

再審査報告書

平成 29 年 10 月 20 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ホスレノールチュアブル錠 250mg ② ホスレノールチュアブル錠 500mg ③ ホスレノール顆粒分包 250mg ④ ホスレノール顆粒分包 500mg
有 効 成 分 名	炭酸ランタン水和物
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはランタンとして 1 日 750mg を開始用量とし、1 日 3 回に分割して食直後に経口投与する。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 日 2250mg とする。
承 認 年 月 日	①②平成 20 年 10 月 16 日、③平成 24 年 1 月 25 日、④平成 24 年 2 月 1 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	平成 25 年 8 月 20 日に効能・効果の記載を「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」から、「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に変更

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、ホスレノールチュアブル錠 250mg、同錠 500mg、同顆粒分包 250mg 及び同顆粒分包 500mg（以下、「本剤」）について使用実態下における副作用発現状況の把握などを目的に、血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期の慢性腎臓病患者を対象として実施された。血液透析患者については、目標症例数を 3,000 例とし、平成 21 年 3 月から平成 27 年 12 月まで 6 年 9 ヶ月間に中央登録方式にて実施され、国内 466 施設から 3,089 例の症例が収集された。腹膜透析患者については、承認時の指示事項に基づき、平成 21 年 3 月から平成 23 年 9 月まで 2 年 6 ヶ月間に本剤が投与された腹膜透析患者全例を登録して実施され、国内 101 施設から 426 例の症例が収集された。保存期の慢性腎臓病患者については、目標症例数を 300 例とし、平成 25 年 9 月から平成 27 年 12 月まで 2 年 3 ヶ月間に中央登録方式にて実施され、国内 84 施設から 335 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験は、高リン血症を呈する透析患者に対する本剤長期投与時の骨組織中ランタン濃度の測定を目的に骨生検試験として平成 20 年 10 月に国内 1 施設の 1 症例について実施された。

なお、使用成績調査は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

血液透析患者における安全性については、収集された 3,089 例から、計 15 例（登録違反 13 例、服薬未確認 2 例）を除外した 3,074 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 23.7%（729/3,074 例、1,189 件）であった。投与期間、背景等が異なるため直接の比較

は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの国内第 III 相試験（試験 11877）の副作用発現率 23.0%（29/126 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した主な副作用は、悪心 202 件、嘔吐 113 件であり、そのうち、重篤な副作用は 3.3%（101/3,074 例）にみられた。調査票の有害事象欄に死亡と記載されていたものが 14 例あったが、調査担当医の因果関係評価は、評価不能、関係なし、関係ないらしい、又は未記載であり、調査担当医に詳細情報の提供を依頼したが、いずれも十分な情報が得られず評価困難であった。死亡例以外の主な重篤な副作用は、悪心、大腸穿孔、胃潰瘍、胃腸出血、嘔吐、狭心症、出血性腸憩室及び腸閉塞等であり、大半が合併症等の他の要因も考えられるものであった。再審査期間中に添付文書を改訂し、重大な副作用の項に、腸管穿孔、イレウス、消化管出血、消化管潰瘍を記載して注意喚起を行った。なお、安全性解析対象除外例において 4 例 12 件の副作用が認められたが、すべて非重篤なものであった。

安全性に関連した重点調査項目のうち、骨への影響に関連した副作用は 7 件報告され、うち 6 件において本剤以外の要因があり、高齢や偶発的な要因による転倒が主なものであった。アルカリフォスファターゼの推移では、投与開始時から若干の増加が認められたものの大きな変動は認められず、骨密度についても大きな変化は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、二次性副甲状腺機能亢進症治療剤併用の有無、投与期間及び最大一日投与量についてそれぞれ副作用発現率に差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤併用「あり」が 28.1%（311/1,105 例）、「なし」が 21.3%（418/1,962 例）で「あり」群で発現率が高かった。「あり」群には二次性副甲状腺機能亢進症治療剤の治療対象である続発性副甲状腺機能亢進症の発現率が 10.6%（117 件/1,105 例）で「なし」群 2.6%（51 件/1,962 例）に比べて高く、二次性副甲状腺機能亢進症治療薬として処方されたシナカルセット塩酸塩は悪心及び嘔吐等の消化器症状の発現頻度が比較的高いことから、悪心にて「あり」群 8.2%（91/1,105 例）は「なし」群 5.7%（111/1,962 例）に比して高く、嘔吐にて「あり」群 4.2%（46/1,105 例）は「なし」群 3.4%（67/1,962 例）に比して高い傾向にあった。なお、「あり」群と「なし」群のその他の消化器症状の頻度に差は認められず、また、その他の副作用についても有無別による大きな差は認められなかった。

