フォゼベル錠®5mg
フォゼベル錠®10mg
フォゼベル錠®20mg
フォゼベル錠®30mg
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協和キリン株式会社にあります。本資料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。

協和キリン株式会社

KHK7791

第１部（モジュール１）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和キリン株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症 4
1.5.1.2 高リン血症に対する主な治療法 4
1.5.1.3 KHK7791 について 5
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯 7
1.5.2.2 非臨床試験の経緯 7
1.5.2.3 臨床試験の経緯 10
1.5.2.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ 15
1.5.3 KHK7791 の特徴及び有用性 21
1.5.3.1 ベネフィット 21
1.5.3.2 リスク 23
1.5.3.3 特徴及び有用性のまとめ 24
1.5.4 参考文献 25

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
CKD	Chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
FMO	Flavin-containing monooxygenase（フラビン含有モ　オキシゲナーゼ）
IC_{50}	50% inhibit concentration（50%阻害濃度）
INN	International Nonproprietary Name（国際一般的名称）
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals（日本医薬品一般名称）
LOCF	Last observation carried forward
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures
MTD	Maximum tolerated dose（最大耐量）
NHE3	Na^+/H^+ exchanger isoform 3（ナトリウムイオン／プロトン交換輸送体 3）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
PEPT1	Peptide transporter 1（ペプチドトランスポーター1）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Device Agency（医薬品医療機器総合機構）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
QOL	Quality of life（生活の質）

用語の定義

用語	定義
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-8}	投与後 8 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
^{14}C-テナパノル	^{14}C 標識したテナパノル
Ca×P 積	カルシウム（血清補正）・リン積
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
HepaRG（細胞）	ヒト肝腫瘍由来細胞株
KHK7791	テナパノル塩酸塩、開発番号
M1	代謝物 M1、化合物名 AZ13792925
MDCK	イヌ腎臓尿細管由来細胞株
pH	水素イオン濃度
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間
QT 間隔	心電図における Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
QTc	心拍数による補正 QT 間隔
rasH2 マウス	rasH2-Tg (tg/wt)、ヒト由来 HRAS（c-Ha-ras）遺伝子導入マウス
対照薬	治験において被験薬と比較する目的で用いられる医薬品又は薬物その他の物質
治験薬	被験薬及び対照薬（治験にかかるものに限る）
テナパノル	KHK7791 の遊離塩基
テナパノル塩酸塩	KHK7791 の一般名（JAN）
被験薬	治験の対象とされる薬物
ベースライン	Day 1 の検査値をベースラインとした。 7791-006 試験では、投与開始前直近の検査値をベースラインとした。
補正 Ca 濃度	アルブミン（ALB）値が 4.0 g/dL 未満の場合に、下記の式に従って補正したカルシウム（Ca）濃度。ALB 値が 4.0 g/dL 以上の場合は、実測 Ca 濃度を補正 Ca 濃度として扱った。 補正 Ca 濃度（mg/dL）= 実測 Ca 濃度（mg/dL）+ 4 − ALB（g/dL）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症

慢性腎臓病は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患で、進行すると末期腎不全に至り、透析療法や腎移植が必要となる。透析技術の進歩により、透析患者の延命や社会復帰が可能となったが、腎機能障害の進行に伴い慢性透析患者には様々な合併症が顕在化するようになった。特に線維性骨炎等の腎性骨異栄養症や血管壁の異所性石灰化による動脈硬化は、患者の生活の質（QOL）や生命予後を悪化させることが知られており、血中のリン濃度の上昇による高リン血症がその発症・進展に関連している（Shigematsu et al., 2017; Ganesh et al., 2001）。血中のリン濃度は主に骨形成、骨吸収、腸管からの吸収及び腎臓での排泄と再吸収により制御されている。食物より摂取されたリンは、体内に吸収後、ほとんどが尿中に排泄される（槙田, 2020）ため、腎臓でのリンの排泄と再吸収が生体内のリン恒常性維持に中心的な役割を果たすと考えられている（Tatsumi et al., 2016）。慢性腎臓病の進行によってリンの排泄能が低下し、高リン血症を発症する（Isakova et al., 2011）。リンが体内に蓄積するとカルシウム・リン積（Ca×P 積）が上昇し、軟部組織（血管壁、心臓、結膜、腎臓等）にリン酸カルシウムとして沈着して、異所性石灰化の原因となる。異所性石灰化の中でも血管石灰化は動脈硬化の原因となり、心血管系疾患の罹患率や死亡リスクの上昇と関連することが報告されており（Valdivielso et al., 2017）、透析施行中の慢性腎臓病患者にとって極めて重要な合併症である。

以上の背景から、高リン血症を治療することは、慢性透析療法を受けている患者の QOL 向上や生命予後の改善のために必須である。

1.5.1.2 高リン血症に対する主な治療法

日本透析医学会が発行した「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」では、骨・ミネラル代謝異常や二次性副甲状腺機能亢進症の発症予防と進展の抑制、心血管疾患イベントの低減を目的として、慢性透析療法を受けている患者に対して血清リン濃度の管理を行うことは妥当としており、副甲状腺ホルモンやカルシウムよりリンを優先して管理することを推奨している（日本透析医学会, 2012）。透析療法を必要とする慢性腎臓病患者では、リンの排泄機能が失われていることから、生体内に取り込まれるリンの吸収を抑制することが必要である。高リン血症の治療には、十分な透析を施行することに加え、食事中のリンの量を制限する食事療法を行うが、食事療法で十分な血清リン濃度の管理ができない場合には、リン吸着薬を用いてリンの吸収を抑制する。リン吸着薬には複数の種類があるが、いずれも腸管内でリンと結合して糞便へのリンの排泄を促し、腸管から吸収されるリンの量を制限するという同様の作用機序を有する。既存のリン吸着薬の問題点として、薬剤特性に起因した高カルシウム血症等の副作用及び金属の蓄積等の懸念が認められること、服薬負荷が高いことで服薬アドヒアランスの維持を難しくしていることがあげられる。リン吸着薬の服薬アドヒアランスの低下は血清リン濃度の管理不良を引き起こすため、生命予後に影響することが示唆される。更に、現在までに複数種類のリン吸着薬が上市され使用されているが、血清リン濃度の管理状況は大きくは改善していない（J-DOPPS）。そこで、リンの結合という同一の作用機序を有する既存の

リン吸着薬では血清リン濃度を管理できない患者に対して、既存のリン吸着薬とは異なる作用機序を有する高リン血症治療薬の開発が期待される。

1.5.1.3 KHK7791 について

KHK7791（INN：tenapanor、JAN：テナパノル塩酸塩）は世界初の選択的な NHE3 阻害薬である。KHK7791 は経口投与後の消化管からの吸収は低く、ほとんど血漿中では検出されない。KHK7791 は腸管上皮細胞の頂端膜に発現する NHE3 を阻害し、消化管からのナトリウムイオンの吸収を低下させ、腸管上皮細胞内のプロトン濃度を上昇させる。その結果、細胞内の pH が低下し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性が低下することで、腸管からのリン吸収が低下することが示されている。

KHK7791 は、海外では米国 Ardelyx 社により便秘型過敏性腸症候群の患者及び透析施行中の高リン血症患者を対象に開発が進められてきた。日本では、協和キリン株式会社（以下、申請者）が、高リン血症治療を含む心腎疾患領域に対する開発権及び製造販売権を 2017 年 11 月に Ardelyx 社から取得した。

1.5.2 開発の経緯

本申請における KHK7791 の開発の経緯図を以下の図 1 に示す。

図 1　KHK7791 の開発の経緯図

試験の種類/試験番号		実施時期														
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
品質（原薬）	製造方法															
	規格及び試験方法															
	安定性															
品質（製剤）	製造方法															
	規格及び試験方法															
	安定性															
薬理	効力を裏付ける試験															
	副次的薬理試験															
	安全性薬理試験															
	薬力学的薬物相互作用試験															
薬物動態	吸収															
	分布															
	代謝															
	排泄															
	薬物動態学的薬物相互作用															
	その他の薬物動態試験															
毒性	単回投与毒性試験															
	反復投与毒性試験															
	遺伝毒性試験															
	がん原性試験															
	生殖発生毒性試験															
	その他の毒性試験															
第Ⅰ相	D5611C00005															
	RDX5791-102															
	D5611C00007															
	TEN-01-107															
	D5613C00003															
	D5613C00004															
	TEN-01-103															
	TEN-02-108															
	TEN-01-104															
	D5611C00003															
	D5611C00006															
第Ⅱ相	7791-001															
	7791-002															
	7791-003															
第Ⅲ相	7791-004															
	7791-005															
	7791-006															
	7791-007															
	TEN-02-201															
	TEN-02-202															
	TEN-02-301															

1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

原薬について、規格及び試験方法の設定及び安定性等の検討を行った。原薬は、乾燥剤を同梱し密封された[redacted]袋に入れた後、[redacted]袋（以下、[redacted]袋）に入れてヒートシールした状態で、長期保存試験、中間的試験及び加速試験を実施した。長期保存試験（25°C/60%RH で[redacted]箇月）及び中間的試験（30°C/[redacted]%RH で[redacted]箇月）においては特定不純物及び不特定不純物の増加を認めたが規格値範囲内であり安定であった。加速試験（40°C/75%RH で[redacted]箇月）においては特定不純物及び不特定不純物の増加を認め、不適合となった。これらの結果から、原薬を 15～30°C 条件下で保存したときのリテスト期間を[redacted]箇月と設定した。

製剤（KHK7791 錠 5 mg、10 mg、20 mg 及び 30 mg）について、規格及び試験方法の設定及び安定性等の検討を行った。KHK7791 錠（5 mg）の PTP/AL 袋包装品（乾燥剤入り）は、長期保存条件下で 12 箇月間安定であった。加速条件下においては、経時的な溶出低下を認めたが規格の範囲内であり、6 箇月間安定であった。KHK7791 錠（10 及び 20 mg）の PTP/AL 袋包装品（乾燥剤入り）は、長期保存条件下で 18 箇月間安定であった。加速条件下においては、経時的な溶出低下を認めたが規格の範囲内であり、6 箇月間安定であった。KHK7791 錠（30 mg）の PTP/AL 袋包装品（乾燥剤入り）は、加速条件下において、溶出性で明確な品質の変化を認めたため、6 箇月間の安定性は確認できなかったが、長期保存条件下では 18 箇月及び中間的条件下では 12 箇月間安定であった。「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に従った外挿により、KHK7791 錠（5 mg）の有効期間を 24 箇月、KHK7791 錠（10 及び 20 mg）の有効期間を 30 箇月、KHK7791 錠（30 mg）の有効期間を 24 箇月と設定した。なお、KHK7791 錠（5、10、20 及び 30 mg）の有効期間は、継続中の長期保存試験の成績が出た時点で、改めて再評価し、設定する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験

テナパノル塩酸塩の薬理作用を評価するため、in vitro 試験及び in vivo 試験を実施した。ヒト又はラット NHE3 を発現させた細胞において、テナパノル塩酸塩はヒト及びラット NHE3 活性を阻害し、M1 は NHE3 活性を阻害しなかった。NHE3 活性は、一過性に酸性化させた細胞内 pH の回復速度を指標として評価した。ヒト小腸上皮細胞において、テナパノル塩酸塩は、傍細胞透過性の指標である経上皮電気抵抗を増加させ、細胞間隙のリン透過性を低下させた。経上皮電気抵抗は細胞内 pH により調節される（King et al., 2018）ことから、テナパノル塩酸塩による経上皮電気抵抗の増加、すなわち細胞間隙のリン透過性の低下は、Na^+/H^+交換輸送を阻害した結果、細胞内 pH が低下したことによると考えられた。また、受動的なリン吸収として、小腸上皮細胞のタイトジャンクションを介した傍細胞経路が知られている（Sabbagh et al., 2011）ことから、テナパノル塩酸塩は細胞内 pH の低下を介して、腸管上皮細胞間のタイトジャンクションに変化を生じさせることにより、リンの傍細胞経路による取込みを減少させると考えられた。

M1 は、NHE3 やその他の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対して、臨床において想定される濃度では明らかな作用を示さなかった。

テナパノル塩酸塩は、マウス、ラット及びカニクイザルにおいて、尿中ナトリウム排泄量を低下させた。ラットを用いた作用機序解析において、腸管管腔及び糞便中の水分及びナトリウム量の増加、リンの傍細胞透過性の低下による小腸でのリン吸収の低下が認められた。ラットにおけるテナパノル塩酸塩による尿中ナトリウム排泄量の低下は炭酸セベラマー又は炭酸ランタンの影響を受けなかった。テナパノル塩酸塩に炭酸セベラマーを併用投与したとき、尿中リン排泄量は、テナパノル単剤投与よりも低下した。

テナパノル塩酸塩は、CKD モデルラットにおいて、腎機能低下、腎臓及び心臓の肥大、高リン血症及びそれに伴う血管石灰化を抑制した。CKD モデルラットを用いたエナラプリルとの併用試験において、テナパノル塩酸塩はエナラプリルとの併用により血圧の上昇を抑制し、心臓及び腎臓の保護作用を示した。

安全性薬理試験では、in vivo において、心血管系、中枢神経系、呼吸器系、消化管運動及び体温に対する影響は認められなかった。

以上より、テナパノル塩酸塩は、腸管上皮細胞における NHE3 に対し選択的に作用して、Na^+/H^+交換輸送を阻害した結果、細胞内の pH が低下し、腸管上皮細胞間のタイトジャンクションに変化が生じることにより、リンの傍細胞経路による取込みを減少させると考えられた。テナパノル塩酸塩は、腸管からのリン吸収を抑制することにより、高リン血症に対して有用な治療薬となる可能性が考えられた。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

テナパノル塩酸塩をラット又はイヌに 1 及び 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、ほとんどの時点において血漿中テナパノル濃度（テナパノル塩酸塩濃度換算）は定量下限（0.500 ng/mL）未満であり、テナパノル塩酸塩のバイオアベイラビリティは非常に低いことが示された。M1 を雌性マウス及び雌雄ラットに、それぞれ単回経口投与（100 及び 300 mg/kg）及び反復経口投与（5 及び 30 mg/kg）したとき、M1 は速やかに吸収され、曝露量は用量の増加に伴って上昇した。

