



貯 法：室温保存

有効期間：3年

## 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<sup>注)</sup>レナジェル<sup>®</sup>錠250mgRENAGEL<sup>®</sup> Tablets

承認番号	21500AMZ00032
販売開始	2003年6月



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ため、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的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、 $\gamma$ -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)		

	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝		Al-Pの上昇	血中重碳酸塩減少、ビタミンK上昇、ビタミンK減少、血中重鉛減少、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 <sub>2</sub> 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、粉碎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<sup>14</sup>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<sup>1)</sup>(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<sup>2)-4)</sup>(外国人データ)。

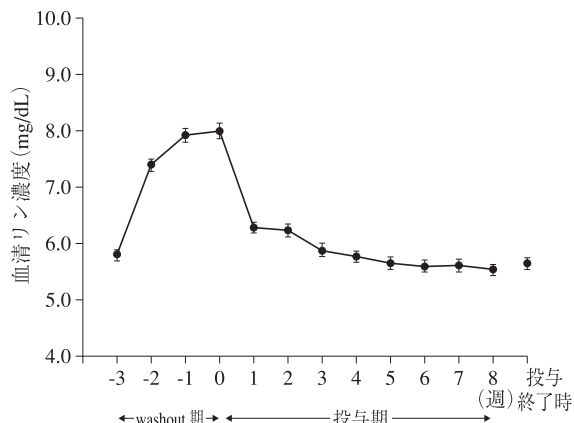
## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

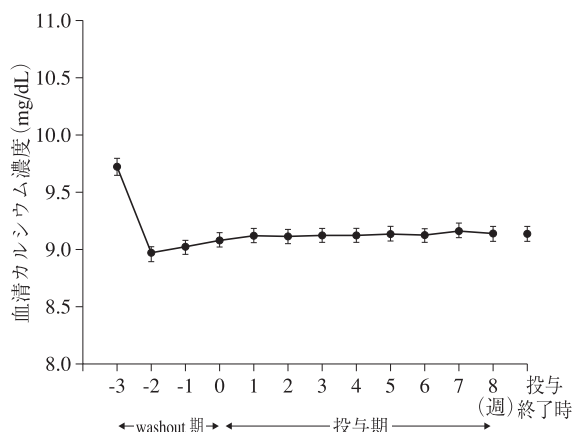
#### 17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

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)<sup>2)</sup>、投与終了時51.39±0.95(mg/dL)<sup>2)</sup>と低下が認められ、本剤の臨床的有用性が確認された<sup>5)</sup>。

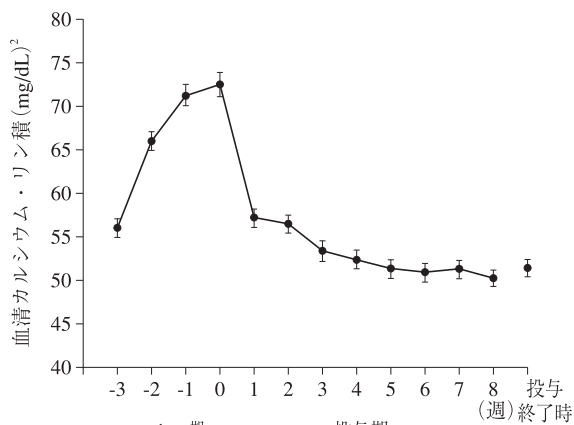
本剤投与群において副作用は70/115例(60.9%)に認められた。主な副作用は、便秘増悪27例(23.5%)、腹部膨満17例(14.8%)、上腹部痛16例(13.9%)、便秘13例(11.3%)等であった。



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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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<sup>8),9)</sup>。

### 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<sup>8)-14)</sup>。

### 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<sup>13)</sup>。

### 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<sup>9),11)-14)</sup>。

### 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<sup>13)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

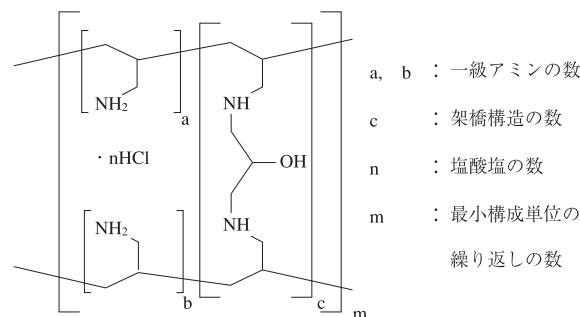
一般的名称：セベラマー塩酸塩(Sevelamer Hydrochloride)(JAN)

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：



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体の塩酸塩

## 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