
透析患者における高リン血症治療薬の現状と展望

～テナパノル塩酸塩（フォゼベル[®]錠）への期待～

永野伸郎

医療法人社団日高会 日高病院 腎臓病治療センター／学術研究センター

Current status and future prospects of hyperphosphatemia treatment drugs in dialysis patients: a focus on tenapanor hydrochloride (Phozevel[®] Tablets)

Nobuo Nagano

Kidney disease and dialysis center/Hidaka research center,
Hidaka hospital, Hidaka-kai

<はじめに>

透析患者の高リン血症対策は、十分な透析量の確保（dialysis）、食事栄養指導（diet control）、薬物療法（drug therapy）の3D treatmentsが基本となる。薬物療法では、消化管内でリンと結合して便中リン排泄を促進させるリン吸着薬が、長らく認可されている唯一の高リン血症治療剤であった。このような中、腸管リン吸収を低下させる新規作用機序を有するテナパノル塩酸塩（テナパノル；フォゼベル[®]錠）が、新たな高リン血症治療剤として2024年2月に上市された。本稿では、まず現行のリン吸着薬による薬物療法の現状と限界を提示後、テナパノルの基礎および臨床成績を紹介し、最後にテナパノルの登場により高リン血症に対する薬物療法が今後どのように展開していくのかを期待を交えて述べる。

1. リン吸着薬療法の現状と限界

多くの錠剤数が処方されている状態をhigh pill burden（多錠剤数負荷）と称する。錠剤の多さは服薬アドヒアランスの低下を招くとともに、患者自身あるいは服薬補助者がそれらを服薬、理解、整理、保管、管理する努力義務が付帯するために精神的負担を生み出す¹⁾。当院の外来維持血液透析患者533人の解析では、1人1日あたり平均値で 15.1 ± 7.6 錠、中央値で14.1（10.0－18.7）錠の経口薬剤が処方されていた。全経口薬剤の錠数に占めるリン吸着薬の割合は32.84%であり、全35種類の薬効分類別で最多であった²⁾。また、2番目に多い薬剤は血圧降下剤の8.36%であり、リン吸着薬の錠数が突出して多いことが示された。したがって、high pill burdenの主要な原因はリン吸着薬であると言える。

J-DOPPS（Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study）や当院の調査では、リ

リン吸着薬の服薬アドヒアランス優良者の割合は6～7割であり、処方錠数の増加に伴い服薬アドヒアランス不良者が増加し、多くの患者がリン吸着薬の服薬錠数を減らしたいと感じている³⁻⁵⁾。また、リン吸着薬錠数と血清リン値は正の単相関関係を示し、リン吸着薬単剤、2剤併用、3剤併用となるに従いリン吸着薬錠数および血清リン管理不良者の割合が増加するという「現行のリン吸着薬療法の限界」が窺い知れる⁶⁾ (図1)。現在、国内では6製剤のリン吸着薬が市販されているが、それぞれの治験では、各製剤に共通して用量依存的な血清リン低下作用が確認されている。したがって、理論的には複数の製剤を最高投与量で併用すれば、透析患者といえども血清リン値は必ず正常値あるいはそれ以下まで低下させることができる。一方、現実的には、倫理的、物理的、副作用、アドヒアランス、薬物相互作用、医療経済上の観点から、実現が極めて困難であるという「リン吸着薬療法が抱えるジレンマ」も浮き彫りになる。