有色ラット及びアルビノラットに ^{14}C-テナパノル塩酸塩を 1 mg/kg（90.7～94.2 μCi/kg）の用量で単回経口投与したときの放射能の組織分布を評価した。両系統ともに、消化管の内容物で高い放射能が検出され、ほとんどの組織で放射能は定量下限未満であり、放射能の組織分布は限定的であった。有色ラット及びアルビノラットにおいて、それぞれ投与後 168 及び 48 時間までにすべての組織で放射能は定量下限未満となった。

テナパノルはヒト肝及び小腸ミクロソーム中で速やかに代謝された。また、リコン ナント CYP を用いた検討から CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与が最も大きく、その寄与率はそれぞれ 56.8% 及び 39.8%であった。その他の CYP 分子種として、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 においてもテナパノルの代謝が観察され、その寄与率は 0.0113%～2.19%であった。また、CYP2E1 においてはテナパノルの代謝は観察されず、FMO の寄与を評価した結果その寄与は低いと考えられた。これらの結果に加え、主代謝物である M1 の生成には CYP3A が関与することから、テナパノルの主代謝酵素は CYP3A であると考えられた。

テナパノル及び M1 の CYP を介した薬物相互作用の可能性について HepaRG 細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対するテナパノルの誘導作用を in vitro で評価した。テナパノルは 0.0001～20 μmol/L の濃度範囲においていずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さ

なかった。また、ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、テナパノルは CYP1A2 に対して可逆的阻害作用を示さなかったが、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示し、IC_{50} はそれぞれ 15.4、10.4、14.2、>30、3.26 及び 0.402～0.68 μmol/L であった。また、いずれの CYP 分子種に対してもテナパノルは時間依存的阻害作用を示さなかった。

無処置及び胆管カニュ ーションしたラットに ^{14}C-テナパノル塩酸塩を経口投与したとき、いずれのラットにおいても投与後 24 時間までに投与した放射能の大部分が未変化体として糞中に排泄された。

以上より、テナパノルは細胞膜透過性が非常に低く、テナパノル塩酸塩を経口投与後、大部分が吸収されず標的部位である消化管内に高濃度で存在すると考えられた。また、消化管内安定性は高く、投与したうちの大部分が未変化体として糞中に排泄された。体内に一部吸収されたテナパノルは、小腸及び肝臓に発現する CYP3A により、不活性代謝物である M1 等の代謝物に速やかに代謝されることで、全身曝露が非常に低くなると考えられた。

以上の結果より、非臨床試験における薬物動態学的特性は、十分評価できていると考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

テナパノル塩酸塩の毒性プロファイルを検討するために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若毒性試験及び不純物の安全性評価を実施した。

テナパノル塩酸塩の単回経口投与毒性試験は、ラットを用いて実施した。ラットに 300 mg/kg の用量で単回経口投与した結果、薬理作用に基づく下痢及び摂餌量の減少、飲水量の増加が認められたが、一般状態の悪化や瀕死や死亡例は認められなかった。このため、単回投与の MTD は 300 mg/kg を超える用量と判断した。

テナパノル塩酸塩の反復経口投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて実施した。最長の投与期間における無毒性量は、マウス（28 日間）において 50 mg/kg/day、ラット（6 ヵ月間）において雄は 3 mg/kg/day、雌は 10 mg/kg/day、イヌ（9 ヵ月間）において 1000 mg/kg/day であった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro の染色体異常試験、並びにマウス及びラットを用いた骨髄小核試験を行い、テナパノル塩酸塩の遺伝毒性を評価した結果、テナパノル塩酸塩は遺伝毒性を示さないと判断した。

rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験によりがん原性を評価した結果、テナパノル塩酸塩はがん原性を示さないと判断した。

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（10 及び 50 mg/kg/day）、ラット反復経口投与毒性試験の中で授胎能を評価した試験（1、3 及び 10 mg/kg/day）、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（ラット：1、10 及び 30 mg/kg/day、ウサギ：5、15 及び 45 mg/kg/day）、ゼブラフィッシュを用いた胚発生毒性試験（0.1、1、10 及び 100 μmol/L）、マウスを用いた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（20、60 及び 200 mg/kg/day）により生殖発生毒性を評価した。これらの試験結果、テナパノル塩酸塩は親動物の生殖能及び次世代の発生に影響を与えないと考えられた。

テナパノル塩酸塩を幼若ラットに反復経口投与し毒性を評価した結果、生後 5～61 日齢及び生後 21～80 日齢のいずれにおいても、成体ラットでも認められている軟便又は水様便、及び体重減少又は体重増加抑制が 0.3 mg/kg/day 以上の投与群で認められた。いずれの発達段階においても幼若動物特有の毒性所見は認められなかった。ラットの幼若動物に対する無毒性量は、生後 5～61 日齢及び生後 21～80 日齢のいずれにおいても､雌雄ともに 0.1 mg/kg/day と判断した。

以上より毒性試験の結果、ほぼすべての in vivo 試験を通してテナパノル塩酸塩投与による下痢や軟便などの消化器症状が認められたが、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、幼若動物特有の毒性はいずれも認められなかった。

主要代謝物 M1 の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験を実施した結果、臨床投与量より極めて高い曝露条件下においてマウスで重篤な嗜眠並びに努力性及び促拍呼吸を引き起こし、ラットで催奇形性が認められた。

1.5.2.3 臨床試験の経緯

日本では、申請者が高リン血症治療を含む心腎疾患領域に対する開発権及び製造販売権を 20[redacted] 年 11 月に Ardelyx 社から取得した。

20[redacted] 年時点では、日本人に対する KHK7791 の投与経験として、20[redacted] 年に米国在住の日本人健康成人を対象とした D5611C00005 試験が、AstraZeneca 社によって実施されていた。当該試験では、180 mg 単回投与と 15、30、60、90 mg をそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復投与した際の忍容性を確認した。本試験結果を含む 20[redacted] 年時点で実施されていた血液透析施行中の高リン血症患者に対する臨床試験結果をもとに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品後期第 II 相試験開始前相談（受付番号：#[redacted]）を実施した。この相談では、[redacted]のデザインについて協議し、特に異論はないとの見解を得た。また、[redacted] こと、及び[redacted]についても異論がないとの見解を得た。

これを受けて、日本では血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相臨床試験を 3 試験実施した。

1.5.2.3.1 第 II 相臨床試験：7791-001 試験

日本人患者に対する用量設定試験として 7791-001 試験を実施した。

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を複数用量で単剤投与した 7791-001 試験では、被験者をプラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の 5 群に 1：1：1：1：1 の比でランダムに割り付け、治験薬を 6 週間、1 日 2 回食直前に投与した。主要評価項目である Week 6（LOCF）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値は、用量の増加に伴う血清リン濃度の低下が認められた。7791-001 試験の結果から、プラセボ群に対して有意な血清リン濃度低下作用を示し、かつ、最も安全性の懸念が少ないと考えられた 5 mg を開始用量に設定することが適切と判断した。また、5 mg から 30 mg の範囲で用量の増加に伴う血清リン濃度低下が認められ、かつ 30 mg 群で忍容性が確認されたことから、30 mg を最大用量として適宜投与量を調整することが妥当と判断した。

1.5.2.3.2 第 II 相臨床試験：7791-002 試験

リン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者を対象として探索的なリン吸着薬との併用投与試験として実施した 7791-002 試験では、KHK7791 又はプラセボを二重盲検下で 6 週間、リン吸着薬と併用投与した。

有効性の主要評価項目である血清リン濃度のベースラインからの変化量は、KHK7791 30 mg 漸減群でプラセボ群と比較して有意に低下した。

7791-001 試験及び 7791-002 試験の 30 mg 漸減群での KHK7791 の有効性及び安全性は同様であり、リン吸着薬併用の有無による差は認められなかった。よって、第 III 相臨床試験での KHK7791 の投与量は、リン吸着薬との併用の有無にかかわらず、5 mg を開始用量とし、5 mg から 30 mg の範囲で適宜投与量を調整することが妥当と判断した。

1.5.2.3.3 第 II 相臨床試験：7791-003 試験

血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した 7791-003 試験は、リン吸着薬により血清リン濃度がおおむねコントロールされている血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした。KHK7791 を 30 mg 1 日 2 回から漸減しながら非盲検下で 26 週間、リン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した。Week 8 までは 30 mg を開始用量とした漸減投与としたが、Week 9 以降は 1 段階ずつの増量も可とし、血清リン濃度がベースライン値±0.5 mg/dL となるようにリン吸着薬を適宜増減した。

7791-003 試験では、Week 9 以降の最終評価時点直近の 3 時点におけるリン吸着薬及び KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均について、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数からの 30%以上減少の達成を主要評価項目とし、KHK7791 投与によるリン吸着薬の減量効果が示された。

1.5.2.3.4 その他の臨床薬理試験

臨床試験において、ほとんどの検体の血漿中テナパノル濃度は定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。放射性標識体（^{14}C-KHK7791）を用いたマスバランス試験において、経口投与された放射能に対する尿中排泄率から推定された消化管での吸収率は約 9%であった。^{14}C-KHK7791 に由来する放射能の $AUC_{0\text{-}t}$ は、血漿と比較して血液中で 5 倍高かった。血漿中では NHE3 阻害活性を有しない M1 が主要代謝物として検出された（総放射能に対して 16%）。尿中には投与量の 8.99%が 240 時間までに排泄された。糞便中には、240 時間までに投与量の 79.3%が排泄され、^{14}C-KHK7791 に由来する放射能は主に糞便中に排泄された。

日本人及び白人健康成人を対象として、KHK7791 を単回又は 7 日間反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。KHK7791 168 mg を絶食下単回経口投与したとき、並びに 14、28、56 及び 84 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ほぼすべての時点の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL）未満であった。KHK7791 を単回投与したときの M1 の t_{max} は投与後 8 時間であった。単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ に対する反復投与時の蓄積率は、それぞれ 5.00～8.18 及び 9.19～11.0 であった。KHK7791 の 14～84 mg の投与量において、その投与量の増加に伴い、M1 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ は増大した。KHK7791 84 mg を 1 日 2 回反復投与後の M1 曝露量は、日本人と白人で同程度であった。KHK7791 のすべてのコホー

トにおいて、糞便中ナトリウム及びリン排泄量はプラセボと比較して高く、尿中ナトリウム及びリン排泄量はプラセボと比較して低く、KHK7791 の薬力学的作用が認められた。

健康成人対象の KHK7791 の薬力学的作用に及ぼす用法及び用量の影響を検討した試験において、KHK7791 を 1 日 1 回（28 mg/day）7 日間反復経口投与したときと比べて、KHK7791 を 1 日 2 回（28～112 mg/day）又は 1 日 3 回（84 mg/day）7 日間反復経口投与したときに、KHK7791 の高い薬力学的作用が認められた。しかしながら、KHK7791 の 1 日 2 回投与及び 1 日 3 回投与の用法間での薬力学的作用の違いは小さく、投与頻度の低い 1 日 2 回投与においても、KHK7791 は薬力学的作用を十分に発揮できることが示された。また、食事の影響試験において、食直前、食後及び空腹時の用法の中で、KHK7791 を食直前に投与したときに、最も高い薬力学的作用を示した。以上より、KHK7791 の用法に関して、1 日 2 回食直前の用法が最適であると考えられた。

血液透析施行中の末期腎不全患者に、KHK7791 を 1 日 2 回経口投与で開始用量を 42 mg とし、28、14、4.7 mg の順に漸減可能として投与した。その結果、KHK7791 の薬力学的作用が認められることが報告されている。ほぼすべての時点の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5 ng/mL）未満であった。健康成人と同様に、腎不全患者でのテナパノルの曝露量は非常に低かった。血液透析施行中の高リン血症患者において、KHK7791 5 mg、10 mg 及び 30 mg を 1 日 2 回経口投与する固定用量群では、投与量の増加に伴って、各時点の血漿中 M1 濃度は上昇した。血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を反復経口投与（1 日 2 回、30 mg）したときの定常状態の血漿中 M1 濃度は、健康成人に KHK7791 28 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの定常状態の血漿中 M1 濃度と比較して、用量の違いを考慮しても、わずかに高い傾向を示したが、血漿中 M1 濃度に及ぼす腎機能障害の影響は小さいと考えられた。

日本人と白人の健康成人において、KHK7791 を 84 mg 1 日 2 回反復投与後の M1 曝露量は、日本人と白人で同程度であり、KHK7791 の薬物動態に明らかな人種差は観察されなかった。

中等度の肝機能障害患者に KHK7791 を 100 mg 単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して、薬理活性を有しない M1 の曝露量は低かったものの、有意な差はなかった。中等度の肝機能障害は KHK7791 の薬物動態に対し臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

CYP3A 阻害薬のイトラコナゾールとの in vivo 薬物相互作用試験において、CYP3A 阻害薬により KHK7791 の CYP3A を介した M1 への代謝が阻害されることが示されたが、M1 は薬理活性を示さず、その全身曝露も低下することから、CYP3A 阻害薬の KHK7791 の薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意義がないと考えられた。

リン吸着薬の炭酸セベラマーとの in vivo 薬物相互作用試験において、炭酸セベラマーは KHK7791（14 mg、1 日 2 回反復経口投与）の薬力学的作用に対し臨床的意義のある影響を示さなかった。in vitro 試験において、本邦で承認されているリン吸着薬の中で、塩酸セベラマー及びクエン酸第二鉄が KHK7791 との結合能を示したが、それらの結合能は、炭酸セベラマーと比較して、同程度であった。したがって、本邦で承認されているリン吸着薬は KHK7791 の薬力学的作用に対し臨床的に意義のある影響を示さないと考えられた。

OATP2B1 基質薬のエナラプリルとの in vivo 薬物相互作用試験において、KHK7791 は OATP2B1 を介したエナラプリルの消化管吸収を阻害することが示唆された。KHK7791 が活性代謝物（エナラプリラト）の血漿中曝露を低下させることから、エナラプリルの効果を減弱させる可能性が考えられた。

CYP3A 基質薬のミダゾラムとの in vivo 薬物相互作用試験、PEPT1 基質薬のセファドロキシルとの in vivo 薬物相互作用試験、CYP2C9 基質薬のワルファリン及び P-gp 基質薬のジゴキシンとの in vivo 薬物相互作用試験において、臨床的意義のある薬物相互作用は示さなかった。

