KHK7791

第１部（モジュール１）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

協和キリン株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 設定根拠 11
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 11
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 12
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠 15

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87219

2023 年 8 月作成（部会時改訂版）

貯　　法：室温保存

有効期間：〈錠 5mg〉24 箇月
〈錠 10mg、錠 20mg〉30 箇月
〈錠 30mg〉24 箇月

	錠 5mg	錠 10mg	錠 20mg	錠 30mg
承認番号				
販売開始				

処方箋医薬品[注)]

高リン血症治療剤
テナパノル塩酸塩錠

フォゼベル®錠 5mg
フォゼベル®錠 10mg
フォゼベル®錠 20mg
フォゼベル®錠 30mg
PHOZEVEL® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

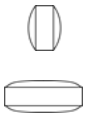
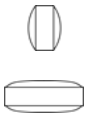
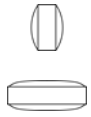
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 2 歳未満の患者［8.1、9.7.1、11.1.1 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.3 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者［8.1、11.1.1 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	フォゼベル錠 5mg	フォゼベル錠 10mg	フォゼベル錠 20mg	フォゼベル錠 30mg
有効成分	1 錠中テナパノル塩酸塩 5.32mg（テナパノルとして 5mg）	1 錠中テナパノル塩酸塩 10.64mg（テナパノルとして 10mg）	1 錠中テナパノル塩酸塩 21.28mg（テナパノルとして 20mg）	1 錠中テナパノル塩酸塩 31.92mg（テナパノルとして 30mg）
添加剤	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル		黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセ	黒酸化鉄、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロー

		ルロース、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル	ス、トリアセチン、ヒプロメロース、没食子酸プロピル

3.2 製剤の性状

販売名	フォゼベル錠5mg	フォゼベル錠10mg	フォゼベル錠20mg	フォゼベル錠30mg
長さ(mm)	5.1（直径）	8.3（長径）4.8（短径）	10.4（長径）6.0（短径）	11.9（長径）6.9（短径）
厚さ(mm)	2.6	3.4	4.3	4.9
重量(mg)	51.5	103	206	309
外形				
				
				
色調剤皮	ごく薄い黄色フィルムコーティング錠	黄色フィルムコーティング錠	黄赤色フィルムコーティング錠	暗黄赤色フィルムコーティング錠
識別コード	KH701（PTPシートに表示）	KH702（PTPシートに表示）	KH703（PTPシートに表示）	KH704（PTPシートに表示）

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、成人にはテナパノルとして1回5mgを開始用量とし、1日2回、朝食及び夕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回30mg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を確認することが望ましい。

7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。

7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。

7.4 血液透析中に排便を催すことが懸念される患者には、透析直前での投与を控え、朝夕以外の食直前に投与してもよい。

8. 重要な基本的注意

8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与の中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1参照]

8.2 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。

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 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の患者

病態を悪化させる可能性がある。

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。本剤の動物実験（ウサギ）において、母動物の体重減少又は排泄物関連の変化に起因すると考えられる二次的な胎児体重の低値が認められている。また、本剤の代謝物の動物実験（ラット）において臨床最大用量での代謝物の曝露量の 3000 倍以上の曝露条件下で胎児の形態異常及び変異が認められている。

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。本剤の乳汁中への移行は不明であり、動物実験（マウス）において出生児の体重低値等が認められている。

9.7 小児等

9.7.1 2 歳未満の小児には投与しないこと。下痢及び重度の脱水があらわれるおそれがある。動物実験（幼若ラット（離乳前））において下痢に関連する死亡が認められている。[2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.7.2 2 歳以上の小児には投与しないことが望ましい。動物実験（幼若ラット（離乳後））では、成熟ラットに比べて、本剤による下痢に対する忍容性が低い可能性が報告されている。なお、20 歳未満の患者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おり、下痢による脱水症状を起こしやすいとされている。[8.1、11.1.1 参照]

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
エナラプリル [16.7.1 参照]	健康成人において、エナラプリル及びその活性代謝物の血中濃度の低下が報告されている。	健康成人において本剤とエナラプリル併用時に、エナラプリル及びその活性代謝物の C_{max} 及び AUC が減少した。本剤が OATP2B1 を阻害することにより、エナラプリルの吸収を低下させ、血中濃度が低下する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（0.5%）

重度の下痢が発現し、脱水に至るおそれがある。[2.1、2.3、8.1、9.7.1、9.8、13.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢（61.3%）	軟便	悪心、排便回数増加、腹部膨満、嘔吐、腹痛
代謝			低リン血症

13. 過量投与

13.1 症状

下痢などの消化器症状があらわれるおそれがある。重度の下痢が発現した場合又は下痢が遷延した場合、脱水に至る可能性がある。［8.1、11.1.1 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与（健康成人）

健康成人に、本剤 168mg 注1) を絶食下単回経口投与したとき（6 例）、並びに本剤 14、28、56 注1) 及び 84mg 注1) を 1 日 2 回反復経口投与したとき（各 12 例）、ほぼすべての時点の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5ng mL）未満であった[1]。

16.1.2 反復投与（血液透析患者）

血液透析施行中の末期腎不全患者（45 例）に、本剤（1 回 42mg 注1) を開始用量として 1 回投与量を 28、14、4.7mg 注1) で 1 段階ずつ漸減可能）を 1 日 2 回反復経口投与したとき、ほぼすべての時点の血漿中テナパノル濃度は定量下限（テナパノル塩酸塩として 0.5ng mL）未満であった[2]（外国人データ）。

高リン血症を伴う血液透析患者に、本剤（1 回 5、10、30mg の固定用量、又は 30mg を開始用量として適宜漸減可能）を 1 日 2 回反復経口投与したとき、主要代謝物 注2) の血漿中濃度（1 週目、4 週目及び 6 週目の平均値）は 3.98～4.02ng mL（5mg、36～42 例）、7.77～8.92ng mL（10mg、31～37 例）、15.4～15.9ng/mL（30mg、29～38 例）及び 17.8～21.1ng mL（30mg 漸減、34～40 例）であった[3]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（18 例）に、本剤 14 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、尿中ナトリウム及びリン排泄量は、空腹時投与と比較して食直前及び食後投与で低い傾向が認められ、糞便中ナトリウム及びリン排泄量は食直前投与で最も高く、本剤の薬力学的作用（消化管でのナトリウム及びリン吸収阻害作用）は食直前投与で最も高かった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

本剤のヒト血漿蛋白結合型分率は 99.9%超であった[5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤の主代謝酵素は CYP3A4（寄与率：56.8%）であり、次いで CYP3A5（寄与率：39.8%）である。その他の CYP 分子種の寄与率はいずれも 3%以下であった[6]（*in vitro*）。健康成人男性（8 例）に、^{14}C-テナパノル塩酸塩 15.2mg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中では、CYP3A により生成される主要代謝物 注2) の割合は 16%であり、未変化体は検出されなかった[7]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男性（8 例）に、^{14}C-テナパノル塩酸塩 15.2mg を単回経口投与したとき、投与後 240 時間までの放射能の尿及び糞便中排泄率は、それぞれ投与量の 8.99%及び 79.3%であった。投与後 144 時間までの尿中には未変化体は検出されず、主要代謝物 注2) は 1.49%認められた。投与後 144 時間までの未変化体の糞便中排泄率は投与量の 65.3%であり、血漿中で認められた主要代謝物は糞便中で検出されなかった[7]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常成人（10 例）及び中等度肝機能障害患者（10 例）に、本剤 100mg 注1) を単回経口投与した。血漿中テナパノルは、肝機能正常成人及び中等度肝機能障害患者において、それぞれ 3/10 例（濃度：0.523～1.09ng/mL）及び 6/10 例（濃度：0.509～3.41ng/mL）で検出された。また、中等度肝機能障害患者では、肝機能正常成人と比較して主要代謝物 注2) の C_{max} 及び

$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 0.672 倍及び 0.730 倍であった[8]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エナラプリル（OATP2B1 基質薬）

健康成人（25 例）に、本剤 30mg を 1 日 2 回反復経口投与し、エナラプリル 20mg を併用で単回経口投与したとき、エナラプリル単回単独投与時に対する本剤併用投与時のエナラプリルの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 36.15%、38.92%及び 30.95%であった。エナラプリラト（活性代謝物）の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 47.90%、49.65%及び 32.11%であった[9]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 その他の薬剤

健康成人（18 例）に、オメプラゾール（胃内 pH を上昇させる薬剤）20mg を 1 日 2 回反復経口投与し、テナパノル遊離塩基[注3)] 56mg[注1)] を併用で反復経口投与したとき、オメプラゾール併用時では、オメプラゾール非併用時と比較して、薬力学的指標である糞便中ナトリウム排泄量は低下し、薬力学的作用（消化管でのナトリウム吸収阻害作用）が減弱することが示唆された[4]（外国人データ）。