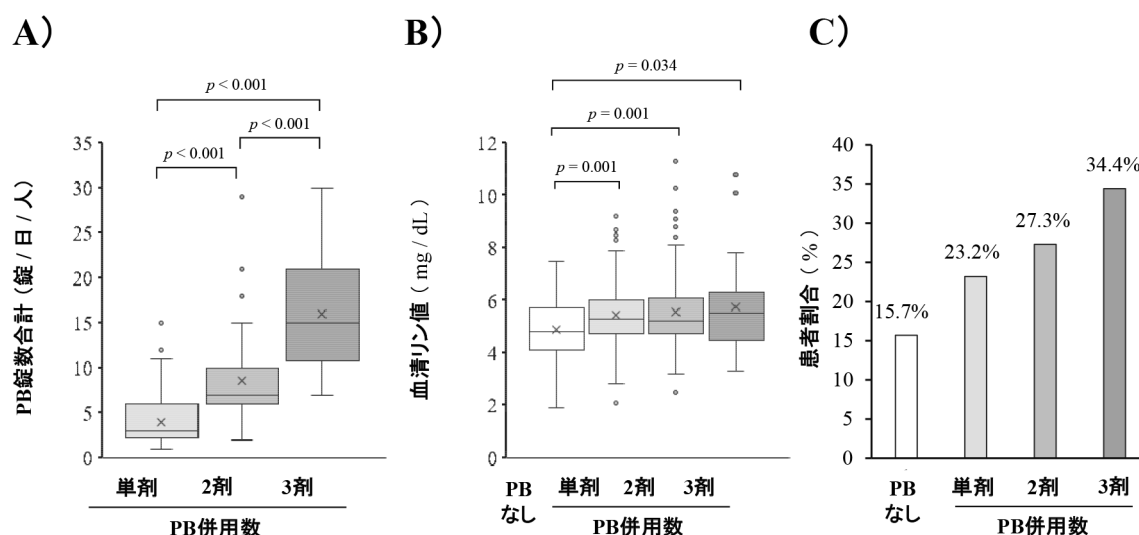


図1 リン吸着薬併用数とリン吸着薬錠数 (A)、血清リン値 (B)、ガイドライン管理目標値上限値 (6.1mg/dL) 以上の患者割合 (C)
PB；リン吸着薬 (文献6より転載)

2. 腸管の経上皮細胞リン輸送と創薬

日本人は上部小腸で1日に約800mgのリンを吸収している。腸管上皮細胞でのリン吸収は、20～35%が経上皮細胞輸送 (図2 A) で、65～80%が細胞間輸送 (傍細胞輸送) (図2 B) で行われている。腸管上皮細胞の管腔側では、 HPO_4^{2-} と 3Na^+ を輸送するNaPi2bと、 H_2PO_4^- と 2Na^+ を輸送するPiT-1およびPiT-2という共輸送担体が経上皮細胞輸送を担っている (図2 A)。上部小腸管腔内のpHは胃液 (酸性) および胆汁 (アルカリ性) の流入によりpHが変化するため、リン酸イオンはそれに合わせて H_2PO_4^- と HPO_4^{2-} の形態をとる。

これまでに多くの製薬会社がNaPi2b抑制剤あるいはPiT-1およびPiT-2を含めた抑制剤の開発を行ってきたものの、①正常および腎不全ラットの血清リンを低下させる、②健常者の尿中リン排泄量を低下させる、③血液透析患者への頻回反復投与によっても血清リンを低下させない、④血液透析患者への炭酸セベラマーとの併用投与においても、臨床上有意味な上乗せ効果は認められないなどの結果が得られており、現在までに上市に至った化合物は存在しない⁷⁻¹⁰⁾。その理由には、ヒト

ではリン吸収量における経上皮細胞輸送が寄与する割合が低いこと、経上皮細胞輸送によるリン吸収量は管腔側内のリン濃度増加に従い飽和すること（図2C）、肺胞組織にもNaPi2bが発現することなどが挙げられる。一方、ヒトのリン吸収量の多くを占める細胞間輸送ルートは、管腔内リン濃度が高くなるに従い（すなわちリンの摂取量に比例して）、リン吸収量がリニアに増加することが知られている（図2C）。

