新薬紹介総説

新規高リン血症治療薬ビキサロマー (キックリン[®] カプセル) の 薬理学的特性および臨床試験成績

谷口 圭一, 角田 裕俊, 戸村 裕一, 加来 聖司, 内田 渡

要約: ビキサロマー (キックリン[®] カプセル) はリン酸吸着ポリマーであり, 透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の治療薬として本邦で使用されている。ビキサロマーはリン酸溶液を用いた *in vitro* 試験およびブタ消化物を用いた *ex vivo* 試験においてリン酸を吸着することが確認された。正常ラットでの検討では, ビキサロマーの混餌投与により用量に応じた尿中リン排泄量の減少および糞中リン排泄量の増加が確認された。高リン血症を伴う chronic kidney disease (CKD) モデルラットにおいてはビキサロマーの混餌投与により血漿リン濃度を低下させることが確認された。以上の試験結果より, ビキサロマーは消化管内で消化物中のリン酸を吸着し, 糞中に排泄することで, CKD モデル動物で生じる血漿リン濃度の上昇を抑制することが示唆された。さらに, ビキサロマーはセベラマー塩酸塩, コレスチミドに比較して水分吸収量が少なく, 吸収した際の膨潤体積も小さかった。本邦で実施された臨床試験では, 血清リン濃度低下作用を主要評価項目とした第Ⅲ相比較試験において, 既存治療薬のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が確認され, 52 週間の長期試験において血清リン低下作用が持続することが確認された。安全性において, 便秘や腹部膨満感などの消化器系の有害事象の頻度が同種のポリマー製剤であるセベラマー塩酸塩よりも低いことが確認された。以上, 非臨床試験および臨床試験の結果から, ビキサロマーは消化管からのリン酸吸収を抑制することで, 血中リン濃度低下作用を示す薬剤であることが示された。また, 便秘などの消化器系副作用が少ないことが示されており, ビキサロマーの膨潤の程度が小さい特性が寄与している可能性が示唆された。

1. はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者における高リン血症は, 透析患者における冠動脈疾患の罹患率や死亡リスクの増加と関連することが知られている (1)。また, 高リン血症は, 二次性副甲状腺機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism : SHPT) を誘発し, 骨痛, 骨折, 関節痛などを引き起こすだけでなく, 生命予後にも影響する血管の石灰化を引き起こす (2)。従って, CKD 患者の高リン血症治療は極めて重要である。

現在の透析患者における高リン血症の治療は, リン摂取制限, 透析によるリンの除去に加え, 消化管でのリン吸収を抑制する経口リン吸着薬の投与により行われている。しかし, リンがタンパク質に多く含まれるために, 過剰なリン摂取制限ではタンパク質不足の栄養障害を生じる可能性があり, リン摂取量を推奨レベルに制限することは困難である。また, 透析によるリンの除去も十分ではないことから, ほとんどの透析患者において, 経口リン吸着薬が投与されている。

本邦においては, 経口リン吸着薬として炭酸カルシウムおよび炭酸ランタンとともにセベラマー塩酸塩が汎用されている。セベラマー塩酸塩は便秘, 便秘増悪や腹部膨満感等の消化器系の副作用を引き起こすことが報告されており (3), このような消化管障害のために投与量を十分に増量できない場合があり, その結果, 血清リン濃度および血清カルシウム濃度をガイドライン目標値範囲内に管理することが困難な状況にある (4, 5)。セベラマー塩酸塩は, 吸水性が高く消化管内で水分を吸収し膨潤することが消化器系の副作用を引き起こす理由と考えられている (6)。

ビキサロマーはアステラス製薬株式会社が開発, 製

キーワード: ビキサロマー, リン酸結合性ポリマー, 高リン血症, 膨潤, 消化器副作用
アステラス製薬株式会社 研究本部 薬理研究所 (〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘 21)

E-mail: keiichi.taniguchi@astellas.com 原稿受領日: 2013 年 1 月 18 日, 依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profile of bixalomer (Kiklin[®] capsules): a new therapeutic agent for hyperphosphatemia

Author: Keiichi Taniguchi, Hirotohi Kakuta, Yuichi Tomura, Seiji Kaku, Wataru Uchida

