

医師・薬剤師の皆様へ

市販直後調査

2024年2月～2024年8月

フォゼベル錠 5mg 20mg
10mg 30mg
PHOZEVEL® Tablets

—「市販直後調査」副作用収集状況のご報告—
(収集期間:2024年2月20日～2024年7月19日)

2024年8月
協和キリン株式会社
医薬品等安全管理責任者

謹啓

先生方におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

高リン血症治療剤である「フォゼベル®錠(5mg、10mg、20mg、30mg)」の市販直後調査(以下、本市販直後調査)につきまして、ご多忙中のところ、多大なご協力を賜りまして誠にありがとうございます。

2024年2月20日から開始いたしました本市販直後調査は、2024年7月19日で5ヵ月間が経過いたしました。今回、当該期間中に収集し、医学専門家の確認が完了した安全性情報を「市販直後調査」の中間報告(5ヵ月時点)としてご報告させていただきます。

なお、「市販直後調査」は販売開始から6ヵ月間と定められており、2024年8月19日までを予定しております。

つきましては、引き続き、弊社の医薬情報担当者(MR)による定期的な本剤の適正使用のための情報提供と副作用情報の収集を行ってまいりますので、ご理解並びにご協力賜りますようお願い申し上げます。

謹白

1. 「市販直後調査」中間報告(5ヵ月時点)の概要

対象医薬品	フォゼベル [®] 錠(5mg、10mg、20mg、30mg)
収集期間	2024年2月20日～2024年7月19日
調査実施医療機関数	3472施設
副作用収集症例数	2663例 2822件

2. 副作用の種類別発現件数一覧

「市販直後調査」の当該期間中に収集し、医学専門家の確認が完了した副作用は 2663 例 2822 件でした。このうち重篤な副作用の報告は 28 例 35 件でした。(表 1.)

なお、以下の副作用一覧は、2024年7月19日時点の集計で調査中の症例を含んでおり、今後の調査結果により情報(副作用名、重篤性、件数等)が変更になる場合がございます。

表 1. 副作用一覧

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(PT)	重篤	非重篤	合計
感染症および寄生虫症	* 憩室炎	1	—	1
	* 腹膜炎	1	—	1
	* 敗血症	1	—	1
代謝および栄養障害	* アシドーシス	—	1	1
	* 脱水	—	4	4
	* 電解質失調	—	1	1
	* 高カリウム血症	2	—	2
	* 高リン血症	—	1	1
	* 低リン血症	—	3	3
	* 体重変動	—	1	1
	* 食欲減退	—	6	6
精神障害	* 譫妄	1	—	1
	* 睡眠障害	—	1	1
神経系障害	* 脳梗塞	1	—	1
	* 認知症	1	—	1
	* 浮動性めまい	—	2	2
	* 頭痛	—	4	4
	* 感覚鈍麻	1	2	3
心臓障害	* 不安定狭心症	1	—	1
	* 冠動脈狭窄	1	—	1
	* 動悸	—	1	1
	* 頻脈	1	—	1
	* ストレス心筋症	1	—	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 呼吸困難	1	—	1
	* 喉頭不快感	—	1	1
胃腸障害	腹部不快感	—	12	12
	腹部膨満	—	9	9
	腹痛	1	29	30
	下腹部痛	—	1	1

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(PT)	重篤	非重篤	合計
胃腸障害	上腹部痛	—	2	2
	* 異常便	—	2	2
	* 便習慣変化	—	1	1
	* 大腸炎	2	—	2
	* 便秘	—	8	8
	* 便意切迫	—	4	4
	下痢	3	2299	2302
	* 出血性腸憩室	1	—	1
	* おくび	—	1	1
	* 変色便	—	1	1
	* 硬便	—	1	1
	鼓腸	—	5	5
	排便回数増加	—	29	29
	* 胃腸障害	—	2	2
	* 胃腸出血	1	—	1
	* 血便排泄	1	—	1
	* メレナ	2	—	2
	悪心	—	48	48
	* 急性膵炎	1	—	1
	嘔吐	1	14	15
	* 消化管浮腫	1	—	1
	* 消化管運動障害	—	1	1
	* 胃腸音異常	—	3	3
	軟便	—	213	213
	* 肛門失禁	—	10	10
	肝胆道系障害	* 胆道仙痛	1	—
* 肝機能異常		—	2	2
皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	1	1	2
	* そう痒症	—	2	2
	* 発疹	—	6	6
筋骨格系および結合組織障害	* 筋痙縮	—	1	1
	* 四肢痛	—	2	2
腎および尿路障害	* 血尿	—	1	1
	* 尿意切迫	—	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	* 不快感	—	1	1
	* 薬物相互作用	—	2	2
	* 異常感	—	2	2
	* 歩行障害	—	1	1
	* 倦怠感	1	5	6
	* 発熱	—	1	1
	* 体調不良	—	1	1
	* 潰瘍性出血	—	1	1

