

キックリンカプセル 250mg キックリン顆粒 86.2%に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

キックリンカプセル 250mg, キックリン顆粒 86.2%に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	キックリンカプセル250mg キックリン顆粒86.2%	有効成分	ビキサロマー
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	87219
	提出年月		令和3年4月

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
腸管穿孔, 腸閉塞	3	低カルシウム血症	6	該当せず	8
便秘, 便秘増悪	3	二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化	6		
虚血性腸炎	4	憩室炎	7		
消化管出血, 消化管潰瘍	4	肝機能障害	7		
		ACE 阻害薬, ARB との併用	7		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での長期使用に関する有効性	9				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	10
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	11

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	12
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材 (キックリンカプセルを服用される患者さんへ, キックリン顆粒を服用される患者さんへ) の作成と提供	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 3 年 4 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号

氏 名 : アステラス製薬株式会社

代表取締役社長 安川 健司 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	① 2012年3月30日 ② 2016年9月21日	薬効分類	87219
再審査期間	① 8年 ② ①の残余期間	承認番号	① 22400AMX00661000 ② 22800AMX00675000
国際誕生日	2012年3月30日		
販売名	① キックリンカプセル 250mg ② キックリン顆粒 86.2%		
有効成分	ビキサロマー		
含量及び剤型	① 1カプセル中 ビキサロマー250mg 硬カプセル剤 ② 1g中 ビキサロマー862mg 顆粒		
用法及び用量	① 通常、成人には、ビキサロマーとして1回 500mg を開始用量とし、1日3回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日 7,500mg とする。 ② 通常、成人には、ビキサロマーとして1回 500mg (本剤 580mg) を開始用量とし、1日3回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日 7,500mg (本剤 8,700mg) とする。		
効能又は効果	慢性腎臓病患者における高リン血症の改善		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	再審査期間：2012年3月30日～2020年3月29日 2012年3月30日に、キックリンカプセル 250mg について「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」を効能・効果として承認を取得。 2016年2月29日に、キックリンカプセル 250mg について「保存期慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」に関する効能・効果を追加する承認事項一部変更承認を取得。 2016年9月21日に、「キックリン顆粒 86.2%」の剤型追加承認を取得。		

変更の履歴

前回提出日：

2020年9月15日

変更内容の概要：

- ① 患者向け資材（キックリンカプセルを服用される患者さんへ，キックリン顆粒を服用される患者さんへ）の軽微変更

変更理由：

- ① 事務的な記載整備

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
腸管穿孔, 腸閉塞	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 製造販売後に関連性が否定できない重篤な有害事象として、透析患者に投与した際に腸管穿孔・腸閉塞が複数件報告されたため、添付文書の重大な副作用の項に「腸管穿孔, 腸閉塞」が記載されている。 本事象は、リン酸結合性ポリマーである本剤が、腸内で水分を吸収し膨潤することにより、腸管内容物の通過障害を来し、便秘を発現・悪化あるいは虚血状態を悪化させることにより引き起こされたと考えられることより設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の腸管穿孔, 腸閉塞の発現時期, 発現頻度をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」, 「重要な基本的注意」, 「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 腸管穿孔, 腸閉塞の発現に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
便秘, 便秘増悪	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 透析患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「便秘」が80例/502例（15.9%）に認められている。 保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「便秘」が32例/185例（17.3%）に認められている。 国内臨床試験で高頻度に認められた副作用であり、また、症状が悪化した場合、腸閉塞, 腸管穿孔を起こすおそれがあることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の便秘, 便秘増悪の発現時期, 発現頻度及び重症度をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材の作成、配布を実施する。 <p>【選択理由】 便秘、便秘増悪の発現に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
虚血性腸炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 透析患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「虚血性大腸炎」が1例/502例（0.2%）に認められている。 国内臨床試験で認められた重篤な副作用であることより設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後の虚血性腸炎の発現時期、発現頻度及び重症度をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 虚血性腸炎の発現に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
消化管出血、消化管潰瘍	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 透析患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「出血性腸憩室」、「痔出血」、「食道潰瘍」がそれぞれ1例/502例（0.2%）に認められている。 保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「胃潰瘍」及び「上部消化管出血」がそれぞれ1例/185例（0.5%）に認められている。 国内臨床試験で認められた重篤な副作用であることより設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後の消化管出血、消化管潰瘍の発現時期、発現頻度をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>消化管出血、消化管潰瘍の発現に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
--	--

