

再審査報告書

平成 24 年 2 月 3 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①レナジェル錠 250mg ②フォスブロック錠 250mg
有効成分名	セベラマー塩酸塩
申 請 者 名	①中外製薬株式会社 ②協和発酵キリン株式会社
承 認 の 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
承 認 の 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。
承認年月日	平成 15 年 1 月 31 日
再審査期間	8 年*
備 考	* 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日薬食 発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般

申請者（中外製薬株式会社及び協和発酵キリン株式会社、以下、「中外製薬」及び「協和発酵キリン」という。）は、それぞれ使用成績調査1件、特定使用成績調査2件、及び両社協同で製造販売後臨床試験1件を実施した。

使用成績調査					
目的	使用実態下における副作用の発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因の把握。				
調査方式	中央登録方式	調査期間*	2004年～2008年	観察期間	12週間
目標症例数	1000例	回収	中外製薬：1177例 協和発酵キリン：1318例	解析対象症例数	中外製薬：安全性1170例、有効性1025例 協和発酵キリン：安全性1305例、有効性1100例
特定使用成績調査（小児）					
目的	小児（15歳未満）における安全性、有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を得る。				
調査方式	レトロスペクティブ方式	調査期間*	2004年～2010年	観察期間	本剤投与開始後1年間
目標症例数	特に設定せず	回収	中外製薬：25例 協和発酵キリン：7例	解析対象症例数	中外製薬：安全性25例、有効性14例 協和発酵キリン：安全性7例、有効性7例
特定使用成績調査（妊産婦）					
目的	妊娠中の患者における安全性、有効性に関する情報を収集し、適正使用情報を得る。				
調査方式	レトロスペクティブ方式	調査期間*	2004年～2010年	観察期間	妊婦は受胎から出産まで、 新生児は出生後1ヵ月まで
目標症例数	特に設定せず	回収	中外製薬：0例 協和発酵キリン：1例	解析対象症例数	中外製薬：0例 協和発酵キリン：安全性1例、有効性1例
製造販売後臨床試験					
目的	血液透析施行中の慢性腎不全患者における高リン血症に対して、セベラマー塩酸塩の長期投与による有効性及び安全性の確認。また、本剤の骨代謝に及ぼす影響の検討。				
試験方式	中央登録方式	試験期間	2004年2月～2005年10月（第1症例の同意取得日～最終症例の最終検査日）	投与期間	52週間
目標症例数	200例	回収	212例	解析対象症例数	安全性：197例、有効性：194例（FAS）

* 2社の調査期間のうち、開始時期は早い方を、終了時期は遅い方を記載した。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 中外製薬調査分

2-1-1. 安全性

調査票が回収された1177例中計7例（契約違反1例、本剤非投与4例、有害事象の有無が判別不能2例）を除外し、1170例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率は29.7%（348/1170例）、発現件数は511件であった。主な副作用は、器官別大分類別では「胃腸障害」27.9%（326例）、「代謝および栄養障害」1.2%（14例）、「臨床検査」0.9%（10例）、副作用の種類では“便秘”21.9%（256例）、“腹部膨満”8.9%（104例）、“悪心”2.2%（26例）であった。本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現率66.8%（229/343例）を上回ることはなかった。

なお、安全性解析除外症例のうち、契約違反1例において副作用の発現はなかった。

本調査では、4項目の重点調査項目（重度の消化管障害、本剤のリン以外の物質の吸着による影響の検討、低カルシウム（以下「Ca」という。）血症及びアシドーシス）が設定された。

- **重度の消化管障害**：承認時までの国内臨床試験において認められた副作用は、“吐血”1例を除き非重篤であり、主なものは“便秘”及び“便秘の増悪”であった。国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」という。）は、吐血症例では十二指腸潰瘍からの出血も疑われることから胃腸障害全般に関して医療現場の注意を喚起することが重要であると指摘し、これにより申請者は添付文書の整備を行い、更に製造販売後調査の中で検討することとされた。安全性解析対象症例1170例における重篤な消化管障害の有害事象発現率は1.1%（13例）、発現件数は18件であった。有害事象の主な内訳は、“便秘”5件、“イレウス”、“悪心”が各2件であった。「使用上の注意」から予測できないものとして“結腸ポリープ”1件があったものの、偶発的な発症であり、本剤との因果関係はないと申請者は考察した。また、本剤との因果関係が否定できなかった主な事象（以下「副作用」という。）は“便秘”5件、“イレウス”、“悪心”が各2件であった。“下痢”及び“上部消化管出血”による死亡例が各1例あったが、いずれも

有害事象及び死亡と本剤との因果関係は否定された。“便秘”5件はいずれも適切な処置によって回復又は軽快した。“便秘”以外の事象は散発的で、“大腸穿孔”1件の転帰が後遺症ありであった以外は回復又は軽快した。本調査における“大腸穿孔”の発現率は0.1%であり、これまでに報告されている透析患者における大腸穿孔の発現率0.5% (1106例中、Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 8: 55-9)、0.5% (3/590例、Pharma. Med. 2004; 23: 65-76)、0.8% (750例中、Am. J. Kidney Dis. 2003; 42: 1270-4)を上回ることにはなかった。また、“イレウス”の発現率は0.2%であった。透析患者におけるイレウスの発現率に関する直接的な疫学的報告は少ないが、腹膜透析患者の最も重篤な合併症として被嚢性腹膜硬化症 (Encapsulating peritoneal sclerosis: EPS) があり、進行するとイレウス症状を呈する。国内におけるEPSの発生率は0.8~2.8%である (Am. J. Kidney Dis. 1996; 28: 420-7, Am. J. Kidney Dis. 2004; 44: 729-37, Adv. Perit. Dial. 2002; 18: 119-23)。本調査においては、腹膜透析例は2.6% (31例)であるため、直接的比較は適切ではないかもしれないが、本調査におけるイレウスの発現率は、これらの報告における発現率を上回ることにはなかった。なお、重篤な消化管障害の発現については、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に“腸管穿孔、腸閉塞、憩室炎、虚血性腸炎、消化管出血、消化管潰瘍、便秘・便秘増悪、腹痛及び腹部膨満”を記載している。また、関連事項を「慎重投与」及び「重要な基本的注意」にも記載し、注意を喚起している。

