昇につながること [6),7)]などが報告されており，慢性透析患者における血清リン濃度の管理は生命予後の改善に重要であることが明らかとなっている。

1.5.2 高リン血症に対する治療及び既存治療の課題

血清リン濃度は，主に食物摂取による消化管からの吸収，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 FGF-23（Fibroblast Growth factor-23：線維芽細胞増殖因子-23）が関与している。

CKD 患者では，腎機能の低下により尿中へのリンの排泄が徐々に低下する。初期には代償機構が働き，PTH や FGF-23 が分泌されリンの尿中排泄が促進されるため，血清リン濃度は維持されるが，腎機能低下がさらに進行するとリン排泄は障害され，高リン血症を呈する [8),9)]。さらに，末期腎不全の透析患者では，食事により吸収されたリンのうち余剰となったリンを腎臓から排泄できないため，透析での除去に加えて，食事摂取によるリンの吸収を抑えるリン吸着薬での治療が必要となる。

本邦では 2006 年に日本透析医学会より「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」[10)]が公表された。また，2012 年には同ガイドラインの改訂版として「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」[11)]（以下，CKD-MBD の診療ガイドライン）が公表された。

CKD-MBD の診療ガイドラインでは，表 1.5-1 のとおり透析患者における血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，血清 PTH 濃度の管理目標値が設定され，血清リン濃度，補正血清カルシウム濃度，血清 PTH 濃度の順に優先して管理目標値を維持することが推奨されている。血清リン濃度の管理目標値は 3.5～6.0 mg/dL とされており，日本透析医学会の 2012 年末の統計調査では，透析患者全体のうち血清リン濃度の管理目標値を達成している患者は 66.5%であった [12)]。

表 1.5-1　CKD-MBD の診療ガイドラインにおける管理目標値

	血清リン濃度	補正血清カルシウム濃度	血清 PTH 濃度 （血清 intact-PTH 濃度）
管理目標値	3.5～6.0 mg/dL	8.4～10.0 mg/dL	60～240 pg/mL

慢性透析患者における高リン血症治療のリン吸着薬として，本邦では炭酸カルシウム，セベラマー塩酸塩，炭酸ランタン及びビキサロマーが使用されている。また，2014 年 1 月にはクエン酸第二鉄が新たに承認されている。これらの治療薬は，いずれも摂取した食物中のリンを消化管内で吸着することにより血清リン濃度低下作用を示す。

炭酸カルシウムは，血清リン濃度を低下させるものの，カルシウム負荷による高カルシウム血症の危険がある。カルシウム負荷は血管石灰化や生命予後に悪影響を及ぼすことから [13),14)]，カルシウムの過剰負荷には十分注意が必要である。本邦では炭酸カルシウムの投与量は 3 g/日を上限とすることが妥当とされており，単剤では血清リン濃度を管理するための十分量を投与できない場合がある。

セベラマー塩酸塩は，カルシウム負荷を避けるために，カルシウム非含有リン吸着薬として開発された。しかし，便秘及び腹部膨満などの消化器系の副作用が高頻度に認められ，便秘のある患者では腸閉塞や腸管穿孔の恐れもある。また，セベラマー塩酸塩の添付文書における投与量は 3～9 g/日，服薬錠数は 12～36 錠/日であり，透析患者にとって規定の用量における服薬錠数の負荷がとりわけ大きい薬剤である。

炭酸ランタンは，便秘の副作用は少ないものの，嘔吐及び悪心の発現率が約 10%と他のリン吸着薬にくらべて高い [15),16)]。また，希少金属であるランタンの骨吸収が認められており [17),18)]，長期投与による骨及び他の臓器への蓄積とその影響は明らかではない。

ビキサロマーはセベラマー塩酸塩に比較して便秘及び腹部膨満などの消化器系の副作用が軽減されているが，添付文書における投与量は 1500～7500 mg/日，服薬カプセル数は 6～30 カプセル/日であり，セベラマー塩酸塩と同様に透析患者では服薬カプセル数の負荷が大きい薬剤である。

このような現状から，医療現場においては，少ない服薬錠数で血清リン濃度の管理が可能であり，カルシウム負荷がなく，長期に亘って有効かつ安全に使用可能な高リン血症治療のためのリン吸着薬が必要とされている。

1.5.3 起原又は発見の経緯

PA21（一般的名称：スクロオキシ水酸化鉄）はスイス ビフォーファーマ社が創製した経口投与の新規リン吸着薬である。本薬の有効成分であるスクロオキシ水酸化鉄は酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物であり，鉄を約 20%含有するカルシウム非含有製剤である。

鉄化合物にリン吸着能があることは古くから知られているが，一般に酸化鉄（III）（Fe_2O_3）のような脱水構造の酸化鉄は吸着能が低く，また，3 価の鉄錯体は吸着能が高いものの溶解して消化管吸収される。多核性の酸化水酸化鉄（III）はほとんど溶解せず，経口リン吸着薬として有望な候補物質であったが，経時的に脱水が進行し，吸着能が低下していく課題があった。PA21 は，多核性の酸化水酸化鉄（III）を炭水化物（スクロース及びデンプン）が[redacted]を有しており，本構造によって高いリン吸着能を維持することが可能となった。

PA21 の原薬は，炭水化物と多核酸化水酸化鉄（III）との[redacted]によって，

原薬中の多核酸化水酸化鉄（III）の[redacted]が維持され，安定化されている。これによりPA21 は長期間保管後も高いリン吸着能を発現できる。一方，経口投与後は，構成成分であるスクロース及びデンプンが，それぞれグルコース及びフルクトース，マルトース及びグルコースに消化されることで，速やかに多核酸化水酸化鉄（III）を遊離する。多核酸化水酸化鉄（III）の水酸基及び水和水とリン酸イオンが配位子交換することによりリンが吸着される。

Hergesell らは CKD 患者を対象とした医師主導試験を実施し，本薬の有効性及び安全性が示唆されたことを 1999 年に報告した[19)]。

1.5.4 開発の経緯

PA21 の開発の経緯図を図 1.5-1～図 1.5-3 に示した。

海外では[redacted]年から本薬の臨床試験が開始された。2009 年から欧州及び米国を中心に血液透析患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（PA-CL-03A）[20)]，2011 年から透析患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（PA-CL-05A 及び PA-CL-05B）[21),22)]が実施された。2015 年 5 月現在，本薬は米国及び欧州などの計 35 ヵ国で承認を取得しており，米国，英国及びドイツ等においてVELPHORO®の販売名で市販されている。

本邦では，2010 年 9 月にキッセイ薬品工業株式会社が日本における開発権及び販売権を取得し，[redacted]年から第 I 相臨床試験，2012 年から血液透析患者を対象とした第 II 相臨床試験，[redacted]年から血液透析及び腹膜透析患者を対象とした第 III 相臨床試験を実施した。

試験項目＼年	[redacted]	添付資料番号
製剤及び処方 製剤開発の経緯 製造 容器及び施栓系		3.2.P.1 3.2.P.2 3.2.P.3.1～3.2.P.3.5 3.2.P.7
添加剤の管理 製剤の管理		3.2.P.4.1～3.2.P.4.6 3.2.P.5.1～3.2.P.5.6
安定性		3.2.P.8.1～3.2.P.8.3.5

図 1.5-1　開発の経緯図～品質に関する試験（製剤）

試験項目＼年			[redacted]	添付資料番号
薬理	効力を裏付ける試験			4.2.1.1.1～4.2.1.1.4
	安全性薬理試験	中枢神経系		4.2.1.3.1
		呼吸系		4.2.1.3.2
		心血管系		4.2.1.3.3
		消化器系		4.2.1.3.4
薬物動態	吸収			4.2.2.2.1～4.2.2.2.2
	分布			4.2.2.2.1～4.2.2.2.2
	排泄			4.2.2.2.1～4.2.2.2.2
	薬物動態学的薬物相互作用			4.2.2.6.1～4.2.2.6.31
毒性	単回投与毒性試験	ラット		4.2.3.1.1
	反復投与毒性試験	ラット		4.2.3.2.1～4.2.3.2.5
		イヌ		4.2.3.2.6～4.2.3.2.10
	遺伝毒性試験	*in vitro* 試験		4.2.3.3.1.1, 4.2.3.3.1.2
		in vivo 試験		4.2.3.2.5, 4.2.3.3.2.1, 4.2.3.3.2.2
	がん原性試験	マウスがん原性試験（用量設定試験も含む）		4.2.3.4.1.1～4.2.3.4.1.3
		ラットがん原性試験		4.2.3.4.1.4
	生殖発生毒性試験	受胎能及び初期胚発生		4.2.3.5.1.1
		胚・胎児発生		4.2.3.5.2.1～4.2.3.5.2.5
		出生前後の発生並びに母体機能		4.2.3.5.3.1, 4.2.3.5.3.2
	その他の毒性試験	PA21とPA21-2のラット反復投与毒性比較試験		4.2.3.7.7.1
		PA21-2の遺伝毒性試験		4.2.3.7.7.2, 4.2.3.7.7.3

図 1.5-2　開発の経緯図～非臨床試験

試験項目＼年	[redacted]	添付資料番号
第I相臨床試験（PA1101）		5.3.3.1.1
第II相臨床試験（PA1201）		5.3.5.1.1
第III相比較臨床試験（PA1301）		5.3.5.1.2
長期投与試験（PA1302）		5.3.5.2.1
腹膜透析患者対象試験（PA1303）		5.3.5.2.2
炭酸カルシウム併用試験（PA1304）		5.3.5.2.3
海外第I相臨床試験（VIT-CI-01/2）		5.3.3.1.2
海外臨床薬理試験（鉄吸収）（Q-24120）		5.3.3.2.1
海外薬物相互作用試験（ロサルタンカリウム）（PA-DDI-001）		5.3.3.4.1
海外薬物相互作用試験（フロセミド）（PA-DDI-002）		5.3.3.4.2
海外薬物相互作用試験（オメプラゾール）（PA-DDI-003）		5.3.3.4.3
海外薬物相互作用試験（ジゴキシン）（PA-DDI-004）		5.3.3.4.4
海外薬物相互作用試験（ワルファリン）（PA-DDI-005）		5.3.3.4.5
海外第II相臨床試験（PA-CL-03A）		5.3.5.1.3
海外第III相臨床試験（PA-CL-05A）		5.3.5.1.4
海外長期投与試験（PA-CL-05A/ PA-CL-05B）		5.3.5.2.4

図 1.5-3　開発の経緯図～臨床試験

参考文献

1) 社団法人日本腎臓学会　編．CKD 診療ガイド 2012 東京: 株式会社東京医学社; 2012 年. p. 82-3.

2) Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis. 1990; 15: 458-82.

3) 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) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 2208-18.

5) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int. 2006; 70: 771-80.

6) Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, et al. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. Ther Apher Dial. 2008; 12: 49-54.

7) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, Hamano T, Shoji T, Yokoyama K, et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2013; 17: 221-8.

8) Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7: 810-9.

9) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. Kidney Int. 2011; 79: 1370-8.

10) 社団法人 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.

11) 社団法人 日本透析医学会．慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン．透析会誌．2012; 45: 301-56.

12) 日本透析医学会統計調査委員会．わが国の慢性透析療法の現況（2012 年 12 月 31 日現在）．透析会誌．2014, 47: 1-56.

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

14) 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.

15) バイエル薬品株式会社．ホスレノール®チュアブル錠添付文書．2013 年 8 月改訂（第 8 版）．

16) バイエル薬品株式会社．ホスレノール®顆粒分包添付文書．2013 年 8 月改訂（第 2 版）．

17) Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, Masin-Spasovska J, Freemont T, Webster I, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2217-24.

18) Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A, Arisaka H. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. Ther Apher Dial. 2010; 15: 176-84.

19) Hergesell O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 863-7.

20) Wühlich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumlin JA. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 280-9.

21) Floege J, Covic A, Ketteler M, Rastogi A, Chong E, Gaillard S. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. Kidney Int. 2014; 86: 638-47.

22) Floege J, Covic A, Ketteler M, Mann J, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 1037-46.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本薬は，2015 年 5 月現在，米国及び欧州などの計 35 ヵ国において承認を取得しており，米国，英国及びドイツ等において VELPHORO®の販売名で市販されている。承認状況を表 1 に示した。

表 1　外国における承認状況（2015 年 5 月現在）

国名・地域名	販売名	許可年月日	剤型及び含量	効能・効果
米国	VELPHORO	2013 年 11 月 27 日	チュアブル錠，500 mg	透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理
オーストリア	VELPHORO	2014 年 8 月 26 日	チュアブル錠，500 mg	血液透析又は腹膜透析中の成人慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理
ベルギー				
ブルガリア				
クロアチア				
キプロス				
チェコ				
デンマーク				
エストニア				
ドイツ				
ギリシャ				
フィンランド				
フランス				
ハンガリー				
アイスランド				
アイルランド				
イタリア				
ラトビア				
リヒテンシュタイン				
リトアニア				
ルクセンブルク				
マルタ				
ノルウェー				
オランダ				
ポーランド				
ポルトガル				
ルーマニア				
スロバキア				
スロベニア				
スペイン				
スウェーデン				
英国				
オーストラリア	VELPHORO	2014 年 11 月 18 日	チュアブル錠，500 mg	透析中の成人慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理
スイス	VELPHORO	2015 年 1 月 22 日	チュアブル錠，500 mg	血液透析又は腹膜透析中の成人慢性腎臓病患者における高リン血症
シンガポール	VELPHORO	2015 年 1 月 29 日	チュアブル錠，500 mg	血液透析又は腹膜透析中の成人慢性腎臓病患者における血清リン濃度の管理

1.6.2 代表的な添付文書

現在市販されている米国における添付文書及びその和訳，並びに欧州における添付文書及びその和訳を添付した。なお，添付文書中の有害事象名は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（Version 16.0）」を基に和訳した。

海外添付文書（米国）の和文

1. 効能・効果

Velphoro（スクロオキシ水酸化鉄）は，透析中の慢性腎臓病患者における血清リン濃度を管理するためのリン吸着薬である。

2. 用法・用量

Velphoro 錠は必ず噛み砕いて服用し，錠剤をそのまま嚥下してはならない。ただし，咀嚼・嚥下しやすくするため，錠剤を粉砕してもよい。

- 開始用量

Velphoro の推奨開始用量は 1 日 3 錠（鉄として 1500 mg）で，1 回 1 錠（鉄として 500 mg）を食事とともに 1 日 3 回投与する。

- 漸増及び維持

血清リン濃度を確認し，容認可能な濃度（5.5 mg/dL 以下）に到達するまで Velphoro の 1 日用量を 500 mg（1 錠）単位で適宜漸増漸減し，以後定期的に確認する。用量調整は 1 週間隔で適宜調節する。

臨床試験において，血清リン濃度を管理するために 1 日平均 3～4 錠（1500～2000 mg）を要した。

末期腎不全（ESRD）患者を対象とした第 III 相臨床試験における最大 1 日用量は 6 錠（3000 mg）/日であった。

- 服用

Velphoro は食事とともに服用しなければならない。また，食物中のリン酸との結合を最大にするため，1 日総用量を服用日の食事ごとに分割して投与しなければならない。ただし，患者が通常摂取している分量以上の水分を摂取する必要はない。

Velphoro 1 回分又は複数回分の用量を服用し忘れた場合は，次回食事より服用を再開することとし，服用し忘れた分をあわせて服用しないこと。

3. 剤形及び含量

Velphoro（スクロオキシ水酸化鉄）チュアブル錠 500 mg

1 錠中に鉄 500 mg（スクロオキシ水酸化鉄 2500 mg に相当）を含有。

4. 禁忌

なし

5. 警告及び使用上の注意

5.1 胃腸障害患者又は鉄蓄積疾患患者のモニタリング

腹膜透析中の腹膜炎患者，重度の胃・肝疾患を有する患者，重大な消化器系外科手術後の患者，ヘモクロマトーシス又は鉄蓄積を伴う疾患の既往のある患者は Velphoro の臨床試験に組み入れなかった。このような患者においては，効果並びに鉄のホメオスタシスについて観察すること。

6. 副作用

6.1 臨床試験における事象

臨床試験は広範囲にわたり多様な条件下で実施されるため，臨床試験における医薬品副作用発現率は他の医薬品の臨床試験での副作用発現率と直接比較することはできず，実際の臨床現場で認められる副作用発現率に反映できない可能性がある。

Velphoro の臨床試験で得られた安全性データは，実対照薬を用いた臨床試験 2 試験において，血液透析患者計 778 例及び腹膜透析患者計 57 例に最大 55 週間 Velphoro を曝露したものである。投与量は 250～3000 mg/日の範囲であった。

よくみられる副作用として，鉄含有経口薬による医薬品副作用として知られる，変色便（暗褐色）が認められた。

血液透析患者 154 例を対象に Velphoro を 6 週間投与した並行群間用量探索試験において，Velphoro 投与群（N=128）における副作用は，変色便（12%）及び下痢（6%）を除いて，実薬対照群（セベラマー塩酸塩；N=26）で報告された副作用と同様であった。なお，変色便は実薬対照群では認められなかった。

血液透析患者 968 例及び腹膜透析患者 86 例を対象に Velphoro（707 例（腹膜透析 57 例を含む））又はセベラマー炭酸塩（348 例（腹膜透析 29 例を含む））を 55 週間投与した非盲検，実薬対照，並行群間比較試験において，Velphoro 投与群で 5%超に認められた副作用は，下痢（24%），変色便（16%）及び悪心（10%）であった。Velphoro 群でみられた下痢の大部分は軽度かつ一過性であり，投与開始後早期に発生し，投与の継続とともに消失した。血液透析患者及び腹膜透析患者において副作用の発現状況に大きな違いはなかった。治療中止に至った副作用（>1%）のうち最も多かった事象は下痢（4%），製品の異味（2%），及び悪心（2%）であった。

7. 薬物相互作用

表 1　Velphoro と併用可能な経口薬剤	
カルシトリオール シプロフロキサシン ジゴキシン エナラプリル フロセミド HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ヒドロクロロチアジド ロサルタン メトホルミン メトプロロール ニフェジピン オメプラゾール キニジン ワルファリン	
Velphoro 及び食事とは別に服用する薬剤	推奨される投与法
ドキシサイクリン	Velphoro 服用の少なくとも 1 時間前に服用する
Velphoro と併用すべきでない経口薬剤	
レボチロキシン	

- 表 1 に未記載の経口薬物療法

Velphoro と大部分の経口薬剤とを併用した場合の薬物相互作用の予防に関する試験データはない。バイオアベイラビリティの低下により，安全性及び有効性に対して臨床的に重要な影響を与える薬剤を経口投与する場合は，二剤を別に服用すること。服用を別にする必要性は，併用薬の吸収特性や最高血中濃度到達時間，並びに速放性か徐放性かという製剤特性にも依存する。治療域の狭い併用薬においては，可能な限り臨床反応及び/又は薬物血中濃度のモニターを行うこと。

8. 特定の集団における使用

8.1 妊娠

胎児危険度分類カテゴリーB：生殖発生毒性試験において，ラット及びウサギに，体重換算あたり最大臨床推奨用量の 16 倍及び 4 倍までの用量をそれぞれ投与した結果，Velphoro による生殖障害又は胎仔発育阻害のエビデンスは認められなかった[非臨床毒性（13.2）参照]。しかしながら，最大臨床用量の 16 倍の用量では，妊娠ラットにおける着床後の胚損失の増加が認められた。非臨床における生殖毒性試験成績は必ずしもヒトへの外挿が可能ではないが，妊娠中における本剤の使用は必要性が明らかである場合に限ること。

妊婦を対象とした適切で十分に管理された臨床試験は実施されていない。

8.2 分娩及び出産

Velphoro 投与が分娩に及ぼす影響については，体重換算あたりでヒトの最大臨床推奨用量の 16 倍までの用量を用いた動物実験では認められなかった。Velphoro がヒトの分娩に及ぼす影響は明らかではない。

8.3 授乳婦

Velphoro からの鉄吸収は最小限であるため[臨床薬理（12.3）参照]，Velphoro が母乳中に移行する可能性は低い。

8.4 小児への使用

小児患者における Velphoro の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

Velphoro の実薬対照 2 試験における被験者総数（N=835）中，29.7%（n=248）が 65 歳以上であった。これらの被験者と非高齢被験者との間に安全性及び有効性に関する相違は認められなかった。

