1.7　同種同効品一覧表

本剤と同じ「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能・効果を有する品目は、スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠および同顆粒分包（製品名：ピートル）である。

又、慢性腎臓病患者あるいは慢性腎不全患者における「高リン血症の改善」の効能・効果を有する品目として、クエン酸第二鉄水和物錠（製品名：リオナ）、ビキサロマーカプセルおよび同顆粒（製品名：キックリン）、炭酸ランタン水和物チュアブル錠、同 OD 錠、同顆粒分包（製品名：ホスレノール）、セベラマー塩酸塩錠（製品名：フォスブロック、レナジェル）、沈降炭酸カルシウム錠、同細粒、同 OD 錠（製品名：カルタン）が存在する。（表 1.7）

当該品目の最新の添付文書を添付する。

表 1.7　同種同効品一覧表（KHK7791）

	申請品目	同種同効品 1	同種同効品 2	同種同効品 3	同種同効品 4	同種同効品 5	同種同効品 6
販売名	フォゼベル錠 5mg、10mg、20mg、30mg	ピートルチュアブル錠 250mg、500mg[*1] ピートル顆粒分包 250mg、500mg[*2]	リオナ錠 250mg	キックリンカプセル 250mg キックリン顆粒 86.2%	ホスレノールチュアブル錠 250mg、500mg ホスレノール OD 錠 250mg、500mg ホスレノール顆粒分包 250mg、500mg	フォスブロック錠 250mg[*3] レナジェル錠 250mg[*4]	カルタン錠 250、500[*5] カルタン細粒 83%[*6] カルタン OD 錠 250mg、500mg[*7]
一般名	テナパノル塩酸塩	スクロオキシ水酸化鉄	クエン酸第二鉄水和物	ビキサロマー	炭酸ランタン水和物	セベラマー塩酸塩	沈降炭酸カルシウム
会社名	協和キリン株式会社	キッセイ薬品工業株式会社	日本たばこ産業株式会社	アステラス製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	[*3] 協和キリン株式会社 [*4] 中外製薬株式会社	マイラン製薬株式会社
効能又は効果	透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善	透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善	○慢性腎臓病患者における高リン血症の改善 ○ 鉄欠乏性貧血	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善	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	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
添付文書作成年月	2023 年 7 月改訂	[*1] 2020 年 9 月改訂 [*2] 2023 年 4 月改訂	2021 年 3 月改訂	2022 年 4 月改訂	2020 年 1 月改訂	[*3] 2020 年 11 月改訂 [*4] 2020 年 1 月改訂	[*5, 6] 2022 年 5 月改訂 [*7] 2022 年 7 月改訂
再審査結果通知	—	—	—	2021 年 9 月	2017 年 12 月	2012 年 3 月	2005 年 6 月

最新の添付文書を参照すること。

＊2020年9月改訂（第2版）
2020年4月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
＊有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

	ピートルチュアブル錠250mg	ピートルチュアブル錠500mg
承認番号	22700AMX01010000	22700AMX01011000
販売開始	2015年11月	

高リン血症治療剤
スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠

処方箋医薬品注）

ピートル®チュアブル錠250mg
ピートル®チュアブル錠500mg
P-TOL®Chewable Tablets 250mg
P-TOL®Chewable Tablets 500mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること。

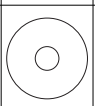
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピートルチュアブル錠250mg	ピートルチュアブル錠500mg
有効成分	1錠中鉄として250mgの スクロオキシ水酸化鉄	1錠中鉄として500mgの スクロオキシ水酸化鉄
添加剤	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、デキストリン	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は、血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人には、鉄として1回250mg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3000mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
8.2 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。[9.1.2、9.1.3、16.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。
9.1.2 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。[8.2、16.2参照]
9.1.3 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。[8.2、16.2参照]
9.1.4 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。

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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。

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

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	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上昇、ALT上昇、CK上昇、血中鉄増加、ヘモグロビン増加
その他		発疹、そう痒症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

通常の錠剤に比べてやわらかいため、自動分包機には適さない。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 本剤は口中で噛み砕いて服用すること。

14.2.3 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

14.2.4 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスがん原性試験において、500mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が、1000mg/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。

15.2.2 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500mg/kg/日群の雄で増加した。

16. 薬物動態

16.2 吸収

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2000mg投与した後、2～7日目に非標識体を1日2000mg投与し、患者では1～6日目に非標識体を1日2000mg投与した後、7日目に標識体を1日2000mg投与した[注)]。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)](外国人データ)。[8.2、9.1.2、9.1.3参照]

16.3 分布

雄ラットに^{59}Fe-スクロオキシ水酸化鉄をスクロオキシ水酸化鉄として250mg/kg(50mg Fe/kg)単回経口投与したとき、投与後2時間において血液、血漿、血球、胃壁／胃内容物、小腸壁／小腸内容物及び大腸壁／大腸内容物中で、投与後6時間においてそれらに加えて肝臓、脾臓及び骨髄中で放射能が検出された。投与後6時間において合計で投与量の81.2%の放射能が消化管(胃、小腸及び大腸)内容物中に存在し、消化管組織中の放射能は0.44～1.01%であった。また、血液、血漿、血球、肝臓、脾臓及び骨髄中の放射能は投与量の0.02～0.21%であった。投与後24時間における消化管内容物及び消化管組織中放射能は小腸においてそれぞれ投与量の0.06及び0.03%、大腸においてそれぞれ投与量の1.58及び0.08%であり、血液、血球、肝臓、脾臓及び骨髄中で検出された放射能は投与量の0.02～0.41%であった。投与後96時間以降は血液、血球及び肝臓中においてのみ放射能が検出され、投与後168時間における放射能はそれぞれ投与量の0.85、0.62及び0.18%であった。一方、投与後168時間まで上記以外の全ての組織中において放射能は検出されなかった[2)]。

16.5 排泄

雌雄ラットに^{59}Fe-スクロオキシ水酸化鉄をスクロオキシ水酸化鉄として250mg/kg(50mg Fe/kg)単回経口投与し、投与後168時間までの尿及び糞中放射能を測定した。雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後48時間までにそれぞれ投与量の101.0及び82.8%、投与後168時間までにそれぞれ投与量の102.7及び85.5%であった。一方、雌雄ラットともに投与後168時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。^{59}Fe-スクロオキシ水酸化鉄を雌雄ラットに単回経口投与したときの主たる排泄経路は糞中であり、放射能は投与後48時間以内にほぼ排泄された[3)]。

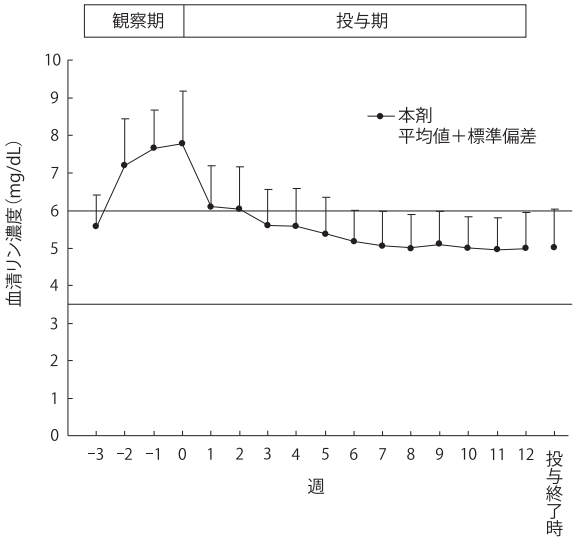
注)本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には、鉄として1回250mgを開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日3000mgとする。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相比較臨床試験

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者213例(本剤108例、セベラマー塩酸塩105例)を対象とした比較試験において、本剤を1日750mgから投与開始し、1日3000mg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±1.38mg/dLから投与終了時5.01±1.01mg/dLに低下が認められた。本剤の平均1日用量は1205mg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±124.25ng/mL及び投与終了時135.48±144.23ng/mLであった。本剤群における副作用発現割合は26.9%(29/108例)であり、高頻度に認められた副作用(発現割合2%以上)は「下痢」21.3%であった[4)]。



17.1.2 国内第III相長期投与試験

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750mgから投与開始し、1日3000mg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±1.06mg/dLに対して投与終了時5.00±1.17mg/dLであり、低下が維持された。本剤の平均1日用量は1141mgであった。また、血清フェリチン濃度は投与開始時71.07±83.29ng/mL、投与28週時152.68±102.23ng/mL、投与52週時179.30±129.07ng/mL及び投与終了時172.89±145.99ng/mLであった。副作用発現割合は32.9%(53/161例)であった。高頻度に認められた副作用(発現割合2%以上)は、「下痢」22.4%及び「便秘」2.5%であった[5]。

17.1.3 国内第III相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750mgから投与開始し、1日3000mg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±0.63mg/dLに対して投与終了時4.89±1.14mg/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780mgであった。また、血清フェリチン濃度は投与開始時104.68±102.14ng/mL及び投与終了時120.17±127.45ng/mLであった。副作用発現割合は31.4%(11/35例)であった。2例以上に認められた副作用は、「下痢」11例であった[6]。

17.1.4 国内第III相腹膜透析患者対象試験

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750mgから投与開始し、1日3000mg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±0.90mg/dLから投与終了時5.34±0.89mg/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1169mg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±0.95mg/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±82.67ng/mL、投与28週時269.04±113.30ng/mL及び投与終了時273.91±113.13ng/mLであった。副作用発現割合は40.9%(18/44例)であった。高頻度に認められた副作用(2例以上に発現)は、「下痢」9 例、「便秘」、「ALT増加」及び「AST増加」各2例であった[7]。

18. 薬効薬理

18.1 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[8]。

18.2 薬理作用

18.2.1 *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[8]。

18.2.2 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[8]。

18.2.3 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[8]。

18.2.4 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[8]。

18.2.5 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[8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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。

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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。

20.3 錠剤表面に使用添加剤による白い斑点がみられることがある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ピートルチュアブル錠250mg〉
84錠[6錠(PTP)×14]
〈ピートルチュアブル錠500mg〉
84錠[6錠(PTP)×14]

23. 主要文献

[文献参照番号]
1) Geisser P, et al.：Clin Nephrol. 2010；74：4-11. [83940]
2) 社内資料：薬物動態試験：分布(2015年9月28日承認, CTD 2.6.4.1) [85451]
3) 社内資料：薬物動態試験：排泄(2015年9月28日承認, CTD 2.6.4.6) [85452]
4) 社内資料：血液透析患者を対象とした第III相比較臨床試験(2015年9月28日承認, CTD 2.7.6.10) [85434]
5) 社内資料：血液透析患者を対象とした長期投与試験(2015年9月28日承認, CTD 2.7.6.13) [85436]
6) 社内資料：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(2015年9月28日承認, CTD 2.7.6.15) [85438]
7) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした第III相臨床試験(2015年9月28日承認, CTD 2.7.6.14) [85440]
8) 社内資料：薬理試験(2015年9月28日承認, CTD 2.4.2.1) [000315]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

®登録商標
06-TJ

最新の添付文書を参照すること。

＊2023年4月改訂（第2版）
2020年4月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
＊有効期間：5年

日本標準商品分類番号
87219

	ピートル顆粒分包250mg	ピートル顆粒分包500mg
承認番号	23000AMX00818000	23000AMX00817000
販売開始	2018年11月	

高リン血症治療剤
スクロオキシ水酸化鉄顆粒

処方箋医薬品 注）

ピートル®顆粒分包250mg
ピートル®顆粒分包500mg
P-TOL®Granules 250mg
P-TOL®Granules 500mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピートル顆粒分包250mg	ピートル顆粒分包500mg
有効成分	1包中鉄として250mgのスクロオキシ水酸化鉄	1包中鉄として500mgのスクロオキシ水酸化鉄
添加剤	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、デキストリン	

3.2 製剤の性状

販売名	ピートル顆粒分包250mg	ピートル顆粒分包500mg
剤形	顆粒	
色調	茶色	
識別コード	㊀PTG250	㊀PTG500

4. 効能又は効果
透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は、血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人には、鉄として1回250mg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3000mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
8.2 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。[9.1.2、9.1.3、16.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。
9.1.2 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。[8.2、16.2参照]
9.1.3 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。[8.2、16.2参照]
9.1.4 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。

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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。

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

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	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上昇、ALT上昇、CK上昇、血中鉄増加、ヘモグロビン増加
その他		発疹、そう痒症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスがん原性試験において、500mg/kg/日群の雄で結腸腺癌が、1000mg/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。

15.2.2 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500mg/kg/日群の雄で増加した。

16. 薬物動態

16.2 吸収

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で標識したスクロオキシ水酸化鉄を投与し、鉄吸収を検討した。健康成人では1日目に標識体を1日2000mg投与した後、2～7日目に非標識体を1日2000mg投与し、患者では1～6日目に非標識体を1日2000mg投与した後、7日目に標識体を1日2000mg投与した注)。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](外国人データ)。[8.2、9.1.2、9.1.3参照]

16.3 分布

雄ラットに^{59}Fe-スクロオキシ水酸化鉄をスクロオキシ水酸化鉄として250mg/kg(50mg Fe/kg)単回経口投与したとき、投与後2時間において血液、血漿、血球、胃壁／胃内容物、小腸壁／小腸内容物及び大腸壁／大腸内容物中で、投与後6時間においてそれらに加えて肝臓、脾臓及び骨髄中で放射能が検出された。投与後6時間において合計で投与量の81.2%の放射能が消化管(胃、小腸及び大腸)内容物中に存在し、消化管組織中の放射能は0.44～1.01%であった。また、血液、血漿、血球、肝臓、脾臓及び骨髄中の放射能は投与量の0.02～0.21%であった。投与後24時間における消化管内容物及び消化管組織中放射能は小腸においてそれぞれ投与量の0.06及び0.03%、大腸においてそれぞれ投与量の1.58及び0.08%であり、血液、血球、肝臓、脾臓及び骨髄中で検出された放射能は投与量の0.02～0.41%であった。投与後96時間以降は血液、血球及び肝臓中においてのみ放射能が検出され、投与後168時間における放射能はそれぞれ投与量の0.85、0.62及び0.18%であった。一方、投与後168時間まで上記以外の全ての組織中において放射能は検出されなかった[2]。

16.5 排泄

雌雄ラットに^{59}Fe-スクロオキシ水酸化鉄をスクロオキシ水酸化鉄として250mg/kg(50mg Fe/kg)単回経口投与し、投与後168時間までの尿及び糞中放射能を測定した。雄及び雌ラットにおいて糞中に排泄された放射能は投与後48時間までにそれぞれ投与量の101.0及び82.8%、投与後168時間までにそれぞれ投与量の102.7及び85.5%であった。一方、雌雄ラットともに投与後168時間まで放射能の尿中排泄は認められなかった。^{59}Fe-スクロオキシ水酸化鉄を雌雄ラットに単回経口投与したときの主たる排泄経路は糞中であり、放射能は投与後48時間以内にほぼ排泄された[3]。

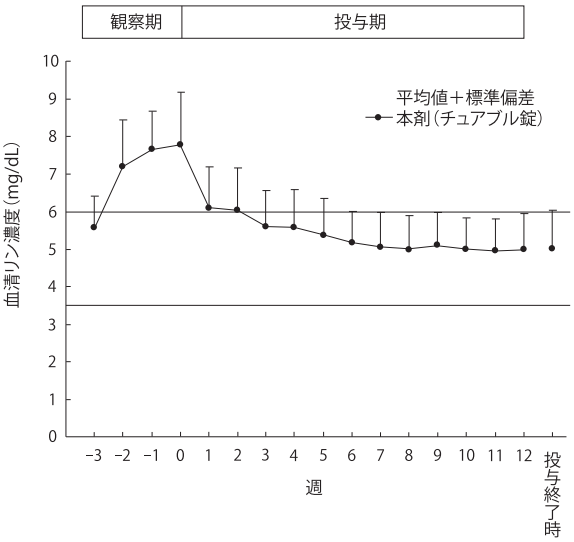
注)本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には、鉄として1回250mgを開始用量とし、1日3回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日3000mgとする。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相比較臨床試験

高リン血症を有する血液透析中の慢性腎不全患者213例(スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠108例、セベラマー塩酸塩105例)を対象とした比較試験において、スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠を1日750mgから投与開始し、1日3000mg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±1.38mg/dLから投与終了時5.01±1.01mg/dLに低下が認められた。スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠の平均1日用量は1205mg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±124.25ng/mL及び投与終了時135.48±144.23ng/mLであった。スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠群における副作用発現割合は26.9%(29/108例)であり、高頻度に認められた副作用(発現割合2%以上)は「下痢」21.3%であった[4]。



17.1.2 国内第III相長期投与試験

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、スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠を1日750mgから投与開始し、1日3000mg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±1.06mg/dLに対して投与終了時5.00±1.17mg/dLであり、低下が維持された。スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠の平均1日用量は1141mgであった。また、血清フェリチン濃度は投与開始時71.07±83.29ng/mL、投与28週時152.68±102.23ng/mL、投与52週時179.30±129.07ng/mL及び投与終了時172.89±145.99ng/mLであった。副作用発現割合は32.9%(53/161例)であった。高頻度に認められた副作用(発現割合2%以上)は、「下痢」22.4%及び「便秘」2.5%であった[5]。

