2026 年 9 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号
87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018 に準拠して作成

高リン血症治療剤

ホスレノール® チュアブル錠 250mg 500mg 薬価基準収載
顆粒分包 250mg 500mg 薬価基準収載
OD錠 250mg 500mg 薬価基準収載

（炭酸ランタン水和物チュアブル錠／顆粒剤／口腔内崩壊錠）
処方箋医薬品注）注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Fosrenol® Chewable Tablets 250mg 500mg
Fosrenol® Granules 250mg 500mg
Fosrenol® OD Tablets 250mg 500mg

剤形	チュアブル錠、顆粒剤、口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ホスレノールチュアブル錠250mg：1錠中ランタンを250mg含有 ホスレノールチュアブル錠500mg：1錠中ランタンを500mg含有 ホスレノール顆粒分包250mg：1包中ランタンを250mg含有 ホスレノール顆粒分包500mg：1包中ランタンを500mg含有 ホスレノールOD錠250mg：1錠中ランタンを250mg含有 ホスレノールOD錠500mg：1錠中ランタンを500mg含有
一般名	**和名**：炭酸ランタン水和物（JAN） **洋名**：Lanthanum Carbonate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：チュアブル錠 2008年10月16日 顆粒分包250mg 2012年1月25日 顆粒分包500mg 2012年2月1日 OD錠 2017年2月6日 **薬価基準収載年月日**：チュアブル錠 2008年12月12日 顆粒分包 2012年5月31日 OD錠 2017年6月16日 **販売開始年月日**：チュアブル錠 2009年3月11日 顆粒分包 2012年5月31日 OD錠 2017年6月19日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 FAX：06-6344-2249 受付時間：9：00～12：30、13：30～17：30 （土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2024年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1)承認条件 2
(2)流通・使用上の制限事項 2
６．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 3
(1)和名 3
(2)洋名 3
(3)名称の由来 3
２．一般名 3
(1)和名（命名法） 3
(2)洋名（命名法） 3
(3)ステム 3
３．構造式又は示性式 3
４．分子式及び分子量 3
５．化学名（命名法）又は本質 3
６．慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 4
(1)外観・性状 4
(2)溶解性 4
(3)吸湿性 4
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点 4
(5)酸塩基解離定数 4
(6)分配係数 4
(7)その他の主な示性値 4
２．有効成分の各種条件下における安定性 4
３．有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 5
(1)剤形の区別 5
(2)製剤の外観及び性状 5
(3)識別コード 5
(4)製剤の物性 5
(5)その他 6
２．製剤の組成 6
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 6
(2)電解質等の濃度 6
(3)熱量 6
３．添付溶解液の組成及び容量 6
４．力価 6
５．混入する可能性のある夾雑物 6
６．製剤の各種条件下における安定性 7
７．調製法及び溶解後の安定性 8
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
９．溶出性 8
10．容器・包装 8
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 8
(2)包装 8
(3)予備容量 8
(4)容器の材質 8
11．別途提供される資材類 8
12．その他 8

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 9
２．効能又は効果に関連する注意 9
３．用法及び用量 9
(1)用法及び用量の解説 9
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 9
４．用法及び用量に関連する注意 10
５．臨床成績 11
(1)臨床データパッケージ 11
(2)臨床薬理試験 14
(3)用量反応探索試験 14
(4)検証的試験 16
1)有効性検証試験 16
2)安全性試験 20
(5)患者・病態別試験 22
(6)治療的使用 24
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 24
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 24
(7)その他 24

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 25
２．薬理作用 25
(1)作用部位・作用機序 25
(2)薬効を裏付ける試験成績 25
(3)作用発現時間・持続時間 27

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 28
(1)治療上有効な血中濃度 28
(2)臨床試験で確認された血中濃度 28
(3)中毒域 30
(4)食事・併用薬の影響 30

目　次

２．薬物速度論的パラメータ 30
(1)解析方法 30
(2)吸収速度定数 30
(3)消失速度定数 30
(4)クリアランス 31
(5)分布容積 31
(6)その他 31
３．母集団（ポピュレーション）解析 31
(1)解析方法 31
(2)パラメータ変動要因..... 31
４．吸収 31
５．分布 31
(1)血液－脳関門通過性..... 31
(2)血液－胎盤関門通過性..... 31
(3)乳汁への移行性 32
(4)髄液への移行性 32
(5)その他の組織への移行性..... 32
(6)血漿蛋白結合率..... 34
６．代謝 34
(1)代謝部位及び代謝経路..... 34
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 34
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 34
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 34
７．排泄 35
８．トランスポーターに関する情報 35
９．透析等による除去率 35
10．特定の背景を有する患者..... 35
11．その他 35

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
１．警告内容とその理由 36
２．禁忌内容とその理由 36
３．効能又は効果に関連する注意とその理由... 36
４．用法及び用量に関連する注意とその理由... 36
５．重要な基本的注意とその理由..... 36
６．特定の背景を有する患者に関する注意..... 37
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 37
(2)腎機能障害患者..... 37
(3)肝機能障害患者..... 37
(4)生殖能を有する者..... 38
(5)妊婦 38
(6)授乳婦..... 38
(7)小児等..... 38
(8)高齢者..... 38
７．相互作用 39
(1)併用禁忌とその理由..... 39
(2)併用注意とその理由..... 39
８．副作用 40
(1)重大な副作用と初期症状..... 40
(2)その他の副作用..... 40
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 45
10．過量投与 45
11．適用上の注意 45
12．その他の注意 46
(1)臨床使用に基づく情報..... 46
(2)非臨床試験に基づく情報..... 46

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 47
(1)薬効薬理試験 47
(2)安全性薬理試験 47
(3)その他の薬理試験 47
２．毒性試験 48
(1)単回投与毒性試験..... 48
(2)反復投与毒性試験..... 48
(3)遺伝毒性試験 49
(4)がん原性試験 51
(5)生殖発生毒性試験..... 52
(6)局所刺激性試験..... 52
(7)その他の特殊毒性..... 52

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 54
２．有効期間 54
３．包装状態での貯法 54
４．取扱い上の注意 54
５．患者向け資材 54
６．同一成分・同効薬 54
７．国際誕生年月日 54
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日..... 55
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 55
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 55
11．再審査期間 55
12．投薬期間制限に関する情報..... 55
13．各種コード 56
14．保険給付上の注意 56

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 57
２．その他の参考文献 57

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況 58
２．海外における臨床支援情報 60

ⅩⅢ．備考
その他の関連資料..... 62

略号表

略語	略語内容
95%CI	95%信頼区間
A/G比	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine transferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ（= GPT）
AST	aspartate transferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（= GOT）
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
BAP	bone-derived ALP：骨型ALP
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis：連続（持続）携行式腹膜透析
CKD	Chronic Kidney Disease：慢性腎臓病
CKD-MBD	CKD-Mineral and Bone Disorder：CKDに伴う骨ミネラル代謝異常
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロームP450
eGFR	推算糸球体濾過量
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry：誘導結合プラズマ質量分析法
JAN	日本医薬品一般名称
La	Lanthanum：ランタン
$La_2（CO_3）_3$	炭酸ランタン
$LaCl_3$	塩化ランタン
MedDRA	Medeical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
OD錠	口腔内崩壊錠
PD	Peritoneal Dialysis：腹膜透析
pKa	解離定数
PTH	Parathyroid hormone：副甲状腺ホルモン
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
$t_{1/2}$	消失半減期
$t_{1/2,md}$	反復投与時における消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration in plasma：最高血漿中濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

慢性腎不全患者では、食事により吸収された余剰のリンを腎臓から排泄できないため、透析に頼らざるを得ないが、通常の透析ではその除去は不十分であり、リン吸着剤により消化管からのリンの吸収を抑制しなければならない。また、2012年に発行された日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」において、血管石灰化の進行予防のためにカルシウム非含有リン吸着剤が推奨されている。

ホスレノール（一般名：炭酸ランタン水和物）はカナダ・アノーメッド社によりリン酸吸着作用を有する物質として見出され、その後、英国・シャイア社により開発されたカルシウム非含有リン吸着剤である。末期腎不全患者における高リン血症の治療薬として、すでに米国及びEU諸国をはじめとする世界42ヵ国で承認されている（2026年3月現在）。

本剤を食直後に投与すると、食物中、特にタンパク質中に多く含まれるリン酸とランタンが結合して極めて難溶性の塩を生成する。その塩は解離することなく糞便中に排泄されるため、消化管からのリン酸の吸収は阻害される。その結果、本剤は透析中の慢性腎不全患者における血清リン濃度コントロールを良好にし、高リン血症を改善する。

本邦では1998年にシャイア社により第Ⅰ相臨床試験が実施され、その後、2003年にバイエル薬品株式会社が国内における開発及び製造販売権を取得し、2005年に第Ⅱ相臨床試験を、2006年に第Ⅲ相臨床試験を実施した。その結果、本剤の臨床的有効性と安全性が確認され、「透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善」の効能又は効果でホスレノールチュアブル錠250mg、500mgが2008年10月に、また顆粒分包250mgが2012年1月、500mgが同年2月に承認された。

さらに2010年より実施された第Ⅲ相臨床試験、長期臨床試験の結果に基づき、2013年8月に「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」の効能又は効果として適応拡大された。

一方、透析患者には噛み砕くことが困難な患者（特に高齢者など）や厳格な水分摂取管理を必要とする患者がいることから、噛み砕く必要がなく、唾液で服用可能な利便性も考慮した製剤として、ホスレノール口腔内崩壊錠（以下、OD錠）250mg、500mgが「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を効能又は効果として2017年2月に承認された。

２．製品の治療学的特性

① ホスレノールは透析期及び保存期の慢性腎臓病患者に使用できる、カルシウムを含まない高リン血症治療剤です。（6、9頁参照）

② ホスレノールは透析期及び保存期の慢性腎臓病患者において、血清リン濃度低下効果が認められています。（9、16～23頁参照）

③ 重大な副作用として、腸管穿孔・イレウス（いずれも頻度不明）、消化管出血・消化管潰瘍（いずれも頻度不明）が報告されています。

その他の副作用（発現頻度5%以上）は、嘔吐、悪心、便秘でした（電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照）。

Ⅰ．概要に関する項目

３．製品の製剤学的特性

① ホスレノールは水なし服用が可能なチュアブル錠、噛み砕かずにそのまま服用できる顆粒剤、及び唾液で服用可能なOD錠があります。（5頁参照）

② ホスレノールは一般名「炭酸ランタン水和物」であり、腸管内で作用し、ほとんど吸収されません。（3、31頁参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

⑴ 承認条件

該当しない

⑵ 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名

ホスレノール®チュアブル錠250mg
ホスレノール®チュアブル錠500mg
ホスレノール®顆粒分包250mg
ホスレノール®顆粒分包500mg
ホスレノール®OD錠250mg
ホスレノール®OD錠500mg