1.5.2.3.5 医薬品第 II 相試験終了後相談

日本人を対象とした第 II 相臨床試験より、良好な結果が得られたことから、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（受付番号：#P[redacted]）を実施した。この相談では、第 III 相臨床試験の実施計画に加えて、臨床薬理試験の充足性及び申請に係る臨床データパッケージも確認した。

血液透析施行中の高リン血症患者に対する第 III 相臨床試験の計画は[redacted]を参考に決定した。相談当初は、[redacted]検証試験として申請者は提示した。これに対し PMDA から「[redacted]」及び「[redacted]を「[redacted]」」との助言を得た。この助言に対し、申請者は「[redacted]」こと及び「[redacted]を「[redacted]」」ことを回答し、PMDA から異論はないとの意見を得た。

腹膜透析施行中の高リン血症患者に対する第 III 相臨床試験の計画では、申請者が提示した[redacted]に対し「[redacted]」との意見が出された。この意見に対し、申請者は[redacted]との見解を述べた。しかしながら PMDA は「[redacted]」ことから、[redacted]ことを勧めた。この意見を受け、申請者は「[redacted]」と回答した。その後、申請者は各被験者が至適用量で継続投与したときの有効性及び安全性を評価できる期間として、投与期間を 16 週間と設定した。

その他の[redacted]については特に異論がないとの意見が出された。また、[redacted]との意見が出された。更に、[redacted]を求められたが、その他[redacted]、との意見が出された。

これらの PMDA 意見を踏まえて、第 III 相臨床試験を 4 試験実施した。

1.5.2.3.6 第 III 相臨床試験：7791-004 試験

血液透析施行中の高リン血症患者に単剤投与した第 III 相臨床試験の 7791-004 試験では、プラセボ又は本剤（1 回 5 mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目の Week 8（MMRM ; Mixed-effects model for repeated measures）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小　乗平均値（95%信頼区間、以下

同様）は、プラセボ群で 0.05 mg/dL（−0.25, 0.36 mg/dL）、KHK7791 群で−1.89 mg/dL（−2.19, −1.60 mg/dL）であった。プラセボ群と KHK7791 群との変化量の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、−1.95 mg/dL（−2.37, −1.53 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：t 検定）。

安全性については、プラセボ群に比べて KHK7791 群で、特に「下痢」の有害事象及び副作用の発現割合が高かったものの、それらはいずれも軽度又は中等度であったこと、また、KHK7791 投与後の死亡及び重篤な副作用は発現しなかったことから、KHK7791 単剤投与時の安全性が確認された。

1.5.2.3.7 第 III 相臨床試験：7791-005 試験

リン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬と併用投与した第 III 相臨床試験の 7791-005 試験では、リン吸着薬に追加してプラセボ又は本剤（1 回 5 mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目の Week 8（MMRM）の血清リン濃度のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群で−0.24 mg/dL（−0.52, 0.04 mg/dL）、KHK7791 群で−2.00 mg/dL（−2.28, −1.72 mg/dL）であった。血清リン濃度の変化量の投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）の最小二乗平均値は−1.76 mg/dL（−2.16, −1.37 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：t 検定）。

安全性については、プラセボ群に比べて KHK7791 群で、特に「下痢」の有害事象及び副作用の発現割合が高かったものの、それらはいずれも軽度又は中等度であったこと、また、KHK7791 投与後の死亡及び重篤な副作用は発現しなかったことから、KHK7791 とリン吸着薬併用投与時の安全性が確認された。

1.5.2.3.8 第 III 相臨床試験：7791-006 試験

腹膜透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した第 III 相臨床試験の 7791-006 試験では、一定の条件で 12 週間以上の腹膜透析を受けている、リン吸着薬で治療中の高リン血症患者を対象とし、本剤（1 回 5 mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30 mg で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目の Week 8 の血清リン濃度のベースラインからの変化量の平均値（95%信頼区間）は、−1.18 mg/dL（−1.54, −0.81 mg/dL）であり、血液透析施行中の高リン血症患者への単剤投与時と同様に Week 8 の血清リン濃度はベースラインから低下した。

安全性については、「下痢」の有害事象及び副作用の発現割合が高かったものの、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、KHK7791 を 16 週間投与したときの安全性が確認された。

これらのことから、本剤が、血液透析患者と同一の用法・用量で、腹膜透析患者に対しても有用な高リン血症治療薬となりうることが示された。

1.5.2.3.9 第 III 相臨床試験：7791-007 試験

血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した 7791-007 試験では、リン吸着薬に加えて本剤（1 回 5 mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30 mg

で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回経口投与した。本剤投与開始後の血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以下かつ投与開始前値の±0.5 mg/dL の範囲となるようにリン吸着薬を減量したところ、重要な副次評価項目である最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬と KHK7791 の合計 1 日処方錠数の平均がベースライン時のリン吸着薬の 1 日処方錠数から 30%以上減少を達成した被験者の割合は、Week 26 までの解析では 76.5%（204 名中 156 名、95%信頼区間：70.0%, 82.1%）、Week 52 までの解析では 77.5%（204 名中 158 名、95%信頼区間：71.1%, 83%）であった。

また、最終評価時点直近 3 週間のリン吸着薬の 1 日処方錠数の平均が、ベースラインのリン吸着薬の 1 日処方錠数から 100%減少した（リン吸着薬から KHK7791 へ完全切替えを達成した）被験者は、Week 26 までの解析では 39.2%（204 名中 80 名、95%信頼区間：32.5%, 46.3%）、Week 52 までの解析では 45.6%（204 名中 93 名、95%信頼区間：38.6%, 52.7%）であった。

血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、KHK7791 を 1 日 2 回 52 週間リン吸着薬から切り替えながら併用投与する長期投与試験において、安全性及び有効性が確認された。

1.5.2.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本申請に用いた臨床試験の一覧表を表 1 に示した。生物薬剤学的評価及び臨床薬理学的評価には Ardelyx 社が実施した海外臨床試験を用いた。また、有効性及び安全性の評価には日本で実施した第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の結果を用い、海外で実施した第 III 相臨床試験を安全性の参考資料とした。

表 1　本申請で用いた臨床試験の一覧

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
D5611C00005 第 I 相 海外	安全性 薬力学 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 単回／反復投与	健康成人	KHK7791[b] コホート 1： 180 mg 単回 コホート 2～5： 15、30、60、90 mg bid 7 日間投与 コホート 6： コホート 2～5 で設定した最大耐用量（90 mg ）	コホート 1: 日本人 8 名（KHK7791 投与 6 名、プラセボ投与 2 名） コホート 2～5：日本人 15 名（KHK7791 投与 12 名、プラセボ投与 3 名） コホート 6：白人 15 名（KHK7791 投与 12 名、プラセボ投与 3 名）	単回投与 7 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.1-1
RDX5791-102 第 I 相 海外	安全性 薬力学	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 反復投与 Psyllium 併用	健康成人	KHK7791[b] 30 mg bid、30 mg tid、60 mg bid、15 mg bid、30 mg qd、用量漸増、30 mg bid+Psyllium プラセボ	KHK7791：各コホート 12 名 プラセボ：各コホート 3 名	7 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.1-2
D5611C00007 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 単回投与	健康成人	^{14}C-KHK7791 15 mg （11.1 MBq）	8 名	単回投与	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.1-3
TEN-01-107 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 単回投与	肝障害被験者 健康成人	KHK7791 100 mg	正常な肝機能の被験者：10 名 中等度の肝機能障害を有する被験者：10 名	単回投与	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.3-1
D5613C00003 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	ミダゾラム 7.5 mg 単回投与（Day 1） →KHK7791 15 mg bid 反復投与（Day 2～14） →ミダゾラム 7.5 mg+ KHK7791 15 mg 単回併用投与（Day 15）	28 名	14 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-1

表 1　本申請で用いた臨床試験の一覧（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
D5613C00004 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロス オーバー	健康成人	セファドロキシル 500 mg 単回単独投与 又は KHK7791 15 mg bid 4 日間反復投与 →セファドロキシル 500 mg +KHK7791 15 mg 単回併用投与	28 名	5 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-2
TEN-01-103 第 I 相 海外	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	セファドロキシル 500 mg 単回投与 →ミダゾラム 7.5 mg 単回投与 →KHK7791 50 mg bid 12 日間投与 →セファドロキシル+KHK7791 併用 →ミダゾラム+KHK7791 併用	28 名	14 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-3
TEN-02-108 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 クロスオーバー 投与順序固定	健康成人	コホート 1： エナラプリル 20 mg 単回単独投与 →ジゴキシン 0.25 mg 単回単独投与 →KHK7791 30 mg bid 11 日間反復投与（KHK7791 反復投与期間中に、エナラプリル 20 mg 単回併用投与→ジゴキシン 0.25 mg 単回併用投与） コホート 2： ワルファリン 10 mg 単回単独投与 →KHK7791 30 mg bid 11 日間反復投与（KHK7791 反復投与期間中に、ワルファリン 10 mg 単回併用投与）	コホート 1：25 名 コホート 2：14 名	11 日間	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-4

表 1　本申請で用いた臨床試験の一覧（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
TEN-01-104 第 I 相 海外	薬物動態 安全性	非盲検 投与順序固定	健康成人	KHK7791 50 mg 単回単独投与 →イトラコナゾール 200 mg bid 投与（1 日） →イトラコナゾール 200 mg qd 反復投与（4 日間） →KHK7791 50 mg 単回併用投与	14 名	2 日 （単回投与 2 回）	完了 完全な報告書	評価 5.3.3.4-5
D5611C00003 第 I 相 海外	薬力学 安全性	Part A 非盲検 ランダム化 3 群 3 期クロスオーバー Part B 非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー	健康成人	Part A KHK7791 14 mg bid[c] 食直前投与 KHK7791 14 mg bid[c] 食後投与 KHK7791 14 mg bid[c] 空腹時投与 Part B KHK7791（テナパノル錠）56 mg bid 食直前単独投与 又は、 KHK7791（テナパノル錠）56 mg bid+オメプラゾール 20 mg bid の食直前併用投与 [d]	Part A：19 名 Part B：17 名	Part A 各期 4 日間 （3 期、Washout 2 日） Part B 各期 4 日間 （2 期、Washout 5 日）	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.1-1
D5611C00006 第 I 相 海外	薬力学 安全性 薬物動態	非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー	健康成人	KHK7791 14 mg bid[c]+セベラマー 800 mg tid 併用 KHK7791 14 mg bid[c] 単独	16 名	各期 4 日間（2 期）	完了 完全な報告書	評価 5.3.4.1-2
7791-001 第 II 相 国内	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 5、10、30 mg bid 又は漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可） プラセボ	KHK7791：166 名 プラセボ：41 名	6 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-1
7791-002 第 II 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可） プラセボ	KHK7791：23 名 プラセボ：24 名	6 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-2

表 1　本申請で用いた臨床試験の一覧（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
7791-004 第 III 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可 プラセボ	KHK7791：82 名 プラセボ：82 名	8 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-3
7791-005 第 III 相 国内	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可 プラセボ	KHK7791：84 名 プラセボ：85 名	8 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.1-4
TEN-02-201 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	二重盲検 ランダム化投与及びプラセボ対照ランダム化休薬試験	血液透析施行中の高リン血症患者	8 週間ランダム化投与期： KHK7791 3、10 mg bid 又は漸減投与 （開始用量 30 mg bid。30→20→15→10→3 mg bid に減量可） 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬期： KHK7791（投与期間と同じ） プラセボ	KHK7791：219 名 プラセボ：82 名	8 週間ランダム化投与 4 週間プラセボ対照ランダム化休薬	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-5
TEN-02-202 第 III 相 海外	有効性 安全性	二重盲検 ランダム化 リン吸着薬併用 プラセボ対照 並行群間比較	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	二重盲検投与期： KHK7791： 30 mg bid（10～30 mg の範囲で調整） プラセボ	KHK7791：117 名 プラセボ：119 名	Run-in 期 2～4 週間、 二重盲検治療期 4 週間	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-6
TEN-02-301 第 III 相 海外	有効性 安全性 忍容性	非盲検 プラセボ対照ランダム化休薬 非盲検長期投与	血液透析又は腹膜透析施行中の高リン血症患者	炭酸セベラマー 添付文書に従った標準用法・用量 （52 週間） KHK7791 30 mg bid（10～30 mg の範囲で調整） プラセボ （12 週間プラセボ対照ランダム化休薬期のみ）	KHK7791：419 名 炭酸セベラマー投与：137 名	26 週間投与、 12 週間プラセボ対照ランダム化休薬 延長投与 14 週間 （合計投与期間 52 週間）	完了 完全な報告書	参考 5.3.5.1-7

表 1　本申請で用いた臨床試験の一覧（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間 [a]	試験の進行状況・ 報告書の種類	評価／参考 試験報告書 の添付場所
7791-003 第 II 相 国内	有効性 安全性	非盲検 単群 リン吸着薬切替え	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 漸減投与（開始用量 30 mg bid。30→20→10→5 mg bid に減量可）。ただし、Week 9 以降は 1 段階ずつ増量も可とし、5～30 mg bid の範囲で調整可	67 名	26 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-1
7791-006 第 III 相 国内	有効性 安全性	非盲検 単群	腹膜透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可	54 名	16 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-2
7791-007 第 III 相 国内	安全性 有効性	非盲検 単群 リン吸着薬切替え 長期投与	血液透析施行中の高リン血症患者	KHK7791 開始用量 5 mg bid。5～30 mg の範囲で調整可	212 名	52 週間	完了 完全な報告書	評価 5.3.5.2-3

bid = twice a day, qd = once a day, tid = three times a day

a KHK7791 又は対照薬の投与期間

b テナパノル塩酸塩換算

c テナパノル塩酸塩として 15 mg

d KHK7791 は食事 5～10 分前投与、オメプラゾールは食事 1 時間前に投与

1.5.3 KHK7791 の特徴及び有用性

1.5.3.1 ベネフィット

KHK7791 は、従来のリン吸着薬とは異なる作用機序である NHE3 の阻害によって、単剤又はリン吸着薬との併用によりリンの吸収を抑制する。臨床試験の結果から、KHK7791 は透析施行中の高リン血症患者に対して以下のベネフィットを示す。