造承認申請したリン酸吸着ポリマーであり、本邦において2012年3月に「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」の効能・効果で承認され、2012年6月に上市された。本稿ではビキサロマーの薬理学的特性および臨床試験結果についての概要を紹介する。

2. 薬理学的特性

1) リン酸吸着特性

種々の濃度のリン酸溶液（100 mmol/L MES 緩衝液）にビキサロマーを加え、振盪後、溶液中のリン酸濃度の変化を測定することによりリン酸吸着能を測定した(7)。ビキサロマーのリン酸吸着能を Hill の吸着等温式で回帰することにより、ビキサロマーのリン酸に対する最大吸着能を推定した結果、ビキサロマー1 g が吸着する最大のリン酸は6.49 mmolであった。セベラマー塩酸塩のリン酸溶液（100 mmol/L BES 緩衝液、20 mmol/L KH_2PO_4 、10 mmol/L NaCl）中でのリン酸吸着能は5.9 mmol/g と報告されており(8)、ビキサロマーはセベラマー塩酸塩と同程度のリン酸吸着能を示した。

2) 消化物中でのリン酸吸着

標準流動食を与えたブタの十二指腸より消化物を採取し、この消化物中でのビキサロマーおよびセベラマー塩酸塩のリン酸吸着能を測定した(7)。測定は、ブタ消化物にポリマーを添加し、振盪後、上清中のリン酸濃度を測定することで算出した。ビキサロマーは消化物中のリン酸を吸着し、ビキサロマー1 g あたりのリン酸の吸着量は 1.04 ± 0.02 mmolであった。同条件でのセベラマー塩酸塩のリン酸吸着能は1 g あたり 1.24 ± 0.00 mmolであった。このように、ビキサロマーはリン酸溶液中と同様に、複雑な混合系であるブタ消化物においてもリン酸を吸着することが確認された。

3) 正常ラットにおける尿中リン排泄量低下作用

正常ラットにおけるビキサロマーの尿中リン排泄量に対する作用を検討した(7)。SD ラットを高リン食（ NaH_2PO_4 を2%添加）で飼育し、ビキサロマーおよびセベラマー塩酸塩を4日間混餌投与し、24時間ごとに尿、糞を採取した。投与1日目から4日目までの平均尿中リン排泄量と投与2日目から4日目の平均糞中リン排泄量を評価した。ビキサロマーの混餌投与（0.3%～9%混餌）により用量に応じた尿中リン排泄量低下および、糞中リン排泄量の増加が認められた。同様にセベラマー塩酸塩（3%および9%混餌投与）も用量に応じた尿中リン排泄量の低下と糞中リン排泄量の増加を示した（図1、図2）。

図1 高リン食負荷正常ラットにおけるビキサロマーおよびセベラマー塩酸塩の尿中リン排泄作用

正常ラットに高リン食（ NaH_2PO_4 2.0% 添加）を負荷し、高リン食負荷4日目から4日間、ビキサロマーもしくはセベラマー塩酸塩を混餌投与。投与1日目から4日目の24時間ごとに尿を採取し、尿中リン濃度を測定し、投与1日目から4日目の平均値を算出した。例数は、全群7例。各値は平均値±標準偏差を示す。*, **は非投与群に対する有意差を示す（* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 一元配置分散分析を行い、その後 Dunnett の多重比較検定を行った）。(文献7より改変)

図2 高リン食負荷正常ラットにおけるビキサロマーおよびセベラマー塩酸塩の糞中リン排泄作用

正常ラットに高リン食（ NaH_2PO_4 2.0% 添加）を負荷し、高リン食負荷4日目から4日間、ビキサロマーもしくはセベラマー塩酸塩を混餌投与。投与2日目から4日目の24時間ごとに糞を採取し、糞中リン濃度を測定し、投与2日目から4日目の平均値を算出した。例数は、全群7例。各値は平均値±標準偏差を示す。*, **は非投与群に対する有意差を示す（* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 一元配置分散分析を行い、その後 Dunnett の多重比較検定を行った）。(文献7より改変)