投与期間別では、「1 ヶ月未満」60.8%（76/125 例）と「2 ヶ月以上 3 ヶ月未満」36.1%（22/61 例）等で差がみられた。各投与期間別にみた総症例数に対する副作用による中止例の割合をみると、投与期間が短い患者集団では投与初期に副作用による中止例の割合が高かったために、投与期間の短い患者集団では副作用発現率が高くなったものと考えられる。なお、投与開始後 3 ヶ月以降の副作用発現率には投与期間別に大きな差はなく長期投与による影響は認められなかった。

最大 1 日投与量では、「750mg」で 21.9%（297/1,359 例）、「2,250mg」で 29.2%（117/401 例）と差がみられた。最大 1 日投与量別に副作用の種類を検討したところ、続発性副甲状腺機能亢進症の副作用発現率において「2,250mg」は 11.2%（45/401 例）と「750mg」2.7%（37/1,359 例）よりも高かった。続発性副甲状腺機能亢進症は血清リン濃度がコントロールされていない状況で発現する病態であり、その結果、本剤の投与量の増量が行われたことも考えられた。それ以外の副作用については大きな差は認められず、悪心及び嘔吐も含めた胃腸障害においてもほぼ同様の副作用発現率であったことから、最大 1 日投与量別で認められた副作用発現率の差は特に問題ないも

のと考えられる。

腹膜透析患者における安全性については、収集された 426 例が解析対象とされた。副作用発現率は 20.2% (86/426 例、116 件) であった。投与期間、背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの腹膜透析患者を対象とした国内試験（試験 11878）の副作用発現率 15.6% (7/45 例) と同程度であった。本調査で発現した主な副作用は、悪心 31 件、嘔吐 12 件、続発性副甲状腺機能亢進症 11 件等であり、承認時までの臨床試験とほぼ同様であった。重篤な副作用は、胆嚢炎、脊椎圧迫骨折、腹膜炎、上部消化管出血及び心不全が各 1 件であったが、調査担当医師は、胆嚢炎、上部消化管出血及び心不全と本剤の関連性を「関係ないらしい」と評価しており、脊椎圧迫骨折及び腹膜炎についても、本剤以外の要因として骨粗鬆症と感染が報告されている。使用上の注意から予測できない副作用は 4.0% (17/426 例) 認められ、内訳は肝機能異常 2 件、胆嚢炎、脊椎圧迫骨折、顔面浮腫、腹膜炎、浮腫、不眠症、複視、血圧上昇、高血圧、関節痛、骨痛、心不全、便秘切迫、異常感及び低ナトリウム血症各 1 件であった。重症度は胆嚢炎、脊椎圧迫骨折、腹膜炎、心不全を除き非重篤であり、転帰は高血圧、骨痛及び心不全を除き回復又は軽快であった。

安全性に関連した重点調査項目のうち、骨への影響に関連した副作用は、脊椎圧迫骨折及び骨痛の各 1 件であった。アルカリフォスファターゼの推移では、投与開始時から若干の増加が認められたものの大きな変動は認められず、本剤の投与前後の骨密度についても大きな変化は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別及び投与期間において差が認められた。また、承認審査時に検討が必要とされた高リン血症治療薬併用の有無についても差が認められているため検討した。

性別の副作用発現率では、女性が 28.2% (44/156 例)、男性が 15.6% (42/270 例) と女性で高かった。女性では悪心、嘔吐の発現率が男性に比べ高かった。原因は明らかではないが、承認時までの状況でも女性に嘔吐が多いことが認められている。症例数が多い血液透析では性別による発現率に差はみられていないことから、現時点で対応は必要ないものと考えられる。