健康成人（14 例）に、イトラコナゾール（CYP3A 阻害薬）200mg を反復経口投与し、本剤 50mg[注1)] を併用で単回経口投与したとき、本剤単回単独投与時と同様に、テナパノルの全身曝露はほとんど認められなかった。また、主要代謝物[注2)]の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、イトラコナゾールを併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 53.4%及び 58.4%であった[10]（外国人データ）。

健康成人（16 例）に、炭酸セベラマー（リン吸着薬）800mg を反復経口投与し、本剤 14mg を併用で反復経口投与したとき、炭酸セベラマー併用による糞便中ナトリウム及びリン排泄量に影響は認められなかった[11]（外国人データ）。

健康成人（28 例）に、本剤 50mg[注1)] を 1 日 2 回反復経口投与したところ、ミダゾラム（CYP3A 基質薬）及びセファドロキシル（PEPT1 基質薬）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は併用有無で同程度であった[12]（外国人データ）。また、健康成人に、本剤 30mg を 1 日 2 回反復経口投与したところ、ジゴキシン（P-gp 基質薬、25 例）及びワルファリン（CYP2C9 基質薬、14 例）の C_{max} 及び AUC は併用有無で同程度であった[9]（外国人データ）。

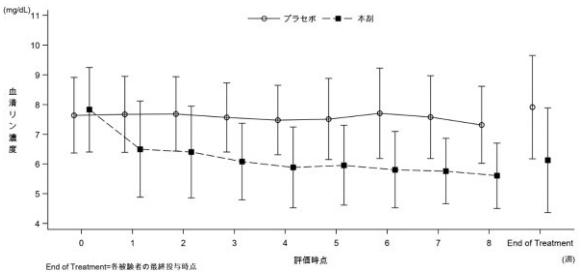
注 1）本剤の承認用量は 1 回 5～30mg である。
注 2）主要代謝物は薬理活性を有しない。
注 3）本剤の有効成分はテナパノル塩酸塩である。

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 相単剤投与試験（血液透析施行中の高リン血症患者）

血液透析施行中の高リン血症患者（プラセボ群 82 例、本剤群 82 例）に、プラセボ又は本剤（1 回 5mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30mg で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回 8 週間経口投与した。投与後 8 週時点の血清リン濃度の投与開始前からの変化量（最小二乗平均値（95%信頼区間））は、プラセボ群 0.05mg/dL（−0.25, 0.36mg dL）、本剤群−1.89mg dL（−2.19, −1.60mg/dL）であった。プラセボ群と本剤群との変化量の差（本剤群−プラセボ群）は、−1.95mg dL（−2.37, −1.53mg/dL）であり、本剤群はプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：ベースライン値を共変量とした MMRM）。投与期間中の血清リン濃度の推移は下図のとおりであった。



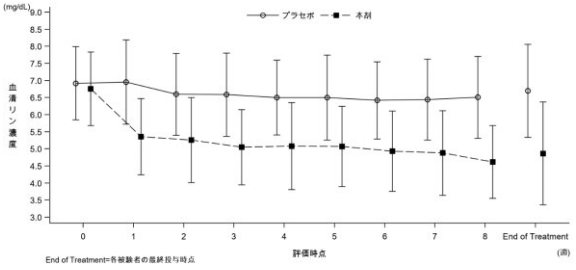
血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は、プラセボ群 15.9%（13/82 例）、本剤群 75.6%（62/82 例）であった。主な副作用は、プラセボ群では下痢 9.8%（8/82 例）、軟便 4.9%（4/82 例）、本剤群では下痢

70.7%（58/82 例）、軟便 4.9%（4/82 例）であった[13)]。

17.1.2 国内第 III 相併用投与試験（リン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者）

リン吸着薬による高リン血症治療中にもかかわらず血清リン濃度が 6.1mg/dL 以上であった血液透析施行中の高リン血症患者（プラセボ群 85 例、本剤群 84 例）に、リン吸着薬に追加してプラセボ又は本剤（1 回 5mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30mg で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回 8 週間経口投与した。投与後 8 週時点の血清リン濃度の投与開始前からの変化量（最小二乗平均値（95%信頼区間））は、プラセボ群−0.24mg/dL（−0.52, 0.04mg/dL）、本剤群−2.00mg dL（−2.28, −1.72mg/dL）であった。プラセボ群と本剤群との変化量の差（本剤群−プラセボ群）は、−1.76mg/dL（−2.16, −1.37mg/dL）であり、本剤群はプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：ベースライン値を共変量とした MMRM）。投与期間中の血清リン濃度の推移は下図のとおりであった。



血清リン濃度の推移（平均値±標準偏差）

副作用発現頻度は、プラセボ群 14.1%（12/85 例）、本剤群 64.3%（54/84 例）であった。主な副作用は、プラセボ群では下痢 9.4%（8/85 例）、腹部不快感 2.4%（2/85 例）、本剤群では下痢 58.3%（49/84 例）、軟便 4.8%（4/84 例）、悪心 2.4%（2/84 例）であった[14)]。

17.1.3 国内第 III 相単剤投与試験（腹膜透析施行中の高リン血症患者）

腹膜透析施行中の高リン血症患者（54 例）に、本剤（1 回 5mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30mg で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回 16 週間経口投与した。なお、投与開始後 8 週間を経過した患者に対しては、本剤単剤での血清リン濃度の低下作用が不十分であった場合に限りリン吸着薬の追加投与を可とした。血清リン濃度の投与開始前からの変化量（平均値（95%信頼区間））は、投与開始 8 週後で−1.18mg/dL（−1.54, −0.81mg/dL）であった。副作用発現頻度は 74.1%（40/54 例）であった。主な副作用は下痢 70.4%（38/54 例）、軟便 5.6%（3/54 例）であった[15)]。

17.1.4 国内第 III 相長期投与試験（血液透析施行中の高リン血症患者）

リン吸着薬を投与中の血液透析施行中の高リン血症患者（212 例）に、リン吸着薬に加えて本剤（1 回 5mg を開始用量として 1 回投与量を 5、10、20、30mg で 1 段階ずつ増減）を 1 日 2 回 52 週間経口投与した。リン吸着薬は、血清リン濃度が 6.0mg dL 以下かつ投与開始前値の±0.5 mg/dL の範囲となるように減量し、可能な限り本剤に切り替えるようにした。血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、投与開始前では 5.24±0.96mg dL、投与開始 52 週後では 5.11±1.166mg/dL であった。

副作用発現頻度は 63.2%（134/212 例）であった。主な副作用は下痢 56.6%（120/212 例）、軟便 4.2%（9/212 例）であった。重篤な副作用は大腸炎、出血性胃潰瘍、憩室穿孔 各 0.5%（1/212 例）であった[16)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テナパノル塩酸塩は、腸管上皮細胞の頂端膜に発現するナトリウムイオン／プロトン交換輸送体 3（NHE3）を阻害し、細胞膜におけるナトリウムとプロトンの交換輸送を阻害する[17,18)]。この結果、細胞内の pH が低下し、腸管上皮細胞間隙でのリン透過性が低下することで、腸管からのリン吸収が低下する[19-21)]。これにより、テナパノル塩酸塩は、高リン血症患者の血中リン濃度を低下させる。

18.2 リン吸収抑制作用

ラットにテナパノル塩酸塩を単回経口投与したとき、腸管リン吸収低下の指標となる腸内リン含量の増加及び尿中リン排泄量の減少が認められた[20)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：テナパノル塩酸塩（Tenapanor Hydrochloride）

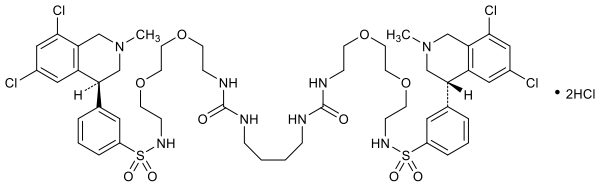
化学名：

N,*N*′-(10,17-Dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{3-[(4*S*)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide} dihydrochloride