17.1.3 国内第III相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、スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠を1日750mgから投与開始し、1日3000mg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±0.63mg/dLに対して投与終了時4.89±1.14mg/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。スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠の平均1日用量は780mgであった。また、血清フェリチン濃度は投与開始時104.68±102.14ng/mL及び投与終了時120.17±127.45ng/mLであった。副作用発現割合は31.4%(11/35例)であった。2例以上に認められた副作用は、「下痢」11例であった[6]。

17.1.4 国内第III相腹膜透析患者対象試験

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、スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠を1日750mgから投与開始し、1日3000mg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±0.90mg/dLから投与終了時5.34±0.89mg/dLに低下が認められた。投与12週までのスクロオキシ

水酸化鉄チュアブル錠の平均1日用量は1169mg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±0.95mg/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±82.67ng/mL、投与28週時269.04±113.30ng/mL及び投与終了時273.91±113.13ng/mLであった。副作用発現割合は40.9%(18/44例)であった。高頻度に認められた副作用(2例以上に発現)は、「下痢」9例、「便秘」、「ALT増加」及び「AST増加」各2例であった[7]。

18. 薬効薬理

18.1 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[8]。

18.2 薬理作用

18.2.1 *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[8]。

18.2.2 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[8]。

18.2.3 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[8]。

18.2.4 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[8]。

18.2.5 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[8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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。

20. 取扱い上の注意

顆粒表面に使用添加剤による白い斑点がみられることがある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ピートル顆粒分包250mg〉
84包、420包
〈ピートル顆粒分包500mg〉
84包、420包

23. 主要文献

[文献参照番号]
1) Geisser P, et al.：Clin Nephrol. 2010；74：4-11. [83940]
2) 社内資料：薬物動態試験:分布(2015年9月28日承認；スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠, CTD 2.6.4.1) [85451]
3) 社内資料：薬物動態試験:排泄(2015年9月28日承認；スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠, CTD 2.6.4.6) [85452]
4) 社内資料：血液透析患者を対象とした第III相比較臨床試験(2015年9月28日承認；スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠, CTD 2.7.6.10) [85434]
5) 社内資料：血液透析患者を対象とした長期投与試験(2015年9月28日承認；スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠, CTD 2.7.6.13) [85436]
6) 社内資料：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(2015年9月28日承認；スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠, CTD 2.7.6.15) [85438]
7) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした第III相臨床試験(2015年9月28日承認；スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠, CTD 2.7.6.14) [85440]
8) 社内資料：薬理試験(2015年9月28日承認；スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠, CTD 2.4.2.1) [000315]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

®登録商標
04-TJ

最新の添付文書を参照すること。

＊2021年３月改訂（第２版，効能又は効果変更，用法及び用量変更）
2020年３月改訂

日本標準商品分類番号
87219

高リン血症治療剤
鉄欠乏性貧血治療剤
クエン酸第二鉄水和物錠

処方箋医薬品注)

リオナ®錠250mg
Riona® Tab.250mg

貯法：室温保存
有効期間：60箇月
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00005000
販売開始	2014年５月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〈鉄欠乏性貧血〉
＊2.2 鉄欠乏状態にない患者（鉄過剰症を来すおそれがある）

3．組成・性状
3.1 組成

有効成分（1錠中）	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）250mg含有
添加剤	セルロース，ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー，ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体，ヒドロキシプロピルセルロース，クロスポビドン，ステアリン酸Ca，ヒプロメロース，酸化チタン，タルク，ポリエチレングリコール

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形	 上面　 側面
サイズ	長径 約14.9mm，短径 約6.9mm，厚さ 約4.6mm

＊4．効能又は効果
○慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
○鉄欠乏性貧血

5．効能又は効果に関連する注意
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
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。

＊6．用法及び用量
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
通常，成人には，クエン酸第二鉄として1回500mg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6,000mgとする。
〈鉄欠乏性貧血〉
通常，成人には，クエン酸第二鉄として1回500mgを1日1回食直後に経口投与する。患者の状態に応じて適宜増減するが，最高用量は1回500mgを1日2回までとする。

7．用法及び用量に関連する注意
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
7.1 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。
7.2 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1,500mgまでとし，1週間以上の間隔をあけて行うこと。

8．重要な基本的注意
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
8.1 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。
＊8.2 本剤投与中は血清フェリチン値等を定期的に測定し，鉄過剰に注意すること。また，ヘモグロビン値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。[9.1.2，9.1.4，9.1.5 参照]
〈鉄欠乏性貧血〉
＊8.3 本剤投与中は，ヘモグロビン値，血清フェリチン値等を適宜測定し，鉄過剰に注意すること。[9.1.2 参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
〈効能共通〉
9.1.1 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。
9.1.2 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。[8.2，8.3 参照]
9.1.3 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。
〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉
9.1.4 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。[8.2 参照]
9.1.5 血清フェリチン値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。[8.2 参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10．相互作用
＊10.2 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
＊キノロン系抗菌剤[1) 2)] シプロフロキサシン等 [16.7 参照]	これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがあるので，同時に服用させないなど注意すること。	これら薬剤と結合し，吸収を減少させるおそれがある。
甲状腺ホルモン剤[3)] レボチロキシン等 テトラサイクリン系抗生物質[4) -6)] テトラサイクリン塩酸塩 ドキシサイクリン塩酸塩水和物等	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。	
セフジニル[7)]		
抗パーキンソン剤 レボドパ・ベンセラジド塩酸塩等		
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には投与禁忌である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満
＊ 胃腸障害	下痢（12.4%），悪心，便秘	腹部不快感，嘔吐，腹部膨満，腹痛，上腹部痛，排便回数増加，胃腸障害，下腹部痛，十二指腸潰瘍，便通不規則
＊ 臨床検査		血清フェリチン増加[注)]，ヘモグロビン増加，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
＊ その他		赤血球増加症[注)]，食欲減退，頭痛，高血圧，肝機能異常，湿疹，そう痒症，月経過多，倦怠感

注）高リン血症患者を対象とした臨床試験で認められた副作用

＊13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は胃粘膜刺激による悪心，嘔吐，腹痛，血性下痢，吐血等の消化器症状である。また，頻脈，血圧低下，チアノーゼ等がみられる。重症の場合は，昏睡，ショック，肝壊死，肝不全に至ることがある。

13.2 処置

服用初期には催吐，胃洗浄が有効である。その他に下剤，鉄排泄剤（デフェロキサミン）等の投与を行う。血圧低下や循環虚脱があらわれた場合には，昇圧剤，輸液等による対症療法を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 本剤の投与により便が黒色を呈することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いたクエン酸第二鉄水和物の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慢性腎臓病における高リン血症の改善の約5倍，鉄欠乏性貧血の約30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。

16. 薬物動態

＊16.2 吸収

〈鉄欠乏性貧血〉

16.2.1 食事の影響

鉄欠乏性貧血患者12例に本剤500mgを空腹時又は食直後に単回経口投与したときの，各測定時点における血清鉄濃度をベースライン（本剤投与前）の血清鉄濃度で補正した濃度のΔC_{max}及び$\Delta AUC_{0\text{-}24h}$は，空腹時投与と比較して食直後投与でそれぞれ39%及び29%増加した[8)]。

＊16.7 薬物相互作用

健康成人男性に本剤2g（クエン酸第二鉄水和物として2g）と各薬剤を併用したときの各薬剤の薬物動態に及ぼすクエン酸第二鉄の影響を表1に示す[9)]（外国人データ）。[10.2 参照]

表1 各薬剤の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	併用薬投与量	例数	薬物動態パラメータ	試験薬単独投与時の曝露量に対する幾何平均比［90%信頼区間］	
				同時投与時	2時間後投与時
シプロフロキサシン	500mg	26	C_{max}	58.47 [50.93, 67.12]	125.93 [109.70, 144.57]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	57.50 [50.93, 64.91]	106.21 [94.08, 119.90]
ジゴキシン	0.25mg	30	C_{max}	105.46 [91.47, 121.59]	120.93 [104.88, 139.43]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	102.94 [94.67, 111.93]	85.21 [78.37, 92.66]
グリメピリド	4mg	35	C_{max}	103.14 [87.67, 121.33]	145.27 [123.49, 170.90]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	97.88 [93.96, 101.97]	102.93 [98.81, 107.23]
ロサルタン	100mg	59	C_{max}	93.08 [82.89, 104.53]	118.09 [105.15, 132.61]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	99.10 [94.93, 103.45]	93.37 [89.42, 97.49]
ジルチアゼム	30mg	36	C_{max}	98.01 [90.60, 106.04]	93.70 [86.61, 101.37]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	100.18 [94.25, 106.49]	90.03 [84.70, 95.70]
クロピドグレル	75mg	35	C_{max}	103.03 [90.55, 117.24]	162.38 [142.71, 184.76]
			$AUC_{0\text{-}inf}$	102.43 [94.92, 110.55]	119.15 [110.50, 128.48]

＊16.8 その他

クエン酸第二鉄水和物に含まれる3価鉄イオンは腸上皮細胞の還元酵素により一部が2価鉄イオンに還元され吸収される[10)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（血液透析患者）[11)]

高リン血症を呈する維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500mgから開始し，1日6,000mgまでの範囲で適宜増減し12週間投与した。その結果，有効性解析対象115例において，血清リン値（平均値±標準偏差）は，投与開始時7.84±1.19mg/dLに対して，投与終了時では5.31±1.23mg/dLと低下が認められた（図1）。

また，血清フェリチン値（平均値±標準偏差）は，投与開始時76.79±72.42ng/mLに対して，投与終了時では147.62±104.68ng/mLであった。

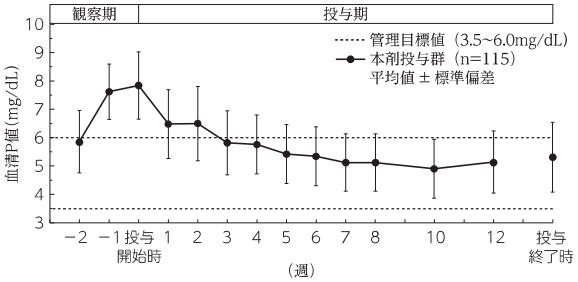


図1 血清リン値の推移（維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者）

安全性解析対象116例のうち，29例（25.0%）に副作用が発現した。主な副作用は，下痢12例（10.3%），腹部不快感及びヘモグロビン増加がそれぞれ4例（3.4%）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（血液透析患者，長期投与試験）[12)]

高リン血症を呈する維持血液透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500mgから開始し，1日6,000mgまでの範囲で適宜増減し52週間投与した。その結果，有効性解析対象180例において，血清リン値は，投与開始時5.53±1.24mg/dLに対して，投与終了時では5.42±1.32mg/dLと低下が維持された。

また，血清フェリチン値は，投与開始時85.65±81.01ng/mLに対して，28週時では239.30±162.78ng/mLと上昇し，その後は同程度の値で推移し，投与終了時では246.71±169.30ng/mLであった。

安全性解析対象180例のうち，49例（27.2%）に副作用が発現した。主な副作用は，下痢21例（11.7%），血清フェリチン増加6例（3.3%）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（腹膜透析患者）[13)]

(1) 12週間投与期

高リン血症を呈する腹膜透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500mgから開始し，1日6,000mgまで適宜増減し12週間投与した。その結果，有効性解析対象56例において，血清リン値は，投与開始時6.75±1.09mg/dLに対して，投与終了時では4.49±0.94mg/dLと低下が認められた。

安全性解析対象56例のうち，21例（37.5%）に副作用が発現した。主な副作用は，便秘，下痢がそれぞれ4例（7.1%），排便回数増加，悪心，嘔吐がそれぞれ3例（5.4%）であった。

(2) 継続投与期

12週間投与期を完了し，継続投与が可能な患者を対象に，本剤を最長52週間継続投与した。その結果，有効性解析対象（継続投与）19例において，継続投与終了時の血清リン値は，5.18±0.95mg/dLと低下が維持された。

また，継続投与例における血清フェリチン値は，投与開始時138.64±81.60ng/mLに対して，28週時では472.28±161.79ng/mLと上昇し，その後はほぼ同程度の値で推移し，継続投与終了時では488.74±152.05ng/mLであった。

安全性解析対象19例のうち，11例（57.9%）に副作用が発現した。主な副作用は，血清フェリチン増加7例（36.8%），悪心3例（15.8%）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（保存期慢性腎臓病患者）[14) 15)]

(1) 12週間投与期

高リン血症を呈する透析導入前の保存期慢性腎臓病患者を対象とし，本剤の投与を1日1,500mgから開始して1日6,000mgまでの範囲で適宜増減し，プラセボを対照に12週間投与した。その結果，有効性解析対象86例（本剤57例，プラセボ29例）において，本剤投与群の血清リン値は，投与開始時5.66±0.75mg/dLに対して，投与終了時では4.37±1.27mg/dLと低下が認められた（図2）。

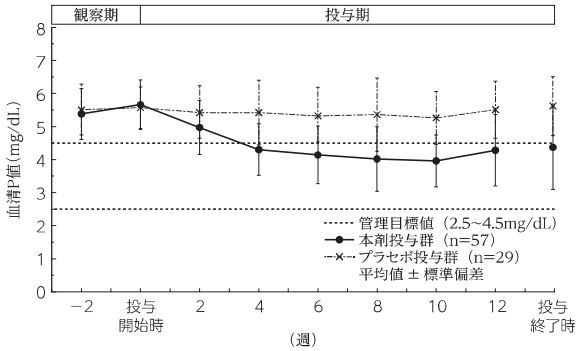


図2　血清リン値の推移（保存期慢性腎臓病患者）

本剤投与群で安全性解析対象60例のうち，19例（31.7%）で副作用が発現した。主な副作用は，下痢8例（13.3%），便秘7例（11.7%），腹部不快感及び腹部膨満がそれぞれ3例（5.0%）であった。

(2) 継続投与期

12週間投与期を完了し，継続投与が可能な患者を対象に，本剤を最長52週間継続投与した。その結果，有効性解析対象18例において，投与終了時の血清リン値は，4.63±1.06mg/dLと低下が維持された。

また，継続投与試験における血清フェリチン値は，投与開始時では72.33±61.86ng/mL，28週時では334.00±172.46ng/mL及び継続投与終了時では373.39±166.04ng/mLであった。

本剤投与群で安全性解析対象18例のうち，8例（44.4%）で副作用が発現した。主な副作用は，便秘6例（33.3%），腹部膨満3例（16.7%），下痢2例（11.1%）であった。

〈鉄欠乏性貧血〉

＊17.1.5 国内第Ⅲ相試験（鉄欠乏性貧血患者）[16)]

鉄欠乏性貧血患者を対象とし，本剤500mgを1日1回朝食直後，本剤500mgを1日2回朝夕食直後又はクエン酸第一鉄ナトリウムを1日100mg朝食後に，それぞれ7週間投与した。その結果，有効性解析対象517例（本剤500mg/日群174例，本剤1,000mg/日群172例，クエン酸第一鉄ナトリウム群171例）において，投与7週時のベースラインからのヘモグロビン値の変化量は表1のとおりであり，本剤各群のクエン酸第一鉄ナトリウム群に対する非劣性が示された。

表1　鉄欠乏性貧血患者における7週時のベースラインからのヘモグロビン値の変化量

	本剤群		クエン酸第一鉄ナトリウム群
	500mg/日群（174例）	1,000mg/日群（172例）	（171例）
ベースラインのヘモグロビン値	9.25±0.92（174例）	9.24±0.89（172例）	9.24±0.87（171例）
Week 7のヘモグロビン値	11.99±0.90（173例）	12.55±0.95（168例）	12.35±0.85（167例）
Week 7におけるベースラインからのヘモグロビン値の変化量 最小二乗平均値 [95%信頼区間] a) b)	2.75 [2.62, 2.88]	3.29 [3.15, 3.42]	3.11 [2.97, 3.24]
ヘモグロビン値の変化量の最小二乗平均値の群間差（本剤各群−クエン酸第一鉄ナトリウム群） [95%信頼区間] a) b) c)	−0.36 [−0.55, −0.18]	0.18 [−0.01, 0.37]	

平均値±標準偏差

a）Week 3とWeek 7の両時点の有効性に関するデータが得られていない被験者は除外された（500mg/日群1例，1,000mg/日群1例及びクエン酸第一鉄ナトリウム群2例）

b）投与群，解析Visit（Scr Visit，Week 0，Week 3，Week 7），投与群と解析Visitの交互作用を固定効果，ベースライン値を共変量とし，被験者内で無構造共分散を仮定した，反復測定混合効果モデルを用いて算出

c）固定順序法により，検定の多重性を調整（本剤1,000mg/日群，本剤500mg/日群の順），有意水準両側5%

本剤投与群で安全性解析対象346例のうち，102例（29.5%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢67例（19.4%），悪心34例（9.8%），便秘11例（3.2%）であった。なお，高リン血症を合併していない鉄欠乏性貧血患者では，本剤投与期間を通じて，いずれの投与群でも血清リン値の変動はなかった。

＊17.1.6 国内第Ⅲ相試験（鉄欠乏性貧血患者，一般臨床試験）[17)]

鉄欠乏性貧血患者を対象とし，本剤500mgを1日1回朝食直後又は本剤500mgを1日2回朝夕食直後に最長24週間投与し，貧血改善後の鉄補充効果を検討した。その結果，有効性解析対象73例（本剤500mg/日群36例，本剤1,000mg/日群37例）において，本剤500mg/日群の血清フェリチン値は，投与開始時12.00±9.17ng/mLに対して，投与終了時では41.64±19.10ng/mLと上昇が認められた。また，本剤1,000mg/日群の血清フェリチン値は，投与開始時11.14±8.27ng/mLに対して，投与終了時では50.81±48.69ng/mLと上昇が認められた。ヘモグロビン値は，いずれの投与群でも本剤投与開始後に上昇した。