- **本剤のリン以外の物質の吸着による影響の検討**：本剤は陰イオン交換樹脂であり、他の薬剤が同時に経口投与された場合に併用薬剤の吸収を遅延或いは減少させるおそれがあった。そのため、承認時までの試験として、薬物吸着試験及び薬物相互作用試験が実施された結果、本剤が明らかに併用薬剤を吸着し薬物相互作用に影響を与えるとの結果は得られなかった。しかしながら、類似薬剤コレステラミンを参考として、「使用上の注意」の「相互作用」の項にて注意を喚起することとした。更に、製造販売後の検討課題として薬物相互作用を調査する必要があるとの審査センターからの指摘に基づき、本項目は検討された。本剤投与中に併用薬の増量、切替え、服薬指示変更のいずれかがあった症例が検討対象とされた。安全性解析対象症例1170例中の該当症例は391例であった。有害事象発現症例221例のうち、計187例 (本剤自身の直接作用によると考えられる有害事象〔便秘、硬便、便量減少、腹部膨満、排便回数減少〕のみを発現した症例109例、薬効の減弱とは関連のない有害事象が発現した症例55例、検討対象の併用薬の投与期間外において有害事象が発現し、回復又は軽快した症例10例等)を除外し34例が検討対象とされた。本剤による併用薬の吸着の可能性について検討した結果、いずれも本剤が検討対象となった併用薬を吸着した可能性は否定できないものの、透析による影響、患者側の要因による影響、併用薬による影響も考えられる症例、本剤同量継続投与によって事象が回復した症例等、本剤が併用薬を吸着することのみによって併用薬の有効性又は安全性に影響を及ぼしたと考えられた症例はないと申請者は考察した。
- **低Ca血症及びアシドーシス**：低Ca血症について、承認審査時に、沈降炭酸Ca製剤によりCaバランスが正となっている患者において、本剤に切替えることによりCaバランスが急激に負となり、悪影響 (二次性副甲状腺機能亢進症、低Ca血症等) を与える可能性について製造販売後に検討する必要があるとの審査センターからの指摘を受け、調査された。安全性解析対象症例1170例中、“低Ca血症”の有害事象が発現した症例は10例 (0.9%)であった。このうち、本剤投与前にCa製剤を投与していた症例は6例であり、その6例全例に本剤投与中もCa製剤が併用されていたため、Ca製剤から本剤に切替えることにより、低Ca血症を発現したか否かの検討対象とはならなかった。他の4例についても本剤投与中にCa製剤が併用されていた。なお、発現した“低Ca血症”はいずれも非重篤であり、臨床症状を呈した症例はなかった。10例中4例 (0.3%)は副作用であったが、いずれも回復又は軽快した。アシドーシスについて、国内臨床試験において、本剤投与後に血清塩素濃度の上昇が認められ、また副作用として“血中重炭酸塩減少”が5例 (1.5%)、“血液pH低下”が2例 (0.6%)認められた。これらは本剤に含有する塩素が吸収され、血清塩素濃度の上昇に伴う細胞内外の代償作用により血清重炭酸濃度が低下し、pHを低下させたものと考えられ、透析療法により十分対処可能なものと考えられるが、添付文書の「使用上の注意」に記載し注意喚起するとともに、製造販売後の検討課題として調査された。アシド

ーシス関連の有害事象として、アシドーシス、血中重炭酸塩減少、血中クロール増加、高クロール血症、血液 pH 低下が設定された。安全性解析対象症例 1170 例中、アシドーシス関連事象は 10 例 10 件 (0.9%) に認められ、その内訳は、“高クロール血症” 7 例 7 件、“血中重炭酸塩減少” 2 例 2 件、“血中クロール増加” 1 例 1 件であった。いずれも非重篤で、本剤は全例で継続投与されていた。副作用である“血中重炭酸塩減少” 2 例は本剤投与継続にて回復又は軽快していた。“高クロール血症” 1 例は未回復であるものの本剤以外に食事内容の影響が考えられる症例であった。また、10 例の血清塩素濃度値はいずれもそれほど高いものではなかった。このことから、承認審査時において本剤に含有される塩素が吸収され血清塩素濃度が上昇することが懸念されたものの、本調査においては問題なく、更にこれらの症例は透析患者であることから、原疾患が影響したと申請者は考察した。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について、安全性解析対象症例 1170 例において、副作用発現症例率が最も高かった副作用は“便秘” 21.9% (256/1170 例) であり、次に高かった“腹部膨満” 8.9% (104/1170 例) の 2 倍以上の発現率であった。また、副作用発現症例中に“便秘” 発現症例が占める比率は 73.6% (256/348 例) であった。臨床において、“便秘” は“腹部膨満” を伴うことが多い(内科診断学第 2 版今日の診療 vol.20 Web 版、日本、医学書院 2008)。これらのことから、“便秘” 発現について背景因子との関連を申請者は検討することとした。便秘関連副作用発現症例は、“便秘” 256 例、“硬便” 3 例、“便量減少” 1 例であり、このうち、“硬便” 及び“便量減少” の併発症例が 1 例あったため、便秘関連副作用発現症例は 259 例であった。便秘関連副作用発現を目的変数として、患者背景別便秘関連副作用発現症例率に統計学的に有意差が認められた項目及び臨床的に意義があると考えられる項目のうち、相関関係が高い項目を除いた項目を独立変数として選択し、ロジスティック回帰分析が実施された。その結果、ロジスティック回帰分析にて選択された項目は、「透析導入時の原疾患(糖尿病性腎症)」、「初回 1 日投与量 (g)」、及び「合併症(便秘)」であった。本剤投与開始時に便秘「有」における便秘関連副作用発現症例率は 32.8% (170/519 例) であり、「無」における発現率 13.6% (88/645 例) に比べ高かった。便秘「有」は、患者の体質や生活習慣といった患者側の要因が影響していると申請者は推察した。本剤の初回 1 日投与量が「2 g 以上」の症例における便秘関連副作用発現症例率は 28.8% (86/299 例) であり、「1 g 以上 2 g 未満」の症例における発現率 19.6% (99/504 例) に比べ高かった。本剤の作用機序は、本剤が消化管内の水分を吸収して膨潤することから、本剤の投与量が多いほど膨潤後の体積も多くなると考えられ、便秘関連副作用の発現率が高くなったと申請者は考察した。透析導入時の原疾患が「糖尿病性腎症」の症例における便秘関連副作用発現症例率は 28.0% (90/322 例) であり、原疾患が「糖尿病性腎症以外」の症例における発現率 20.0% (169/844 例) に比べ高かった。初発便秘関連副作用発現時の本剤 1 日投与量(発現前日の 1 日投与量) 及び初発便秘関連副作用発現時までの本剤累積投与量を比較したが、両層間に大きな差は認められなかった。一般的に、糖尿病患者は自律神経障害が認められることがあり、それによる便秘の可能性も考えられると申請者は推察した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例中計 145 例(有効性判定不能症例 130 例、有効性判定未記載 10 例、使用理由未記載 6 例等) を除外し、1025 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目は、主治医が血清リン濃度、血清 Ca 濃度の推移等を勘案し「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分にてされた。なお判定不能症例は有効性解析対象から除外された。また、日本透析医学会による「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン(2006)」(以下「透析学会ガイドライン」という。) に則って、血清リン濃度、血清 Ca 濃度が評価された。主治医による有効性判定において「有効」と評価された症例を有効症例とした。有効症例率は 86.4% (886/1025 例) であった。また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与前及び投与 12 週後の血清リン値並びに補正 Ca 値が評価可能であった症例 450 例について、透析学会ガイドラインにおける症例分布が検討された。透析学会ガイドラインによる管理目標値(血清リン値 3.5~6.0 mg/dL、補正 Ca 値 8.4~10.0 mg/dL) 内の症例分布は、本剤投与前は 10.0% (45/450 例) であったのに対し、本剤投与 12 週後には 33.8% (152/450 例) に増加した。血清リン値のみでは、本