10. 過量投与

患者に対する Velphoro の過量投与報告はない。Velphoro からの鉄吸収は極めて低いため［臨床薬理（12.3）参照］，鉄による全身毒性リスクは低い。低リン血症は標準的な臨床診療に従って治療すること。

臨床試験における Velphoro の最大投与量 は 3000 mg/日であった。

11. 組成・性状

Velphoro チュアブル錠は，褐色，円形，両平面の製剤であり，片面に「PA 500」と刻印されている。Velphoro 1 錠中（スクロオキシ水酸化鉄 2500 mg 中）に鉄 500 mg を含有する。Velphoro の原薬は，多核性の酸化水酸化鉄（III），スクロース及びデンプンの混合物である。活性成分である多核性の酸化水酸化鉄（III）は，ほとんど溶解せず，吸収されない。添加物は，ウッドベリー香料，ネオヘスペリジンジヒドロカルコン，ステアリン酸マグネシウム，及びケイ酸（コロイド状，無水）である。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

胃腸のような水の多い環境では，スクロオキシ水酸化鉄中の水酸基及び/又は水が，食物中のリン酸塩と配位子交換することによりリン酸結合が生じる。結合したリン酸塩は便とともに排出される。

血清中のリン濃度及びカルシウム・リン積は，いずれも食物中のリン酸塩吸収の低下とともに低下する。

12.2 薬力学

In vitro 試験により，消化管内の pH 範囲（1.2～7.5）における Velphoro の強固なリン酸吸着能が示された。Velphoro のリン酸結合能は pH2.5 でピークに達し，利用可能なリン酸の 96%が吸着される（リン：鉄の濃度比 0.4:1）。

12.3 薬物動態

Velphoro の活性成分である，多核性の酸化水酸化鉄（III）（pn-FeOOH）はほとんど溶解しないため，吸収されることがなく代謝されない。しかし，その分解生成物である単核の酸化水酸化鉄（III）が pn-FeOOH 表面から遊離し吸収される。

Velphoro の非溶解特性及び分解生成特性のため，標準的な薬物動態試験の実施は適切ではない。

Velphoro の構成成分であるスクロース及びデンプンは，それぞれ，グルコース及びフルクトース，並びにマルトース及びグルコースに消化され，これらの成分は血中に吸収され得る。1 錠は炭水化物 1.4 g に相当する。

放射能標識した Velphoro 原薬（1 日量 2000 mg）を投与したときの鉄の吸収について，慢性腎臓病患者 16 例（8 例は透析前患者，8 例は血液透析患者）及び鉄貯蔵レベルの低い健康人ボランティア 8 例（血清フェリチン<100 μg/L）を対象に検討した。健康人では，21 日目における血中への放射能標識した鉄の取り込み率の中央値は 0.43%であった。慢性腎臓病患者では，取り込み中央値は大幅に低く，21 日目において 0.04%であった。

- 薬物相互作用試験

- *In vitro*

In vitro での薬物相互作用を，消化管内の物理化学的状態に類似した水溶液中にリン酸（400 mg）を添加した条件下と添加しない条件下で検討した。試験は，pH3.0，5.5，8.0 で，37℃ 6 時間インキュベーションすることにより実施した。

Velphoro との相互作用は，下記の薬物において認められた：

- アレンドロネート，ドキシサイクリン，レボチロキシン及びパリカルシトール

下記の薬物については Velphoro との相互作用が認められなかった：

- シプロフロキサシン，エナラプリル，ヒドロクロロチアジド，メトホルミン，メトプロロール，ニフェジピン及びキニジン

- *In vivo*

in vivo で薬物相互作用試験 5 試験（1 試験につき N=40）を実施し，健康人被験者に Velphoro 1000 mg を 1 日 3 回食事と一緒に投与し，うち 1 回はロサルタン，フロセミド，ジゴキシン，オメプラゾール，ワルファリンを Velphoro 1000 mg と併用し，食事と一緒に 1 日 3 回投与した。Velphoro と同時併用又は Velphoro 投与 2 時間後に併用した試験薬剤の濃度曲線下面積（AUC）を測定したところ，Velphoro は全身曝露に変化を与えていなかった。

臨床試験（05A 試験及び 05B 試験）のデータによれば，Velphoro は，HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脂質低下作用，並びにカルシトリオールの PTH 低下作用に影響を与えなかった。

13. 非臨床毒性

13.1 発がん性，変異原性，受胎障害

がん原性試験をマウス及びラットで実施した。

マウスでの 2 年間のがん原性試験では，食餌に Velphoro 250，500 又は 1000 mg/kg/日を混合して曝露させた結果，500 及び 1000 mg/kg/日を投与した雄マウスの結腸で，頻度は低く，統計的に有意ではないが，腫瘍性病変である腺癌が発現した。250 mg/kg/日という最大無作用量（NOAEL）は，体重 60 kg の人では，最大臨床推奨用量 3000 mg/日の 5 倍（体重での換算）に該当する。さらに，粘膜上皮過形成の発生増加が，結腸においては全ての投与群（すなわち最大推奨臨床用量の 5 倍以上）で認められ，盲腸においては最大投与量（最大臨床推奨用量の 20 倍相当）で認められた。雄マウスにおける腺癌の発現は，遺伝毒性作用によるものではなく，高用量 Velphoro の消化管腔内における慢性的局所刺激による結果と考えられた。

ラットでの 2 年間のがん原性試験では，食餌に Velphoro 40，150 又は 500 mg/kg/日を混合して曝露させた。統計的に有意な腫瘍発生の増加は認められなかったが，粘膜の炎症を伴った粘膜上皮過形成の発生頻度の増加が，十二指腸，盲腸，及び結腸において 500 mg/kg/日（最大臨床推奨用量の 10 倍）に認められた。

Velphoro の遺伝毒性は，*in vitro* では，細菌を用いた Ames 復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター線維芽細胞を用いた染色体異常試験において，また，*in vivo* では，ラットを用いたコメットアッセイ及び末梢血小核試験において評価し，遺伝子突然変異誘発性，染色体異常誘発性，DNA 損傷誘発性は認められなかった。

ラットの交尾行動及び受胎能は，Velphoro 最大 800 mg/kg/日（最大臨床推奨用量の 16 倍）を強制経口投与したが影響はなかった。

13.2 動物毒性及び/又は薬理学

Velphoro を最大 800 mg/kg/日を，交尾後 6 日目～17 日目に強制経口投与した妊娠ラットでは，胚・胎児発生毒性は認められなかった。この用量は，最大臨床推奨用量の 16 倍に相当する。

Velphoro を 50，100 又は 200 mg/kg/日を，交尾後 6 日目～19 日目に強制経口投与した妊娠ウサ

ギで，不完全／未骨化の骨端及び中手骨／指骨を有する胎児数が最大用量（最大臨床推奨用量の 4 倍に相当）時に増加した。同腹児のパラメータに対する有害な影響は認められなかった。Velphoro を 100，280，又は 800 mg/kg/日を，交尾後 6 日目～授乳 20 日目にかけて強制経口投与した妊娠ラットでは，800 mg/kg/日の用量において，出生児の体重増加が 5～13 週齢時に低く，運動機能発育に遅延が認められた。この用量は最大臨床推奨用量の 16 倍に相当する。

14. 臨床試験

透析中の ESRD 患者を対象とした 6 週間の非盲検，無作為化，実薬（セベラマー塩酸塩）対照用量設定試験及び 55 週間の非盲検，無作為化，実薬（セベラマー炭酸塩）対照並行群間試験において，Velphoro による血清リン濃度低下作用を検討した。

試験では，開始用量を 1 日 1000 mg（2 錠）とし，Velphoro 初回投与 1～2 週後の投与早期から血清リン濃度の低下効果が認められた。

14.1 固定用量試験

03A 試験では，高リン酸血症（血清リン濃度>5.5 mg/dL かつ<7.75 mg/dL）を有する血液透析中の ESRD 患者 154 例を，2 週間のリン吸着薬 washout 期間後，Velphoro を 250 mg/日，1000 mg/日，1500 mg/日，2000 mg/日又は 2500 mg/日投与する群並びに実対照群（セベラマー塩酸塩）に無作為割付した。Velphoro は用量に基づいた量を食事ごとに分割投与し，用量漸増は行わなかった。それぞれの群において，治療終了時に血清リン濃度をベースライン値と比較した。Velphoro は，250 mg/日群を除き，すべての投与群において有効であった（$p \leq 0.016$）。患者の自発報告に基づき用量制限を要するような有害事象は治療中発現しなかった。

鉄のパラメータ（フェリチン，トランスフェリン飽和度（TSAT），トランスフェリン）及びビタミン群（A，D，E，K）における平均変化量は全般的に臨床上有意なものはなく，投与群全体を通じて明らかな傾向は認められなかった。Velphoro の消化器系有害事象の発現状況[副作用（6.1）参照]はセベラマー塩酸塩群に類似しており，消化器系有害事象に用量依存的な傾向は認められなかった。

14.2 用量調整試験

05A 試験では，血清リン濃度が 6 mg/dL 以上であった透析患者 1055 例（血液透析患者 968 例，腹膜透析患者 87 例）を対象として，2～4 週間のリン吸着薬 washout 期間後，開始用量 1000 mg/日として Velphoro を投与する群（707 例）又は実対照薬（セベラマー炭酸塩）投与群（348 例）に無作為割付し，24 週間投与した。24 週終了時，第 1 期において Velphoro により血清リン濃度が管理された（5.5 mg/dL 未満）血液透析患者 93 例を，24 週時の Velphoro 維持用量を継続する群（44 例）又は効果を示さない無効果低用量対照群 250 mg/日（49 例）に再度無作為割付し，さらに 3 週間投与した。27 週時に Velphoro 維持用量対低用量の優越性解析を実施した。Velphoro 最大用量は 3000 mg/日（6 錠/日）であり，最低用量は 1000 mg/日（2 錠/日）であった。Velphoro の 1 日用量を投与日の食事ごとに分割投与した。

血液透析患者におけるリン濃度低下作用の持続に関して，Velphoro 維持用量継続投与群（1000～3000 mg/日）は，無効果低用量対照群に比べて 27 週時に統計的に有意であった（$p<0.001$）。結果を表 2 に示す。

表 2　平均（SD）血清リン濃度及びベースライン（BL）から治療終了時までの変化

	平均（SD）血清リン濃度（mg/dL）	
	Velphoro 維持用量継続投与群 （1,000～3,000 mg/日） （N=44）	Velphoro 無効果低用量対照群 （250 mg/日） （N=49）
24 週時（BL）	4.7 (1.03)	5.0 (1.14)
25 週時	4.7 (0.91)	6.3 (1.44)
26 週時	4.7 (1.21)	6.6 (1.91)
27 週時/治療終了時	5.0 (1.07)	6.8 (1.63)
BL から治療終了時までの変化	0.3 (1.22)*	1.8 (1.47)

* BL から 27 週／治療終了時までの最少二乗平均変化量における Velphoro 無効果低用量対照群と Velphoro 維持用量継続投与群の比較。p<0.001（LOCF 原則）；共分散解析（混合モデル）による。

注: BL は 24 週時の，又は 24 週時における結果がない場合はその前の最後の入手可能な数値。治療終了は 27 週時の数値又は 24 週時以後の最後の測定可能な数値を含む（すなわち，LOCF）。

BL=ベースライン，LOCF=最終観察値延長法（Last observation carried forward），SD=標準偏差。

05A 試験終了後，患者 658 例（血液透析中 597 例，腹膜透析中 61 例）を対象に 28 週間の延長試験（05B 試験）を実施するため，当初の無作為割付に従って Velphoro（N=391）又はセベラマー炭酸塩（N=267）を投与した。

血清リン濃度は，投与後早期より速やかに低下し，その後一定に推移した。Velphoro によるリン低下効果は，治療 12 ヵ月間維持された（図 1 参照）。年齢，性別，人種，透析方法の違いは Velphoro の効果に影響を及ぼさなかった。

ベースラインからの血清鉄濃度上昇には臨床的有意差はなく，実対照群との比較においても有意な差はみられなかった。1 年間の治療期間中，鉄蓄積のエビデンスは認められなかった。

ビタミン群（A，D，E 及び K）における臨床的に問題のある変化は認められなかった。

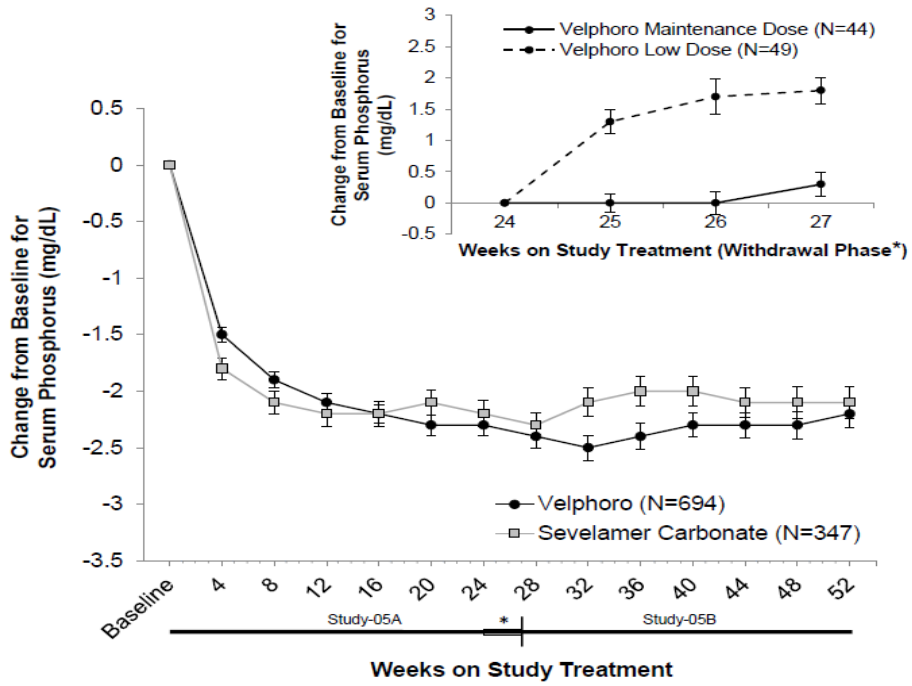


図 1　05A 試験及び継続投与試験 05B におけるベースラインからの血清リン濃度の経時的平均変化量（標準誤差）

挿入図は，治療中止期（24～27 週）における Velphoro 無効果低用量対照群（250 mg/日）対 Velphoro 維持用量群のベースラインからの血清リン平均変化量（±SEM）を示す。

16. 供給方法／保管及び取扱い

Velphoro は，褐色，円形，両平面の製剤であり，片面に「PA 500」と刻印されたチュアブル錠として供給される。1 錠にスクロオキシ水酸化鉄として鉄 500 mg を含有する。Velphoro 錠の包装単位は以下のとおりである：

全米医薬品コード(NDC) 49230-645-51　　1 瓶にチュアブル錠 90 錠

- 貯蔵方法

湿気を避けるため元の包装のまま，瓶を密閉して保管すること。

25°C（77°F）で保管し，搬送時には 15～30°C（59～86°F）に維持すること。

17. 患者カウンセリング情報

- 推奨用法・用量

Velphoro 錠は噛み砕いて服用するものであり，錠剤全体を嚥下してはならないことを患者に伝える。咀嚼し嚥下しやすくするため，錠剤を粉砕してもよい[用法・用量（2）参照]。

Velphoro は食事とともに服用すること。

併用薬は，Velphoro 投与と離して投与するよう，患者に対して指導すること [薬物相互作用（7）参照]。

- 副作用

Velphoro が変色（黒）便の原因となりうることを告知すること。

- 発売元

Fresenius Medical Care North America
920 Winter Street
Waltham, MA 02451

米国特許番号 6174442，類似特許及び/又は関連特許出願中。

© 2014 Fresenius Medical Care North America. All rights reserved（不許複製・禁無断転載）

海外添付文書案（欧州）の和文

▼本医薬品は，追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングにより新たな安全性情報を迅速に検出可能となる。医療従事者は，副作用が疑われる有害事象に関してはすべて報告すること。副作用の報告方法に関しては 4.8 項参照。

1. 医薬品名

Velphoro 500 mg チュアブル錠

2. 定性的及び定量的組成

各チュアブル錠 1 錠中に鉄 500 mg を，酸化水酸化鉄（III）とスクロース及びデンプンの混合物であるスクロオキシ水酸化鉄として含有する。

有効成分であるスクロオキシ水酸化鉄は 750 mg のスクロースと 700 mg のデンプンを含有する。

添加物のリストについては，6.1 項参照。

3. 剤形

チュアブル錠

褐色，円形，両平面の製剤であり，片面に PA500 と刻印されている。錠剤の直径は 20 mm，厚さは 6.5 mm である。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

Velphoro は，血液透析（HD）又は腹膜透析（PD）中の成人慢性腎臓病（CKD）患者の血清リン濃度を管理する薬剤である。

Velphoro は，腎性骨疾患の発生を管理するために，カルシウムサプリメント，1,25-ジヒドロキシビタミン D3 及びその類似体一種，又はカルシウム受容体作動薬など，複数の治療レジメンの範囲内で使用すること。

4.2 用法・用量及び投与方法

➢ 用法・用量

- 開始用量

Velphoro の推奨開始用量は，鉄として 1500 mg（3 錠）/日であり，食事により等分する。

Velphoro は経口投与のみであり，食事とともに服用しなければならない。Velphoro を服用する際は，指定された食事法を厳守すること。

- 漸増及び維持

血清リン濃度を確認し，容認可能な血清リン濃度に達するまで，鉄として 500 mg（1 錠）/日ずつ 2～4 週ごとに漸増漸減して調整し，以後定期的に確認する。

Velphoro による治療が有効な患者では，通常 1500～2000 mg（3～4 錠）/日により至適血清リン濃度に達するが，臨床においては，血清リン濃度の管理の必要性に基づいて使用すること。

1 回又は複数回服用を忘れた場合は，次回食事より通常処方にて服用を再開すること。

- 1 日最大用量

1 日最大推奨用量は鉄として 3000 mg（6 錠）/日である。

➢ 小児

18 歳未満の小児における Velphoro の安全性及び有効性は未だ確立されておらず，利用可能なデータはない。

➢ 高齢者（65 歳以上）

Velphoro は， 245 例を超える高齢者（65 歳以上）に対し，承認用法用量にて投与された。Velphoro 臨床試験の全被験者において 65 歳以上は 29.7%，75 歳以上は 8.7%であった。これらの臨床試験において特別な用法・用量ガイドラインは高齢者に適用されず，投与スケジュールは重大な懸念に基づいて設定されることはなかった。

➢ 腎機能障害

Velphoro は HD 又は PD を受けている成人 CKD 患者の血清リン濃度の管理を効能･効果とする。透析前の腎機能障害患者に対する Velphoro の利用可能な臨床データはない。

➢ 肝障害

Velphoro 臨床試験において，肝障害に関するエビデンスも肝酵素の著明な変化に関するエビデンスも認められなかったが，通例，重度肝障害患者は，Velphoro 臨床試験の対象から除外した。

➢ 投与方法

経口投与。

Velphoro は食事とともに服用するチュアブル錠である。食物中のリン酸塩の吸収を最大にするため，1 日総用量を服用日の食事ごとに分割して投与すること。患者が通常摂取している分量以上の水分を摂取する必要はない。錠剤は咀嚼しなければならず，錠剤をそのまま嚥下してはならない。ただし，錠剤は粉砕してもよい。

4.3 禁忌

- 有効成分又は 6.1 項に掲載する添加物に対し過敏症を有する患者
- ヘモクロマトーシス及び何らかの鉄蓄積を伴う疾患を有する患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

➢ 腹膜炎，胃腸障害及び肝障害，並びに消化管系外科手術

腹膜炎（直近 3 ヵ月以内）や重度の胃腸障害又は重い肝障害の既往歴を有する患者，あるいは重大な消化器系の手術を受けた患者は，Velphoro 臨床試験の対象としていないため，当該患者への Velphoro 投与は，十分にリスク・ベネフィットを評価した上で行うこと。

➢ スクロース及びデンプン（炭水化物）に関する情報

Velphoro はスクロースを含有する。まれな遺伝性疾患であるフルクトース不耐症，グルコース・ガラクトース吸収不良症，又はスクロースイソマルトース欠損症を有する患者には本剤を使用しないこと。また，本剤は歯に害を及ぼすことがある。

Velphoro はデンプンを含有する。グルテンに対するアレルギーや糖尿病を有する患者は，Velphoro 1 錠が 0.116 ブレッドユニット（炭水化物 1.4 g と同等）に相当することに注意すべきである。