なお，投与8週目以降は，治験責任医師又は治験分担医師が血清フェリチン値を参考に十分な鉄補充効果が得られたと判断した場合は，次回予定来院日までに治験薬の投与を終了することとされ，本剤500mg/日群で55.6%（20/36例）及び本剤1,000mg/日群で56.8%（21/37例）が効果十分と判断され中止した。

安全性解析対象73例のうち，8例（11.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，便秘及びヘモグロビン増加がそれぞれ2例（2.7%）であった。なお，高リン血症を合併していない鉄欠乏性貧血患者では，本剤投与期間を通じて，いずれの投与群でも血清リン値の変動はなかった。

18. 薬効薬理

＊18.1 作用機序

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

クエン酸第二鉄水和物は，消化管内でリン酸と結合して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[18)]。

〈鉄欠乏性貧血〉

クエン酸第二鉄水和物は，十二指腸シトクロムbにより2価鉄イオンに還元されて消化管から吸収される[10)]。吸収された鉄は，血中のトランスフェリンに結合して生体内を循環する。その後，骨髄にて赤芽球に取り込まれ，ヘモグロビン合成に利用されることで貧血を改善する[19)]。

18.2 作用・効果

〈慢性腎臓病患者における高リン血症の改善〉

18.2.1 血清リン濃度，カルシウム×リン積及び血清PTH濃度の低下作用[18)]

アデニン誘発腎不全ラットにおいて，クエン酸第二鉄水和物の混餌投与（1%又は3%）により，血清リン濃度，カルシウム×リン積及び血清PTH濃度の低下作用が認められた。

18.2.2 異所性石灰化，二次性副甲状腺機能亢進症及び腎性骨異栄養症の進展抑制作用[18)]

アデニン誘発腎不全ラットにおいて，クエン酸第二鉄水和物の混餌投与（1%又は3%）により，腎臓及び大動脈におけるカルシウム沈着量が減少し，大動脈における石灰化（鉱質沈着）の抑制，副甲状腺過形成の抑制，並びに骨組織の多孔，線維化及び類骨形成の抑制が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クエン酸第二鉄水和物（Ferric Citrate Hydrate）

化学名：クエン酸鉄(Ⅲ)水和物(Iron(Ⅲ)citrate hydrate)

分子式：$C_6H_8O_7 \cdot x\mathrm{Fe} \cdot y\mathrm{H_2O}$

性　状：微褐色～褐色の粉末。塩酸に溶けやすく，水に極めて溶けにくく，エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

＊21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

22. 包装

100錠［10錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

1,000錠［10錠（PTP）×100］

＊23. 主要文献

1) Lehto P, et al.：Br J Clin. Pharmacol. 1994；37：82-85 [RIO-002]

2) 宮崎浩行，他：病院薬学. 1995；21：488-494 [RIO-003]

3) Campbell NR, et al.：Ann Intern Med. 1992；117：1010-1013 [RIO-001]

4) 石橋丸應，他：薬局. 1987；38：1807-1813 [RIO-004]

5) Gothoni G, et al.：Acta Med Scand. 1972；191：409-411 [RIO-005]

6) Neuvonen PJ, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1974；7：357-360 [RIO-006]

7) 新岡琢也，他：臨床薬理. 1995；26：145-146 [RIO-007]

＊8) 社内資料：鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内臨床薬理試験（GBX5-2試験）（2021年3月23日承認，CTD2.7.6.2） [RIO-047]

＊9) 社内資料：海外第Ⅰ相薬物相互作用試験（2021年3月23日承認，CTD2.7.2.2） [RIO-048]

10) Donovan A, et al.：Physiology. 2006；21：115-123 [RIO-008]

11）社内資料：血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（GBA4-1試験）（2014年1月17日承認，CTD2.7.6.5） [RIO-009]
12）社内資料：血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（GBA4-6試験）（2014年1月17日承認，CTD2.7.6.7） [RIO-010]
13）社内資料：腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験（GBA4-3試験）（2014年1月17日承認，CTD2.7.6.8） [RIO-011]
14）社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（GBA4-4試験）（2014年1月17日承認，CTD2.7.6.9） [RIO-012]
15）社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験（GBA4-7試験）（2014年1月17日承認，CTD2.7.6.10） [RIO-013]
＊16）社内資料：鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（GBB4-1試験）（2021年3月23日承認，CTD2.7.6.10） [RIO-049]
＊17）社内資料：鉄欠乏性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験（GBB4-2試験）（2021年3月23日承認，CTD2.7.6.11） [RIO-050]
18）Iida A，et al.：Am J Nephrol. 2013；37：346-358 [RIO-014]
＊19）社内資料：薬理試験（2021年3月23日承認，CTD2.4.2.1） [RIO-051]

24．文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-4-1

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.2 販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

astellas
＊2022年４月改訂（第４版）
2021年12月改訂（再審査結果）

高リン血症治療剤（リン酸結合性ポリマー）
ビキサロマーカプセル

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

キックリン®カプセル250mg
Kiklin® Capsules 250mg

日本標準商品分類番号
87219

承認番号	22400AMX00661
販売開始	2012年６月

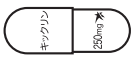
貯法：室温保存
有効期間：３年

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 腸閉塞の患者［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。］［8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1参照］

3.組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

剤形	色	外形・号数・重量	
硬カプセル剤	淡黄色		
		号数	重量
		１号	約325mg

4.効能又は効果
慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5.効能又は効果に関連する注意
本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないため、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

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

7.用法及び用量に関連する注意
7.1 〈透析患者の場合〉
投与量は、血清リン濃度が3.5～6.0mg/dLとなるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。

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

〈保存期慢性腎臓病患者の場合〉
投与量は、血清リン濃度を各施設の基準値内に維持するよう適宜増減する。増量幅はビキサロマーとして１回あたりの用量で500mgまでとする。

7.2 本剤投与開始時又は用量変更時には、１～２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。
7.3 増量を行う場合は１週間以上の間隔をあけて行うこと。

8.重要な基本的注意
8.1 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。
8.1.1 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。［2.2、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.4、11.1.5参照］
8.1.2 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。［2.2、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.4、11.1.5参照］
8.2 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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.2-9.1.4、11.1.1、11.1.4参照］
9.1.2 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。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照］
9.1.3 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。［8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.5参照］
9.1.4 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。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］
9.1.5 痔疾患のある患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 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。
9.1.7 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。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
消化器症状等の副作用の発現に注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.2 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 [16.7.1参照]	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

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞（いずれも頻度不明）
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、速やかに投与を中止し、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を実施し、適切な処置を行うこと。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1-9.1.4、11.1.2、11.1.4、11.1.5参照］
11.1.2 虚血性腸炎（1%未満）
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。［11.1.1参照］
11.1.3 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。
11.1.4 便秘・便秘増悪（15%以上）
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。［8.1.1、8.1.2、9.1.1、11.1.1参照］
11.1.5 憩室炎（頻度不明）
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。［8.1.1、8.1.2、9.1.3、11.1.1参照］
11.1.6 肝機能障害（頻度不明）
AST、ALT、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されている。
11.2 その他の副作用

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

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

16. 薬物動態
16.2 吸収
健康成人10例に^{14}C-ビキサロマー 2,500mgを単回経口投与した結果、ビキサロマーは非吸収性であると推察された[1]（外国人データ）。［16.5参照］
16.5 排泄
健康成人10例に^{14}C-ビキサロマー 2,500mgを単回経口投与した結果、投与後168時間までに投与放射能の93.2%が糞中に検出された。投与放射能の0.00326%が尿中に検出されたものの血液中に放射能は検出されなかった[1]（外国人データ）。［16.2参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エナラプリル、アトルバスタチン及びバルサルタン

健康成人を対象として、本剤2,500mgを併用したときのエナラプリル、アトルバスタチン及びバルサルタンの薬物動態への影響を検討した。その結果、エナラプリルのCmax及びAUCはいずれも約80%に低下し、アトルバスタチンのCmax及びAUCは約70～80%に低下した[2)3)]。また、バルサルタンのCmax及びAUCは約30～40%に低下した[4)]。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

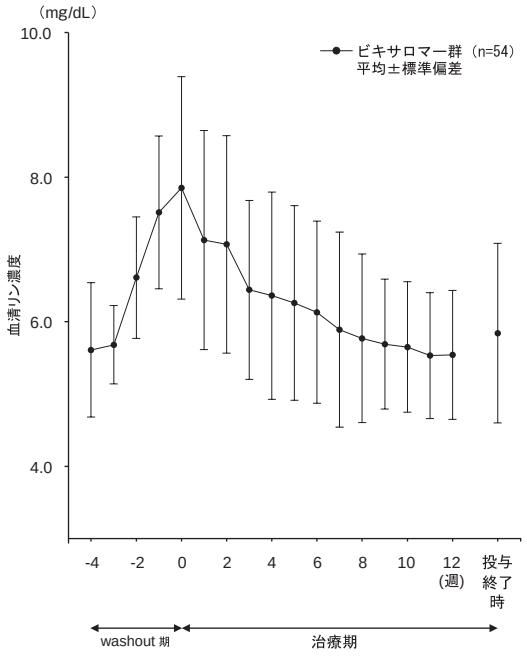
健康成人を対象として、本剤2,500mgを併用したときのワルファリン、ジゴキシン及びシナカルセトの薬物動態への影響を検討した。その結果、ワルファリン、ジゴキシン、シナカルセトの血漿中濃度に対して本剤の影響は認められなかった[5)~7)]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（血液透析患者）

多施設共同、ランダム化、セベラマー塩酸塩対照非盲検、非劣性検証試験を実施した。高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者104例（本剤54例、セベラマー塩酸塩50例）を対象として本剤１日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減し、12週間投与した。投与開始時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、7.85±1.539mg/dLであった。投与開始時の血清リン濃度を共変量とした主解析では、投与終了時の血清リン濃度（調整済み平均±標準誤差）は、5.87±0.154mg/dLと低下が認められた。また、血清補正カルシウム濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）8.66±0.661mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）8.89±0.641mg/dLと大きな変化は認められなかった[8)]。本試験における副作用は29.1%（16/55例）に認められた。主な副作用は便秘18.2%（10/55例）、硬便5.5%（３/55例）であった。



17.1.2 国内長期投与試験（血液透析患者）

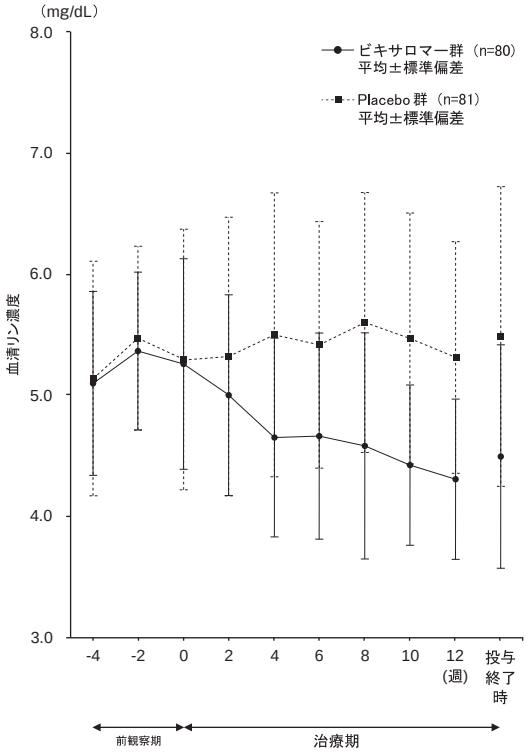
多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者243例を対象として本剤１日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減を行い、48週間投与した。この結果、血清リン濃度の低下が維持された。血清リン濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）7.71±1.275mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）5.77±1.377mg/dLであった[9)]。副作用発現率は29.4%（73/248例）であった。主な副作用は便秘21.0%（52/248例）、腹部不快感1.2%（３/248例）、硬便1.2%（３/248例）であった。長期投与により副作用の発現率が増加する傾向はみられなかった。

17.1.3 国内一般臨床試験（腹膜透析患者）

多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者34例を対象として本剤１日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減し、12週間投与した。この結果、血清リン濃度が投与開始時（平均値±標準偏差）7.77±1.199mg/dLから治療期終了時（平均値±標準偏差）6.40±1.098mg/dLへと低下した[10)]。副作用発現率は40.0%（14/35例）であった。主な副作用は便秘が11.4%（４/35例）、そう痒症が8.6%（３/35例）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（保存期慢性腎臓病患者）

多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検試験を実施した。高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者162例（本剤80例、プラセボ82例）を対象として本剤１日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減し、プラセボを対照に12週間投与した。この結果、本剤投与群で投与開始時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は5.26±0.87mg/dLであり、投与終了時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は4.49±0.93mg/dLへと低下が認められた。プラセボ投与群では、投与開始時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は5.29±1.07mg/dL、投与終了時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は5.49±1.23mg/dLであった。投与終了時（治療期12週又は投与中止時）の血清リン濃度の治療期開始日（０週）からの変化量について、投与群を因子、０週の血清リン濃度の値及びeGFR（mL/min/1.73m^2）カテゴリを説明変数とした共分散分析を行った結果、本剤群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた[11)]。本試験における副作用は31.3%（25/80例）に認められた。主な副作用は便秘16.3%（13/80例）、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、悪心、各2.5%（２/80例）であった。重篤な副作用は、胃食道炎及び上部消化管出血（各１例）であった。



17.1.5 国内長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）

多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者105例を対象として本剤１日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減を行い、48週間投与した。血清リン濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）5.15±0.83mg/dL、48週時（平均値±標準偏差）4.58±0.68mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）4.96±0.98mg/dLであった[12]。副作用発現率は31.4%（33/105例）であった。主な副作用は便秘18.1%（19/105例）、腹部膨満、悪心の各1.9%（２/105例）であった。重篤な副作用は、胃潰瘍及び結腸癌（各１例、同一被験者）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビキサロマーはアミン機能性リン酸結合性ポリマーであり、消化管内でリン酸と結合して糞中へのリン排泄を促進することにより、消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる。

18.2 血漿リン濃度及びCa×P積低下作用

高リン食摂餌５/６腎臓摘出慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは３%の混餌投与により、血漿リン濃度（AUC値）及びCa×P積（AUC値）を有意に低下させた[13]。また、アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは３%の混餌投与により、血漿リン濃度（AUC値）及びCa×P積（AUC値）を有意に低下させた[14]。

18.3 血管石灰化抑制作用

ビタミンD負荷アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは２%の混餌投与により、大動脈中カルシウム量を有意に低下させた[15]。

18.4 二次性副甲状腺機能亢進症改善作用

高リン食摂餌５/６腎臓摘出慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは３%の混餌投与により、血漿PTH濃度（AUC値）及び副甲状腺重量比を有意に低下させた[16]。また、アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは３%の混餌投与により、血漿PTH濃度（AUC値）及び副甲状腺重量比を有意に低下させた[17]。

18.5 腎性骨異栄養症進展抑制作用

アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは３%の混餌投与により、大腿骨の空隙面積率及び線維化面積率を低下させた。類骨面積率に対しては、ビキサロマー投与による有意な変化は認められなかった[18]。

18.6 血液pH、重炭酸イオン濃度に対する作用

アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは３%の混餌投与により、血液pH及び血液重炭酸イオン濃度の低下を改善した[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ビキサロマー（Bixalomer）

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

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

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

22. 包装

100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）、
500カプセル（10カプセル×50、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR120044）
2）社内報告書：健康成人・エナラプリルとの薬物相互作用試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR120046）
3）社内報告書：健康成人・アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.7）（DIR120045）
4）社内報告書：健康成人・バルサルタンとの薬物相互作用試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.8）（DIR120049）
5）社内報告書：海外健康成人・ワルファリンとの薬物相互作用試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.3）（DIR120050）
6）社内報告書：海外健康成人・ジゴキシンとの薬物相互作用試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR120047）
7）社内報告書：海外健康成人・シナカルセトとの薬物相互作用試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.5）（DIR120048）
8）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2014；18（2）：122-131［KIK-00074］
9）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2013；17（6）：612-619［KIK-00069］
10）社内報告書：腹膜透析患者・腹膜透析患者対象一般臨床試験（2012年３月30日承認 CTD 2.7.6.16）（DIR120028）
11）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2016；20（6）：588-597［KIK-00123］
12）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2017；21（2）：173-179［KIK-00127］
13）社内報告書：*in vivo*薬理試験（2012年３月30日承認 CTD 2.6.2.2.1.1.1）（DIR120030）
14）社内報告書：*in vivo*薬理試験（2012年３月30日承認 CTD 2.6.2.2.1.1.2）（DIR120056）
15）社内報告書：*in vivo*薬理試験（2012年３月30日承認 CTD 2.6.2.2.1.3.1）（DIR120036）
16）社内報告書：*in vivo*薬理試験（2012年３月30日承認 CTD 2.6.2.2.1.2.1）（DIR120043）
17）社内報告書：*in vivo*薬理試験（2012年３月30日承認 CTD 2.6.2.2.1.2.2）（DIR120057）
18）社内報告書：*in vivo*薬理試験（2012年３月30日承認 CTD 2.6.2.2.1.4.2）（DIR120037）
19）社内報告書：*in vivo*薬理試験（2012年３月30日承認 CTD 2.6.2.2.1.5.1）（DIR120035）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

