

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

再審査結果 使用上の注意改訂のお知らせ

高リン血症治療剤(リン結合性ポリマー)

処方せん医薬品*

フォスブロック[®]錠 250mg

セベラマー塩酸塩錠

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

2012年 4月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「再審査結果」が平成24年3月26日付けで通知されました。その結果、「効能・効果」および「用法・用量」は、薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとされ、従来からの承認のとおり認められましたのでお知らせいたします。また、このたびの再審査結果通知と併せて使用上の注意の記載整備を行いました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

●「効能・効果」、「用法・用量」(従来と変更なし)

【効 能 ・ 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

【用 法 ・ 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。

●「使用上の注意」改訂

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋記載)

改訂後(下線部:改訂)	←	改訂前(点線部:削除)
<p>4. 副作用 承認時までの国内臨床試験において報告された症例343例中、229例(66.8%)、444件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪131件(38.2%)、腹痛58件(16.9%)、腹部膨満50件(14.6%)、嘔気26件(7.6%)、消化不良23件(6.7%)、下痢・軟便17件(5.0%)、嘔吐15件(4.4%)、Al-P上昇10件(2.9%)等であった。(承認時)</p> <p>製造販売後の調査及び試験において報告された症例1,397例中、411例(29.4%)、594件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪302件(21.6%)、腹部膨満92件(6.6%)、腹痛32件(2.3%)、悪心22件(1.6%)等であった。(再審査終了時)</p>		<p>4. 副作用 申請時までの国内臨床試験において報告された症例343例中、229例(66.8%)、444件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪131件(38.2%)、腹痛58件(16.9%)、腹部膨満50件(14.6%)、嘔気26件(7.6%)、消化不良23件(6.7%)、下痢・軟便17件(5.0%)、嘔吐15件(4.4%)、Al-P上昇10件(2.9%)等であった。</p>

次頁に続く

改訂後(下線部:改訂)



改訂前(点線部:削除)

また、海外長期投与試験において報告された症例192例では49例(25.5%)、111件の副作用が認められた。その主なものは嘔気15件(7.8%)、消化不良12件(6.3%)、腹痛・上腹部痛9件(4.7%)、下痢・軟便8件(4.2%)、嘔吐8件(4.2%)、鼓腸6件(3.1%)、便秘4件(2.1%)、低カルシウム血症4件(2.1%)等であった。「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等(使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験)の結果を合わせて算出した。

(1) 重大な副作用

1)～2) 変更なし

3) 消化管出血(0.3%)、消化管潰瘍(0.1%)

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ので、観察を十分に行い、これらの病態が疑われる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 変更なし

5) 便秘・便秘増悪(24.9%)、腹痛(3.2%)、腹部膨満(7.9%)

便秘・便秘増悪、腹痛、腹部膨満が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬を考慮し、高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 国内

	副作用頻度(%)		
	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
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	痔核、おくび、嚥下障害
肝臓		肝機能異常(ALT(GPT)、LDH、総胆汁酸の上昇)	
代謝	血中カルシウム減少	Al-Pの上昇	血中重炭酸塩減少、血液pH低下、ビタミンK上昇、ビタミンK減少、血中亜鉛減少、血中銅減少、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、PO ₂ 上昇、鉄代謝障害
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

また、海外長期投与試験において報告された症例192例では49例(25.5%)、111件の副作用が認められた。その主なものは嘔気15件(7.8%)、消化不良12件(6.3%)、腹痛・上腹部痛9件(4.7%)、下痢・軟便8件(4.2%)、嘔吐8件(4.2%)、鼓腸6件(3.1%)、便秘4件(2.1%)、低カルシウム血症4件(2.1%)等であった。

(1) 重大な副作用

1)～2) 省略

3) 消化管出血、消化管潰瘍(頻度不明)

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ので、観察を十分に行い、これらの病態が疑われる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 省略

5) 便秘・便秘増悪(38.2%)、腹痛(16.9%)、腹部膨満(14.6%)

便秘・便秘増悪、腹痛、腹部膨満が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬を考慮し、高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 国内

	副作用頻度(%)		
	5～10%未満	1～5%未満	1%未満
消化器	消化不良、嘔気、下痢・軟便	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(GPT)、LDH、総胆汁酸の上昇)	
代謝		ビタミンK上昇、ビタミンK減少、ビタミンA上昇、血中亜鉛減少、血中重炭酸塩減少、血中銅減少、Al-Pの上昇	低比重リポ蛋白減少、血液pH低下、トリグリセリド上昇、PO ₂ 上昇、鉄代謝障害
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

改訂後(下線部:改訂)	← 改訂前(点線部:削除)
<p>2) 海外(長期投与試験) 変更なし</p> <p>7. 小児等への投与 <u>低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない(低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない。乳児、幼児及び小児に対する使用経験が少ない)。</u></p>	<p>2) 海外(長期投与試験) 省略</p> <p>7. 小児等への投与 <u>小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</u></p>