➢ 変色便

Velphoro は変色（黒色）便の原因となる。変色（黒色）便は視覚的に消化管出血を遮蔽しうる（4.5 項参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Velphoro は消化管でほとんど消化されない。他の医薬品との相互作用の可能性は低いと考えられるが，治療濃度域の狭い薬剤との併用においては，医師が臨床効果と有害事象をモニターし，Velphoro 及び併用薬の開始時又は用量調節時に血中濃度を測定することも検討すべきである。

鉄との相互作用が知られている薬剤（アレンドロネート及びドキシサイクリン等）又は *in vitro* 試験で Velphoro との相互作用の可能性が示されている薬剤（セファレキシン，レボチロキシン，ドキセルカルシフェロール及びパリカルシトール）と本薬を併用する場合は，併用薬剤を Velphoro 投与の少なくとも 1 時間前又は 2 時間後に投与すること。

In vitro 試験では，下記薬剤との併用に伴う相互作用は認められなかった：

- シナカルセト，シプロフロキサシン，クロピドグレル，エナラプリル，ヒドロクロロチアジド，メトホルミン，メトプロロール，ニフェジピン，ピオグリタゾン及びキニジン。

薬物相互作用試験は，健康人のみを対象として実施された。健康男性及び女性を対象とし，ロサルタン，フロセミド，ジゴキシン，ワルファリン，及びオメプラゾールを投与した。濃度曲線下面積（AUC）の測定において，Velphoro との併用によるこれらの薬剤の生物学的利用率に対する影響は認められなかった。

臨床データにおいて，Velphoro は HMG-CoA 還元酵素阻害薬（例えばアトルバスタチンやシンバスタチン）の脂質低下作用に影響を与えなかった。また，ビタミン D 及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D の濃度は不変であった。

Velphoro はグアイアック法（Haemocult）又は免疫法（iColo Rectal 及び Hexagon Opti）による便潜血検査に影響を与えない。

4.6 生殖能，妊娠及び授乳

➢ 妊娠

スクロオキシ水酸化鉄を妊婦に投与した臨床使用データはない。

生殖･発生毒性試験において，妊娠，胚胎児発生，分娩，生後発育に関するリスクはないことが示された（5.3 項参照）。妊婦に対しては，十分にリスク・ベネフィットを評価し，Velphoro の必要性が明らかである場合にのみ使用すること。

➢ 授乳

Velphoro の授乳婦に対する臨床使用データはない。Velphoro からの鉄吸収は最小限であるため（5.2 参照），鉄が Velphoro から母乳へ移行する可能性は低い。授乳又は Velphoro 投与のいずれを継続するかを決定する際には，子に対する授乳のベネフィットと母親への Velphoro 投与のベネフィットを比較･考慮した上で判断すること。

➢ 生殖能

Velphoro がヒトの生殖能に与える影響に関するデータはない。動物試験において，Velphoro 使用後の交尾行動，生殖能，及び同腹仔のパラメータに対する有害作用は観察されなかった。

4.7 運転能力及び機械操作能力に与える影響

Velphoro が運転能力及び機械操作能力に与える影響は，ごくわずか又はほとんどない。

4.8 有害事象

- 安全性プロファイルの概要

現行の Velphoro の安全性プロファイルは，血液透析患者計 778 例及び腹膜透析患者計 57 例に対して Velphoro を最大 55 週間投与した結果に基づくものである。

これらの臨床試験において，Velphoro 投与期間中に約 43%の被験者で何らかの副作用が認められ，重篤な副作用は 0.36%であった。消化器系の副作用が高頻度に認められ，最も多く認められた副作用は下痢と変色便であった。これらの消化器系の副作用の大部分は投与初期に発現し，投与継続に伴い減少した。Velphoro の副作用プロファイルに用量依存傾向は認められなかった。

- 副作用一覧

Velphoro 用量 250～3000 mg 鉄/日を上記 835 例に使用し報告された副作用を表 1 に示した。

表 1 臨床試験で認められた副作用

器官別大分類	極めて高頻度 (≥1/10)	高頻度 (≥1/100, <1/10)	低頻度 (≥1/1,000, <1/100)
代謝および栄養障害			高カルシウム血症 低カルシウム血症
神経系障害			頭痛
呼吸器，胸郭および縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害	下痢* 変色便	悪心 便秘 嘔吐 消化不良 腹痛 鼓腸 変色歯	腹部膨満 胃炎 腹部不快感 嚥下障害 胃食道逆流性疾患 舌変色
皮膚および皮下組織障害			そう痒症 発疹
一般・全身障害および投与部位の状態		製品の異味	疲労

- 特定の副作用に関する記述

*下痢

下痢は臨床試験中，11.6%に発現した。55 週の長期試験では，薬剤との因果関係が否定できない下痢はほとんどが軽度かつ一過性であり，投与開始後早期に発現し，3.1%の被験者で投与中止に至った。

- 副作用が疑われる有害事象の報告

医薬品承認後，副作用が疑われる有害事象に関する報告は重要である。報告により，医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的モニタリングが可能となる。医学専門家は，いかなる副作用が疑われる有害事象も，各国の報告システム（詳細は加盟国において規定される）に準じて報告する義務がある。

4.9 過量投与

Velphoro の過量投与に関する報告はない。過量投与が発生した場合は，標準的な臨床診療によ

り対応すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：高カリウム血症及び高リン血症治療薬；ATC コード：V03AE05

- 作用機序

Velphoro は，多核性の酸化水酸化鉄（III），スクロース及びデンプンの混合物を含有する。消化管の生理学的 pH 域において，水酸基及び/又は水とリン酸イオン間での配位子交換によりリン酸結合が生じる。

血清リン濃度は，食物性のリン酸塩の吸収減少に伴い低下する。

- 臨床効果

第 III 相臨床試験は，透析中の CKD 患者 1055 例を対象とし，Velphoro の有効性と安全性を検討することを目的として実施した。本試験は，最大 55 週間の Velphoro 投与による非盲検，無作為化，実薬対照（セベラマー炭酸塩），並行群間試験である。高リン血症（血清リン濃度：1.94 mmol/L 以上）の成人患者を対象に，Velphoro の開始用量を 1000 mg/日，用量調整期間を 8 週間として設定した。治験薬投与 12 週目にセベラマー炭酸塩に対する非劣性を検証し，12 週以降 55 週までの期間は，それぞれの治験薬をそのまま継続して投与した。12 週から 24 週の間には忍容性及び有効性を理由とする用量調整を可能とした。被験者の一部において 24 週から 27 週に Velphoro 維持用量（1000～3000 mg/日）又は低用量（250 mg/日）を投与した結果，Velphoro 維持用量群のセベラマー炭酸塩低用量群に対する優越性が検証された。

05A 試験では，血清リン濃度が 1.94 mmol/L 以上の透析患者 1055 例（血液透析患者 968 例及び腹膜透析患者 87 例）を対象として，2～4 週間のリン吸着薬 Washout 期間の後，開始用量 1000 mg／日として Velphoro を投与する群（707 例）又は実対照薬（セベラマー炭酸塩）投与群（348 例）に無作為割付し，24 週間投与した。24 週の投与終了時，第 1 期において Velphoro により血清リン濃度が 1.78 mmol/L 未満に管理された血液透析患者 93 例を，24 週時の Velphoro 維持用量を継続する群（44 例）又は効果を示さない無効果低用量対照群 250 mg/日（49 例）に再度無作為割付し，さらに 3 週間投与した。

05A 試験終了後，患者 658 例（血液透析中 597 例及び腹膜透析中 61 例）を対象に 28 週間の延長試験（05B 試験）を実施するため，当初の無作為割付に従って Velphoro（N=391）又はセベラマー炭酸塩（N=267）を投与した。

平均血清リン濃度は投与前 2.5 mmol/L，Velphoro 投与 12 週目で 1.8 mmol/L であった（0.7 mmol/L 低下）。セベラマー炭酸塩では，投与前 2.4 mmol/L，投与 12 週目で 1.7 mmol/L であった（0.7 mmol/L 低下）。

血清リン濃度の低下は 55 週間にわたって維持された。血清リン濃度及びカルシウム・リン積は，食物中のリン酸塩の吸収減少とともに低下した。

KDOQI が推奨する血清リン濃度を達成した被験者の割合を示す有効率は，Velphoro 群及びセベラマー炭酸塩群でそれぞれ 12 週時 45.3%及び 59.1%，並びに 52 週時 51.9 及び 55.2%であった。

治療 55 週の Velphoro 平均 1 日用量は 1650 mg であり，セベラマー炭酸塩の平均 1 日用量は

6960 mg であった。

➢ 小児患者

欧州医薬品庁は，高リン血症に対する Velphoro の治療効果について，小児患者における治療効果を検討するための試験結果提出義務に対し猶予を与えている（小児における使用については 4.2 参照）。

5.2 薬物動態学的特性

Velphoro は消化管内でリン酸塩と結合して作用するため，血清濃度は薬効に関与しない。Velphoro の持つ非溶解特性及び分解特性により，分布容積，濃度曲線下面積，平均滞留時間，等を決定する標準的な薬物動態試験の実施は適切ではない。

第 I 相試験 2 試験により，鉄過剰となる可能性は最小限であり，健康人被験者において用量依存性は観察されなかったことが結論づけられた。

➢ 吸収

Velphoro の活性成分である pn-FeOOH はほとんど溶解しないため吸収されないが，その分解物である単核の鉄が pn-FeOOH 表面から遊離し，体内に吸収される。

ヒトでの吸収に関する試験は実施されていない。数種（ラット及びイヌ）の非臨床試験においてきわめて低い（1%以下）全身吸収性が確認された。

放射性同位体で標識した Velphoro 原薬（1 日量 2000 mg）からの鉄取り込みについて，慢性腎臓病患者 16 例（8 例は透析前患者，8 例は血液透析患者）及び鉄貯蔵レベルの低い健康人ボランティア 8 例（血清フェリチン：100 mcg/L 未満）を対象に検討した。21 日目の鉄の血中への取り込み（中央値）は，健康人で 0.43%（0.16～1.25%），保存期患者では 0.06%（0.008～0.44%），血液透析患者で 0.02%（0～0.04%）であった。放射性同位体で標識した鉄の血中濃度はきわめて低く，分布は赤血球に限局していた。

➢ 分布

ヒトでの分布に関する試験は実施されていない。数種（ラット及びイヌ）の非臨床試験において，pn-FeOOH は血漿中から肝臓，脾臓及び骨髄に分布し，赤血球に取り込まれ利用された。患者における鉄の吸収も，肝臓，脾臓及び骨髄といった標的器官に分布し，赤血球に取り込まれ利用されることが予想される。

➢ 生体内変化

Velphoro の活性成分である pn-FeOOH は代謝されない。しかし，その分解生成物である単核の酸化水酸化鉄（III）が pn-FeOOH 表面から遊離し吸収される。臨床試験により，Velphoro からの鉄の全身吸収性はきわめて低いことが証明された。

In vitro データにより，原薬中のスクロース及びデンプンは，それぞれグルコース及びフルクトース，並びにマルトース及びグルコースに消化されうることが示唆されており，これらの成分は血液中に吸収される。

➢ 排泄

ラットとイヌに放射性同位体 ^{59}Fe で標識した Velphoro 原薬を経口投与した試験において，鉄標識体は糞中で回収されたが尿中では回収されなかった。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理，反復投与毒性及び遺伝毒性等の標準的試験に基づけば，ヒトに対する特殊な有害性を示す非臨床試験データは認められなかった。

ウサギ胚･胎児発生試験で認められた作用（骨格変異及び不完全骨化）は過量投与に関連しており，患者には直接関与しない可能性が高い。他の生殖毒性試験では有害な作用は示されなかった。

発がん性試験はマウス及びラットで実施された。マウスにおいて発がん性を示す明確なエビデンスは認められなかった。2 年間の投与により結腸及び盲腸に憩室及び嚢胞形成を伴う粘膜過形成が認められたが，これらは種特異的なものであり，ラット及びイヌにおいては認められなかった。

ラットでは最大用量の Velphoro 原薬を摂取させた雄ラット甲状腺において，良性 C 細胞腺腫の発生率が僅かに上昇した。これは，Velphoro の薬理作用に対する適応応答である可能性が高く，臨床的には関連性がないと示唆された。

6. 薬剤特性

6.1 添加物のリスト

ウッドベリー香料

ネオヘスペリジンジヒドロカルコン

ステアリン酸マグネシウム

コロイド状無水ケイ酸

6.2 配合禁忌

なし

6.3 使用期限

30 ヵ月

使用期限：ボトル瓶を開栓より 45 日

6.4 貯法上の留意点

湿気を避けるため，原包装のまま保管すること。

6.5 容器の性質と内容

ポリプロピレン製チャイルド・レジスタンス栓及びホイル誘導シール付き高密度ポリエチレン（HDPE）製ボトルにモレキュラーシーブ乾燥剤及び綿を含む。包装サイズはチュアブル錠 30 錠又は 90 錠。

チャイルド・レジスタンスのアルミ/アルミブリスターは，各ブリスターにチュアブル錠 6 錠入り。包装サイズはチュアブル錠 30 錠又は 90 錠（マルチパックは各 30 錠入りの個包装 3 つから成る）。

ただし，上記の全包装サイズが市販されない可能性あり。

6.6 廃棄上の留意点

未使用医薬品又は廃棄医薬品は当該国の規則に従い廃棄すること。

7. 販売承認取得者

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

7-13 Boulevard Paul-Emile Victor

92521 Neuilly-sur-Seine

France

8. 販売承認番号

EU/1/14/943/001
EU/1/14/943/002
EU/1/14/943/003
EU/1/14/943/004

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2014 年 8 月 26 日

10. 改定日

本医薬品に関する詳細情報は，欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VELPHORO® safely and effectively. See full prescribing information for VELPHORO®.

VELPHORO® (sucroferric oxyhydroxide) chewable tablet for oral use
Initial U.S. Approval: 2013

----------INDICATIONS AND USAGE ----------
- Velphoro is a phosphate binder indicated for the control of serum phosphorus levels in patients with chronic kidney disease on dialysis. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Velphoro tablets must be chewed and not swallowed whole. To aid with chewing and swallowing, tablets may be crushed. (2)
- The recommended starting dose of Velphoro is 3 tablets (1,500 mg) per day, administered as 1 tablet (500 mg) 3 times daily with meals. (2)
- Adjust by 1 tablet per day as needed until an acceptable serum phosphorus level is reached, with regular monitoring afterwards. Titrate as often as weekly. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
- Velphoro (sucroferric oxyhydroxide) chewable tablet 500 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS----------
- None.

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Patients with peritonitis during peritoneal dialysis, significant gastric or hepatic disorders, following major gastrointestinal surgery, or with a history of hemochromatosis or other diseases with iron accumulation have not been included in clinical studies with Velphoro. Monitor effect and iron homeostasis in such patients. (5.1)

----------ADVERSE REACTIONS ----------
- In a parallel design, fixed-dose study of 6 weeks duration, the most common adverse drug reactions to Velphoro chewable tablets in hemodialysis patients included discolored feces (12%) and diarrhea (6%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Fresenius Medical Care North America at 1-800-323-5188 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS ----------
- Velphoro can be administered concomitantly with oral calcitriol, ciprofloxacin, digoxin, enalapril, furosemide, HMG‑CoA reductase inhibitors, hydrochlorothiazide, losartan, metoprolol, nifedipine, omeprazole, quinidine and warfarin. (7)
- Take doxycycline at least 1 hour before Velphoro. (7)
- Velphoro should not be prescribed with oral levothyroxine. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 09/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

FULL PRESCRIBING INFORMATION
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Monitoring in Patients with Gastrointestinal Disorders or Iron Accumulation Disorders
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Labor and Delivery
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicity and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Fixed-dose Study
14.2 Dose Titration Study
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Velphoro (sucroferric oxyhydroxide) is a phosphate binder indicated for the control of serum phosphorus levels in patients with chronic kidney disease on dialysis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Velphoro tablets must be chewed and not swallowed whole. To aid with chewing and swallowing, the tablets may be crushed.

Starting Dose

The recommended starting dose of Velphoro is 3 tablets (1,500 mg) per day, administered as 1 tablet (500 mg) 3 times daily with meals.

Titration and Maintenance

Monitor serum phosphorus levels and titrate the dose of Velphoro in decrements or increments of 500 mg (1 tablet) per day as needed until an acceptable serum phosphorus level is reached, with regular monitoring afterwards. Titrate as often as weekly.

Based on clinical studies, on average patients required 3 to 4 tablets (1,500 mg to 2,000 mg) a day to control serum phosphorus levels.

The highest daily dose studied in a Phase 3 clinical trial in ESRD patients was 6 tablets (3,000 mg) per day.

Administration

Velphoro must be administered with meals. To maximize the dietary phosphate binding, distribute the total daily dose among meals. No additional fluid above the amount usually taken by the patient is required.

If one or more doses of Velphoro are missed, the medication should be resumed with the next meal. Do not attempt to replace a missed dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Velphoro (sucroferric oxyhydroxide) chewable tablet 500 mg.

Each chewable tablet contains 500 mg iron (equivalent to 2,500 mg sucroferric oxyhydroxide).

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Monitoring in Patients with Gastrointestinal Disorders or Iron Accumulation Disorders

Patients with peritonitis during peritoneal dialysis, significant gastric or hepatic disorders, following major gastrointestinal (GI) surgery, or with a history of hemochromatosis or other diseases with iron accumulation have not been included in clinical studies with Velphoro. Monitor effect and iron homeostasis in such patients.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data derived from Velphoro clinical trials reflect exposure to Velphoro in 2 active-controlled clinical studies involving a total of 778 patients on hemodialysis and 57 patients on peritoneal dialysis exposed for up to 55 weeks. Dosage regimens ranged from 250 mg to 3,000 mg per day.

As expected with oral preparations containing iron, discolored (dark colored) feces was a commonly occurring adverse drug reaction.

In a parallel design, dose-finding study of Velphoro with a treatment duration of 6 weeks in hemodialysis patients, adverse reactions for Velphoro (N=128) were similar to those reported for the active-control group (sevelamer hydrochloride) (N=26), with the exception of discolored feces (12%) which did not occur in the active-control group and diarrhea (6%).

In a 55-week, open-label, active-controlled, parallel design, safety and efficacy study involving 968 hemodialysis patients and 86 peritoneal dialysis patients treated with either Velphoro (N=707 including 57 peritoneal dialysis patients) or the active-control (sevelamer carbonate) (N=348 including 29 peritoneal dialysis patients), adverse

reactions occurring in more than 5% in the Velphoro group were diarrhea (24%), discolored feces (16%), and nausea (10%). The majority of diarrhea events in the Velphoro group were mild and transient, occurring soon after initiation of treatment, and resolving with continued treatment. Similar adverse reactions occurred at similar rates in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. The most common adverse reactions (>1%) leading to withdrawal were diarrhea (4%), product taste abnormal (2%), and nausea (2%).

7 DRUG INTERACTIONS

Table 1 Oral drugs that can be administered concomitantly with Velphoro

Calcitriol Ciprofloxacin Digoxin Enalapril Furosemide HMG-CoA reductase inhibitors Hydrochlorothiazide Losartan Metoprolol Nifedipine Omeprazole Quinidine Warfarin
Oral drugs that are to be separated from Velphoro and meals

	Dosing Recommendations
Doxycycline	Take at least 1 hour before Velphoro.

Oral drugs that should not be prescribed with Velphoro
Levothyroxine

Oral medications not listed in Table 1

There are no empirical data on avoiding drug interactions between Velphoro and most concomitant oral drugs. For oral medications where a reduction in the bioavailability

of that medication would have a clinically significant effect on its safety or efficacy, consider separating the administration of the two drugs. The necessary separation depends upon the absorption characteristics of the medication concomitantly administered, such as the time to reach peak systemic levels and whether the drug is an immediate release or an extended release product. Where possible, consider monitoring for clinical response and/or blood levels of concomitant medications that have a narrow therapeutic range.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B: Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 16 and 4 times, respectively, the human maximum recommended clinical dose on a body weight basis, and have not revealed evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to Velphoro *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*. However, Velphoro at a dose up to 16 times the maximum clinical dose was associated with an increase in post-implantation loss in pregnant rats. Animal reproduction studies are not always predictive of human response.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

8.2 Labor and Delivery

No Velphoro treatment-related effects on labor and delivery were seen in animal studies with doses up to 16 times the maximum recommended clinical dose on a body weight basis. The effects of Velphoro on labor and delivery in humans are not known.