分子式：$C_{50}H_{66}Cl_4N_8O_{10}S_2 \cdot 2HCl$

分子量：1217.97

化学構造式：



性状：白色の固体である。メタノールにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

融点：172° C（分解）

分配係数：log *P*ow =4.1

20. 取扱い上の注意

開封後は、光と湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈フォゼベル錠 5mg〉

［PTP、乾燥剤入り］100 錠（10 錠×10）

〈フォゼベル錠 10mg〉

［PTP、乾燥剤入り］100 錠（10 錠×10）

〈フォゼベル錠 20mg〉

［PTP、乾燥剤入り］100 錠（10 錠×10）

〈フォゼベル錠 30mg〉

［PTP、乾燥剤入り］100 錠（10 錠×10）

23. 主要文献

1) Johansson S, et al. : Clin Exp Nephrol. 2017; 21: 407-416
2) Block GA, et al. : Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11: 1597-1605
3) 社内資料:血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検ランダム化用量設定試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.12）
4) 社内資料：KHK7791 の PD に及ぼす食事の影響及びテナパノルの PD に及ぼすオメプラゾールの影響（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.1.2）
5) 社内資料：血漿中蛋白結合及び Rb（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.4.4.2）
6) 社内資料：代謝酵素の同定（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.4.5.4）
7) 社内資料：KHK7791 の吸収、分布、代謝及び排泄を評価する放射標識化合物を用いたマスバランス試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.2.3）
8) 社内資料：KHK7791 の PK に及ぼす肝機能障害の影響（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
9) 社内資料:エナラプリル、ジゴキシン及びワルファリンとの薬物相互作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.4.4）
10) 社内資料:イトラコナゾールとの薬物相互作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.4.5）
11) 社内資料：炭酸セベラマーとの薬物相互作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.5.1）
12) 社内資料:ミダゾラム及びセファドロキシルとの薬物相互作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.4.1）
13) 社内資料:血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間

比較試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.14）
14）社内資料:血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.15）
15）社内資料:腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相非盲検単群一般臨床試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.20）
16）社内資料:血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 III 相リン吸着薬切り替え長期投与試験（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.21）
17）社内資料：ヒト NHE3 活性に対する作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.1）
18）社内資料：ラット NHE3 活性に対する作用（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.2）
19）社内資料:リン吸収抑制作用の機序解析（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.3）
20）社内資料:ラットにおけるリン吸収低下作用の機序解析（20xx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.8）
21）King AJ, et al.: Sci Transl Med. 2018; 10: eaam6474

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

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

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。

【設定根拠】

第 III 相臨床試験 4 試験（7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）で、透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善について KHK7791 の単剤投与及びリン吸着薬と併用投与した際の有効性及び安全性を評価した結果は以下のとおりであった。なお本剤の有効成分は KHK7791 と同義である。

血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した 7791-004 試験では、主要評価項目である投与後 8 週時点での血清リン濃度の投与開始前からの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群で 0.05 mg/dL（−0.25, 0.36 mg/dL）であり、KHK7791 群で−1.89 mg/dL（−2.19, −1.60 mg/dL）であった。プラセボ群と KHK7791 群との変化量の差（KHK7791 群−プラセボ群）は、−1.95 mg/dL（−2.37, −1.53 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて血清リン濃度が有意に低下した（p<0.0001：ベースライン値を共変量とした MMRM）。

腹膜透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を単剤投与した 7791-006 試験では、主要評価項目である投与後 8 週時点の血清リン濃度の投与開始前からの変化量の平均値（95%信頼区間）は、−1.18 mg/dL（−1.54, −0.81 mg/dL）であり、血液透析施行中の高リン血症患者への単剤投与時と同様に投与後 8 週時点の血清リン濃度は投与開始前から低下した。

リン吸着薬による血清リン濃度の管理が困難な血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬を併用投与した 7791-005 試験では、主要評価項目である投与後 8 週時点の血清リン濃度の投与開始前からの変化量の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、プラセボ群が−0.24 mg/dL（−0.52, 0.04 mg/dL）、KHK7791 群が−2.00 mg/dL（−2.28, −1.72 mg/dL）であった。血清リン濃度の変化量の投与群間の差（KHK7791 群−プラセボ群）の最小二乗平均値は−1.76 mg/dL（−2.16, −1.37 mg/dL）であり、KHK7791 群ではプラセボ群に比べて有意に、血清リン濃度が投与開始前から低下した（p<0.0001：ベースライン値を共変量とした MMRM）。

血液透析施行中の高リン血症患者にリン吸着薬から KHK7791 に切替え投与した 7791-007 試験では、KHK7791 投与開始後、血清リン濃度は投与後 2 週時に投与開始前から低下し、その後徐々に投与開始前値付近まで戻り、以降は投与開始前値付近で推移した。投与開始前の血清リン濃度（平均値±標準偏差）は 5.24±0.963 md/dL であった。血清リン濃度の投与開始前からの変化量は投与後 2 週時点で−1.23±1.115 mg/dL、投与後 26 週時点で−0.06±1.343 mg/dL、投与後 52 週時点では−0.08±1.370 mg/dL であった。KHK7791 を長期投与したときの有効性について、投与後 52 週時点まで KHK7791 の血清リン濃度低下効果は持続し、明らかな耐薬性も認められなかった。

その他の有効性の副次評価項目でも 7791-004 試験及び 7791-005 試験のいずれにおいても KHK7791 群でプラセボ群よりも高い有効性を示した。

安全性については、7791-004 試験、7791-005 試験、7791-007 試験の結果より血液透析施行中の高リン血症患者に対する安全性の主たる評価を行った。7791-004 試験における副作用発現頻度はプラセボ群 15.9%（13/82 例）、本剤群 75.6%（65/82 例）であり、主な副作用はプラセボ群では下痢 9.8%（8/82 例）、軟便 4.9%（4/82 例）、本剤群では下痢 70.7%（58/82 例）、軟便 4.9%（4/82 例）であった。7791-005 試験における副作用発現頻度はプラセボ群 14.1%（12/85 例）、本剤群 64.3%（54/84 例）、主な副作用は、プラセボ群では下痢 9.4%（8/85 例）、腹部不快感 2.4%（2/85 例）、本剤群では下痢 58.3%（49/84 例）、軟便 4.8%（4/84 例）、悪心 2.4%（2/84 例）であった。7791-007 試験における副作用発現頻度は 57.1%（121/212 例）であり、主な副作用は下痢 51.4%（109/212 例）、軟便 3.8%（8/212 例）であった。これらの試験において発現した重篤な副作用は、7791-007 試験の大腸炎、出血性胃潰瘍、憩室穿孔 各 0.5%（1/212 例）であった。KHK7791 の腹膜透析施行中の高リン血症患者に対する安全性の主たる評価には 7791-006 試験の成績を用いた。7791-006 試験における副作用発現頻度は 74.1%（40/54 例）であり、主な副作用は下痢 70.4%（38/54 例）、軟便 5.6%（3/54 例）であり、重篤な副作用は発現しなかった。

これらの結果から、透析施行中の高リン血症患者に対する KHK7791 の有効性が確認され、かつ安全性に問題がみられなかったことから、効能又は効果を「透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」と設定した。

効能又は効果に関連する注意：

薬物療法や透析によるリンの除去量には限界があるので、食事によるリンの摂取制限を考慮する必要があるため、本効能又は効果に関連する注意を設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

6. 用法及び用量

通常、成人にはテナパノルとして 1 回 5mg を開始用量とし、1 日 2 回、朝食及び夕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 回 30mg 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を確認することが望ましい。

7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして 1 回 5、10、20、30mg の順に 1 段階ずつとし、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは 1 段階減量した投与量とすること。

7.4 血液透析中に排便を催すことが懸念される患者には、透析直前での投与を控え、朝夕以外の食直前に投与してもよい。

【設定根拠】

健康成人対象の KHK7791 の薬力学的作用に及ぼす用法及び用量の影響を検討した試験において、KHK7791 を 1 日 1 回（30 mg/day）7 日間反復経口投与したときと比べて、KHK7791 を 1 日 2 回（30～120mg/day）又は 1 日 3 回（90 mg/day）7 日間反復経口投与したときに、糞便中ナトリウム排泄量をより上昇させ、尿中ナトリウム排泄量をより低下させ、KHK7791 の高い薬力学的作用が認められた。しかしながら、KHK7791 の 1 日 2 回投与及び 1 日 3 回投与の用法間での薬力学的作用の違いは小さく、投与頻度の低い 1 日 2 回投与においても、KHK7791 は薬力学的作用を十分に発揮できることが示された。

海外で実施された食事の影響試験（D5611C00003）で健康成人に KHK7791 15 mg を 1 日 2 回投与したときの糞便中ナトリウム排泄量は、食後又は空腹時投与と比較して、食直前投与時に有意に高く、食後投与と空腹後投与との比較では糞便中ナトリウム排泄量に有意な差は認められなかった。また、糞便中リン排泄量は、空腹時投与と比較して、食直前投与時に有意に高く、食直前投与と食後投与及び食後投与と空腹時との比較では、有意な差は認められなかった。更に、尿中リン排泄量は、空腹時投与と比較して、食直前又は食後投与時に有意に低く、食直前投与と食後投与の比較では、有意な差は認められなかった。以上より、KHK7791 の用法は、食直前投与が適切であると考え、国内で実施した第 II 相及び第 III 相臨床試験での用法は 1 日 2 回食直前投与とした。