副作用の種類		発現件数		
器官別大分類	副作用名(PT)	重篤	非重篤	合計
臨床検査	* アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	1	1
	* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1	1
	* 血中アルブミン減少	—	1	1
	* 血中カリウム増加	2	1	3
	* 血圧低下	1	2	3
	* 血中ナトリウム減少	1	1	2
	* 体重減少	—	3	3
	血中リン減少	—	8	8
	* 血中リン増加	—	14	14
傷害、中毒および処置合併症	* 転倒	—	1	1
	* 足骨折	—	1	1
合計		35	2787	2822

MedDRA/J (Ver.27.0)に基づき記載

*「使用上の注意」から予測できない未知の副作用

3. 重篤な副作用について

「市販直後調査」の当該期間中に収集し、医学専門家の確認が完了した重篤な副作用は「憩室炎」、「腹膜炎」、「敗血症」、「譫妄」、「脳梗塞」、「認知症」、「感覚鈍麻」、「不安定狭心症」、「冠動脈狭窄」、「頻脈」、「ストレス心筋症」、「呼吸困難」、「腹痛」、「出血性腸憩室」、「胃腸出血」、「血便排泄」、「急性膵炎」、「嘔吐」、「消化管浮腫」、「胆道仙痛」、「薬疹」、「倦怠感」、「血圧低下」、「血中ナトリウム減少」各 1 例 1 件、「高カリウム血症」、「大腸炎」、「メレナ」、「血中カリウム増加」各 2 例 2 件、「下痢」3 例 3 件でした(表 2.)。

表 2. 重篤な副作用を発現した症例一覧

No	年代 性別	<原疾患・合併症> [既往歴] (アレルギー歴) 【医薬品副作用 歴】	副作用名*1 (基本語 (PT))	投与から 発現迄の 期間*2	転帰	投与から 転帰確認 迄の期間	本剤の 処置	備考
1	60 歳代 不明	<高リン血症、慢性系球体腎炎> [高血圧、高尿酸血症、大腸ポリープ] 【アスピリン・ダイアルミネート 81 錠】	憩室炎 下痢(非重篤)	28 日 4 日	軽快 不明	75 日 不明	投与中 断	調査中
2	50 歳代 女性	<高リン血症> [腹膜炎]	腹膜炎 下痢(非重篤)	1 日 2 日	回復 不明	不明 不明	投与中 断	調査終 了
3	60 歳代 男性	—	敗血症	不明	死亡	不明	非該当	調査終 了
4	50 歳代 男性	<高リン血症、慢性腎臓病>[関節炎、脊椎炎]	高カリウム血症	10 日	回復	12 日	中止	調査終 了
5	30 歳代 不明	—	高カリウム血症	不明	回復	不明	中止	調査終 了
6	90 歳代 女性	—	譫妄 下痢(非重篤)	不明 不明	不明 不明	不明 不明	不明	調査終 了
7	70 歳代 男性	<高リン血症>	脳梗塞	5 日	不明	不明	中止	調査終 了
8	80 歳代 男性	—	認知症	不明	不明	不明	不明	調査終 了
9	60 歳代 男性	—	不安定狭心症 冠動脈狭窄	不明 不明	不明 不明	不明 不明	不明	調査中
10	60 歳代 不明	<慢性腎臓病、心房細動、うっ血性心不全、2型糖尿病、高血圧、B 型肝炎、喘息、発熱、高カルシウム血症>	呼吸困難 頻脈	不明 不明	不明 不明	不明 不明	不明	調査中
11	30 歳代 女性	<血中リン増加>	ストレス心筋症	50 日	回復	56 日	不明	調査終 了