(2)洋名

Fosrenol®Chewable Tablets 250mg
Fosrenol®Chewable Tablets 500mg
Fosrenol®Granules 250mg
Fosrenol®Granules 500mg
Fosrenol®OD 250mg
Fosrenol®OD 500mg

(3)名称の由来

Phosphate（リン酸塩）＋Renal（腎臓）から命名した。

２．一般名

(1)和名（命名法）

炭酸ランタン水和物（JAN）

(2)洋名（命名法）

Lanthanum Carbonate Hydrate（JAN）

(3)ステム

不明

３．構造式又は示性式

該当しない

４．分子式及び分子量

分子式：$La_2(CO_3)_3 \cdot xH_2O$（x＝主として4）
分子量：529.90（4水和物）
分子量：457.84（無水物）

５．化学名（命名法）又は本質

Lanthanum carbonate hydrate（JAN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：BAY77-1931（炭酸ランタン水和物）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～ほとんど白色の粉末である。

(2) 溶解性

炭酸ランタン水和物は、水又は有機溶媒にはほとんど溶けない。

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の表現
0.1mol/L　塩酸　pH1.2～1.4	5	溶けにくい
酢酸ナトリウム塩緩衝液　pH4.5	0.5～1.0	極めて溶けにくい
酢酸ナトリウム塩緩衝液　pH6.5	＜0.01	ほとんど溶けない
酢酸ナトリウム塩緩衝液　pH7.5	＜0.01	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝6.35及び10.33

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

光学活性：炭酸ランタン水和物は、光学活性はない。

結晶多形：炭酸ランタン水和物は結晶水の配位数により結晶形が異なる可能性が考えられるが、4水和物の結晶多形は認められていない。原薬2ロットの粉末X線回折を測定した結果、結晶形にロット間差は認められなかった。

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態*	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	24ヵ月	ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレンドラム	規格内
中間的試験	30℃ 65%RH	24ヵ月	ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレンドラム	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋＋ 高密度ポリエチレンドラム	規格内
苛酷試験/光	－	120万 1x・hr	シャーレ	規格内

＊ポリエチレン袋＋高密度ポリエチレンドラム：ポリエチレン製袋＋高密度ポリエチレン製ドラム＋ポリプロピレン製蓋＋ポリエチレン製フォームシール

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）

定量法：滴定終点検出法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	剤形
ホスレノールチュアブル錠250mg	チュアブル錠
ホスレノールチュアブル錠500mg	
ホスレノール顆粒分包250mg	顆粒剤
ホスレノール顆粒分包500mg	
ホスレノールOD錠250mg	口腔内崩壊錠
ホスレノールOD錠500mg	

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ホスレノール チュアブル錠250mg	ホスレノール チュアブル錠500mg
剤形	チュアブル錠	
色調	白色～僅かに黄味を帯びた灰白色	
外形		
直径	13mm	18mm
厚さ	4.8mm	5.1mm
質量	1042mg	2084mg

販売名	ホスレノール 顆粒分包250mg	ホスレノール 顆粒分包500mg
剤形	顆粒剤	
色調	白色～微帯黄白色	

販売名	ホスレノール OD錠250mg	ホスレノール OD錠500mg
剤形	口腔内崩壊錠	
色調	白色	
外形		
直径	10mm	13mm
厚さ	4.6mm	5.4mm
質量	601mg	1202mg

(3) 識別コード

ホスレノールチュアブル錠　250mg：BF250
ホスレノールチュアブル錠　500mg：BF500
ホスレノールOD錠　250mg：FOD250
ホスレノールOD錠　500mg：FOD500

(4) 製剤の物性

チュアブル錠：チュアブル錠250mg、500mgの硬度を測定したときの20個の平均硬度は、それぞれ7～20kpと10～23kpを超えない範囲で、なるべく低めになるように管理している。

顆粒分包：該当資料なし

OD錠：該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ホスレノール チュアブル錠250mg	ホスレノール チュアブル錠500mg
有効成分	1錠中ランタン250mg含有（炭酸ランタン水和物として477mg）	1錠中ランタン500mg含有（炭酸ランタン水和物として954mg）
添加剤	デキストレイト、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

販売名	ホスレノール 顆粒分包 250mg	ホスレノール 顆粒分包 500mg
有効成分	1包中ランタン250mg含有（炭酸ランタン水和物として477mg）	1包中ランタン500mg含有（炭酸ランタン水和物として954mg）
添加剤	デキストレイト、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

販売名	ホスレノール OD錠250mg	ホスレノール OD錠500mg
有効成分	1錠中ランタン250mg含有（炭酸ランタン水和物として477mg）	1錠中ランタン500mg含有（炭酸ランタン水和物として954mg）
添加剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、アスパルテーム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

6．製剤の各種条件下における安定性

チュアブル錠：

試験		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃　60%RH	36ヵ月	気密容器 (PTP包装※1＋ アルミニウム袋)	規格内
加速試験		40℃　75%RH	6ヵ月	気密容器 (PTP包装※1＋ アルミニウム袋)	250mg錠において、6ヵ月目に1ロットのみ溶出性の低下を認めたが、結果は規格内であった。
苛酷試験	耐熱	50℃	2ヵ月	気密容器 (PTP包装※1＋ アルミニウム袋)	規格内
	耐湿	30℃　65%RH	3ヵ月	開放容器 (ガラスシャーレ)	規格内
	耐光	D65光源（1,000lx） 120万lx・hr		開放容器 (ガラスシャーレ)	規格内

※1：ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔からなるPTPシート

顆粒分包：

試験		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃　60%RH	24ヵ月	気密容器 (アルミニウム袋※1)	規格内
加速試験		40℃　75%RH	6ヵ月	気密容器 (アルミニウム袋※1)	規格内
苛酷試験	耐熱	50℃	2ヵ月	気密容器 (アルミニウム袋※1)	規格内
	耐湿	30℃　65%RH	3ヵ月	開放容器 (ガラスシャーレ)	規格内
	耐光	D65光源（1,000lx） 120万lx・hr、438W・hr/m²		開放容器 (ガラスシャーレ)	規格内

※1：ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレン

OD錠：

試験		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃　60%RH	24ヵ月	気密容器 (PTP包装※1＋ 乾燥剤＋ アルミニウム袋)	規格内
加速試験		40℃　75%RH	6ヵ月	気密容器 (PTP包装※1＋ 乾燥剤＋ アルミニウム袋)	規格内
苛酷試験	耐熱	50℃	2ヵ月	気密容器 (PTP包装※1＋ 乾燥剤＋ アルミニウム袋)	規格内
	耐湿	30℃　65%RH	3ヵ月	開放容器 (シャーレ)	錠剤硬度※2の低下を認めた。500mg錠において、溶出性の低下を認めたが、結果は規格内であった。
				PTP包装※1	規格内
	耐光	D65光源（2,500lx） 120万lx･hr、334W・hr/m²		開放容器 (シャーレ)	規格内。錠剤硬度※2の低下を認めた。

※1：ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔からなるPTPシート
※2：規格に設定されていない項目

Ⅳ. 製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

チュアブル錠：USP装置3（往復運動数10dpm）
顆粒分包：日本薬局方装置2（100rpm）
OD**錠**：日本薬局方装置2（75rpm）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ホスレノールチュアブル錠 250mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］

〈ホスレノールチュアブル錠 500mg〉
90 錠［6 錠（PTP）×15］

〈ホスレノール顆粒分包 250mg〉
120 包［3 包（アルミニウム袋）×40］

〈ホスレノール顆粒分包 500mg〉
120 包［3 包（アルミニウム袋）×40］

〈ホスレノール OD 錠 250mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

〈ホスレノール OD 錠 500mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
アルミニウム袋：ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．効能又は効果に関連する注意

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。

（解　説）

食物中のリンの含有量は食事内容により異なり、食物中のリンの量が多い場合には、本剤による吸収抑制効果が不十分となり、体内へのリンの取り込みが増加し、血中リン濃度が十分に低下しないことも予想されるため、本剤以外の食事療法等によるリン摂取制限についても考慮すること。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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2,250mgとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の作用機序は、ランタンが食物中に含まれるリン酸と消化管内で結合し、極めて難溶性の化合物であるリン酸ランタンを生成し、体外に排泄されることにより、体内へのリンの吸収を阻害するため、本剤は食事とともに服用することが理想的である。本剤の投与時期の薬理作用に対する影響を検討した国外の第Ⅰ相試験では、食事中あるいは食事開始後30分に服用した際の薬理作用を比較したところ、両者には大差がないことが示された。食事30分前に服用した場合に悪心・嘔吐が高頻度に認められ、食前の服用は避けるべきと考えられたため、服薬の慣習上一般的な食直後投与とすることが適切と考えられた。

本剤の服用量と副作用頻度に関しては、固定用量を6週間服用した第Ⅱ相用量反応試験において、嘔吐の発現率に用量反応性が認められ、本剤の最高用量2,250mg/日、及びそれを超える3,000mg/日の群で発現率が高く、それぞれ18.2%（6/33例）、38.7%（12/31例）であり、そのうちそれぞれ4例（12.1%）、6例（19.4%）では嘔吐のため本剤の服用が中止された。しかしながら、その後実施した用量漸増法による8週間服用の第Ⅲ相比較試験では、本剤を試験終了時2,250mg/日まで増量した症例が全体の46%を占めていたにもかかわらず、嘔吐の発現率は、11.1%（14/126例）であり、嘔吐のため服用を中止した症例も2例（1.6%）と忍容性の改善が認められた。このように本剤の臨床試験において嘔吐が比較的高頻度に認められているが、低用量から服用を開始し血清リン濃度を測定しながら漸増することにより過剰量の服用を避けることで、嘔吐の発現をある程度抑えることが可能と考えられる。

また、国内用量反応試験では全体でみると2,250mg/日投与群で血清リン濃度低下効果が飽和していることが示唆されていることや、国内第Ⅲ相試験で本剤の検討用量は2,250mg/日までであったことから、最高用量を1日2,250mg/日に設定した。

したがって、1日750mgから投与を開始し、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減することが望ましいと考えられる。

また、食事が不規則な患者では、1日投与量を各食における食物中のリン含有量に見合う投与量に分割するといった服薬方法も考えられる。

Ⅴ．治療に関する項目

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤投与開始時又は用量変更時には、1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
7.2 増量を行う場合は増量幅をランタンとして1日あたりの用量で750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
7.3 2週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療法に切り替えること。