1.5.3.1.1 KHK7791 は NHE3 阻害という新たな作用機序により、高リン血症患者の血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とする

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した 7791-004 試験の結果から、KHK7791 による血清リン濃度の低下作用が示された。血清リン濃度の低下作用は腹膜透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した 7791-006 試験の結果からも示されている。7791-004 試験及び 7791-006 試験の結果から、KHK7791 は透析方法によらず血清リン濃度を低下させることが示された。

KHK7791 の投与によって、血清リン濃度を日本の CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で定められた管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）内に管理できるようになる。7791-004 試験及び 7791-006 試験では、多くの被験者が管理目標値を達成した。

以上、KHK7791 は NHE3 を阻害するという新たな作用機序によって、透析施行中の高リン血症患者の血清リン濃度を低下させることができる。また血清リン濃度の低下作用により、日本の CKD-MBD の診療ガイドラインで定められた管理目標値内での管理を可能とする。これによって、透析施行中の高リン血症を適切に管理し、透析施行中の慢性腎臓病患者の生命予後の改善に寄与できる。

1.5.3.1.2 既存のリン吸着薬による血清リン濃度管理が困難な高リン血症患者に対して、KHK7791 はリン吸着薬への上乗せ投与によって血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とする

既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を追加投与した 7791-005 試験により、KHK7791 と既存のリン吸着薬との併用投与による血清リン濃度の低下作用が示された。

既存のリン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な患者でも、KHK7791 を追加投与することで、血清リン濃度を日本の CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で定められた管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）内に管理できるようになる。7791-005 試験では多くの被験者が管理目標値を達成した。

以上のように、既存のリン吸着薬で血清リン濃度の管理が困難であった高リン血症患者に対して、既存のリン吸着薬への KHK7791 の追加投与によって血清リン濃度を低下させ、血清リン濃度の管理を可能とすることが示された。

1.5.3.1.3 KHK7791 は高リン血症治療の服薬負荷の軽減が期待できる

透析施行中の高リン血症患者では、多くのリン吸着薬を服用することが必要とされており、その服薬負荷の大きさと、そこに起因する服薬コンプライアンスの低下が問題とされている。既存のリン吸着薬から徐々に KHK7791 へと切り替えた 7791-007 試験の結果から、高リン血症治療に伴う服薬負荷の軽減が期待できることが示された。

7791-007 試験では、KHK7791 を 1 日 2 回、1 回 1 錠投与した。これは、既存のリン吸着薬がすべて 1 日 3 回投与であることに比べて投与回数が少なく済むだけでなく、1 回に服用する錠数も既存のリン吸着薬に比べて少ないという特徴がある。加えて、既存のリン吸着薬では錠剤、カプセル剤、顆粒剤等複数の製剤があり、その体積が 1 製剤あたり約 155～1832 mm^3 であるのに対して、KHK7791 の製剤の体積は 1 錠あたり約 44～253 mm^3 と小さく、このことも服薬負荷の軽減に寄与する。

治験期間中の血清リン濃度（平均値）は KHK7791 併用投与開始後に低下し、治験実施計画書に従ってリン吸着薬を減量したことによりベースライン付近の濃度に管理された。その結果、治験期間中を通じて日本の CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で定められた血清リン濃度の管理目標値（3.5 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 以下）を多くの被験者が達成し、ベースラインと同程度で維持された。

1.5.3.1.4 KHK7791 は補正 Ca 濃度や intact PTH への影響を気にすることなく血清リン濃度の管理ができる

国内で実施した第 III 相臨床試験 4 試験の結果から、補正 Ca 濃度の明らかな変動は認められなかった。また、Ca×P 積の上昇や intact PTH の明らかな変動も観察されなかった。血清リン濃度の低下にもかかわらず、補正 Ca 濃度が上昇すると、Ca×P 積の上昇により異所性石灰化のリスクが増加する。このため、CKD-MBD の診療ガイドラインでは、生命予後の観点から血清リン濃度に加えて、補正 Ca 濃度や intact PTH 濃度の管理についても管理目標値内での管理を推奨している（日本透析医学会, 2012）。高リン血症の治療の結果、補正 Ca 濃度や intact PTH 濃度に影響を及ぼしてしまうと、活性型ビタミン D 製剤やカルシミメティクスの投与等による補正 Ca 濃度や intact PTH 濃度の管理にも影響を与えることになり、血清リン濃度、補正 Ca 濃度、intact PTH 濃度を管理する上で問題となる。KHK7791 の投与によって血清リン濃度を管理する場合、血清 Ca 濃度や intact PTH 濃度への影響を考慮する必要がないことが示された。

1.5.3.1.5 KHK7791 は既存のリン吸着薬で認められる副作用や懸念が少ない

既存のリン吸着薬では以下のような副作用や懸念があり、治療上の問題となっている。

- カルシウム含有製剤である沈降炭酸カルシウムでは、カルシウム摂取量の増加に伴う血清 Ca 濃度の上昇が問題となる。
- セベラマー塩酸塩やビキサロマーのような非カルシウム含有のポリマー製剤では便秘、腸閉塞といった腸管への滞留が問題となる。
- 炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄、クエン酸第二鉄水和物のような、非カルシウム含有の金属系製剤では、生体への金属の蓄積が問題となる。

安全性の評価試験及び参考試験の結果から、補正 Ca 濃度は各試験で明らかな変動は認められなかった。また、「便秘」の発現はほとんどなく、「腸閉塞」といった腸管への滞留を示唆す

る副作用も発現しなかった。また、KHK7791 は金属を含まないため、金属の蓄積は想定されない。以上のことから、KHK7791 は既存のリン吸着薬と異なる安全性プロファイルを有する薬剤として、透析施行中の高リン血症患者に対する新たな治療手段となり得ることが示された。

1.5.3.2 リスク

KHK7791 の重要な特定されたリスクとして重度の下痢があげられる。これらのリスクについて以下で検討した。

1.5.3.2.1 下痢

KHK7791 の重要な特定されたリスクとして、重度の下痢があげられる。非臨床試験では下痢や軟便といった消化管障害が多くの毒性試験で認められている。国内外で実施した臨床試験でも最も多く認められた有害事象は「下痢」であった。安全性評価に用いた国内臨床試験では「下痢」の発現割合が高く、その多くは KHK7791 との因果関係が「関連あり」とされた。「下痢」はプラセボ群でも最も多く発現した有害事象ではあるが、その発現割合は KHK7791 群と比べて低かった。

重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、高度の「下痢」の発現割合は少なかった。また、KHK7791 を減量又は中止することで、「下痢」の回復又は改善が認められている。このことから、KHK7791 の投与で生じる「下痢」は可逆的な有害事象であり、適切に対応することで脱水等の二次的事象を発現することなく回復することが可能であると考えられる。更に、下痢の発現時期は投与開始直後が多いことから、投与開始直後に十分に注意を払うことで、適切にリスクを管理できると考えられる。

既存のリン吸着薬のうち、スクロオキシ水酸化鉄及びクエン酸第二鉄水和物では「下痢」が副作用として高い割合で発現することが報告されている。KHK7791 との併用により下痢の発現割合が増加又は重症度が悪化する可能性が考えられるが、7791-005 試験及び 7791-007 試験の部分集団解析の結果から、KHK7791 投与開始時に併用していたリン吸着薬は、KHK7791 の安全性に影響しないことが示唆された。このため、リン吸着薬との併用時でも副作用の発現に十分に注意することで安全に投与可能と考えられる。

以上より、リスク最小化策として、添付文書内に下痢に対する基本的な注意事項を記載した。これによって、KHK7791 投与時の重要な特定されたリスクである重度の下痢の発現を抑制し、適切に管理可能と考えられる。

1.5.3.2.2 脱水

脱水は、KHK7791 の作用機序に起因して二次的に発現する可能性のある事象である。非臨床試験では高用量で摂餌量の減少及び／又は飲水量への影響が認められ、これらはいずれも下痢や軟便に伴う脱水に起因した変化であると考えられた。国内外の臨床試験で発現した「脱水」は、いずれも KHK7791 の用量変更、処置等によりコントロール可能であった。また、海外臨床試験で認められた高度又は重篤な脱水関連事象は下痢に引き続く二次的な事象であることから、添付文書内で重度な下痢の発現によって脱水に至るおそれがあることを注意喚起することでリスクは最小化できると考えられる。

1.5.3.3 特徴及び有用性のまとめ

国内第 III 相臨床試験の結果より、KHK7791 の単剤投与によって血清リン濃度が低下することが示された。また、既存のリン吸着薬では血清リン濃度の管理が困難であった患者に対して、KHK7791 の追加投与により、血清リン濃度が低下することが示された。KHK7791 の投与により、血液透析及び腹膜透析のいずれでも血清リン濃度を適切に管理できるようになる。既存のリン吸着薬が消化管内のリンと物理的に結合して、リンを糞便中に排泄するのに対し、KHK7791 は消化管上皮細胞の NHE3 の機能を阻害する作用機序によりリンの吸収を抑制する。KHK7791 は既存のリン吸着薬との併用投与によって、これまで十分な血清リン濃度の管理ができなかった高リン血症患者に対して血清リン濃度の管理を可能とした。加えて、補正 Ca 濃度や intact PTH への影響はなく、また、既存のリン吸着薬とは異なる安全性プロファイルを有する。以上より KHK7791 は、既存のリン吸着薬とは異なる作用機序による高リン血症治療の新たな治療法となり得る。

KHK7791 の特徴として、高リン血症治療に伴う服薬負荷の軽減があげられる。その結果、高リン血症患者の服薬アドヒアランスの改善に貢献しうる可能性がある。服薬アドヒアランスの改善は、高リン血症患者の血清リン濃度の管理状況を改善し、心血管系の合併症が抑えられることで透析施行中の慢性腎臓病患者の生命予後の改善に寄与する可能性がある。

KHK7791 の重要な特定されたリスクとして重度の下痢の発現があげられる。ほとんどの「下痢」の重症度は軽度又は中等度であり、適切に対応することでそのリスクを軽減できる。また、脱水は KHK7791 の作用機序に起因して二次的に発現するものと考えられる。そのため、添付文書の重要な副作用として重度の下痢をあげて、下痢及び脱水の兆候に関する注意を記載し、重度の下痢に対するリスク最小化策とした。

以上のとおり、KHK7791 は透析施行中の高リン血症患者に対する新規作用機序による新たな治療薬として、これまで既存のリン吸着薬での治療が十分ではなかった患者に対しても高リン血症治療を可能にするというベネフィットが示された。さらに、血清リン濃度を適切に管理しつつも高リン血症治療に伴う患者の服薬負荷を軽減することが期待できる。一方、リスクである下痢及び脱水は、下痢の重症度の多くが軽度又は中等度であること、脱水は下痢の二次的な反応であることから、添付文書で下痢に対する注意喚起を適切に実施することで管理できる。これらを踏まえて、申請者は、ベネフィットがリスクを上回ると考えた。

1.5.4 参考文献

Shigematsu et al., 2017
Shigematsu T, Sonou T, Ohya M, et al. Preventive strategies for vascular calcification in patients with chronic kidney disease. Contrib Nephrol. 2017;189:169-77.

Ganesh et al., 2001
Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO_4, Ca × PO_4 product, and parathyroid hormone wit cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2131-8.

槙田, 2020
槙田 紀子. 高リン血症と内分泌疾患～高リン血症を考える. 日内会誌. 2020;109:752-9.

Tatsumi et al., 2016
Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I, et al. Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease. J Bone Miner Metab. 2016;34:1-10.

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

Valdivielso et al., 2017
Valdivielso JM, Betriu A, Martinez-Alonso M, et al. Factors predicting cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Role of subclinical atheromatosis extent assessed by vascular ultrasound. PLoS ONE. 2017;12:e0186665.

J-DOPPS
DOPPS Practice Monitor（J-DOPPS） [database on the Internet]. [cited June 9, 2022]. Available from: https://www.dopps.org/DPM-HD/Japan/

日本透析医学会, 2012
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.

King et al., 2018
King AJ, Siegel M, He Y, et al. Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. Sci Transl Med. 2018;10:1-38.

Sabbagh et al., 2011
Sabbagh Y, Giral H, Caldas Y, et al. Intestinal phosphate transport. Adv Chronic Kidney Dis. 2011;18:85-90.