8.3 Nursing Mothers

Since the absorption of iron from Velphoro is minimal *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, excretion of Velphoro in breast milk is unlikely.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Velphoro have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in two active-controlled clinical studies of Velphoro (N=835), 29.7% (n=248) were 65 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.

10 OVERDOSAGE

There are no reports of overdosage with Velphoro in patients. Since the absorption of iron from Velphoro is low *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, the risk of systemic iron toxicity is low. Hypophosphatemia should be treated by standard clinical practice.

Velphoro has been studied in doses up to 3,000 mg per day.

11 DESCRIPTION

Velphoro chewable tablets are brown, circular, bi-planar, and are embossed with "PA 500" on 1 side. Each tablet of Velphoro contains 500 mg iron (in 2,500 mg sucroferric oxyhydroxide). The Velphoro drug substance is a mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, sucrose, and starches. The active moiety, polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, is practically insoluble and cannot be absorbed. The inactive ingredients are woodberry flavor, neohesperidin dihydrochalcone, magnesium stearate, and silica (colloidal, anhydrous).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In the aqueous environment of the GI tract, phosphate binding takes place by ligand exchange between hydroxyl groups and/or water in sucroferric oxyhydroxide and the phosphate in the diet. The bound phosphate is eliminated with feces.

Both serum phosphorus levels and calcium-phosphorus product levels are reduced as a consequence of the reduced dietary phosphate absorption.

12.2 Pharmacodynamics

In vitro studies have demonstrated a robust phosphate binding capacity of Velphoro over the physiologically relevant pH range of the GI tract (1.2-7.5). The phosphate binding capacity of Velphoro peaked at pH 2.5, resulting in 96% of the available phosphate being adsorbed (phosphorus:iron concentration ratio 0.4:1).

12.3 Pharmacokinetics

The active moiety of Velphoro, polynuclear iron(III)-oxyhydroxide (pn-FeOOH), is practically insoluble and therefore not absorbed and not metabolized. Its degradation product, mononuclear iron species, can however be released from the surface of pn-FeOOH and be absorbed.

Reference ID: 3633603

Because of the insolubility and degradation characteristics of Velphoro, no classical pharmacokinetic studies can be carried out.

The sucrose and starch components of Velphoro can be digested to glucose and fructose, and maltose and glucose, respectively. These compounds can be absorbed in the blood. One tablet is equivalent to 1.4 g of carbohydrates.

The iron uptake from radiolabelled Velphoro drug substance, 2,000 mg in 1 day, was investigated in 16 chronic kidney disease patients (8 pre-dialysis and 8 hemodialysis patients) and 8 healthy volunteers with low iron stores (serum ferritin <100 mcg/L). In healthy subjects, the median uptake of radiolabelled iron in the blood was 0.43% on Day 21. In chronic kidney disease patients, the median uptake was much less, 0.04% on Day 21.

Drug Interaction Studies

In vitro

In vitro interactions were studied in aqueous solutions which mimic the physico-chemical conditions of the gastro-intestinal tract with or without the presence of phosphate (400 mg). The study was conducted at pH 3.0, 5.5 and 8.0 with incubation at 37°C for 6 hours.

Interaction with Velphoro was seen with the following drugs: alendronate, doxycycline, levothyroxine, and paricalcitol.

The following drugs did not show interaction with Velphoro: ciprofloxacin, enalapril, hydrochlorothiazide, metformin, metoprolol, nifedipine, and quinidine.

In vivo

Five *in vivo* drug interaction studies (N=40/study) were conducted with losartan, furosemide, digoxin, omeprazole and warfarin in healthy subjects receiving 1,000 mg Velphoro 3 times a day with meals. Velphoro did not alter the systemic exposure as measured by the area under the curve (AUC) of the tested drugs when co-administered with Velphoro or given 2 hours later.

Data from the clinical studies (Study-05A and Study-05B) show that Velphoro does not affect the lipid lowering effects of HMG-CoA reductase inhibitors or the PTH lowering effect of calcitriol.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies were performed in mice and rats.

In the 2-year carcinogenicity study in mice, animals were given Velphoro by diet at doses of 250, 500 or 1,000 mg/kg/day. Rare but not statistically significant neoplastic adenocarcinomas were seen in the colon of male mice at doses of 500 and 1,000 mg/kg/day. For a 60 kg person, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of 250 mg/kg/day represents 5 times (on a body weight basis) the maximum recommended clinical dose of 3,000 mg/day. In addition, an increased incidence of epithelial hyperplasia was seen in the colon at all dosage levels (i.e., ≥5 times the maximum recommended clinical dose) and in the cecum at the highest dosage (equivalent to 20 times the maximum recommended clinical dose). The development of adenocarcinoma in the male mice was considered not a genotoxic effect, but the result of chronic local irritation from high amounts of intraluminal Velphoro in the GI tract.

In the 2-year rat carcinogenicity study, animals were given Velphoro by diet at doses of 40, 150 or 500 mg/kg/day. No statistically significantly increased incidences of tumors were found, but there were increased incidences in epithelial hyperplasia with or without submucosal inflammation in duodenum, cecum and colon at the dose of 500 mg/kg/day (10 times the maximum recommended clinical dose).

Velphoro was not mutagenic, clastogenic or DNA damaging *in vitro* in the Ames bacterial reverse mutation test, or in the Chinese-hamster fibroblast chromosomal aberration test, or *in vivo* in the rat Comet assay or peripheral blood micronucleus test.

In rats, mating performance and fertility were unaffected by Velphoro at oral doses up to 800 mg/kg/day (16 times the maximum recommended clinical dose).

13.2 Animal Toxicity and/or Pharmacology

In pregnant rats given up to 800 mg/kg/day Velphoro by oral gavage from Days 6 to 17 post-mating, no embryo-fetal development toxicity was observed. This dose corresponds to 16 times the maximum recommended clinical dose.

In pregnant rabbits given 50, 100 or 200 mg/kg/day Velphoro by oral gavage, from Days 6 to 19 post-mating, the number of fetuses with incomplete/unossified epiphyses and metacarpals/phalanges was increased at the highest dose (corresponding to 4 times the recommended maximum clinical dose). Litter parameters were not adversely affected.

In pregnant rats given Velphoro at 100, 280, or 800 mg/kg/day by oral gavage from Day 6 post-mating to lactation Day 20, offspring body weight gain was lower at age

5-13 weeks and neuromuscular function was delayed at the dose of 800 mg/kg/day. This dose represented 16 times the maximum recommended clinical dose.

14 CLINICAL STUDIES

The ability of Velphoro to lower serum phosphorus in ESRD patients on dialysis was demonstrated in 2 randomized clinical trials: one 6-week, open-label, active-controlled (sevelamer hydrochloride), dose-finding study; and one 55-week, open-label, active-controlled (sevelamer carbonate), parallel-group, safety and efficacy study.

In clinical trials, control of serum phosphorus levels was demonstrated at doses starting from 1,000 mg (2 tablets) per day with treatment effect being observed as early as 1-2 weeks after starting Velphoro.

14.1 Fixed-dose Study

In Study-03A, 154 ESRD patients on hemodialysis who were hyperphosphatemic (serum phosphorus >5.5 mg/dL but <7.75 mg/dL) following a 2-week phosphate binder washout period, were randomized to receive Velphoro at 250 mg/day, 1,000 mg/day, 1,500 mg/day, 2,000 mg/day, or 2,500 mg/day or active-control (sevelamer hydrochloride). Velphoro treatment was divided across meals, depending on dose. No dose titration was allowed. Within each of the groups, the serum phosphorus level at the end of treatment was compared to baseline value. Velphoro was shown to be efficacious ($p \leq 0.016$) for all doses except 250 mg/day. There were no patient-reported dose limiting treatment-emergent adverse events.

Mean changes in iron parameters (ferritin, transferrin saturation (TSAT) and transferrin) and vitamins (A, D, E and K) were generally not clinically meaningful and showed no apparent trends across the treatment groups. Velphoro had a similar GI adverse event profile *[see Adverse Reactions (6.1)]* to sevelamer hydrochloride, and no dose-dependent trend in GI events was observed.

14.2 Dose Titration Study

In Study-05A, 1,054 patients on hemodialysis (N=968) or peritoneal dialysis (N=87) with serum phosphorus ≥6 mg/dL following a 2-4 week phosphate binder washout period, were randomized and treated with either Velphoro, at a starting dose of 1,000 mg/day (N=707), or active-control (sevelamer carbonate, N=348) for 24 weeks. At the end of Week 24, 93 patients on hemodialysis whose serum phosphorus levels were controlled (<5.5 mg/dL) with Velphoro in the first part of the study, were re-randomized to continue treatment with either their Week 24 maintenance dose (N=44 or a non-effective low dose control 250 mg/day, N=49) of Velphoro for a further 3 weeks. At Week 27, a superiority analysis of the Velphoro maintenance dose

Reference ID: 3633603

versus low dose was performed. The maximum dose of Velphoro was 3,000 mg/day (6 tablets/day) and the minimum dose was 1,000 mg/day (2 tablets/day). Velphoro was administered with food and the daily dose was divided across the largest meals of the day.

The Velphoro maintenance dose (1,000 to 3,000 mg/day) was statistically significantly superior in sustaining the phosphorus lowering effect in hemodialysis patients at Week 27 ($p<0.001$) compared with the non-effective low dose control. The results are provided in Table 2.

Table 2 Mean (SD) Serum Phosphorus and Change from Baseline to End of Treatment

	Mean (SD) Serum Phosphorus (mg/dL)	
	Velphoro Maintenance Dose (1,000 to 3,000 mg/day) (N=44)	**Velphoro Low Dose Control (250 mg/day) (N=49)**
Week 24 (BL)	4.7 (1.03)	5.0 (1.14)
Week 25	4.7 (0.91)	6.3 (1.44)
Week 26	4.7 (1.21)	6.6 (1.91)
Week 27/End of Treatment	5.0 (1.07)	6.8 (1.63)
Change from BL to End of Treatment	0.3 (1.22)*	1.8 (1.47)

* $p<0.001$ for the difference in least square means of the change from BL to Week 27/End of Treatment (LOCF principle) between Velphoro maintenance dose and low dose using a covariance analysis (MIXED Model).

Notes: BL is Week 24 or latest value available before Week 24 when Week 24 result is missing; End of Treatment is Week 27 value or includes the latest evaluable measurement after Week 24 (i.e., LOCF).
BL = Baseline; LOCF = Last observation carried forward; SD = Standard deviation.

Following completion of Study-05A, 658 patients (597 on hemodialysis and 61 on peritoneal dialysis) were treated in the 28-week extension study (Study-05B) with either Velphoro (N=391) or sevelamer carbonate (N=267) according to their original randomization.

Serum phosphorus levels declined rapidly during the first few weeks of treatment and remained relatively constant thereafter. The phosphorus lowering effect of Velphoro was consistently maintained through 12 months of treatment (shown in Figure 1). Age, gender, race, or dialysis modality did not affect the efficacy of Velphoro.

Serum iron level increases from baseline were not clinically meaningful and did not differ significantly compared to the active control. There was no evidence of accumulation of iron during one year treatment.

There were no clinically meaningful changes for vitamins (A, D, E and K) with Velphoro.

Reference ID: 3633603

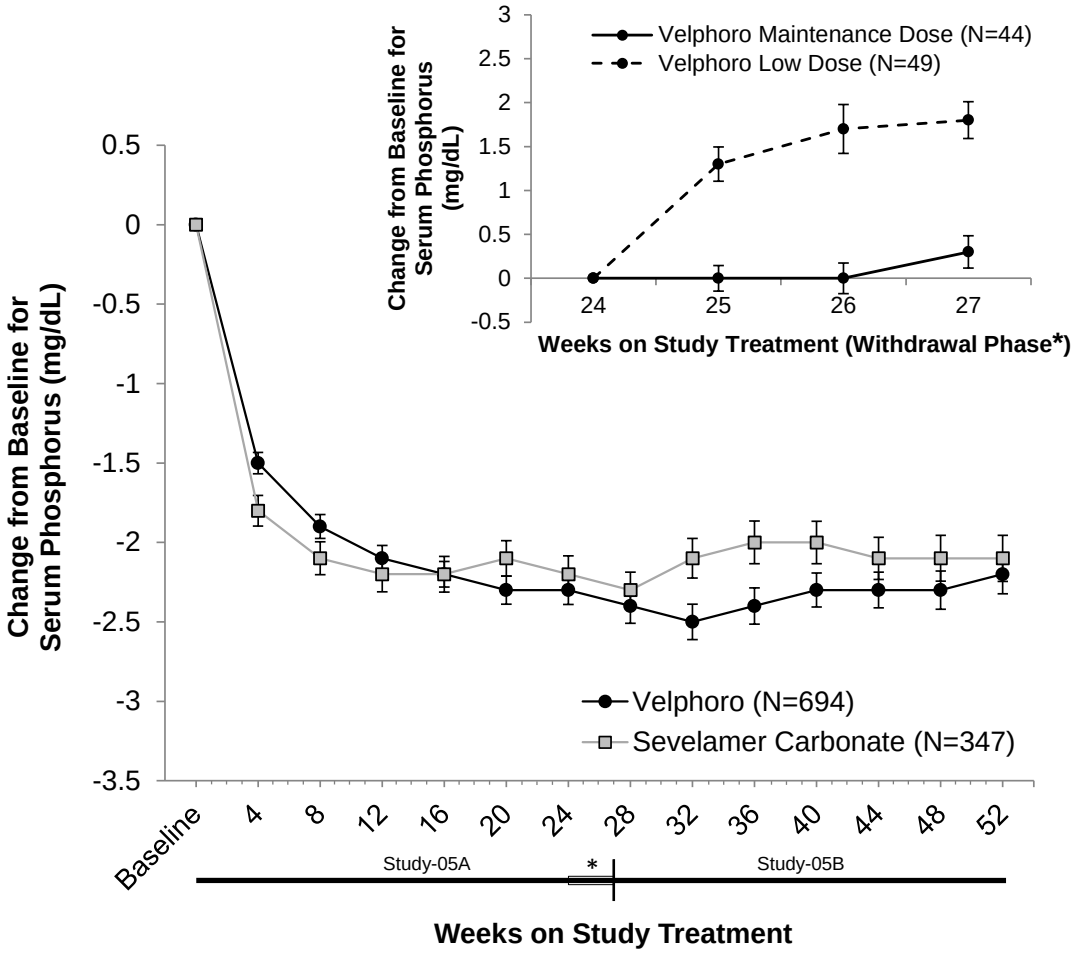


Figure 1 Mean change (±SEM) from baseline in serum phosphorus over time in Study‑05A and extension Study‑05B. Insert showing the mean change (±SEM) from baseline in serum phosphorus during the withdrawal phase of the study (Weeks 24 to 27) for Velphoro non-effective low dose control (250 mg/day) versus Velphoro maintenance dose.

Reference ID: 3633603

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Velphoro are chewable tablets supplied as brown, circular, bi-planar tablets, embossed with “PA 500” on 1 side. Each tablet of Velphoro contains 500 mg iron as sucroferric oxyhydroxide. Velphoro tablets are packaged as follows:

NDC 49230-645-51 Bottle of 90 chewable tablets

Storage

Store in the original package and keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

Store at 25°C (77°F) with excursions permitted to 15 to 30°C (59 to 86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Inform patients that Velphoro tablets must be chewed and not swallowed whole. To aid with chewing and swallowing, the tablets may be crushed *[see Dosage and Administration (2)]*.

Velphoro should be taken with meals.

Instruct patients on concomitant medications that should be dosed apart from Velphoro *[see Drug Interactions. (7)]*

Inform patients that Velphoro can cause discolored (black) stool.

Distributed by:

Fresenius Medical Care North America
920 Winter Street
Waltham, MA 02451

US Patent Nos. 6174442 and pending, comparable and/or related patents.

© 2014 Fresenius Medical Care North America. All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Velphoro 500 mg chewable tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each chewable tablet contains 500 mg iron as sucroferric oxyhydroxide also known as a mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, sucrose, and starches.

The active ingredient sucroferric oxyhydroxide contains 750 mg sucrose and 700 mg starches.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Chewable tablet.
Brown, circular tablets embossed with PA500 on one side. Tablets have a 20 mm diameter and a thickness of 6.5 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in adult chronic kidney disease (CKD) patients on haemodialysis (HD) or peritoneal dialysis (PD).

Velphoro should be used within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium supplement, 1,25-dihydroxy vitamin D3 or one of its analogues, or calcimimetics to control the development of renal bone disease.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Starting dose

The recommended starting dose of Velphoro is 1,500 mg iron (3 tablets) per day, divided across the meals of the day. Velphoro is for oral administration only and must be taken with meals.
Patients receiving Velphoro should adhere to their prescribed diets.

Titration and maintenance

Serum phosphorus levels must be monitored and the dose of Velphoro up or down titrated in increments of 500 mg iron (1 tablet) per day every 2-4 weeks until an acceptable serum phosphorus level is reached, with regular monitoring afterwards.

In clinical practice, treatment will be based on the need to control serum phosphorus levels, though patients who respond to Velphoro therapy usually achieve optimal serum phosphorus levels at doses of 1,500 mg-2,000 mg iron per day (3 to 4 tablets).

If one or more doses are missed, the normal dose of the medicinal product should be resumed with the next meal.

Maximum tolerated daily dose

The maximum recommended dose is 3,000 mg iron (6 tablets) per day.

Paediatric population

The safety and efficacy of Velphoro in children below the age of 18 years has not yet been established. No data are available.

Elderly population (≥65 years of age)

Velphoro has been administered to over 245 seniors (≥65 years of age) according to the approved dosing regimen. Of the total number of subjects in clinical studies of Velphoro, 29.7 % were aged 65 and over, while 8.7% were aged 75 and over. No special dose and administration guidelines were applied to seniors in these studies and the dosing schedules were not associated with any significant concerns.

Renal impairment

Velphoro is indicated for the control of serum phosphorus levels in adult CKD patients on HD or PD. There is no clinical data available with Velphoro in patients with earlier stages of renal impairment.

Hepatic impairment

Generally, patients with severe hepatic impairment were excluded from participating in clinical studies with Velphoro. However, no evidence of hepatic impairment or significant alteration of hepatic enzymes were observed in the clinical studies with Velphoro.

Method of administration

Oral use.
Velphoro is a chewable tablet that must be taken with meals. In order to maximise the adsorption of dietary phosphate, the total daily dose should be divided across the meals of the day. Patients are not required to drink more fluid than they normally would. Tablets must be chewed and not swallowed whole; tablets may be crushed.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Haemochromatosis and any other iron accumulation disorders.

4.4 Special warnings and precautions for use

Peritonitis, gastric and hepatic disorders and gastrointestinal surgery

Patients with a recent history of peritonitis (within the last 3 months), significant gastric or hepatic disorders and patients with major gastrointestinal surgery have not been included in clinical studies with Velphoro. Velphoro should only be used in these patients following careful assessment of benefit/risk.

Information about sucrose and starches (carbohydrates)

Velphoro contains sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine. May be harmful to the teeth.

Velphoro contains starches. Patients with allergy to gluten or diabetics should take notice that one tablet of Velphoro is equivalent to 0.116 bread units (equivalent to approximately 1.4 g of carbohydrates).

Discoloured stool

Velphoro can cause discoloured (black) stool. Discoloured (black) stool may visually mask gastrointestinal bleeding (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Velphoro is almost not absorbed from the gastrointestinal tract. Although the potential for interactions with medicinal products seems low, for concomitant treatment with medicinal products with a narrow therapeutic window, the clinical effect and adverse events should be monitored, on initiation or dose-adjustment of either Velphoro or the concomitant medicinal product, or the physician should consider measuring blood levels. When administering any medicinal product that is already known to interact with iron (like alendronate and doxycycline) or has the potential to interact with Velphoro based only on *in vitro* studies like cephalexin, levothyroxine, doxercalciferol and paricalcitol, the medicinal product should be administered at least one hour before or two hours after Velphoro.

In vitro studies with the following active substances did not show any relevant interaction: cinacalcet, ciprofloxacin, clopidogrel, enalapril, hydrochlorothiazide, metformin, metoprolol, nifedipine, pioglitazone and quinidine.