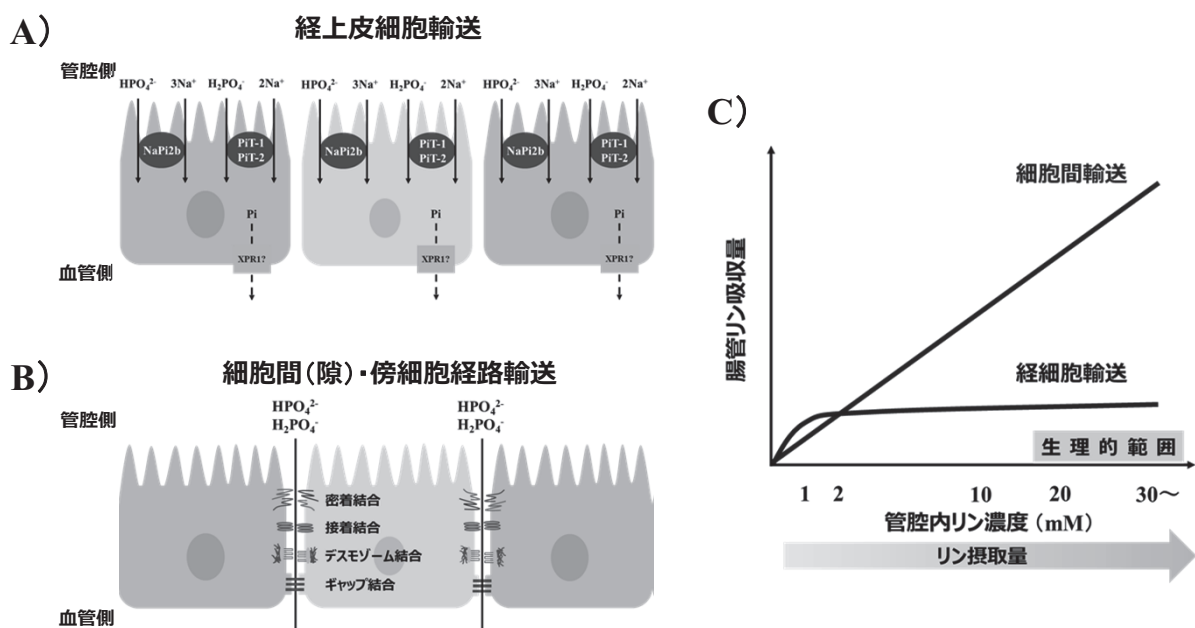


図2 腸管上皮細胞におけるリン酸吸収機構ならびにリン吸収量との関係

A) 経上皮細胞輸送、B) 細胞間輸送、C) 管腔内リン濃度と腸管リン吸収量（イメージ図）（文献1より転載）

3. テナパノルの基礎

1) 創製と開発

Na^+/H^+ 交換輸送体（NHE）は、Naポンプが作り出した Na^+ の濃度勾配を駆動力として、細胞内 H^+ と細胞外 Na^+ を1：1で交換輸送する膜蛋白質である（図3A）。ほぼすべての生物の細胞膜に発現しており、ヒトでは9アイソフォームが存在する。米国Ardelyx社（Waltham, MA, USA）は、2個のtetrahydroisoquinoline化合物を最適な距離のリンカーで繋ぎ合わせ、NHEアイソフォーム3（NHE3）に対する選択性および阻害活性を向上させることに成功し、左右対称構造を有するテナパノルを創製した（図3B）。NHE3は12回膜貫通蛋白質であり、ホモ2量体として膜発現しているため、本剤は2カ所でNHE3と相互作用することが想定される。また、本剤は比較的大きな分子量（1,217.97）であり血中に殆ど入らないため、残存腎機能を有する患者においてもNHE3発現臓器である腎や膀胱に対する直接作用は低いと考えられる。

本剤は、海外ではArdelyx社により便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）の治療薬（IBSRELA[®]）として、また、透析中の慢性腎臓病患者に対する高リン血症の治療薬（XPHOZAH[®]）として上市されている。本邦では、協和キリン株式会社がArdelyx社から導入後、2018年より国内臨床開発を

開始し、2023年9月に製造販売承認を取得後、2024年2月よりフォゼベル[®]錠として販売している。なお、テナパノルは海外では下剤として販売されているために下痢の副作用が頻発するとの揶揄があるが、IBSRELA[®]の推奨投与量は50mgの1日2回であり、フォゼベル[®]錠の最高用量（30mgの1日2回）よりも高用量である。