KHK7791

第１部（モジュール１）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

協和キリン株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3
1.6.2 IBSRELA の米国添付文書の邦訳 4

添付資料 1　IBSRELA の米国添付文書
添付資料 2　Tenapanor Hydrochloride の CORE DATA SHEET

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

KHK7791 は、2019 年 9 月に米国で初めて過敏性腸症候群（IBS-C）の治療薬として承認取得、2020 年 4 月にはカナダで承認取得し、現在両国で販売している。

2022 年 9 月時点で、KHK7791 が透析施行中の高リン血症の治療薬として承認されている国はない。

1.6.2 IBSRELA の米国添付文書の邦訳

全処方情報

警告：小児患者における重篤な脱水のリスク

- IBSRELA は 6 歳未満の患者には禁忌である。幼若ラットの非臨床試験で、テナパノルの投与により脱水が原因と推定される死亡があった［禁忌（4）、特定集団における使用（8.4）参照］。
- 6 歳～12 歳未満の患者への IBSRELA の使用は避けること。[警告と注意（5.1）、特定の集団における使用（8.4）参照］。
- 18 歳未満の患者における IBSRELA の安全性と有効性は確立されていない。［特定集団における使用（8.4）参照］。

1 効能・効果及び用法

IBSRELA は、成人における便秘を伴う過敏性腸症候群（IBS-C）の治療を適応症とする。

2 用法・用量

IBSRELA として、成人には 1 回 50mg を 1 日 2 回経口投与することが望ましい。

服用方法

- 朝食又はその日の最初の食事の直前と夕食の直前に IBSRELA を服用すること。［臨床薬理（12.2）参照］。
- 服用が遅れた場合は、遅れた分をスキップして、次の分を通常の時間に服用する。同時に 2 回服用しないこと。

3 剤形及び含量

錠剤:テナパノル 50mg を白色～灰白色の楕円形の錠剤とし、片面に「50」、もう片面に「5791」の文字を記す。

4 禁忌

IBSRELA は次のような場合には禁忌である。

- - 重篤な脱水のリスクがあるため、6 歳未満の患者［警告と注意（5.1）、特定集団における使用（8.4）参照］。
- - 機械的な消化管閉塞の既知又は疑いのある患者。

5 警告及び注意事項

5.1 小児患者における重篤な脱水のリスク

IBSRELA は 6 歳未満の患者には禁忌である。18 歳未満の患者における IBSRELA の安全性と有効性は確立されていない。幼若ラット（生後 1 週間未満、ヒトの約 2 歳未満に相当）において、テナパノルの経口投与後、脱水によるものと推定される体重減少及び死亡が発生した。さらに高齢の幼若ラット（ヒトの年齢換算で 2 歳～12 歳未満）でのデータはない。

6 歳～12 歳未満の患者には IBSRELA の使用を避けること。高齢幼若ラットでのデータはありませんが、若年ラットでの死亡例や小児患者での臨床安全性及び有効性のデータがないことから、6 歳から 12 歳未満の患者への IBSRELA の使用は避けること［禁忌（4）、警告と注意（5.2）、特定集団における使用（8.4）参照］。

5.2 下痢

下痢は、IBS-C の 2 つの無作為二重盲検プラセボ対照試験で最もよく見られた副作用であった。重度の下痢は IBSRELA を投与された患者の 2.5%で報告された［副作用（6.1）参照］。重度の下痢が発生した場合、投与を中断し、患者に水分を補給すること。

6 副作用

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は大きく異なる条件の下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の割合は、他の薬剤の臨床試験での割合と直接比較することはできず、実際に観察される割合を反映していない可能性がある。

以下に記載する安全性データは、2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験（試験 1 及び試験 2）における 1203 人の IBS-C 成人患者のデータを反映したものである。患者は、プラセボ又は IBSRELA50mg を 1 日 2 回、最長 52 週間投与される群に無作為に割り付けられた。人口統計学的特性は、2 つの試験において投与群間で同等だった［臨床試験（14）参照］。

最も一般的な副作用

IBSRELA を投与された患者において、試験 1 の 26 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中に少なくとも 2%の患者に報告され、プラセボよりも高い発現率であった最も一般的な副作用を表 1 に示す。

表 1：試験 1（26 週）の IBS-C 患者における最も一般的な副作用

副作用	IBSRELA N=293 %	Placebo N=300 %
下痢	16	4
腹部膨満	3	<1
鼓腸	3	1
浮動性めまい	2	<1

* IBSRELA 投与患者の少なくとも 2%の患者で報告され、プラセボよりも高い発現率であった。

試験 2 の 12 週間の二重盲検プラセボ対照投与期間中（610 名：IBSRELA 投与 309 名、プラセボ投与 301 名）、副作用のプロファイルは同様で、下痢（IBSRELA 投与 15%、プラセボ投与 2%）、腹部膨満（IBSRELA 投与 2%、プラセボ投与 0%）が最も一般的な副作用あった。

特記すべき副作用ー重度の下痢

試験 1 の 26 週間及び試験 2 の 12 週間において、IBSRELA 投与群では 2.5%、プラセボ投与群では 0.2%で重度の下痢が報告された［警告と注意（5.2）参照］。

腎障害のある患者

試験 1 及び 2 において、ベースラインの腎機能障害（eGFR90mL/min/1.73m^2 未満と定義）を有する患者は 368 人（31%）であった。腎障害を有する患者において、重度の下痢を含む下痢が IBSRELA 投与群の 20%（39/194）、プラセボ投与群の 0.6%（1/174）で報告された。ベースラインで腎機能が正常であった患者において、重度の下痢を含む下痢が IBSRELA 投与群の 13%（53/407）、プラセボ投与群の 3.5%（15/426）で報告された。その他、腎機能障害サブグループにおける安全性プロファイルの差異は報告されていない。

IBSRELA 投与患者における下痢及び重度の下痢の発生率は、腎障害の重症度には対応していなかった。

中止に至った副作用

IBSRELA を投与された患者の 7.6%、プラセボを投与された患者の 0.8%が、試験 1 の 26 週間及び試験 2 の 12 週間の間に副作用により中止した。中止に至った最も一般的な副作用は下痢で、IBSRELA 投与群では 6.5%、プラセボ投与群では 0.7%であった。

頻度の低い一般的な副作用

IBSRELA を投与された患者の 2%未満に報告され、Trial 1 の 26 週間及び Trial 2 の 12 週間においてプラセボよりも高い頻度で報告された副作用は、直腸出血と胃腸音異常であった。

高カリウム血症

慢性腎臓病（eGFR25 から 70mL/min/1.73m^2 と定義）及び 2 型糖尿病を有する別の患者を対象とした試験において、入院に至る高カリウム血症の重篤な副作用が 3 例（IBSRELA 投与例 2 例、プラセボ投与例 1 例）に報告されている。

7 薬物相互作用

7.1 OATP2B1 基質

テナパノルは腸管取り込みトランスポーターである OATP2B1 を阻害する［臨床薬理（12.3）参照］。OATP2B1 の基質となる薬剤は、IBSRELA と併用することで曝露が減少する可能性がある。有効性の低下に関連する兆候を監視し、必要に応じて併用する薬剤の投与量を調整すること。

エナラプリルは OATP2B1 の基質である。エナラプリルとテナパノル（30mg を 1 日 2 回、5 日間、推奨用量の 0.6 倍の用量）を併用した場合、エナラプリル単独投与時と比較して、エナラプリルとその活性代謝物エナラプリラトの最高濃度（C_{max}）が約 70%減少し、全身曝露量（AUC）が約 50 から 65%減少した［臨床薬理（12.3）参照］。

IBSRELA とエナラプリルを併用する場合は、血圧を測定し、必要に応じてエナラプリルの投与量を増やすこと。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクの概要

テナパノルは全身へほとんど吸収されず、経口投与後の血漿中濃度は定量下限（0.5ng/mL）未満である［臨床薬理（12.3）参照］。したがって、母体の使用により胎児が本剤に曝露されるとは考えられない。少数の妊婦から得られた IBSRELA への曝露に関する利用可能なデータでは、重大な出生異常、流産、母体又は胎児の有害な転帰に関する薬物関連リスクは確認されていない。妊娠ラット及びウサギを用いたテナパノルの生殖試験において、ラットではヒトの最大推奨用量の 0.1 倍、ウサギではヒトの最大推奨用量の 8.8 倍までの用量（体表面積ベース）で胎児の悪影響は観察されていない。

適応症とする集団での重大な出生異常と流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。すべての妊娠は、出生異常、流産又はその他の有害事象のバックグラウンドリスクを有する。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における重大な出生異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ 2%から 4%及び 15%から 20%である。

データ

動物実験データ

ラットの胚・胎児発生試験において、テナパノルを 1、10 及び 30mg/kg/day の用量で器官形成期の妊娠ラットに経口投与した。テナパノルの 10 及び 30mg/kg/day の用量は妊娠ラットには忍容でなく、体重減少を伴う瀕死や死亡が認められた。10 及び 30 mg/kg 投与群の動物は早期に安楽死させたため、子宮内パラメータ及び胎児の形態学的検査は行われなかった。ラットでは 1mg/kg/day（体表面積に基づきヒトの最大推奨用量の約 0.1 倍）、ウサギでは 45mg/kg/day（体表面積に基づきヒトの最大推奨用量の約 8.8 倍、）までの用量で胎児への悪影響は認められなかった。

マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能試験では、テナパノルを 200 mg/kg/日までの用量（体表面積に基づきヒトの最大推奨用量の約 9.7 倍）では、出生前及び出生後の発達に影響を与えなかった。

8.2 授乳期

リスクの概要

テナパノルのヒト又は動物の乳汁中における存在、乳汁分泌に対する影響、母乳を飲んでいる乳児に対する影響に関するデータはない。テナパノルはほとんど全身へ吸収されず、経口投与後の血漿中濃度は定量下限（0.5ng/mL）未満である［臨床薬理（12.3）参照］。テナパノルはほとんど全身へ吸収されないため、乳児が母乳を飲んで曝露されることは臨床的に考えにくい。母乳育児による発達と健康上のベネフィットは、母親の IBSRELA の臨床的必要性と、IBSRELA

そのものから来る、又はIBSRELAにもたらされる母体の状態から来る乳児への有害作用の可能性を考慮する必要がある。

8.4 小児への使用

IBSRELAは6歳未満の患者には禁忌である。6歳から12歳未満の患者にはIBSRELAを投与しないこと。［禁忌（4）、警告と注意（5.1）参照］。

18歳未満の患者におけるIBSRELAの安全性と有効性は確立されていない。

非臨床試験において、後述の「幼若動物毒性データ」のとおり、テナパノルの経口投与により幼若ラット（1週齢未満－ヒトの年齢換算で2歳未満）で死亡が認められている。

幼若動物の毒性データ

幼若ラットを用いた21日間の経口投与による用量設定試験において、テナパノルを5及び10mg/kg/dayの用量で生後5日目の新生仔ラットに投与した。テナパノルは雄雌ともに忍容性がなく死亡及び体重減少（対照群と比較して、雌は各用量群で24%から29%の減少、雄は10mg/kg/日投与群で33%の減少）が認められたため、生後16日目で試験を中止した。

第二の用量設定試験では、0.1、0.5、2.5、5 mg/kg/dayのテナパノル用量を生後5から24日目まで新生児ラットに投与した。0.5、2.5及び5 mg/kg/dayの用量でテナパノルの投与に関連した死亡が観察され、早いものは生後8日目、大部分は生後15から25日目の間に発生した。5mg/kg/day投与群では、対照群に比べ、平均体重は、雄で47%低く（生後23日目）、雌で35%低かった（生後22日目）。生後25日目の剖検時に0.5、2.5、5 mg/kg/day投与群の雌雄で平均脛骨長がわずかに低値をしめしており（5から11%）、これらの群で認められた体重減少との相関がみられた.

脾臓、胸腺、及び／又は卵巣の重量の低値は0.5、2.5、5 mg/kg/day投与群で認められた。0.5、2.5及び5mg/kg/day投与群の雄雌で、テナパノルに関連した消化管拡張及び破骨細胞の増加、骨びらん、及び/又は胸骨及び/又は大腿骨脛骨関節の骨減少の顕微鏡的骨所見が認められた[禁忌（4）、警告及び注意（5.1）参照]。

8.5 老年期の使用

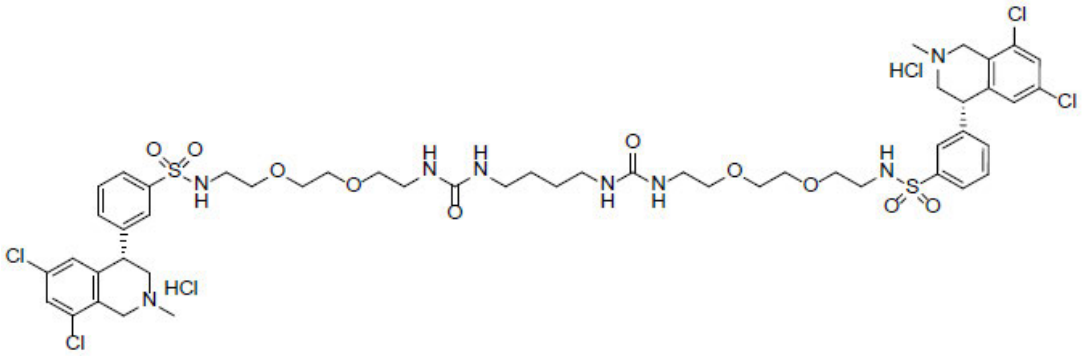
IBSRELAのプラセボ対照臨床試験に参加した1203人の患者のうち、100人（8%）は65歳以上であった。安全性及び有効性に関して、高齢者と若年者の間に全体的な差は認められなかったが、。しかし、一部の高齢者の感受性が高いことは否定できない。

10 過量投与

非臨床データに基づき、IBSRELAの過量投与により、薬理作用が誇張された結果、下痢などの消化器系の副作用が生じることがあり、下痢が重度又は長期の場合は脱水のリスクがある［警告と注意（5.1）参照］。

11 性状

IBSRELA（テナパノル）錠は、テナパノル塩酸塩を有効成分として含有する錠剤である。テナパノル塩酸塩は、経口用のナトリウム／プロトン交換輸送体 3（NHE3）阻害剤である。テナパノル塩酸塩の化学名は、12，15-ジオキサ-2，7，9 トリアザヘプタデカンアミド、17-［［［3-［（4S）-6，8-ジクロロ-1，2，3，4-テトラヒドロ-2-メチル-4-イソキノリニル］フェニル］スルホニル］アミノ］-N-［2-［2-［2［［［3 ［(4S）-6，8-ジクロロ-1，2，3，4-テトラヒドロ-2-メチル-4-イソキノリニル］フェニル］スルホニル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エチル］-8-オキソ、塩酸塩（1：2）である。テナパノル塩酸塩は、分子式 $C_{50}H_{68}Cl_6N_8O_{10}S_2$、分子量 1218 ダルトン、化学構造は以下の通りである。



テナパノル塩酸塩は、白色から灰白色～淡褐色の吸湿性非晶質固体である。水にはほとんど溶けない。

IBSRELA 錠は、テナパノル 50mg（テナパノル塩酸塩 53.2mg に相当）を含有している。

錠剤中の添加物は、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、没食子酸プロピル、ステアリン酸、酒石酸粉末、酸化チタン及びトリアセチンである。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

テナパノルは、主に食事由来のナトリウムの吸収に関与する小腸及び大腸の細胞頂端膜に発現するナトリウム/プロトン交換輸送体 3（NHE3）に対する局所作用型の阻害剤である。In vitro 及び動物実験では、その主要代謝物である M1 は、NHE3 に対して活性を持たないことが示されている。テナパノルは、腸管細胞の頂端膜表面の NHE3 を阻害することにより、小腸及び大腸からのナトリウムの吸収を抑え、その結果、腸管内腔への水分分泌を増加させ、腸管通過時間を早め、軟便にする効果がある。

また、テナパノルは、動物モデルにおいて、内臓の過敏性を低下させ、腸管透過性を低下させることにより、腹痛を軽減することが示されている。大腸過敏症モデルラットにおいて、テナパノルは内臓過敏症を軽減し、大腸の感覚神経興奮を正常化した。