剤投与前は 20.9% (94/450 例) であったのに対し、本剤投与 12 週後には 50.0% (225/450 例) に増加した。

承認時までの臨床試験との比較については、検討可能であると考えられた投与終了時血清リン濃度変化量及び投与終了時血清リン濃度について行われた (表 1)。第Ⅲ相比較試験における投与終了時血清リン濃度変化量と比較すると、本調査における値は低い傾向であるものの、投与終了時血清リン濃度は承認時までの臨床試験における成績と大きく異ならなかった。承認時までの臨床試験と同様の背景を有する症例 (投与前血清リン濃度が 6.0 mg/dL 以上 8.0 mg/dL 未満の症例においては投与量が 3.0g/日以上以上の症例、8.0 mg/dL 以上の症例においては 6.0 g/日以上以上の症例で、本剤投与期間が 8 週以上の症例) を本使用成績調査の有効性解析対象症例から抽出 (101 例) し、投与終了時血清リン濃度変化量 (平均値) 及び投与終了時血清リン濃度 (平均値) が算出された。変化量 (平均値) は -1.11 mg/dL (95%CI : -1.48~-0.75) であり、本使用成績調査の方が低い値であることが、リン濃度 (平均値) は 6.13 mg/dL (95%CI : 5.76~6.50) であり、本使用成績調査の方が高い値であることが推定された。承認時までの試験における選択基準・除外基準の設定による対象患者の違いや、ビタミン D 製剤及びカルシウム製剤等リン濃度に影響を及ぼすと考えられる併用薬の使用条件等が日常診療と異なることにより、これ以上のさらなる要因の検討は困難であった。

表 1 投与終了時血清リン濃度変化量及び投与終了時血清リン濃度の比較

調査/試験	症例数	投与終了時血清リン濃度変化量 (平均値)	95%信頼区間	投与終了時の血清リン濃度 (平均値)	95%信頼区間
使用成績調査	1025 例	-1.01 mg/dL	-1.12~-0.91	6.08 mg/dL	5.99~6.17
第Ⅲ相一般臨床試験	33 例	-1.52 mg/dL	-1.95~-1.08	5.93 mg/dL	5.61~6.26
第Ⅲ相比較試験	111 例	-2.33 mg/dL	-2.62~-2.05	5.62 mg/dL	5.44~5.81
長期投与試験	109 例	-1.20 mg/dL	記載なし	5.63 mg/dL	5.43~5.82

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について、有効性評価の「有効」を目的変数として、患者背景別有効率に有意差が認められた項目及び臨床的に意義があると考えられる項目のうち、相関関係が高い項目を除いた項目を独立変数として選択し、ロジスティック回帰分析が実施された。その結果、ロジスティック回帰分析にて採択された項目は、「性別」、「投与前血清リン」、及び「合併症 (逆流性食道炎、続発性副甲状腺機能亢進症)」であった。合併症の続発性副甲状腺機能亢進症「無」の有効率 90.8% (454/500 例) に対する「有」の有効率 82.4% (432/524 例) で有意差が認められた。慢性腎不全による続発性副甲状腺機能亢進症の合併「有」は、「無」よりもリン値のコントロールが難しいことが推察され、主治医評価において有効率が低くなったと申請者は推察した。合併症「有」における本剤投与開始前及び投与 12 週時の血清リン濃度の差は -0.84 mg/dL で、「無」 -1.17 mg/dL に比べ低下が少なかった。また、合併症の逆流性食道炎「無」の有効率 87.0% (859/987 例) に対する「有」の有効率 73.0% (27/37 例) で有意差が認められた。逆流性食道炎の臨床症状として胸やけ、呑酸、嚥下困難、胸痛、嚥下痛、吐血等があることから、逆流性食道炎を合併している症例では、本剤を投与しにくくなると申請者は推察した。本剤の累積投与量は、合併症「有」は中央値 231.75 g、平均値 345.74 g で、「無」の中央値 258.25 g、平均値 477.76 g より少なかったことによる影響と申請者は考察した。投与前血清リンが「7 mg/dL 未満」の有効率 84.3% (388/460 例) に対する「7 mg/dL 以上」の有効率 88.3% (466/528 例) で有意差が認められた。また、「男性」の有効率 84.9% (528/622 例) に対する「女性」の有効率 88.8% (358/403 例) で有意差が認められた。しかしながら、有効率はいずれも 85%前後得られていることから申請者は臨床的に問題ないと考察した。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、小児及び妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

- ・ **高齢者 (65 歳以上)** : 高齢者における副作用発現症例率は 29.4% (122/415 例) であり、15 歳以上 65 歳未満 (非高齢者) の症例における副作用発現症例率 29.9% (226/755 例) を上回ることはなかった。発現した副作用の内訳を高齢者と非高齢者で比較したところ、特に高齢者に高い発現率を認めた副作用はなかった。また、有効性について、高齢者の有効率 89.4%

(320/358 例) は非高齢者の有効率 84.9% (566/667 例) より有意に高かった。有効率はいずれも 85%前後得られていることから申請者は臨床的に問題ないと考察した。

- **肝機能障害を有する患者：**「有」の副作用発現症例率は 36.4% (39/107 例) であった。「無」の副作用発現症例率 29.1% (307/1054 例) と比べて高い傾向を示したものの有意差はなかった。また、有効性について、「有」の有効率 85.9% (79/92 例) と「無」の有効率 86.6% (806/931 例) に差はなかった。

以上より、本調査の結果から、本剤に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-2. 協和発酵キリン調査分

2-2-1. 安全性

調査票が回収された 1318 例中計 13 例 (本剤非投与 2 例、本剤投与状況不明 7 例、有害事象の有無が判別不能 4 例) を除外し、1305 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 28.1% (367/1305 例)、発現件数は 506 件であった。主な副作用は、器官別大分類別では「胃腸障害」25.7% (335 例)、「代謝および栄養障害」1.6% (21 例)、「臨床検査」1.2% (16 例)、副作用の種類では“便秘”21.0% (274 例)、“腹部膨満”6.5% (85 例)、“腹痛”2.0% (26 例) であった。