39003SiN
KIK31104Z31

astellas
＊2022年４月改訂（第４版）
2021年12月改訂（再審査結果）

高リン血症治療剤（リン酸結合性ポリマー）
ビキサロマー顆粒

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

キックリン®顆粒86.2%
Kiklin® Granules 86.2%

日本標準商品分類番号
87219

承認番号	22800AMX00675
販売開始	2016年12月

貯法：室温保存
有効期間：３年

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 腸閉塞の患者［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。］［8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1参照］

3.組成・性状
3.1 組成

有効成分（１g中）	添加剤
ビキサロマー　862mg	ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

剤形	色
顆粒	淡黄色

4.効能又は効果
慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5.効能又は効果に関連する注意
本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないため、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6.用法及び用量
通常、成人には、ビキサロマーとして１回500mg（本剤580mg）を開始用量とし、１日３回食直前に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は１日7,500mg（本剤8,700mg）とする。

7.用法及び用量に関連する注意
7.1 〈透析患者の場合〉
投与量は、血清リン濃度が3.5～6.0mg/dLとなるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。

血清リン濃度	投与量増減方法
6.0mg/dLを超える	ビキサロマーとして１回250～500mg（本剤290～580mg）増量する
3.5～6.0mg/dL	投与量を維持する
3.5mg/dL未満	ビキサロマーとして１回250～500mg（本剤290～580mg）減量する

〈保存期慢性腎臓病患者の場合〉
投与量は、血清リン濃度を各施設の基準値内に維持するよう適宜増減する。増量幅はビキサロマーとして１回あたりの用量で500mg（本剤580mg）までとする。

7.2 本剤投与開始時又は用量変更時には、１～２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。
7.3 増量を行う場合は１週間以上の間隔をあけて行うこと。

8.重要な基本的注意
8.1 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。
8.1.1 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。［2.2、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.4、11.1.5参照］
8.1.2 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。［2.2、9.1.1-9.1.4、11.1.1、11.1.4、11.1.5参照］
8.2 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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.2-9.1.4、11.1.1、11.1.4参照］
9.1.2 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。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.3、9.1.4、11.1.1参照］
9.1.3 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。［8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.5参照］
9.1.4 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。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］
9.1.5 痔疾患のある患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 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。
9.1.7 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。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
消化器症状等の副作用の発現に注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.2 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 [16.7.1参照]	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

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞（いずれも頻度不明）
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、速やかに投与を中止し、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を実施し、適切な処置を行うこと。［2.2、8.1.1、8.1.2、9.1.1-9.1.4、11.1.2、11.1.4、11.1.5参照］
11.1.2 虚血性腸炎（1%未満）
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。［11.1.1参照］
11.1.3 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。
11.1.4 便秘・便秘増悪（15%以上）
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。［8.1.1、8.1.2、9.1.1、11.1.1参照］
11.1.5 憩室炎（頻度不明）
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。［8.1.1、8.1.2、9.1.3、11.1.1参照］
11.1.6 肝機能障害（頻度不明）
AST、ALT、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されている。
11.2 その他の副作用

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

16. 薬物動態
16.2 吸収
健康成人10例に^{14}C-ビキサロマー 2,500mgを単回経口投与した結果、ビキサロマーは非吸収性であると推察された[1]（外国人データ）。［16.5参照］
16.5 排泄
健康成人10例に^{14}C-ビキサロマー 2,500mgを単回経口投与した結果、投与後168時間までに投与放射能の93.2%が糞中に検出された。投与放射能の0.00326%が尿中に検出されたものの血液中に放射能は検出されなかった[1]（外国人データ）。［16.2参照］
16.7 薬物相互作用
16.7.1 エナラプリル、アトルバスタチン及びバルサルタン
健康成人を対象として、キックリンカプセル[注]2,500mgを併用したときのエナラプリル、アトルバスタチン及びバルサルタンの薬物動態への影響を検討した。その結果、エナラプリルのCmax及びAUCはいずれも約80%に低下し、アトルバスタチンのCmax及びAUCは約70～80%に低下した[2,3]。また、バルサルタンのCmax及びAUCは約30～40%に低下した[4]。［10.2参照］

16.7.2 その他の薬剤

健康成人を対象として、キックリンカプセル[注)]2,500mgを併用したときのワルファリン、ジゴキシン及びシナカルセトの薬物動態への影響を検討した。その結果、ワルファリン、ジゴキシン、シナカルセトの血漿中濃度に対して本剤の影響は認められなかった[5)~7)]（外国人データ）。

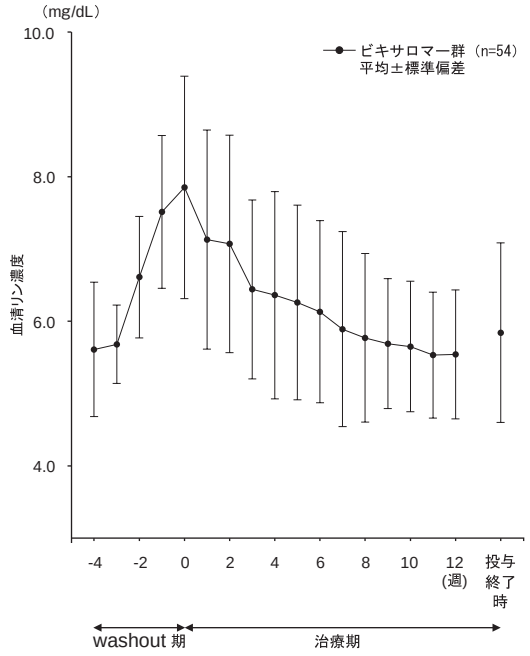
注）本剤の承認された剤形は顆粒である。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（血液透析患者）

多施設共同、ランダム化、セベラマー塩酸塩対照非盲検、非劣性検証試験を実施した。高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者104例（キックリンカプセル[注)]54例、セベラマー塩酸塩50例）を対象としてキックリンカプセル[注)]１日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減し、12週間投与した。投与開始時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、7.85±1.539mg/dLであった。投与開始時の血清リン濃度を共変量とした主解析では、投与終了時の血清リン濃度（調整済み平均±標準誤差）は、5.87±0.154mg/dLと低下が認められた。また、血清補正カルシウム濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）8.66±0.661mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）8.89±0.641mg/dLと大きな変化は認められなかった[8)]。本試験における副作用は29.1％（16/55例）に認められた。主な副作用は便秘18.2％（10/55例）、硬便5.5％（３/55例）であった。



17.1.2 国内長期投与試験（血液透析患者）

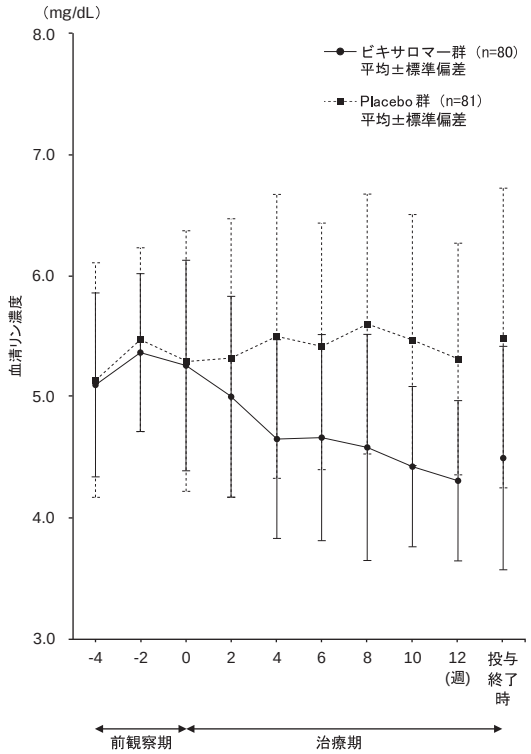
多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者243例を対象としてキックリンカプセル[注)] １日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減を行い、48週間投与した。この結果、血清リン濃度の低下が維持された。血清リン濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）7.71±1.275mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）5.77±1.377mg/dLであった[9)]。副作用発現率は29.4％（73/248例）であった。主な副作用は便秘21.0％（52/248例）、腹部不快感1.2％（３/248例）、硬便1.2％（３/248例）であった。長期投与により副作用の発現率が増加する傾向はみられなかった。

17.1.3 国内一般臨床試験（腹膜透析患者）

多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者34例を対象としてキックリンカプセル[注)] １日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減し、12週間投与した。この結果、血清リン濃度が投与開始時（平均値±標準偏差）7.77±1.199mg/dLから治療期終了時（平均値±標準偏差）6.40±1.098mg/dLへと低下した[10)]。副作用発現率は40.0％(14/35例)であった。主な副作用は便秘が11.4％（４/35例）、そう痒症が8.6％（３/35例）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（保存期慢性腎臓病患者）

多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検試験を実施した。高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者162例（キックリンカプセル[注)] 80例、プラセボ82例）を対象としてキックリンカプセル[注)] １日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mgまでの範囲で適宜増減し、プラセボを対照に12週間投与した。この結果、キックリンカプセル[注)] 投与群で投与開始時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は5.26±0.87mg/dLであり、投与終了時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は4.49±0.93mg/dLへと低下が認められた。プラセボ投与群では、投与開始時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は5.29±1.07mg/dL、投与終了時の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は5.49±1.23mg/dLであった。投与終了時（治療期12週又は投与中止時）の血清リン濃度の治療期開始日（０週）からの変化量について、投与群を因子、０週の血清リン濃度の値及びeGFR（mL/min/1.73m^2）カテゴリを説明変数とした共分散分析を行った結果、キックリンカプセル[注)] 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた[11)]。本試験における副作用は31.3％（25/80例）に認められた。主な副作用は便秘16.3％（13/80例）、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、悪心、各2.5％（２/80例）であった。重篤な副作用は、胃食道炎及び上部消化管出血（各１例）であった。



17.1.5 国内長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）

多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者105例を対象としてキックリンカプセル[注)] １日1,500mgから投与を開始し、１日7,500mg

までの範囲で適宜増減を行い、48週間投与した。血清リン濃度は、投与開始時（平均値±標準偏差）5.15±0.83mg/dL、48週時（平均値±標準偏差）4.58±0.68mg/dL、投与終了時（平均値±標準偏差）4.96±0.98mg/dLであった[12]。副作用発現率は31.4%（33/105例）であった。主な副作用は便秘18.1%（19/105例）、腹部膨満、悪心の各1.9%（2/105例）であった。重篤な副作用は、胃潰瘍及び結腸癌（各1例、同一被験者）であった。

17.3 その他

17.3.1 生物学的同等性試験

ビキサロマー顆粒2,610mg/回（ビキサロマーとして2,250mg/回）とビキサロマーカプセル注) 2,250mg/回を、クロスオーバー法により健康成人男性に1日3回8日間（1日目のみ1日2回）食直前に経口投与し、尿中リン排泄量により生物学的同等性を検討した。その結果、ビキサロマー顆粒はビキサロマーカプセル注)と生物学的に同等であることが示された[13]。

投与開始前及び投与開始後の1日平均尿中リン排泄量及び変化量（n=59）

	1日平均尿中リン排泄量（mg/日）：平均値（標準偏差）		
	投与開始前 −4日目～−1日目	投与開始後 5日目～8日目	変化量
ビキサロマー顆粒	818.13（74.24）	681.16（74.40）	−136.96（57.78）
ビキサロマーカプセル注)	822.49（77.89）	671.06（83.35）	−151.43（63.44）

注）本剤の承認された剤形は顆粒である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビキサロマーはアミン機能性リン酸結合性ポリマーであり、消化管内でリン酸と結合して糞中へのリン排泄を促進することにより、消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる。

18.2 血漿リン濃度及びCa×P積低下作用

高リン食摂餌5/6腎臓摘出慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは3%の混餌投与により、血漿リン濃度（AUC値）及びCa×P積（AUC値）を有意に低下させた[14]。また、アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは3%の混餌投与により、血漿リン濃度（AUC値）及びCa×P積（AUC値）を有意に低下させた[15]。

18.3 血管石灰化抑制作用

ビタミンD負荷アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは2%の混餌投与により、大動脈中カルシウム量を有意に低下させた[16]。

18.4 二次性副甲状腺機能亢進症改善作用

高リン食摂餌5/6腎臓摘出慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは3%の混餌投与により、血漿PTH濃度（AUC値）及び副甲状腺重量比を有意に低下させた[17]。また、アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは3%の混餌投与により、血漿PTH濃度（AUC値）及び副甲状腺重量比を有意に低下させた[18]。

18.5 腎性骨異栄養症進展抑制作用

アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは3%の混餌投与により、大腿骨の空隙面積率及び線維化面積率を低下させた。類骨面積率に対しては、ビキサロマー投与による有意な変化は認められなかった[19]。

18.6 血液pH、重炭酸イオン濃度に対する作用

アデニン誘発慢性腎臓病ラットにおいて、ビキサロマーは3%の混餌投与により、血液pH及び血液重炭酸イオン濃度の低下を改善した[20]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ビキサロマー（Bixalomer）

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

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

20. 取扱い上の注意

本品は乾燥剤で品質保持をはかっているので、調剤後は蓋を開けたままにしないこと。

22. 包装

100g（乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR120044）
2）社内報告書：健康成人・エナラプリルとの薬物相互作用試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR120046）
3）社内報告書：健康成人・アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.7）（DIR120045）
4）社内報告書：健康成人・バルサルタンとの薬物相互作用試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.8）（DIR120049）
5）社内報告書：海外健康成人・ワルファリンとの薬物相互作用試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.3）（DIR120050）
6）社内報告書：海外健康成人・ジゴキシンとの薬物相互作用試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR120047）
7）社内報告書：海外健康成人・シナカルセトとの薬物相互作用試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.5）（DIR120048）
8）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2014;18 (2)：122-131［KIK-00074］
9）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2013;17 (6)：612-619［KIK-00069］
10）社内報告書：腹膜透析患者・腹膜透析患者対象一般臨床試験（キックリンカプセル2012年3月30日承認 CTD 2.7.6.16）（DIR120028）
11）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2016;20 (6)：588-597［KIK-00123］
12）Akizawa, T. et al.：Ther. Apher. Dial. 2017;21 (2)：173-179［KIK-00127］
13）社内報告書：健康成人・生物学的同等性試験（DIR160032）

14）社内報告書：*in vivo*薬理試験（キックリンカプセル2012年３月30日 承認 CTD 2.6.2.2.1.1.1）（DIR120030）
15）社内報告書：*in vivo*薬理試験（キックリンカプセル2012年３月30日 承認 CTD 2.6.2.2.1.1.2）（DIR120056）
16）社内報告書：*in vivo*薬理試験（キックリンカプセル2012年３月30日 承認 CTD 2.6.2.2.1.3.1）（DIR120036）
17）社内報告書：*in vivo*薬理試験（キックリンカプセル2012年３月30日 承認 CTD 2.6.2.2.1.2.1）（DIR120043）
18）社内報告書：*in vivo*薬理試験（キックリンカプセル2012年３月30日 承認 CTD 2.6.2.2.1.2.2）（DIR120057）
19）社内報告書：*in vivo*薬理試験（キックリンカプセル2012年３月30日 承認 CTD 2.6.2.2.1.4.2）（DIR120037）
20）社内報告書：*in vivo*薬理試験（キックリンカプセル2012年３月30日 承認 CTD 2.6.2.2.1.5.1）（DIR120035）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

最新の添付文書を参照すること。

2020年 1 月改訂(第 1 版)

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

高リン血症治療剤
炭酸ランタン水和物チュアブル錠
処方箋医薬品注)

ホスレノール®チュアブル錠250mg
ホスレノール®チュアブル錠500mg

Fosrenol chewable tablets 250mg/500mg

	承認番号	販売開始
チュアブル錠250mg	22000AMX02371000	2009年 3 月
チュアブル錠500mg	22000AMX02372000	2009年 3 月

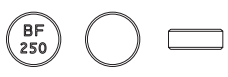
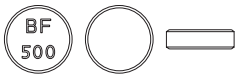
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ホスレノールチュアブル錠250mg	ホスレノールチュアブル錠500mg
有効成分	1錠中ランタン250mg含有(炭酸ランタン水和物として477mg)	1錠中ランタン500mg含有(炭酸ランタン水和物として954mg)
添加剤	デキストレイト、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ホスレノールチュアブル錠250mg	ホスレノールチュアブル錠500mg
剤形	チュアブル錠	
色調	白色～僅かに黄味を帯びた灰白色	
外形		
直径	13mm	18mm
厚さ	4.8mm	5.1mm
質量	1042mg	2084mg
識別コード	BF 250	BF 500

4. 効能又は効果
慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人にはランタンとして1日750mg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2,250mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
7.3 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。

8. 重要な基本的注意
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。
9.1.2 腸管憩室のある患者
腸管穿孔を起こした例が報告されている。
9.1.3 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。
9.1.4 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。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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は臨床試験では除外されている。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。本剤は主に胆汁中に排泄される。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠ラットに高用量のランタンを妊娠6日から分娩後20日まで投与した試験において、児の体重低値及び一部の指標で発達の遅れが認められたとの報告がある[1)]。また、妊娠ウサギに高用量のランタンを投与した試験において、母動物の摂餌量及び体重の減少、着床前後の死亡率の増加、並びに胎児の体重低値がみられたとの報告がある[2)]。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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[3)]。
9.7 小児等
投与しないことが望ましい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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、シプロフロキサシン塩酸塩水和物等	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。	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔、イレウス(いずれも頻度不明)