KHK7791 の用量については、国内で実施した血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした第 II 相臨床試験（7791-001 試験及び 7791-002 試験）の結果を参考に第 III 相臨床試験での用量を設定した。血液透析施行中の高リン血症患者に KHK7791 を複数用量で単剤投与した 7791-001 試験では、被験者をプラセボ群、KHK7791 5 mg 群、10 mg 群、30 mg 群、30 mg 漸減群の 5 群に 1：1：1：1：1 の比でランダムに割り付け、治験薬を 6 週間、1 日 2 回食直前に投与した。主要評価項目である投与後 6 週時点（LOCF）の血清リン濃度の投与開始前からの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.64 mg/dL であったのに対して、KHK7791 5 mg 群で−0.93 mg/dL、10 mg 群で−1.36 mg/dL、30 mg 群で−1.92 mg/dL であり、用量の増加に伴う血清リン濃度の低下が認められた。プラセボ群との変化量の差（95%信頼区間）は、KHK7791 5 mg 群で−1.57 mg/dL（−2.29, −0.85 mg/dL）、10 mg 群で−2.00 mg/dL（−2.67, −1.33 mg/dL）、30 mg 群で−2.56 mg/dL（−3.16, −1.96 mg/dL）であり、いずれの投与群でもプラセボ群に対して統計学的に有意な血清リン濃度低下作用を示した。一方、副作用（治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象）の発現割合は、プラセボ群では 41 名中 7 名（17.1%）であったのに対して、5 mg 群では 42 名中 22 名（52.4%）、10 mg 群では 41 名中 28 名（68.3%）、30 mg 群では 42 名中 32 名（76.2%）であった。最も多く発現した副作用は「下痢」であり、プラセボ群では 4 名（9.8%）に発現したのに対して、5 mg 群では 21 名（50.0%）、10 mg 群では 27 名（65.9%）、30 mg 群では 32 名（76.2%）と、用量の増加に伴って、発現割合が増加した。更に、副作用とされた「下痢」の重症度は、プラセボ群及び 5 mg 群ではすべて軽度であったのに対して、10 mg 群では 27 名中 2 名（7.4%）、30 mg 群では 32 名中 4 名（12.5%）が中等度であった。有害事象による中止は、プラセボ群では認められなかったが、5 mg 群では 1 名（2.4%）、10 mg 群では 3 名（7.3%）、30 mg 群では 3 名（7.1%）に認められた。このうち、有害事象「下痢」による中止は、5 mg 群では 1 名（2.4%）、10 mg では 1 名（2.4%）、30 mg 群では 3 名（7.1%）であった。7791-001 試験の結果から、プラセボ群に対して有意な血清リン濃度低下作用を示し、かつ、最も安全性の懸念が少ないと考えられた 5 mg を開始用量に設定することが適切と判断した。また、5 mg から 30 mg の範囲で

用量の増加に伴う血清リン濃度低下が認められ、かつ 30 mg 群で忍容性が確認されたことから、30 mg を最大用量として適宜投与量を調整することが妥当と判断した。

リン吸着薬との併用投与での KHK7791 の投与量の設定について、血液透析施行中の高リン血症患者を対象に KHK7791 を単剤投与した 7791-001 試験での KHK7791 30 mg 漸減群と、血液透析施行中の高リン血症患者を対象にリン吸着薬と併用投与した 7791-002 試験での KHK7791 30 mg 漸減群の結果を比較した。7791-001 試験及び 7791-002 試験の 30 mg 漸減群での KHK7791 の有効性及び安全性は同様であり、リン吸着薬併用の有無による顕著な差異は認められなかった。よって、第 III 相臨床試験での KHK7791 の投与量は、リン吸着薬との併用の有無にかかわらず、5 mg を開始用量とし、5 mg から 30 mg の範囲で適宜投与量を調整することが妥当と判断し、当該用量での KHK7791 の有効性と安全性を検証する第 III 相臨床試験を実施した。

第 III 相臨床試験 4 試験（7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）で、透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善について KHK7791 の単剤投与及びリン吸着薬と併用投与した際の有効性及び安全性を評価した。

KHK7791 を 1 日 2 回食直前に投与し、1 回投与量を 5 mg を開始用量とし 5 mg から 30 mg の範囲で用量調整する用法及び用量での有効性が第 III 相臨床試験で検証された。以上の結果に基づき、透析施行中の高リン血症患者に対する KHK7791 の用法・用量を設定した。

用法及び用量に関連する注意 1：

本剤の投与開始時及び用量変更時には、当該用量における治療効果を確認する必要があるため設定した。

用法及び用量に関連する注意 2：

第 III 相臨床試験 4 試験（7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）における投与量は、投与開始後、1 回投与量を 5、10、20、30mg で 1 段階ずつ増減することとし、増量する際には現在の用量で 1 週間以上継続投与した後に測定した血清リン濃度が 6.1mg/dL 以上となった場合、又はその血清リン濃度が 6.0mg/dL 以下であっても治験責任医師等が 4.5mg/dL を目安に増量可能と判断した場合、と規定していた。増量効果を確認するために用量調整の間隔は 1 週間以上と設定した。

用法及び用量に関連する注意 3：

第 III 相臨床試験 4 試験（7791-004 試験、7791-005 試験、7791-006 試験、7791-007 試験）における用量調整基準では、休薬後の再開時の投与量は、休薬前の投与量と同用量又は休薬前の投与量から 1 段階減量した用量と規定していたため、注意 3 を設定した。

用法及び用量に関連する注意 4：

本剤服用後の下痢により透析離脱が発生する可能性を考慮し、設定した。国内臨床試験では「被験者が透析中に排便を催すことが懸念される場合は、透析直前の投与を控え、昼食等、他の食事の食直前に投与することを許容する。」と規定し、臨床試験を実施した。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 2 歳未満の患者[8.1、9.7.1、11.1 参照]	幼若動物試験の結果より、離乳前の幼若ラット（生後約 21 日齢未満、ヒトの年齢換算で 2 歳未満）では 0.3mg/kg/day 投与群で軟便及び水様便等の毒性所見が認められ、同じ投与量で下痢による脱水に起因すると考えられる死亡が確認されたため、投与禁忌とした。
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
2.3 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者[8.1、11.1.1 参照]	本剤の薬理作用から下痢の発現が想定されることから設定した。
8. 重要な基本的注意	
8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止を検討し、脱水の是正等の適切な処置を行うこと。[2.1、2.3、9.7.1、9.8、11.1.1、13.1 参照]	下痢が高頻度に認められており、下痢が頻回に現れる場合や、遷延する場合又は重度の下痢により脱水に至る可能性があることから設定した。
8.2 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。	低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症が発現するおそれがあることから、注意喚起のために設定した。 また、血清リン、血清カルシウム及び血清 PTH 濃度の管理目標値及び測定頻度は、学会のガイドライン等の最新情報を参考にすべきと考え設定した。
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 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の患者 病態を悪化させる可能性がある。	国内外臨床試験において本剤の副作用として胃腸障害（下痢、腹痛、悪心、嘔吐等）が主に認められていることから、炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の病態を悪化させる可能性があるため設定した。
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。本剤の動物実験（ウサギ）において、母動物の体重減少又は排泄物関連の変化に起因すると考えられる二次的な胎児体重の低値が認められている。また、本剤の代謝物の動物実験（ラット）において臨床最大用量での代謝物の曝露量の 3000 倍以上の曝露条件下で胎児の形態異常及び変異が認められている。	本剤の動物実験（ウサギ）で胎児体重の低値が認められていること、また、本剤の代謝物を投与した動物実験（ラット）において臨床最大用量での代謝物の曝露量の 3000 倍以上の曝露条件下で胎児の形態異常及び変異が認められていることから設定した。
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。本剤の乳汁中への移行は不明であり、動物実験（マウス）において出生児の体重低値等が認められている。	乳汁移行に関するデータは得られておらず、動物実験（マウス）において出生児の体重低値等が認められていることから設定した。
9.7 小児等	