重点調査項目の検討結果を以下に示す。

- **重度の消化管障害：**重度の消化管障害の有害事象発現率は 0.5% (7 例)、発現件数は 13 件であった。主な有害事象は、“腹部膨満”2 件であった。「使用上の注意」から予測できないものとして“腹膜炎”及び“胃粘膜病変”各 1 件があった。なお、“悪心”及び“腹部膨満”を発現した 1 例の転帰が死亡であったが、死因は転移性肝腫瘍によるとされ、死亡と本剤との因果関係は否定された。副作用は、“胃十二指腸潰瘍”、“腹痛”、“腹部膨満”、“嘔吐”、“便秘”、“胃腸出血”、“出血性腸憩室”、及び“びらん性胃炎”の 3 例 8 件であった。いずれも本剤の投与を中止又は休薬等により回復又は軽快した。
- **本剤のリン以外の物質の吸着による影響の検討：**本剤投与中に併用薬の増量、切替え、服薬指示変更のいずれかがあった症例が検討対象とされた。安全性解析対象症例 1305 例中の該当症例は 435 例であった。有害事象発現症例 264 例のうち、計 244 例 (本剤自身の直接作用によると考えられる有害事象 [便秘、硬便、便量減少、腹部膨満、排便回数減少] のみを発現した症例 106 例、薬効の減弱とは関連のない有害事象が発現した症例 95 例、有害事象の発現期間と併用薬の投与期間より関連ないと考えられた症例 34 例等) を除外し 20 例が検討対象とされた。検討の結果、いずれも本剤が検討対象となった併用薬を吸着した可能性は否定できないものの、有害事象の発現が本剤投与開始より長期間経過後である、また、患者要因や併用薬の影響が大きいこと等により、本剤が併用薬を吸着したことによって併用薬の有効性及び安全性に影響を及ぼした可能性は低いと申請者は考察した。
- **低 Ca 血症及びアシドーシス：**低 Ca 血症に関連する有害事象は 28 例 (2.1%) に発現し、本剤以外の関連要因として、原疾患、低蛋白血症、Ca 製剤の減量等が報告された。低 Ca 血症に関連する事象を発現した 28 例のうち、本剤との因果関係が否定された症例は 10 例であり、それらの症例はいずれも本剤を継続して投与されており、臨床的に問題ないと申請者は考察した。副作用症例について検討した結果、既に「使用上の注意」に記載し、注意喚起していることから、新たな対応は不要と申請者は考察した。アシドーシスに関連する事象は 17 例 (1.3%) に発現した。アシドーシスに関連する事象を発現した 17 例のうち、本剤との因果関係が否定された症例は 9 例であり、“高クロール血症”の 1 例を除き本剤投与が継続されていた。高クロール血症の 1 例についても本剤の中止により回復しており、大きな問題は認められなかった。副作用症例について検討した結果、既に「使用上の注意」に記載し、注意喚起していることから、新たな対応は不要と申請者は考察した。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について、層別解析を実施したところ、副作用発現症例率に有意差が認められた因子は、「性別」、「ドライウエイト」、「アレルギー歴」、「腹部既往歴」、「腹部既往歴 (1 年以内の内視鏡・画像診断)」、「合併症 (便秘)」、「合

併症（閉塞性動脈硬化症）」、「初回 1 日投与量」、「平均 1 日投与量」、「使用期間」、「前治療薬（本剤以外のリン吸着剤）」、「前治療薬（Ca 経口製剤）」、「前治療薬（便秘薬）」、「併用薬（便秘薬）」、「投与前血清 Ca 濃度」、及び「投与前補正 Ca 濃度」であった。本調査において、最も多く発現した副作用である“便秘”は 21.0%（274/1305 例）に認められ、副作用発現症例中に“便秘”発現症例が占める割合は 74.7%（274/367 例）であった。発現率の高かった副作用である“便秘”に影響を与える要因の追跡のため、多変量解析としてロジスティック回帰分析による探索的解析が行われた。患者背景のうち、調整オッズ比（増減法 5%）において有意差が認められた「合併症（便秘）」、「初回 1 回投与量」、並びに「ドライウエイト」が便秘の発現に対してより影響を及ぼす要因であると考えられた。「合併症（便秘）」における発現率が高かった理由として、元々の体質及び食生活等により、便秘が発現しやすい傾向にあると申請者は考察した。「初回 1 回投与量：2 g 以上」における発現率が高かった理由として、本剤は水分吸収により膨張し、消化管への物理的な刺激を与えることより便秘を発現させることが考えられており、初回 1 日投与量が多い層においては、膨張量及び物理的刺激がより多くなることにより便秘が発現しやすい傾向にあると申請者は考察した。「ドライウエイト：男性 60 kg 以上女性 50 kg 以上」における発現率が高かったが、現時点では原因を見出すことは困難であった。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例中計 205 例（有効性判定不能症例 196 例、有効性判定未記載 2 例、登録違反 4 例等）を除外し、1100 例が有効性解析対象症例とされた。有効症例率は 85.6%（942/1100 例）であった。また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与前及び投与 12 週後の血清リン値並びに補正 Ca 値が評価可能であった症例 404 例について、透析学会ガイドラインにおける症例分布が検討された。透析学会ガイドラインによる管理目標値内の症例分布は、本剤投与前は 10.9%（44/404 例）であったのに対し、本剤投与 12 週間には 36.9%（149/404 例）に増加した。血清リン値のみでは、本剤投与前は 18.8%（76/404 例）であったのに対し、本剤投与 12 週間には 52.0%（210/404 例）に増加した。

承認時までの臨床試験との有効性の比較を行うために、本調査において第Ⅲ相比較試験と同様な背景の患者（投与前血清リン濃度、本剤の投与量、投与期間）を抽出して検討された（表 2）。なお、本調査の有効性解析対象症例 1100 例中、投与開始時及び投与終了時の血清リン濃度データを有する 1052 例における投与終了時血清リン濃度変化量（平均値）は -1.10mg/dL（95%信頼区間：-1.20~-1.00）、投与終了時血清リン濃度（平均値）は 5.92mg/dL（95%信頼区間：5.83~6.01）であった。抽出症例において、承認時までの臨床試験に比して投与終了時血清リン濃度変化量は低く、投与終了時血清リン濃度は高い結果となった。その原因は不明であるが、臨床試験の選択基準・除外基準の設定による対象患者の違いや、ビタミン D 製剤及びカルシウム製剤等リン濃度に影響を及ぼすと考えられる併用薬の使用条件等が臨床試験と日常診療下の調査である本調査で異なること等により、これ以上の検討は困難であった。

表 2 投与終了時血清リン濃度変化量及び投与終了時血清リン濃度の比較

調査/試験	症例数	投与終了時血清リン濃度変化量（平均値）	95%信頼区間	投与終了時の血清リン濃度（平均値）	95%信頼区間
使用成績調査	80 例	-1.11 mg/dL	-1.41~-0.82	5.89 mg/dL	5.62~6.16
第Ⅲ相比較試験	111 例	-2.33 mg/dL	-2.62~-2.05	5.62 mg/dL	5.44~5.81