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、超音波等を実施すること。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。[14.1.1 参照]

11.1.2 消化管出血、消化管潰瘍(いずれも頻度不明)

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。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等を実施すること。

11.2 その他の副作用

	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上昇、ALT上昇	
血液		貧血	好酸球増多	
内分泌		副甲状腺機能亢進症		
その他		Al-P上昇	胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症	低カルシウム血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。また、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。[11.1.1 参照]

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

14.2 薬剤投与中の注意

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤250及び1000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態パラメータを表に示した[4]。

投与量	Cmax (ng/mL)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng・h/mL)
250mg	0.156	4.00	7.8	1.56
1000mg	0.192	5.25	19.2	3.69

幾何平均値　※：中央値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤1000mgを1日3回10日間反復投与したときの定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、Cmax及び$AUC_{(0\text{-}8)}$はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった[5]。

16.1.3 透析患者

日本人透析患者に本剤を最大4500mg[注)]/日投与した国内長期投与試験における投与開始後28、52及び156週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0.406ng/mL、0.463ng/mL及び0.558ng/mLであった[6]。

16.1.4 保存期慢性腎臓病患者

日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤を最大2250mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後32及び60週目の平均血漿中ランタン濃度(幾何平均値)はそれぞれ0.564ng/mL及び0.797ng/mLであった[7]。

16.2 吸収

本剤1000mg単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティーは0.002%未満であった[8](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg[注)]まで適宜増減して最長3年間投与した国内骨生検試験において、本剤投与開始前及び投与開始3年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン

濃度は投与開始前の57.3±33.5ng/gに対して、投与3年後には4100.6±2297.2ng/gと、血漿中ランタン濃度の0.60±0.41ng/mL(投与開始前：検出感度以下)よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた[9]。また、血液透析患者1359例(本剤682例、標準療法群677例)を対象として本剤を1日3000mg[注)]まで最長2年間投与した海外長期投与試験においても、測定が可能であった28例における骨中ランタン濃度は投与開始前80.9±59.8ng/g、投与開始2年後1855.3±1338.3ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度(投与開始前：0.0±0.07ng/mL、投与開始2年後：0.5±0.65ng/mL)よりも高かった[10]。

16.3.2 *In vitro*試験において、ランタンのヒト血漿タンパク結合率は高かった(99.7%)[11]。

16.4 代謝

本剤は体内で代謝を受けない。*In vitro*代謝試験において、ランタンは1A2、2C9/10、2C19、2D6及び3A4/5の各CYP分子種に対して阻害作用を示さなかった[12]。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤250及び1000mgを単回投与した際の尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった。また、120時間目までの糞中回収率はそれぞれ59.5%、66.9%であった[4]。

投与量	糞中回収率※ (%)
250mg	59.5
1000mg	66.9

※：算術平均値

16.5.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤1000mgを1日3回[注)]10日間反復投与した際の最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59.8%が糞中から回収された[5]。

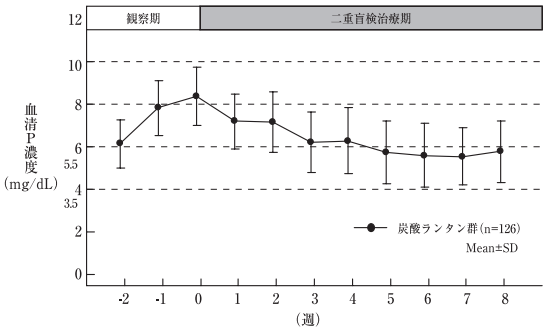
注)本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例(本剤126例、沈降炭酸カルシウム133例)を対象とした比較試験において、本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、投与開始時8.35±1.38mg/dLから投与終了時5.78±1.44mg/dLと低下が認められた。また、血清カルシウム濃度(Mean±SD)は、投与開始時9.02±0.69mg/dL、投与終了時9.22±0.61mg/dLと変化は認められず、本剤の臨床的有用性が確認された。



副作用(臨床検査値異常を含む)は126例中29例(23.0%)に認められた。主な副作用は、嘔吐14例(11.1%)、悪心12例(9.5%)、胃不快感4例(3.2%)、上腹部痛3例(2.4%)、便秘2例(1.6%)等であった[13]。

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度(Mean±SD)が投与開始時7.16±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLと低下した。

副作用(臨床検査値異常を含む)は45例中7例(15.6%)に認められた。主な副作用は、嘔吐2例(4.4%)、腹痛2例(4.4%)、下痢2例(4.4%)等であった[14]。

17.1.3 国内長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者145例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg[注)]まで適宜増減して最長3年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。

副作用(臨床検査値異常を含む)は145例中83例(57.2%)に認められた。主な副作用は、嘔吐45例(31.0%)、悪心43例(29.7%)、胃不快感18例(12.4%)、下痢12例(8.3%)、上腹部痛12例(8.3%)等であった[6]。

17.1.4 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者141例(本剤86例、プラセボ55例)を対象とした比較試験において、本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、本剤投与群において、投与開始時6.17±1.30mg/dLから投与終了時5.14±1.43mg/dLと低下が認められた。一方、プラセボ投与群では、投与開始時は6.15±1.04mg/dL、投与終了時は6.10±1.05mg/dLであった。

投与開始時から終了時(8週時)の血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差[95%信頼区間]は-0.97mg/dL[-1.37mg/dL、-0.58mg/dL]であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された(P<0.0001、共分散分析モデル)。

副作用(臨床検査値異常を含む)は87例中20例(23.0%)に認められた。主な副作用は、便秘9例(10.3%)、悪心9例(10.3%)、嘔吐5例(5.7%)、下痢2例(2.3%)等であった[15]。

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者123例を対象とした長期投与試験において、本剤を1日750mgから投与を開始し、最高1日2250mgまで投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。なお、本剤の投与期間(平均値±標準偏差)は173.6±121.6日であった。

副作用(臨床検査値異常を含む)は123例中29例(23.6%)に認められた。主な副作用は、便秘10例(8.1%)、悪心7例(5.7%)、嘔吐6例(4.9%)、消化不良3例(2.4%)、腹部不快感2例(1.6%)等であった[7]。

注)本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる[16]。

18.2 リン結合作用

*In vitro*試験において、炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果、リン除去率はpH3で97.5%、pH5で97.1%及びpH7で66.6%であった[17]。

18.3 血清リン濃度低下作用

5/6腎摘出ラットに炭酸ランタンを6週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：炭酸ランタン水和物
（Lanthanum Carbonate Hydrate）

化学名：Lanthanum carbonate hydrate

分子式：$La_2(CO_3)_3 \cdot xH_2O$（x=主として4）

分子量：529.90（4水和物）

性　状：本品は白色～ほとんど白色の粉末である。
本品は水又は有機溶媒にはほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

湿気により、製品の品質が影響を受けるので、PTPシートの状態で保存すること。

22. 包装

〈ホスレノールチュアブル錠250mg〉
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
〈ホスレノールチュアブル錠500mg〉
90錠［6錠（PTP）×15］

23. 主要文献

1）社内資料: 妊娠ラットにおける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（2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6）
2）社内資料: 妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6）
3）Wappelhorst O, et al.: Nutrition. 2002; 18: 316-322
4）社内資料: 単回経口投与薬物動態試験（2008年10月16日承認、CTD2.7.6.4）
5）社内資料: 反復経口投与薬物動態試験（2008年10月16日承認、CTD2.7.6.5）
6）社内資料: 長期投与試験（2008年10月16日承認）
7）社内資料: 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験（2013年8月20日承認）
8）Pennick M, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 738-746
9）社内資料: 骨生検試験（2008年10月16日承認）
10）社内資料: 海外長期投与試験（2008年10月16日承認、CTD2.7.6.23）
11）社内資料: 血漿タンパク結合（*in vitro*）（2008年10月16日承認、CTD2.6.4.4）
12）社内資料: チトクロームP450（CYP）分子種（*in vitro*）（2008年10月16日承認、CTD2.6.4.5）
13）社内資料: 二重盲検比較試験（2008年10月16日承認、CTD2.7.6.19）
14）社内資料: 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験（2008年10月16日承認、CTD2.7.6.20）
15）社内資料: 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検試験（2013年8月20日承認）
16）Harrison TS, et al.: Drugs. 2004; 64: 985-996
17）社内資料: リン結合作用（*in vitro*）（2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2）
18）社内資料: 血清リン濃度低下作用（2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

最新の添付文書を参照すること。

2020年 1 月改訂(第 1 版)

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

高リン血症治療剤
炭酸ランタン水和物口腔内崩壊錠
処方箋医薬品注)

ホスレノール®OD錠250mg
ホスレノール®OD錠500mg

Fosrenol OD tablets 250mg/500mg

	承認番号	販売開始
OD錠250mg	22900AMX00123000	2017年 6 月
OD錠500mg	22900AMX00124000	2017年 6 月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D4

2. 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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ホスレノールOD錠250mg	ホスレノールOD錠500mg
有効成分	1錠中ランタン250mg含有(炭酸ランタン水和物として477mg)	1錠中ランタン500mg含有(炭酸ランタン水和物として954mg)
添加剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、アスパルテーム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ホスレノールOD錠250mg	ホスレノールOD錠500mg
剤形	口腔内崩壊錠	
色調	白色	
外形		
直径	10mm	13mm
厚さ	4.6mm	5.4mm
質量	601mg	1202mg
識別コード	FOD 250	FOD 500

4. 効能又は効果
慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人にはランタンとして1日750mg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2,250mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
7.3 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。

8. 重要な基本的注意
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。
9.1.2 腸管憩室のある患者
腸管穿孔を起こした例が報告されている。
9.1.3 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。
9.1.4 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。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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は臨床試験では除外されている。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。本剤は主に胆汁中に排泄される。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠ラットに高用量のランタンを妊娠6日から分娩後20日まで投与した試験において、児の体重低値及び一部の指標で発達の遅れが認められたとの報告がある[1)]。また、妊娠ウサギに高用量のランタンを投与した試験において、母動物の摂餌量及び体重の減少、着床前後の死亡率の増加、並びに胎児の体重低値がみられたとの報告がある[2)]。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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[3)]。
9.7 小児等
投与しないことが望ましい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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、シプロフロキサシン塩酸塩水和物等	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。	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔、イレウス（いずれも頻度不明）

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、超音波等を実施すること。

11.1.2 消化管出血、消化管潰瘍（いずれも頻度不明）

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。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等を実施すること。

11.2 その他の副作用

	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上昇、ALT上昇	
血液		貧血	好酸球増多	
内分泌		副甲状腺機能亢進症		
その他		Al-P上昇	胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症	低カルシウム血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は舌の上で唾液を浸潤させた後、舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、少量の水で服用することもできる。

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

14.2 薬剤投与中の注意

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤[注1)]250及び1000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態パラメータを表に示した[4)]。

投与量	Cmax (ng/mL)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng・h/mL)
250mg	0.156	4.00	7.8	1.56
1000mg	0.192	5.25	19.2	3.69

幾何平均値　※：中央値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤[注1)]1000mgを1日3回10日間反復投与したときの定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、Cmax及び$AUC_{(0\text{-}8)}$はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった[5)]。

16.1.3 透析患者

日本人透析患者に本剤[注1)]を最大4500mg[注2)]/日投与した国内長期投与試験における投与開始後28、52及び156週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0.406ng/mL、0.463ng/mL及び0.558ng/mLであった[6)]。

16.1.4 保存期慢性腎臓病患者

日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤[注1)]を最大2250mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後32及び60週目の平均血漿中ランタン濃度（幾何平均値）はそれぞれ0.564ng/mL及び0.797ng/mLであった[7)]。

16.2 吸収

本剤[注1)]1000mg単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティーは0.002%未満であった[8)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象として本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg[注2)]まで適宜増減して最長3年間投与した国内骨生検試験において、投与開始前及び投与開始3年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン濃度は投与開始前の57.3±33.5ng/gに対して、投与3年後には4100.6±2297.2ng/gと、血漿中ランタン濃度の0.60±0.41ng/mL（投与開始前：検出感度以下）よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた[9)]。

また、血液透析患者1359例（本剤682例、標準療法群677例）を対象として本剤[注1)]を1日3000mg[注2)]まで最長2年間投与した海外長期投与試験においても、測定が可能であった28例における骨中ランタン濃度は投与開始前80.9±59.8ng/g、投与開始2年後1855.3±1338.3ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度（投与開始前：0.0±0.07ng/mL、投与開始2年後：0.5±0.65ng/mL）よりも高かった[10)]。

16.3.2 *In vitro*試験において、ランタンのヒト血漿タンパク結合率は高かった（99.7%）[11)]。

16.4 代謝

本剤は体内で代謝を受けない。*In vitro*代謝試験において、ランタンは1A2、2C9/10、2C19、2D6及び3A4/5の各CYP分子種に対して阻害作用を示さなかった[12)]。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤[注1)]250及び1000mgを単回投与した際の尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった。また、120時間目までの糞中回収率はそれぞれ59.5%、66.9%であった[4)]。

投与量	糞中回収率※（%）
250mg	59.5
1000mg	66.9

※：算術平均値

16.5.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤[注1)]1000mgを1日3回[注2)]10日間反復投与した際の最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59.8%が糞中から回収された[5)]。

注1）チュアブル錠

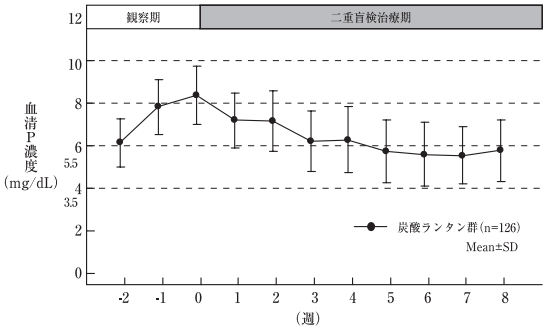
注2）本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例（本剤[注1)]126例、沈降炭酸カルシウム133例）を対象とした比較試験において、本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度（Mean±SD）は、投与開始時8.35±1.38mg/dLから投与終了時5.78±1.44mg/dLと低下が認められた。また、血清カルシウム濃度（Mean±SD）は、投与開始時9.02±0.69mg/dL、投与終了時9.22±0.61mg/dLと変化は認められず、本剤[注1)]の臨床的有用性が確認された。



副作用（臨床検査値異常を含む）は126例中29例（23.0%）に認められた。主な副作用は、嘔吐14例（11.1%）、悪心12例（9.5%）、胃不快感4例（3.2%）、上腹部痛3例（2.4%）、便秘2例（1.6%）等であった[13)]。

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象として本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度（Mean±SD）が投与開始時7.16±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLと低下した。

副作用（臨床検査値異常を含む）は45例中7例（15.6%）に認められた。主な副作用は、嘔吐2例（4.4%）、腹痛2例（4.4%）、下痢2例（4.4%）等であった[14)]。

17.1.3 国内長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者145例を対象として本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg[注2)]まで適宜増減して最長3年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。

副作用（臨床検査値異常を含む）は145例中83例（57.2%）に認められた。主な副作用は、嘔吐45例（31.0%）、悪心43例（29.7%）、胃不快感18例（12.4%）、下痢12例（8.3%）、上腹部痛12例（8.3%）等であった[6)]。

17.1.4 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者141例（本剤[注1)]86例、プラセボ55例）を対象とした比較試験において、本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度（Mean±SD）は、本剤[注1)]投与群において、投与開始時6.17±1.30mg/dLから投与終了時5.14±1.43mg/dLと低下が認められた。一方、プラセボ投与群では、投与開始時は6.15±1.04mg/dL、投与終了時は6.10±1.05mg/dLであった。

投与開始時から終了時（8週時）の血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差［95%信頼区間］は-0.97mg/dL[-1.37mg/dL、-0.58mg/dL]であり、本剤[注1)]のプラセボに対する優越性が示された（P<0.0001、共分散分析モデル）。

副作用（臨床検査値異常を含む）は87例中20例（23.0%）に認められた。主な副作用は、便秘9例（10.3%）、悪心9例（10.3%）、嘔吐5例（5.7%）、下痢2例（2.3%）等であった[15)]。

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者123例を対象とした長期投与試験において、本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、最高1日2250mgまで投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。なお、本剤[注1)]の投与期間（平均値±標準偏差）は173.6±121.6日であった。

副作用（臨床検査値異常を含む）は123例中29例（23.6%）に認められた。主な副作用は、便秘10例（8.1%）、悪心7例（5.7%）、嘔吐6例（4.9%）、消化不良3例（2.4%）、腹部不快感2例（1.6%）等であった[7)]。

注1）チュアブル錠

注2）本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる[16]。

18.2 リン結合作用

*In vitro*試験において、炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果、リン除去率はpH3で97.5%、pH5で97.1%及びpH7で66.6%であった[17]。

18.3 血清リン濃度低下作用

5/6腎摘出ラットに炭酸ランタンを6週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した[18]。

18.4 生物学的同等性試験

OD錠500mgとチュアブル錠500mgを、クロスオーバー法により日本人健康成人男子に1日3回4日間食直後に経口投与し(4日目のみ朝食直後に単回投与)、生物学的同等性を検討した。