【改訂理由】(自主改訂)

再審査期間中の調査および試験の副作用発現状況を副作用の概要に追記しました。また、それらの集計結果を踏まえて、副作用発現頻度を改訂しました。

「その他の副作用」の「腹部不快感」は、承認時より記載している「腹痛」および「腹部膨満」の一部をMedDRA/Jのバージョンの変遷により新設された「腹部不快感」に読み替えたものです。

「血中カルシウム減少」につきましては、承認時より「重要な基本的注意」に「低カルシウム血症」を記載して注意喚起してまいりましたが、再審査終了時まで「血中カルシウム減少」の副作用を集積したため、「その他の副作用」に追記しました。

「小児等への投与」の項につきましては、特定使用成績調査(小児に対する調査)における投与経験を踏まえて改訂しました。

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照ください。

再審査報告書は医薬品医療機器総合機構ホームページに公開されています。

医薬品医療機器総合機構ホームページ：<http://www.info.pmda.go.jp/>

【効能・効果】、【用法・用量】および【使用上の注意】全文

フォスブロック錠250mg

(下線部分：改訂箇所)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 腸閉塞の患者〔本剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがある〕

【効能・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

【用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。

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。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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) 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〕
- (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〕
- (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〕
- (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〕
- (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〕
- (7) 出血傾向を有する患者〔ピタミンKの吸収阻害により出血傾向を増強するおそれがある〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
 - 1) 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) 本剤投与後に便秘の悪化、腹部膨満感等がみられた場合には、必要に応じて本剤の減量・中止等の適切な処置を行うこと。特に、高度の便秘、持続する腹痛、嘔吐等の異常があらわれた場合には、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。

- 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。
- 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。
- 胃又は腸切除術の既往、あるいは嚥下障害を有する患者に対する安全性及び有効性は確立されていないため、これらの患者に使用する場合は注意すること。
- 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。
- 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。
- 脂溶性ビタミン(A、D、E、K)あるいは葉酸塩の吸収障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。

3. 相互作用

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学上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
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と試験の結果、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。
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。

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において報告された症例343例中、229例(66.8%)、444件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪131件(38.2%)、腹痛58件(16.9%)、腹部膨満50件(14.6%)、嘔気26件(7.6%)、消化不良23件(6.7%)、下痢・軟便17件(5.0%)、嘔吐15件(4.4%)、Al-P上昇10件(2.9%)等であった。(承認時)
製造販売後の調査及び試験において報告された症例1,397例中、411例(29.4%)、594件の副作用が認められた。その主なものは便秘・便秘増悪302件(21.6%)、腹部膨満92件(6.6%)、腹痛32件(2.3%)、悪心22件(1.6%)等であった。(再審査終了時)
また、海外長期投与試験において報告された症例192例では49例(25.5%)、111件の副作用が認められた。その主なものは嘔気15件(7.8%)、消化不良12件(6.3%)、腹痛・上腹部痛9件(4.7%)、下痢・軟便8件(4.2%)、嘔吐8件(4.2%)、鼓腸6件(3.1%)、便秘4件(2.1%)、低カルシウム血症4件(2.1%)等であった。
[重大な副作用]及び[その他の副作用]の発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等(使用成績調査、特別調査、市販後臨床試験)の結果を合わせて算出した。

(1) 重大な副作用

- 腸管穿孔、腸閉塞(頻度不明)** 腸管穿孔、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。これら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、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。
- 憩室炎、虚血性腸炎(頻度不明)** 憩室炎、虚血性腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これら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。
- 消化管出血(0.3%)、消化管潰瘍(0.1%)** 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ので、観察を十分に行い、これらの病態が疑われる場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 肝機能障害(頻度不明) AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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。
- 便秘・便秘増悪(24.9%)、腹痛(3.2%)、腹部膨満(7.9%)** 便秘・便秘増悪、腹痛、腹部膨満が高頻度で認められている。これらの症状があらわれた場合には本剤の減量又は休薬を考慮し、高度の場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 国内

	副作用頻度(%)		
	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満
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	痔核、おこび、嚥下障害
肝臓		肝機能異常(ALT(GPT)、LDH、総胆汁酸の上昇)	
代謝	血中カルシウム減少	Al-Pの上昇	血中重炭酸塩減少、血液pH低下、ビタミンK上昇、ビタミンK減少、血中亜鉛減少、血中銅減少、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、PO ₂ 上昇、鉄代謝障害
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

2) 海外(長期投与試験)

海外長期投与試験において報告された副作用のうち、国内臨床試験で認められなかった主な副作用は低カルシウム血症(2.1%)、水分過負荷(1.0%)であった。

5. 高齢者への投与

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、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、消化器症状等の副作用に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない(低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない)。乳児、幼児及び小児に対する使用経験が少ない。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

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。

(2) 薬剤交付時

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報告されている]。

9. その他の注意

ラットの24ヵ月間混餌投与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ヵ月間混餌投与がん原性試験では、本剤による腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。