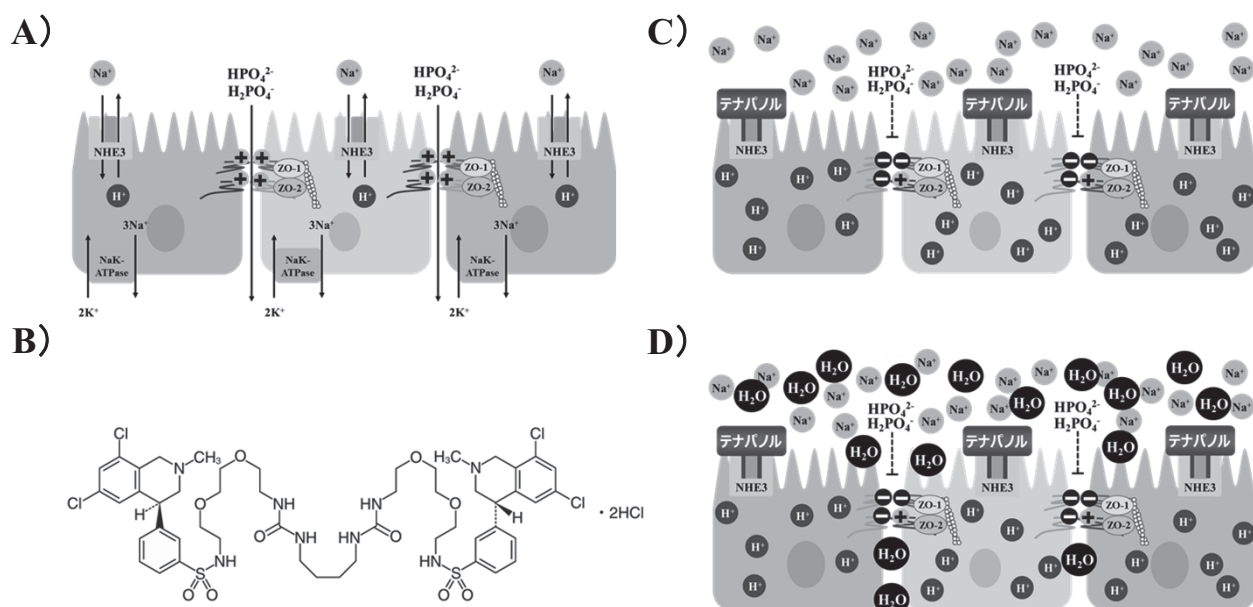


図3 テナパノルの作用機序（想定）および副作用発現機序

A) テナパノル投与前、B) テナパノルの化学構造式、C) テナパノル投与後、D) 副作用発現機序（文献1より転載）

2) 作用機序（想定）

単層円柱上皮細胞である腸管上皮細胞は、密着結合（タイトジャンクション；TJ）、接着結合、デスモゾーム結合、ギャップ結合と呼ばれる特定の構造を介して隣り合う細胞同士が連結している（図2 B）。TJは、水溶性の溶質に対して電荷およびサイズ選択性を発揮することで細胞間輸送を制御しており、クローディン、オクルディン、トリセルリン、JAM (junctional adhesion molecule) などの複数の構成分子が同定されている。

ここでは主要なTJ蛋白であるクローディンに着目することで、テナパノルの作用機序を考案してみたい。クローディンはこれまでに27種類報告されているが、いずれも4回膜貫通の構造をとり、第一細胞外ループの細胞外表面領域が正電荷あるいは負電荷側鎖を有する数個のアミノ酸で構成されている¹¹⁾。クローディンは隣り合う腸管上皮細胞間の管腔側に近い場所に、紐状で取り巻くように逆平行2列で発現している。複数種類のクローディンが対を成す組合せで、隣同士（cis）あるいは向かい合う同士（trans）で溶質の透過選択性を発揮している¹²⁾。

管腔内リン濃度依存的に細胞間隙からアニオンであるリン酸イオンがリニアに吸収されることより（図2 C）、通常の状態では正電荷側鎖を有するアルギニン、ヒスチジン、リジンのいずれかが細胞外表面領域を構成するクローディンが発現していると仮定する（図3 A）。この時、テナパノルが管腔側のNHE3に結合すると、Na⁺/H⁺交換輸送能が阻害される結果、H⁺が細胞内に蓄積し細

胞内pHが低下する（図3C）。これによりクローディンの細胞内ドメインを支えるアクチン線維が凝集し、クローディンの立体構造もしくは発現パターンが変化する。その結果、負電荷側鎖を有するアスパラギン酸やグルタミン酸が細胞外表面領域に露出することで、アニオンであるリン酸イオンとの間に斥力が生じ、透過性が抑制される可能性が想定される（図3C）。

3) 薬理試験成績

正常ラットの空腸ループ標本において、テナパノル投与は管腔内の Na^+ を速やかに上昇させることより、本剤が管腔側のNHE3を阻害することが裏付けられ、並行して管腔内のリン酸イオン濃度も上昇する¹³⁾。一方、 Ca^{2+} および Mg^{2+} の腸管吸収の一部は細胞間隙ルートを介するため、テナパノルによる吸収阻害が懸念されるものの、本剤は同標本において Ca^{2+} および Mg^{2+} の吸収に何ら影響しない。これに対して、アニオンである Cl^- の吸収はリン酸イオンと同様に抑制されることより、前項の想定機序が支持される。テナパノルは健常人および透析患者において、低クロール血症を惹起しない理由として、 Cl^- は細胞間隙ルート以外の腸管吸収機構があることや、大腸での吸収で補正される可能性が考えられる。

数あるクローディンサブタイプの中で、いずれの分子が関与しているのか、またクローディン以外のTJ蛋白が関与するのかなど不明な点が多い。一方、腸内細菌が生成する二次胆汁酸であるリトコール酸は、ビタミンD受容体を介してクローディン-3発現を低下させ、細胞間隙からのリン吸収を増加させることが報告されている¹⁴⁾。したがって、テナパノルにより構造が変化する分子の候補がクローディン-3である可能性もあり興味深い。テナパノルを用いたその他の数々の基礎試験結果に関しては、詳細な原著論文を参照して頂ければ幸いである^{13,15)}。

4) 副作用発現機序

ヒトが浸透圧の高い食事をした場合、上部小腸管腔内と間質の浸透圧を等張にするために、体液側から水がTJを通過し、速やかに管腔側に移動する機構が作動する。同様に、テナパノルがNHE3を阻害することで管腔内に Na^+ が蓄積し、管腔内の浸透圧が高張となるため、水が間質から管腔内に移動し、軟便や下痢に繋がると考えられる（図3D）。本剤を正常ラットに単回経口投与した場合、便中 Na^+ 排泄量の増加とともに、回腸管腔内水分量の増加が認められ、臨床での副作用を容易に再現することができる¹⁵⁾。テナパノルは海外ではIBS-Cの治療薬でもあることより、テナパノルの副作用は薬理作用の延長線上で生じるものと言えよう。