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について検討された結果、有意な差が認められた項目は、「年齢 1（成人、高齢者）」、「年齢 2（10 歳区切り）」、「合併症」、「合併症（甲状腺機能低下症）」、「最大 1 日投与量」、及び「投与前血清 Ca 濃度」であった。また、有効性に影響を与える要因の追跡のため、多変量解析としてロジスティック回帰分析による探索的解析が行われた。その結果、「年齢」、「腹部既往歴（CAPD 実施状況を含む）」、並びに「投与前血清リン」が有効性に対して、より影響を及ぼす要因であると考えられた。腹部既往歴「有」における有効率が高かった理由は見いだせなかった。「投与前血清リン：7 mg/dL 以上」における有効率が高かった理由として、本剤はリンを吸着する薬剤であり、薬剤の作用を反映した結果であると申請者は考察した。「年齢」別の有効性については次の特別な背景を有する患者の項にて述べる。

2-2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、小児に本剤が投与された症例は収集されなかった。また、妊産婦 1 例を収集したため、特定使用成績調査にて、該当症例の確認並びに収集が行われた。

- ・ **高齢者（65 歳以上）**：高齢者における副作用発現症例率は 28.5%（142/498 例）であった。非高齢者の症例における副作用発現症例率 27.9%（225/806 例）と有意差はなかった。発現した副作用の内訳を高齢者と非高齢者で比較したところ、特に高齢者に高い発現率を認めた副作用はなかった。また、有効性について、高齢者の有効率 90.0%（386/429 例）は非高齢者の有効率 82.8%（555/670 例）より有意に高かった。明確な理由は不明であるが、食事内容の差などが一因と申請者は推察した。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は 34.3%（37/108 例）であり、「無」の副作用発現症例率 27.6%（330/1195 例）と比べて高い傾向を示したものの有意差はなかった。また、有効性について、「有」の有効率 83.3%（75/90 例）と「無」の有効率 85.9%（866/1008 例）に差はなかった。

以上より、本調査の結果から、本剤に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

3. 特定使用成績調査

3-1. 小児に対する調査

中外製薬は調査票を収集した 25 例を安全性解析対象症例とした。有害事象発現症例数は 7 例、発現件数は 26 件であった。このうち、副作用は 2 例、発現件数は 3 件であった。発現した副作用は“高アルカリホスファターゼ血症”、“血中乳酸脱水素酵素増加”、及び“便秘”が各 1 件であり、いずれも非重篤であった。“高アルカリホスファターゼ血症”は「使用上の注意」から予測できない事象であり、本剤の投与を継続し、観察終了時点で未回復であった。“血中乳酸脱水素酵素増加”は「使用上の注意」から予測できる事象であり、本剤の投与を継続し軽快した。“便秘”は「使用上の注意」から予測できる事象であり、本剤を減量し、観察期間終了時点で未回復であった。以上のことから、安全性解析対象症例 25 例に 2 例 3 件の副作用が発現し、そのうち「使用上の注意」から予測できない事象が 1 件、観察終了時点で未回復の事象が 2 件あったものの、いずれも非重篤であり、安全性に関して大きな問題となることはなかった。したがって、現時点で安全性に関して特段の対応を講じる必要はないと申請者は考察した。なお、定期的安全性最新情報（以下「PSUR」という。）によれば、当該 PSUR 調査期間（2009 年 10 月 31 日～2010 年 4 月 30 日）において、本剤の小児に対する投与の影響による重要な安全性情報は報告されていない。

協和発酵キリンは、調査票を収集した 7 例を安全性解析対象症例とした。7 例中 1 例に副作用“高 Ca 血症”が発現したが、処置（透析液変更：Ca 3.5 mEq/L⇒2.5 mEq/L）により回復した。重篤な副作用は認められなかった。

3-2. 妊産婦に対する調査

協和発酵キリンは、妊婦症例 1 例を収集した。本症例は、妊娠成立（人工授精による）に伴い、調査担当医師が大事を取り本剤の投与を中止した。本剤中止 1 ヶ月後に有害事象（稽留流産）が発現したが、本剤との因果関係は否定された。他に、観察期間中に発現した有害事象はなかった。

なお、中外製薬による調査において、妊産婦に本剤を投与した情報は収集されなかった。

4. 製造販売後臨床試験

承認時までの長期投与試験において、血清 intact-副甲状腺ホルモン（以下「PTH」という。）濃度は投与開始前と比較し投与終了時には有意な変化は認められなかったものの、骨型アルカリホスファターゼ（以下「ALP」という。）、オステオカルシン（以下「OC」という。）、及び I

型プロコラーゲン-C-プロペプチド（以下「PICP」という。）に有意な上昇が認められた。審査センターより、骨代謝に対する本剤の影響について調査する必要性を指摘されたため、申請者は製造販売後臨床試験において、本剤の骨に対する評価を、骨代謝マーカーのみならず、骨密度測定やX線検査により検討する目的で、本試験を実施した。

4-1. 試験計画の概要

試験の目的	血液透析施行中の慢性腎不全患者における高リン血症に対して、本剤の長期投与による有効性及び安全性の確認。また、本剤の骨代謝に及ぼす影響の検討。
試験期間	2004年2月（第1症例の同意取得日）～2005年10月（最終症例の最終検査日）
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無対照
目標症例数	200例
診断及び主要な組入基準	下記の1)～4)のすべてに該当する患者を本試験の対象とした。 1) 週3回血液透析施行中で3ヵ月以上の透析歴を有する安定期慢性腎不全患者 2) 透析液Ca濃度が3.0 mEq/Lの患者 3) 同意取得時の年齢が満20歳以上の患者 4) 下記の①～③のいずれかを満たす患者 ① 塩酸セベラマーのみによる高リン血症に対する治療を受けており、重篤な副作用が発現したことがなく、試験登録前2週間以上、その用法・用量が一定の患者 ② 試験登録前2週間以上、沈降炭酸Caのみによる高リン血症に対する治療がなされており、その用法・用量が一定の患者 ③ 試験登録前2週間以上、高リン血症に対する治療*がなされておらず、血清リン濃度（最新の施設測定値）が6.0 mg/dL以上の患者 * リン吸着作用を有する食品（酢酸Caを含む）を含む
試験薬の用法・用量 投与期間	被験薬： レナジェル錠 250mg 又はフォスブロック錠 250mg 投与方法： 塩酸セベラマーとして1回1～2gを1日3回食直前に経口投与した。なお、年齢、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減したが、最高用量は1日9gとした。本試験開始前の沈降炭酸Ca使用有無、或いは塩酸セベラマー使用有無により開始投与量を決定した。 投与期間： 52週間
評価項目	有効性 主要評価項目：血清リン濃度 副次評価項目：補正血清Ca濃度、血清 intact-PTH 濃度、血清 whole-PTH 濃度、骨型 ALP、PICP、酒石酸抵抗性ホスファターゼ（以下「TRACP」という。）、I型コラーゲン-C-テロペプチド（以下「ICTP」という。）、intact-OC、橈骨骨密度（二重エネルギーX線吸収法：DXA法）、手指骨X線検査による骨膜下吸収像 安全性 有害事象