<table>
<tr><td>9.7.1 2 歳未満の小児には投与しないこと。下痢及び重度の脱水があらわれるおそれがある。動物実験（幼若ラット（離乳前））において下痢に関連する死亡が認められている。[2.1、8.1、11.1.1 参照]</td><td>禁忌の設定に伴い、設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7.2 2 歳以上の小児には投与しないことが望ましい。動物実験（幼若ラット（離乳後））では、成熟ラットに比べて、本剤による下痢に対する忍容性が低い可能性が報告されている。なお、20 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>幼若動物試験の結果より、離乳後の幼若ラット（生後 21 日齢以上、ヒトの年齢換算で 2 歳以上）では、軟便及び水様便等の毒性所見が認められた用量は離乳前の幼若ラットと同様の 0.3mg/kg/day であったが、瀕死又は死亡例は雄で 0.7 mg/kg/day、雌で 1.0 mg/kg/day まで認められなかったことから、離乳前の幼若ラットに比べると下痢に対する忍容性が高いことが示唆された。一方で、成熟ラットに比べるとその忍容性は低いと考えられたことから、2 歳以上の小児においても投与は推奨すべきでないと考え、設定した。</td></tr>
<tr><td>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おり、下痢による脱水症状を起こしやすいとされている。[8.1、11.1.1 参照]</td><td>国内第Ⅲ相臨床試験で年齢制限は設けていない。一方で、下痢が高頻度に認められており、高齢者は特に慎重に投与する必要があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>エナラプリル
[16.7.1 参照]</td><td>健康成人において、エナラプリル及びその活性代謝物の血中濃度の低下が報告されている。</td><td>健康成人において本剤とエナラプリル併用時に、エナラプリル及びその活性代謝物の C_{max} 及び AUC が減少した。本剤が OATP2B1 を阻害することにより、エナラプリルの吸収を低下させ、血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>本剤が腸管膜上の薬物トランスポーターOATP2B1 の活性を阻害することで、エナラプリルの消化管吸収を阻害することが示唆されたため、薬物相互作用試験の結果に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>11.1.1 重度の下痢（0.5%）
重度の下痢が発現し、脱水に至るおそれがある。[2.1、2.3、8.1、9.7.1、9.8、13.1 参照]</td><td>本剤の薬理作用から、下痢の発現が想定されること、臨床試験で重度の下痢が認められていることから設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢（61.3%）</td><td>軟便</td><td>悪心、排便回数増加、腹部膨満、嘔吐、腹痛</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td></td><td>低リン血症</td></tr>
</table></td>
<td>国内第Ⅲ相臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。</td>
</tr>
<tr>
<td>13. 過量投与
13.1 症状
下痢などの消化器症状があらわれるおそれがある。重度の下痢が発現した場合または下痢が遷延した場合、脱水に至る可能性がある。[8.1、11.1.1 参照]</td>
<td>本剤の薬理作用から、過量投与が行われた場合、重度の下痢を引き起こすおそれがあることから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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。</td>
<td>PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから設定した。</td>
</tr>
</table>

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

KHK7791 の国内での一般的名称は、令和 3 年 9 月 6 日付け薬生薬審発 0906 第 20 号により登録番号 303-1-B3 として通知された。

1） JAN

［日本名］テナパノル塩酸塩

［英 名］Tenapanor Hydrochloride

2） 化学名

［日本名］

N,*N*'-(10,17-ジオキソ-3,6,21,24-テトラオキサ-9,11,16,18-テトラアザヘキサコサン-1,26-ジイル)ビス{3-[(4*S*)-6,8-ジクロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド} 二塩酸塩

［英 名］

N,*N*'-(10,17-Dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{3-[(4*S*)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide} dihydrochloride

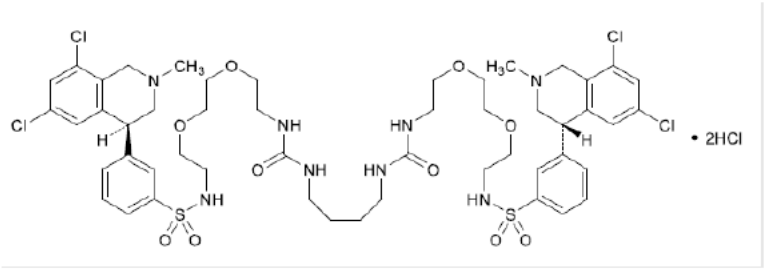
1.9.2 国際一般名（INN）

KHK7791 の国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol.28, No. 1, 2014」に r-INN が掲載されている。

1） r-INN

tenapanor

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	*N,N'*-(10,17-Dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosane-1,26-diyl)bis{3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzenesulfonamide} dihydrochloride
構造式	
効能・効果	透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
用法・用量	通常、成人にはテナパノルとして 1 回 5 mg を開始用量とし、1 日 2 回、朝食及び夕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 回 30mg とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：テナパノル塩酸塩 製剤：フォゼベル錠 5mg （1 錠中テナパノル塩酸塩として 5.32 mg（テナパノルとして 5 mg）含有） フォゼベル錠 10mg （1 錠中テナパノル塩酸塩として 10.64 mg（テナパノルとして 10 mg）含有） フォゼベル錠 20mg （1 錠中テナパノル塩酸塩として 21.28 mg（テナパノルとして 20 mg）含有） フォゼベル錠 30mg （1 錠中テナパノル塩酸塩として 31.92 mg（テナパノルとして 30 mg）含有）
毒性	単回投与 概略の致死量（mg/kg）[a]：経口 マウス♂♀：＞300 mg/kg ラット♂♀：＞1000 mg/kg イヌ♂♀：＞1000 mg/kg a: 反復経口投与毒性試験の初回投与後の成績を基に評価 反復投与

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	28日間	経口	10, 50, 200	50	軟便、体重増加抑制、摂餌量減少、直腸粘膜の炎症細胞浸潤、腸管の陰窩細胞壊死、直腸粘膜の杯細胞減少

	ラット	6ヵ月間	経口	1, 3, 10	雄：3 雌：10	雄:腸管障害に起因する死亡 雌雄：軟便、下痢、体重増加抑制、摂餌量減少
	イヌ	9ヵ月間	経口 （カプセル）	50, 300, 1000	1000	軟便、下痢
副　作　用	国内臨床試験において、安全性評価対象432例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は290例（67.1%）に認められた。そのうち主な副作用は下痢265例（61.3%）、軟便20例（4.6%）、悪心4例（0.9%）、排便回数増加4例（0.9%）であった。					
会　　社	協和キリン株式会社（製造販売）					

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書
3.2 データまたは報告書
3.2.S 原薬

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1.1	Nomenclature (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.1.3	Properties (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.1	Manufacturer (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities (KHK7791, [redacted])	Ardelyx、[redacted]、[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1	Specification (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures (KHK7791, [redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures (KHK7791, [redacted])	[redacted]、[redacted]、[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses (KHK7791, [redacted])	[redacted]、[redacted]、[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification (KHK7791, [redacted])	[redacted]、[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (KHK7791、[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.6	Container Closure System (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (KHK7791, [redacted])	—	—	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data (KHK7791, [redacted])	[redacted]、[redacted]	海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1	製剤及び処方（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2.1	製剤成分（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、Ardelyx	国内/海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、Ardelyx	国内/海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、[redacted]、Ardelyx、[redacted]	国内/海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]、[redacted]	国内/海外	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（KHK7791錠 5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KHK7791錠 5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（KHK7791錠 5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（KHK7791錠 5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.1-1	KHK7791錠（5 mg）規格及び試験方法（KHK7791錠5 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	KHK7791錠（10 mg）規格及び試験方法（KHK7791錠10 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.1-3	KHK7791錠（20 mg）規格及び試験方法（KHK7791錠20 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.1-4	KHK7791錠（30 mg）規格及び試験方法（KHK7791錠30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1	KHK7791錠（5 mg）の試験方法（分析方法）（KHK7791錠5 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価

3.2.P.5.2-2	KHK7791錠（10 mg）の試験方法（分析方法）（KHK7791錠10 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	KHK7791錠（20 mg）の試験方法（分析方法）（KHK7791錠20 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	KHK7791錠（30 mg）の試験方法（分析方法）（KHK7791錠30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1	確認試験、類縁物質、製剤均一性（含量均一性）、定量法（テナパノル及び[redacted]）の分析法バリデーション（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	溶出性の分析法バリデーション（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	水分の分析法バリデーション（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1	ロット分析（P1 臨床試験ロット）（KHK7791錠、錠剤）	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	ロット分析（P2、P3 臨床試験ロット）（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、[redacted]	国内/海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	[redacted]の分析法バリデーション（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（KHK7791錠 5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.8.1	KHK7791錠（5, 10, 20, 30 mg）の安定性のまとめ及び結論（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社、[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30mg、錠剤）	—	—	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	KHK7791錠（5 mg）の長期保存試験 安定性データ（KHK7791錠5 mg、錠剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	KHK7791錠（5 mg）の加速試験 安定性データ（KHK7791錠5 mg、錠剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	KHK7791錠（10, 20, 30 mg）の長期保存試験 安定性データ（KHK7791錠10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	KHK7791錠（30 mg）の中間的試験 安定性データ（KHK7791錠30 mg、錠剤）	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	KHK7791錠（10, 20, 30 mg）の加速試験 安定性データ（KHK7791錠10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	KHK7791錠（5, 10, 20, 30 mg）の苛酷試験 安定性データ（1）（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	KHK7791錠（5, 10, 20, 30 mg）の苛酷試験 安定性データ（2）（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.A　その他

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1	製造施設及び設備（KHK7791、[redacted]）	—	—	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（KHK7791錠5 mg、10 mg、20 mg及び30 mg、錠剤、[redacted]及び[redacted]）	—	—	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	—	—	社内資料	評価