テナパノルの投与期間中、 Na^+ と交換輸送される H^+ が上皮細胞内に蓄積し、細胞内pHは低値となる。マウスおよびラットを用いた毒性試験では、著しい高用量での反復投与下で、腸管の陰窩細胞の壊死、杯細胞の減少、炎症細胞浸潤、粘膜上皮の糜爛、萎縮、腺上皮の壊死などが報告されているが、いずれも休薬2週間後には回復する¹⁶⁾。本結果は腸管上皮細胞のターンオーバーは4～5日間であることでも説明される。また、ラットへテナパノルを2週間反復投与すると、腸管NHE3発現が増加する¹³⁾。本結果は、本剤に耐性が生じない可能性を示す一方で、腸管上皮細胞の H^+ 蓄積に対する回避機構として捉えることもできる。さらには、腸管特異的NHE3ノックアウトマウスは代謝性アシドーシスになるが¹⁷⁾、NHE3のヒト遺伝子異常症では、先天性Na下痢症になるものの、アシデミアは報告されていない。

4. テナパノルの臨床

1) 治験成績

海外で実施された健常者に対する単回投与試験では、3 mgから100mgの投与量の範囲内で1日便中Na⁺排泄量の用量依存的な増加が認められている¹⁵⁾。また、60mgまでの1日2回の7日間反復投与試験では、投与翌日から便中Na⁺排泄量が増加し、投与期間中は増加が持続するものの、投与終了翌日には速やかに投与前値まで回復する¹⁵⁾。本結果は、テナパノルの副作用は投与翌日には速やかに発現するものの、反復投与を終了すれば翌日には回復することを裏付けており、TJ蛋白質の半減期が短いこととも符合する。

国内第Ⅱ相用量設定試験において、リン吸着薬を退薬後に6.1mg/dL以上に上昇した血清リン値は、テナパノル5 mgの1日2回投与でプラセボ群と比較して有意な低下が認められる¹⁸⁾。本結果に基づき、本剤の開始用量は5 mgの1日2回となっている。国内第Ⅲ相リン吸着薬併用試験において、リン吸着薬の用法用量を固定して本剤を5 mg 1日1回の開始用量で30mgまで増減しながら8週間投与した結果、血清リン値の持続した低下が観察されている¹⁶⁾。副作用の発現頻度は、下痢、軟便、悪心がプラセボ群でそれぞれ9.4%、0%、0%であったのに対し、テナパノル群では58.3%、4.8%、2.4%であった。一方、テナパノル群においても、腹部不快感、消化不良、食欲減退の発現頻度はいずれも0%であった。下痢、軟便の程度は、ブリストル便性状スケール（BS）によれば、テナパノル群の平均値は4.72～4.92の間で推移しており、平均値は通常便（判定4および5）の域を出ず、泥状便（判定6）や水様便（判定7）には達していないことが示された。また、1週間当たりの排便回数は、テナパノル群の平均値は10.1～11.6回で推移しており、週当たりの排便回数はプラセボ群（9.5～9.8回）よりも2回程度増加することが示されている。テナパノルを開始して投与前値の血清リン値を維持するように積極的にリン吸着薬を減量するプロトコールで実施した国内第Ⅲ相リン吸着薬からの切替長期投与試験では、リン吸着薬錠数が投与開始時の11.4錠から50週後には3.1錠（27.2%）にまで減少し、実に45.6%の患者がリン吸着薬の完全退薬（すなわち0錠）が可能となっている¹⁹⁾。

2) 実臨床下での使用経験

我々は、リン吸着薬を服用中で、CKD-MBD診療ガイドラインの血清リン濃度管理目標値（3.5～6.0mg/dL）の上限値を複数回超えた66人の外来維持血液透析患者に対し、テナパノルの投与を開始した²⁰⁾。開始後、下痢により14人が脱落し、投与中止までの日数は6.5（3～26）日であり、中止時のテナパノル投与量はいずれも5 mgの1日2回であった。投与継続例の血清リン値は、投与開始時の7.5±0.9mg/dLから2週後には6.1±1.5mg/dLへと速やかに低下し、4週以降は投与前値と比較して有意な低値で推移した（図4 A）。また、血清リン値の管理目標値達成割合は、開始時の3.9%から2週後には47.1%に上昇し、4週以降は投与前値と比較して有意な高値で推移した（図4 B）。さらに、リン吸着薬および下剤・緩下剤の錠数の減量も可能となった。テナパノルは、従来のリン吸着薬によっては管理困難な高リン血症の治療に有用である一方で、副作用を低減する投与法の考案も必要と思われる。