投与期間では、「1 ヶ月未満」で 83.3% (15/18 例)、「2 ヶ月以上 3 ヶ月未満」で 25.0% (3/12 例) で差がみられた。投与期間が短い患者集団では投与初期に副作用による中止例の割合が高かったために、投与開始後 1 ヶ月未満の投与期間の短い集団では副作用発現率が高くなったものと考えられる（中止例は、「1 ヶ月未満」で 83.3% (15/18 例)、「2 ヶ月以上 3 ヶ月未満」で 16.7% (2/12 例)）。なお、投与開始後 2 ヶ月以降の副作用発現率には投与期間別に大きな差はなく長期投与による影響は認められなかった。

高リン血症治療薬併用の有無別にみた副作用発現率では、「あり」で 22.3% (78/350 例)、「なし」で 10.5% (8/76 例) と「あり」が高かった。各患者集団で副作用の種類をみると、「あり」で主に多く認められた副作用は、続発性副甲状腺機能亢進症 2.9% (10/350 例)、悪心 7.4% (26/350 例) で、「なし」ではそれぞれ 1.3% (1/76 例)、6.6% (5/76 例) であった。また、他の胃腸障害に関連する副作用も「なし」に比して「あり」で多く、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリフォスファターゼ増加等の臨床検査値に関連する副作用は「あり」で認められたが、「なし」では認められなかった。その他の副作用について「あり」でみられ「なし」でみられなかった副作用が散見されるものの、「あり」に特徴的に認められるものはなかった。さらに、高リ

ン血症治療薬の種類別に副作用発現率を検討したが、主な高リン血症治療の併用薬である炭酸カルシウム、セベラマーの有無別の副作用発現率をみると、いずれも併用された集団で発現率がやや高かったものの、差がみられるほどではなかった。

保存期の慢性腎臓病患者における安全性については、収集された 335 例から、初回以降来院しなかった 1 例を除外した 334 例が解析対象とされた。副作用発現率は 11.7% (39/334 例、45 件) であった。投与期間、背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの国内試験 14817 での 23.0% (20/87 例) 及び国内試験 15074 での 23.6% (29/123 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において認められた主な副作用は、悪心 15 件、便秘 14 件、嘔吐 4 件であり、承認までの臨床試験とほぼ同様であった。重篤な副作用は呼吸停止、発熱、肝障害及び大腸穿孔各 1 件であったが、調査担当医の評価では、いずれも本剤との因果関係が否定された事象であった。使用上の注意から予測できない副作用は、呼吸停止、発熱及び肝障害のほかに脱毛症、胃腸障害各 1 件であった。脱毛症は本剤投与中の発現ではあるが、本剤以外の要因や報告者の評価も不明であることから、本剤との因果関係を評価するのは困難と考える。胃腸障害は本剤中止後に回復していることから本剤の関連は否定できないと考える。

安全性に関連した重点調査項目のうち、骨への影響に関連する副作用は認められず、アルカリフォスファターゼ及び骨密度についても本剤の投与前後で大きな変化は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、投与期間において、副作用発現率が「1 ヶ月以上 2 ヶ月未満」で 25.0% (7/28 例)、「3 ヶ月以上 6 ヶ月未満」で 22.0% (13/59 例)、「12 ヶ月以上」で 5.1% (7/137 例) と差が認められた。「1 ヶ月以上 2 ヶ月未満」と「3 ヶ月以上 6 ヶ月未満」では投与初期の中止例の割合がそれぞれ 14.3% (4/28 例)、10.2% (6/59 例) と高かったために、「12 ヶ月以上」(中止例は 0% (0/137 例)) と比較して副作用発現率が高くなったものと考えられる。

腎機能に及ぼす影響について、血清クレアチニン値及び血清 BUN 値については、投与開始時から投与開始 12 ヶ月後まではほぼ変動は認められなかった。尿蛋白/Cr 比については、投与開始時から投与開始 3 ヶ月後まではほぼ変動は認められず、6 ヶ月後、12 ヶ月後では低下が認められたが、投与開始 12 ヶ月後までに中止に至った症例を含めて尿蛋白/Cr 比を求めた最終観察時では投与開始時よりもやや上昇が認められた。