12.2 薬力学

心臓への電気生理学的作用

推奨用量における M1 の最高濃度の平均の 3 倍では、QTc 間隔に臨床的に関連する影響は認められなかった。

食事の影響

食事の 5 から 10 分前に IBSRELA を投与すると、食後又は空腹時の IBSRELA 服用と比較して 24 時間便中ナトリウム排泄量が増加した［用法・用量(2)参照］。臨床試験において、IBSRELA はその日の最初の食事の直前と夕食の直前に投与した。

12.3 薬物動態

吸収

テナパノルは 1 日 2 回の反復経口投与により、ほとんど吸収されない。IBSRELA 50mg を単回及び 1 日 2 回反復経口投与した健康な被験者の血漿中テナパノル濃度は、ほとんどの検体で定量下限（0.5ng/mL）未満であった。したがって、曲線下面積（AUC）、最高濃度（C_{max}）及び半減期（$t_{1/2}$）等の標準的な薬物動態パラメータは算出できなかった。

分布

in vitro でテナパノルの血漿蛋白結合率は約 99%、主要代謝物である M1 の血漿蛋白結合率は約 97%である。

排泄

代謝

テナパノルは主に CYP3A4/5 で代謝され、血漿中では主要代謝物である M1 が低濃度ながら検出される。健康な被験者において M1 の C_{max} は、IBSRELA 50mg 単回投与で約 13ng/mL、IBSRELA 50mg1 日 2 回反復投与で定常時 15ng/mL であった。

排泄

健常者に ^{14}C 標識テナパノル 15 mg を単回投与したとき、放射能の約 70%が投与後 120 時間以内に、79%が投与後 240 時間以内に糞中に排泄され、大部分は投与後 144 時間以内に未変化体として 65%排泄された。投与量の約 9%が代謝物として尿中に回収された。投与後 144 時間以内に投与量の 1.5%が M1 として尿中に排泄された。

特定の集団

肝障害患者

中等度肝障害患者（Child-Pugh B）にテナパノル 100mg を単回投与したところ、テナパノルの血漿中濃度はほとんど定量下限（0.5ng/mL）未満であり、テナパノルの薬物動態パラメータは算出できなかった。主要代謝物である M1 の幾何平均 AUC 及び C_{max} は、健康な被験者と比較して、中等度肝障害患者ではそれぞれ約 33%及び 27%低かった。M1 の全身曝露量の減少は、臨床的に意義がない。

腎障害患者

複数の試験を通して比較した場合、血液透析を受けている末期腎不全患者（eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満）における M1 の血漿中濃度は、IBSRELA を同用量投与した健康な被験者と比較して顕著な差は認めなかった。

薬物相互作用試験

CYP 代謝を介した薬物相互作用

テナパノルと M1 は in vitro において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害しなかった。

テナパノルと M1 は in vitro で CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しなかった。

健康な被験者に IBSRELA 50 mg を 1 日 2 回 13 日間投与したとき、ミダゾラムを基質とする CYP3A4 の有意な阻害及び誘導は認めなかった。

健康な被験者において、CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール 200 mg の反復投与により、IBSRELA 50 mg 単回投与後の M1 の平均 AUC 及び C_{max} が 50%減少した。M1 の全身曝露量の減少は、臨床的に意義がない。血漿中イトラコナゾールとの併用により、テナパノルの血漿中濃度はほとんど定量下限（0.5 ng/mL）未満であった。

健康成人において、テナパノル 30mg を 1 日 2 回（推奨用量の 0.6 倍）12 日間投与したとき、ワルファリンを基質とする CYP2C9 活性に有意な影響は認めなかった。

トランスポーターを介した薬物相互作用

テナパノルは OATP2B1 を阻害したが、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 の阻害剤ではなかった。M1 は、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K を阻害しなかった。

M1 は P-gp の基質である。テナパノルは P-gp、BCRP、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質ではない。M1 は、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではない。

健康な被験者に IBSRELA 50mg を 1 日 2 回 12 日間投与したところ、セファドロキシルを基質とする PepT1 活性に有意な影響は認められなかった。

健康成人において、テナパノル 30 mg を 1 日 2 回（推奨用量の 0.6 倍）12 日間投与したとき、ジゴキシンを基質とする P-gp 活性に有意な影響は認めなかった。

健康成人において、テナパノル 30mg を 1 日 2 回（推奨用量の 0.6 倍）を反復投与したところに、エナラプリル（OATP2B1 基質）20mg を単回投与したとき、エナラプリルの平均 AUC 及び C_{max} をそれぞれ 64%及び 69%減少した。また、エナラプリラトの平均 AUC 及び C_{max} はそれぞれ 52%及び 68%減少した［薬物相互作用（7.1）参照］。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能への影響

がん原性

Tg rasH2 マウスを用いた 6 ヶ月間のがん原性試験及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験において、テナパノルのがん原性を評価した。

雄マウスでは 100mg/kg/day（体表面積でヒト推奨用量の約 4.5 倍）、雌マウスでは 800 mg/kg/day（体表面積でヒト最大推奨用量の約 39 倍）までの経口投与で、テナパノルはがん原性を示さなかった。また、雄ラット及び雌ラットに 5 mg/kg/day（体表面積でヒト推奨用量の約 0.5 倍）までの経口投与でテナパノルはがん原性を示さなかった。テナパノルの主要代謝物である M1 は、Tg rasH2 マウスに 165 mg/kg/day（体表面積に基づき、ヒトの最大推奨用量の約 8 倍）までの経口投与でがん原性を示さなかった。

遺伝毒性

テナパノルは、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験、マウス及びラットを用いた in vivo 小核試験において遺伝毒性を示さないことが示された。

生殖能への影響

雄ラットに 10 mg/kg/day（体表面積でヒト推奨用量の約 0.97 倍）まで、雌マウスに 50 mg/kg/day（体表面積でヒト推奨用量の約 2.4 倍）までの経口投与で、テナパノルは受胎能力及び生殖能に影響を及ぼさなかった。

14 臨床試験

IBSRELA の IBS-C に対する有効性は、成人患者を対象とした 2 つの多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照試験で示された。試験 1（TEN-01-302、NCT02686138）及び試験 2（TEN-01-301、NCT02621892）である。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団は、試験 1 では 620 名と試験 2 では 606 名で、平均年齢が 46 歳（範囲 18～75 歳）、女性が 80%、白人が 64%、黒人／アフリカ系アメリカ人が 31%であった。これらの臨床試験において、IBSRELA は朝食又はその日の最初の食事の直前と夕食の直前に投与した。

これらの試験に参加するすべての患者は、IBS-C の Rome III 基準を満たし、2 週間のベースライン導入期間中に以下の基準を満たす必要があった。

- 0 点は無痛、10 点は非常に強い痛みを示す 0～10 点の数値評価スケールで 3 点以上の平均腹痛スコア。
- 完全な自然排便（CSBM）が 1 週間に 3 回未満。CSBM は、完全な排出感を伴う自然排便（SBM）と定義される（SBM は下剤を使用しない場合に起こる排便である）。
- 1 週間あたりの SBM が 5 回以下であること。

試験デザインは、最初の 12 週間までは同一とし、その後、試験 1 では更に 14 週間投与を継続（二重盲検下での 26 週間の投与）し、試験 2 では 4 週間のランダム化休薬（RW）期間を設定した点が異なっている。

IBSRELA の有効性は、毎日の日誌記入に基づくレスポンダー分析により評価した。

両試験とも、主要評価項目は　スポンダーの割合とし、　スポンダーとは、最初の 12 週間の投与期間のうち少なくとも 6 週間、同じ週に排便回数と腹痛強度の両方の　スポンダー基準を達成した患者と定義した。週あたりの排便回数（CSBM）及び腹痛の　スポンダー基準は、以下のように定義した。

- CSBM　スポンダー：CSBM の週平均がベースラインよりも 1 回以上増加した患者。
- 腹痛　スポンダー：腹痛スコアの週平均がベースラインよりも 30%以上減少した患者。

主要評価項目及び、事前に重要な副次として設定した主要評価項目の構成要素（CSBM と腹痛）に対するレスポンダーの割合を表 2 に示す。

表 2 : 成人 IBS-C 患者を対象としたプラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）における有効性応答率：治療開始後 12 週間のうち 6 週間以上のレスポンダー

試験 1			
	IBSRELA N=293	プラセボ N=300	治療の差 [95%信頼区間 [a]]
レスポンダー[b]	37%	24%	13% [6%、20%]
レスポンダー評価項目の構成要素			
CSBM レスポンダー[c]	47%	33%	
腹痛レスポンダー[d]	50%	38%	
試験 2			
レスポンダーの割合	IBSRELA N=307	プラセボ N=299	治療の差 [95%信頼区間 [a]]
スポンダー[b]	27%	19%	8% [2%、15%]
スポンダー評価項目の構成要素			
CSBM レスポンダー[c]	34%	29%	
腹痛レスポンダー[d]	44%	33%	

[a] CI: Confidence Interval（信頼区間）

[b] これらの試験におけるレスポンダーは、最初の 12 週間の投与期間のうち、少なくとも 6 週間、腹痛と CSBM の両方の weekly　スポンダー基準を満たした患者と定義した。

[c] CSBM　スポンダーは、最初の 12 週間のうち少なくとも 6 週間、週当たりの CSBM がベースラインよりも 1 回以上増加した患者と定義した。

[d] 腹痛レスポンダーは、最初の 12 週間のうち少なくとも 6 週間、1 日の腹痛スコアのうち最も高い値の週平均がベースラインから少なくとも 30%減少したという基準を満たした患者と定義した。

試験 1 及び 2 において、最初の 12 週間のうち 9 週間（最後の 4 週間のうち少なくとも 3 週間を含む）の　スポンダーの割合は、プラセボを投与された患者と比較して、IBSRELA を投与された患者の方が高かった。また、試験 1 では、26 週間中 13 週間レスポンダーであった割合は、プラセボ投与群よりも IBSRELA 投与群の方が高かった。

両試験において、週平均 CSBM と腹痛は、1 週目までにベースラインよりも改善し、その後投与終了まで維持した。

試験 2 でプラセボに再度割り付けられた IBSRELA 投与群の患者では、4 週間の RW 期間中に CSBM の頻度と腹痛の重症度は、平均して悪化したが、ベースラインと比較して改善は維持した。IBSRELA を継続投与された患者では、4 週間の RW 期間中、平均して治療効果を維持した。プラセボ投与群から IBSRELA に再登録された患者では、平均して CSBM の回数が増加し、腹痛は減少した。

16 供給方法／保管及び取扱い

IBSRELA はテナパノル 50mg を含有する楕円形の白色から灰白色の錠剤で、片面に「50」、もう片面に「5791」のデボス加工が施されている。

IBSRELA は、60 錠入りの白色、不透明な高密度ポリエチレン製ボトルで、シリカゲルキャニスター（乾燥剤）、ねじ口ポリプロピレン製チャイルドレジスタンスキャップで覆われ、インダクションシールされたアルミホイルライナー付き（NDC 73154-050-60) で提供される。

保管方法

華氏 68 度～77 度（摂氏 20 度～25 度）の室温で保存すること。

元の容器に入れ、湿気から保護してください。IBSRELA の容器はしっかりと閉め、乾燥した場所に保管すること。

ボトルから乾燥剤を取り出さないこと。小分けや再包装をしないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDA が承認した患者用添付文書（メディケーションガイド）を読むように患者に勧めること。

下痢

重度の下痢を経験した場合、IBSRELA を中止し、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること［警告と注意（5.2）参照］。

誤って摂取した場合

小児、特に 6 歳未満の小児が IBSRELA を誤って摂取した場合、重度の下痢及び脱水症状を引き起こす可能性がある。IBSRELA を子供の手の届かないところに安全に保管するよう患者に指導すること［禁忌（4）、警告と注意（5.1）参照］。

投与及び取扱い上の注意

患者に指示する：

- IBSRELA を朝食又はその日の最初の食事の直前と夕食の直前に服用すること［用法・用量（2）参照］。
- 飲み忘れた場合は、飲み忘れた分を飛ばし、次の分を通常の時間に服用すること。同時に 2 回服用しないこと［用法・用量（2）参照］。
- IBSRELA を乾燥した場所に保管すること。湿気から保護すること。元のボトルで保管すること。ボトルから乾燥剤を取り出さないこと。小分けや再包装をしないこと。瓶は密栓して保管すること［供給方法／保管及び取扱い（16）参照］。

Ardelyx, Inc.のために製造され、Ardelyx, Inc.により販売される。

ウォルサム、マサチューセッツ州 02451 米国

IBSRELA® は Ardelyx, Inc.の登録商標である。

特許： www.IBSRELA-patents.com

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

IBSRELA (tenapanor) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: RISK OF SERIOUS DEHYDRATION IN PEDIATRIC PATIENTS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **IBSRELA is contraindicated in patients less than 6 years of age; in young juvenile rats, tenapanor caused death presumed to be due to dehydration. (4, 8.4)**
- **Avoid use of IBSRELA in patients 6 years to less than 12 years of age. (5.1, 8.4)**
- **The safety and effectiveness of IBSRELA have not been established in pediatric patients less than 18 years of age. (8.4)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------
IBSRELA is a sodium/hydrogen exchanger 3 (NHE3) inhibitor indicated for treatment of irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in adults. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- The recommended dosage in adults is 50 mg, orally twice daily. (2)
- Take immediately prior to breakfast or the first meal of the day and immediately prior to dinner. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 50 mg tenapanor. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Pediatric patients less than 6 years of age. (4, 5.1, 8.4)
- Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
Diarrhea: Patients may experience severe diarrhea. If severe diarrhea occurs, suspend dosing and rehydrate patient. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥2%) are diarrhea, abdominal distension, flatulence and dizziness. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ardelyx at 1-844-427-7352 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
OATP2B1 Substrates: Potential for reduced exposure of the concomitant drug (e.g., enalapril). Monitor for signs related to loss of efficacy and adjust the dosage of the concomitantly administered drug as needed. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 4/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF SERIOUS DEHYDRATION IN PEDIATRIC PATIENTS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Serious Dehydration in Pediatric Patients
5.2 Diarrhea
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 OATP2B1 Substrates
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
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
14 CLINICAL STUDIES
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

WARNING: RISK OF SERIOUS DEHYDRATION IN PEDIATRIC PATIENTS

- **IBSRELA is contraindicated in patients less than 6 years of age; in nonclinical studies in young juvenile rats administration of tenapanor caused deaths presumed to be due to dehydration *[see Contraindications (4), Use in Specific Populations (8.4)]*.**
- **Avoid use of IBSRELA in patients 6 years to less than 12 years of age *[see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.4)]*.**
- **The safety and effectiveness of IBSRELA have not been established in patients less than 18 years of age *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

IBSRELA is indicated for treatment of irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage of IBSRELA in adults is 50 mg orally twice daily.