重要な潜在的リスク	
低カルシウム血症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤はカルシウムを含まない製剤であるため、低カルシウム血症が発現する可能性があることより設定した。 透析患者を対象とした国内臨床試験において、有害事象として「血中カルシウム減少」が5例/502例（1.0%）、「低カルシウム血症」が3例/502例（0.6%）に認められている。 保存期慢性腎臓病患者を対象とした国内臨床試験において、有害事象として「低カルシウム血症」が1例/185例（0.5%）に認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後の低カルシウム血症の発現頻度、重症度をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 低カルシウム血症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤はカルシウムを含まない製剤であるため、血清カルシウム濃度が低下し、二次性副甲状腺機能亢進症を発現又は悪化させる可能性があることより設定した。 透析患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「血中副甲状腺ホルモン増加」が3例/502例（0.6%）に認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後の二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化について、その発現頻度、重症度をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 二次性副甲状腺機能亢進症の発現又は悪化に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

憩室炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 類薬（セベラマー塩酸塩）で、関連性が否定できない重篤な有害事象として憩室炎（頻度不明）が報告されており、添付文書に重大な副作用として記載されている。 本事象は便秘の悪化等が原因で発現し、腸管穿孔等重篤な状態に至る可能性があることから、本剤でも注意が必要と考えられることより設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後の憩室炎の発現頻度、重症度をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 憩室炎の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 類薬（セベラマー塩酸塩）で、関連性が否定できない重篤な肝機能障害（頻度不明）が集積されており、添付文書に重大な副作用として記載されているため、本剤でも注意が必要と考えられることより設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後の肝機能障害の発現頻度、重症度をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
ACE 阻害薬、ARB との併用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 健康成人を対象として実施した薬物相互作用試験で、本剤との併用投与により、エナラプ</p>

	<p>リル、バルサルタンの血漿中濃度が低下した。また、<i>in vitro</i> 試験で、本剤とカンデサルタンシレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタンメドキシミル、イルベサルタンの吸着が認められていることから、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。したがって、これらの薬剤と併用した際の安全性について、情報を収集、評価、検討する必要があると考え、設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の ACE 阻害薬，ARB との相互作用について，より詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>ACE阻害薬，ARBとの相互作用に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促すため。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当せず</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での長期使用に関する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 高リン血症を有する腹膜透析中の慢性腎不全患者では，その多くに本剤が長期使用されることが予想され，長期使用例における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の 医薬品 安全性 監視 活動
通常 の 医薬品 安全性 監視 活動 の 概要 ： 副作用、 文献・ 学会 情報 及び 外国 措置 報告 等の 収集・ 確認・ 分析 に 基づく 安全 対策 の 検討 及び 実行
追加 の 医薬品 安全性 監視 活動
該当 なし

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材（キックリンカプセルを服用される患者さんへ、キックリン顆粒を服用される患者さんへ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 便秘，便秘増悪</p> <p>【目的】 本剤による副作用について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，「便秘，便秘増悪」に関連する有害事象の重篤性，発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の見直し，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告時</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告, 文献・学会情報, 外国措置報告, 製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
長期特定使用成績調査 (高リン血症を合併する血液透析中 of 慢性腎不全患者)	目標症例数 1,000 例	左記 of 症例数 of データ固定が終了した日 を調査単位期間に含む安全性定期報告	終了	作成済み (2018 年 6 月提出)
長期特定使用成績調査 (高リン血症を合併する腹膜透析中 of 慢性腎不全患者)	目標症例数 100 例	左記 of 症例数 of データ固定が終了した日 を調査単位期間に含む安全性定期報告	終了	作成済み (2020 年 7 月提出)
長期特定使用成績調査 (高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者)	目標症例数 100 例	左記 of 症例数 of データ固定が終了した日 を調査単位期間に含む安全性定期報告	終了	作成済み (2020 年 7 月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
長期特定使用成績調査 (高リン血症を合併する血液透析中の慢性腎不全患者)	目標症例数 1,000 例	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告	終了	作成済み (2018年6月提出)
長期特定使用成績調査 (高リン血症を合併する腹膜透析中の慢性腎不全患者)	目標症例数 100 例	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告	終了	作成済み (2020年7月提出)
長期特定使用成績調査 (高リン血症を合併する保存期慢性腎臓病患者)	目標症例数 100 例	左記の症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告	終了	作成済み (2020年7月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
患者向け資材 (キックリンカプセルを服用される患者さんへ、キックリン顆粒を服用される患者さんへ) の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中