

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

に係る医薬品リスク管理計画書

協和キリン株式会社

(別紙様式2)

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
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	テナパノル塩酸塩
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和5年10月11日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重度の下痢	なし	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査 (血液透析患者の長期使用に関する調査)
特定使用成績調査 (腹膜透析患者の長期使用に関する調査)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：協和キリン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年9月25日	薬効分類	87219
再審査期間	8年	承認番号	30500AMX00244000 30500AMX00245000 30500AMX00246000 30500AMX00247000
国際誕生日	2019年9月12日		
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	テナパノル塩酸塩		
含量及び剤形	1錠中テナパノルとして5mgを含有するフィルムコーティング錠 1錠中テナパノルとして10mgを含有するフィルムコーティング錠 1錠中テナパノルとして20mgを含有するフィルムコーティング錠 1錠中テナパノルとして30mgを含有するフィルムコーティング錠		
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。		
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		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	なし		

変更の履歴

前回提出日：

該当なし

変更内容の概要：

該当なし

変更理由：

該当なし

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重度の下痢	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">• 本剤の薬理作用である NHE3 (Na⁺/H⁺ exchanger 3) 阻害作用により腸管でのナトリウムの吸収が阻害されると、腸管内での実質体液量が増え、軟便及び下痢が生じる。• ラットを用いた単回経口投与毒性試験並びにマウス、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、本剤の主要な毒性所見として軟便及び下痢が認められた。• 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内第III相臨床試験（比較試験（7791-004 試験）、リン吸着薬併用比較試験（7791-005 試験）、長期投与試験（7791-007 試験））及び腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内第III相一般臨床試験（7791-006 試験）において、本剤投与群で最も多く発現した有害事象は下痢であり、本剤投与群全体の 66.9%（289/432 例）に発現した。このうち重症度の内訳は、軽度 78.2%（226/289 例）、中等度 21.1%（61/289 例）、高度 0.7%（2/289 例）であり、重篤な下痢は認められなかった。• 重篤な下痢は国内第 II 相臨床試験（7791-003 試験）で、本邦の承認用法及び用量とは異なる投与方法で投与した（本剤 30 mg を 1 日 2 回で投与開始）1 例でのみ発現した。当該被験者は事象発現後、投与量を減量したが症状が改善せず、入院となった。本剤の投与を中止し、保存的治療により症状は消失・回復した。• 透析施行中の高リン血症患者を対象とした海外第 III 相比較試験（TEN-02-301 試験）の 26 週間の無作為化実薬対照治療期間中、本邦の承認用法及び用量とは異なる投与方法で投与した（本剤 10mg を 1 日 2 回で投与開始）群で最も多く報告された副作用は下痢であった。本剤投与群では 222 例（53%）に下痢が報告されたのに対し、セベラマー炭酸塩投与群では 10 例（7%）であった。セベラマー炭酸塩が標準治療であったため、患者の病歴にある副作用は、期間や重症度に変化がない限り有害事象とはみなされなかった。また、下痢が報告された 222 例の患者のうち、219 例は関連性があると考えられ、3 例は治験責任医師により関連性がないと考えられた。

- 透析施行中の高リン血症患者を対象とした海外第 III 相比較試験 (TEN 02-202 試験) の 4 週間のプラセボ対照治療期間中、本邦の承認用法及び用量とは異なる投与方法で投与した (本剤 10 mg を 1 日 2 回で投与開始) 群で最も多く報告された副作用は下痢であった。本剤投与群では合計 50 例 (43%) で下痢が報告されたのに対し、プラセボ投与群では 8 例 (7%) であった。
- 透析施行中の高リン血症患者を対象とした海外第 III 相比較試験 (TEN-02-201 試験) の 8 週間の無作為化非盲検期間中、合計 34 例 (47.9%) の本邦の承認用法及び用量とは異なる投与方法で投与した (本剤 3 mg から漸増で投与開始) 群患者で下痢が報告された。
- 本剤の薬理作用による下痢及び軟便が重度又は頻回に発現した場合、あるいは症状が遷延した場合に脱水が発現する可能性が考えられる。
- マウス、ラットを用いた反復経口投与毒性試験では、本剤の高用量投与により、下痢及び軟便に伴って発現した脱水に関連する種々の所見 (摂餌量の減少、飲水量への影響、腎機能及び肝機能に関連する変化及び血液濃縮に起因する赤血球系の変化) を認めた。
- 透析施行中の高リン血症患者を対象とした海外第 III 相比較試験 (TEN-02-301 試験) で、本邦とは異なる用法及び用量で投与した (本剤 10 mg を 1 日 2 回で投与開始) 群において、脱水関連事象として、脱水の有害事象は投与期に 1.0% (4/419 例)、安全性延長投与期に 0.5% (1/220 例)、血液量減少症の有害事象は、投与期に 0.2% (1/419 例) 発現した。このうち、下痢を併発していた症例は脱水の 3 例であった。重症度は投与期に発現した脱水の 1 例が高度、その他は軽度又は中等度であった。また、これらのうち、静脈内補液及び昇圧剤による治療を要した重度の下痢に伴う脱水 (中等度) が 1 例報告された。
- 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験 (7791-007 試験) において、脱水の有害事象は 0.5% (1/212 例) 発現した。本症例は本剤との因果関係が否定できない下痢 (中等度) の初発日から半年後、下痢が回復に至る前に血圧低下及び食欲減退に続いて脱水を発現した。本剤の投与量の変更なく本剤投与を継続して、脱水は発現日の翌日に回復した。脱水と本剤との因果関係は否定された。