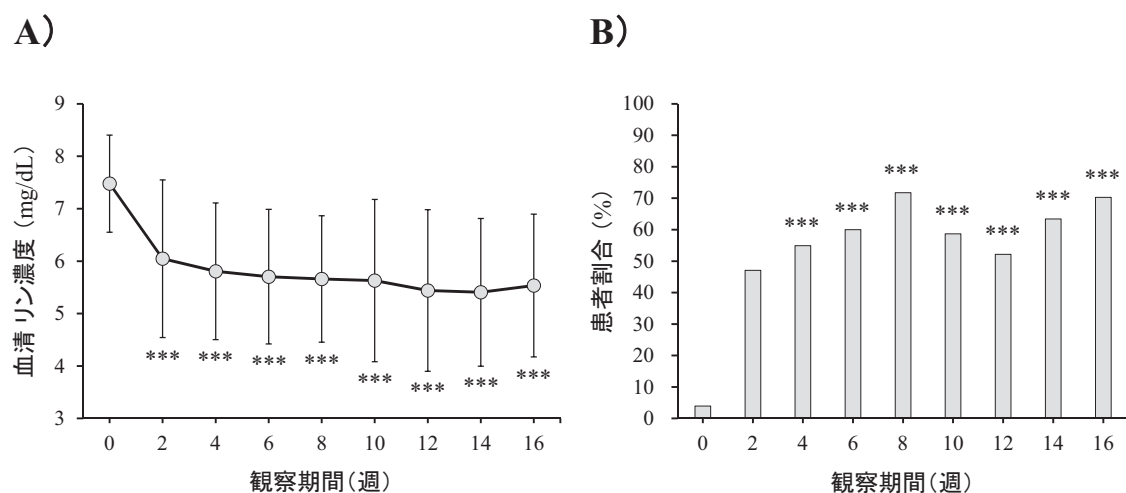


図4 テナパノール投与に伴う血清リン濃度 (A) およびガイドライン管理目標値範囲内達成患者割合 (B) の推移
(文献20より転載)

5. ガイドライン改訂にともなう新たなニーズ

現行のCKD-MBD診療ガイドラインは改訂作業中であり、血清リンの管理目標値の上限値を6.0 mg/dLから5.5mg/dL未満に引き下げることが議論されている。2022年末の患者統計をWADDAシステムにより解析した結果、全国334,653人の透析患者において、現行の上限値以上 (≥ 6.1 mg/dL) の患者は75,317人 (22.5%) であるのに対し、改定案の上限値以上 (≥ 5.5 mg/dL) の患者は123,444人 (36.9%) となり、新たに上限値を超える患者が48,127人 (14.4%) 増加することが試算された (本結果は著者が出力した帳票に基づくが、解析および解釈は著者独自のものであり、日本透析医学会の考えを反映するものではない) (図5)。さらに、原疾患が糖尿病あるいは動脈硬化性疾患の既往がある場合には、目標値上限を下げることも提案されており、テナパノールに対するニーズはさらに大きくなるものと思われる。