Drug-drug interaction studies have only been performed in healthy volunteers. They have been conducted in healthy human male and female subjects with losartan, furosemide, digoxin, warfarin, and omeprazole. Concomitant administration of Velphoro did not affect the bioavailability of these medicinal products as measured by the area under the curve (AUC).

Data from clinical studies have shown that Velphoro does not affect the lipid lowering effects of HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., atorvastatin and simvastatin). Vitamin D and 1,25-dihydroxy Vitamin D levels remained unchanged.

Velphoro does not affect guaiac based (Haemoccult) or immunological based (iColo Rectal and Hexagon Obti) faecal occult blood tests.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no available clinical data from the use of sucroferric oxyhydroxide on exposed human pregnancies.

Reproductive and developmental toxicity studies in animals revealed no risk with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Velphoro should only be used by pregnant women if clearly needed following careful assessment of benefit/risk.

Breast-feeding

There are no available clinical data from the use of Velphoro in breast-feeding women. Since absorption of iron from Velphoro is minimal (see section 5.2), excretion of iron from Velphoro in breast milk is unlikely. A decision on whether to continue breast-feeding or to continue therapy with Velphoro should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Velphoro therapy to the mother.

Fertility

There are no data on the effect of Velphoro on fertility in humans. In animal studies, there were no adverse effects on mating performance, fertility, and litter parameters following treatment with Velphoro (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Velphoro has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The current safety profile of Velphoro is based on a total of 778 patients on haemodialysis and 57 patients on peritoneal dialysis, who received Velphoro treatment of up to 55 weeks.

In these clinical trials, approximately 43% of patients experienced at least one adverse reaction during Velphoro treatment, which were reported as serious adverse reactions in 0.36%. The majority of the adverse drug reactions (ADRs) reported from trials were gastrointestinal disorders, with the most frequently reported ADRs being diarrhoea and discoloured faeces (very common). The vast majority of these gastrointestinal disorders occurred early during treatment and abated with time with continued dosing. No dose-dependent trends were observed in the ADR profile of Velphoro.

Tabulated list of adverse reactions

ADRs reported from the use of Velphoro at doses from 250 mg iron/day to 3,000 mg iron/day in these patients (n=835) are listed in Table 1.

Table 1 Adverse drug reactions detected in clinical trials

System Organ Class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Metabolism and nutrition disorders			Hypercalcaemia Hypocalcaemia
Nervous system disorders			Headache
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea* Discoloured faeces	Nausea Constipation Vomiting Dyspepsia Abdominal pain Flatulence Tooth discolouration	Abdominal distension Gastritis Abdominal discomfort Dysphagia Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) Tongue discolouration
Skin and subcutaneous tissue disorders			Pruritus Rash
General disorders and administration site conditions		Product taste abnormal	Fatigue

Description of selected adverse reactions

*Diarrhoea

Diarrhoea occurred in 11.6% of patients in clinical trials. In the 55 weeks long term studies, the majority of these treatment-related diarrhoea adverse events were transient, occurred early during treatment initiation and led to treatment discontinuation in 3.1% of the patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Any instances of overdose of Velphoro should be treated by standard clinical practice.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for treatment of hyperkalaemia and hyperphosphataemia; ATC code: V03AE05

Mechanism of action

Velphoro contains a mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide (pn-FeOOH), sucrose and starches. Phosphate binding takes place by ligand exchange between hydroxyl groups and/or water and the phosphate ions throughout the physiological pH range of the gastrointestinal tract.

Serum phosphorus levels are reduced as a consequence of the reduced dietary phosphate absorption.

Clinical efficacy

One phase 3 clinical study has been performed in patients with CKD on dialysis to investigate the efficacy and safety of Velphoro in this population. This study was an open-label, randomised, active-controlled (sevelamer carbonate), parallel group study for up to 55 weeks. Adult patients with hyperphosphataemia (serum phosphorus levels ≥1.94 mmol/L) were treated with Velphoro at a starting dose of 1,000 mg iron/day followed by an 8-week dose titration period. Non-inferiority to sevelamer carbonate was determined at week 12. Subjects were continued on their study medication from week 12 to week 55. From week 12 to 24, dose titrations were allowed for both tolerability and efficacy reasons. Treatment of patient sub-populations from week 24 to week 27 with maintenance dose of Velphoro (1,000 to 3,000 mg iron/day) or low dose (250 mg iron/day) of Velphoro demonstrated superiority of the maintenance dose.

In Study-05A, 1,055 patients on hemodialysis (N=968) or peritoneal dialysis (N=87) with serum phosphorus ≥1.94 mmol/L following a 2-4 week phosphate binder washout period, were randomized and treated with either Velphoro, at a starting dose of 1,000 mg/day (N=707), or active-control (sevelamer carbonate, N=348) for 24 weeks. At the end of week 24, 93 patients on hemodialysis whose serum phosphorus levels were controlled (<1.78 mmol/L) with Velphoro in the first part of the study, were re-randomized to continue treatment with either their week 24 maintenance dose (N=44 or a non-effective low dose control 250 mg/day, N=49) of Velphoro for a further 3 weeks.

Following completion of Study-05A, 658 patients (597 on hemodialysis and 61 on peritoneal dialysis) were treated in the 28-week extension study (Study-05B) with either Velphoro (N=391) or sevelamer carbonate (N=267) according to their original randomization.

Mean serum phosphorus levels were 2.5 mmol/L at baseline and 1.8 mmol/L at week 12 for Velphoro (reduction by 0.7 mmol/L). Corresponding levels for sevelamer carbonate at baseline were 2.4 mmol/L and 1.7 mmol/L at week 12 (reduction by 0.7 mmol/L), respectively.

The serum phosphorus reduction was maintained over 55 weeks. Serum phosphorus levels and calcium-phosphorus product levels were reduced as a consequence of the reduced dietary phosphate absorption.

The response rates, defined as the proportion of subjects achieving serum phosphorus levels within the KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) recommended range were 45.3% and 59.1% at week 12 and 51.9% and 55.2% at week 52, for Velphoro and sevelamer carbonate, respectively.

The mean daily dose of Velphoro over 55 weeks of treatment was 1,650 mg iron and the mean daily dose of sevelamer carbonate was 6,960 mg.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Velphoro in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of hyperphosphataemia (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Velphoro works by binding phosphate in the gastrointestinal tract and thus the serum concentration is not relevant for its efficacy. Due to the insolubility and degradation characteristics of Velphoro, no classical pharmacokinetic studies can be carried out, e.g., determination of the distribution volume, area under the curve, mean residence time, etc.

In 2 Phase 1 studies, it was concluded that the potential for iron overload is minimal and no dose-dependent effects were observed in healthy volunteers.

Absorption

The active moiety of Velphoro, pn-FeOOH, is practically insoluble and therefore not absorbed. Its degradation product, mononuclear iron species, can however be released from the surface of pn-FeOOH and be absorbed.

The absolute absorption studies in humans were not performed. Non-clinical studies in several species (rats and dogs) showed that systemic absorption was very low (≤1% of the administered dose).

The iron uptake from radiolabelled Velphoro drug substance, 2,000 mg in 1 day was investigated in 16 CKD patients (8 pre-dialysis and 8 haemodialysis patients) and 8 healthy volunteers with low iron stores (serum ferritin <100 mcg/L). In healthy subjects, the median uptake of radiolabelled iron in the blood was estimated to be 0.43% (range 0.16 – 1.25%) on Day 21, in pre-dialysis patients 0.06% (range 0.008 – 0.44%) and in haemodialysis patients 0.02% (range 0 – 0.04%). Blood levels of radiolabelled iron were very low and confined to the erythrocytes.

Distribution

The distribution studies in humans were not performed. Non-clinical studies in several species (rats and dogs) showed that pn-FeOOH is distributed from the plasma to the liver, spleen and bone marrow, and utilized by incorporation into red blood cells.

In patients, absorbed iron is expected to be also distributed to the target organs, i.e. liver, spleen and bone marrow, and utilized by incorporation into red blood cells.

Biotransformation

The active moiety of Velphoro, pn-FeOOH, is not metabolised. However, the degradation product of Velphoro, mononuclear iron species, can be released from the surface of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide and be absorbed. Clinical studies have demonstrated that the systemic absorption of iron from Velphoro is low.

In vitro data suggest that the sucrose and starch components of the drug substance can be digested to glucose and fructose, and maltose and glucose, respectively. These compounds can be absorbed in the blood.

Elimination

In animal studies with rats and dogs administered ^{59}Fe-Velphoro drug substance orally, radiolabelled iron was recovered in the faeces but not the urine.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

Effects seen in the rabbit embryo-foetal development toxicity study (skeletal variations and incomplete ossificaton) are related to exaggerated pharmacology, and likely not relevant for patients. Other reproduction toxicity studies showed no adverse effects.

Carcinogenicity studies were performed in mice and rats. There was no clear evidence of a carcinogenic effect in mice. Mucosal hyperplasia, with diverticulum/cyst formation was observed in the colon and caecum of mice after 2 years treatment, but this was considered a species-specific effect with no diverticula/cysts seen in long term studies in rats or dogs. In rats, there was a slightly increased incidence of benign C-cell adenoma in the thyroid of male rats given the highest dose of sucroferric oxyhydroxide. This is thought to be most likely an adaptive response to the pharmacological effect of the drug, and not clinically relevant.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Woodberry flavour
Neohesperidin-dihydrochalcone
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months
Shelf life after first opening of the bottle: 45 days

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene (HDPE) bottle with child-resistant polypropylene closure and foil induction seal, containing a molecular sieve desiccant and cotton. Pack sizes of 30 or 90 chewable tablets.

Child-resistant aluminium/aluminium blister, each blister containing 6 chewable tablets. Pack sizes of 30 or 90 chewable tablets (multipack containing 3 individual packs of 30 chewable tablets each).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
7-13 Boulevard Paul-Emile Victor
92521 Neuilly-sur-Seine
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/943/001
EU/1/14/943/002
EU/1/14/943/003
EU/1/14/943/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 August 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

COMPANY CORE DATA SHEET
SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE
CHEWABLE TABLETS

USAN:	Sucroferric oxyhydroxide
Chemical Name	Mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, sucrose, and starches
Trade Name	Velphoro™
Date:	[redacted]
Version Number:	[redacted]

The information contained in this document is proprietary to Vifor Pharma and is not to be copied, disclosed or otherwise distributed by an outside authority to any person or persons without the prior written permission of Vifor Pharma.

＊以下，COMPANY CORE DATA SHEET 2～26頁を非公表のため省略した。

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品（セベラマー塩酸塩，クエン酸第二鉄水和物，炭酸ランタン水和物，ビキサロマー，沈降炭酸カルシウム）の一覧を表 1.7-2～表 1.7-6 に示した。また，本薬の添付文書案を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表（PA21）

一般的名称	スクロオキシ水酸化鉄
販売名	ピートル®チュアブル錠 250 mg, 500 mg
会社名	キッセイ薬品工業株式会社
承認年月日	-
再評価年月	-
再審査年月	-
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	-
剤形・含量	チュアブル錠：1 錠中に鉄として 250 mg 又は 500 mg のスクロオキシ水酸化鉄を含有
効能・効果	透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
用法・用量	通常，成人には，鉄として 1 回 250 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 3000 mg とする。 〈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，1～2 週間後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，増量幅を鉄として 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) 本剤は口中で噛み砕いて服用すること。

使用上の注意

【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) 消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者［病態を悪化させるおそれがある。］
(2) 鉄過剰症又は鉄過剰状態である患者［病態を悪化させるおそれがある。］
(3) C 型慢性肝炎等の肝炎患者［病態を悪化させるおそれがある。］
(4) 他の鉄含有製剤投与中の患者［鉄過剰症を引き起こすおそれがある。］
(5) 発作性夜間血色素尿症の患者［溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがある。］
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) 本剤は消化管内で作用する薬剤であるが，本剤の成分である鉄が一部吸収されるため，血清フェリチン等を定期的に測定し，鉄過剰に注意すること。また，ヘモグロビン等を定期的に測定し，特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には，過剰造血に注意すること。
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

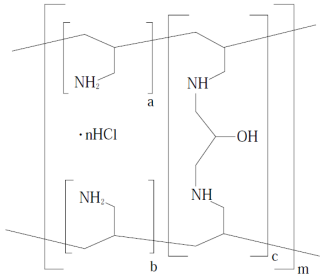
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 ドキシサイクリン塩酸塩水和物等	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，併用する場合には，これらの薬剤の作用を観察すること。	これらの薬剤と結合し，吸収を減少させるおそれがある。
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシンナトリウム水和物等		
セフジニル		これらの薬剤では，鉄剤との結合により，吸収が減少するおそれがあるとの報告がある。
抗パーキンソン剤 ベンセラジド塩酸塩・レボドパ等		
エルトロンボパグ オラミン		

表 1.7-1　同種同効品一覧表（PA21）

<table>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
4. 副作用
本剤の国内臨床試験において，494 例中 159 例（32.2%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢（22.7%）であった（承認時）。

その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には必要に応じ減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢（22.7%），便秘</td><td>嘔吐，悪心，腹痛，腹部不快感，腹部膨満，胃腸炎，排便回数増加</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血清フェリチン増加，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，CK（CPK）上昇，血中鉄増加，ヘモグロビン増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発疹，そう痒症</td></tr>
</table>
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，患者の状態を十分に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
妊婦又は妊娠している可能性のある女性，産婦及び授乳婦には，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。［これらの患者へ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
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に刺入し，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。］
9. その他の注意
(1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。
(2) 本剤の投与により口内が一時的に着色（茶褐色）することがある。
(3) マウスがん原性試験において，500 mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が，1000 mg/kg/日群の雄で結腸腺腫が，それぞれ各 1 例（各群 60 例）に認められた。
(4) ラットがん原性試験において，対照群でも認められた甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が 500 mg/kg/日群の雄で増加した。
</td></tr>
<tr><td>添付文書の作成年月日</td><td>-</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>-</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（セベラマー塩酸塩）

一般的名称	セベラマー塩酸塩
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	2003 年 1 月 31 日
再評価年月	–
再審査年月	2012 年 3 月
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	 a，b ：一級アミンの数 c ：架橋構造の数 n ：塩酸塩の数 m ：最小構成単位の繰り返しの数
剤形・含量	錠剤：1 錠中にセベラマー塩酸塩として 250 mg 含有
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。
使用上の注意	**【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。］ **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。

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

表 1.7-2　同種同効品一覧表（セベラマー塩酸塩）

使用上の注意

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*

*本項はレナジェル®錠 250 mg の添付文書に記載されている副作用頻度を引用した。

承認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。（承認時）

製造販売後の調査及び試験において報告された症例 1,307 例中，399 例（30.5%），594 件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪 282 件（21.6%），腹部膨満 114 件（8.7%），腹痛 30 件（2.3%），悪心 27 件（2.1%）等であった。（再審査終了時）

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。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査，特別調査，市販後臨床試験）の結果を合わせて算出した。

(1) 重大な副作用

1) **腸管穿孔**（0.1%），**腸閉塞**（0.2%）：
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。
3) **消化管出血**（0.4%），**消化管潰瘍**（0.2%）：
吐血，下血及び胃，十二指腸，結腸，直腸等の潰瘍があらわれることがあるので，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。

表 1.7-2　同種同効品一覧表（セベラマー塩酸塩）

<table>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
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（25.0%），腹痛（3.4%），腹部膨満（9.6%）：
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
<table>
<tr><th></th><th>1～5%未満</th><th>0 5～1%未満</th><th>0.5%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，腹部不快感，下痢・軟便，消化不良，嘔吐</td><td>食欲不振</td><td>胃炎・胃炎増悪，おくび，嚥下障害，痔核</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常（ALT (GPT), LDH，総胆汁酸の上昇）</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>Al-P の上昇</td><td>血中重炭酸塩減少，ビタミン K 上昇，ビタミン K 減少，血中亜鉛減少，血中銅減少，血中カルシウム減少，ビタミン A 上昇，低比重リポ蛋白減少，トリグリセリド上昇，血液 pH 低下，PO_2 上昇，鉄代謝障害</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>瘙痒症，発疹</td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td></td><td>上皮小体ホルモン上昇</td></tr>
<tr><td>骨格・筋</td><td></td><td></td><td>関節痛</td></tr>
</table>
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
低出生体重児，新生児，乳児，幼児及び小児に対する安全性は確立していない（低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない。乳児，幼児及び小児に対する使用経験が少ない）。
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。]
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。
</td></tr>
<tr><td>添付文書の作成年月日</td><td>レナジェル®錠 250 mg：2012 年 3 月改訂（第 9 版）
フォスブロック®錠 250 mg：2014 年 8 月改訂（第 10 版）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>第 III 相比較臨床試験（PA1301 試験）の対照薬</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（クエン酸第二鉄水和物）

一般的名称	クエン酸第二鉄水和物
販売名	リオナ®錠 250 mg
会社名	日本たばこ産業株式会社
承認年月日	2014 年 1 月 17 日
再評価年月	−
再審査年月	−
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	−
剤形・含量	錠剤：1 錠中にクエン酸第二鉄水和物を無水物として（クエン酸第二鉄として）250 mg 含有
効能・効果	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
用法・用量	通常，成人には，クエン酸第二鉄として 1 回 500 mg を開始用量とし，1 日 3 回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 6,000 mg とする。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 ・本剤投与開始時又は用量変更時には，1〜2 週間後に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。 ・増量を行う場合は，増量幅をクエン酸第二鉄として 1 日あたりの用量で 1,500 mg までとし，1 週間以上の間隔をあけて行うこと。
使用上の注意	**【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) 消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者［病態を悪化させるおそれがある。］ (2) ヘモクロマトーシス等の鉄過剰である患者［病態を悪化させるおそれがある。］ (3) C 型慢性肝炎等の肝炎患者［病態を悪化させるおそれがある。］ (4) 血清フェリチン等から鉄過剰が疑われる患者［鉄過剰症を引き起こすおそれがある。］ (5) 他の鉄含有製剤投与中の患者［鉄過剰症を引き起こすおそれがある。］ (6) 発作性夜間血色素尿症の患者［溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがある。］ **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) 本剤は消化管内で作用する薬剤であるが，本剤の成分である鉄が一部吸収されるため，**血清フェリチン等を定期的に測定し，鉄過剰に注意**すること。また，**ヘモグロビン等を定期的に測定し**，特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には，**過剰造血に注意**すること。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（クエン酸第二鉄水和物）

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
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等	これら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。	これら薬剤と結合し，吸収を減少させるおそれがある。
キノロン系抗菌剤 シプロフロキサシン等		
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等		
セフジニル		
抗パーキンソン剤 ベンセラジド・レボドパ等		
エルトロンボパグ オラミン		
経口アルミニウム製剤[注)] 水酸化アルミニウムゲル 合成ケイ酸アルミニウム	他のクエン酸製剤との併用で血中アルミニウム濃度が上昇したとの報告があるので，同時に服用させないなど注意すること。	クエン酸との併用により，吸収が促進されるとの報告がある。

注）透析療法を受けている患者へは投与禁忌である。

4. 副作用

国内における本剤の主要な臨床試験において，801 例中 204 例（25.5%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢，便秘，腹部不快感，血清フェリチン増加であった。（承認時）

その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	2%以上	2%未満
胃腸障害	下痢（10.1%），便秘（3.2%），腹部不快感（2.5%）	腹部膨満，腹痛，十二指腸潰瘍，排便回数増加，胃腸障害，悪心，嘔吐，便通不規則
臨床検査	血清フェリチン増加（2.7%）	血中アルミニウム増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，ヘマトクリット増加，ヘモグロビン増加
その他		赤血球増加症，肝機能異常，食欲減退，そう痒症，高血圧

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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人，産婦及び授乳婦には，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。［これら患者へ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

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に刺入し，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。）

9. その他の注意

(1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

(2) 腹部の X 線又は MRI 検査で，本剤が存在する胃腸管の画像に未消化錠が写る可能性がある。

(3) イヌを用いた長期反復投与毒性試験において，最大臨床用量の鉄として約 5 倍に相当する用量より，鉄の過剰蓄積に伴う肝臓の組織障害（慢性炎症巣，細胆管の増生及び肝実質の線維化）が認められた。これらの変化は休薬による回復性はなく，休薬期間中に病態の進行が認められた。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（クエン酸第二鉄水和物）