4) CKD モデルにおける血漿リン濃度低下作用

アデニン誘発 CKD ラットにおける、ビキサロマーおよびセベラマー塩酸塩の血漿リン濃度低下作用を検討した(7)。このモデルは、投与したアデニンが尿細管で不溶性の2,8-ジヒドロキシアデニンとして結晶化することで腎障害を生じるモデルであり、透析患者に認められる高リン血症やSHPTを呈するモデルである。アデニン硫酸塩（600 mg/kg）を10日間経口投与することでCKDを惹起し、アデニン投与終了後10日目からビキサロマーもしくはセベラマー塩酸塩を4週間、

図3 アデニン誘発CKDラットにおけるビキサロマーまたはセベラマー塩酸塩の血漿リン濃度低下作用

アデニン経口投与によりCKDを誘発したモデルラットに対してビキサロマーもしくはセベラマー塩酸塩を混餌投与した時の血漿リン濃度 (A) 経時変化および (B) AUC値。図中のSev. HClはセベラマー塩酸塩を示す。各ポリマー製剤投与開始前日から投与28日目までのAUC値を算出して血漿リン濃度低下作用を評価した。例数は、正常群 (Normal)、ビキサロマー投与群、セベラマー塩酸塩投与群は各8例、病態対照群 (Control) は7例。各値は平均値±標準誤差を示す。**はNormal群に、また、##、\$\$はControl群に対する有意差を示す (* $P<0.01$, ** $P<0.01$, \$\$\$ $P<0.01$, Studentの t 検定)。(文献7より改変)

3%で混餌投与した。ビキサロマーはセベラマー塩酸塩と同様に投与1週間後より血漿リン濃度を正常動物と同程度まで低下させ、4週間まで血漿リン濃度低下作用を維持した。投与後4週間の血漿リン濃度時間曲線下面積 (AUC) において、ビキサロマーおよびセベラマー塩酸塩は有意な血漿リン濃度低下作用を示した (図3)。

5) 膨潤特性

水分吸収量はビキサロマー、セベラマー塩酸塩、およびコレステミドのそれぞれ500 mgを十分量の蒸留水で30分間膨潤させた後、遠心分離した沈殿の重量からポリマー重量を差し引くことにより算出した(9)。ビキサロマーは2.6倍の水分を吸収したのに対し、セベラマー塩酸塩、コレステミドはそれぞれ14.4倍および13.8倍の水分を吸収し、ビキサロマーは水分吸収量が他のポリマーに比較して小さかった。膨潤体積は各ポリマーの臨床投与量の中間用量である1.5 g、1.5 g、2.0 gを蒸留水60 mL (透析患者の薬服用時の水摂取量)(10)に混和し、30分攪拌後のサンプル5 mLを遠心分離した沈殿の体積を測定することにより算出した。ビキサロマーの膨潤体積は 0.6 cm^3 であったのに対し、セベラマー塩酸塩、コレステミドの膨潤体積は2.1および 3.3 cm^3 であった。ビキサロマーは水分吸収の程度が小さく、水分吸収による体積変化も小さかった (図4)。

6) まとめ

ビキサロマーはリン酸溶液中およびブタ消化物中に

図4 各ポリマー製剤を水と混合した時の膨潤体積

臨床1回用量 (ビキサロマー: 1.5 g, セベラマー塩酸塩: 1.5 g, コレスチミド: 2.0 g) を60 mLの水と混合し、各サンプル5 mLを遠心分離して得られた沈殿物の体積 (値は3サンプルの平均値±標準誤差) を各群で比較した。*** $P<0.001$ vs. ビキサロマー, ### $P<0.001$ vs. ビキサロマー (Studentの t 検定)。(文献9より改変)

においてリン酸を吸着することが示されたことから、ビキサロマーは消化管において食物中のリン酸を吸着することが示唆された。正常ラットにおいてビキサロマー投与により、尿中リン排泄量の低下および糞中リン排泄量の増加が認められ、吸着したリンを糞中に排泄することで、消化管からのリン酸吸収を抑制することが示唆された。また、CKDモデルラットにおける検討で血漿リン濃度を低下させたことから、腎機能低下に伴い血中リン濃度が上昇する高リン血症患者において、消化管でのリン酸吸着によるリン酸吸収の抑制により血中リン濃度を低下させることが示唆された。