その結果、投与開始前値及び投与1日目から3日目(3日間)の平均24時間尿中リン排泄量より、OD錠500mgはチュアブル錠500mgと生物学的に同等であることが示された[19]。

	OD錠 500mg	チュアブル錠 500mg
投与開始前値※	22.08±2.91	21.65±3.27
投与1日目から3日目の平均値	17.40±2.83	17.72±3.05

n=19、算術平均値±算術標準偏差(単位：mmol)

※：投与-2日目及び-1日目の平均24時間尿中リン排泄量

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：炭酸ランタン水和物
(Lanthanum Carbonate Hydrate)

化学名：Lanthanum carbonate hydrate

分子式：$La_2(CO_3)_3 \cdot xH_2O$(x=主として4)

分子量：529.90(4水和物)

性　状：本品は白色～ほとんど白色の粉末である。
本品は水又は有機溶媒にはほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性があるので、アルミニウム袋開封後は湿気を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

22. 包装

〈ホスレノールOD錠250mg〉
100錠[10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]
500錠[10錠(PTP)×50、乾燥剤入り]
〈ホスレノールOD錠500mg〉
100錠[10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]
500錠[10錠(PTP)×50、乾燥剤入り]

23. 主要文献

1) 社内資料: 妊娠ラットにおける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(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
2) 社内資料: 妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
3) Wappelhorst O, et al.: Nutrition. 2002; 18: 316-322
4) 社内資料: 単回経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.4)
5) 社内資料: 反復経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.5)
6) 社内資料: 長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認)
7) 社内資料: 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2013年8月20日承認)
8) Pennick M, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 738-746
9) 社内資料: 骨生検試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認)
10) 社内資料: 海外長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.23)
11) 社内資料: 血漿タンパク結合(*in vitro*)(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.4.4)
12) 社内資料: チトクロームP450(CYP)分子種(*in vitro*)(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.4.5)
13) 社内資料: 二重盲検比較試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.19)
14) 社内資料: 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.20)
15) 社内資料: 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検試験(ホスレノールチュアブル錠2013年8月20日承認)
16) Harrison TS, et al.: Drugs. 2004; 64: 985-996
17) 社内資料: リン結合作用(*in vitro*)(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2)
18) 社内資料: 血清リン濃度低下作用(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2)
19) 社内資料: 生物学的同等性(2017年2月6日承認)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

最新の添付文書を参照すること。

2020年 1 月改訂(第 1 版)

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

高リン血症治療剤
炭酸ランタン水和物顆粒剤
処方箋医薬品注)

ホスレノール®顆粒分包250mg
ホスレノール®顆粒分包500mg

Fosrenol granules 250mg/500mg

	承認番号	販売開始
顆粒分包250mg	22400AMX00068000	2012年 5 月
顆粒分包500mg	22400AMX00128000	2012年 5 月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D7

2. 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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ホスレノール顆粒分包250mg	ホスレノール顆粒分包500mg
有効成分	1包中ランタン250mg含有(炭酸ランタン水和物として477mg)	1包中ランタン500mg含有(炭酸ランタン水和物として954mg)
添加剤	デキストレイト、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ホスレノール顆粒分包250mg	ホスレノール顆粒分包500mg
剤形	顆粒剤	
色調	白色～微帯黄白色	

4. 効能又は効果
慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人にはランタンとして1日750mg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2,250mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
7.3 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。

8. 重要な基本的注意
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。
9.1.2 腸管憩室のある患者
腸管穿孔を起こした例が報告されている。
9.1.3 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。
9.1.4 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。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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は臨床試験では除外されている。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。本剤は主に胆汁中に排泄される。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠ラットに高用量のランタンを妊娠6日から分娩後20日まで投与した試験において、児の体重低値及び一部の指標で発達の遅れが認められたとの報告がある[1)]。また、妊娠ウサギに高用量のランタンを投与した試験において、母動物の摂餌量及び体重の減少、着床前後の死亡率の増加、並びに胎児の体重低値がみられたとの報告がある[2)]。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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[3)]。
9.7 小児等
投与しないことが望ましい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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、シプロフロキサシン塩酸塩水和物等	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。	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔、イレウス(いずれも頻度不明)

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、超音波等を実施すること。

11.1.2 消化管出血、消化管潰瘍(いずれも頻度不明)

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。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等を実施すること。

11.2 その他の副作用

	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上昇、ALT上昇	
血液		貧血	好酸球増多	
内分泌		副甲状腺機能亢進症		
その他		Al-P上昇	胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症	低カルシウム血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与中の注意

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤[注1)]250及び1000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態パラメータを表に示した[4)]。

投与量	Cmax (ng/mL)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng・h/mL)
250mg	0.156	4.00	7.8	1.56
1000mg	0.192	5.25	19.2	3.69

幾何平均値　※：中央値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤[注1)]1000mgを1日3回10日間反復投与したときの定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、Cmax及び$AUC_{(0\text{-}8)}$はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった[5)]。

16.1.3 透析患者

日本人透析患者に本剤[注1)]を最大4500mg[注2)]/日投与した国内長期投与試験における投与開始後28、52及び156週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0.406ng/mL、0.463ng/mL及び0.558ng/mLであった[6)]。

16.1.4 保存期慢性腎臓病患者

日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤[注1)]を最大2250mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後32及び60週目の平均血漿中ランタン濃度(幾何平均値)はそれぞれ0.564ng/mL及び0.797ng/mLであった[7)]。

16.2 吸収

本剤[注1)]1000mg単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティーは0.002%未満であった[8)](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象として本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg[注2)]まで適宜増減して最長3年間投与した国内骨生検試験において、投与開始前及び投与開始3年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン濃度は投与開始前の57.3±33.5ng/gに対して、投与3年後には4100.6±2297.2ng/gと、血漿中ランタン濃度の0.60±0.41ng/mL(投与開始前：検出感度以下)よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた[9)]。また、血液透析患者1359例(本剤682例、標準療法群677例)を対象として本剤[注1)]を1日3000mg[注2)]まで最長2年間投与した海外長期投与試験においても、測定が可能であった28例における骨中ランタン濃度は投与開始前80.9±59.8ng/g、投与開始2年後1855.3±1338.3ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度(投与開始前：0.0±0.07ng/mL、投与開始2年後：0.5±0.65ng/mL)よりも高かった[10)]。

16.3.2 *In vitro*試験において、ランタンのヒト血漿タンパク結合率は高かった(99.7%)[11]。

16.4 代謝

本剤は体内で代謝を受けない。*In vitro*代謝試験において、ランタンは1A2、2C9/10、2C19、2D6及び3A4/5の各CYP分子種に対して阻害作用を示さなかった[12]。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤[注1)]250及び1000mgを単回投与した際の尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった。また、120時間目までの糞中回収率はそれぞれ59.5%、66.9%であった[4]。

投与量	糞中回収率※ (%)
250mg	59.5
1000mg	66.9

※：算術平均値

16.5.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤[注1)]1000mgを1日3回[注2)]10日間反復投与した際の最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59.8%が糞中から回収された[5]。

注1)チュアブル錠

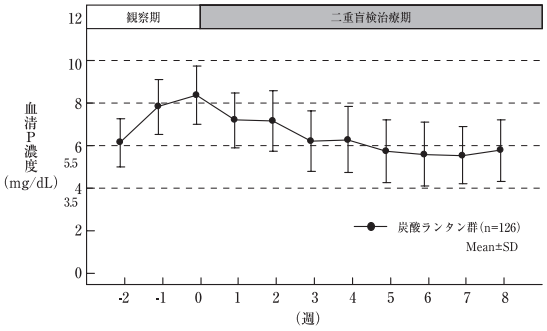
注2)本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例(本剤[注1)]126例、沈降炭酸カルシウム133例)を対象とした比較試験において、本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、投与開始時8.35±1.38mg/dLから投与終了時5.78±1.44mg/dLと低下が認められた。また、血清カルシウム濃度(Mean±SD)は、投与開始時9.02±0.69mg/dL、投与終了時9.22±0.61mg/dLと変化は認められず、本剤[注1)]の臨床的有用性が確認された。



副作用(臨床検査値異常を含む)は126例中29例(23.0%)に認められた。主な副作用は、嘔吐14例(11.1%)、悪心12例(9.5%)、胃不快感4例(3.2%)、上腹部痛3例(2.4%)、便秘2例(1.6%)等であった[13]。

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象として本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度(Mean±SD)が投与開始時7.16±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLと低下した。

副作用(臨床検査値異常を含む)は45例中7例(15.6%)に認められた。主な副作用は、嘔吐2例(4.4%)、腹痛2例(4.4%)、下痢2例(4.4%)等であった[14]。

17.1.3 国内長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者145例を対象として本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg[注2)]まで適宜増減して最長3年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。

副作用(臨床検査値異常を含む)は145例中83例(57.2%)に認められた。主な副作用は、嘔吐45例(31.0%)、悪心43例(29.7%)、胃不快感18例(12.4%)、下痢12例(8.3%)、上腹部痛12例(8.3%)等であった[6]。

17.1.4 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者141例(本剤[注1)]86例、プラセボ55例)を対象とした比較試験において、本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、本剤[注1)]投与群において、投与開始時6.17±1.30mg/dLから投与終了時5.14±1.43mg/dLと低下が認められた。一方、プラセボ投与群では、投与開始時は6.15±1.04mg/dL、投与終了時は6.10±1.05mg/dLであった。

投与開始時から終了時(8週時)の血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差[95%信頼区間]は-0.97mg/dL[-1.37mg/dL、-0.58mg/dL]であり、本剤[注1)]のプラセボに対する優越性が示された(P<0.0001、共分散分析モデル)。

副作用(臨床検査値異常を含む)は87例中20例(23.0%)に認められた。主な副作用は、便秘9例(10.3%)、悪心9例(10.3%)、嘔吐5例(5.7%)、下痢2例(2.3%)等であった[15]。

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者123例を対象とした長期投与試験において、本剤[注1)]を1日750mgから投与を開始し、最高1日2250mgまで投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。なお、本剤[注1)]の投与期間(平均値±標準偏差)は173.6±121.6日であった。

副作用(臨床検査値異常を含む)は123例中29例(23.6%)に認められた。主な副作用は、便秘10例(8.1%)、悪心7例(5.7%)、嘔吐6例(4.9%)、消化不良3例(2.4%)、腹部不快感2例(1.6%)等であった[7]。

注1)チュアブル錠

注2)本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる[16]。

18.2 リン結合作用

*In vitro*試験において、炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果、リン除去率はpH3で97.5%、pH5で97.1%及びpH7で66.6%であった[17]。

18.3 血清リン濃度低下作用

5/6腎摘出ラットに炭酸ランタンを6週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した[18]。

18.4 生物学的同等性試験

顆粒剤500mgとチュアブル錠500mgを、クロスオーバー法により日本人健康成人男子に1日3回4日間食直後に経口投与し(4日目のみ朝食直後に単回投与)、生物学的同等性を検討した。

その結果、投与開始前値及び投与1日目から3日目(3日間)の平均24時間尿中リン排泄量より、顆粒剤500mgはチュアブル錠500mgと生物学的に同等であることが示された[19]。

	顆粒剤 500mg	チュアブル錠 500mg
投与開始前値※	22.67±3.25	22.41±3.18
投与1日目から3日目の平均値	18.17±3.43	17.88±3.29

n=59、算術平均値±算術標準偏差(単位:mmol)
※:投与-2日目及び-1日目の平均24時間尿中リン排泄量

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:炭酸ランタン水和物
(Lanthanum Carbonate Hydrate)
化学名:Lanthanum carbonate hydrate
分子式:$La_2(CO_3)_3 \cdot xH_2O$(x=主として4)
分子量:529.90(4水和物)
性　状:本品は白色～ほとんど白色の粉末である。
本品は水又は有機溶媒にはほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

湿気により、製品の品質が影響を受けるので、アルミニウム袋の状態で保存すること。

22. 包装

〈ホスレノール顆粒分包250mg〉
120包[3包(アルミニウム袋)×40]
600包[3包(アルミニウム袋)×200]
〈ホスレノール顆粒分包500mg〉
120包[3包(アルミニウム袋)×40]
600包[3包(アルミニウム袋)×200]

23. 主要文献

1) 社内資料: 妊娠ラットにおける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(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
2) 社内資料: 妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
3) Wappelhorst O, et al.: Nutrition. 2002; 18: 316-322
4) 社内資料: 単回経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.4)
5) 社内資料: 反復経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.5)
6) 社内資料: 長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認)
7) 社内資料: 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2013年8月20日承認)
8) Pennick M, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 738-746
9) 社内資料: 骨生検試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認)
10) 社内資料: 海外長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.23)
11) 社内資料: 血漿タンパク結合(*in vitro*)(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.4.4)
12) 社内資料: チトクロームP450(CYP)分子種(*in vitro*)(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.4.5)
13) 社内資料: 二重盲検比較試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.19)
14) 社内資料: 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.20)
15) 社内資料: 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検試験(ホスレノールチュアブル錠2013年8月20日承認)
16) Harrison TS, et al.: Drugs. 2004; 64: 985-996
17) 社内資料: リン結合作用(*in vitro*)(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2)
18) 社内資料: 血清リン濃度低下作用(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2)
19) 社内資料: 生物学的同等性(2012年1月25日承認)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

2020年11月改訂(第1版)

最新の添付文書を参照すること。

JK

日本標準商品分類番号
87219

貯法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注)

高リン血症治療剤(リン結合性ポリマー)

セベラマー塩酸塩錠

フォスブロック®錠 250mg

PHOSBLOCK® Tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21500AMZ00029
販売開始	2003年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 腸閉塞の患者[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

下記患者における高リン血症の改善

透析中の慢性腎不全患者

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないため、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1～2gを1日3回食直前に経口投与する。

なお、年齢、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日9gとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 沈降炭酸カルシウムを使用していない場合

血清リン濃度が8.0mg/dL未満の場合は1回1gから、8.0mg/dL以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。

7.2 沈降炭酸カルシウムから切り替える場合

沈降炭酸カルシウムの投与量が1日3g未満の場合は1回1gから、1日3g以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。

7.3 投与量の増減方法

投与量は血清リン濃度が6.0mg/dL未満となるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。

血清リン濃度	投与量増減方法
6.0mg/dL以上	1回0.25～0.5g(1～2錠)増量する
4.0～6.0mg/dL	投与量を維持する
4.0mg/dL未満	1回0.25～0.5g(1～2錠)減量する

8. 重要な基本的注意

8.1 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。[2.2、9.1.1-9.1.6、11.1.1、11.1.5参照]

・投与開始に先立ち、患者の日常の排便状況を確認すること。

・患者には排便状況を確認させるとともに、便秘の悪化、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には、医師等に相談するように指導すること。

8.2 本剤の使用にあたっては、定期的に血清リン及び血清カルシウム濃度を測定すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与を考慮すること。

8.3 本剤の使用にあたっては、定期的に血清クロル濃度及び血清重炭酸濃度を測定すること。過塩素血症性アシドーシスの発現あるいは発現のおそれがある場合にはその補正を考慮すること。

8.4 脂溶性ビタミン(A、D、E、K)あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるので、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。[9.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者

本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。[2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 腸管憩室のある患者

腸管穿孔を起こした例が報告されている。[8.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.1.3 腹部手術歴のある患者

腸閉塞を起こした例が報告されている。[8.1、11.1.1参照]

9.1.4 痔疾患のある患者

本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある。[8.1参照]

9.1.5 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者

本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化又は再発させるおそれがある。[8.1、11.1.3、11.1.5参照]

9.1.6 重度の消化管運動障害を有する患者

本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.5参照]

9.1.7 出血傾向を有する患者

ビタミンKの吸収阻害により出血傾向を増強するおそれがある。[8.4参照]

9.1.8 胃又は腸切除術の既往歴のある患者

これらの患者は臨床試験では除外されている。

®登録商標

9.1.9 嚥下障害を有する患者
これらの患者は臨床試験では除外されている。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
消化器症状等の副作用に注意すること。高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者との間に差は認められていないが、一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.2 併用注意(併用に注意すること)
本剤は同時に経口投与された場合に、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。抗てんかん剤、不整脈用剤等安全性及び有効性に臨床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
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[1)]。	機序は不明である。
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。	消化管内で左記薬剤と結合し、吸収を抑制すると考えられている。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞(いずれも頻度不明)
腸管穿孔、腸閉塞の病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、速やかに投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を実施し、適切な処置を行うこと。[2.2、8.1、9.1.1-9.1.3参照]
11.1.2 憩室炎、虚血性腸炎(いずれも頻度不明)
憩室炎、虚血性腸炎の病態が進行し腸管穿孔等の重篤な状態に至らぬよう、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]
11.1.3 消化管出血(0.3%)、消化管潰瘍(0.1%)
吐血、下血及び胃、十二指腸、結腸、直腸等の潰瘍があらわれることがある。[9.1.5参照]
11.1.4 肝機能障害(頻度不明)
AST、ALT、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。
11.1.5 便秘・便秘増悪(24.9%)、腹痛(3.2%)、腹部膨満(7.9%)
[8.1、9.1.5、9.1.6参照]
11.2 その他の副作用

	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
消化器	悪心、腹部不快感、下痢・軟便、消化不良、嘔吐	食欲不振、胃炎・胃炎増悪	痔核、おくび、嚥下障害	
肝臓		肝機能異常(ALT、LDH、総胆汁酸の上昇)		
	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝	血中カルシウム減少	Al-Pの上昇	血中重炭酸塩減少、血液pH低下、ビタミンK上昇、ビタミンK減少、血中亜鉛減少、血中銅減少、ビタミンA上昇、低比重リポ蛋白減少、トリグリセリド上昇、PO_2上昇、鉄代謝障害	水分過負荷
血液			貧血	
皮膚			そう痒症、発疹	
内分泌			上皮小体ホルモン上昇	
骨格・筋			関節痛	