Administration Instructions

- Take IBSRELA immediately prior to breakfast or the first meal of the day and immediately prior to dinner *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.
- If a dose is missed, skip the missed dose and take the next dose at the regular time. Do not take 2 doses at the same time.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 50 mg tenapanor supplied as an oval, white to off-white tablet debossed with "50" on one side and "5791" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

IBSRELA is contraindicated in:

- Patients less than 6 years of age due to the risk of serious dehydration *[see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.4)]*.
- Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction**.**

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Serious Dehydration in Pediatric Patients

IBSRELA is contraindicated in patients below 6 years of age. The safety and effectiveness of IBSRELA in patients less than 18 years of age have not been established. In young juvenile rats (less than 1 week old; approximate human age equivalent of less than 2 years of age), decreased body weight and deaths occurred, presumed to be due to dehydration, following oral administration

of tenapanor. There are no data available in older juvenile rats (human age equivalent 2 years to less than 12 years).

Avoid the use of IBSRELA in patients 6 years to less than 12 years of age. Although there are no data in older juvenile rats, given the deaths in younger rats and the lack of clinical safety and efficacy data in pediatric patients, avoid the use of IBSRELA in patients 6 years to less than 12 years of age *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2), Use in Specific Populations (8.4)]*.

5.2 Diarrhea

Diarrhea was the most common adverse reaction in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of IBS-C. Severe diarrhea was reported in 2.5% of IBSRELA-treated patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If severe diarrhea occurs, suspend dosing and rehydrate patient.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials 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 with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety data described below reflect data from 1203 adult patients with IBS-C in two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials (Trial 1 and Trial 2). Patients were randomized to receive placebo or IBSRELA 50 mg twice daily for up to 52 weeks. Demographic characteristics were comparable between treatment groups in the two trials *[see Clinical Studies (14)]*.

Most Common Adverse Reactions

The most common adverse reactions reported in at least 2% of patients in IBSRELA-treated patients and at an incidence greater than placebo during the 26-week double-blind placebo-controlled treatment period of Trial 1 are shown in Table 1.

Table 1: Most Common Adverse Reactions* in Patients with IBS-C in Trial 1 (26 Weeks)

Adverse Reactions	IBSRELA N=293 %	Placebo N=300 %
Diarrhea	16	4
Abdominal Distension	3	<1
Flatulence	3	1
Dizziness	2	<1

* Reported in at least 2% of patients in IBSRELA-treated patients and at an incidence greater than placebo

The adverse reaction profile was similar during the 12-week double-blind placebo-controlled treatment period of Trial 2 (610 patients: 309 IBSRELA-treated and 301 placebo-treated) with

diarrhea (15% with IBSRELA vs 2% with placebo) and abdominal distension (2% with IBSRELA vs 0% with placebo) as the most common adverse reactions.

Adverse Reaction of Special Interest – Severe Diarrhea

Severe diarrhea was reported in 2.5% of IBSRELA-treated patients compared to 0.2% of placebo-treated patients during the 26 weeks of Trial 1 and the 12 weeks of Trial 2 *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Patients with Renal Impairment

In Trials 1 and 2, there were 368 patients (31%) with baseline renal impairment (defined as eGFR less than 90 mL/min/1.73m^2). In patients with renal impairment, diarrhea, including severe diarrhea, was reported in 20% (39/194) of IBSRELA-treated patients and 0.6% (1/174) of placebo-treated patients. In patients with normal renal function at baseline, diarrhea, including severe diarrhea, was reported in 13% (53/407) of IBSRELA-treated patients and 3.5% (15/426) of placebo-treated patients. No other differences in the safety profile were reported in the renally impaired subgroup. The incidence of diarrhea and severe diarrhea in IBSRELA-treated patients did not correspond to the severity of renal impairment.

Adverse Reactions Leading to Discontinuation

Discontinuations due to adverse reactions occurred in 7.6% of IBSRELA-treated patients and 0.8% of placebo-treated patients during the 26 weeks of Trial 1 and the 12 weeks of Trial 2. The most common adverse reaction leading to discontinuation was diarrhea: 6.5% of IBSRELA-treated patients compared to 0.7% of placebo-treated patients.

Less Common Adverse Reactions

Adverse reactions reported in less than 2% of IBSRELA-treated patients and at an incidence greater than placebo during the 26 weeks of Trial 1 and the 12 weeks of Trial 2 were: rectal bleeding and abnormal gastrointestinal sounds.

Hyperkalemia

In a trial of another patient population with chronic kidney disease (defined by eGFR from 25 to 70 mL/min/1.73m^2) and Type 2 diabetes mellitus, three serious adverse reactions of hyperkalemia resulting in hospitalization were reported in 3 patients (2 IBSRELA-treated patients and 1 placebo-treated patient).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 OATP2B1 Substrates

Tenapanor is an inhibitor of intestinal uptake transporter, OATP2B1 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Drugs which are substrates of OATP2B1 may have reduced exposures when concomitantly taken with IBSRELA. Monitor for signs related to loss of efficacy and adjust the dosage of concomitantly administered drug as needed.

Enalapril is a substrate of OATP2B1. When enalapril was coadministered with tenapanor (30 mg twice daily for five days, a dosage 0.6 times the recommended dosage), the peak exposure (C_{max}) of enalapril and its active metabolite, enalaprilat, decreased by approximately 70% and total systemic

exposures (AUC) decreased by approximately 50% to 65% compared to when enalapril was administered alone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Monitor blood pressure and increase the dosage of enalapril, if needed, when IBSRELA is coadministered with enalapril.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Tenapanor is minimally absorbed systemically, with plasma concentrations below the limit of quantification (less than 0.5 ng/mL) following oral administration *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Therefore, maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug. The available data on IBSRELA exposure from a small number of pregnant women have not identified any drug associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.
In reproduction studies with tenapanor in pregnant rats and rabbits, no adverse fetal effects were observed in rats at 0.1 times the maximum recommended human dose and in rabbits at doses up to 8.8 times the maximum recommended human dose (based on body surface area).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the United States general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryofetal development study in rats, tenapanor was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at dose levels of 1, 10 and 30 mg/kg/day. Tenapanor doses of 10 and 30 mg/kg/day were not tolerated by the pregnant rats and was associated with mortality and moribundity with body weight loss. The 10 and 30 mg/kg dose group animals were sacrificed early, and the fetuses were not examined for intrauterine parameters and fetal morphology. No adverse fetal effects were observed in rats at 1 mg/kg/day (approximately 0.1 times the maximum recommended human dose) and in rabbits at doses up to 45 mg/kg/day (approximately 8.8 times the maximum recommended human dose, based on body surface area).

In a pre- and post-natal developmental study in mice, tenapanor at doses up to 200 mg/kg/day (approximately 9.7 times the maximum recommended human dose, based on body surface area) had no effect on pre- and post-natal development.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data available on the presence of tenapanor in either human or animal milk, its effects on milk production or its effects on the breastfed infant. Tenapanor is minimally absorbed systemically, with plasma concentrations below the limit of quantification (less than 0.5 ng/mL) following oral administration *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The minimal systemic absorption

of tenapanor will not result in a clinically relevant exposure to breastfed infants. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for IBSRELA and any potential adverse effects on the breastfed infant from IBSRELA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

IBSRELA is contraindicated in patients less than 6 years of age. Avoid IBSRELA in patients 6 years to less than 12 years of age *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]*.

The safety and effectiveness of IBSRELA in patients less than 18 years of age have not been established.

In nonclinical studies, deaths occurred in young juvenile rats (less than 1 week-old-rats approximate human age equivalent of less than 2 years of age) following oral administration of tenapanor, as described below in Juvenile Animal Toxicity Data.

Juvenile Animal Toxicity Data

In a 21-day oral dose range finding toxicity study in juvenile rats, tenapanor was administered to neonatal rats (post-natal day (PND) 5) at doses of 5 and 10 mg/kg/day. Tenapanor was not tolerated in male and female pups and the study was terminated on PND 16 due to mortalities and decreased body weight (24% to 29% reduction in females at the respective dose groups and 33% reduction in males in the 10 mg/kg/day group, compared to control).

In a second dose range finding study, tenapanor doses of 0.1, 0.5, 2.5, or 5 mg/kg/day were administered to neonatal rats from PND 5 through PND 24. Treatment-related mortalities were observed at 0.5, 2.5, and 5 mg/kg/day doses. These premature deaths were observed as early as PND 8, with majority of deaths occurring between PND 15 and 25. In the 5 mg/kg/day group, mean body weights were 47% lower for males on PND 23 and 35% lower for females on PND 22 when compared to the controls. Slightly lower mean tibial lengths (5% to 11%) were noted in males and females in the 0.5, 2.5, and 5 mg/kg/day dose groups on PND 25 and correlated with the decrements in body weight noted in these groups. Lower spleen, thymus, and/or ovarian weights were noted at the 0.5, 2.5 and 5 mg/kg/day doses. Tenapanor-related gastrointestinal distension and microscopic bone findings of increased osteoclasts, eroded bone, and/or decreased bone in sternum and/or femorotibial joint were noted in males and females in the 0.5, 2.5 and 5 mg/kg/day dose groups *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]*.

8.5 Geriatric Use

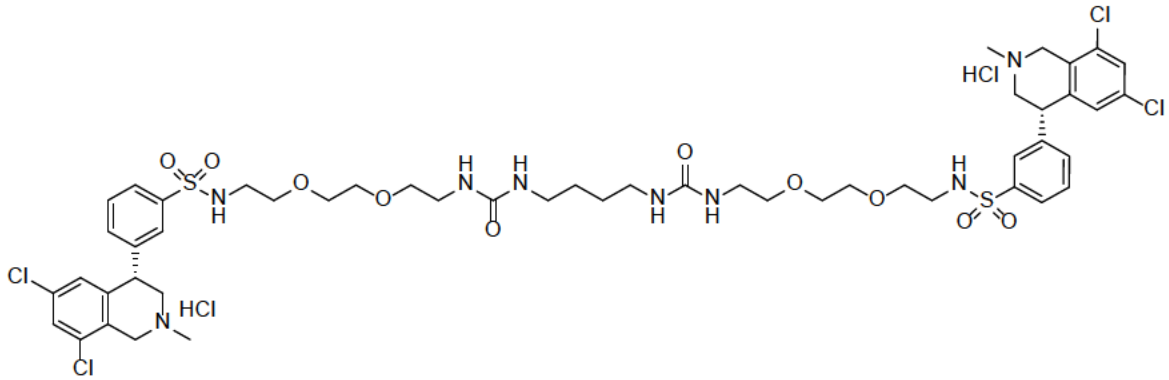
Of the 1203 patients in placebo-controlled clinical trials of IBSRELA, 100 (8%) were 65 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

10 OVERDOSAGE

Based on nonclinical data, overdose of IBSRELA may result in gastrointestinal adverse effects such as diarrhea as a result of exaggerated pharmacology with a risk for dehydration if diarrhea is severe or prolonged *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

11 DESCRIPTION

IBSRELA (tenapanor) tablets contain tenapanor hydrochloride as an active ingredient. Tenapanor hydrochloride is a sodium/hydrogen exchanger 3 (NHE3) inhibitor for oral use. The chemical name for tenapanor hydrochloride is 12,15-Dioxa-2,7,9-triazaheptadecanamide, 17-[[[3-[(4S)-6,8-dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-isoquinolinyl]phenyl]sulphonyl]amino]-N-[2-[2-[2-[[[3-[(4S)-6,8-dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-isoquinolinyl]phenyl]sulphonyl]amino]ethoxy]ethoxy]ethyl]-8-oxo-, hydrochloride (1:2). Tenapanor hydrochloride has the molecular formula of $C_{50}H_{68}Cl_6N_8O_{10}S_2$, the molecular weight of 1218 Daltons, and the chemical structure below:



Tenapanor hydrochloride is a white to off-white to light brown hygroscopic amorphous solid. It is practically insoluble in water.

IBSRELA tablets contain 50 mg of tenapanor (equivalent to 53.2 mg of tenapanor hydrochloride). Inactive ingredients in the tablet are colloidal silicon dioxide, hypromellose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, propyl gallate, stearic acid, tartaric acid powder, titanium dioxide and triacetin.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tenapanor is a locally acting inhibitor of the sodium/hydrogen exchanger 3 (NHE3), an antiporter expressed on the apical surface of the small intestine and colon primarily responsible for the absorption of dietary sodium. In vitro and animal studies indicate its major metabolite, M1, is not active against NHE3. By inhibiting NHE3 on the apical surface of the enterocytes, tenapanor reduces absorption of sodium from the small intestine and colon, resulting in an increase in water secretion into the intestinal lumen, which accelerates intestinal transit time and results in a softer stool consistency.

Tenapanor has also been shown to reduce abdominal pain by decreasing visceral hypersensitivity and by decreasing intestinal permeability in animal models. In rat model of colonic hypersensitivity, tenapanor reduced visceral hyperalgesia and normalized colonic sensory neuronal excitability.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At 3 times the mean maximum exposure of M1 at the recommended dosage, there were no clinically relevant effects on the QTc interval.

Food Effect

Administration of IBSRELA 5 to 10 minutes before a meal increased the 24-hour stool sodium excretion compared to taking IBSRELA in the fed or fasting condition *[see Dosage and Administration (2)]*. In clinical trials, IBSRELA was administered immediately prior to the first meal of the day and immediately prior to dinner.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Tenapanor is minimally absorbed following repeated twice daily oral administration. Plasma concentrations of tenapanor were below the limit of quantitation (less than 0.5 ng/mL) in the majority of samples from healthy subjects following single and repeated oral administration of IBSRELA 50 mg twice daily. Therefore, standard pharmacokinetic parameters such as area under the curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), and half-life ($t_{1/2}$) could not be determined.