No	年代 性別	<原疾患・合併症> [既往歴] (アレルギー歴) 【医薬品副作用歴】	副作用名*1 (基本語 (PT))	投与から 発現迄の 期間*2	転帰	投与から 転帰確認 迄の期間	本剤の 処置	備考
12	70 歳代 女性	<糖尿病性腎症、肥満、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、不整脈、狭心症、下肢静止不能症候群> [脛骨骨折、視床梗塞、大腿骨骨折、帯状疱疹、足骨折] (造影剤アレルギー) 【アルファカルシドール】	大腸炎 メレナ	13 日 22 日	軽快 回復	38 日 26 日	中止	調査終了
13	60 歳代 男性	<高リン血症、高血圧、心房細動、痛風、高脂血症> [脂肪肝、虫垂炎]	出血性腸憩室 下痢(非重篤)	38 日 不明	不明 軽快	不明 27 日	不明	調査中
14	40 歳代 男性	<性腎臓病、副甲状腺機能亢進症> [膀胱尿管逆流、末梢動脈閉塞性疾患] (喘息)	大腸炎	52 日	回復	64 日	継続	調査終了
15	50 歳代 男性	<高リン血症>	胃腸出血	不明	不明	不明	不明	調査終了
16	70 歳代 男性	<高リン血症、便秘>	血便排泄 下痢(非重篤)	不明 不明	回復 未回復	不明 不明	中止	調査終了
17	70 歳代 男性	<高リン血症、腎不全>	メレナ 下痢(非重篤) 下痢(非重篤)	不明 不明 不明	回復 回復 回復	不明 11 日(初回投与後) 不明	投与中断	調査終了
18	80 歳代 男性	<高リン血症、慢性腎臓病> [潰瘍性大腸炎]	消化管浮腫	3 日	回復	5 日	中止	調査中
19	50 歳代 男性	<高リン血症>	急性膵炎	投与開始 1 週間	未回復	不明	継続	調査中
20	60 歳代 男性	<高リン血症、糖尿病性腎症、胃食道逆流性疾患>	嘔吐 下痢(非重篤)	不明 不明	回復 回復	不明 不明	中止	調査終了

No	年代 性別	〈原疾患・合併 症〉 〔既往歴〕 (アレルギー歴) 【医薬品副作用 歴】	副作用名*1 (基本語 (PT))	投与から 発現迄の 期間*2	転帰	投与から 転帰確認 迄の期 間	本剤の 処置	備考
21	60歳代 男性	〈高リン血症、 慢性腎臓病〉	薬疹	9日	回復	22日	中止	調査終了
22	不明	〈高リン血症〉	血中カリウム 増加 下痢(非重篤)	不明 7日	軽快 不明	不明 不明	減量	調査終了
23	60歳代 男性	〈高リン血症〉	血中カリウム 増加 下痢(非重篤)	不明 不明	回復 回復	不明 不明	中止	調査中
24	50歳代 男性		血中ナトリウ ム減少	不明	不明	不明	中止	調査終了
25	50歳代 女性	〈IgA腎症、慢 性腎臓病、高血 圧、不安障害、 胃食道逆流性 疾患、慢性胃 炎、便秘、湿 疹、そう痒症、 腎性貧血、高カ リウム血症、続 発性副甲状腺 機能亢進症、カ ルニチン減少、 高リン血症〉 【ペンタゾシン、 ビキサロマー、 ドキサゾシンメ シル塩酸塩】	血圧低下 下痢(非重篤)	2日 2日	回復 回復	2日 5日	中止	調査終了

重篤な下痢の副作用を発現した症例一覧								
No	年代性別	<原疾患・合併症> [既往歴] (アレルギー歴) 【医薬品副作用歴】	副作用名*1 (基本語(PT))	投与から発現迄の期間*2	転帰	投与から転帰確認迄の期間	本剤の処置	備考
1	高齢者 不明	<高リン血症、便秘、肛門括約筋無緊張症>	下痢	1日	回復したが後遺症あり	4日	中止	調査終了
2	60歳代 男性	—	胆道痙痛 腹痛 下痢	6日 6日 6日	回復 回復 回復	11日 11日 11日	中止	調査終了
3	50歳代 男性	<高リン血症、慢性腎臓病、脾破裂>	感覚鈍麻 倦怠感 下痢	2日 2日 2日	回復 回復 回復	2日 2日 2日	中止	調査終了

*1 副作用名の基本語(PT)はMedDRA/J (Ver.27.0)に基づき記載

*2 本剤投与日を1日として記載

4. 下痢の副作用について

「市販直後調査」の当該期間中に収集し、医学専門家の確認が完了した下痢の副作用は 2296 例 2302 件でした。このうち重篤な下痢の副作用は 3 例 3 件でした(表 2.)。脱水の副作用は 4 例 4 件報告されました。(表 1.)