添付文書の作成年月日	2015 年 5 月作成（第 4 版）
備考	

表 1.7-4　同種同効品一覧表（炭酸ランタン水和物）

一般的名称	炭酸ランタン水和物
販売名	ホスレノール®チュアブル錠 250 mg, 500 mg ホスレノール®顆粒分包 250 mg, 500 mg
会社名	バイエル薬品株式会社
承認年月日	チュアブル錠　　：2008 年 10 月 16 日 顆粒分包 250 mg　：2012 年 1 月 25 日 顆粒分包 500 mg　：2012 年 2 月 1 日 効能追加　　：2013 年 8 月 20 日
再評価年月	−
再審査年月	−
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	−
剤形・含量	チュアブル錠：1 錠中，ランタン 250 mg 又は 500 mg（炭酸ランタン水和物として 477 mg 又は 954 mg）含有 顆粒剤　　：1 包中，ランタン 250 mg 又は 500 mg（炭酸ランタン水和物として 477 mg 又は 954 mg）含有
効能・効果	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
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〉 (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] *チュアブル錠のみ記載
使用上の注意	**【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。 (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。

表 1.7-4　同種同効品一覧表（炭酸ランタン水和物）

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 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[注 1), 注 2)]

国内で実施された透析中の慢性腎不全患者を対象とし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。（チュアブル錠承認時，短期併合データ）また，透析中の慢性腎不全患者を対象とした 3 年間長期投与試験では，42 例中 26 例（61.9%）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 16 例（38.1%），悪心 15 例（35.7%），胃不快感 9 例（21.4%），上腹部痛 7 例（16.7%），消化不良 4 例（9.5%），下痢 3 例（7.1%）であった。

国内で保存期の慢性腎臓病患者を対象として実施された比較試験において，87 例中 20 例（23.0%）に副作用が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は，便秘 9 例（10.3%），悪心 9 例（10.3%），嘔吐 5 例（5.7%）であった。また，保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験では，123 例中 29 例（23.6%）に副作用が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は，便秘 10 例（8.1%），悪心 7 例（5.7%），嘔吐 6 例（4.9%）であった。（効能追加承認時）

(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。
*チュアブル錠のみ記載

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，便秘	胃不快感，腹痛，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，けん怠感，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 1.7-4　同種同効品一覧表（炭酸ランタン水和物）

	注 1) 発現頻度は透析中の慢性腎不全患者及び保存期の慢性腎臓病患者を対象としたチュアブル錠による国内臨床試験に基づく 注 2) 頻度不明：国内外の自発報告等に基づく **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。］ *チュアブル錠のみ記載 **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	チュアブル錠 ：2013 年 8 月改訂（第 8 版） 顆粒剤　　：2013 年 8 月改訂（第 2 版）
備考	

表 1.7-5　同種同効品一覧表（ビキサロマー）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ビキサロマー</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</td><td>2012 年 3 月 30 日</td></tr>
<tr><td>再評価年月</td><td>－</td></tr>
<tr><td>再審査年月</td><td>－</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>処方せん医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td>－</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>硬カプセル剤：1 カプセル中にビキサロマー250 mg 含有</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。

〈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。
<table>
<tr><th>血清リン濃度</th><th>投与量増減方法</th></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>使用上の注意</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。］

【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。</td></tr>
</table>

表 1.7-5　同種同効品一覧表（ビキサロマー）

使用上の注意

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：2012 年 3 月）

(1) 重大な副作用

1) **腸管穿孔，腸閉塞**（いずれも頻度不明）：
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) **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。

3) **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。

4) **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。

表 1.7-5　同種同効品一覧表（ビキサロマー）

<table>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
(2) 重大な副作用（類薬）
1) 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。
2) 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。
<table>
<tr><td></td><td>1~5%未満</td><td>1%未満</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>硬便，腹部不快感，腹部膨満</td><td>下痢，嘔吐，悪心，腹痛，胃炎，痔核</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>血中副甲状腺ホルモン増加</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>下肢静止不能症候群</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>口渇，回転性めまい</td></tr>
</table>
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。］
</td></tr>
<tr><td>添付文書の作成年月日</td><td>2015 年 5 月改訂（第 6 版）</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>–</td></tr>
</table>

表 1.7-6　同種同効品一覧表（沈降炭酸カルシウム）

一般的名称	沈降炭酸カルシウム
販売名	カルタン®錠 250, 500 カルタン®細粒 83% カルタン®OD 錠 250 mg, 500 mg
会社名	マイラン製薬株式会社
承認年月日	錠 500　　：1999 年 6 月 16 日 錠 250, 細粒　：2002 年 9 月 26 日 OD 錠　　：2010 年 1 月 15 日
再評価年月	−
再審査年月	2005 年 6 月
規制区分	−
化学構造式	−
剤形・含量	錠剤　　：1 錠中に沈降炭酸カルシウムとして 250 mg 又は 500 mg 含有 細粒　　：1 g 中に沈降炭酸カルシウムとして 833 mg 含有 OD 錠　　：1 錠中に沈降炭酸カルシウムとして 250.0 mg 又は 500.0 mg 含有
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。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉* 本剤は口腔内で崩壊するが，口腔の粘膜から吸収されることはないため，唾液又は水で飲み込むこと。（「**6. 適用上の注意**」の項参照） *OD 錠のみ記載
使用上の注意	**【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・肺機能をさらに抑制し，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 1.7-6　同種同効品一覧表（沈降炭酸カルシウム）

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。	機序不明
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。

4. 副作用

カルタン錠 500 において，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。

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
代謝異常[注)]	アルカローシス等の電解質失調	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）	
長期・大量投与	腎結石，尿路結石		
消化器	便秘，下痢		悪心，胃酸の反動性分泌等
過敏症	そう痒感		
肝臓		Al-P, γ-GTP, LDH，トリグリセライドの上昇	AST (GOT) の上昇

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。

表 1.7-6　同種同効品一覧表（沈降炭酸カルシウム）

使用上の注意	**6. 適用上の注意** (1) 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。］ (2) 服用時*： 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし，崩壊後唾液のみで服用可能である。また，水で服用することもできる。 *OD 錠のみ記載。
添付文書の作成年月日	錠剤，細粒　：2013 年 1 月（第 9 版） OD 錠　　：2013 年 1 月（第 3 版）
備考	

ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

第 1 部

1.8　添付文書（案）

注）添付文書（案）は審査段階の資料である。
最新の添付文書を参照すること。

キッセイ薬品工業株式会社

1.8　添付文書（案）目次

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 3
【組成・性状】 3
1. 組成 3
2. 性状 3
【効能・効果】 4
【用法・用量】 4
【用法・用量に関連する使用上の注意】 4
【使用上の注意】 4
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 4
2. 重要な基本的注意 4
3. 相互作用 5
4. 副作用 5
5. 高齢者への投与 5
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 5
7. 小児等への投与 5
8. 適用上の注意 5
9. その他の注意 6
【薬物動態】 6
1. 吸収（外国人データ） 6
2. 薬物相互作用試験（外国人データ） 6
【臨床成績】 6
1. 血液透析患者 6
2. 腹膜透析患者 7
【薬効薬理】 8
1. 薬理作用 8
2. 作用機序 8
【有効成分に関する理化学的知見】 8
【取扱い上の注意】 8
【包装】 9
【主要文献】 9
【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】 9

2015 年●月作成（第 1 版）
貯　　法：気密容器，室温保存
使用期限：外装容器に表示
注　　意：自動分包機には適さない［通常の錠剤に比べてやわらかい］

日本標準商品分類番号
●●●

高リン血症治療剤

ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

P-TOL® Chewable Tablets 250 mg
P-TOL® Chewable Tablets 500 mg
［スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠］

	250 mg	500 mg
承認番号		
薬価収載	oooo 年 oo 月	oooo 年 oo 月
販売開始	**oooo 年 oo 月**	**oooo 年 oo 月**
国際誕生	oooo 年 oo 月	oooo 年 oo 月

＜規制区分＞　処方箋医薬品

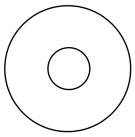
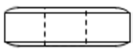
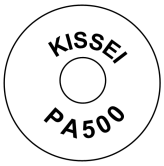
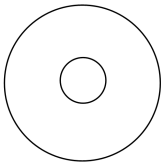
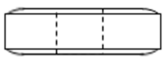
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名 / 成分	ピートルチュアブル錠 250 mg	ピートルチュアブル錠 500 mg
有効成分（1 錠中含量）	鉄として 250 mg のスクロオキシ水酸化鉄	鉄として 500 mg のスクロオキシ水酸化鉄
添加物	軽質無水ケイ酸，タルク，ステアリン酸マグネシウム，香料，アラビアガム	

2. 性状

販売名	外形				識別コード	色・剤形
	表面	裏面	側面			
ピートルチュアブル錠 250 mg					KISSEI PA250	茶色・チュアブル錠
	外径 16.5 mm	内径 5.5 mm	厚さ 約 5.2 mm	質量 約 1240 mg		
ピートルチュアブル錠 500 mg					KISSEI PA500	茶色・チュアブル錠
	外径 20.5 mm	内径 6.0 mm	厚さ 約 6.4 mm	質量 約 2480 mg		

【効能・効果】

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

【用法・用量】

通常，成人には，鉄として 1 回 250 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 3000 mg とする。

【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，1～2 週間後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，増量幅を鉄として 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) 本剤は口中で噛み砕いて服用すること。

【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) 消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者［病態を悪化させるおそれがある。］
(2) 鉄過剰症又は鉄過剰状態である患者［病態を悪化させるおそれがある。］
(3) C 型慢性肝炎等の肝炎患者［病態を悪化させるおそれがある。］
(4) 他の鉄含有製剤投与中の患者［鉄過剰症を引き起こすおそれがある。］
(5) 発作性夜間血色素尿症の患者［溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがある。］

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) 本剤は消化管内で作用する薬剤であるが，本剤の成分である鉄が一部吸収されるため，血清フェリチン等を定期的に測定し，鉄過剰に注意すること。また，ヘモグロビン等を定期的に測定し，特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には，過剰造血に注意すること。

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 ドキシサイクリン塩酸塩水和物等	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。	これらの薬剤と結合し，吸収を減少させるおそれがある。
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシンナトリウム水和物等		
セフジニル		これらの薬剤では，鉄剤との結合により，吸収が減少するおそれがあるとの報告がある。
抗パーキンソン剤 ベンセラジド塩酸塩・レボドパ等		
エルトロンボパグ オラミン		

4. 副作用

本剤の国内臨床試験において，494 例中 159 例（32.2%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢（22.7%）であった（承認時）。

その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には必要に応じ減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	2%以上	2%未満
胃腸障害	下痢（22.7%），便秘	嘔吐，悪心，腹痛，腹部不快感，腹部膨満，胃腸炎，排便回数増加
臨床検査		血清フェリチン増加，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，CK（CPK）上昇，血中鉄増加，ヘモグロビン増加
その他		発疹，そう痒症

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，患者の状態を十分に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

妊婦又は妊娠している可能性のある女性，産婦及び授乳婦には，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。[これらの患者へ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

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に刺入し，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。]

9. その他の注意

(1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

(2) 本剤の投与により口内が一時的に着色（茶褐色）することがある。

(3) マウスがん原性試験において，500 mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が，1000 mg/kg/日群の雄で結腸腺腫が，それぞれ各 1 例（各群 60 例）に認められた。

(4) ラットがん原性試験において，対照群でも認められた甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が 500 mg/kg/日群の雄で増加した。

【薬物動態】

1. 吸収（外国人データ）

健康成人，保存期慢性腎臓病患者及び血液透析患者 24 例（各 8 例）を対象として，^{59}Fe で標識した本剤を投与し，鉄吸収を検討した。健康成人では 1 日目に標識体を 1 日 2000 mg 投与した後，2～7 日目に非標識体を 1 日 2000 mg 投与し，患者では 1～6 日目に非標識体を 1 日 2000 mg 投与した後，7 日目に標識体を 1 日 2000 mg 投与した。その結果，21 日目における血中への標識体の鉄の取り込み（中央値）は，健康成人では 0.43%，保存期慢性腎臓病患者では 0.06%，血液透析患者では 0.02%であった [1)]。

2. 薬物相互作用試験（外国人データ）

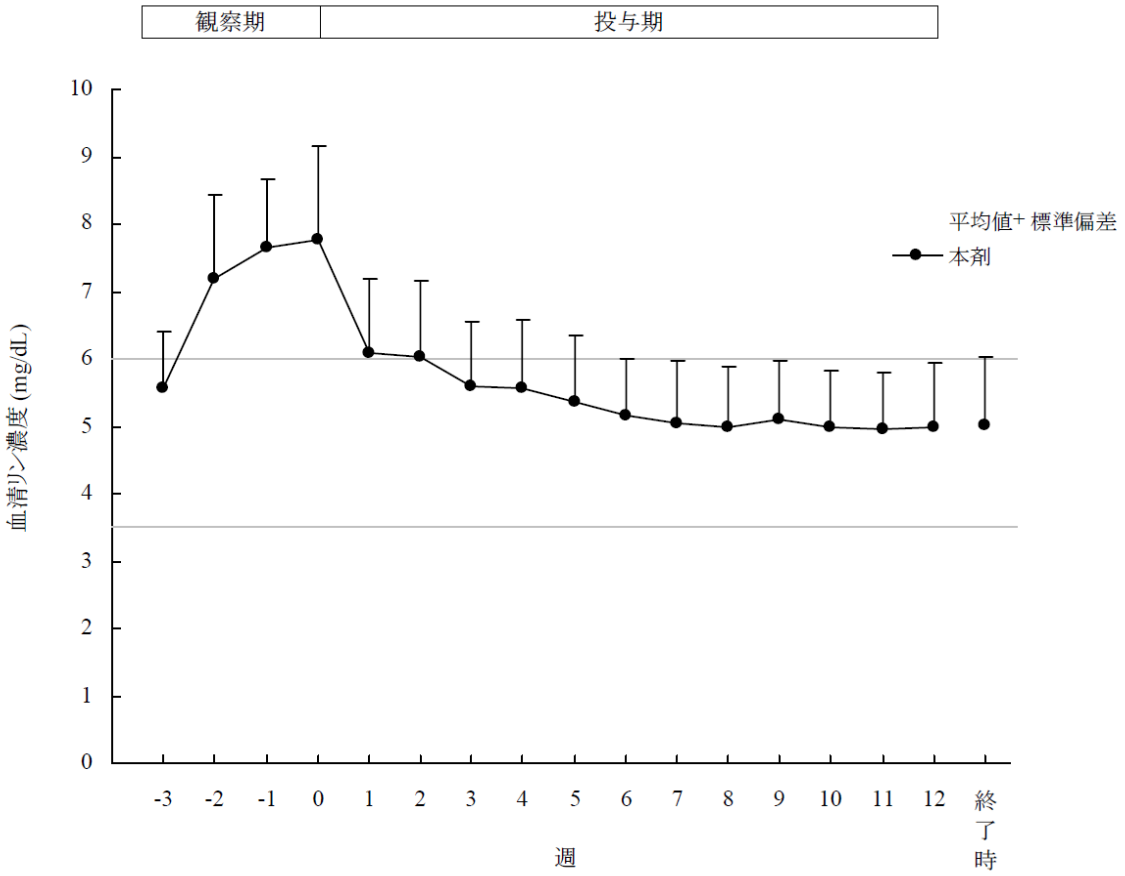
健康成人を対象として薬物相互作用試験 5 試験（1 試験につき 36～42 例）を実施し，ロサルタンカリウム，フロセミド，ジゴキシン，オメプラゾール又はワルファリンナトリウムを本剤 1 回 1000 mg と経口投与した。本剤と同時併用又は本剤投与 2 時間後に試験薬剤を併用した結果，本剤は試験薬剤の全身曝露量に明らかな影響を及ぼさなかった [2)]。

【臨床成績】

1. 血液透析患者

(1) 比較試験

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者 192 例（本剤 100 例，セベラマー塩酸塩 92 例）を対象とした比較試験において，本剤を 1 日 750 mg から投与開始し，1 日 3000 mg までの範囲で適宜増減して 12 週間投与した。その結果，血清リン濃度（平均値±標準偏差）は投与開始時 7.78±1.38 mg/dL から投与終了時 5.01±1.01 mg/dL に低下が認められた。本剤の平均 1 日用量は 1205 mg であった。また，血清フェリチン濃度（平均値±標準偏差）は，投与開始時 92.40±124.25 ng/mL 及び投与終了時 135.48±144.23 ng/mL であった [3)]。



(2) 長期投与試験

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者 161 例を対象に，本剤を 1 日 750 mg から投与開始し，1 日 3000 mg までの範囲で適宜増減して 52 週間投与した。その結果，血清リン濃度は，投与開始時 5.46±1.06 mg/dL に対して投与終了時 5.00±1.17 mg/dL であり，低下が維持された。本剤の平均 1 日用量は 1141 mg であった。また，血清フェリチン濃度は投与開始時 71.07±83.29 ng/mL，投与 28 週時 152.68±102.23 ng/mL，投与 52 週時 179.30±129.07 ng/mL 及び投与終了時 172.89±145.99 ng/mL であった [4]。

(3) 炭酸カルシウム併用試験

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者 35 例を対象に，本剤を 1 日 750 mg から投与開始し，1 日 3000 mg までの範囲で適宜増減して，炭酸カルシウム製剤と 12 週間併用投与した。その結果, 血清リン濃度は, 投与開始時 5.01±0.63 mg/dL に対して投与終了時 4.89±1.14 mg/dL であり，炭酸カルシウム製剤との併用投与においても低下が維持された。本剤の平均 1 日用量は 780 mg であった。また，血清フェリチン濃度は投与開始時 104.68±102.14 ng/mL 及び投与終了時 120.17±127.45 ng/mL であった [5]。

2. 腹膜透析患者

高リン血症を有する腹膜透析中の慢性腎不全患者 44 例を対象に，本剤を 1 日 750 mg から投与開始し，1 日 3000 mg までの範囲で適宜増減して 12 週間投与した。その結果，血清リン濃度

は投与開始時 7.38±0.90 mg/dL から投与終了時 5.34±0.89 mg/dL に低下が認められた。投与 12 週までの本剤の平均 1 日用量は 1169 mg であった。このうち 23 例を対象に 28 週まで継続投与した結果，投与終了時の血清リン濃度は 4.92±0.95 mg/dL であり，低下が維持された。また，血清フェリチン濃度は投与開始時 99.36±82.67 ng/mL，投与 28 週時 269.04±113.30 ng/mL 及び投与終了時 273.91±113.13 ng/mL であった [6)]。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) *in vitro* におけるリン吸着能

標準リン酸溶液を用いたリン吸着能の確認試験において，スクロオキシ水酸化鉄は pH3.0, 5.5 及び 8.0 のいずれの pH においてもリン吸着能を示した。

(2) 血清リン濃度及びカルシウム・リン積低下作用

アデニン誘発進行性腎不全ラットにおいて，スクロオキシ水酸化鉄は 1.5 及び 5%の混餌投与により血清リン濃度及びカルシウム・リン積を有意に低下させた。

(3) 血管石灰化抑制作用

アデニン誘発進行性腎不全ラットにおいて，スクロオキシ水酸化鉄の 5%の混餌投与により大動脈石灰化の病理組織学的スコアが改善し，石灰化の程度の軽減及び頻度の低下が認められた。

(4) 二次性副甲状腺機能亢進症改善作用

アデニン誘発進行性腎不全ラットにおいて，スクロオキシ水酸化鉄は 5%の混餌投与により血清 PTH 濃度を有意に低下させた。

(5) 骨代謝異常抑制作用

アデニン誘発進行性腎不全ラットにおいて，スクロオキシ水酸化鉄の 5%の混餌投与により大腿骨の類骨量，線維量及び空隙面積率が有意に低下し，骨組織の類骨形成，線維化及び多孔の抑制が認められた。

2. 作用機序

スクロオキシ水酸化鉄は，消化管内でリン酸と結合し，消化管からのリン吸収を抑制することにより，血清リン濃度低下作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スクロオキシ水酸化鉄（Sucroferric oxyhydroxide）

化学名：酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物

性状：褐色の粉末である。酸化水酸化鉄（III）とデンプンからなる部分は水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

(1) アルミピロー開封後は湿気を避けて，PTP シートの状態で保存すること。

(2) 本剤は噛み砕きやすさを考慮しているため，割れやすい錠剤である。

(3) 本剤は錠剤表面に白い斑点がみられることがあるが，使用添加剤によるものである。

【包装】

ピートルチュアブル錠 250 mg：84 錠（PTP），420 錠（PTP）
ピートルチュアブル錠 500 mg：84 錠（PTP），420 錠（PTP）

【主要文献】

1) Geisser P, et al.; Clin Nephrol. 74, 4, 2010.
2) Chong E, et al.; J Nephrol. 27, 659, 2014.
3) 国内第 III 相比較臨床試験（PA1301）（社内資料）
4) 国内長期投与試験（PA1302）（社内資料）
5) 国内炭酸カルシウム併用試験（PA1304）（社内資料）
6) 国内腹膜透析患者対象試験（PA1303）（社内資料）