（解　説）

7.1 用量を固定して行った国内臨床試験において、1,500mg/日～3,000mg/日投与群では血清リン濃度の平均値が投与開始1週間後より、日本透析医学会ガイドラインの目標値（3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下）に達していた。また、750mg/日投与群でも、治療期（6週間）内に血清リン値が目標値にコントロールできた患者の半数以上は本剤開始1週間後に、管理目標値に到達していた。

また、本剤の使用に当たっては、低用量から始めて適宜増量する使用方法が推奨されるが、本剤による主な副作用である悪心・嘔吐などの消化器症状には、用量依存性が認められており、必要最低量を使用することで、副作用の発現を抑える可能性が高くなる。

これらのことから、本剤の有効性については1週間程度の服用で確認することが可能であり、患者の状況に応じて本剤投与量の増減や他の治療法との併用等を検討しながら、患者個々の至適用量で本剤を使用することが望ましい。

7.2 食事の内容により、含まれるリンの量は異なることから、本剤の最適な用量は患者個人毎に異なると考えられる。また、本剤による副作用を抑えるためには、低用量から開始して、適宜増量することが推奨される。1日750mgから2,250mgまでの漸増法による国内臨床試験においては、2週間ごとに血清リン濃度を考慮し、本剤を1日用量あたり750mgの増量幅で検討を行っており、750mgを超える増量幅で投与した際の安全性については検討を行っていない。

さらに、国内臨床試験の成績から、安全性・有効性の確認には1週間程度は必要と考えられることから、このように設定した。

7.3 国内臨床試験において、投与開始1週後の検査にてすでに血清リン濃度の低下がみられた。用量を固定して行った国内臨床試験においては、750mg/日投与群で6週間後までに血清リン濃度が本邦ガイドライン管理目標値（3.5mg/dL以上6.0mg/dL以下）に到達した症例のうち、約70%が2週目までに管理目標値に到達していた。1,500mg/日投与群では、約90%が2週目までに血清リン濃度がコントロールできた。この傾向は血清リン濃度が8.0mg/dLを超えている症例でも同様であり、750mg/日投与群及び1,500mg/日投与群では目標値に到達した症例のそれぞれ67%及び75%が2週間以内に血清リン濃度が目標値にコントロールされた。以上より、本剤が有効であった症例の3分の2以上は本剤開始後2週間以内にその効果が認められたことから、本剤服用2週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療法へ切り替えることが望ましい。

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験区分	試験略名（試験番号）	実施国	試験デザイン	対象	用量・症例数	用法・投与期間	資料区分*
第Ⅰ相試験	単回経口投与試験（108）	日本	無作為化 二重盲検 漸増 プラセボ対照	健康成人男子	250、500、1,000、2,000mg及びプラセボ：10例	食後単回	◎
	反復経口投与試験（109）	日本	二重盲検 プラセボ対照	健康成人男子	1,000mg/日：6例 プラセボ：3例	食後1日3回5日間	◎
	単回経口投与試験（12862）	日本	無作為化 非盲検 群間比較 無投薬対照	健康成人男子	250、1,000、2,000mg：各8例 無投与：6例	食後単回	◎
	反復経口投与試験（12863）	日本	無作為化 非盲検 無投薬対照	健康成人男子	1,000mg/日：10例 無投与：4例	食後1日3回10日間	◎
	初期忍容性試験（101）	英国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男子	52.4mg（カプセル）：10例 プラセボ：2例	空腹時単回	○
	初期忍容性試験（104）	英国	無作為化 二重盲検 漸増 プラセボ対照	健康成人男子	52.4、104.8、262.1、524mg（カプセル）及びプラセボ：23例	空腹時単回	○
	食後投与時の忍容性試験（105）	英国	無作為化 二重盲検 漸増 プラセボ対照	健康成人男子	262.1、524、786、1,310、2,096、3,145、4,718mg/日：14例	食後1日1回15日間 隔日＋1日1回3日間	○
	投与時期の影響検討試験（110）	英国	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	3,000mg/日：各36例	1日3回3日間食前、食事中、食後	○
	用量反応試験（122）	英国	無作為化 非盲検 群間比較	健康成人	250、500、1,000、1,500、2,000mg：10例 セベラマー2,400mg：10例 無投与：10例	1日3回7日間食後投与	○
	バイオアベイラビリティの検討（117）	英国	無作為化 非盲検 群間比較	健康成人男子	1,000mg：8例 塩化ランタン120μg（iv）：8例 プラセボ：8例	食後単回	○
	旧製剤と新製剤の薬力学的生物学的同等性試験（121）	英国	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	旧製剤250mg錠×4：52例 新製剤1,000mg錠×1：52例	食後1日3回 3日間＋1回	○
	健康成人と透析中の慢性腎不全患者の薬物動態の比較（111）	米国	非盲検	健康成人 透析中の慢性腎不全患者	単回（1,000mg）及び反復（3,000mg/日）： 健康成人8例、慢性腎不全患者10例	食後単回：2週間隔で2回 食後反復：1日3回11日間	○
	クエン酸との相互作用の検討（112）	英国	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人	1,000mg単独、1,000mg＋オレンジジュース200mL、1,000mg＋クエン酸カリウム3g＋クエン酸0.5g：各25例	単回：同時投与	○

	ワルファリンとの相互作用の検討（113）	英国	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男子	ワルファリン10mg単独投与及び本剤併用投与：各14例	1回1,000mg 4回目投与30分後ワルファリン服用	○
	ジゴキシンとの相互作用の検討（114）	英国	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男子	ジゴキシン0.5mg単独投与及び本剤併用投与：各14例	1回1,000mg 4回目投与30分後ジゴキシン服用	○
	メトプロロールとの相互作用の検討（115）	英国	無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人男子	メトプロロール100mg単独投与及び本剤併用投与：各14例	1回1,000mg 4回目投与30分後メトプロロール服用	○
第Ⅱ相試験	用量反応試験（11539）	日本	無作為化 二重盲検 群間比較 プラセボ対照	血液透析患者	750、1,500、2,250、3,000mg/日及びプラセボ：計156例	1日3回6週間	◎
	用量調節後用量固定プラセボ対照試験（202）	英国	用量調節後二重盲検 群間比較 プラセボ対照	腹膜透析患者 血液透析患者	用量調節期（375～2,250mg/日） 腹膜透析患者：39例 血液透析患者：20例 用量固定期 腹膜透析患者：21例 血液透析患者：15例	用量調節期：1日3回4週間 用量固定二重盲検期：1日3回4週間	○
	用量反応試験（204）	米国	無作為化 二重盲検 群間比較 プラセボ対照	血液透析患者	750、1,500、2,250、3,000mg/日及びプラセボ：各25例	6週間	○
第Ⅲ相試験	標準薬との比較試験（11877）	日本	無作為化 二重盲検 群間比較 実薬対照	血液透析患者	炭酸ランタン群： 750～2,250mg/日 126例 炭酸カルシウム群： 1,500～4,500mg/日 132例	1日3回8週間	◎
	腹膜透析患者における一般臨床試験（11878）	日本	非盲検 非対照	腹膜透析患者	750～2,250mg/日：45例	1日3回8週間	◎
	比較試験（14817）	日本	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者（ステージ3～5）	750～2,250mg/日：143例	1日3回8週間	◎
	長期投与試験（15074）	日本	非盲検 非対照	高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者（ステージ3～5）	750～2,250mg/日：123例	1日3回52週間（最長60週間）	◎
	長期投与試験（11551）	日本	非盲検 非対照	血液透析患者	750～4,500mg/日：145例	1日3回1年（最長3年）	◎
	骨生検試験（11810）	日本	非盲検 非対照	透析患者	750～4,500mg/日：14例	1日3回1年（最長3年）	◎

Ⅴ．治療に関する項目

第Ⅲ相試験	標準薬との比較試験（301）	英国ほか欧州3ヵ国	無作為化非盲検群間比較実薬対照	血液透析患者	登録800例、ITT対象例数：767例 炭酸ランタン（750～3,000mg/日）：510例 炭酸カルシウム（1,500～9,000mg/日）：257例	観察期：1～2週間 用量調節期：5週間 群間比較期：20週間	○
	用量調節後用量固定プラセボ対照試験（302）	米国	無作為化二重盲検群間比較プラセボ対照	血液透析患者	観察期：163例 用量調節期：126例 二重盲検期：93例 375、750、1,500、2,250、3,000mg/日及びプラセボ	観察期：2～3週間 用量調節期：6週間 二重盲検期：4週間	○
	用量調節後用量固定プラセボ対照試験（315）	台湾	無作為化二重盲検群間比較プラセボ対照	血液透析患者	観察期：103例 用量調節期：73例 用量固定二重盲検期：61例 375、750、1,500、2,250、3,000mg/日及びプラセボ	観察期：1～3週間 用量調節期：4週間 二重盲検期：4週間	○
	標準薬との比較試験（307）	米国	非盲検群間比較	血液透析患者	1,359例 炭酸ランタン（375～3,000mg/日）：682例 標準薬（前治療薬の最適量を投与、その後適宜増減あるいは他剤に変更）：677例	観察期：1～3週間 用量調節期：6週間 群間比較期：24ヵ月	◎
	試験301の継続投与（301E）	英国ほか2ヵ国	非盲検長期投与	血液透析患者	161例 375、750、1,500、2,250、3,000mg/日	24ヵ月	○
	標準薬との比較試験（303）	英国ほか11ヵ国	非盲検群間比較	血液透析患者	98例 炭酸ランタン（750～3,750mg/日）：49例 炭酸カルシウム（1,500～9,000mg/日）：49例	52週間	○
	試験204及び302の継続投与（308）	米国	非盲検非対照	血液透析患者	250～3,000mg：77例	1年間	○
	試験301、303、307及び308の継続投与（309）	英国ほか11ヵ国	非盲検非対照	血液透析患者	750～3,000mg：93例	2年間（累積投薬期：最長6年）	○

＊　◎：評価資料、○：参考資料

Ⅴ．治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1）単回投与試験[1]（試験12862）

日本人健康成人男子24例を対象に、本剤*）250mg、1,000mgまたは2,000mgを食後に単回投与した。その結果、2,000mg群で3例に悪心と嘔吐が認められたがいずれも軽度であり、投薬後症状は消失した。血圧、脈拍、臨床検査値、心電図に関しては臨床上問題となる変化は認められなかった。

2）反復投与試験[2]（試験12863）

日本人健康成人男子10例を対象に、本剤*）1,000mgを1日3回10日間、反復投与した。その結果、腹部不快感1件、ALT上昇1件、頭痛2件が認められたがいずれも軽度であり、投薬後症状は消失した。血圧、脈拍、臨床検査値、心電図に関しては臨床上問題となる変化は認められなかった。
また、投与9日目及び12日目の腹部レントゲン検査では、ランタンが原因と考えられる砂状の陰影が、9日目では全員、12日目では数名にみられた。しかしながら、ランタンが消化管に残留する傾向は認められなかった。