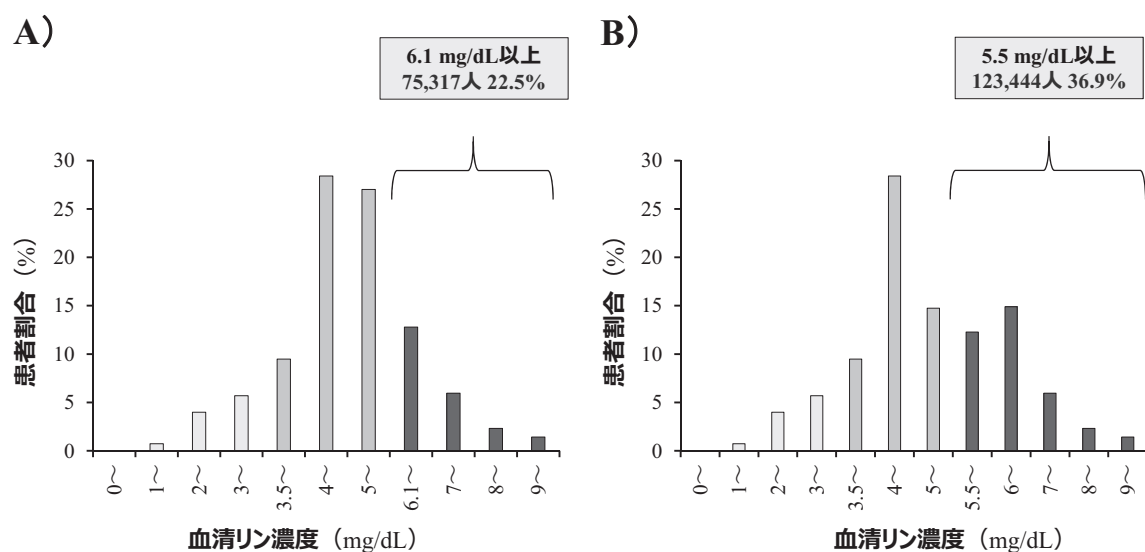


図5 現行 (A) および改訂作業中 (B) のCKD-MBD診療ガイドラインが定める血清リン管理目標値上限値以上の患者数および割合
(著者作成)

6. テナパノルに期待される効果

1) リン低下作用に基づく効果

CKD-MBD診療ガイドラインの血清リン濃度管理目標値は、生命予後の観点で策定されている。したがって、本剤の血清リン低下作用に伴い管理目標値を達成できる患者が増加することで、生命予後の改善が期待できる（表）。また、リン吸着薬の減量・中止により、患者の精神的負担が軽減されることが予想され、実際に海外では、毎日のリン管理に対する気分の向上が報告されている²¹⁾。また、炭酸カルシウムや炭酸ランタンは、胃酸分泌抑制薬との併用でリン吸着能が低下するために併用困難であるが、これらのリン吸着薬が退薬できれば胃酸分泌抑制薬の使用が容易になる。さらに、本剤はリン吸着薬のような1日3回の服用ではなく、1日2回の服薬である。したがって、外食で昼食を摂る際にも飲み忘れることはなく、かつ夜食を含めた間食習慣者のリン管理にも有効と考えられる。

表 テナパノルに期待される効果

（文献1より転載）

血中リン低下作用に基づく効果	多面作用に基づく効果
・管理目標値達成 ⇒ 生命予後改善 ・リン吸着薬減量／中止 ⇒ High pill burden軽減 ⇒ 精神的負担の軽減 ⇒ 胃酸分泌抑制薬の使用が容易 ⇒ 服薬回数低減 ・1日2回の服薬 ⇒ 外食者に福音 ⇒ 間食・夜食習慣者にも有効	・便秘改善 ⇒ 緩下剤・下剤の減量／中止 ⇒ 高カリウム血症の改善 ⇒ カリウム吸着薬の減量／中止 ・血圧低下 ⇒ 降圧剤の減量／中止 ・飲水制限緩和 ・透析間体重増加量減少 ⇒ 心保護 ・腸管バリア機能の改善

2) 多面作用に基づく効果

テナパノルは便中へのNa⁺および水分排泄増加作用ならびに腸管内容物の腸管通過時間 (transit time) 短縮作用もあることより、様々な多面作用の可能性が考えられる（表）。透析間体重増加量が減少すれば、心肥大が抑制され心保護に繋がることに加え、透析患者の飲水制限が緩和される可能性も考えられる。また、便秘改善作用により下剤・緩下剤の使用が減少することに加え、慢性便秘症と高カリウム血症とが関連することより、高カリウム血症の改善も期待される。基礎試験ではあるものの、腎不全ラットへの投与により、腎保護、左室肥大抑制、血管石灰化抑制、血圧低下が既に観察されている^{15,22)}。また、ヒト結腸単層培養細胞において、テナパノルは炎症性サイトカインで惹起した高分子物質の腸管透過性亢進を抑制するため²³⁾、透析患者の腸管壁バリア機能を強固にし、菌血症や炎症を改善する可能性も否定できない。

＜おわりに＞

テナパノルがNHE3を阻害し腸管上皮細胞内にH⁺が蓄積することと、リン酸イオンの細胞間輸送が阻害されるという結果との間に、どのような分子が、どのような機序で、どのように関与しているのかは不明のままである。今回、あくまでも筆者の独断でクローディンを用いて作用機序を考案したまでであり、クローディンのどのサブタイプが関与しているのかはもとより、他のTJ蛋白が関与しているか否かも判明していない。これらが詳細に解明されることで、リン酸イオン以外に吸収が阻害される物質が明らかになる可能性にも期待したい。

作用機序の詳細が不明である一方で、テナパノルの臨床効果および有用性は明らかである。ガイドライン改訂後のリンの厳格管理が浸透すれば、本剤はますます重要な位置付けになると予想される。そのためには、本剤の副作用が出にくい患者背景の特定や投与方法ならびに出た場合の対処法の確立が急務である。多くの患者に本剤が長期使用されることで、本剤が秘めている様々な有用作用が臨床で実証されることを期待したい。

