

- 医薬品適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

塩酸セベラマー製剤 安全性情報

高リン血症治療剤（リン結合性ポリマー）
フォスブロック[®]錠 250mg
レナジェル[®]錠 250mg

腸管穿孔、腸閉塞症例の発現について

2003年6月から発売3ヵ月間に、現時点では調査中で評価が難しい症例も含めて腸管穿孔症例3例（うち死亡1例）、腸閉塞症例4例（うち死亡1例）が報告されていることから、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発第1003001号、平成15年10月3日付）に基づき「使用上の注意」を改訂いたしました。

本剤のご使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。

1. 腸閉塞の患者さんには投与しないでください。

本剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがあります。
また、腸管狭窄のある患者さんまたは便秘のある患者さんについては、慎重に投与してください。

2. 腸管穿孔、腸閉塞の症状に注意して早期発見にご留意ください。

腸管穿孔の自覚症状：激しいまたは持続性の腹痛、発熱など
腸閉塞の自覚症状：持続する腹痛、便秘の悪化、嘔気・嘔吐、腹部膨満感など

これらの症状が見られた場合には、本剤の投与を中止し、検査（触診、単純腹部X線、超音波検査、コンピュータ断層撮影、生化学検査など）を実施し、適切な処置を行ってください。

3. 患者さんに、自覚症状があらわれたら、本剤を中止し担当医師に速やかに連絡するようにご指導ください。

「禁忌」及び「使用上の注意」の改訂内容に関しましては、4ページ目をご参照ください。

お問い合わせ先：麒麟麦酒株式会社 医薬カンパニー くすり相談室

TEL：03-5485-6455

中外製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-706

[症例紹介]

【腸管穿孔】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	高リン血症 (二次性 副甲状腺機能 亢進症) (甲状腺機能 低下症) (高尿酸血症) (高血圧)	経口 750mg/日 (15日間) 1.5g/日 (2日間)	<p>腸管穿孔</p> <p>投与18年前 血液透析導入。 4年前 二次性副甲状腺機能亢進症発現。 投与開始日 本剤750mg/日投与開始。 13日目 白血球：3800/mm³ 15日目 本剤1.5g/日に増量。 16日目 本剤投与中止。 <u>投与中止1日目</u> 朝、腹痛、4日間排便停止の訴えにより、グリセリン浣腸にて多量の固形便排出。40分後、血液透析開始。1時間30分後、便意あり、グリセリン浣腸にて排便。中等量黄色便あり。腹痛に対して臭化ブチルスコポラミン1A筋注。2時間30分後、気分不良持続のため血液透析中止。3時間後、腹部単純X線撮影、鏡面像を認めず。セフトリアキソンナトリウム点滴静注。5時間30分後、腹痛やや軽減のため帰宅。 2日目 腹痛持続のため他院へ入院。白血球：6900/mm³、CRP:21.8mg/dL 腹部全体に痛みを訴え、腹膜炎疑い。レントゲンにて腹部にガスを認めたため腸閉塞の診断にて緊急手術〔S字状結腸に穿孔を認め大腸の便汁が腹腔内に流出、穿孔部位の上と下で切断、人工肛門設置術施行〕 3日目 午後、透析施行(3時間)。終了後、メシル酸ナファモスタット投与。 5日目 午前、透析施行(4時間)。透析時、強い腰痛あり。透析終了後、エポエチンベータ、マキサカルシトール投与。血圧：102/66 8日目 午前、透析施行(3.5時間)。透析終了時しんどいとの訴え。イミペネム・シラスチンナトリウム0.5g、リン酸クリンダマイシン800mg投与。血圧：140/90 9日目 前日までは比較的安定していたが、夕方、腹痛出現、血圧低下。夜、心停止、30分後、永眠 死因：敗血症</p>	死亡
併用薬：マキサカルシトール、乾燥甲状腺、アロプリノール、塩酸プロプラノロール				

【腸閉塞】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	高リン血症 (統合失調症) (続発性 副甲状腺機能 亢進症) (高血圧) (高脂血症) (便秘症) (糖尿病性網 膜症(失明))	経口 750mg/日 (25日間)	<p>腸閉塞</p> <p>投与7ヶ月前 透析導入。</p> <p>26日前 便秘、腹痛、腹満で入院。絶食、点滴、グリセリン浣腸で排便あり。</p> <p>23日前 食事開始。</p> <p>18日前 腸閉塞を併発したため再び絶食。</p> <p>15日前 高圧酸素治療を施行(合計5回)。</p> <p>8日前 食事を再開。</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>25日目 グリセリン浣腸併用で排便みられていた(投与中止日)が、再度腸閉塞となり、絶食。</p> <p>中止3日目 高圧酸素治療施行。(～投与中止9日目まで、合計5回)</p> <p>8日目 食事を再開。以後、排便良好。</p>	回復
併用薬：塩酸クロルプロマジン、ハロペリドール、塩酸トリヘキシフェニジル、アルファカルシドール、アスピリン・ダイアルミネート、フロセミド、メシル酸ドキサゾシン、プラバスタチンナトリウム、センノシド、ニフェジピン、ベシル酸アムロジピン				

塩酸セベラマー製剤

「禁忌」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂いたしました。(下線__部改訂箇所)

【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〕

【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または便秘のある患者〔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) 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〕
- (3) 消化管潰瘍またはその既往歴のある患者〔本剤が腸管内で膨潤し、症状を悪化または再発させるおそれがある〕
- (4) 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〕
- (5) 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〕

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、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、適切な処置を行うこと。
- (2) 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。
- (3) 胃または腸切除術の既往、あるいは嚥下障害を有する患者に対する安全性およ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。
- (4) 本剤の使用にあたっては、定期的に血清リンおよ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。
- (5) 本剤の使用にあたっては、定期的に血清クロル濃度および血清重碳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。
- (6) 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。

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、不整脈用剤など安全性および有効性に臨床で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。

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。

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) 腸管穿孔、腸閉塞、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、触診、画像診断等を実施し、適切な処置を行うこと。

- 2) 胃腸障害 便秘・便秘増悪(38.2%)、腹痛(16.9%)、腹部膨満(14.6%)が国内臨床試験で認められた。これらの症状があらわれた場合には本剤の減量または休薬を考慮し、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、血中重碳酸塩減少、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

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および副作用発現率は、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

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)。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

口中に長く留めると膨潤するため、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 ヶ月間混餌投与とがん原性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫および移行上皮癌の発現頻度が 3.0g/kg/日群の雄で増加した。尿性状の変化およ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 ヶ月間混餌投与とがん原性試験では、本剤による腫瘍発現頻度の増加は認められなかった。