*）チュアブル錠

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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2,250mgとする。」である。

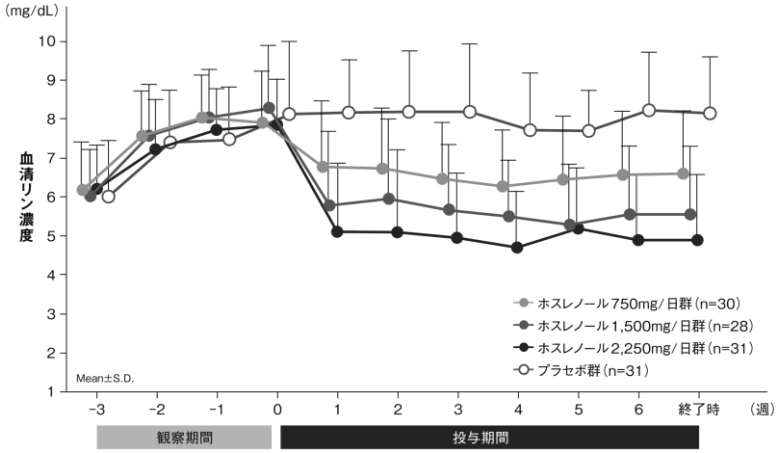
(3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相臨床試験―プラセボ対照用量反応試験[3]（試験11539）

試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	高リン血症を呈する血液透析施行中の慢性腎不全患者156例 （観察期の血清リン濃度：5.6mg/dL以上10.0mg/dL未満の患者） 〔750mg/日群31例、1,500mg/日群28例、2,250mg/日群33例、3,000mg/日群31例、プラセボ群33例〕
目的	高リン血症を呈する血液透析患者に対する本剤*）の血清リン濃度低下効果及び安全性を検討する。 *）チュアブル錠
方法	3週間の観察期（Wash Out期）終了後、本剤750mg/日、1,500mg/日、2,250mg/日、3,000mg/日あるいはプラセボを1日3回、食直後に6週間投与した。
主な選択基準	・ 年齢20～75歳 ・ 慢性腎臓病のため、週3回の血液透析を3ヵ月以上受けている患者
主な除外基準	・ 観察期間中の血清リン濃度が10.0mg/dL以上の患者 ・ 観察期間中の血清カルシウム濃度が8.0mg/dL未満、あるいは11.0mg/dL以上の患者 ・ 観察期間中の血清intact PTH濃度が1,000pg/mL以上の患者 ・ 明らかな消化器疾患を有する患者（消化性潰瘍、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性腫瘍など） ・ 肝機能障害（開始時のASTまたはALTが正常上限の3倍を超える）を有する患者
有効性評価項目	【主要評価項目】血清リン濃度の変化量 【副次評価項目】血清リン濃度の目標値（3.5mg/dL 以上、5.5mg/dL以下）への到達の有無、血清カルシウム濃度の変化、血清intact PTH濃度の変化など
安全性評価項目	有害事象など
解析計画	【有効性主要評価項目】血清リン濃度の変化量に対して、投与群を要因、観察期終了時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析を行い、群ごとに変化量の点推定値及びその95%信頼区間を求めた。また、プラセボ群と実薬群との差に関しても、点推定値と95%信頼区間を求めた。共分散分析の結果、群間の変化量に差がないという帰無仮説が棄却された場合に限り、実薬群とプラセボ群の対比較を行うこととした。ただし、いずれかの対比較において群間の変化量に差がないという帰無仮説が棄却されなかった場合には、それ以降の検定は行わないこととした。 【有効性副次評価項目】血清カルシウム濃度の変化量に対して、投与群を要因、観察期終了時の血清カルシウム濃度を共変量とした共分散分析を行い、群ごとの変化量及び群間の変化量の差に対して、点推定値と95%信頼区間を求めた。

	【安全性評価項目】治験薬投与下で認められたすべての有害事象について、MedDRA用語を用いて事象ごとの発現頻度を投与群別に表示した。バイタルサイン、臨床検査値、心電図データ等については記述統計量を算出した。
結果	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 投与終了時における血清リン濃度の投与開始時からの変化量（最小二乗平均値）はプラセボ群では0.13mg/dL上昇したのに対し、本剤750mg/日群－1.35mg/dL、1,500mg/日群－2.55mg/dL、2,250mg/日群－3.03mg/dLと本剤全群において有意な低下（p＝0.0001（750mg/日群）、p＜0.0001（1,500mg/日群、2,250mg/日群）：共分散分析）が認められた。

血清リン濃度の推移



血清リン濃度（mg/dL）の変化量の比較

	本剤 750mg/日群 （n＝30）	本剤 1,500mg/日群 （n＝28）	本剤 2,250mg/日群 （n＝31）	プラセボ群 （n＝31）
観察期終了時	7.95	8.28	7.85	8.14
変化量 （LS mean±SE）	－1.35±0.27	－2.55±0.28	－3.03±0.26	0.13±0.26
プラセボとの差 （95%CI）	－1.48 （－2.23、－0.74）	－2.68 （－3.44、－1.92）	－3.16 （－3.91、－2.42）	－
p値*	0.0001	＜0.0001	＜0.0001	－

CI：信頼区間
＊：投与群を要因、観察期終了時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析に基づく群間比較：プラセボ群 vs 本剤群（有効性解析対象例：PP）

＜副次評価項目＞
投与6週後の血清リン濃度の管理目標値（3.5～5.5mg/dL）への累積達成率は、プラセボ群0%、本剤本剤750mg/日群50%、1,500mg/日群68%、2,250mg/日群82%であった。また、投与6週後の日本透析医学会治療ガイドラインの血清リン濃度管理目標値（3.5～6.0mg/dL）への累積達成率はプラセボ群9%、本剤750mg/日群61%、1,500mg/日群76%、2,250mg/日群90%であった。
血清カルシウム濃度は、プラセボ群と本剤群の間に治療期間を通じ有意な差はみられなかった（血清カルシウム濃度の変化量に対し、投与群を要因、観察期終了時の血清カルシウム濃度を共変量とした共分散分析）。
血清intact PTH濃度は投与開始時ではプラセボ群320pg/mL、本剤群257～411pg/mLであり、投与開始後、本剤群はいずれも低下したが、用量反応性は認められなかった。プラセボ群では変化はみられなかった。

【安全性】
副作用は本剤750mg/日群31例中3例（9.7%）、1,500mg/日群28例中8例（28.6%）、2,250mg/日群33例中15例（45.5%）、3,000mg/日群31例中18例（58.1%）及びプラセボ群33例中9例（27.3%）であり、本剤群の主な副作用は悪心と嘔吐であった［悪心：本剤750mg/日群1例（3.2%）、1,500mg/日群2例（7.1%）、2,250mg/日群7例（21.2%）、3,000mg/日群8例（25.8%）、嘔吐：本剤750mg/日群1例（3.2%）、1,500mg/日群2例（7.1%）、2,250mg/日群6例（18.2%）、3,000mg/日群12例（38.7%）］。プラセボ群の

	主な副作用は、そう痒2例（6.1%）等であった。 重篤な有害事象は、本剤750mg/日群1例（3.2％）、1,500mg/日群2例（7.1％）、2,250mg/日群2例（6.1%）、3,000mg/日群2例（6.5%）、プラセボ群2例（6.1%）に認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は、本剤1,500mg/日群で大腸ポリープ1例（3.6%）、2,250mg/日群で入院を要する腹痛1例（3.0%）であった。 死亡例は本剤3,000mg/日群1例（出血性胃潰瘍による出血性ショック）であったが、治験薬との関連は否定された。 投与中止に至った有害事象は、本剤1,500mg/日群1例（3.6％）、2,250mg/日群6例（18.2%）、3,000mg/日群11例（35.5%）、プラセボ群2例（6.1%）に認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象（重篤除く）は本剤2,250mg/日群5例（悪心・嘔吐3例、悪心・嘔吐・上腹部痛1例、胸痛・胃のむかつき1例）、3,000mg/日群10例（悪心・嘔吐2例、嘔吐4例、胃のむかつき1例、血中リン減少1例、胸やけ1例、消化器異常症状1例）に認められた。 **注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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2,250mgとする。」である。**

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 無作為化並行用量反応試験

「Ⅴ.(3)用量反応探索試験」の項参照

2. 比較試験

透析中の慢性腎不全患者[4)]

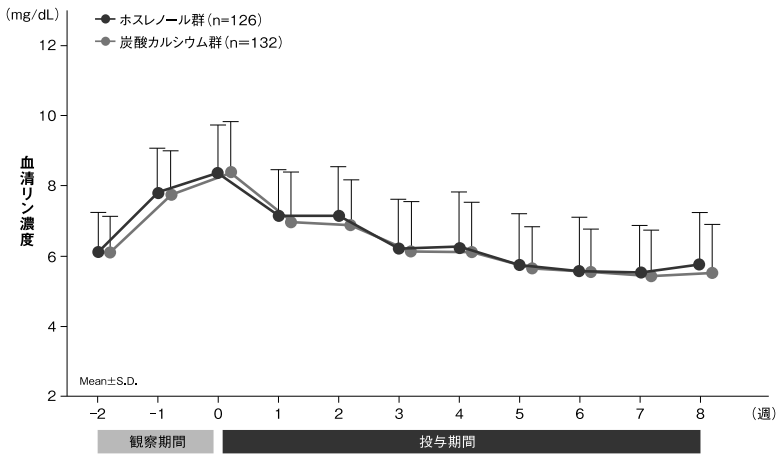
国内第Ⅲ相臨床試験－炭酸カルシウム対照比較試験（非劣性）（試験11877）

試験デザイン	二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験
対象	高リン血症を呈する血液透析施行中の慢性腎不全患者259例 （観察期の血清リン濃度：5.6mg/dL以上11.0mg/dL未満の患者） 〔本剤*）群126例、炭酸カルシウム群133例〕　*）チュアブル錠
目的	高リン血症を呈する血液透析患者に対する本剤の血清リン濃度低下効果及び安全性を、炭酸カルシウムを対照薬として検討する。
方法	2週間の観察期（Wash Out期）終了後、本剤または炭酸カルシウムを1日3回、食直後に8週間投与した。本剤の投与量は750mg/日から開始し、血清リン濃度（目標値：3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下）及び忍容性を勘案しながら750～2,250mg/日の範囲で用量を調節（1回の増減量は750mg/日）した。炭酸カルシウムは1,500mg/日から開始し、同様に2週間ごとに3,000mg/日、4,500mg/日#へと投与量を調節した。 #：炭酸カルシウムの用法及び用量は「通常、成人には、沈降炭酸カルシウムとして1日3.0gを3回に分割して、食直後、経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する」である。
主な選択基準	・ 年齢20歳以上 ・ 慢性腎臓病のため、週3回の血液透析を3ヵ月以上受けている患者
主な除外基準	・ 透析前の血清リン濃度が観察期開始時に10.0mg/dL以上、あるいは1週後に11.0mg/dL以上の患者 ・ 血清カルシウム濃度が観察期開始時、あるいは観察期開始1週後に7.0mg/dL未満、または11.0mg/dL以上の患者 ・ 血清intact PTH濃度が観察期開始時（治験来院日1）に1,000pg/mL以上の患者 ・ 明らかな消化器疾患を有する患者〔急性の消化性潰瘍（慢性胃炎等は除く）、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、悪性腫瘍など〕 ・ 肝機能障害［「治験来院日1」のAST（GOT）またはALT（GPT）が臨床検査集中測定施設の正常上限の3倍を超える］を有する患者 ・ 無酸症の患者、及び高度の便秘を有する患者
有効性評価項目	【主要評価項目】 血清リン濃度の変化量、高カルシウム血症（10.5mg/dL以上）発現の有無 【副次評価項目】 血清リン濃度の目標値(3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下）への到達の有無、治療期終了時の血清カルシウム濃度、血清intact PTH濃度の変化など