以上、本調査における副作用発現状況からは、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

血液透析患者における有効性については、安全性解析対象症例 3,074 例をそのまま解析対象とされた。有効性は、血清リン濃度、血清補正カルシウム濃度、血清 intact PTH 濃度及びカルシウム×リン積について投与開始時から観察期間終了時までの平均値の推移によって検討した。血清リン濃度及びカルシウム×リン積については、投与開始 1 ヶ月後から、血清補正カルシウム濃度及び血清 intact PTH 濃度については投与開始時から最終観察時までいずれも管理目標値内を保っていた。

血清リン濃度の各測定時点における管理目標値の達成症例率では、投与開始時は 21.1% (590/2,796 例) であったが、投与開始 1 ヶ月後には 55.3% (1,603/2,899 例) となり、投与開始 5 年後では 66.0% (816/1,236 例) であった。

患者背景要因別の達成症例率では、年齢、BMI、腎性貧血の有無において差が認められたが、各要因別に血清リン濃度平均値の推移を検討したところ、いずれの患者集団の血清リン濃度も管理目標値の範囲内を推移していた。

本調査における有効性を検討した結果、血清リン濃度の平均値は、長期投与期間において管理目標値内を推移しており、また、患者背景要因別にみても管理目標値の達成症例率に特に影響する要因も認められなかったことから、特に有効性に関して新たな対応は必要ないとする。

腹膜透析患者における有効性については、安全性解析対象症例 426 例から対象外疾患 1 例を除外した 425 例が解析対象とされた。有効性は、血液透析患者の場合と同様の方法で検討した。血清リン濃度及びカルシウム×リン積の平均値については、投与開始 1 ヶ月後から、血清補正カルシウム濃度及び血清 intact PTH 濃度の平均値については投与開始時から最終観察時までいずれも管理目標値内を保っていた。

血清リン濃度の各測定時点における管理目標値の達成症例率は、投与開始時 33.3% (136/408 例) であったが、投与開始 1 ヶ月後には 63.9% (255/399 例) となり、投与開始 12 ヶ月後では 61.2% (188/307 例) であった。

患者背景要因別の達成症例率を検討したところ、差がみられた項目はなかったため、特に有効性に関して新たな対応は必要ないとする。

保存期の慢性腎臓病患者における有効性については、安全性解析対象症例 334 例がそのまま解析対象とされた。有効性は、血清リン濃度、血清 intact PTH 濃度及びカルシウム×リン積について投与開始時から観察期間終了時までの平均値の推移によって検討した。血清リン濃度は管理目標値の上限を推移したが、血清 intact PTH 濃度及びカルシウム×リン積は、投与開始時から最終観察時までいずれも管理目標値を保っていた。

血清リン濃度の各測定時点における管理目標値の達成症例率は、投与開始時は 30.6% (100/327 例) であったが、投与開始 1 ヶ月後には 55.9% (147/263 例) となり、投与開始 12 ヶ月後では 65.0% (104/160 例) であった。

患者背景要因別の達成症例率を検討したところ、「腎性貧血の有無」、「高リン血症治療歴の有無」、「高リン血症治療薬併用の有無」及び「投与期間」において差がみられた。「腎性貧血」、「高リン血症治療歴」及び「高リン血症治療薬併用」について「あり」が「なし」と比して投与前の血清リン濃度が高かったため、「なし」に比して目標管理値の達成症例率が低くなったものと考えられた。また、投与期間別では「12 ヶ月以上」と「12 ヶ月未満」において、「2 ヶ月以上 3 ヶ月未満」を除いて差がみられたが、投与開始 12 ヶ月に満たない投与期間で中止に至った症例では病態の悪化に伴い血清リン濃度も十分にコントロールできなくなったことから、「12 ヶ月未満」では管理目標値の達成症例率が低くなったものと考えられる。

以上の結果から、血清リン濃度の平均値は管理目標値の上限を推移したものの、血清 intact PTH 濃度及びカルシウム×リン積の平均値は投与開始時から最終観察時までいずれも管理目標値内を保っており、患者背景要因別にみても管理目標値の達成症例率に影響する要因が認められなかったことから、特に有効性に関して新たな対応は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査において収集された症例より抽出され、それぞれ安全性の検討が行われた。