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

2.3項で引用した文献を添付した。

1.12 添付資料一覧

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 1 1-1	In Vitro Evaluation of the Inhibition Potential of Tenapanor and its Major Metabolite, AZ13792925, (pIC50) on Human NHE3 （RDX5791-EF-02A）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 1-2	In Vitro Evaluation of the Inhibition Potential of Tenapanor and its Major Metabolite, AZ13792925, (pIC50) on Rat NHE3 （RDX5791-EF-01A）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 1-3	The Mechanism of Action of Tenapanor in Reducing Paracellular Phosphate Absorption （RDX5791-EF-17）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 1-4	Cross-Species Analysis of Intestinal NHE3 and ENaC Gene Expression （RDX5791-EF-15）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 1-5	The Pharmacodynamic Effect of Tenapanor in the Mouse （1516[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 1-6	The Effect of a Single Dose of RDX5791 on Fecal Water and Sodium Content in Normal Rats （RDX5791-EF-03）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 1-7	The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effect of Tenapanor in the Lumen of the Gastrointestinal Tract of Rats （1709[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 1-8	Determination of the Mechanism of Phosphate Absorption Inhibition by Tenapanor in Rats （RDX5791-EF-16）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 1-9	A Pharmacodynamic Study of RDX5791 in Cynomolgus Monkeys （RDX5791-EF-06 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 1-10	The Effects of RDX5791 in a Rat Model of Uremia- Associated Vascular Calcification （RDX5791-EF-11 01）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 1-11	The Effects of RDX5791 in a Rat CKD Model Featuring Vascular Calcification （RDX5791-EF-14）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 1-12	The Effects of RDX5791 in a Rat Model of Chronic Kidney Disease (CKD) （RDX5791-EF-08 01）	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 1 2-1	AZD1722: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme Activity and Functional Assays In Vitro（3126[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 2-2	Biochemical Specificity of RDX5791 （RDX5791-EF-12）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 2-3	pIC50 of RDX5791 Against Human NHE2 Expressed Transiently in OK Cells （RDX5791-EF-04）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 2-4	The Effect of RDX5791 on Gastrointestinal Transit in Sprague-Dawley Rats （RDX5791-EF-07 01）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 2-5	The Effects of a Single Dose of RDX5791 on Glucose Absorption in Rats （RDX5791-EF-10 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 2-6	AZ13792925: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme Activity and Functional Assays in vitro （3534[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 1 3-1	Neuropharmacological Profile (NPP) of RDX5791 in Rats (RDX5791-SP-02)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 3-2	RDX5791: In Vitro Effect on hERG Current (IKr) Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK) Cells（RDX5791-SP-06）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 3-3	AZ13667691: Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays In Vitro (3624SV)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 3-4	Evaluation of Cardiovascular Function Following Administration of RDX5791 in Conscious Telemetered Male Beagle Dogs (RDX5791-SP-05)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 3-5	Evaluation of Respiratory Function of RDX5791 Following Single-dose Oral Administration in Sprague Dawley Rats（RDX5791-SP-03）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 3-6	A Gastrointestinal Propulsion Assay of Orally Administered RDX5791 in the Rat（RDX5791-SP-04）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 1 3-7	AZ13792925: Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays in vitro (3625[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考

「A 3 Month Oral (Capsule) Toxicity Study of RDX5791 in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period (RDX5791-TX-11)」は、共通資料として、4 2 3 2-11に添付した。
「A 9-Month Oral (Capsule) Toxicity Study of AZD1722 in Beagle Dogs ([redacted]-775031)」は、共通資料として、4 2 3 2-12に添付した。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 1 4-1	The Pharmacodynamics of the Combination of Tenapanor and Sevelamer on Intestinal Phosphate Absorption in Rats （1697[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 4-2	The Effect of Adding Tenapanor to a Stable Dose of Sevelamer on Intestinal Phosphate Absorption in Rats （1926[redacted]）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 4-3	The Effect of AZD1722 and Lanthanum Carbonate (Fosrenol) on Sodium and Phosphate Urine Excretion in Conscious Rats In Vivo （[redacted]120612-06）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 4-4	The Effects of a Single Dose of AZD1722 in Rats Administered Renvela （RDX5791-EF-13 01）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 1 4-5	The Effects of RDX5791 and Enalapril in a Rat Model of Chronic Kidney Disease (CKD)（RDX5791-EF-09 01）	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 2 1-1	Method for the Determination of RDX5791 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-042 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 1-2	Validation of A Method for the Determination of RDX5791 in Mouse Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-011 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-3	AZD1722: Validation of a Microsampling Analytical Method for the Determination of AZD1722 in Mouse Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS（318961）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-4	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of Tenapanor and AZ13792925 Concentrations in K2EDTA Mouse Plasma（[redacted]-775042）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-5	AZ13792925: Validation of a Microsampling Analytical Method for the Determination of AZ13792925 (M1 Metabolite of AZD1722) in Mouse Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS（321885）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-6	Method for the Determination of Rdx5791 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-036 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 1-7	Validation of A Method for the Determination of RDX5791 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-002 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-8	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of Tenapanor and AZ13792925 Concentrations in K2EDTA Rat Plasma（[redacted]-775046）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-9	Method for the Determination of RDX5791 in Rabbit Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-043 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 1-10	Validation of a Method for the Determination of RDX5791 in Rabbit Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-014 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-11	AZD1722: Validation of an Analytical Method for the Determination of AZD1722 and it's M1 Metabolite (AZ13792925) in Rabbit Plasma by LC-MS/MS（321890）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-12	Method for the Determination of RDX5791 in Dog Plasma Using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-035 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 1-13	Partial Validation of a Method for the Determination of RDX5791 in Dog Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-003 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-14	Validation of a Method for the Determination of RDX5791 in Dog Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-004 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-15	AZ13792925: Validation of an Analytical Method for the Determination of AZ13792925 (M1 Metabolite of AZD1722) in Dog Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS（321864）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-16	Evaluation of the Extended Stability of RDX5791 in Mouse Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-028 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-17	Evaluation of the Extended Stability of RDX5791 in Rat Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-032 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-18	Evaluation of the Extended Stability of RDX5791 in Dog Plasma Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection（[redacted]-031 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 1-19	AZ13792925: Determination of the Long-Term Frozen Storage Stability of AZ13792925 (M1 Metabolite of AZD1722) in Dog Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS（322187）	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 2 2-1	Permeability of RDX5791 Across Cell Monolayers（RDX5791-PK-09 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 2-2	Single Dose Pharmacokinetic Study of AZ13792925（RDX5791-M1-02）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 2-3	Determination of RDX5791 Plasma Levels After a Single Oral Dose in Sprague-Dawley Rats（RDX5791-PK-03）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 2-4	Single Oral Dose Pharmacokinetic Study of RDX5791 in Rats（RDX5791-PK-04）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 2-5	Absorption, Distribution, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C RDX5791 Following Oral Administration to Rats（RDX5791-PK-10 00）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 2-6	Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of Tenapanor and AZ13792925 in Sprague Dawley Rats（RDX5791-M1-05）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 2-7	Single Oral Dose Pharmacokinetic Study of RDX5791 in Dogs（RDX5791-PK-05）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 2-8	Determination of the Pharmacokinetics of Tenapanor Hydrochloride and Tenapanor M1 after a Single Oral Dose to Dogs（RDX5791-PK-13）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 2-9	AZD1722: Determination of AZ13792925 in Plasma Samples From a Toxicological Study (Study No [redacted]-775031) in Dogs Toxicokinetic Evaluation including Bioanalysis （322009）	[redacted]	海外	社内資料	評価

「A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of RDX5791 with a 14-Day Recovery Period in CD-1 Mice (RDX5791-TX-09)」は、共通資料として、4 2 3 2-2に添付した。

「A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity and toxicokinetic Study of RDX5791 with a 14-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats (RDX5791-TX-5)」は、共通資料として、4 2 3 2-6に添付した。

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 2 3-1	Estimation of Plasma Protein Binding for RDX5791 in Human, Rat, and Dog Plasma using the Rapid Equilibrium Dialysis Device（RDX5791-PK-07, Rev. 2）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 3-2	The Determination of the In Vitro Binding of AZD1722 to Plasma Proteins in the Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human Species（ADME-[redacted]-0110）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 3-3	The Determination of the In Vitro Binding of AZ13792925 to Plasma Proteins in the Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human（ADME-[redacted]-0318）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 3-4	The Determination of the In Vitro Blood Partition of AZ13792925 in Human Whole Blood（ADME-[redacted]-0331）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 3-5	Determination of the In Vitro Human Blood to Plasma Partition Ratio of AZ13792925 （ADME-[redacted]-0704-BP）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 3-6	Intestinal Pharmacokinetic Studies of RDX5791（RDX5791-PK-08 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考

「Absorption, Distribution, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C RDX5791 Following Oral Administration to Rats（RDX5791-PK-10 00）」は、共通資料として、4 2 2 2-5に添付した。