Distribution

Plasma protein binding of tenapanor and its major metabolite, M1, is approximately 99% and 97%, respectively, in vitro.

Elimination

Metabolism

Tenapanor is metabolized primarily by CYP3A4/5 and low levels of its major metabolite, M1, are detected in plasma. The C_{max} of M1 is approximately 13 ng/mL after single dose of IBSRELA 50 mg and 15 ng/mL at steady state following repeated dosing of IBSRELA 50 mg twice daily in healthy subjects.

Excretion

Following administration of a single 15 mg radiolabeled ^{14}C-tenapanor dose to healthy subjects, approximately 70% of the radioactivity was excreted in feces within 120 hours post-dose and 79% within 240 hours post-dose, mostly as the parent drug accounting for 65% of dose within 144 hours post-dose. Approximately 9% of the administered dose was recovered in urine, primarily as metabolites. M1 is excreted in urine unchanged accounting for 1.5% of dose within 144 hours post-dose.

Specific Populations

Patients with Hepatic Impairment

Following a single dose of tenapanor 100 mg in patients with moderate hepatic impairment

(Child-Pugh B), plasma concentrations of tenapanor were mostly below the limit of quantitation (< 0.5 ng/mL) and the pharmacokinetic parameters for tenapanor could not be determined. The geometric mean AUC and C_{max} of the major metabolite, M1, were approximately 33% and 27% lower, respectively, in patients with moderate hepatic impairment compared to those of healthy subjects. The decrease in M1 systemic exposure is not clinically relevant.

Patients with Renal Impairment

Based on a cross-study comparison, plasma concentrations of M1 in end-stage renal disease patients on hemodialysis (eGFR less than 15 mL/min/1.73m^2) was not notably different from those of healthy subjects given comparable doses of IBSRELA.

Drug Interaction Studies

CYP Metabolism Mediated Drug Interactions

Tenapanor and M1 did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in vitro.

Tenapanor and M1 did not induce CYP1A2 and CYP2B6 in vitro.

No significant inhibition or induction of CYP3A4 enzyme using midazolam as a substrate was observed when IBSRELA 50 mg was administered twice a day for 13 days in healthy subjects.

Following co-administration of a single dose of IBSRELA 50 mg with repeated doses of itraconazole 200 mg, a CYP3A4 inhibitor, the mean AUC and C_{max} of M1 was decreased 50% in healthy subjects. The decrease in M1 systemic exposure is not clinically relevant. Plasma concentrations of tenapanor were mostly below the limit of quantitation (less than 0.5 ng/mL) after co-administration of itraconazole.

No significant effect on CYP2C9 activity using warfarin as a substrate was observed when tenapanor 30 mg was administered twice a day (a dosage 0.6 times the recommended dosage) for 12 days in healthy subjects.

Membrane Transporter Mediated Drug Interactions

Tenapanor inhibited OATP2B1, but is not an inhibitor of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. M1 did not inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE2-K.

M1 is a substrate of P-gp. Tenapanor is not a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. M1 is not a substrate of BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K.

No significant effect on PepT1 activity using cefadroxil as a substrate was observed when IBSRELA 50 mg was administered twice a day for 12 days in healthy subjects.

No significant effect on P-gp activity using digoxin as a substrate was observed when tenapanor 30 mg was administered twice a day (a dosage 0.6 times the recommended dosage) for 12 days in healthy subjects.

Following administration of a single 20 mg dose of enalapril (OATP2B1 substrate) with tenapanor 30 mg administered twice a day (a dosage 0.6 times the recommended dosage) at steady state in healthy subjects, the mean AUC and C_{max} of enalapril was decreased by 64% and 69%, respectively.

The mean AUC and C_{max} of enalaprilat was decreased by 52% and 68%, respectively *[see Drug Interactions (7.1)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

The carcinogenic potential of tenapanor was assessed in a 6-month carcinogenicity study in Tg rasH2 mice and in a 2-year carcinogenicity study in rats.

Tenapanor was not tumorigenic at oral doses up to 100 mg/kg/day (approximately 4.5 times the recommended human dose, based on the body surface area) in male mice and 800 mg/kg/day (approximately 39 times the maximum recommended human dose, based on the body surface area) for female mice. Tenapanor was not tumorigenic in male and female rats at oral doses up to 5 mg/kg/day (approximately 0.5 times the recommended human dose, based on the body surface area). The major metabolite of tenapanor, M1, was not tumorigenic in Tg rasH2 mice at oral doses up to 165 mg/kg/day (approximately 8 times the maximum recommended human dose, based on the body surface area)

Mutagenesis

Tenapanor was not genotoxic in the in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assays, an in vitro chromosomal aberration assay in cultured human peripheral blood lymphocytes or the in vivo micronucleus assays in mice and rats.

Impairment of Fertility

Tenapanor had no effect on fertility or reproductive function in male rats at oral doses up to 10 mg/kg/day (approximately 0.97 times the recommended human dose, based on the body surface area) and in female mice at oral doses up to 50 mg/kg/day (approximately 2.4 times the recommended human dose, based on the body surface area).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of IBSRELA for the treatment of IBS-C was established in two double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trials in adult patients: Trial 1 (TEN-01-302; NCT02686138) and Trial 2 (TEN-01-301; NCT02621892). The intent-to-treat (ITT) analysis population included 620 patients in Trial 1 and 606 patients in Trial 2 with mean age of 46 years (range 18 to 75 years), 80% females, 64% White and 31% Black/African American. In these clinical trials, IBSRELA was administered immediately prior to breakfast or the first meal of the day and immediately prior to dinner.

To enter the trials, all patients met Rome III criteria for IBS-C and were required to meet the following clinical criteria during the 2-week baseline run-in period:

- a mean abdominal pain score of at least 3 on a 0-to-10-point numeric rating scale where a score of 0 indicates no pain and 10 indicates very severe pain

- less than 3 complete spontaneous bowel movements (CSBMs) per week, where a CSBM is defined as a spontaneous bowel movement (SBM) that is associated with a sense of complete evacuation (an SBM is a bowel movement occurring in the absence of laxative use)
- less than or equal to 5 SBMs per week

The trial designs were identical through the first 12 weeks of treatment, and thereafter differed in that Trial 1 continued for an additional 14 weeks of treatment (26 weeks double-blind treatment), whereas Trial 2 included a 4-week randomized withdrawal (RW) period.

Efficacy of IBSRELA was assessed using responder analyses based on daily diary entries.

In both trials, the primary endpoint was the proportion of responders, where a responder was defined as a patient achieving both the stool frequency and abdominal pain intensity responder criteria in the same week for at least 6 of the first 12 weeks of treatment. The stool frequency (CSBM) and abdominal pain responder criteria assessed each week were defined as:

- CSBM responder: a patient who experienced an increase of at least 1 CSBM in weekly average from baseline.
- Abdominal pain responder: a patient who experienced at least a 30% reduction in the weekly average of abdominal pain score compared with baseline.

The responder rates for the primary endpoint and components of the primary endpoint (CSBM and abdominal pain), which were pre-specified key secondary endpoints, are shown in Table 2.

Table 2: Efficacy Responder Rates in Placebo-Controlled Trials (Trial 1 and Trial 2) in Adults with IBS-C: Responder for at least 6 of the First 12 Weeks of Treatment

Trial 1			
	IBSRELA N=293	**Placebo N=300**	**Treatment Difference [95% CI[a]]**
Responder[b]	37%	24%	13% [6%, 20%]
Components of Responder Endpoint:			
CSBM Responder[c]	47%	33%	
Abdominal Pain Responder[d]	50%	38%	
Trial 2			
Responder Rates	**IBSRELA N=307**	**Placebo N=299**	**Treatment Difference [95% CI[a]]**
Responder[b]	27%	19%	8% [2%, 15%]
Components of Responder Endpoint:			
CSBM Responder[c]	34%	29%	
Abdominal Pain Responder[d]	44%	33%	

[a] CI: Confidence Interval
[b] A responder for these trials was defined as a patient who met both the abdominal pain and CSBM weekly responder criteria for at least 6 of the first 12 weeks.
[c] A CSBM responder was defined as a patient who achieved an increase in at least 1 CSBM per week, from baseline, for a least 6 of at least 12 weeks.
[d] An abdominal pain responder was defined as a patient who met the criteria of at least 30% reduction from baseline in weekly average of the worst daily abdominal pain, for at least 6 of the first 12 weeks.

In Trials 1 and 2, the proportion of responders for 9 out of the first 12 weeks, including at least 3 of the last 4 weeks, was greater in IBSRELA-treated patients compared to placebo-treated patients. In addition, in Trial 1, the proportion of responders for 13 out of 26 weeks was greater in IBSRELA-treated patients compared to placebo-treated patients.

In both trials, improvements from baseline in average weekly CSBMs and abdominal pain were observed by Week 1, with improvement maintained through the end of treatment.

In IBSRELA-treated patients re-randomized to placebo in Trial 2, CSBM frequency and abdominal pain severity worsened on average over the 4-week period but remained improved compared to baseline. Patients who continued on IBSRELA maintained their response to therapy on average over the additional 4 weeks. Patients on placebo who were re-randomized to IBSRELA had an average increase in CSBM frequency and a decrease in abdominal pain.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

IBSRELA tablets contain 50 mg tenapanor and are oval, white to off-white, debossed with "50" on one side and "5791" on the other side.

IBSRELA is supplied in a white, opaque, high-density polyethylene bottle containing 60 tablets with a silica gel canister (as the desiccant) and screw-top polypropylene child-resistant cap lined and induction-activated aluminum foil liner (NDC 73154-050-60).

Storage

Store at room temperature, between 68°F and 77°F (20°C and 25°C).

Keep in original container and protect from moisture. Keep the container of IBSRELA tightly closed and in a dry place.

Do not remove desiccant from the bottle. Do not subdivide or repackage.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Diarrhea

Instruct patients to stop IBSRELA and contact their healthcare provider if they experience severe diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Accidental Ingestion

Accidental ingestion of IBSRELA in children, especially children less than 6 years of age, may result in severe diarrhea and dehydration. Instruct patients to store IBSRELA securely and out of reach of children *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)]*.

Administration and Handling Instructions

Instruct Patients:

- To take IBSRELA immediately prior to breakfast or the first meal of the day and immediately before dinner *[see Dosage and Administration (2)]*.
- If a dose is missed, skip the missed dose and take the next dose at the regular time. Do not take 2 doses at the same time *[see Dosage and Administration (2)]*.
- To keep IBSRELA in a dry place. Protect from moisture. Keep in the original bottle. Do not remove desiccant from the bottle. Do not subdivide or repackage. Keep bottles tightly closed *[see How Supplied/Storage and Handling (16)]*.

Manufactured for and distributed by Ardelyx, Inc.
Waltham, MA 02451 USA

IBSRELA® is a registered trademark of Ardelyx, Inc.

Patent: www.IBSRELA-patents.com

Medication Guide
IBSRELA® (ibs rel`a)
(tenapanor)
tablets, for oral use

What is the most important information I should know about IBSRELA?

- Do not give IBSRELA to children who are less than 6 years of age. It may harm them.
- You should not give IBSRELA to patients 6 years to less than 18 years of age. It may harm them.

IBSRELA can cause severe diarrhea and your child could get severe dehydration (loss of a large amount of body water and salt).

See **"What are the possible side effects of IBSRELA?"** for more information about side effects.

What is IBSRELA?

IBSRELA is a prescription medicine used in adults to treat:

- Irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C).

It is not known if IBSRELA is safe and effective in children less than 18 years of age.

Who should not take IBSRELA?

- **Do not give IBSRELA to children who are less than 6 years of age**. IBSRELA can cause severe diarrhea and your child could get severe dehydration (loss of a large amount of body water and salt).
- Do not take IBSRELA if a doctor has told you that you have a bowel blockage (intestinal obstruction).

Before you take IBSRELA, tell your doctor about all your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if IBSRELA will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IBSRELA passes into your breast milk. Talk with your doctor about the best way to feed your baby if you take IBSRELA.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements.

How should I take IBSRELA?

- Take IBSRELA exactly as your doctor tells you to take it.
- Take 1 IBSRELA tablet by mouth, 2 times each day.
- Take IBSRELA immediately before breakfast or the first meal of the day and immediately before dinner.
- If a dose is missed, skip the missed dose and take the next dose at the regular time. **Do not** take 2 doses at the same time.

What are the possible side effects of IBSRELA?

IBSRELA can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about IBSRELA**?"
- **Diarrhea is the most common side effect of IBSRELA, and it can sometimes be severe**. **Stop taking IBSRELA and call your doctor if you develop severe diarrhea.**

The other most common side effects of IBSRELA include:

- swelling, or a feeling of fullness or pressure in your abdomen (distension).
- gas (flatulence).
- dizziness.

These are not all the possible side effects of IBSRELA. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. You may also report side effects to www.fda.gov/medwatch.

How should I store IBSRELA?

- Store IBSRELA at room temperature, between 68°F and 77°F (20°C and 25°C).
- Keep IBSRELA in the original container and protect from moisture. Keep the container of IBSRELA tightly closed and in a dry place.
- Do not put IBSRELA in another container (repackage).
- The IBSRELA bottle contains a desiccant canister to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not remove the desiccant from the bottle.

Keep IBSRELA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of IBSRELA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use IBSRELA for a condition for which it was not prescribed. Do not give IBSRELA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about IBSRELA that is written for health professionals.

What are the ingredients in IBSRELA?

Active ingredient: tenapanor hydrochloride

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, hypromellose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, propyl gallate, stearic acid, tartaric acid, titanium dioxide, and triacetin.

Manufactured for and distributed by Ardelyx, Inc. Waltham, MA 02451 USA
IBSRELA® is a registered trademark of Ardelyx, Inc.
Patent: www.IBSRELA-patents.com
For more information, go to www.ardelyx.com or call 1-844-427-7352

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: May 2021

[redacted]

CORE DATA SHEET

[redacted]

30ページから50ページまで非公表のため削除