小児（15 歳未満）：腹膜透析患者において 1 症例の使用例を確認したが、副作用は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期の慢性腎臓病患者において高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）の副作用症例率を確認したが、それぞれ 25.1%（300/1,194 例）と 22.8%（429/1,880 例）、21.8%（24/110 例）と 19.6%（62/316 例）、13.7%（29/211 例）と 8.1%（10/123 例）であり、差は認められなかった。また、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期の慢性腎臓病患者において肝機能障害を有する患者の副作用症例率を確認したが、それぞれ 24.6%（73/297 例）と 23.7%（655/2,763 例）、27.6%（8/129 例）と 19.7%（78/395 例）、19.5%（2/21 例）と 11.9%（37/311 例）であり、差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

高リン血症を呈する透析患者に対する本剤長期投与時の骨組織中ランタン濃度の測定に関する治験を平成 20 年 10 月 16 日から同月 28 日まで 1 施設の 1 症例について骨生検評価が終了するまでの期間、製造販売後臨床試験と読み替えて実施したが、期間中に副作用の発現は認められなかった。

機構は、以上の製造販売後臨床試験の成績を踏まえ、安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用は、特定使用成績調査 874 例 1,597 件、自発報告 634 例 878 件、文献・学会報告 100 例 193 件の計 1,608 例 2,668 件であった。製造販売後臨床試験からの副作用報告はなかった。このうち、重篤な副作用は 318 例 459 件であり、件数の多かった事象は、イレウス 26 件、大腸穿孔 21 件、死亡及び腸閉塞各 13 件、腹膜炎及び便秘各 12 件、胃潰瘍及び胃腸出血各 11 件、出血性腸憩室及び誤嚥各 10 件であった。使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 156 例 176 件であり、イレウス 23 件、大腸穿孔 18 件、腸閉塞 13 件、胃腸出血及び胃潰瘍 11 件、出血性腸憩室 10 件、腸管穿孔及び誤嚥各 7 件、大腸潰瘍及び消化管穿孔各 6 件、直腸穿孔及び体内異物各 5 件であった。

イレウス、腸閉塞等のイレウス関連事象については、本剤との因果関係が明かではないものの、

本剤を服用後にイレウスが発現した症例が報告されたため、平成 22 年 2 月に使用上の注意の「その他の注意」の項に、イレウス発現の報告に関する記載を追記し注意喚起を行った。その後、本剤との因果関係が否定できないイレウスの発現例が集積したことから、平成 22 年 12 月に「その他の注意」の項から「重大な副作用」の項に移行した。また、イレウスの発現例の中には、腹膜炎又は腹部外科手術の既往を有する患者が報告されたことから、「慎重投与」の項にも追記し、注意喚起を強化した。

腸管穿孔関連事象（大腸穿孔、腸管穿孔、消化管穿孔及び直腸穿孔等）、消化管潰瘍（胃潰瘍及び大腸潰瘍等）及び消化管出血関連事象（胃腸出血及び出血性腸憩室等）については、市販後において本剤との関連性が否定できない報告が集積されたため、平成 22 年 12 月に「重大な副作用」の項に、腸管穿孔、消化管潰瘍及び消化管出血を追記し、注意喚起を行った。また、腸管穿孔関連事象が発現した症例の中には腸管憩室を合併する患者が、消化管潰瘍発現例の中には消化管潰瘍合併又は既往を有する患者が報告されたことから、「慎重投与」の項にもその旨を追記して注意喚起を強化した。

本剤のチュアブル錠については、承認時より「用法・用量に関連する使用上の注意」欄に十分に噛み砕いた後に唾液又は少量の水で飲み込むように注意喚起を行ってきたが、本剤の市販後には誤嚥例が報告され、その中には噛み砕かずに服用、又は噛み砕き不十分な状態で服用していた事例が認められた。平成 21 年 10 月に「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に服用方法の指導を行うこと及び噛み砕きが困難な患者には粉碎して投与することが望ましい旨を追記した。その後、本剤を噛み砕かずに服用した事例で腸管穿孔及びイレウスが発現した症例が報告されたことから、平成 22 年 12 月に「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「適用上の注意」の項に、腸管穿孔及びイレウスを起こした例の中には噛み砕いていない例もある旨を追記し、更なる注意喚起を行った。

上記以外の既知・重篤副作用については発生傾向に大きな変化はなく、現時点で添付文書改訂等の新たな対応は不要と判断した。引き続き情報収集に努め、必要に応じて安全対策を講じる。