Ⅴ．治療に関する項目

安全性評価項目	有害事象など
解析計画	【有効性主要評価項目】血清リン濃度の変化量に対して、投与群を要因、観察期終了時の血清リン濃度を共変量とした共分散分析を行い、群間の差の点推定値と95%信頼区間を求めた。信頼区間の上限が1.0mg/dLを下回る場合に炭酸カルシウムに対する本剤の非劣性が示される。高カルシウム血症の発現割合をχ^2検定により比較するとともに、割合の差の95%信頼区間を求め、高カルシウム血症の発現率が炭酸カルシウム群と比較して本剤群において低い場合に本剤の優越性が示される。 【有効性副次評価項目】血清カルシウム濃度の変化量に対して、投与群を要因、観察期終了時の血清カルシウム濃度を共変量とした共分散分析を行い、群ごとの変化量及び群間の変化量の差に対して、点推定値と95%信頼区間を求めた。 【安全性評価項目】有害事象及び臨床検査値等の安全性データについて、記述統計的な立場から投与群ごとにデータを要約した。治験薬投与下で認められたすべての有害事象について、MedDRA用語を用いて事象ごとの発現頻度を投与群別に表示した。臨床検査値、バイタルサイン等については、検査項目ごとに、測定値の記述統計量を算出した。
結果	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 投与開始時における血清リン濃度は本剤群8.35±1.38mg/dL、炭酸カルシウム群8.38±1.42mg/dLであったが、投与終了時にはそれぞれ5.78±1.44mg/dL、5.54±1.35mg/dLとなり、投与開始時からの血清リン濃度の変化量は－2.58mg/dL、－2.82mg/dLであった。投与群間の差［95%信頼区間］は0.24mg/dL［－0.09mg/dL、0.57mg/dL］であり、本剤の血清リン濃度低下効果は、炭酸カルシウムに対して劣らないことが示された。

血清リン濃度の推移



血清リン濃度（mg/dL）の変化量の比較

	本剤群 （n＝126）	炭酸カルシウム群 （n＝132）
変化量 （LS mean±SE）	－2.58±0.12	－2.82±0.12
p値†	0.1568	
LS meanの両群の差 （95%信頼区間）	0.24 （－0.09、0.57）	

変化量（二重盲検治療期－観察期終了時）
†：投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析
※非劣性の基準：両群の差の95%信頼区間の上限が1.0mg/dLを下回る

本剤群の高カルシウム血症（＞10.4mg/dL）発現率は、各週とも1%程度で推移し、全投与期間における発現率は本剤群5.7%、炭酸カルシウム群30.0%と両群間に有意差（p＜0.0001：χ^2検定）が認められた。

＜副次評価項目＞
投与8週後の血清リン濃度の目標値（3.5～5.5mg/dL）への累積達成率（Kaplan-Meier推定量）は、本剤群75.0%、炭酸カルシウム群82.0%であった。また、投与8週後の日本透析医学会治療ガイドラインの血清リン濃度管理目標値（3.5～6.0mg/dL）への累積達成率

	（Kaplan-Meier推定量）は、本剤群83.6%、炭酸カルシウム群94.1%であった。 血清補正カルシウム濃度（Mean±SD）は投与開始時、本剤群9.02±0.69mg/dL、炭酸カルシウム群9.05±0.64mg/dLであり、本剤群は投与2週以降9.2mg/dL程度で推移した。投与終了時におけるそれぞれの値は9.22±0.61mg/dL、9.77±0.78mg/dLであり、本剤群は炭酸カルシウム群に比べ有意な低値（p＜0.0001：投与群を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析）を示した。 血清intact PTH濃度（中央値）は投与開始時、本剤群257pg/mL、炭酸カルシウム群326pg/mLであったが、投与終了時にはそれぞれ225pg/mL、158pg/mLであった。 【安全性】 副作用は本剤群126例中29例（23.0%）、炭酸カルシウム群132例中32例（24.2%）に認められ、主な副作用は本剤群では嘔吐14例（11.1%）、悪心12例（9.5%）、炭酸カルシウム群では胃不快感7例（5.3%）、便秘7例（5.3%）、腹部膨満5例（3.8%）であった。 重篤な有害事象は、本剤群3例（2.4%）、炭酸カルシウム群5例（3.8%）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。本試験において死亡例は報告されなかった。 投与中止に至った有害事象は、本剤群4例（3.2%）、炭酸カルシウム群6例（4.5%）に認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は、本剤群4例（3.2%）、炭酸カルシウム群2例（1.5%）に認められ、本剤群では、嘔吐1例（0.8%）、悪心1例（0.8%）、悪心・嘔吐1例（0.8%）、薬疹1例（0.8%）、炭酸カルシウム群では、悪心・嘔吐1例（0.8%）、高カルシウム血症1例（0.8%）であった。

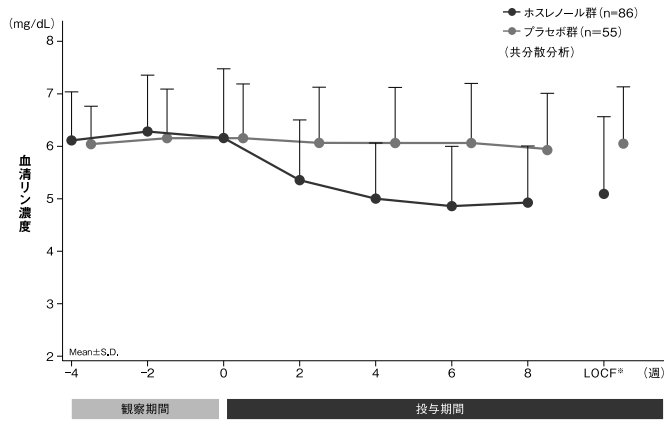
保存期の慢性腎臓病患者[5)]

国内第Ⅲ相臨床試験－プラセボ対照比較試験（試験14817）

試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者（ステージ3～5）143例 〔本剤*）群88例、プラセボ群55例〕　　*）チュアブル錠
目的	高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する。
方法	4週間の観察期（Wash Out期）終了後、本剤またはプラセボを1日3回、食直後に8週間投与した。本剤の投与量は750mg/日から開始し、血清リン濃度（目標値：2.7mg/dL以上4.6mg/dL以下）及び忍容性を勘案しながら750～2,250mg/日の範囲で用量を調節（1回の増減量は750mg/日）した。
主な選択基準	・ 年齢20歳以上 ・ 透析を受けていない高リン血症を呈する慢性腎臓病患者 （慢性腎臓病ステージ3～5：eGFR#が60mL/min/1.73m²未満） ・ 観察期の血清リン濃度が5.6mg/dL以上11.0mg/dL未満の患者 ・ 観察期開始時に少なくとも1ヵ月以上の食事療法が実施されていること ・ 慢性腎臓病と診断されてから2ヵ月を超え、透析開始まで最低4ヵ月を見込めること # ：$eGFR(mL/min/1.73m^2)=194\times Cr^{-1.094}\times 年齢^{-0.287}$（女性の場合：×0.739）
主な除外基準	・ 観察期3週目に血清補正カルシウム濃度が7.0mg/dL未満、または11.0mg/dL以上の患者 ・ 観察期開始前3ヵ月以内に急性腎障害を有した患者
有効性評価項目	【主要評価項目】 血清リン濃度の変化量 【副次評価項目】 目標血清リン濃度（2.7～4.6mg/dL）の達成率、血清カルシウム・リン積、尿中リン排泄量など
安全性評価項目	有害事象など
解析計画	【有効性主要評価項目】投与群を固定効果、血清リン濃度のベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、変化量の投与群間の差に対して両側有意水準0.05のt検定を行い、95%信頼区間を計算した。 【有効性副次評価項目】尿中リン排泄量は、投与群ごと時点ごとに記述統計量を算出した。また、これらの変化に関しても、記述統計量を算出し、投与群を固定効果、各評価項目のベースライン値を共変量とした共分散分析を行った。 【安全性評価項目】治験薬の投与開始から終了7日後までに発現あるいは悪化した事象を投与群ごとに要約した。重篤な有害事象や治験薬との因果関係が否定できない有害事象についても要約を行った。
結果	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 有効性解析対象症例である141例（本剤群86例、プラセボ群55例）において投与開始時の血清リン濃度は本剤群6.17±1.30mg/dL、プラセボ群6.15±1.04mg/dLであったが、投与

開始後本剤投与により速やかに低下し、投与終了時（LOCF）ではそれぞれ5.14±1.43mg/dL、6.10±1.05mg/dLであった。投与開始時からの血清リン濃度の変化量は－1.03±0.12mg/dL、－0.06±0.16mg/dLであり、投与群間の差は－0.97mg/dLとプラセボ群と比較して本剤群で有意に大きかった（p＜0.0001：共分散分析）。

血清リン濃度の推移



※：LOCF（last observation carried forward）：投与終了時の値が得られていない症例について、最終観察時点での測定値で代用する方法

血清リン濃度（mg/dL）の変化

		本剤群 （n＝86）	プラセボ群 （n＝55）
血清リン濃度 （Mean±SD）	ベースライン （0週）	6.17±1.30	6.15±1.04
	二重盲検治療期 終了時	5.14±1.43	6.10±1.05
変化量 （ベースライン－ 二重盲検治療期 終了時）	LS mean±SE （95%信頼区間）	－1.03±0.12 （－1.28、－0.78）	－0.06±0.16 （－0.37、0.25）
	LS meanの 両群の差 （95%信頼区間）	－0.97 （－1.37、－0.58）	
	p値	＜0.0001	