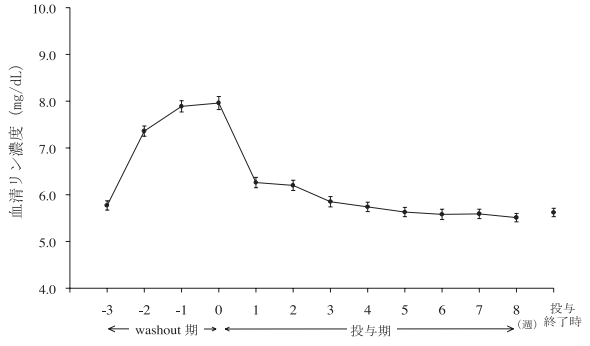
注)発現頻度は、使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験を含む。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
14.1.2 口中に長く留めていると膨潤するため、咀嚼せず速やかに嚥下させること。なお、粉砕しての服用は避けること。

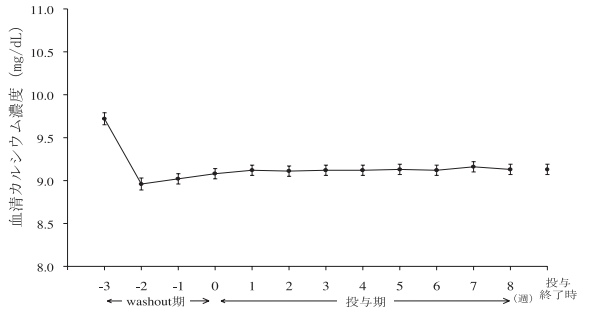
15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
ラットの24カ月間混餌投与がん原性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発現頻度が3.0g/kg/日群の雄で増加した。尿性状の変化及び尿中での結晶形成により本動物種に特異的に生じた腫瘍で、マウスの24カ月間混餌投与がん原性試験では、本剤による腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。

16. 薬物動態
16.2 吸収
高齢者を含む外国人健康成人男女16例に^{14}C-セベラマー塩酸塩2375mgを単回経口投与したとき、血液中に放射能は検出されず、投与7日後までに投与放射能の99%以上が糞中に検出された。これらのことからセベラマー塩酸塩は、消化管から吸収されないものと推察された[2)]。
16.7 薬物相互作用
16.7.1 その他の薬剤
外国人健康成人を対象として、セベラマー塩酸塩を併用した時のメトプロロール、エナラプリル、ワルファリン、ジゴキシン及び鉄剤の体内動態への影響を検討した。その結果、これら薬剤の吸収に対してセベラマー塩酸塩の影響は認められなかった[3-5)]。

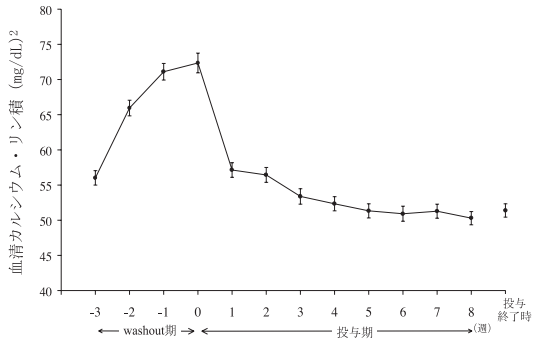
17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第Ⅲ相試験
高リン血症を合併する血液透析患者230例(本剤投与群115例、沈降炭酸カルシウム投与群115例)を対象として本剤を1日3.0gあるいは6.0gから投与開始後、適宜増減した。その結果、本剤投与群の血清リン濃度(Mean±S.E.)は、投与開始時7.96±0.14mg/dL、投与終了時5.62±0.09mg/dLと低下が認められ、投与開始後8週の目標血清リン濃度(4.0~6.0mg/dL)への累積達成率は92.4%(Kaplan-Meier推定量)であった。血清カルシウム濃度(Mean±S.E.)は、投与開始時9.08±0.06mg/dL、投与終了時9.13±0.06mg/dLと変化は認められなかった。また、血清カルシウム・リン積は、投与開始時72.35±1.40(mg/dL)^2、投与終了時51.39±0.95(mg/dL)^{2}と低下が認められ、本剤の臨床的有用性が確認された[6)]。
副作用発現頻度は、本剤投与群で60.9%(70/115例)であった。主な副作用は、便秘・便秘増悪34.8%(40/115例)、腹部膨満14.8%(17/115例)、上腹部痛13.9%(16/115例)、消化不良9.6%(11/115例)及び嘔気7.0%(8/115例)であった。



血清リン濃度の推移



血清カルシウム濃度の推移



血清カルシウム・リン積の推移

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を合併する腹膜透析患者35例を対象として本剤を1日3.0gあるいは6.0gから投与開始後、適宜増減した。その結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度は目標値まで低下し、投与開始後8週の累積目標達成率は72.7%（Kaplan-Meier推定量）であった[7]。

副作用発現頻度は、45.7%（16/35例）であった。主な副作用は、便秘・便秘増悪22.9%（8/35例）、腹部膨満8.6%（3/35例）及び消化不良5.7%（2/35例）であった。

17.1.3 国内長期投与試験

高リン血症を合併する血液透析患者157例を対象として本剤を1日3.0～6.0gから投与開始後、適宜増減を行い48週間投与した。その結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度は目標値まで低下し維持された。投与開始後48週の累積目標達成率は94.4%（Kaplan-Meier推定量）であった[8]。

副作用発現頻度は、72.0%（113/157例）であった。主な副作用は、便秘・便秘増悪45.9%（72/157例）、上腹部痛17.2%（27/157例）、腹部膨満15.9%（25/157例）、嘔気9.6%（15/157例）及び消化不良5.7%（9/157例）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 作用・効果

18.2.1 血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の改善効果

正常ラット、ハムスターにおいて、セベラマー塩酸塩の混餌投与により血清リン濃度の低下が認められた。また、部分腎摘ラット、アドリアマイシン惹起及びアデニン誘発腎不全ラットにおいて、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の上昇が抑制された。さらに、片腎摘出Thy1腎不全ラットにおいて、高値を示した血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の低下が認められた[9-15]。

18.2.2 異所性石灰化の進展抑制効果

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、胸部大動脈の石灰化が病態対照群では10例中、高度が7例、中等度が1例、軽微が1例に認められたが、2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、10例中1例に高度の石灰化はみられたものの、9例に病変は認められず、本剤の異所性石灰化進展抑制効果が示された[14]。

18.2.3 血清PTH濃度の改善効果

部分腎摘ラットにおいて、血清PTH濃度は高値（平均789.4pg/mL）を示したが、1及び3%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、それぞれ平均192.1及び68.7pg/mLと偽手術群値（平均43.6pg/mL）付近まで低下した。また、同様の血清PTH上昇抑制あるいは低下作用が、アドリアマイシン惹起、アデニン誘発及び片腎摘出Thy1腎不全ラットで認められた[10,12-15]。

18.2.4 腎性骨異栄養症の進展抑制効果

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、類骨量、線維量及び多孔率は高値を示し、血清PTHの上昇に伴う高代謝回転型骨障害を呈したが、1及び2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、これらすべてのパラメータが有意に抑制された[14]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

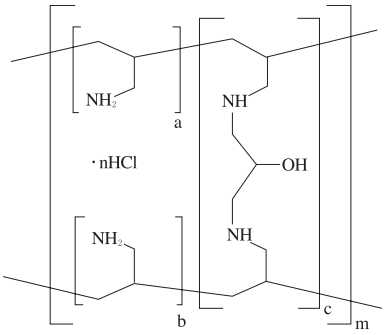
セベラマー塩酸塩（Sevelamer Hydrochloride）

本質

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

［日本名］プロプ-2-エン-1-アミンと1-クロロ-2,3-エポキシプロパンの重合物の塩酸塩

化学構造式



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

性状

白色～微黄白色の粉末である。

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

極めて吸湿性である。

20．取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

22．包装

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

23．主要文献

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

最新の添付文書を参照すること。

2020年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87219

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	21500AMZ00032
販売開始	2003年6月

高リン血症治療剤（リン結合性ポリマー）
セベラマー塩酸塩錠
処方箋医薬品注）

レナジェル®錠250mg
RENAGEL® Tablets

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 腸閉塞の患者［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名		レナジェル錠250mg
剤形		フィルムコーティング錠
色調		白色～微黄白色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径		9mm
厚さ		6.2mm
質量		約302mg
識別コード		レナジェル250

4. 効能又は効果
下記患者における高リン血症の改善
透析中の慢性腎不全患者

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないため、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人には、セベラマー塩酸塩として1回1～2gを1日3回食直前に経口投与する。
なお、年齢、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日9gとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 沈降炭酸カルシウムを使用していない場合
血清リン濃度が8.0mg/dL未満の場合は1回1gから、8.0mg/dL以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。
7.2 沈降炭酸カルシウムから切り替える場合
沈降炭酸カルシウムの投与量が1日3g未満の場合は1回1gから、1日3g以上の場合は1回2gから投与を開始し、その後血清リン濃度の程度により適宜増減する。
7.3 投与量の増減方法
投与量は血清リン濃度が6.0mg/dL未満となるよう、以下の基準を目安に適宜増減する。

血清リン濃度	投与量増減方法
6.0mg/dL以上	1回0.25～0.5g（1～2錠）増量する
4.0～6.0mg/dL	投与量を維持する
4.0mg/dL未満	1回0.25～0.5g（1～2錠）減量する

8. 重要な基本的注意
8.1 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。
・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。［2.2、9.1.1-9.1.6、11.1.1、11.1.5参照］
・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。［2.2、9.1.1-9.1.6、11.1.1、11.1.5参照］
8.2 本剤の使用にあたっては、定期的に血清リン及び血清カルシウム濃度を測定すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与を考慮すること。
8.3 本剤の使用にあたっては、定期的に血清クロル濃度及び血清重炭酸濃度を測定すること。過塩素血症性アシドーシスの発現あるいは発現のおそれがある場合にはその補正を考慮すること。
8.4 脂溶性ビタミン（A、D、E、K）あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるので、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。［9.1.7参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 腸管狭窄のある患者又は便秘のある患者
本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。［2.2、8.1、11.1.1参照］
9.1.2 腸管憩室のある患者
腸管穿孔を起こした例が報告されている。［8.1、11.1.1、11.1.2参照］
9.1.3 腹部手術歴のある患者
腸閉塞を起こした例が報告されている。［8.1、11.1.1参照］
9.1.4 痔疾患のある患者
本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある。［8.1参照］
9.1.5 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者
本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化又は再発させるおそれがある。［8.1、11.1.3、11.1.5参照］
9.1.6 重度の消化管運動障害を有する患者
本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化させるおそれがある。［8.1、11.1.5参照］
9.1.7 出血傾向を有する患者
ビタミンKの吸収阻害により出血傾向を増強するおそれがある。［8.4参照］
9.1.8 胃又は腸切除術の既往を有する患者
これらの患者は臨床試験では除外されている。
9.1.9 嚥下障害を有する患者
これらの患者は臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

消化器症状等の副作用に注意すること。高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者との間に差は認められていないが、一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

本剤は同時に経口投与された場合に、併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。抗てんかん剤、不整脈用剤等安全性及び有効性に臨床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
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。	機序は不明である。
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。	消化管内で左記薬剤と結合し、吸収を抑制すると考えられている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔(0.1%)、**腸閉塞**(0.2%)

腸管穿孔、腸閉塞の病態を疑わせる高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、速やかに投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を実施し、適切な処置を行うこと。[2.2、8.1、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 憩室炎、虚血性腸炎(いずれも頻度不明)

憩室炎、虚血性腸炎の病態が進行し腸管穿孔等の重篤な状態に至らぬよう、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.1.3 消化管出血(0.4%)、**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。[9.1.5参照]

11.1.4 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、γ-GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 便秘・便秘増悪(25.0%)、**腹痛**(3.4%)、**腹部膨満**(9.6%)

[8.1、9.1.5、9.1.6参照]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
消化器	悪心、腹部不快感、下痢・軟便、消化不良、嘔吐	食欲不振	胃炎・胃炎増悪、おくび、嚥下障害、痔核	
肝臓		肝機能異常(ALT、LDH、総胆汁酸の上昇)		
代謝		Al-Pの上昇	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	低カルシウム血症、水分過負荷
血液		貧血		
皮膚			そう痒症、発疹	
内分泌			上皮小体ホルモン上昇	
骨格･筋			関節痛	

注)発現頻度は製造販売後調査等を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの24カ月間混餌投与がん原性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発現頻度が3.0g/kg/日群の雄で増加した。尿性状の変化及び尿中での結晶形成により本動物種に特異的に生じた腫瘍で、マウスの24カ月間混餌投与がん原性試験では、本剤による腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。

16. 薬物動態

16.2 吸収

高齢者を含む健康成人男女16名に^{14}C-セベラマー塩酸塩を単回経口投与した結果、血液中に放射能は検出されず、投与7日後までに投与放射能の99%以上が糞中に検出された。これらのことからセベラマー塩酸塩は、消化管から吸収されないものと推察された[1](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

健康成人を対象として、セベラマー塩酸塩を併用した時のメトプロロール、エナラプリル、ワルファリン、ジゴキシン及び鉄剤の体内動態への影響を検討した。その結果、これら薬剤の吸収に対してセベラマー塩酸塩の影響は認められなかった[2)-4)](外国人データ)。

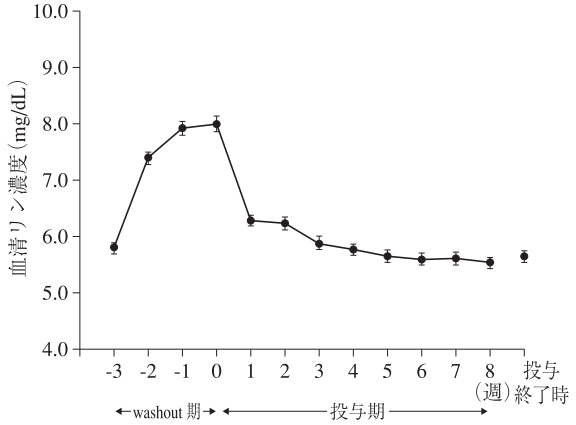
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

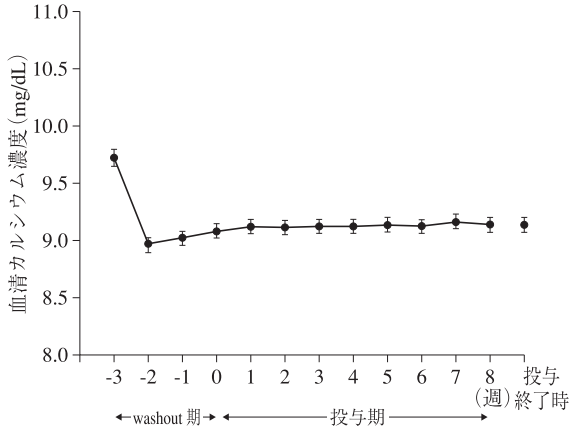
17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を合併する血液透析患者230例(本剤115例、沈降炭酸カルシウム115例)を対象として本剤を1日3.0gあるいは6.0gから投与開始後、適宜増減した。その結果、本剤の血清リン濃度(Mean±S.E.)は、投与開始時7.96±0.14mg/dL、投与終了時5.62±0.09mg/dLと低下が認められ、投与開始後8週の目標血清リン濃度(4.0～6.0mg/dL)への累積達成率は92.4%(Kaplan-Meier推定量)であった。血清カルシウム濃度(Mean±S.E.)は、投与開始時9.08±0.06mg/dL、投与終了時9.13±0.06mg/dLと変化は認められなかった。また、血清カルシウム・リン積は、投与開始時72.35±1.40(mg/dL)^2、投与終了時51.39±0.95(mg/dL)^{2}と低下が認められ、本剤の臨床的有用性が確認された[5)]。

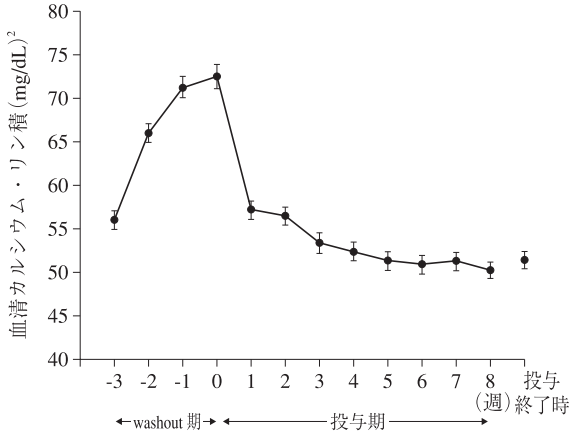
本剤投与群において副作用は70/115例(60.9%)に認められた。主な副作用は、便秘増悪27例(23.5%)、腹部膨満17例(14.8%)、上腹部痛16例(13.9%)、便秘13例(11.3%)等であった。