重篤性が死亡と評価された副作用は 45 例 58 件であった。その内訳は、死亡 13 件、突然死及び敗血症各 6 件、イレウス及び大腸穿孔各 3 件、消化管壊死、腸管穿孔、麻痺性イレウス、腹膜炎及び脳出血各 2 件、壊死性大腸炎、急性腹症、直腸穿孔、腹腔内出血、腹痛、心臓死、心突然死、間質性肺疾患、呼吸停止、肺高血圧症、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心不全、慢性心不全、意識レベルの低下、慢性腎臓病及び血中アルブミン減少各 1 例であった。

死亡、突然死、心突然死及び心臓死として 21 例 21 件を集積している。21 例のうち自発報告は 3 例であり、報告医師の因果関係評価は「関連あり」が 2 例、評価が得られなかった症例が 1 例、「関係ないらしい」が 3 例、「関係なし」が 2 例、「評価不可能」が 9 件及び評価が得られなかった症例が 3 例であった。原疾患及び合併症等による影響も考えられる症例もあるが、いずれも死因は不明であった。本剤との因果関係は評価困難であり、現時点では対応不要と考える。

敗血症は 6 例 6 件を集積しており、うち 2 例は大腸穿孔、1 例は腸管穿孔、1 例は感染性心内膜炎に続発した事象と考えられた。別の 1 例は本剤の噛み砕き状況や直腸での貯留状況が事象発現 2 ヶ月前と同様であったことから、本剤以外の要因が関与した可能性が考えられた。残り 1 例は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係は評価困難であった。

大腸穿孔、腸管穿孔及び直腸穿孔として 6 例 6 件を集積している。6 例のうち 1 例は動脈硬化

による消化管虚血及び便秘、1例は脳梗塞による腸管の運動麻痺が関与した可能性が考えられた。別の1例は合併症である便秘がイレウスを惹起し、腸管穿孔に至った症例であった。もう1例はチュアブル錠を十分に噛み砕かずに服用していたことが起因となった可能性が考えられた。他の1例は本剤の投与中止から約5ヶ月後に発現しており、本剤が直接関与した可能性は否定できると考えた。残りの1例は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係は評価困難であった。上記6例は転帰死亡例であったため、未知の副作用として取り扱ったが、腸管穿孔は添付文書の重大な副作用にすでに記載し注意喚起しており、現時点では対応不要と考える。

イレウス及び麻痺性イレウスとして5例5件を集積している。5例のうち1例は便秘、1例は壊死性大腸炎がイレウスを引き起こしたと考えられた。他の1例は原疾患（高リン酸塩血症）や合併症（糖尿病）が関連した可能性が考えられた。もう1例は発現の約1ヶ月前に本剤を中止していたこと、患者が高齢で発現前に活動性の低下や便秘を認めていたことから、腸管運動が低下していたと考えられた。残り1例は本剤との因果関係は完全には否定できないが、イレウスによる頻回の嘔吐のため窒息死に至った可能性が考えられた。イレウスは重大な副作用として注意喚起しており、現時点では更なる対応は不要と考える。

消化管壊死は2例2件集積している。1例は動脈硬化が進行していたことや乳酸値が異常高値を示していたことから合併症による虚血性病変の可能性が高く、本剤が関与した可能性は低いと考えられた。別の1例は詳細情報が不足しており評価困難であった。本剤との関連性が強く示唆された症例はなく、対応は不要と考える。

急性心筋梗塞及び心筋梗塞として2例2件集積している。1例は患者の背景因子（長期透析、動脈硬化、期外収縮）による偶発症の可能性が極めて高いと考えられた。もう1例は詳細情報が不足しており評価困難であった。本剤との関連性が強く示唆された症例はなく、対応は不要と考える。

脳出血は2例2件を集積している。1例は合併症（高血圧、糖尿病）や抗凝固剤等による影響と考えられた。もう1例は詳細情報が不足しており評価困難であった。本剤との関連性が強く示唆された症例はなく、対応は不要と考える。

腹膜炎は2例2件を集積している。1例は大腸穿孔、1例はイレウス及び壊死性大腸炎に続発した事象と考えられた。本剤との直接的な関連性が強く示唆された症例はなく、対応は不要と考える。