国内外臨床試験において本剤の薬理作用から想定される下痢が高頻度に認められており、重篤及び高度の下痢も発現している。また、特に下痢が重度の場合、本剤の薬理作用に起因する下痢の二次的事象として脱水が起こる可能性は否定できないことから、本剤の医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクに設定した。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定使用成績調査：血液透析患者の長期使用に関する調査 2) 特定使用成績調査：腹膜透析患者の長期使用に関する調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における重度の下痢の発現状況（発現頻度及び重症度等）から本剤長期投与時の安全性を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「9.7 小児等」、「9.8 高齢者」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」及び「13. 過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における下痢の副作用の発現状況を医療従事者に対し確実に情報提供することで、適正な使用に関する理解を促し、患者の安全を確保するため。また、現時点において、本邦の承認用法及び用量下における脱水の発現リスクは明確でないが、重要な特定されたリスクである重度の下痢の二次的事象として発現する可能性が否定できないことを踏まえ、電子添文で注意喚起を行うことで、下痢の重症化を防止し、また脱水の初期症状が認められた場合の早期の適切な対処を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（血液透析患者の長期使用に関する調査）	
	【安全性検討事項】 重度の下痢 【目的】 本調査は血液透析施行中の高リン血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認することを目的とする。 【実施計画】 <ul style="list-style-type: none">実施期間：2024年3月より4年登録期間：2024年3月より2年目標症例数：1000例実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始後52週とする。 【実施計画の根拠】 <ul style="list-style-type: none">目標症例数の設定根拠： 血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内第III相臨床試験（比較試験（7791-004試験）、リン吸着薬併用比較試験（7791-005試験）、長期投与試験（7791-007試験））において、重症度が高度な下痢は0.5%（2/378例）に認めている。また、本剤の薬理作用による下痢及び軟便が重度又は頻回に発現した場合、あるいは症状が遷延した場合に脱水が発現する可能性が考えられ、海外第III相比較試験（TEN-02-301試験）で、本邦の用法及び用量と異なる投与方法で投与した群において、血液透析施行中の高リン血症患者では「脱水」の有害事象は投与期に0.5%（2/376例）、安全性延長投与期に0.5%（1/206例）に認めている。発現割合0.5%の事象を95%以上の確率で2例以上検出するため、当該登録期間内に収集する血液透析施行中の高リン血症患者として1000例を設定した。<ul style="list-style-type: none">観察期間の設定根拠：

	<p>血液透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内臨床試験（7791-007 試験）では、52 週にわたり本剤を投与した際に認められた主な有害事象は下痢であり、その多くは投与初期に観察された。しかし、血液透析施行中の高リン血症患者の多くは、高リン血症治療薬を長期にわたり使用しており、本剤も長期間投与されることが想定される。以上のことから、実臨床での本剤長期投与の安全性及び有効性を評価するため、観察期間として1年間（52 週）を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合又はその他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合に、電子添文の改訂又は新たな資料作成の可否を検討する。 新たな安全性検討事項の有無を含め、本調査の計画内容の変更可否及び新たなリスク最小化計画の策定可否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（腹膜透析患者の長期使用に関する調査）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 重度の下痢</p> <p>【目的】 本調査は腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：2024 年 3 月より 4 年 登録期間：2024 年 3 月より 2 年 目標症例数：100 例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始後 52 週とする。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 目標症例数の設定根拠： 当該登録期間内に収集する腹膜透析施行中の高リン血症患者として実施可能性を考慮し 100 例を設定した。「わが国の慢性透析療法の現況(2020 年)」では、全透析患者 347671 人のうち、腹膜透析患者は全透析患者数の 3.0%であり、腹膜透析のみを実施している患者数は、約 8000 人である。この中で、高リン血症治療薬を使用している患者のうち、本剤が使用される患者数は更に限られると推定される。 なお、安全性解析対象症例として 100 例収集することで、3.0%以上の頻度で発現する事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出することができる。 観察期間の設定根拠： 腹膜透析施行中の高リン血症患者の多くは、高リン血症治療薬を長期にわたり使用し

ている。本剤も長期間投与されることが想定されるため、長期投与を想定した特定使用成績調査を実施することとした。

腹膜透析施行中の高リン血症患者を対象とした国内臨床試験（7791-006 試験）では、本剤の投与期間は16週であり、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性の検討は十分行われていない。以上のことから、実臨床での本剤長期投与の安全性及び有効性を評価するため、観察期間として1年間（52週）を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 安全性検討事項について、好発時期やリスク要因が明確になった場合又はその他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合に、電子添文の改訂又は新たな資材作成の要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等により報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品 安全性監視活動の 名称	節目となる 症例数／目標 症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月 後	販売開始時よ り実施予定	市販直後調査終了 から2ヶ月以内
特定使用成績調 査：血液透析	1000例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報 告時 再審査申請時 	販売開始後に 実施予定	安全性定期報告時 再審査申請時
特定使用成績調 査：腹膜透析	100例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報 告時 再審査申請時 	販売開始後に 実施予定	安全性定期報告時 再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月間	販売開始時より実施予定