ベースラインの血清リン濃度を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析により、LS mean、95%信頼区間及びp値を求めた。

＜副次評価項目＞
投与8週後の目標血清リン濃度（2.7～4.6mg/dL）への累積達成率（Kaplan-Meier法による推定）は、本剤群59.56%、プラセボ群10.46%であった。
血清カルシウム・リン積（Mean±SD）は投与開始時、本剤群51.90±10.16（mg/dL）^{2}、プラセボ群50.84±7.83（mg/dL）^{2}であったが、投与開始後本剤投与により低下し、投与終了時ではそれぞれ43.18±10.34（mg/dL）^{2}、50.17±8.54（mg/dL）^{2}となった。
尿中リン排泄量（Mean±SD）は投与開始時、本剤群0.4448±0.1962g/24h、プラセボ群0.4342±0.1862g/24hであったが、投与開始後本剤投与により低下し、投与終了時にはそれぞれ0.3090±0.1410g/24h、0.4013±0.1616g/24hとなった。

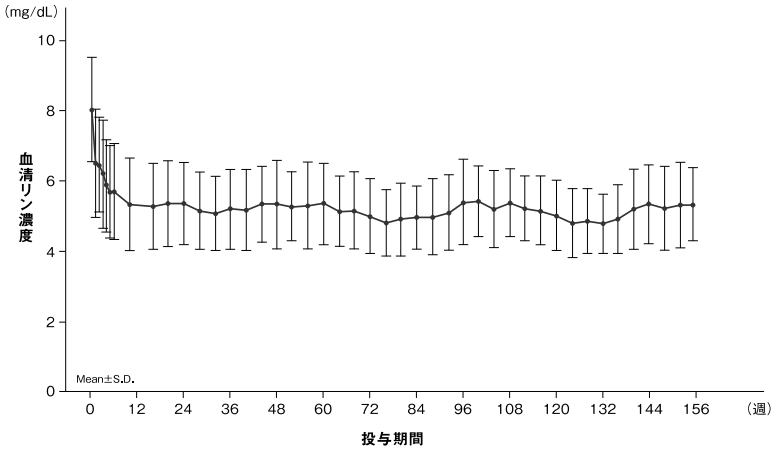
【安全性】
副作用は本剤群87例中20例（23.0%）、プラセボ群55例中10例（18.2%）に認められ、本剤群の主な副作用は便秘9例（10.3%）、悪心9例（10.3%）、嘔吐5例（5.7%）、下痢2例（2.3%）、プラセボ群では便秘1例（1.8%）、悪心1例（1.8%）、下痢4例（7.3%）、瘙痒症2例（3.6%）であった。
重篤な有害事象は本剤群6例（6.9%）、プラセボ群3例（5.5%）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。本試験において死亡例は報告されなかった。
投与中止に至った有害事象は本剤群6例（6.9%）、プラセボ群6例（10.9%）に認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象はホスレノール群3例（3.4%）、プラセボ群3例（5.5%）に認められ、本剤群では、便秘1例（1.1%）、嘔気・嘔吐2例（2.3%）、プラセボ群では、好酸球増加1例（1.8%）、下痢2例（3.6%）であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

2)安全性試験

透析中の慢性腎不全患者[6)]

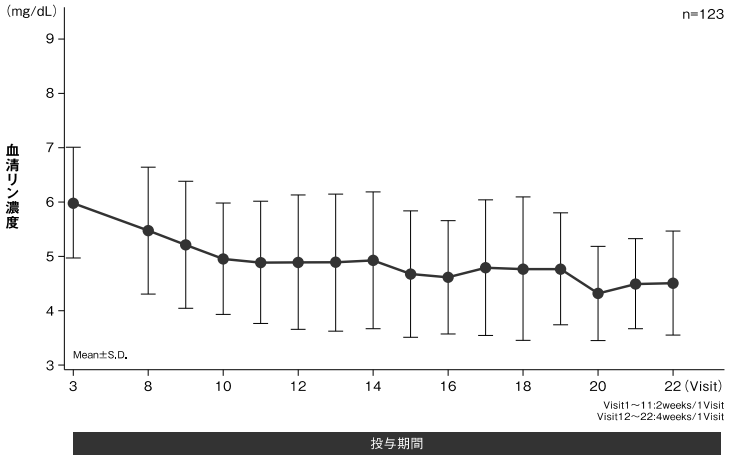
国内長期投与試験（試験11551）

試験デザイン	非盲検、非対照、用量適宜増減法による長期投与試験
対象	高リン血症を呈する血液透析施行中の慢性腎不全患者145例 （国内第Ⅱ相プラセボ対照用量反応試験からの移行例、新規登録例）
目的	高リン血症を呈する血液透析患者に対する本剤*）長期投与時の血清リン濃度低下効果及び安全性を検討する。 *）チュアブル錠
方法	本剤を1日3回、食直後に3年間投与した。投与量は750mg/日から開始し、750～4,500mg/日の範囲で用量を調節（1回の増減量は750mg/日）した。
主な選択・除外基準	Ⅴ.(3)用量反応探索試験参照
有効性評価項目	血清リン濃度の推移、血清リン濃度の目標値への到達の有無、血清カルシウム濃度の推移、血清intact PTH濃度の推移など
安全性評価項目	有害事象の発現頻度など
解析計画	【有効性】血清リン濃度、血清カルシウム濃度等について、時点ごとに記述統計量を算出した。また、これらの測定値の観察期終了時からの変化量に関しても、記述統計量を算出した。 【安全性】有害事象及び臨床検査値等の安全性データについて、記述統計的な立場からデータを要約した。治験薬投与下で認められたすべての有害事象について、MedDRA用語を用いて事象ごとの発現頻度を投与群別に表示した。臨床検査値、バイタルサイン、標準12誘導心電図検査等については、検査項目ごとに測定値の記述統計量を算出した。
結果	【有効性】 投与開始時の血清リン濃度は8.03±1.51mg/dLであったが、本剤投与後血清リン濃度は速やかに低下し、3年の治療後には5.33±1.04mg/dLとなり、本剤が血清リン濃度低下効果を長期にわたって維持することが確認された。 **血清リン濃度の推移**  血清補正カルシウム濃度は3年間、概して安定し、かつガイドラインの管理目標値範囲内に維持された。 血清intact PTH濃度（中央値）は治療期間を通して安定しており、投与開始時は262.0pg/mL、投与3年目では283.8pg/mLであった。 【安全性】 副作用は145例中83例（57.2%）に認められ、主な副作用は嘔吐45例（31.0%）、悪心43例（29.7%）、胃不快感18例（12.4%）、下痢12例（8.3%）、上腹部痛12例（8.3%）等であった。 重篤な副作用は4例（2.8%）にみられ、結腸ポリープ2例、不安定狭心症1例、及び頻脈性不整脈1例であった。死亡例は1例（心筋梗塞）であったが、治験薬との関連は否定された。投与中止に至った有害事象は36例（24.8%）に認められ、多かったものは悪心10例（6.9%）、嘔吐8例（5.5%）ですべて因果関係ありと判断された。 **注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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2,250mgとする。」である。**

Ⅴ．治療に関する項目

保存期の慢性腎臓病患者[7)]

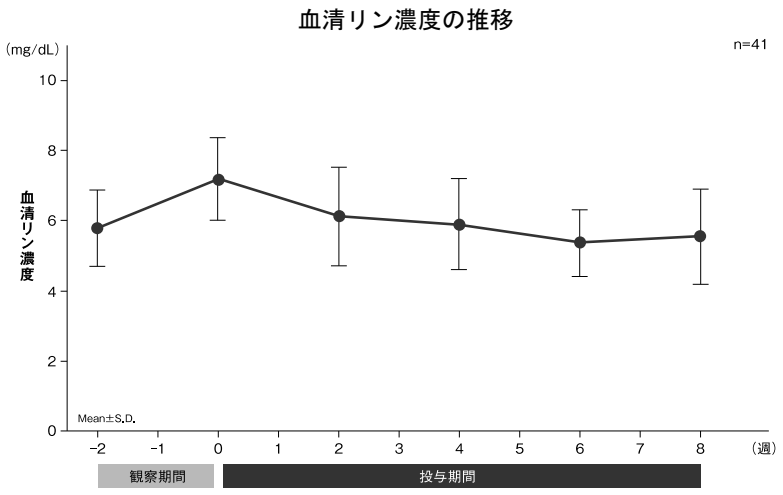
国内長期投与試験（試験15074）

試験デザイン	非盲検、非対照、長期投与試験
対象	高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者（ステージ3～5）123例（国内第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（短期比較試験）からの移行例、新規登録例）
目的	高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者に対する本剤*) 長期投与時の有効性及び安全性を検討する。 *）チュアブル錠
方法	4週間の観察期（Wash Out期）終了後、本剤は1日3回、食直後に52週間投与した（短期比較試験の二重盲検期間を含めると最長60週間投与）。投与量は750mg/日から開始し、750～2,250mg/日の範囲で用量を調節（1回の増減量は750mg/日）した。
主な選択・除外基準	Ⅴ.(4)検証的試験：国内第Ⅲ相臨床試験－プラセボ対照比較試験（試験14817）参照
有効性評価項目	血清リン濃度の変化量、目標血清リン濃度（2.7～4.6mg/dL）の達成率など
安全性評価項目	有害事象の発現頻度など
解析計画	【有効性】血清リン濃度と、そのベースライン（二重盲検比較試験［試験 14817］からの移行例、及び新規登録例ともにVisit 3［Week 0］）からの変化量を来院日ごとに要約した。Visit 15［Week 32］及びVisit 22［Week 60］のベースラインからの変化量は、臨床的な解釈を補助する目的で95% 信頼区間も計算した。 【安全性】治験薬の投与開始から終了7日後までに発現あるいは悪化した事象を要約した。重篤な有害事象や治験薬との因果関係が否定できない有害事象についても要約を行った。
結果	【有効性】 血清リン濃度は投与開始時5.986±1.020mg/dL、Visit 15（移行例Week 32、新規登録例Week 24）で4.676±1.168mg/dL、Visit 22（移行例Week 60、新規登録例Week 52）で4.513±0.958mg/dLであり、投与開始以降、4.323±0.862～5.478±1.166mg/dLの範囲で推移した。 また、目標血清リン濃度（2.7～4.6mg/dL）の達成率は、Visit 15（移行例Week 32、新規登録例Week 24）で59.3%（32/54例）、Visit 22（移行例Week 60、新規登録例Week 52）で62.5%（15/24例）であり、投与開始以降、22.9%から68.0%の範囲で推移した。 これらより、本剤の長期投与により血清リン濃度低下効果が確認された。 **血清リン濃度の推移**  【安全性】 副作用は123例中29例（23.6%）に認められ、、主な副作用は便秘10例（8.1%）、悪心7例（5.7%）、嘔吐6例（4.9%）、消化不良3例（2.4%）、腹部不快感2 例（1.6%）等であった。 重篤な有害事象は40例（32.5%）に認められたが、このうち治験薬と関連のある有害事象は視力障害1例（0.8%）であった。本試験において死亡例は報告されなかった。投与中止に至った有害事象は26例（21.1%）に認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は7例（5.7%）に認められ、内訳は嘔吐2例（1.6%）、視力障害、便秘、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び慢性腎不全各1 例（0.8%）であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