なお、「重度の下痢」は、医薬品リスク管理計画書(RMP)において、「重要な特定されたリスク」に設定した安全性検討事項となり、通常のリスク最小化活動を実施しております。

収集期間において、添付文書に記載した安全性プロファイルを更新するリスクは確認されていません。

また、添付文書に記載がなく、本剤との関連が否定できない事象を評価した結果、本剤と合理的な因果関係が確認された症例はありませんでした。したがって、新たな安全対策が必要と考えられる事項は現時点で認められておりません。

「市販直後調査」の当該期間中に収集し、医学専門家の確認が完了した情報から、本剤の投与にあたっては、電子添文の「2. 禁忌」、「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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」の以下の点に改めてご留意し(表 3.)、患者向医薬品ガイド等もご活用いただきますようお願い申し上げます。なお、本剤の患者向医薬品ガイドは、弊社ホームページの協和キリンメディカルサイト(<https://medical.kyowakirin.co.jp/>)又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)をご参照ください。

表 3. 電子添文(抜粋)

2. 禁忌
<p>2.1 2歳未満の患者</p> <p>2.3 機械的消化管閉塞又はその疑いがある患者</p>
4. 効能又は効果
<p>透析中の慢性腎臓病患者における高リン血症の改善</p>
5. 効能又は効果に関連する注意
<p>本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。</p>
6. 用法及び用量
<p>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。</p>
7. 用法及び用量に関連する注意
<p>7.1 本剤投与開始時又は用量変更時には、1～2週間後に血清リン濃度を確認することが望ましい。</p> <p>7.2 増量を行う場合には、テナパノルとして1回5、10、20、30mgの順に1段階ずつとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。</p> <p>7.3 休薬した場合、再開時の投与量は、休薬前の投与量と同量あるいは1段階減量した投与量とすること。</p> <p>7.4 血液透析中に排便を催すことが懸念される患者には、透析直前での投与を控え、朝夕以外の食直前に投与してもよい。</p>
8. 重要な基本的注意
<p>8.1 下痢が高頻度に認められている。下痢に伴う口渇や手足のしびれ、強い倦怠感、血圧低下等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者に指導すること。また、下痢に伴うこれらの症状が認められた場合には、本剤の休薬又は投与の中止を検討し、脱水の是正など適切な処置を行うこと。</p>
9.1 合併症・既往歴等のある患者
<p>9.1.1 炎症性腸疾患又は下痢型過敏性腸症候群の患者</p> <p>病態を悪化させる可能性がある。</p>
9.7 小児等

9.7.1 2歳未満の小児には投与しないこと。下痢及び重度の脱水があらわれるおそれがある。動物実験(幼若ラット(離乳前))において下痢に関連する死亡が認められている。

9.7.2 2歳以上の小児には投与しないことが望ましい。動物実験(幼若ラット(離乳後))では、成熟ラットに比べて、本剤による下痢に対する忍容性が低い可能性が報告されている。なお、20歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、下痢による脱水症状を起こしやすいとされている。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(0.5%)

重度の下痢が発現し、脱水に至るおそれがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢(61.3%)	軟便	悪心、排便回数増加、腹部膨満、嘔吐、腹痛
代謝			低リン血症

13. 過量投与

13.1 症状

下痢などの消化器症状があらわれるおそれがある。重度の下痢が発現した場合又は下痢が遷延した場合、脱水に至る可能性がある。

引き続き安全性情報の収集・評価に努め、必要に応じて本剤の適正使用につながる情報提供を行う所存でございます。先生方におかれましてもご協力を賜りますようお願い申し上げます。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画書は、弊社ホームページの協和キリンメディカルサイト(<https://medical.kyowakirin.co.jp/>)又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)をご参照ください。

以上