さらに、ビキサロマー、セベラマー塩酸塩およびコレステミドの膨潤特性を評価した結果、ビキサロマー

は他のポリマーに比較して水分吸収量が小さく、水分吸収による体積変化も小さいことが示された。これらの結果より、ビキサロマーは消化管内での膨潤の程度が小さいことにより消化器症状を起こしにくい可能性が示唆された。

3. 臨床試験成績

1) 第Ⅲ相比較試験(7)

高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者を対象に、ビキサロマーの有効性および安全性を検討するために、セベラマー塩酸塩を対照薬としてランダム化、非盲検、非劣性検証試験を実施した。本試験では2～4週間のwashoutの後、ビキサロマー群では1.5 g/日で投与開始し、2週間維持した後、血清リン濃度に応じて最高7.5 g/日までの範囲で適宜用量の調節を行った。また、セベラマー塩酸塩群では投与開始時の血清リン濃度に応じて3.0 g/日または6.0 g/日で投与開始し、2週間維持した後、血清リン濃度に応じて最高9.0 g/日までの範囲で適宜用量の調節を行った。いずれの群も投与期間は12週間とし、1日3回、毎食直前に経口投与した。本試験の有効性の主たる解析対象集団はPPS (Per protocol set) とし、PPSは104例(ビキサロマー投与群54例、セベラマー塩酸塩投与群50例)であった。

PPSでのビキサロマー群とセベラマー塩酸塩群の投与終了時の血清リン濃度における調整済み平均は、それぞれ5.87 mg/dL、5.55 mg/dLであり、その差は0.31 mg/dLであった。また、調整済み平均の差の95%信頼区間は、[-0.13, 0.76]であり、95%信頼区間の上限があらかじめ設定した非劣性マージンの1.0 mg/dLを下回ったことから、本剤のセベラマー塩酸塩に対する非劣性が検証された(表1)。

本試験での有害事象発現率は、ビキサロマー群で72.7% (40/55例)、セベラマー塩酸塩群で89.1% (49/55例)であった。また、副作用発現率は、ビキサロマー群で29.1% (16/55例)、セベラマー塩酸塩群で47.3% (26/55例)であった。このうち、胃腸障害の有害事象発現率は、ビキサロマー群で40.0% (22/55例)、セベラマー塩酸塩群で50.9% (28/55例)であった。

また、胃腸障害の副作用発現率は、ビキサロマー群では29.1% (16/55例)であり、セベラマー塩酸塩群では47.3% (26/55例)であった。両群ともに最も発現率が高かった胃腸障害の有害事象は便秘であった。腹部膨満はセベラマー塩酸塩群で多く、7例(12.7%)に認められたが、ビキサロマー群では1例(1.8%)のみであった(表2)。

2) 第Ⅲ相長期試験(7)

高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者243例を対象に、ビキサロマーを長期投与した時の安全性および有効性を検討することを目的として、非盲検、非対照試験を実施した。本試験では2～4週間のwashoutの後、本剤を1.5 g/日で投与開始し、2週間維持した後、血清リン濃度に応じて最高7.5 g/日までの範囲で適宜用量の調節を行い、48週間1日3回、毎食直前に経口投与を行った。血清リン濃度(平均値)は、治験薬の投与により経時的に低下し、治療期9週に目標値上限の6.0 mg/dL以下となった。その後、治療期16週にかけてさらに低下し、以降は48週まで5.5 mg/dL前後で推移した。治療期48週の血清リン濃度(平均値)は5.47 mg/dLと、目標値(3.5～6.0 mg/dL)内であった(図5)。

本試験では、有害事象は234例(94.4%)にみられ、そのうち治験薬との関連性が否定できない有害事象は73例(29.4%)であった。重篤な有害事象(死亡例を含む)は57例(23%)に認められたが、そのうち、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象は虚血性大腸炎、出血性腸憩室、食道潰瘍、急性胆嚢炎(各1例)であった。治験薬投与中止に至った有害事象は34例(13.7%)であり、便秘による中止が13例にみられた。