一般臨床試験（腹膜透析）[8]（試験11878）

試験デザイン	非盲検、非対照、用量漸増法試験
対象	高リン血症を呈する腹膜透析施行中の慢性腎不全患者45例 （観察期の血清リン濃度：5.1mg/dL以上11.0mg/dL未満の患者）
目的	高リン血症を呈する腹膜透析患者に対する本剤*）の血清リン濃度低下効果及び安全性を検討する。 *）チュアブル錠
方法	本剤を1日3回、食直後に8週間投与した。投与量は750mg/日から開始し、750～2,250mg/日の範囲で用量を調節（1回の増減量は750mg/日）した。
主な選択基準	・ 年齢20歳以上 ・ 慢性腎臓病のため、腹膜透析（CAPD）を3ヵ月以上施行している患者で高リン血症に対する治療を2週間中止することが可能と考えられる患者
主な除外基準	・ 血清リン濃度が観察期開始時に10.0mg/dL以上、あるいは観察期開始2週後に11.0mg/dL以上の患者 ・ 血清カルシウム濃度が観察期開始時、あるいは観察期開始2週後に7.0mg/dL未満、または11.0mg/dL以上の患者 ・ 血清intact PTH濃度が観察期開始時に1,000pg/mL以上の患者 ・ 明らかな消化器疾患を有する患者〔急性の消化性潰瘍（慢性胃炎等は除く）、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、悪性腫瘍など〕 ・ 肝機能障害（観察期開始時のASTまたはALTが正常上限の3倍を超える）を有する患者
有効性評価項目	【主要評価項目】 血清リン濃度の変化 【副次評価項目】 血清リン濃度の目標値への到達の有無、血清補正カルシウム濃度の変化、血清カルシウム・リン積の変化、血清intact PTH濃度の変化など
安全性評価項目	治験薬投与下で認められた有害事象及び副作用の発現頻度
解析計画	【有効性】血清リン濃度の変化（治療期終了時－観察期終了時）の95%信頼区間を算出した。 【安全性】治験薬投与下で認められたすべての有害事象について、MedDRA用語を用いて事象ごとの発現頻度を表示した。臨床検査値、バイタルサイン、標準12誘導心電図検査等については、検査項目ごとに、測定値の記述統計量を算出した。
結果	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 血清リン濃度は投与開始時の7.16±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLへと低下し、その変化量は－1.62mg/dLであった。  ＜副次評価項目＞ 投与8週後までの血清リン濃度の日本透析医学会治療ガイドライン管理目標値（3.5～6.0mg/dL）への累積達成率は81.7%であり、血液透析患者を対象に実施した試験成績（83.6%）と同程度であった。 血清カルシウム濃度（Mean±SD）は投与開始時9.28±0.65mg/dL、投与終了時9.39±0.55mg/dLとほとんど変化は認められなかった。 血清カルシウム・リン積（Mean±SD）は投与開始時63.31±12.14（mg/dL）^{2}から投与終

	了時49.46±11.61（mg/dL）[2]へと低下し、血清intact PTH濃度（中央値）もまた、投与開始時321.0pg/mLから投与終了時261.5pg/mLへと低下した。 以上より、高リン血症を呈する腹膜透析患者においても血液透析患者と同様、本剤の血清リン濃度低下効果が示された。 【安全性】 副作用は45例中7例（15.6%）に認められ、腹痛2例（4.4%）、下痢2例（4.4%）、嘔吐2例（4.4%）、腹部膨満1例（2.2%）、便秘1例（2.2%）、悪心1例（2.2%）、胃不快感1例（2.2%）等であった。 重篤な有害事象は3例（6.7%）に認められ、いずれも投与中止に至った。このうち、治験薬と関連のある有害事象は痙攣1例（2.2%）であった。本試験において死亡例は報告されなかった。

Ⅴ. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜特定使用成績調査（中間報告）＞

①血液透析患者[9)]

高リン血症を呈する血液透析患者を対象に、2009年3月11日（本剤発売開始）から2015年3月18日（第9回安全性定期報告の調査単位期間の終了日）までに得られた登録症例3,267例における調査票収集・固定症例3,089例のうち、3,074例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした（観察期間：最長8年間）。

- 安全性：副作用は3,074例中732例（23.81％）に認められ、主な副作用は悪心203件（6.60％）、続発性副甲状腺機能亢進症168件（5.47％）、嘔吐114件（3.71％）、低カルシウム血症71件（2.31％）、便秘60件（1.95％）であった。
- 有効性：本剤投与開始時の血清リン濃度（Mean±SD）は6.88±1.37mg/dLであったが、投与1ヵ月後には5.83±1.45mg/dLに低下した後、管理目標値（3.5～6.0mg/dL）の範囲に維持された。本剤投与開始時の血清補正カルシウム濃度（Mean±SD）は9.44±0.83mg/dL、血清intact PTH濃度は190pg/mL前後とほとんど変化は認められず、いずれも本剤投与開始後も管理目標値（各8.4～10.0mg/dL、60～240pg/mL）の範囲に維持された。

②腹膜透析患者

高リン血症を呈する腹膜透析患者を対象に、2009年3月11日から2011年9月30日まで調査を実施した。登録症例446例、調査票収集・固定症例426例のうち、426例を安全性解析対象症例、425例を有効性解析対象症例とした（観察期間：1年間）。

副作用は426例中86例（20.19％）に認められ、主な副作用は悪心31件（7.28％）、嘔吐12件（2.82％）、続発性副甲状腺機能亢進症11件（2.58％）、腹部不快感6件（1.41％）、下痢及び血中アルカリホスファターゼ増加各5件（1.17％）であった。

③保存期の慢性腎臓病患者

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者を対象に、2013年9月1日から2015年2月28日（登録期間終了日）までに得られた登録症例343例、調査票収集・固定症例67例を安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例とした（観察期間：最長2年間）。

- 安全性：副作用は334例中39例（11.68％）に認められ、主な副作用は、悪心15件（4.49％）、便秘14件（4.19％）、嘔吐4件（1.20％）であった。
- 有効性：本剤投与開始時の血清リン濃度（Mean±SD）は5.13±0.97mg/dLであったが、投与1ヵ月後には4.65±1.00mg/dLに低下した後、管理目標値（2.7～4.6mg/dL）の上限を推移した。本剤投与開始時の血清intact PTH濃度（Mean±SD）は207.0±173.6pg/mLで、管理目標値（60～240pg/mL）の範囲に維持された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

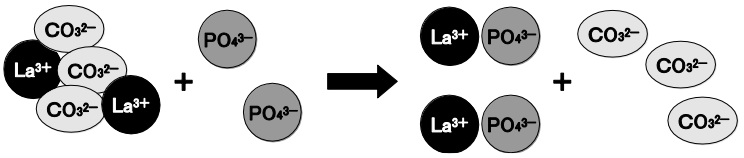
（日局）沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、ビキサロマー、クエン酸第二鉄、スクロオキシ水酸化鉄

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

*in vitro*試験での本剤のリン結合作用や*in vivo*試験での慢性腎不全モデルラットにおけるリン吸収抑制作用の結果より、経口投与された炭酸ランタンは腸管内において、食事によって摂取されたリン酸と強固に結合して極めて難溶性の高いリン酸ランタンを形成し、解離することなく糞便中へ排泄されるため、腸管からのリン吸収は抑制されて血清リン濃度は低下すると考えられる。[10)]

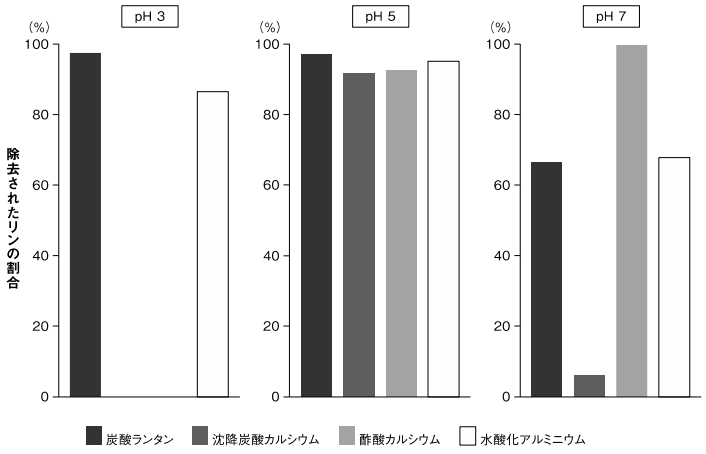


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）リン結合作用（*in vitro*）[11)]

リン元素として300mgを含有するリン酸ナトリウム溶液をpH3、5、7に調整後、炭酸ランタン、沈降炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、水酸化アルミニウムをそれぞれ添加して反応させた後、その反応液をろ過し、リン除去率を算出した。炭酸ランタンはpH3で97.5%、pH5で97.1%、pH7で66.6%のリン除去率を示し、pHに依存せず、高いリン結合作用が認められた。

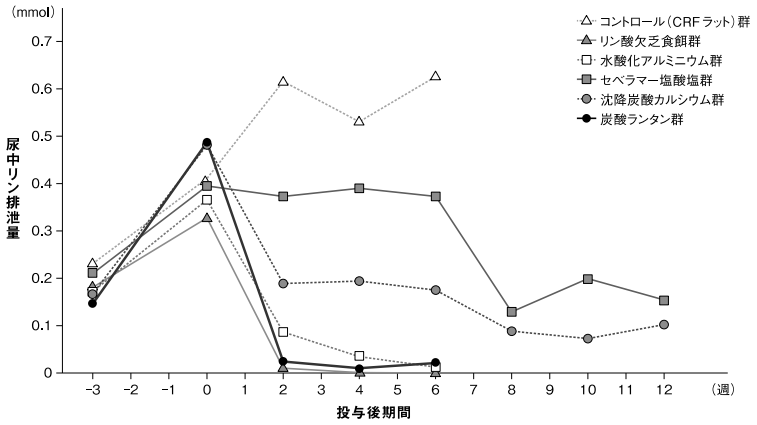
水酸化アルミニウムも同様に各pHで高いリン除去率を示したが、沈降炭酸カルシウム及び酢酸カルシウムのpH3におけるリン除去率は0%で、pH5では90%以上であったが、pH7では沈降炭酸カルシウム6.2%、酢酸カルシウム99.9%であった。