＜利益相反＞

協和発酵キリン 講演料、アドバイザー料

＜文 献＞

1. 永野伸郎：テナパノル塩酸塩の薬理学的特性ならびに高リン血症薬物療法の今後の展望、臨床透析（印刷中）
2. Nagano N, Ito K, Ono T, et al. : Prescription characteristics of phosphate binders in a high pill burden for hemodialysis patients. Ren Replace Ther 7: 5, 2021.
3. Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA, et al. : Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: findings from the DOPPS. Hemodial Int. 20: 38-49, 2016.
4. 伊藤恭子、永野伸郎、高橋伴彰、他：リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下およびリン管理不良と関連する、透析会誌 49：475-482、2016.
5. 伊藤恭子、高橋愛里、簗輪由妃、他：どれくらいの透析患者が、そのようなメリットを期待して、どの程度までリン吸着薬を減らしたいと思っているのか？日透析医会誌 37：120-128、2022.
6. 永野伸郎、須永砂斗子、桂木雄司、他：血液透析患者におけるリン吸着薬併用処方の実態－リン吸着薬療法の限界－、腎と透析 95：555-559、2023.
7. Larsson TE, Kameoka C, Nakajo I, et al. : NPT-IIb inhibition does not improve hyperphosphatemia in CKD. Kidney Int Rep. 3: 73-80, 2017.
8. Maruyama S, Marbury TC, Connaire J, et al. : NaPi-IIb inhibition for hyperphosphatemia in CKD hemodialysis patients. Kidney Int Rep. 6: 675-684, 2020.
9. Hill Gallant KM, Stremke ER, Trevino LL, et al. : EOS789, a broad-spectrum

-
- inhibitor of phosphate transport, is safe with an indication of efficacy in a phase 1b randomized crossover trial in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 99: 1225–1233, 2021.
10. Wang X, Xu Y, Yu X, et al. : Effects of pharmacological inhibition of the sodium-dependent phosphate cotransporter 2b (NPT2b) on intestinal phosphate absorption in mouse and rat models. *Pharmacol Res Perspect.* 10: e00938, 2022.
 11. Chiba H, Osanai M, Murata M, et al. : Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochim Biophys Acta.* 1778: 588–600, 2008.
 12. Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. : The claudins: from tight junctions to biological systems. *Trends Biochem Sci.* 44: 141–152, 2019. 4.
 13. King AJ, Siegel M, He Y, et al. : Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. *Sci Transl Med.* 10: eaam6474, 2018.
 14. Hashimoto N, Matsui I, Ishizuka S, et al. : Lithocholic acid increases intestinal phosphate and calcium absorption in a vitamin D receptor dependent but transcellular pathway independent manner. *Kidney Int.* 97: 1164–1180, 2020.
 15. Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, et al. : Intestinal inhibition of the Na^+/H^+ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na^+ uptake in humans. *Sci Transl Med.* 6: 227ra36, 2014.
 16. 協和キリン株式会社：フォゼベル錠 総合製品情報概要、2023.
 17. Xue J, Thomas L, Tahmasbi M, et al. : An inducible intestinal epithelial cell-specific NHE3 knockout mouse model mimicking congenital sodium diarrhea. *Clin Sci (Lond).* 134: 941–953, 2020.
 18. Inaba M, Une Y, Ikejiri K, et al. : Dose-response of tenapanor in patients with hyperphosphatemia undergoing hemodialysis in Japan: a phase 2 randomized trial. *Kidney Int Rep.* 7: 177–188, 2021.
 19. Koiwa F, Sato Y, Ohara M, et al. : Long-term safety and decrease of pill burden by tenapanor therapy: a phase 3 open-label study in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Sci Rep.* 13: 19100, 2023.
 20. 野原 惇、中島春乃、野原ともい、他：テナパノール塩酸塩は透析患者における血清リン管理目標値の達成割合を増加させ、リン吸着薬の減量も可能にする、*医学と薬学* 81：631–639、2024.
 21. Sprague SM, Weiner DE, Tietjen DP, et al. : Tenapanor as therapy for hyperphosphatemia in maintenance dialysis patients: results from the OPTIMIZE study. *Kidney360.* 5: 732–742, 2024.
 22. Labonté ED, Carreras CW, Leadbetter MR, et al. : Gastrointestinal inhibition of sodium-hydrogen exchanger 3 reduces phosphorus absorption and protects against

-
- vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 26: 1138–1149, 2015.
23. King AJ, Chang L, Li Q, et al. : NHE3 inhibitor tenapanor maintains intestinal barrier function, decreases visceral hypersensitivity, and attenuates TRPV1 signaling in colonic sensory neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 326: G543–G554, 2024.