3) まとめ

第Ⅲ相比較試験および第Ⅲ相長期投与試験においてビキサロマーの透析中の慢性腎不全に伴う高リン血症患者における有効性が認められた。また、重篤な有害事象の発現率は低く、腹部膨満感、便秘などの消化器系副作用の発現率も低いことが示された。

表1 第Ⅲ相比較試験：投与終了時の血清リン濃度 (mg/dL)

投与群	調整済み平均	調整済み平均 の標準誤差	調整済み平均 の信頼下限	調整済み平均 の信頼上限	調整済み平均 の差	調整済み平均の 差の信頼下限	調整済み平均の 差の信頼上限
ビキサロマー群	5.87	0.154	5.56	6.17	0.31	-0.13	0.76
セベラマー塩酸塩群	5.55	0.160	5.24	5.87	-	-	-

投与終了時：投与12週間または投与中止時。差＝ビキサロマー群－セベラマー塩酸塩群。(文献7より)

表2 第Ⅲ相比較試験：有害事象（いずれかの投与群で発現率5%以上の有害事象）

器官別大分類／基本語	ビキサロマー (N=55)	セベラマー塩酸塩 (N=55)
発現例数（発現率）	40（72.7%）	49（89.1%）
胃腸障害	22（40.0%）	28（50.9%）
腹部膨満	1（1.8%）	7（12.7%）
便秘	11（20.0%）	16（29.1%）
下痢	3（5.5%）	2（3.6%）
硬便	3（5.5%）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5（9.1%）	5（9.1%）
穿刺部位疼痛	3（5.5%）	2（3.6%）
感染症および寄生虫症	15（27.3%）	24（43.6%）
鼻咽頭炎	12（21.8%）	16（29.1%）
傷害、中毒および処置合併症	10（18.2%）	10（18.2%）
挫傷	4（7.3%）	0
処置による低血圧	2（3.6%）	5（9.1%）
筋骨格系および結合組織障害	8（14.5%）	8（14.5%）
背部痛	5（9.1%）	2（3.6%）
四肢痛	1（1.8%）	3（5.5%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7（12.7%）	5（9.1%）
上気道の炎症	3（5.5%）	0
皮膚および皮下組織障害	3（5.5%）	7（12.7%）
そう痒症	0	3（5.5%）

記載は例数（発現率%）。（文献7より）

図5 第Ⅲ相長期投与試験：血清リン濃度の経時的推移
 平均値±標準偏差。WO：washout期開始日、EOT（End of Treatment）：投与終了時。（文献7より）

4. おわりに

ビキサロマーは非臨床試験および臨床試験の結果から、消化管で食物中のリン酸を吸着することで、高リン血症を伴う透析患者の血清リン濃度を低下させることが示された。ビキサロマーは血清リン濃度低下作用

を示すとともに、水分吸収時の膨潤の程度が既存のリン吸着ポリマー製剤に比較して小さいことが示され、臨床試験において認められた腹部膨満感を含む消化器系副作用の発現頻度の低さは、この膨潤の程度に起因している可能性が考えられる。ビキサロマーは消化器系副作用を生じる可能性の少ない高リン血症治療薬として、消化器系副作用などで治療効果が十分に得られていなかった高リン血症患者にも新しい治療選択肢になりうると考えられる。

文 献

- 1) Block GA, et al. Am J Kidney Dis. 1998;31:606-617.
- 2) Moe SD, et al. Kidney Int. 2006;69:1945-1953.
- 3) 栗原 怜, 他. 腎と透析. 2003;55:221-238.
- 4) 兵藤 透, 他. 泌尿器外科. 2005;18:239-247.
- 5) 栗原 怜, 他. 腎と骨代謝. 2004;17:363-370.
- 6) 松岡由美子, 他. 透析ケア. 2009;15:94-100.
- 7) キックリン® カプセル 250mg 申請資料概要. 平成 24 年 3 月承認分.
- 8) Mazzeo R, et al. J Pharm Biomed Anal. 1999;19:911-915.
- 9) 角田裕俊, 他. 臨床透析. 2012;28:251-256.
- 10) 田添好恵, 他. 長崎県薬会誌. 2009;84:48-49.