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 2 4-1	Stability of RDX5791 in Simulated Gastric and Intestinal Fluids（RDX5791-PK-01）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 4-2	Metabolic stability and preliminary identification of RDX5791 metabolites using in vitro models of rat, dog, and human drug metabolism（RDX5791-PK-06）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 4-3	Tenapanor: Estimation of Plasma Exposures to Metabolites of Tenapanor in Man, Dog, Mouse and Rat（[redacted]381-39）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-4	Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZD1722 (AZ13667691)（ADME-[redacted](CYP Isoform ID)-[redacted]0527）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-5	Evaluation of the Contribution of FMO Enzymes in the Metabolism of Tenapanor（RDX5791-PK-15）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 4-6	In Vitro Stability of Tenapanor Hydrochloride in Human Liver and Intestinal Microsomes（RDX5791-PK-14）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 4-7	Tenapanor: Metabolite Characterization of Tenapanor in Aroclor-1254 Induced Rat Liver S9 Fraction（[redacted]381-43）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 4-8	In Vitro Stability of AZ13792925 in Mouse, Rat, and Human Liver Microsomes（RDX5791-M1-08）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 4-9	Evaluation of Induction Properties of AZ13667691 (AZD1722) on Cytochrome P450 mRNA Level: In Vitro Experiments Using HepaRG® Cells（00017/0022/0024/0025CYP_IND_HepaRG_AZ13667691）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 4-10	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13667691 (AZD1722) in Human Liver Microsomes（00008CYP_INH_LCMS_2_AZ13667691）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-11	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13667691 (AZD1722) in Human Liver Microsomes（ADME-[redacted]0110）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-12	Evaluation of the Time-Dependent Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A by Tenapanor（ADME-[redacted]1206-CYP TDI）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-13	Assessment of the Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 by AZ13792925 Using Plateable Cryopreserved Human Hepatocytes（ADME-[redacted]0704-CYP Induction）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-14	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13792925 in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5（ADME-[redacted]0323）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-15	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13792925 in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5（ADME-[redacted]0417）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 4-16	Evaluation of the Time-Dependent Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A by AZ13792925（ADME-[redacted]1207-CYP TDI）	[redacted]	海外	社内資料	評価

「Metabolite Report for D5611C00007 （[redacted]381-38）」は、共通資料として、5 3 3 1-3に添付した「A Phase I, Single Centre, Open Label Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of a Single Oral Dose of 14C-Labelled AZD1722 in Healthy Male Volunteers (D5611C00007)」に含まれる。

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 2 5-1	Quantitative Determination of RDX5791 Levels in a 72-hour Collection of Feces after a Single Dose in Sprague Dawley Rats（RDX5791-PK-02）	[redacted]	海外	社内資料	参考

「Absorption, Distribution, Excretion, and Pharmacokinetics of 14C RDX5791 Following Oral Administration to Rats（RDX5791-PK-10 00）」は、共通資料として、4 2 2 2-5に添付した。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 （非臨床）

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 2 6-1	Evaluation of Tenapanor as a Potential BCRP Substrate in Caco-2 Cells（ADME-[redacted]0825-BCRP Substrate）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-2	Evaluation of Tenapanor as a Potential Human P-Glycoprotein Substrate in MDCKII-MDR1 Cells（ADME-[redacted]0825-P-gp Substrate）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-3	Evaluation of Tenapanor as a Potential Substrate of OATP1B1 and OATP1B3 in HEK293 Cells（ADME-[redacted]0825-SLC Substrate）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-4	Evaluation of AZ13792925 as a Potential BCRP Substrate in Caco-2 Cells（ADME-[redacted]0824-BCRP Substrate）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-5	Evaluation of AZ13792925 as a Potential Human P-Glycoprotein Substrate in MDCKII-MDR1 Cells（ADME-[redacted]0824-P-gp Substrate）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-6	Evaluation of AZ13792925 as a Potential Substrate of OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2K in HEK293 Cells（ADME-[redacted]0824-SLC Substrate）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-7	Assessment of AZD1722 as an Inhibitor of the Human Efflux Transporter BCRP in BCRP-MDCK Cells [redacted]TRUKP1）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-8	Assessment of the Human P-gp (P-Glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ13667691 (AZD1722) in MDCKII-MDR1 Cells（Pgp inhib [redacted]13667691）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-9	In Vitro Evaluation of Tenapanor as a Potential Inhibitor of OATP1B1 and OATP1B3（ADME-[redacted]0825-SLC Inhibition）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-10	In Vitro Evaluation of Tenapanor as an Inhibitor of Human PEPT1 and OATP2B1, and Enalapril as a Substrate of Human OATP2B1（RDX5791-PK-22）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-11	Assessment of the Human BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, ABCG2): Inhibition Potential of AZ13792925 in Caco-2 Cells（ADME-[redacted]0413）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-12	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ13792925 in MDCKII-MDR1 Cells（ADME [redacted]0412）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-13	Assessment of AZ13792925 (AZD1722 M1) as an Inhibitor of the Human Transporter Proteins OATP1B3 , OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2K and OCT2 （[redacted]TRUKP1S4）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-14	Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) Inhibition Potential of AZ13792925 in HEK293-OATP1B1 Cells (ADME-[redacted]0415)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 2 6-15	In Vitro Study of RDX5791/AZD1722 and Ion Binders（RDX5791-PK-011 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 2 6-16	Assessment of in vitro adsorption rates of KHK7791 to phosphate binders（d[redacted]-0161）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 2 7-1	Pharmacokinetics of Enalapril when Co-Administered with AZD1722（RDX5791-PK-012 00）	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 3 1-1	Single-dose Toxicity of RDX5791 at 300 mg/kg in Rats (RDX5791-TX-01)	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 3 2-1	A 7-Day Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study with RDX5791 in CD-1 Mice (RDX5791-TX-08)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 2-2	A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of RDX5791 with a 14-Day Recovery Period in CD-1 Mice (RDX5791-TX-09)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 2-3	A 7-Day Oral (Gavage) Investigative Toxicity Study with 30 mg/kg RDX5791 in Sprague-Dawley Rats (RDX5791-TX-02)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 2-4	A 7-Day Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study with RDX5791 in Sprague Dawley Rats (RDX5791-TX-03)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 2-5	A 14-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of RDX5791 with a 14-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats (RDX5791-07)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 2-6	A 28-Day Oral (Gavage) Toxicity and toxicokinetic Study of RDX5791 with a 14-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats (RDX5791-TX-5)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 2-7	A 3-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of RDX5791 with a 28-Day Recovery Period in Sprague Dawley Rats (RDX5791-TX-10)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 2-8	A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of AZD1722 in Sprague Dawley Rats with Male Fertility Evaluation ([redacted]-775030)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 2-9	A 7-Day Oral (Capsule) Dose Range-Finding Study with RDX5791 in Beagle Dogs (RDX5791-TX-04)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 2-10	A 28-Day Oral (Capsule) Toxicity and toxicokinetic Study of RDX5791 with a 14-Day Recovery Period in Beagle Dogs (RDX5791-TX-06)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 2-11	A 3 Month Oral (Capsule) Toxicity Study of RDX5791 in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period (RDX5791-TX-11)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 2-12	A 9-Month Oral (Capsule) Toxicity Study of AZD1722 in Beagle Dogs ([redacted]-775031)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 3 3 1-1	Bacterial Reverse Mutation Assay (RDX5791-GT-02)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 3 1-2	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (RDX5791-GT-03)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 3 2-1	In Vivo Micronucleus Assay in Mice (RDX5791-GT-04)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 3 2-2	AZD1722: Maximum Tolerated Dose IV Toxicity Study in the Rat (3570[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 3 2-3	AZD1722: Genetic Toxicity Evaluation using the Rat Micronucleus Test after Two Intravenous Doses (3585[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 3 4 1-1	AZD1722: A 104-week Carcinogenicity Study by Oral Gavage in Rat (20049785)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 4 2-1	AZD1722: Oral Maximum Tolerated Dose and Dose Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Hybrid Mice (0976[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 4 2-2	AZD1722: 1-Month Oral Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Hybrid Mice (0977[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 4 2-3	A 26-week Carcinogenicity Study of Tenapanor and AZ13792925 by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice (RDX5791-TX-16)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 3 5 1-1	AZD1722: Oral Fertility and Early Embryonic Development Study in the Female Mouse (0967[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 2-1	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of RDX5791 on Embryo/Fetal Development in Rats (RDX5791-TX-12)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 2-2	An Oral (Gavage) Study of the Effects of RDX5791 on Embryo/Fetal Development in Rats (RDX5791-TX-14)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 2-3	AZD1722: Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in the Non-Pregnant Rabbit Bioanalysis and Toxicokinetic Evaluation (033[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 5 2-4	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of RDX5791 on Embryo/Fetal Development in Rabbits （RDX5791-TX-13）	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 2-5	An Oral (Gavage) Study of the Effects of RDX5791 on Embryo/Fetal Development in Rabbits (RDX5791-TX-15)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 2-6	Zebrafish Developmental Toxicity Assay (ZEDTA) Report (Batch 23)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 5 3-1	An Oral (Gavage) Study of the Effects of Tenapanor on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Mice ([redacted]-775035)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 4-1	A Pilot 21-Day Repeat Dose Toxicity Study of Tenapanor in Male and Female Juvenile Rats (Post Natal Days 5 to 26) (1884[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 5 4-2	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of Tenapanor in Juvenile Rats (00775062)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 5 4-3	An 8-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of Tenapanor in Juvenile Rats with a 4-Week Recovery Period (00775063)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 4-4	A 60-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of Tenapanor in Post-Weaning Juvenile Rats with a 14-Day Recovery Period (20301378)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 5 4-5	A 21-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in Post-Weaning Juvenile Rats (2050[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考