血清リン濃度の推移



血清カルシウム濃度の推移



血清カルシウム・リン積の推移

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を合併する腹膜透析患者35例を対象として本剤を1日3.0gあるいは6.0gから投与開始後、適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度は目標値まで低下し、投与開始後8週の累積目標達成率は72.7%(Kaplan-Meier推定量)であった[6]。

副作用は16/35例(45.7%)に認められた。主な副作用は、便秘増悪6例(17.1%)、腹部膨満3例(8.6%)、消化不良2例(5.7%)、便秘2例(5.7%)等であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

高リン血症を合併する血液透析患者157例を対象として本剤を1日3.0～6.0gから投与開始後、適宜増減を行い48週間投与した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度は目標値まで低下し維持された。投与開始後48週の累積目標達成率は94.4%(Kaplan-Meier推定量)であった[7]。

副作用は113/157例(72.0%)に認められた。主な副作用は、便秘増悪41例(26.1%)、便秘31例(19.7%)、上腹部痛27例(17.2%)、腹部膨満25例(15.9%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セベラマー塩酸塩はポリカチオンポリマーであり、消化管内でリンと結合して糞中リン排泄を促進することにより、消化管からのリン吸収を抑制し血中リン濃度を低下させる[8),9)]。

18.2 血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の改善効果

正常ラット、ハムスターにおいて、セベラマー塩酸塩の混餌投与により血清リン濃度の低下が認められた。また、部分腎摘ラット、アドリアマイシン惹起及びアデニン誘発腎不全ラットにおいて、血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の上昇が抑制された。さらに、片腎摘出Thy1腎不全ラットにおいて、高値を示した血清リン濃度及び血清カルシウム・リン積の低下が認められた[8)-14)]。

18.3 異所性石灰化の進展抑制効果

アデニン誘発腎不全ラットにおいて、胸部大動脈の石灰化が病態対照群では10例中、高度が7例、中等度が1例、軽微が1例に認められたが、2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、10例中1例に高度の石灰化はみられたものの、9例に病変は認められず、本剤の異所性石灰化進展抑制効果が示された[13)]。

18.4 血清PTH濃度の改善効果

部分腎摘ラットにおいて、血清PTH濃度は高値(平均789.4pg/mL)を示したが、1及び3%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、それぞれ平均192.1及び68.7pg/mLと偽手術群値(平均43.6pg/mL)付近まで低下した。また、同様の血清PTH上昇抑制あるいは低下作用が、アドリアマイシン惹起、アデニン誘発及び片腎摘出Thy1腎不全ラットで認められた[9),11)-14)]。

18.5 腎性骨異栄養症の進展抑制効果

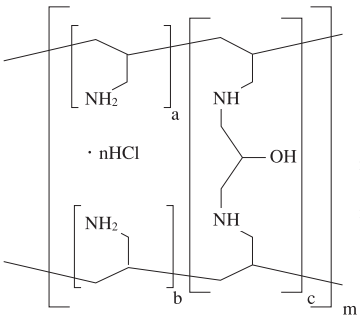
アデニン誘発腎不全ラットにおいて、類骨量、線維量及び多孔率は高値を示し、血清PTHの上昇に伴う高代謝回転型骨障害を呈したが、1及び2%セベラマー塩酸塩の混餌投与により、これらすべてのパラメーターが有意に抑制された[13)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：セベラマー塩酸塩(Sevelamer Hydrochloride)(JAN)

性　状：白色～微黄白色の粉末である。
水、アセトニトリル、2-プロパノール、0.1mol/L塩酸溶液及び0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液にほとんど溶けない。
極めて吸湿性である。

構造式：



a, b ：一級アミンの数
c ：架橋構造の数
n ：塩酸塩の数
m ：最小構成単位の繰り返しの数

本　質：〔英名〕Hydrochloride of prop-2-en-1-amine polymer with 1-chloro-2,3-epoxypropane
〔日本名〕プロプ-2-エン-1-アミンと1-クロロ-2,3-エポキシプロパンの重合物の塩酸塩

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

100錠(PTP10錠×10、乾燥剤入り)
1000錠(PTP10錠×100、乾燥剤入り)

23. 主要文献

1）Plone M, et al. Clin Pharmacokinet. 2002;41(7):517-23.
2）Burke S, et al. J Clin Pharmacol. 2001;41:199-205.
3）Burke S, et al. J Clin Pharmacol. 2001;41:193-8.
4）Pruchnicki MC, et al. J Clin Pharmacol. 2002;42:1171-6.
5）鈴木正司, 他. 腎と透析. 2003;55(2):383-400.
6）平松信, 他. 腎と透析. 2003;55(4):653-63.
7）大森浩之, 他. 腎と透析. 2003;55(3):513-31.
8）永野伸郎, 他. 日本透析医学会雑誌. 2003;36(1):47-54.
9）アデニン誘発腎不全ラットにおける薬理作用(2003年1月31日承認、申請資料概要ホ-2)
10）Nagano N, et al. Nephron. 2001;89(3):321-8.
11）Nagano N, et al. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(Suppl 3):iii81-5.
12）Nagano N, et al. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(9):1870-8.
13）Katsumata K, et al. Kidney Int. 2003;64(2):441-50.
14）草野健一郎, 他. 薬理と治療. 2003;31(3):203-7.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話 ：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュ グループ

®登録商標

VIATRIS

＊＊2022年7月改訂（第2版）
＊2020年5月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

高リン血症治療剤

日本薬局方　沈降炭酸カルシウム錠

カルタン®錠250
カルタン®錠500

Caltan® Tablets

日本薬局方　沈降炭酸カルシウム細粒

カルタン®細粒83%

Caltan® Fine Granules

日本標準商品分類番号
87219

	錠250	錠500	細粒83%
承認番号	21400AMZ00593	21100AMZ00516	21400AMZ00594
販売開始	2002年12月	1999年8月	2002年12月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］

2.2 炭酸カルシウムに対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	カルタン錠250	カルタン錠500	カルタン細粒83%
有効成分	1錠中　日局　沈降炭酸カルシウム　250mg	1錠中　日局　沈降炭酸カルシウム　500mg	1g中　日局　沈降炭酸カルシウム　833mg
添加剤	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム		乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素

3.2 製剤の性状

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
カルタン錠250	M 506			M506	白色 素錠
	直径 8.0mm	厚さ 3.9mm	重量 300mg		
カルタン錠500	M 505			M505	白色 素錠
	直径 10.0mm	厚さ 5.4mm	重量 600mg		
カルタン細粒83%	－			M560（分包シートに表示）	白色の細粒

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6．用法及び用量

通常、成人には、沈降炭酸カルシウムとして1日3.0g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。

7．用法及び用量に関連する注意

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。

8．重要な基本的注意

8.1 血中カルシウム濃度の上昇を来すことがあるので、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。［9.1.4、11.2参照］

8.2 血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがあるので、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。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 高カルシウム血症（血中カルシウム濃度として11mg/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。［8.1、11.2参照］

9.1.5 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。

9.8 高齢者

減量するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10．相互作用

10.2 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 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン オフロキサシン レボフロキサシン等	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	これらの薬剤の吸収・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。
キニジン硫酸塩水和物	これらの薬剤の吸収・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、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。	機序は不明である。
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。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	ロキサデュスタット	ロキサデュスタットと併用した場合、ロキサデュスタットの作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上あけて本剤を服用すること。	ロキサデュスタットを酢酸カルシウムと同時投与したところ、ロキサデュスタットのAUC_{inf}が低下した。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
代謝異常		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11mg/dL以上）注）
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、ASTの上昇	

注）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。［8.1、9.1.4参照］

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相用量検索試験

高リン血症を呈する透析患者（1群30例）を対象に、本剤を炭酸カルシウムとして1日1.5g、3.0g又はプラセボ錠を投与し、血清リン値を指標として二重盲検比較試験を行った結果、有効率は1.5g/日投与群で57.1%（16/28例）、3.0g/日投与群で82.1%（23/28例）を示した[1]。

また、実薬群では副作用は報告されなかった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

保存期及び透析中の慢性腎不全患者116例を対象に、本剤を炭酸カルシウムとして1日1.0g～4.5gを投与した結果、血清リン値改善効果（有効以上）は80.0%（84/105例）を示し、本剤投与中の血清リン値は良好にコントロールされた[2]。

また、副作用として、γ-GTP上昇（2例）、TG上昇、AST上昇、LDH上昇、ALP上昇（各1例）が報告された。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

保存期及び透析中の慢性腎不全患者30例を対象に、本剤を炭酸カルシウムとして1日1.5g～3.0gを6ヵ月間投与した結果、血清リン値改善効果（有効以上）は78.6%（22/28例）を示し、本剤投与中の血清リン値は持続的で安定的にコントロールされた[3]。

また、副作用として、便秘（1例）が報告された。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

炭酸カルシウムは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して難溶性のリン酸カルシウムを形成し、腸管からのリンの吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低減させる。*in vitro*試験において、カルタン錠500 1錠（沈降炭酸カルシウムとして500mg）は、317.8mgのリン酸イオンを結合する[4]。

リン吸収阻害作用はアルミニウムで強く、次いでカルシウム、マグネシウムの順に弱くなるが、アルミニウムは血中に蓄積され重大な副作用をあらわすことから腎不全患者の長期投与には禁忌とされている。

なお、本剤の薬理効果は、胃液の酸度、食事内容（特にマグネシウム等の無機イオン）等により影響を受けることが知られている。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：沈降炭酸カルシウム（Precipitated Calcium Carbonate）

化学名：Calcium Carbonate

分子式：$CaCO_3$

分子量：100.09

性状：白色の微細な結晶性の粉末で、におい及び味はない。

水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。

エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。

22．包装

〈カルタン錠250〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈カルタン錠500〉

100錠［10錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

1000錠［10錠（PTP）×100］

500錠［瓶、バラ］

1000錠［瓶、バラ］

〈カルタン細粒83%〉

600包［0.6g×600］

600包［1.2g×600］

500g［瓶］

23．主要文献

1） 鈴木正司ほか：腎と骨代謝．1996；9（4）：461-477

2） 鈴木正司ほか：薬理と臨床．1997；7（2）：125-139

3） 井上聖士：薬理と臨床．1997；7（2）：111-123

4） 社内資料：薬効薬理資料

**24．文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部

〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル　0120-419-043

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

マイラン製薬株式会社

大阪市中央区本町2丁目6番8号

**26.2 販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

Ⓡ登録商標

VIATRIS

＊＊2022年5月改訂（第2版）
＊2020年5月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

高リン血症治療剤
沈降炭酸カルシウム口腔内崩壊錠

日本標準商品分類番号
87219

カルタン®OD錠250mg
カルタン®OD錠500mg

Caltan® OD Tablets

	250mg	500mg
承認番号	22200AMX00185	22200AMX00184
販売開始	2010年5月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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。］
2.2 炭酸カルシウムに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カルタンOD錠250mg	カルタンOD錠500mg
有効成分	1錠中　日局　沈降炭酸カルシウム 250.0mg	1錠中　日局　沈降炭酸カルシウム 500.0mg
添加剤	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、l-メントール、フマル酸ステアリルナトリウム、香料	

3.2 製剤の性状

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
カルタンOD錠250mg	M 508			M508	白色 素錠
	直径 8.0mm	厚さ 3.9mm	重量 300mg		
カルタンOD錠500mg	M 507			M507	白色 素錠
	直径 10.0mm	厚さ 5.4mm	重量 600mg		

4. 効能又は効果
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

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量
通常、成人には、沈降炭酸カルシウムとして1日3.0g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。

7. 用法及び用量に関連する注意
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。

8. 重要な基本的注意
8.1 血中カルシウム濃度の上昇を来すことがあるので、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。［9.1.4、11.2参照］
8.2 血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがあるので、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
9.1.2 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。
9.1.3 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。
9.1.4 高カルシウム血症（血中カルシウム濃度として11mg/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。［8.1、11.2参照］
9.1.5 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。
9.8 高齢者
減量するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
10.2 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 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン オフロキサシン レボフロキサシン等	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	これらの薬剤の吸収・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。
	キニジン硫酸塩水和物	これらの薬剤の吸収・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、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。	機序は不明である。
	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。
＊	ロキサデュスタット	ロキサデュスタットと併用した場合、ロキサデュスタットの作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上あけて本剤を服用すること。	ロキサデュスタットを酢酸カルシウムと同時投与したところ、ロキサデュスタットのAUC_{inf}が低下した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
代謝異常		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11mg/dL以上）注)
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、ASTの上昇	

注）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。[8.1、9.1.4参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

16. 薬物動態

16.8 その他

〈カルタンOD錠250mg〉

カルタンOD錠250mgは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号）」に基づき、カルタンOD錠500mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相用量検索試験

高リン血症を呈する透析患者（1群30例）を対象に、本剤を炭酸カルシウムとして1日1.5g、3.0g又はプラセボ錠を投与し、血清リン値を指標として二重盲検比較試験を行った結果、有効率は1.5g/日投与群で57.1%（16/28例）、3.0g/日投与群で82.1%（23/28例）を示した[2)]。

また、実薬群では副作用は報告されなかった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

保存期及び透析中の慢性腎不全患者116例を対象に、本剤を炭酸カルシウムとして1日1.0g～4.5gを投与した結果、血清リン値改善効果（有効以上）は80.0%（84/105例）を示し、本剤投与中の血清リン値は良好にコントロールされた[3)]。

また、副作用として、γ-GTP上昇（2例）、TG上昇、AST上昇、LDH上昇、ALP上昇（各1例）が報告された。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

保存期及び透析中の慢性腎不全患者30例を対象に、本剤を炭酸カルシウムとして1日1.5g～3.0gを6ヵ月間投与した結果、血清リン値改善効果（有効以上）は78.6%（22/28例）を示し、本剤投与中の血清リン値は持続的で安定的にコントロールされた[4)]。

また、副作用として、便秘（1例）が報告された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

炭酸カルシウムは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して難溶性のリン酸カルシウムを形成し、腸管からのリンの吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低減させる。*in vitro*試験において、カルタン錠500 1錠（沈降炭酸カルシウムとして500mg）は、317.8mgのリン酸イオンを結合する[5)]。

リン吸収阻害作用はアルミニウムで強く、次いでカルシウム、マグネシウムの順に弱くなるが、アルミニウムは血中に蓄積され重大な副作用をあらわすことから腎不全患者の長期投与には禁忌とされている。

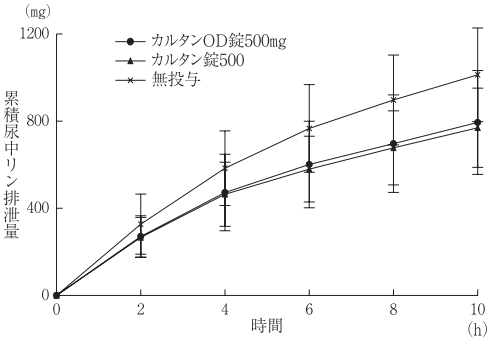
なお、本剤の薬理効果は、胃液の酸度、食事内容（特にマグネシウム等の無機イオン）等により影響を受けることが知られている。

18.2 生物学的同等性試験

〈カルタンOD錠500mg〉

カルタンOD錠500mgとカルタン錠500を、それぞれ6錠（沈降炭酸カルシウムとして3.0g）健康成人男子（水なし19名、水あり20名）にリン負荷（高リン食摂取）後に経口単回投与し、無投与群を含む3群に対し、累積尿中リン排泄量を測定した。得られたパラメータ（Ae）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[6)]。

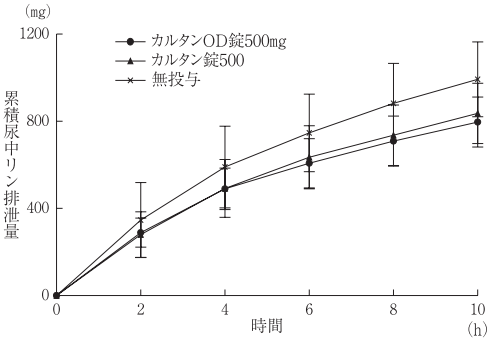
水なし



	Ae0-10h（mg）
カルタンOD錠500mg	793.9±238.3
カルタン錠500	769.5±181.6
無投与	1012.6±215.1

Ae：累積尿中リン排泄量　（mean±sd、n=19）

水あり



	Ae0-10h（mg）
カルタンOD錠500mg	796.1±114.7
カルタン錠500	835.9±138.4
無投与	992.2±171.7

Ae：累積尿中リン排泄量　（mean±sd、n=20）

尿中リン排泄量並びにAe等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：沈降炭酸カルシウム（Precipitated Calcium Carbonate）

化学名：Calcium Carbonate

分子式：$CaCO_3$

分子量：100.09

性状：白色の微細な結晶性の粉末で、におい及び味はない。

水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。

エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。

22. 包装

〈カルタンOD錠250〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈カルタンOD錠500〉

100錠［10錠（PTP）×10］

500錠［10錠（PTP）×50］

1000錠［10錠（PTP）×100］

500錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

1000錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

23．主要文献

1） 社内資料：生物学的同等性試験（カルタンOD錠250mg）
2） 鈴木正司ほか：腎と骨代謝．1996；9（4）：461-477
3） 鈴木正司ほか：薬理と臨床．1997；7（2）：125-139
4） 井上聖士：薬理と臨床．1997；7（2）：111-123
5） 社内資料：薬効薬理資料
6） 社内資料：生物学的同等性試験（カルタンOD錠500mg）

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル　0120-419-043

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

＊＊26.2 販売元

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

Ⓡ登録商標