4-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性等

登録適格症例 204 例のうち、計 7 例（本剤未投与）を除外して 197 例が安全性評価対象症例とされた。安全性評価対象症例から計 3 例（選択基準違反 1 例、本剤投与開始直後に中止し投与後の血清リン濃度データなし 2 例）を除外して 194 例が FAS（Full Analysis Set）とされ、FAS から計 13 例（服薬平均スコアが 4.0 未満 4 例、投与期間が 26 週未満 9 例）を除外して 181 例が PPS（Per Protocol Set）とされた。

FAS 対象 194 例中、男性 126 例、女性 68 例、年齢〔平均±標準偏差（以下「SD」という。）〕55.3±13.3 歳、体重（平均±SD）57.0±10.9 kg であった。原疾患は、慢性糸球体腎炎 89 例、糖尿病性腎症 34 例、嚢胞腎 13 例、腎硬化症 8 例、その他 52 例であり、透析歴（平均±SD）は 90.3±70.0 ヲ月であった。主な合併症は、腎性貧血 191 例、高血圧 160 例、続発性副甲状腺機能亢進症 118 例、便秘 88 例であった。本試験開始前の高リン血症に対する治療薬は、塩酸セベラマーが 172 例、炭酸 Ca が 21 例、なしが 1 例であった。ビタミン D 製剤は本試験開始時に 118 例で使用されていた。

全期間を平均した服薬スコア平均値の分布は、40%以上 60%未満が 5 例、60%以上 80%未満が 150 例、80%以上が 39 例と、ほとんどの患者が 60%以上の服薬率であった。

4-3. 有効性

血清リン濃度の投与前後の変化量は有意に低下した（表 2）。平均値において血清リン濃度は、本剤投与開始後 14 週以降は目標血清リン濃度上限 6.0 mg/dL 未満を維持した。また、投与開始後 2 週以降では 46.0%～64.2%の患者が、投与開始後 22 週以降では過半数の患者が目標血清リン濃度である 4.0 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 未満を維持した。補正血清 Ca 濃度の投与前後の変

化量は有意に低下した（表 3）が、維持目標値（8.5 mg/dL 以上 10.5 mg/dL 未満）内での変動であった。血清 intact-PTH 濃度の変化量は有意な変動は認められなかった（表 3、平均±SD：7.0 ±145.8、95%CI：-13.6～27.6）。血清 whole-PTH 濃度の投与前後の変化量は有意に上昇した（表 3、平均±SD：12.8±76.5、95%CI：2.0～23.7）。骨代謝パラメータに関しては、骨形成マーカーの骨型 ALP 及び intact-OC は共に有意に上昇した（95%CI：0.94～4.54 及び 10.38～23.38）。一方、骨吸収マーカーについては、ICTP は有意に上昇し（95%CI：1.49～6.81）、TRACP は有意に低下した（95%CI：-0.53～-0.05）。手指骨 X 線検査による骨膜下吸収像には臨床上問題となる変化は認められなかった。橈骨骨密度は、投与開始時の 0.67±0.14 g/cm² から、投与終了時は 0.66±0.15 g/cm² となり、投与前後の変化量は-0.01±0.03 g/cm² と有意に低下した（95%CI：-0.02～-0.01）。また、投与開始時を基準とした投与終了時の変化率では 1.8%の低下が認められた。なお、PPS 対象集団も同様の結果であった。

表 3 本剤投与開始時と投与終了時の各血液生化学的検査値の変化量

血液生化学的検査値	投与開始時	投与終了時	変化量	95%CI
血清リン濃度 ¹⁾ (mg/dL)	6.41±1.56	5.75±1.28	-0.66±1.52	-0.87～-0.44
補正血清 Ca 濃度 ¹⁾ (mg/dL)	9.28±0.71	9.14±0.80	-0.15±0.65	-0.24～-0.05
血清 intact-PTH 濃度 ²⁾ (pg/mL)	191 (8～882)	182 (5～1190)	9 (-547～455)	
血清 whole-PTH 濃度 ²⁾ (pg/mL)	82 (4～510)	87 (4～571)	11 (-263～275)	

1) 平均±SD、2) 中央値（最小値～最大値）

4.4. 安全性

試験全体として、安全性の評価は試験薬が投与された 197 例が対象とされた。有害事象は 191 例（97.0%）に 1445 件発現した。主な有害事象は、“鼻咽頭炎” 133 例、“便秘” 51 例、“関節痛” 38 例であった。最も多く認められた“鼻咽頭炎”については、全例で本剤との因果関係は否定された。また、副作用は 92 例（46.7%）に 167 件発現した。最も発現率が高かった事象は“便秘”の 47 例であり、次いで、“腹部膨満” 16 例、“下痢” 12 例等であった。

重篤な有害事象は 49 例（24.9%）に 72 件認められた。そのうち、死亡例として“視床出血”及び“肺炎”の 2 例が認められたが、“視床出血”発現症例は偶発的事象とされ、“肺炎”発現症例は合併症による易感染性の状態にて近年は年に 1 度程度肺炎症状を認めており、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、重篤な副作用は“亜イレウス”及び“腎嚢胞感染”が 1 例に各 1 件認められた。“腎嚢胞感染”は「使用上の注意」から予測できない副作用であるが、医師は“亜イレウス”が影響した可能性があると考えた。また、本剤との因果関係が否定された重篤な有害事象として“腸管穿孔”が 1 例に認められた。本症例はポリープ切除術を施行 3 日後に“腸管穿孔”が発現しており、“腸管穿孔”の処置手術の結果、穿孔部位がポリープ切除部位と一致したため、“腸管穿孔”はポリープ切除術の影響によると申請者は考察した。時期ごとの副作用発現症例数及び発現率は、本剤投与開始直後の 1～4 週が最も高く（14.7%）、5～8 週で 8.6%となり、徐々に減少した。

総コレステロール及び LDL コレステロールは有意に低下し、HDL コレステロールは有意に上昇したが、基準値内の変動であり、臨床上問題と考えられる変動ではなかった。

本試験における血清塩素、pH、血中重炭酸塩は、いずれも基準値内の変動であり、臨床上問題となるものではないと申請者は考察した。また、関連する副作用として“アシドーシス”が 2 例に認められ、ともに本試験開始前からの本剤継続例であった。発現後、1 例は 220 日で回復、他の 1 例は未回復であるものの、本剤を継続して悪化は認められず、観察が終了された。