「A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of AZD1722 in Sprague Dawley Rats with Male Fertility Evaluation ([redacted]-775030)」は、共通資料として、4 2 3 2-8に添付した。

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4 2 3 7 5-1	Single Dose Toxicity Study of AZ13792925 (RDX5791-M1-01)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 7 5-2	A Single Dose Toxicity Study with AZ13792925 in Sprague Dawley Rats (RDX5791-M1-06)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 7 5-3	A 4-Day Repeat Dose Toxicity Study of AZ13792925 (RDX5791-M1-03)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 7 5-4	A 14-Day Repeat Dose Toxicity Study of AZ13792925 (RDX5791-M1-04)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 7 5-5	A 28-Day Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of AZ13792925 in Hemizygous RasH2 [CbyB6F1-Tg(HRAS)2Jic] Mice ([redacted]-775038)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 7 5-6	AZ13792925: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1537 and TA98 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM101)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 7 5-7	AZ13792925: In Vitro Micronucleus Assay Using L5178Y Cells (3522[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 7 5-8	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of AZ13792925 on Embryo/Fetal Development in Rats ([redacted]-775033)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 7 5-9	An Oral (Gavage) Study of the Effects of AZ13792925 on Embryo/Fetal Development in Rats ([redacted]-775034)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4 2 3 7 6-1	Toxicological Analysis of Potential Impurities of Tenapanor for Bacterial Mutagenicity Using Derek Nexus and Leadscope ([redacted]002drkls)	[redacted]	海外	社内資料	参考
4 2 3 7 6-2	Tenapanor Impurity and Degradant Product Qualification (RDX5791-TX-17)	[redacted]	海外	社内資料	参考

「A 26-week Carcinogenicity Study of Tenapanor and AZ13792925 by Oral Gavage in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice (RDX5791-TX-16)」は、共通資料として、4 2 3 4 2-3に添付した。

「Zebrafish Developmental Toxicity Assay (ZEDTA) Report (Batch 23)」は、共通資料として、4 2 3 5 2-6に添付した。

4.3 参考文献

2 4及び2 6項で引用した文献を添付した。

1.12 添付資料一覧

第5部 臨床試験報告書
5.3 臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 1 4-1	Validation of a Method for the Determination of RDX5791 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection ([redacted]068)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-2	Evaluation of the Stability of RDX5791 in Human Whole Blood using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection ([redacted]298)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-3	Evaluation of the Extended Stability of RDX5791 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection ([redacted]089)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-4	AZD1722: Validation of a Method for the Determination of AZD1722 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]713)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-5	Validation of a Method for the Determination of AZD1722 Metabolite AZ13792925 (M1) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]236)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-6	Long Term Frozen Stability of AZ13792925 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]713)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-7	Validation of a Method for the Determination of Tenapanor, AZ13792925, and Glycyrrhetinic Acid in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]237)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-8	Validation of a Method for the Determination of AZD1722 in Human Urine ([redacted]632)	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5 3 1 4-9	Method Validation for Determination of Sodium, Calcium, Magnesium, Potassium, and Phosphorus in Human Feces Using ICP-OES [redacted]168[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 2 2-1	Metabolism and Transporter Mediated Drug-Drug Interaction Assessment of Tenapanor and AZ13792925 (RDX5791-PK-16)	[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 3 1-1	A Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamic effects in Healthy Male and Female Japanese Subjects After Single and Multiple Doses (bid) of AZD1722 including a cohort of Healthy Caucasian Subjects (D5611C00005)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	評価	有
5 3 3 1-2	A Phase, 1, Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Different Multiple Dose Regimens of RDX5791 in Healthy Volunteers (RDX5791-102)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	評価	無
5 3 3 1-3	A Phase I, Single Centre, Open Label Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) of a Single Oral Dose of 14C-Labelled AZD1722 in Healthy Male Volunteers (D5611C00007)	AstraZeneca AB	海外	社内資料	評価	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 3 2-1	Plasma M1 Concentrations in Chronic Kidney Disease Patients on Dialysis of Phase II Study (7791-001) and Phase III Study (TEN-02-301) for KHK7791	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 3 3-1	A Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of Tenapanor in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Subjects with Normal Hepatic Function (TEN-01-107)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	評価	無

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 3 4-1	A Phase 1, Single-center, Fixed-sequence, Open Label Study to Evaluate the Effect of Oral Repeated Doses of AZD1722 on the Pharmacokinetics of Oral Midazolam in Healthy Volunteers (D5613C00003)	AstraZeneca AB	海外	社内資料	評価	無
5 3 3 4-2	A Phase 1, Single-center, Randomized, 2-Way Cross-over, Open-label Study to Evaluate the Effect of Oral Repeated Doses of AZD1722 on the Pharmacokinetics of Oral Cefadroxil in Healthy Volunteers (D5613C00004)	AstraZeneca AB	海外	社内資料	評価	無
5 3 3 4-3	A Phase 1 Single Center, Fixed-sequence, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Oral Repeated Doses of Tenapanor on the Pharmacokinetics of Oral Cefadroxil and Midazolam in Healthy Subjects (TEN-01-103)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	評価	有
5 3 3 4-4	A Phase 1, Single-Center, Open-Label, Crossover, Multiple-Cohort, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Drug-Drug Interaction of Repeat Administration of Tenapanor on the Pharmacokinetics of Enalapril, Digoxin and Warfarin in Healthy Subjects (TEN-02-108)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	評価	有
5 3 3 4-5	A Phase I, Single-center, Fixed-sequence, Open-label Study to Evaluate the Effect of Repeated Oral Doses of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Oral Tenapanor in Healthy Volunteers (TEN-01-104)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	評価	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 4 1-1	Phase I, Open-label, Randomized, Single-center, 3-way Crossover Study in Healthy Subjects to Evaluate the Pharmacodynamics Effects of AZD1722 Administered With and Without Food (Part A) and a 2-way Crossover Study in Healthy Subjects to Evaluate the Pharmacodynamic Effect of AZD1722 Administered as an AZD1722 Free-base Tablet With and Without Omeprazole (Part B) (D5611C00003)	AstraZeneca AB	海外	社内資料	評価	有
5 3 4 1-2	A Phase 1, Single-Center, Randomized, 2-Way Cross-Over, Open Label study to Evaluate the Effect of Renvela® on the Pharmacodynamics of AZD1722 in Healthy Volunteers (D5611C00006)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	評価	無

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 5 1-1	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第II相二重盲検ランダム化プラセボ対照用量設定試験(7791-001)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5 3 5 1-2	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第II相二重盲検ランダム化プラセボ対照リン吸着薬併用試験(7791-002)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5 3 5 1-3	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第III相プラセボ対照二重盲検ランダム化並行群間比較試験(7791-004)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5 3 5 1-4	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第III相プラセボ対照二重盲検ランダム化リン吸着薬併用並行群間比較試験(7791-005)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5 3 5 1-5	An 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study with a 4-Week, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenapanor to Treat Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis (ESRD-HD) (TEN-02-201)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	参考	無
5 3 5 1-6	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Tenapanor as Adjunctive Therapy to Phosphate Binder Therapy in End-Stage Renal Disease (ESRD) Subjects with Hyperphosphatemia (TEN-02-202)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	参考	無
5 3 5 1-7	A 26-Week, Phase 3, Open Label Study with a 12-Week, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Period Followed by an Open Label Long Term Safety Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenapanor to Treat Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis (TEN-02-301)	Ardelyx, Inc	海外	社内資料	参考	無
5 3 5 1-8	Determination of Tenapanor M1 Metabolite (AZ13792925) in Human Plasma by LC/MS/MS in Support of Kyowa Kirin's Clinical Trial (Protocol No 7791-001) in Japan	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5 3 5 2-1	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791 の第II相非盲検リン吸着薬切替え試験(7791-003)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5 3 5 2-2	腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第III相非盲検単群一般臨床試験(7791-006)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5 3 5 2-3	血液透析施行中の高リン血症患者を対象としたKHK7791の第III相リン吸着薬切替え長期投与試験(7791-007)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5 3 7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	－
5 3 7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	－
5 3 7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	－
5 3 7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和キリン株式会社	国内	社内資料	－
5 3 7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和キリン株式会社	国内	社内資料	－

5.4 参考文献

2 5及び2 7項で引用した文献を添付した。