【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資料につきましても下記にご請求下さい。

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター
〒103-0022　東京都中央区日本橋室町 1 丁目 8 番 9 号
TEL.03-3279-2304　フリーダイヤル 0120-007-622

1.8 添付文書（案）について

PA21 の効能・効果（案）の設定根拠，用法・用量（案）の設定根拠，並びに使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示した。

1.8.1 効能・効果（案）

透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

1.8.2 効能・効果（案）の設定根拠

1.8.2.1 血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験

高リン血症を有する血液透析患者を対象に，PA21 を 12 週間投与したときの有効性についてセベラマー塩酸塩に対する非劣性を検証し，また，安全性を比較する第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）を実施した。

有効性の主解析対象集団である PPS（PA21 群 100 例，セベラマー塩酸塩群 92 例）において，主要評価項目である最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）は，PA21 群 5.00 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.34 mg/dL，群間差及びその両側 95%信頼区間は，−0.34 mg/dL [−0.63, −0.05]であり，PA21 群のセベラマー塩酸塩群に対する非劣性が検証された。また，最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）はセベラマー塩酸塩に比較して PA21 群で有意に低値であった（0 週時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析： P=0.020 ）。

血清リン濃度は，前治療薬の washout により 0 週時 PA21 群 7.78±1.38 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），セベラマー塩酸塩群 7.59±1.20 mg/dL にそれぞれ上昇した後，いずれの投与群も投与 1 週から低下した。最終評価時の血清リン濃度は，PA21 群 5.01±1.01 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.33±1.03 mg/dL であり，いずれも CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。なお，治療期を通した平均 1 日投与量及び平均 1 日投与錠数は，PA21 群 1205±435 mg/日及び 4.8±1.7 錠/日，セベラマー塩酸塩群 4.401±1.545 g/日及び 17.6±6.2 錠/日であり，PA21 群の投与錠数は，セベラマー塩酸塩群に比較して明らかに少なかった。

最終評価時の血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，PA21 群 82.0%，セベラマー塩酸塩群 67.4%であり，PA21 群では投与 6 週時以降，いずれの時点も 80%以上の達成率であった。

副次評価項目である補正血清カルシウム濃度は，PA21 群及びセベラマー塩酸塩群の推移に違いはみられず，いずれの投与群も観察期開始前に比較して上昇は認められなかった。Ca×P 積は，いずれの投与群も血清リン濃度と同様の推移を示した。血清 intact-PTH 濃度は，前治療薬の washout により，いずれの投与群においても−3 週時から 0 週時にかけて上昇したが，治療期に低下が認められた。

安全性の解析対象集団である SS（PA21 群 108 例，セベラマー塩酸塩群 105 例）において，有害事象発現率は，PA21 群 75.0%（81/108 例），セベラマー塩酸塩群 66.7%（70/105 例），副作用発現率は，PA21 群 26.9%（29/108 例），セベラマー塩酸塩群 26.7%（28/105 例）であり，両群の発現率に違いは認められなかった。

いずれかの群で発現率 2%以上の副作用は，「下痢」21.3%及び 1.0%（PA21 群及びセベラマー塩酸塩群の順，以下同様），「便秘」0.0%及び 18.1%，「腹部不快感」0.0%及び 2.9%，「腹部膨満」0.0%及び 2.9%であり，いずれも胃腸障害の事象であった。PA21 群で認められた「下痢」はほとんどが軽度であり，多くは投与継続可能であった。また，大部分が投与開始又は増量後 4 週以内の発現であり，多くは投与継続中に回復した。

本治験において死亡例は認められなかった。治療期における重篤な有害事象は，PA21 群 6 例 7 件，セベラマー塩酸塩群 5 例 5 件認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は，PA21 群「急性肺水腫」及び「うっ血性心不全」各 1 件，セベラマー塩酸塩群「憩室炎」1 件であった。

臨床検査において，PA21 群でフェリチン及び TSAT の上昇傾向並びにヘモグロビンの増加傾向が認められたが，これらは本薬の有効成分に含有される鉄のわずかな吸収によるものと考えられた。なお，鉄過剰又は鉄過剰状態と考えられる有害事象の発現は認められず，肝機能検査値の推移にも変化は認められなかった。

以上より，高リン血症を有する血液透析患者を対象に，本薬 750 mg/日を開始用量とし，最高用量 3000 mg/日の範囲で用量調整して 12 週間投与した結果，主要評価変数である最終評価時の血清リン濃度において，本薬のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証され，本治験の用法・用量における本薬の有効性が確認された。安全性については，投与群間で有害事象及び副作用の発現頻度に違いは認められず，3000 mg/日までの忍容性が確認された。

1.8.2.2 血液透析患者を対象とした長期投与試験

高リン血症を有する血液透析患者を対象に，PA21 を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）を実施した。

有効性の解析対象集団である FAS 160 例において，血清リン濃度は 0 週時 5.46±1.06 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），12 週時 4.84±1.01 mg/dL, 28 週時 5.02±0.94 mg/dL, 52 週時 4.89±0.97 mg/dL，最終評価時 5.00±1.17 mg/dL であり，3 週時以降は 0 週時より低値で推移しており，かつ治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。血清リン濃度目標値達成率は，0 週時 65.0%，12 週時 83.1%，28 週時 84.9%，52 週時 81.0%及び最終評価時 74.4%であり，長期に亘って良好な達成率であった。補正血清カルシウム濃度は，大きな変動なく推移した。また，Ca×P 積は良好に維持された。血清 intact-PTH 濃度は大きな変動なく推移した。なお，治療期における平均 1 日投与量は，1141±492 mg/日であった。

安全性の解析対象集団である SS 161 例において，有害事象発現率は，94.4%（152/161 例），副作用発現率は 32.3%（52/161 例）であった。発現率 5%以上の有害事象は，「鼻咽頭炎」59.6%，「下痢」37.3%，「挫傷」17.4%，「処置による低血圧」9.3%，「四肢痛」及び「擦過傷」各 8.7%，「関節痛」及び「背部痛」各 7.5%,「胃腸炎」及び「創傷」各 6.2%，「便秘」,「齲歯」,「湿疹」及び「シャント閉塞」各 5.6%，「咽頭炎」5.0%であった。発現率 2%以上の副作用は，「下痢」22.4%及び「便秘」2.5%であり，胃腸障害が主に認められた。多くの「下痢」は軽度であり，投与中に回復した。副作用は投与早期の発現が多く，長期投与による発現率の上昇は認められなかった。

本治験において死亡例は 3 例（「胃腸出血」,「心室細動」及び「くも膜下出血」）であったが，

いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は 27 例 38 件認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は，「イレウス」1 件であったが，全身性の動脈硬化の進行が強く，腸間膜動脈の石灰化とともに慢性的な腸管虚血状態にあり，治験開始以前から透析時に腹痛を訴えていたこと，3 ヵ月以上の服薬歴を経てからの発現であることを踏まえると，本薬の影響は希薄と考えられた。

フェリチン及び TSAT 上昇傾向並びにヘモグロビンの増加傾向が認められたが，これらは本薬の有効成分に含有される鉄のわずかな吸収によるものと考えられた。なお，鉄過剰又は鉄過剰状態と考えられる有害事象の発現は認められず，肝機能検査値の推移にも変化は認められなかった。

以上より，高リン血症を有する血液透析患者を対象に，本薬 750 mg/日を開始用量とし，最高用量 3000 mg/日の範囲で 52 週間投与した結果，血清リン濃度は治療期を通して CKD-MBD の診療ガイドラインの管理目標値の範囲で推移し，長期に亘り安定した血清リン濃度低下作用が確認された。安全性に関しては，長期投与によって副作用発現率の上昇は認められず，長期投与時の忍容性が確認された。

1.8.2.3 腹膜透析患者を対象とした第 III 相臨床試験

高リン血症を有する腹膜透析患者を対象に，PA21 を 12 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施した（治療期）。また，12 週間の投与完了後，継続投与の基準を満たす被験者については 28 週まで継続投与したときの安全性及び有効性を確認した（継続投与期）（PA1303/5.3.5.2.2）。

本治験の治療期は，血液透析患者を対象とした PA1301 試験と同様の治験デザインで実施した。以下に治療期の主な結果を示した。

有効性の解析対象集団である FAS 44 例において，血清リン濃度の測定値（平均値±標準偏差）は，前治療薬の washout により 0 週時 7.38±0.90 mg/dL に上昇し，その後，本薬の投与により速やかに低下した。治療期最終評価時の血清リン濃度は 5.34±0.89 mg/dL であり，血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲であった。

血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は投与 8 週時以降いずれの時点も 80%以上であった。また，治療期最終評価時の達成率は 75.0%であった。

なお，治療期を通した本薬の平均 1 日投与量は 1169±487 mg/日であった。

副次評価項目である補正血清カルシウム濃度は，観察期開始前に比較して上昇は認められなかった。Ca×P 積は血清リン濃度と同様の推移を示した。血清 intact-PTH 濃度は，前治療薬の washout により，スクリーニング時から 0 週時に上昇したが，治療期に低下が認められた。

安全性の解析対象集団である SS 44 例において，治療期の有害事象発現率は 75.0%（33/44 例），副作用発現率は 40.9%（18/44 例）であった。2 例以上に認められた副作用は，「下痢」9 例（20.5%），「便秘」，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 2 例（4.5%）であった。「下痢」はいずれも軽度であり，多くが投与継続可能であった。

治療期移行例 44 例のうち，23 例が継続投与期に移行した。以下に継続投与期の主な結果を示した。

血清リン濃度の測定値は，継続投与期最終評価時 4.92±0.95 mg/dL であり，継続投与期を通

して管理目標値の範囲を維持した。血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は継続投与期最終評価時 91.3%であり，継続投与期を通して 80%以上であった。なお，試験全体を通した本薬の平均 1 日投与量は 1220±499 mg/日であった。

継続投与期において，補正血清カルシウム濃度は，大きな変動なく推移した。また，Ca×P 積は良好に維持された。血清 intact-PTH 濃度は大きな変動なく推移した。

安全性について，治療期・継続投与期全体の有害事象発現率は 90.9%（40/44 例），副作用発現率は 52.3%（23/44 例）であった。発現時期別の有害事象発現率は治療期 75.0%（33/44 例），継続投与期 73.9%（17/23 例），副作用発現率は治療期 40.9%（18/44 例），継続投与期 21.7%（5/23 例）であり，継続投与期で有害事象及び副作用発現率が上昇することはなかった。

本治験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例 5 件（「腹膜炎」2 件，「嘔吐」，「下痢」及び「鼠径ヘルニア」各 1 件）認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

フェリチン及び TSAT 上昇傾向並びにヘモグロビンの増加傾向が認められたが，これらは本薬の有効成分に含有される鉄のわずかな吸収によるものと考えられた。なお，鉄過剰又は鉄過剰状態と考えられる有害事象の発現は認められず，肝機能検査値の推移にも変化は認められなかった。

以上より，高リン血症を有する腹膜透析患者を対象に，本薬 750 mg/日を開始用量とし，最高用量 3000 mg/日の範囲で用量調整して 12 週間投与した結果，腹膜透析患者においても血液透析患者と同一の用法・用量による本薬の有効性，安全性が確認された。また，12 週間の投与完了後，継続投与の基準を満たす被験者について 28 週まで継続投与した結果，血清リン濃度低下作用の持続が確認された。さらに，安全性について 28 週までの継続投与においても有害事象及び副作用の発現頻度が上昇することはなく，本薬 3000 mg/日までの忍容性が確認された。

1.8.2.4 結論

以上の臨床試験成績に基づき，透析中の慢性腎臓病患者の高リン血症に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから，効能・効果（案）を「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）

通常，成人には，鉄として 1 回 250 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 3000 mg とする。

1.8.4 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.4.1 用量の設定根拠

1.8.4.1.1 開始用量

高リン血症を有する血液透析患者を対象として，本薬 1 回 250, 500, 750, 1000 mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前（750, 1500, 2250, 3000 mg/日又はプラセボ）に経口投与する第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）を実施した。

その結果，有効性の主要評価項目である血清リン濃度変化量において，本薬 750 mg/日から

3000 mg/日まで，いずれの投与群においてもプラセボに対する有意差が確認された。また，血清リン濃度の低下効果は用量依存的であった。さらに，本薬 750 mg/日から CKD-MBD の診療ガイドラインにおける血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲に，平均血清リン濃度を低下させ維持することが可能であった。

一方，安全性について，本薬で最も多くみられる副作用である下痢の発現率は，本薬の低用量（750 及び 1500 mg/日）ではプラセボと同程度であった。

以上より，本薬は最小用量である 750 mg/日からプラセボに対して有意な血清リン濃度低下効果を示し，平均血清リン濃度を管理目標値に低下させ維持することが可能であった。一方，安全性においても下痢の副作用発現率に用量依存傾向がみられており，副作用発現リスクを可能な限り低減させるために最小用量である 750 mg/日を本薬の開始用量とすることが妥当と判断した。

1.8.4.1.2 最高用量

第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）の結果，750 mg/日から 3000 mg/日まで用量依存的な血清リン濃度の低下が認められ，低用量で効果不十分な患者に対しては，増量によって血清リン濃度のコントロールが可能と考えられた。最高用量である 3000 mg/日投与の 36 例のうち，血清リン濃度の低下による中止が 12 例，有害事象による中止が 6 例認められたものの，15 例（41.7%）は 6 週間の投与継続が可能であり，低用量から投与を開始することで，血清リン濃度の低下や有害事象による中止は，ある程度回避できるものと考えられた。

安全性については，低用量（750 及び 1500 mg/日）に比較して高用量（2250 及び 3000 mg/日）では下痢の副作用発現率が高かったが，ほとんどが軽度であった。また，下痢以外に用量依存的な副作用は認められなかった。さらに，重篤又は高度な副作用は認められなかった。

以上の有効性及び安全性の結果から，本薬 3000 mg/日を最高用量とすることは妥当と判断した。

1.8.4.1.3 用量調整

第 II 相臨床試験（PA1201/5.3.5.1.1）で設定した用量の妥当性を確認するため，本薬の開始用量を 750 mg/日とし，血清リン濃度に応じて最高用量 3000 mg/日の範囲で用量調整する第 III 相臨床試験を実施した。

血液透析患者を対象とした第 III 相比較臨床試験（PA1301/5.3.5.1.2）の結果，最終評価時の血清リン濃度（0 週時の血清リン濃度で調整した調整済み平均）は，PA21 群 5.00 mg/dL，セベラマー塩酸塩群 5.34 mg/dL，群間差及びその両側 95%信頼区間は，−0.34 mg/dL [−0.63, −0.05]であり，PA21 のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された。また，最終評価時の血清リン濃度はセベラマー塩酸塩群に比較して PA21 群で有意に低値であった。最終評価時の血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，PA21 群 82.0%，セベラマー塩酸塩群 67.4%であった。本薬の最終評価時の用量分布は，750 mg/日 39.0%，1500 mg/日 41.0%，2250 mg/日 14.0%及び 3000 mg/日 6.0%であった。

血液透析患者を対象とした長期投与試験（PA1302/5.3.5.2.1）の結果，血清リン濃度は 0 週時 5.46±1.06 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），28 週時 5.02±0.94 mg/dL，52 週時 4.89±0.97 mg/dL 及び最終評価時 5.00±1.17 mg/dL，血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）

達成率は 28 週時 84.9%，52 週時 81.0%及び最終評価時 74.4%であり，本薬は長期に亘って血清リン濃度を管理目標値に維持可能であることが確認された。また，本薬の最終評価時の用量分布は，750 mg/日 49.4%，1500 mg/日 36.3%，2250 mg/日 10.6%及び 3000 mg/日 3.8%であった。

腹膜透析患者を対象とした臨床試験（PA1303/5.3.5.2.2）の結果，血清リン濃度は治療期最終評価時 5.34±0.89 mg/dL であり，本薬投与後に血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）の範囲に低下した。また，継続投与期最終評価時 4.92±0.95 mg/dL ，投与後最終評価時 5.33±1.00 mg/dL であり，いずれも管理目標値の範囲であった。継続投与期を通じて血清リン濃度は管理目標値の範囲に維持された。血清リン濃度目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）達成率は，投与 8 週時以降いずれの時点も 80%以上であった。本薬の治療期最終評価時の用量分布は，750 mg/日 52.3%，1500 mg/日 22.7%，2250 mg/日 18.2%及び 3000 mg/日 6.8%，継続投与期最終評価時の用量分布は 750 mg/日 47.8%，1500 mg/日 39.1%，2250 mg/日 4.3%及び 3000 mg/日 8.7%であった。

血液透析患者を対象とした炭酸カルシウムとの併用試験（PA1304/5.3.5.2.3）の結果，最終評価時の血清リン濃度は 4.89±1.14 mg/dL であり，本薬は炭酸カルシウム製剤との併用においても血清リン濃度を管理目標値（3.5 mg/dL 以上，6.0 mg/dL 以下）に維持することが可能であった。本薬の最終評価時の用量分布は，750 mg/日 91.4%，1500 mg/日 8.6%であった。

一方，安全性については，統合解析（第 II 相臨床試験（PA1201）及び第 III 相臨床試験 4 試験（PA1301，PA1302，PA1303 及び PA1304））において，本薬投与例 494 例の最高用量別の有害事象発現率は，いずれの用量においても大きな違いは認められなかった。副作用発現率は用量に依存した増加が認められた。また，本薬で最も多くみられる副作用である下痢の発現率は，750 mg/日 17.8%（34/191 例），1500 mg/日 22.1%（36/163 例），2250 mg/日 27.4%（23/84 例），3000 mg/日 33.9%（19/56 例）であり，用量に依存した増加傾向が認められた。しかし，本薬投与後に認められた下痢は軽度が多く，大部分は投与開始時又は増量後 4 週以内に発現しており，本薬の長期投与により発現頻度が高くなる傾向はなかった。また，多くの事象は投与継続中に回復した。さらに，下痢以外に用量依存的な副作用は認められなかった。

以上より，血液透析患者及び腹膜透析患者のいずれにおいても，本薬の開始用量を 750 mg/日とし，血清リン濃度に応じて最高用量 3000 mg/日の範囲で用量調整することの妥当性が確認された。

1.8.4.2 用法の設定根拠

本薬は食事に含まれるリンを消化管内で吸着し，消化管からのリン吸収を抑制することによって血清リン濃度を低下させる薬剤であり，毎食直前に服用することで最大効果を発揮すると考えられる。したがって，1 日 3 回，毎食直前に経口投与することとした。

1.8.4.3 結論

以上の臨床試験成績に基づき，本薬の用法・用量（案）を「通常，成人には，鉄として 1 回 250 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 3000 mg とする。」と設定した。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として設定した。
【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，1～2 週間後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，増量幅を鉄として 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) 本剤は口中で噛み砕いて服用すること。	(1) 本剤の投与開始時及び用量変更時には，当該用量における治療効果を確認する必要があるため設定した。 (2) 国内臨床試験で検討された増量幅に基づき設定した。 (3) 本剤はチュアブル錠であり口中で噛み砕いて服用する薬剤であるため設定した。なお，本剤の有効成分であるスクロオキシ水酸化鉄は主に水にほとんど溶けない成分で構成されており，また，本剤に占める有効成分の割合も高いため，通常のチュアブル錠の服用方法である「口中で溶かすか，噛み砕いて服用すること」とは異なる設定とした。
【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) 消化性潰瘍，炎症性腸疾患等の胃腸疾患のある患者［病態を悪化させるおそれがある。］ (2) 鉄過剰症又は鉄過剰状態である患者［病態を悪化させるおそれがある。］ (3) C 型慢性肝炎等の肝炎患者［病態を悪化させるおそれがある。］ (4) 他の鉄含有製剤投与中の患者［鉄過剰症を引き起こすおそれがある。］ (5) 発作性夜間血色素尿症の患者［溶血を誘発し病態を悪化させるおそれがある。］	(1) 本剤は消化管で作用する薬剤であり，胃腸粘膜に潰瘍や炎症のある患者では病態を悪化させるおそれがあるため設定した。 (2) 本剤投与後の鉄吸収はわずかであるが，鉄過剰症又は鉄過剰状態の患者では病態を悪化させるおそれがあるため設定した。 (3) 本剤投与後の鉄吸収はわずかであるが，C 型慢性肝炎等の肝炎患者では病態を悪化させるおそれがあるため設定した。 (4) 本剤投与後の鉄吸収はわずかであるが，他の鉄含有製剤投与中の患者では鉄過剰症を引き起こすおそれがあるため設定した。 (5) 発作性夜間血色素尿症の患者に鉄剤を投与した場合に溶血発作を起こすことがあるとの報告があるため設定した。
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) 本剤は消化管内で作用する薬剤であるが，本剤の成分である鉄が一部吸収されるため，血清フェリチン等を定期的に測定し，鉄過剰に注意すること。また，ヘモグロビン等を定期的に測定し，特に赤血球造血刺激因子製剤と併用する場合には，過剰造血に注意すること。	(1) 本剤は摂取した食物中のリンを消化管内で吸着することにより血清リン濃度低下作用を示す。したがって，食事によるリンの摂取制限を考慮する必要があるため，設定した。 (2) 本剤はカルシウム非含有リン吸着薬であることから，注意喚起のために設定した。また，血清リン，血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は学会のガイドライン等の最新情報を参考にすべきと考え設定した。 (3) 本剤の有効成分に含有される鉄が，わずかではあるが吸収されることによると考えられる血清フェリチンやヘモグロビン等の増加傾向が認められているため設定した。