本剤は Ca を含まない製剤であることから、低 Ca 血症を発現することが懸念される。そのため本試験においては、低 Ca 血症の発現或いは発現が予想された場合には、就寝時の Ca 製剤の投与或いはビタミン D 製剤の投与を含む投与量の変更は可能とし、低 Ca 血症に対し適切に対処（目安として補正血清 Ca 濃度が 8.5 mg/dL 以上 10.5 mg/dL 未満）することとされた。低 Ca 血症の有害事象は 4 例に認められたが、就寝時に Ca 製剤を服用することで、消失・回復した。このうち、副作用とされた 3 例では、本剤投与後 1～40 日で発現し、いずれの患者も本剤の用量を変更せず 169～356 日で回復した。また、因果関係が否定された 1 例は本試験開始前からの本剤継続例であり、Ca 製剤の服薬忘れによるものと判断された。

4.5. まとめ

本剤は血清 Ca 濃度を上昇させることなく、血清リン濃度を低下させ、その効果を維持することが確認された。骨代謝パラメータ等の変動から骨代謝回転の亢進が考えられたが、骨膜下吸収像の変化は認められず、橈骨骨密度の低下も維持透析患者における自然経過に伴う変動の範囲内（日本透析医学会雑誌 1999; 32: 167-73, 日本骨形態計測学会雑誌 1993; 3: 95-100, 腎と骨代謝 2001; 14: 327-32）であると考えられたことから、骨代謝回転は亢進しているものの本剤の投与による骨への悪影響は少ないものと申請者は考察した。

安全性については、本試験でも当初より懸念されていた“亜イレウス（腸閉塞）”、“アシドーシス”、“低 Ca 血症”、及び“便秘”が認められた。“亜イレウス”及び“腸管穿孔”については、添付文書の「使用上の注意」の重大な副作用の項にて注意を喚起しているものの、今後も注意が必要と考えられた。また、“アシドーシス”は透析療法や炭酸水素ナトリウムの投与などの適切な処置により対処可能であると考えられた。一方、“低 Ca 血症”防止のためには、本剤投与中に血清 Ca 濃度が低下した場合又は低下が予想される場合には、Ca 製剤やビタミン D 製剤の投与など適切な対処が重要であると考えられた。更に、本剤投与後の比較的早い段階で発現する可能性が高い胃腸障害についても注意を要すると考えられた。しかしながら、これらの事象に関しては適切な処置により対処が可能であったことから、適正使用上の新たな措置を講ずる必要はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験に対する申請者の以上の説明を了承した。なお、重篤な副作用及び「使用上の注意」から予測できない副作用については次項にて詳述する。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に中外製薬が厚生労働省/機構に報告した副作用症例のうち、重篤な副作用は 135 例 183 件であった。なお、再審査期間中に感染症として収集及び報告された症例はなかった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 24 例 34 件であった。報告件数の多かった重篤な副作用は、“血中クレアチンホスホキナーゼ増加” 3 件であった。これらの副作用について、現在得られている情報の中では、本剤以外の要因の影響が考えられる症例がほとんどであり、本剤との関連が強く疑われる症例は少なかった。「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用を発現して転帰が死亡の症例（消化管壊死、腸膀胱瘻、死亡各 1 件）については、本剤との関連性を強く示唆する症例は認められなかった。以上より、申請者は、現時点では特段の対応は不要と考察し、今後とも同様の情報収集に努めて適切に対応することとした。

“腸管穿孔・腸閉塞”について、本剤では、2003 年 6 月の発売から 3 ヶ月間に“腸管穿孔” 3 例（うち死亡 1 例）、“腸閉塞” 4 例（うち死亡 1 例）が報告されたことから、2003 年 10 月、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）に基づき「使用上の注意」を改訂し、ブルーレターにて注意を喚起している。そのため、“腸管穿孔”（消化管穿孔、大腸穿孔、直腸穿孔、憩室穿孔を含む）及び“腸閉塞”（イレウス、麻痺性イレウス、小腸閉塞、亜イレウス、機械的イレウスを含む）について、特に注目すべき副作用として申請者は検討した。再審査期間中の本剤との因果関係が否定できない“腸管穿孔・腸閉塞”の発現は 72 例（腸管穿孔 45 例、腸閉塞 27 例）であった。このうち、死亡例は 13 例（腸管穿孔による死亡 11 例、腸閉塞による死亡 2 例）であった。“腸管穿孔”の部位は S 状結腸が最も多く 29 例、次いで下行結腸 5 例、直腸 3 例等であった。透析歴は「10 年以上」20 例、「10 年未満」25 例であった。本剤の 1 日投与量は 0.75～9 g であり、比較的低用量でも発現していた。死亡 11 例の主な死因は、敗血症、播種性血管内凝固症候群、腹膜炎、多臓器不全であり、腸管穿孔からの続発症と考えられた。報告医師が挙げた本剤以外の要因として主なものは、憩室又は便秘に対する処置 15 例、緩下剤以外の併用薬 14 例、長期透析による腸間膜菲薄化 9 例であった。また、“腸閉塞”の分類は機械的イレウス 14 例、機能的イレウス 6 例等であった。本剤の 1 日投与量は 0.75～9 g であり、比較的低用量でも発現していた。死亡 2 例の主な死因は、栄養状態不良などに伴う全身状態不良が進行し、突然の心停止であった。報告医師が挙げた本剤以外の要因として主なも

のは、腹部手術既往 10 例、併用薬 6 例、便秘合併 6 例であった。死亡例については、いずれも本剤の直接的な関与を示唆する症例はなかった。

再審査期間中に中外製薬が収集した「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 109 例 139 件であった。報告件数の多かった副作用は、“逆流性食道炎” 8 件、“続発性副甲状腺機能亢進症”、“浮動性めまい”、“味覚異常”、“白色便” 各 4 件であった。“逆流性食道炎” 7 例 8 件については、本剤投与前から発現していた可能性のある症例や、本剤以外の要因の影響が考えられる症例であり、本剤との関連が強く疑われる症例はなかったことから、申請者は現時点では特段の対応は不要と考察した。それ以外の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用について、何れも集積件数が少ないことから、申請者は現時点で新たな対応は不要と考察した。

再審査期間中に協和発酵キリンが厚生労働省/機構に報告した副作用症例のうち、重篤な副作用は 62 例 85 件であった。なお、再審査期間中に感染症として収集及び報告された症例はなかった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、23 例 24 件であった。報告件数の多かった重篤な副作用は、“腹膜炎” 6 件、“腸管穿孔” * (大腸穿孔、小腸穿孔を含む) 3 件であった。“腹膜炎” を発現した症例は、いずれも長期透析歴、手術歴、既往歴・合併症など患者要因の影響が考えられる腸管穿孔に随伴して発現した腹膜炎と考えられた。「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用を発現して転帰が死亡の症例は“腸管穿孔*” 3 例、“脳出血”、“虚血性大腸炎*・麻痺性イレウス*”、“胃腸出血*”、“イレウス*”、“腹膜炎” (*「使用上の注意」の重大な副作用の項に記載はあるが致命的な転帰を辿ることが記載されていないため申請者は予測できない副作用とした) が各 1 例であった。“脳出血” の症例は 20 年の糖尿病歴を有すること、“胃腸出血” の症例は、糖尿病及び認知症を合併しており詳細情報不明であることから、本剤と死亡との因果関係は小さいと評価された。その他の症例は、いずれも他の要因 (透析治療、患者要因、併用薬等) の関与が考えられる副作用であり、申請者は、現時点では特段の対応は不要と考察し、今後とも同様の情報収集に努めて適切に対応することとした。