腹痛の1例1件は本剤投与との時間的関連性より、イレウスの症状であった可能性が考えられた。集積数は1件と少なく、現時点では対応は不要と考える。

意識レベルの低下、急性腹症、壊死性大腸炎、間質性肺疾患。呼吸停止、肺高血圧症、慢性心不全の各1例1件は詳細情報が不足しており、本剤との因果関係は評価困難であった。

腹腔内出血の1例1件は本剤中止後に食事可能な状態となり、その後（本剤の中止約5ヶ月後）発現したことから、本剤との関連性は明確ではないと考えた。心不全の1例1件は、合併症である僧帽弁閉鎖不全症による影響も考えられるが、詳細情報が不足しており本剤との因果関係は評価困難であった。慢性腎臓病の1例1件は慢性心不全による影響も考えられるが詳細情報が不足しており、本剤との因果関係は評価困難であった。血中アルブミン減少の1例1件は腎癌により食事摂取不可能となったことが原因と考えられた。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は203例283件であった。件数の多かった事象は、

死亡 13 件、腹膜炎 12 件、便秘 11 件、悪心及び敗血症各 8 件、憩室炎 7 件、嘔吐、突然死及び肝機能異常各 6 件、びらん性胃炎 5 件であった。便秘、悪心、嘔吐、びらん性胃炎など胃腸障害に関する副作用は多くの症例で転帰が回復又は軽快であること、事象そのものが致死的転帰や障害につながる可能性は低いと考えられることを考慮すると、新たな注意喚起が必要とは考えられず、現時点では対応不要と考える。感染症、肝胆道系障害及び骨折関連事象に関する副作用は多くが情報不足のため評価困難で本剤との関連性が明らかではなかったため、現時点では対応不要と考える。心臓障害、神経系障害及びその他に関する副作用は多くが合併症等による影響と考えられ、本剤との関連性が強く示唆されたものではなく、対応不要と考える。

今後とも同様の症例が報告された場合には情報収集に努め、慎重に評価・検討して対応する。
再審査期間中に感染症に関する症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用によると考えられる副作用が 2 例集積された。

1 例はアルコールとの併用によりアルコールの分解遅延又はアルコールの吸収促進が疑われた。もう 1 例はレボチロキシナトリウム水和物との併用によりレボチロキシナトリウム水和物の吸収が遅延又は減少したと考えられた。本剤との併用によりレボチロキシナトリウム水和物の吸収が低下する恐れがあることは、すでに使用上の注意の「相互作用」の項に記載し注意喚起済みである。いずれも 1 例のみの報告であり、現時点で得られている情報からは新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 3 月現在、英国など 49 ヶ国で承認され、44 ヶ国で販売されている。再審査期間中、国内において緊急安全性情報又は安全性速報の配布、警告の新設等の安全性及び有効性に関する重大な措置はなかった。また、外国における安全性及び有効性に関する措置報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に申請者が機構に報告した安全性に関する研究報告は 1 件であった。平成 20 年 11 月に開催された米国腎臓学会においてガドリニウムによる腎性全身性線維症（NSF）と診断された 3 例の透析患者（血液透析 2 例、腹膜透析 1 例）において、NSF 発症前にガドリニウム造影剤が使用され、リン吸着剤として炭酸ランタンが服用されていた。このうち 2 例が心血管系の疾患により死亡した。死亡した 1 例は炭酸ランタン投与開始から 7～10 日後、ガドジアミド水和物

投与 4 日後に NSF を発症し、その 4 ヶ月後に心筋梗塞及び四肢虚血により死亡した。別の死亡例では、炭酸ランタン投与開始から数ヶ月後、ガドジアミド水和物投与 9 ヶ月後に NSF を発症し、その後、脳血管障害、錯乱状態及び失明等が発現して死亡した。報告者らは同じランタノイド系元素であるランタンとガドリニウムの併用が NSF 発症や高い死亡率に関連している可能性を考察していた。ガドリニウムの排泄経路は腎臓であり、ガドリニウム系造影剤による NSF の危険因子として腎機能の低下している患者や透析患者は広く知られており、また、これまでに炭酸ランタン服用患者で NSF の発現は報告されていないことから、本剤よりもガドリニウム系造影剤による影響が強いと考えられた。

以上より、現時点で使用上の注意の改訂等は不要と判断した。なお、有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、以上の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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上