<table>
<tr>
<td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>テトラサイクリン系抗生物質
ドキシサイクリン塩酸塩水和物等</td><td rowspan="5">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。</td><td>これらの薬剤と結合し，吸収を減少させるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>甲状腺ホルモン製剤
レボチロキシンナトリウム水和物等</td><td rowspan="3">これらの薬剤では，鉄剤との結合により，吸収が減少するおそれがあるとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>セフジニル</td></tr>
<tr><td>抗パーキンソン剤
ベンセラジド塩酸塩・レボドパ等</td></tr>
<tr><td>エルトロンボパグオラミン</td></tr>
</table>
</td>
<td>テトラサイクリン系抗生物質及び甲状腺ホルモン製剤については，本剤と結合し，吸収が減少するおそれがあるため設定した。
セフジニル，抗パーキンソン剤及びエルトロンボパグ オラミンについては，市販の経口鉄剤であるクエン酸第一ナトリウム，同効薬であるクエン酸第二鉄水和物において，これらの薬剤と結合して，吸収を減少させるおそれがあるとされていることから，注意喚起のため設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>4. 副作用
本剤の国内臨床試験において，494 例中 159 例（32.2%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢（22.7%）であった（承認時）。

その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には必要に応じ減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>2%以上</th><th>2%未満</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢（22.7%），便秘</td><td>嘔吐，悪心，腹痛，腹部不快感，腹部膨満，胃腸炎，排便回数増加</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血清フェリチン増加，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，CK（CPK）上昇，血中鉄増加，ヘモグロビン増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>発疹，そう痒症</td></tr>
</table>
</td>
<td>本剤の国内臨床試験の結果を基に設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td>
<td>一般に高齢者では生理機能が低下していることから注意喚起のために設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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女性，産婦及び授乳婦には，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。［これらの患者への投与に関する安全性は確立していない。］</td>
<td>妊婦等対する安全性は確立していないことから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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）。</td>
<td>小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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に刺入し，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>
<td>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ことから設定した。</td>
</tr>
</table>

9. その他の注意 (1) 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。 (2) 本剤の投与により口内が一時的に着色（茶褐色）することがある。 (3) マウスがん原性試験において，500 mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が，1000 mg/kg/日群の雄で結腸腺腫が，それぞれ各 1 例（各群 60 例）に認められた。 (4) ラットがん原性試験において，対照群でも認められた甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が 500 mg/kg/日群の雄で増加した。	(1) 本剤の有効成分に含まれる鉄により便が黒色を呈することがあるため，患者への注意喚起が必要と考え設定した。 (2) 本剤の有効成分に含まれる鉄により，本剤を噛み砕いて服用したときに，口内が一時的に着色することがあるため，患者への注意喚起が必要と考え設定した。 (3) マウスがん原性試験において 500 mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が，1000 mg/kg/日群の雄で結腸腺腫が，それぞれ各 1 例認められたことから，臨床現場への情報提供が必要と考え設定した。 (4) ラットがん原性試験において，対照群でも認められた甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が 500 mg/kg/日群の雄で増加したことから，臨床現場への情報提供が必要と考え設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

本品目の一般的名称，化学名については，以下の通りである。

一般的名称：（日本名）スクロオキシ水酸化鉄

（英名） Sucroferric Oxyhydroxide

化学名：（日本名） 酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物

（英名） Mixture of iron(III) oxyhydroxide, sucrose, starches

なお，INN は未登録であるが，USAN は以下の通り決定されている。

「sucroferric oxyhydroxide」[USAN (United States Adopted Name) Council Letter (2013)]

＊以下，1頁を非公表のため省略した。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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>酸化水酸化鉄（III）/スクロース/デンプン混合物（別名スクロオキシ水酸化鉄）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>透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人には，鉄として 1 回 250 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 3000 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：スクロオキシ水酸化鉄
製剤：ピートル®チュアブル錠 250 mg（1 錠中鉄として 250 mg のスクロオキシ水酸化鉄含有）
ピートル®チュアブル錠 500 mg（1 錠中鉄として 500 mg のスクロオキシ水酸化鉄含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>性</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>主要な所見 (mg/kg/日)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雌雄</td><td>経口</td><td>5000</td><td>死亡なし
概略の致死量：>5000</td></tr>
</table>
亜急性及び慢性毒性試験
<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>主要な所見 (mg/kg/日)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>500, 1000, 2500, 4000</td><td>1000</td><td>≥2500：体重増加抑制，ALP[1)] の高値
4000：直腸粘膜過形成</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>300, 1000, 3000</td><td>300</td><td>≥1000：体重増加抑制
3000：盲腸，直腸及び膀胱粘膜過形成，ALP[1)] 及び骨代謝回転マーカー[2)] の高値</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間及び 6 週間回復</td><td>経口</td><td>200, 750, 2500</td><td>200</td><td>≥750：結腸粘膜過形成
2500：盲腸，直腸及び膀胱粘膜過形成及び膀胱結石，ALP[1)] 及び骨代謝回転マーカー[2)] の高値</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>500, 1000, 2000 (250, 500, 1000 b.i.d.)</td><td>2000</td><td>毒性学的に問題となる所見なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>500, 1000, 2000 (250, 500, 1000 b.i.d.)</td><td>2000</td><td>毒性学的に問題となる所見なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>26 又は 39 週間及び 6 週間回復</td><td>経口</td><td>200, 600, 2000 (100, 300, 1000 b.i.d.)</td><td>2000</td><td>毒性学的に問題となる所見なし</td></tr>
</table>
1)：アルカリフォスファターゼ，2)：尿中デオキシピリジノリンあるいは血清オステオカルシン</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　159/494＝32.2%
副作用の種類　例数（%）
下痢　112（22.7%）等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>キッセイ薬品工業株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

ピートル®チュアブル錠 250 mg
ピートル®チュアブル錠 500 mg

第 1 部
1.12　添付資料一覧

キッセイ薬品工業株式会社

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
3. 品質に関する文書							
3.1 目次							
	該当なし						
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S	原薬	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	製剤開発の経緯	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3製造							
3.2.P.3.1	製造者	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
	該当なし						
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	評価資料
3.2.P.8.3.1	PA21錠の長期保存試験	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-継続中	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.2	PA21錠の加速試験	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.3	PA21錠の苛酷試験（加湿及び加熱条件）	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.4	PA21錠の光安定性試験	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3.5	PA21錠の有効期間の設定	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]	キッセイ薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A その他							
	該当なし						
3.2.R 各極の要求資料							
	該当なし						
3.3 参考文献							
	参考文献						
4. 非臨床試験報告書							
4.1 目次							
	該当なし						
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							
4.2.1.1.1	Comparison of PA21 to commercially available phosphate binders (TC-1118/E01)	[redacted]	[redacted]	Vifor (international) Inc.	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.2	PA21のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における血清リン及びPTH濃度低下作用	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1.3	PA21のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における血管石灰化抑制作用	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1.4	PA21のアデニン誘発進行性腎不全ラットを用いた薬効試験における骨代謝異常抑制作用	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
	該当なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	PA21: IRWIN DOSE RANGE IN RATS INCLUDING BODY TEMPERATURE AND LOCOMOTOR ASSESSMENT (oral administration) ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.2	PA21: EVALUATION OF RESPIRATORY PARAMETERS IN THE CONSCIOUS RAT USING WHOLE BODY BIAS FLOW PLETHYSMOGRAPHY (oral administration) ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.3	PA21: EVALUATION OF CARDIOVASCULAR EFFECTS IN CONSCIOUS TELEMETERED BEAGLE DOGS (capsule administration) ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.4	PA21: CHARCOAL PROPULSION TEST IN RATS (oral administration) ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
	該当なし						
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
	該当なし						
4.2.2.2 吸収							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
4.2.2.2.1	^{59}Fe-PA21 PHARMACOKINETIC, ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION STUDIES IN RATS AFTER SINGLE ORAL DOSING ([redacted] 076[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.2	^{59}Fe-PA21 PHARMACOKINETIC, ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION STUDIES IN DOGS AFTER SINGLE ORAL DOSING ([redacted] 079[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	4.2.2.2.1参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.3.2	4.2.2.2.2参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4 代謝							
	該当なし						
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	4.2.2.2.1参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5.2	4.2.2.2.2参照	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用							
4.2.2.6.1	AN IN VIVO STUDY TO INVESTIGATE POTENTIAL EFFECTS OF PA21 (AN ORAL PHOSPHATE BINDER) ON INTESTINAL AND LIVER CYP ACTIVITIES IN RATS ([redacted] 0672)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.2	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF CIPROFLOXACIN, DIGOXIN, ENALAPRIL, FUROSEMID, LOSARTAN, METOPROLOL, NIFEDIPINE, OMEPRAZOLE AND WARFARIN WITH PA21 BY HPLC DETECTION UNDER GLP CONDITIONS ([redacted] 043)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.3	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF ENALAPRIL IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS ([redacted] 042)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.4	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Quinidine in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection ([redacted] 01616)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.5	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF CIPROFLOXACIN IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS ([redacted] 041)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.6	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF NIFEDIPINE IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS ([redacted] 044)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
4.2.2.6.7	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF HYDROCHLOROTHIAZIDE IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS (009)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.8	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF METFORMIN IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS (016)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.9	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF METOPROLOL IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS (043)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.10	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF CANDESARTAN CILEXETIL IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS (018)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.11	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Glipizide in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection (01615)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.12	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Cinacalcet in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection (01528)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.13	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF ATORVASTATIN IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS (015)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.14	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Atorvastatin with PA21 in phosphate buffer with alpha-amylase by UPLC-MS/MS detection (01319)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.15	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Alendronate in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-FLR detection (01617)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
4.2.2.6.16	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Doxycycline in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection (01527)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.17	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF PARICALCITOL IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY LC-MS/MS UNDER GLP CONDITIONS (050)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.18	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Paricalcitol with PA21 in phosphate buffer with alpha-amylase by UPLC-MS/MS detection (00830)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.19	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF PIOGLITAZONE IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS (025)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.20	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Levothyroxine in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection (01529)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.21	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Levothyroxine with PA21 in phosphate buffer with alpha-amylase by UPLC-MS/MS detection (00713)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.22	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Doxercalciferol in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection (03009)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.23	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Simvastatin in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection (03006)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.24	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Clopidogrel in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection (03005)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
4.2.2.6.25	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Cephalexin in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection ([redacted]03004)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.26	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Cephalexin with PA21in phosphate buffer with alpha-amylase by UPLC-MS/MS detection ([redacted]01510)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.27	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Acetylsalicylic acid in aqueous alpha-amylase solution with PA21 by UPLC-MS/MS detection ([redacted]03003)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.28	PA21-In vitro drug-drug interaction study Investigation of possible interactions of Acetylsalicylic acid with PA21in phosphate buffer with alpha-amylase by UPLC-MS/MS detection ([redacted]02388)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.29	DETERMINATION OF POSSIBLE INTERACTIONS OF THE BILE ACIDS CHOLYLGLYCINE, CHENODEOXYCHOLYLGLYCINE AND DEOXYCHOLYLTAURINE IN AQUEOUS SOLUTIONS WITH PA21 BY HPLC UV DETECTION UNDER GLP CONDITIONS ([redacted]055)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.30	Absorption of ^{59}Fe from a new iron containing phosphate binder with different foodstuffs and different pharmaceutical products in mice (SR-1039/E01)	Vifor	[redacted]-	Vifor Pharma	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.6.31	Interaction studies on PA21 API with vitamins, amino acids, fluoride, sulfate and oxalate (REP000075SR-EN03)	Vifor	[redacted]-	Vifor Pharma	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
	該当なし						
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	PA21: ACUTE ORAL TOXICITY STUDY TO THE RAT (HIGHEST NON-LETHAL/LOWEST LETHAL DOSE) ([redacted]073[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	PA21: PRELIMINARY TOXICITY AND PALATABILITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 2 WEEKS ([redacted]074[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
4.2.3.2.2	PA21: TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 4 WEEKS AMENDED FINAL REPORT ([redacted] 075[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.3	PA21: ADDITIONAL PATHOLOGY INVESTIGATIONS TO A TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 4 WEEKS ([redacted] 0110[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.4	PA21: TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 13 WEEKS AMENDED FINAL REPORT ([redacted] 0087[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.5	PA21: TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 26 WEEKS FOLLOWED BY A 6 WEEK RECOVERY PERIOD AMENDED FINAL REPORT ([redacted] 0096[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.6	PA21: PILOT TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS ([redacted] 077[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2.7	PA21: TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 4 WEEKS AMENDED FINAL REPORT([redacted] 084[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.8	PA21: BRIDGING TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO FASTED BEAGLE DOGS FOR 4 WEEKS ([redacted] 0109)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.9	PA21: TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 13 WEEKS AMENDED FINAL REPORT ([redacted] 0088[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.10	PA21: TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 26 OR 39 WEEKS FOLLOWED BY A 6 WEEK RECOVERY PERIOD ([redacted] 0097[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1.1	PA21: BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST ([redacted] 078[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.2	PA21: *IN VITRO* MAMMALIAN CHROMOSOME ABERRATION TEST IN CHL CELLS ([redacted] 080[redacted])	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2.1	Detection of DNA damage in the stomach and duodenum of treated rats using the Comet assay (225/4)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
4.2.3.3.2.2	Detection of DNA damage in the colon of treated rats using the Comet assay (225/6)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2.3	4.2.3.2.5参照	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1.1	PA21: PRELIMINARY TOXICITY AND PALATABILITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 2 WEEKS ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4.1.2	PA21: PRELIMINARY TOXICITY STUDY BY DIETARY ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 13 WEEKS ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1.3	PA21: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1.4	PA21: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 104 Weeks ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
	該当なし						
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							
4.2.3.5.1.1	PA21: FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT STUDY IN THE CD RAT BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	PA21: PILOT TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 2 WEEKS ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2.2	PA21: EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY IN CD RATS BY GAVAGE (ONCE DAILY) ADMINISTRATION ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.3	PA21: PLIOT STUDY IN THE RABBIT BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2.4	PA21: PRELIMINARY EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO RABBITS ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2.5	PA21: EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY IN THE RABBIT BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	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							
4.2.3.5.3.1	PA21: PRELIMINARY PRE- AND POST-NATAL DEVELOPMENT STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
4.2.3.5.3.2	PA21: Pre- and Post-Natal Development Study in the CD Rat by Oral Gavage Administration ([redacted]0106)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
	該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験							
	該当なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
	該当なし						
4.2.3.7.4 依存性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
	該当なし						
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	PA21 and PA21-2: Comparative Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 4 Weeks ([redacted]0117)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.2	PA21-2: Bacterial Reverse Mutation Test ([redacted]0119)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7.3	PA21-2: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test In CHL Cells ([redacted]0121)	[redacted]	[redacted]-	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.3参考文献							
	参考文献						
5. 臨床試験報告書							
5.1 目次							
	該当なし						
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
	該当なし						
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							
	該当なし						
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							
5.3.3.1.1	PA21の健康成人男性を対象とした第I相臨床試験（PA1101）	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1.2	A Combined Single-Day and Multiple-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of the Oral Phosphate Binder PA21 in Healthy Male and Female Subjects（VIT-CI-01/2）	Vifor	2006.2.23-2006.7.20	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	The uptake of iron from a new oral phosphate binder, PA-21.An open label safety study with ^{59}Fe labelled PA-21 in patients with chronic kidney disease (CKD) and healthy volunteers（Q-24120）	[redacted] Vifor	2005.6.7-2005.10.27	J.J. Berzelius Clinical Research Center AB	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
	該当なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	A Single-centre, Open-label, 3-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Losartan Potassium in Healthy Male and Female Adults（PA-DDI-001）	Vifor	2011.3.22-2011.8.2	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.2	A Single-centre, Open-label, 3-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Furosemide in Healthy Male and Female Adults（PA-DDI-002）	Vifor	2011.7.21-2011.9.19	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.3	A Single-centre, Open-label, 3-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Omeprazole in Healthy Male and Female Adults（PA-DDI-003）	Vifor	2011.9.14-2011.12.18	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.4	A Single-centre, Open-label, 3-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Digoxin in Healthy Male and Female Adults（PA-DDI-004）	Vifor	2011.11.10-2012.1.2	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.5	A Single-centre, Open-label, 3-period Study of the Pharmacokinetic Effect of PA21 on Warfarin in Healthy Male and Female Adults（PA-DDI-005）	Vifor	2011.11.9-2012.2.8	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
	該当なし						
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
	該当なし						
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							
5.3.5.1.1	PA21の高リン血症を有する血液透析患者を対象とした第II相臨床試験（PA1201）	キッセイ薬品工業株式会社	2012.1.11-2012.7.3	[redacted]など計14施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1.2	PA21の高リン血症を有する血液透析患者を対象とした第III相比較臨床試験（PA1301）	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	[redacted]など計31施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1.3	An Open-label, Randomised, Active-controlled Multicentre Phase 2 Dose Finding Study to Evaluate the Ability of PA21 to Lower Serum Phosphate Levels and the Tolerability in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Haemodialysis（PA-CL-03A）	Vifor	2009.1.28-2009.10.13	[redacted]など計50施設	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
5.3.5.1.4	An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21 Maintenance Dose Versus PA21 Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia (PA-CL-05A)	Vifor	2011.3.7-2012.4.9	[redacted] RWTH University of Aachenなど161施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	PA21の高リン血症を有する血液透析患者を対象とした長期投与試験（PA1302）	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	[redacted]など計15施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2.2	PA21の高リン血症を有する腹膜透析患者を対象とした第III相臨床試験（PA1303）	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	[redacted]など計15施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2.3	PA21の高リン血症を有する血液透析患者を対象とした沈降炭酸カルシウム製剤との併用療法試験（PA1304）	キッセイ薬品工業株式会社	[redacted]-	[redacted]など計6施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2.4	Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia (PA-CL-05A/PA-CL-05B)	Vifor	2011.3.7-2012.10.25	[redacted] RWTH University of Aachenなど161施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	統合解析報告書	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
5.3.5.4 その他の試験報告書							
	該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT VELPHORO®	Vifor	2015.4.22	－	－	－	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧（PA1201, PA1301）	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
5.3.7.2	被験者ごとの有害事象一覧（PA1101, PA1201, PA1301, PA1302, PA1303, PA1304）	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
5.3.7.3	被験者ごとの重篤な有害事象一覧（PA1101, PA1201, PA1301, PA1302, PA1303, PA1304）	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
5.3.7.4	被験者ごとの臨床検査値異常値一覧（PA1101, PA1201, PA1301, PA1302, PA1303, PA1304）	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
5.3.7.5	臨床検査値散布図（PA1101, PA1201, PA1301, PA1302, PA1303, PA1304）	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・参考資料
5.3.7.6	バイタルサイン散布図（PA1101, PA1201, PA1301, PA1302, PA1303, PA1304）	キッセイ薬品工業株式会社	－	－	－	－	－
5.4 参考文献							
	参考文献						