再審査期間中の本剤との因果関係が否定できない“腸管穿孔・腸閉塞” の発現は 36 例 (腸管穿孔 21 例、腸閉塞 15 例) であった。このうち、死亡例は 6 例 (腸管穿孔による死亡 4 例、腸閉塞による死亡 2 例) であった。“腸管穿孔” の部位は S 状結腸が最も多く 9 例、次いで部位不明 4 例、小腸・直腸各 2 例等であった。透析歴は「10 年以上」10 例、「10 年未満」7 例、不明 4 例であった。本剤の 1 日投与量は 0.75~6.75 g であり、比較的低用量でも発現していた。“腸管穿孔” の死亡 4 例の主な死因は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎、敗血症、結腸穿孔、多臓器不全・播種性血管内凝固症候群、詳細不明の症例であった。報告医師が挙げた本剤以外の要因は、動脈硬化又は血栓性の小腸壊死であった。本剤の 1 日投与量は 0.50~3.75 g であり、比較的低用量でも発現していた。“腸閉塞” の死亡 2 例の主な死因は、心疾患 (狭心症・閉塞性動脈硬化症)、不明であった。以上より、糖尿病などの合併症を有していた症例が多かったことから、本剤と死亡との因果関係が明確ではないため、申請者は新たな対応は不要と考察した。

再審査期間中に協和発酵キリンが収集した「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 64 例 78 件であった。報告件数の多かった副作用は、“続発性副甲状腺機能亢進症” 12 件、“好酸球増加症”、“倦怠感” 各 3 件であった。“続発性副甲状腺機能亢進症” 12 件はいずれも合併症の続発性副甲状腺機能亢進症の悪化であり、患者要因が考えられた。それ以外の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用について、何れも集積件数が少ないことから、申請者は現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと考察した。

機構は、“腸管穿孔・腸閉塞” 以外の以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。なお、“腸管穿孔・腸閉塞” については「6.研究報告」の項にて詳述する。

5. 相互作用

再審査期間中に中外製薬が収集した、本剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例は 5 例 5 件であった。内訳は、シクロスポリンとの相互作用が疑われる免疫抑制剤濃度減少、レボチロキシナトリウムとの相互作用が疑われる甲状腺機能低下症、ファレカルシトリオール

との相互作用が疑われる続発性副甲状腺機能亢進症、ワルファリンカリウムとの相互作用が疑われる薬効低下、甲状腺ホルモン製剤との相互作用が疑われる血中甲状腺刺激ホルモン増加が各 1 件であった。甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシンなど）との相互作用については、既に添付文書を改訂し、相互作用の項に記載し注意を喚起している。その他、シクロスポリンとの相互作用については、投与経路変更による薬効変化の可能性が考えられる。また、フェレカルシトリオールとの相互作用については、投与状況が不明である。これらのことから、本剤との関連が強く疑われる症例ではなく、更なる対応が必要な問題点は認められなかった。一方、ワルファリンカリウムとの相互作用については、再投与後に再発が認められていることから本剤との因果関係は否定できないが、集積例数が少ないため、申請者は引き続き症例の収集状況に注意し、必要に応じて検討を行うこととした。

再審査期間中に協和発酵キリンが収集した、本剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例は 2 例 2 件であった。いずれもレボチロキシンと本剤の相互作用についてであった。上述の通り、レボチロキシンとの相互作用については、既に添付文書を改訂し、相互作用の項に記載し注意を喚起している。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に、申請者が厚生労働省/機構に報告した研究報告は安全性に関する 4 報（追加報告 1 報を含む）であった。その概要は、米国における請願書に対する FDA の中間回答が 1 件（追加報告を含む 2 報）、本剤とレボチロキシンの相互作用を示唆する文献報告が 2 件であった。また、再審査期間中に本剤の有効性を否定するような研究報告はなかった。

米国において、Renagel が誘発する“腸管閉塞”及び“穿孔”に関連する死亡及び重篤な障害の危険性についての枠組み警告を FDA は要請するべきであるという内容の請願書（Citizen Petition）が提出された（2006 年 5 月）。FDA から請願書の申請者に対して、複雑かつ重大な問題提起であり、更なる検討、分析が必要なため現時点で最終的な結論に至っていないとの中間回答がなされた（2006 年 10 月）。Renagel の承認を有する Genzyme 社は、Renagel の有効な安全性プロフィールは十分確立されたものであるとの意見であった（2006 年 5 月）。FDA からなされた回答は中間回答であり最終的な結論が出ていないため、現時点で特段の対応は不要と申請者は報告した。なお、本剤とレボチロキシンナトリウムの相互作用については、2008 年 10 月に国内添付文書を改訂し、注意を喚起している。

機構は、重篤な“腸管穿孔・腸閉塞”への対応について現時点では以下のように判断している。

慢性腎不全患者においては、骨ミネラル代謝異常が生じており、高リン血症は生体の Ca/リンの均衡を崩すため、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して、生命予後にも影響を及ぼすと考えられ、血清リン値のコントロールは重要である。欧米と異なり本邦では腎移植の機会が少なく、慢性腎不全患者は長期間透析を続けることが多く、本剤非投与であっても、腸間膜菲薄化により腸管穿孔のリスクを有する。中外製薬が実施した使用成績調査において“大腸穿孔”が 1 例収集されており、母数が明確な調査における“消化管穿孔”の発現率は 0.1%未満であり、本剤投与による“腸管穿孔・腸閉塞”発現は非常に希であると考えられる。また、添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項及び「重大な副作用」の項において、「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」旨記載し、注意を喚起している。“腸管穿孔・腸閉塞”の発現を早期に診断できれば対処可能な副作用であると考えている。

以上より、透析中の慢性腎不全患者の高リン血症を改善する本剤の有益性は、希に起こりうる“腸管穿孔・腸閉塞”の危険性を上回ると考えることから、本剤は高リン血症の治療薬の一つとしての存在意義は現在もあると判断している。“腸管穿孔・腸閉塞”については、既に添付文書等において十分な注意喚起を行っていると考えが、今後の情報の収集状況により新たな対応の必要性を検討することとした。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は 1998 年に米国において初めて承認され、2010 年 4 月現在、欧州を含めて 66 カ国で販売されている。再審査期間中に、国内において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は行われていない。国外からの措置報告として、申請者は 5 報（追加報告 1 報を含む）の報告を行った。いずれも安全性に関するものであり、既に国内添付文書において対応済みであるため、現段階での特段の措置は行わないと申請者は考察した。

機構は、申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでの何れにも該当しない。）と判断した。