2）慢性腎不全モデルラットにおけるリン吸収抑制作用（*in vivo*）[12)]

腎5/6を切除することにより作製した慢性腎不全モデルラットに炭酸ランタン、水酸化アルミニウム、沈降炭酸カルシウムまたはセベラマー塩酸塩をそれぞれ1,000mg/kg/日反復経口投与し、尿中リン排泄及び血清リン濃度に対する作用を比較検討した。その結果、炭酸ランタン及び水

酸化アルミニウム投与群における尿中リン排泄量は、投与6週後ではほとんど認められなくなった。沈降炭酸カルシウム及びセベラマー塩酸塩投与群は投与期間を12週まで延長したが、尿中リン排泄量は投与6週後の本薬及び水酸化アルミニウムと比べると多かった。



※リン吸着剤としての水酸化アルミニウム製剤は、現在投与禁忌となっています。

また投与6週後における血清リン濃度は、溶媒投与対照群2.38mmol/Lに対して水酸化アルミニウム2.10mmol/L、沈降炭酸カルシウム2.78mmol/L、セベラマー塩酸塩2.45mmol/Lであったが、本薬は1.47mmol/Lと溶媒投与対照群と比較して有意な低下が認められた（$p<0.05$；ANOVA＋Dunnett法）。

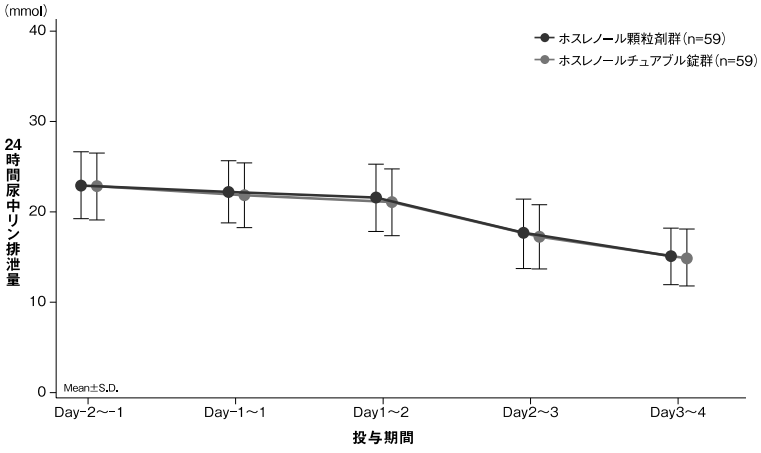
3）生物学的同等性試験

①顆粒剤及びチュアブル錠[13]：

顆粒剤500mgとチュアブル錠500mgを、無作為化2期クロスオーバー法により日本人健康成人男子に1日3回4日間食直後に経口投与し（4日目のみ朝食直後に単回投与）、生物学的同等性を検討した。

その結果、投与開始前における24時間尿中リン排泄量は、顆粒剤22.67±3.25mmol、チュアブル錠22.41±3.18mmolであり、投与3日間の平均値はそれぞれ18.17±3.43mmol、17.88±3.29mmolで、母平均の差（顆粒剤－チュアブル錠）の90％信頼区間は、－0.2353～0.5491mmolであり、顆粒剤500mgとチュアブル錠500mgは生物学的に同等＃であることが示された。

＃：生物学的同等性の判定基準：チュアブル錠における平均の±20％以内



Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

■投与開始前値及び投与1日目から3日目（3日間）の平均24時間尿中リン排泄量（n＝59）

（単位：mmol）

	顆粒剤500mg	チュアブル錠500mg
投与開始前値*	22.67±3.25	22.41±3.18
投与1日目（Day1～2）から3日目（Day3～4）の平均値	18.17±3.43	17.88±3.29

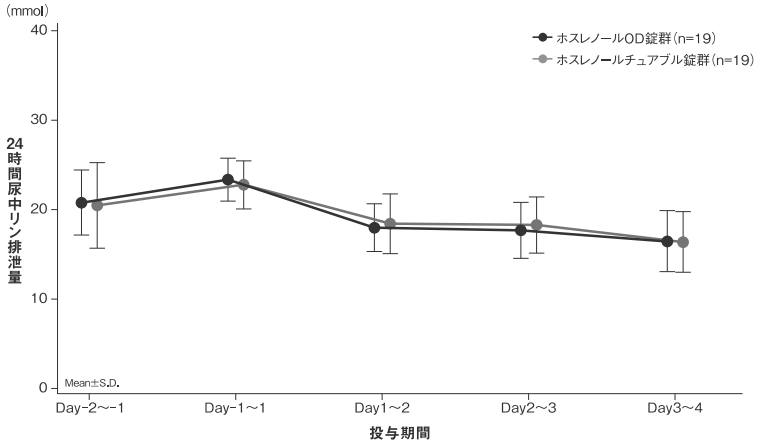
Mean±SD、＊：投与－2日目（Day－2～－1）及び－1日目（Day－1～1）の平均24時間尿中リン排泄量

②OD錠及びチュアブル錠[14]：

OD錠500mgとチュアブル錠500mgを、無作為化2期クロスオーバー法により日本人健康成人男子に1日3回4日間食直後に経口投与し（4日目のみ朝食直後に単回投与）、生物学的同等性を検討した。

その結果、投与開始前における24時間尿中リン排泄量は、OD錠22.08±2.91mmol、チュアブル錠21.65±3.27mmolであり、投与3日間の平均値はそれぞれ17.40±2.83mmol、17.72±3.05mmolで、母平均の差（OD錠－チュアブル錠）の90%信頼区間は、－1.0409～0.1727mmolであり、OD錠500mgとチュアブル錠500mgは生物学的に同等#であることが示された。

＃：生物学的同等性の判定基準：チュアブル錠における平均の±20%以内



■投与開始前値及び投与1日目から3日目（3日間）の平均24時間尿中リン排泄量（n＝19）

（単位：mmol）

	OD錠500mg	チュアブル錠500mg
投与開始前値*	22.08±2.91	21.65±3.27
投与1日目（Day1～2）から3日目（Day3～4）の平均値	17.40±2.83	17.72±3.05

Mean±SD、＊：投与－2日目（Day－2～－1）及び－1日目（Day－1～1）の平均24時間尿中リン排泄量

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

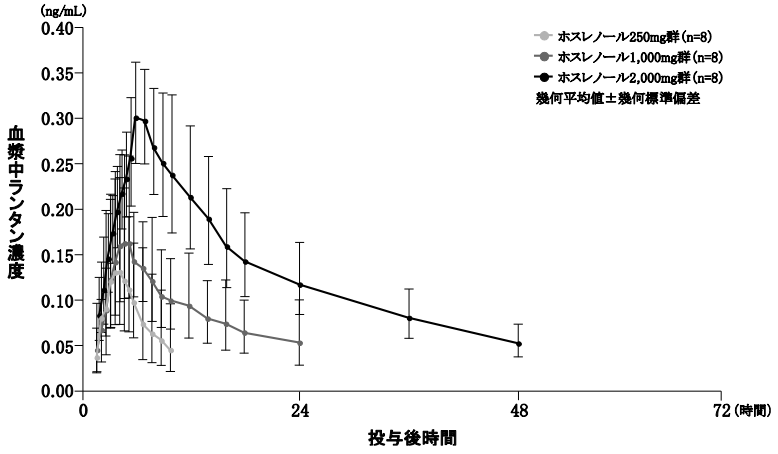
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1）健康成人

①単回投与時[1)]（試験12862）

日本人健康成人男子30名を対象として、本剤*）250mg、1,000mg、2,000mgを8名ずつに単回投与した。残りの6名は無投薬対照群とし、水のみを飲用させた。

いずれの投与群も、血漿中には低濃度のランタンが認められたのみであった。250mg、1,000mg、2,000mg投与時の血漿中ランタン濃度は、それぞれ投与後4時間、5.25時間及び6.5時間でC_{max}に達し（いずれも中央値）、その後、7.78時間、19.18時間及び28.49時間の$t_{1/2}$で血漿中から消失した（いずれも幾何平均値）。C_{max}はそれぞれ0.156ng/mL、0.192ng/mL及び0.315ng/mL（いずれも幾何平均値）で、投与量に応じて上昇した。



■単回投与時の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	AUC (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}*1 (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	糞中回収率*2 (%)
250	1.56*3	0.156	4.00	7.78	59.5
1,000	3.69	0.192	5.25	19.18	66.9
2,000	8.54	0.315	6.50	28.49	93.4

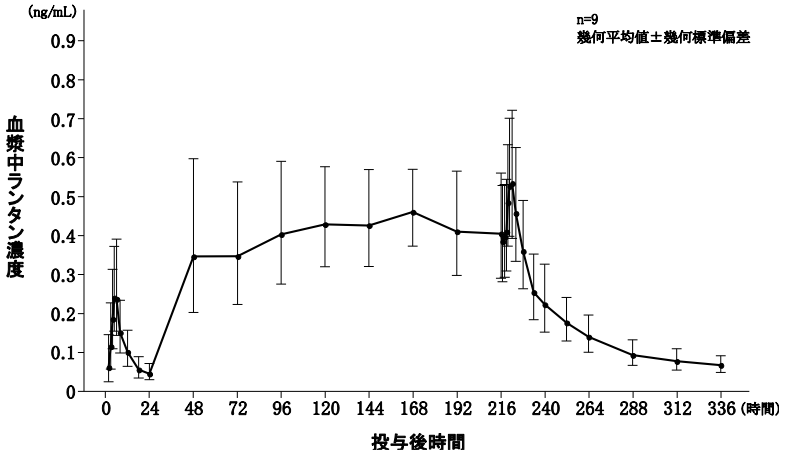
幾何平均値、＊1：中央値、＊2：算術平均値、＊3：n＝7

＊）チュアブル錠

②反復投与時[2)]（試験12863）

日本人健康成人男子14名を対象として、うち10名に本剤*) 1,000mgを1日3回10日間（ただし、投与1日目及び10日目は1日1回朝食後のみ）反復投与した。残りの4名は無投薬対照群とし、水のみを飲用させた。

試験期間中、血漿中には低濃度のランタンが認められたのみであった。血漿中ランタン濃度は投与期間中に定常状態に達しており、薬物動態の非線形を示すような血漿中濃度の上昇は認められなかった。本剤1,000mg 1日3回投与時の定常状態におけるC_{max}は、0.558ng/mL（幾何平均値）であった。投与後264時間目までの累積尿中排泄率は、投与量の0.0000164%（算術平均）で、尿中排泄率は極めて低かった。



■反復投与時の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	投与 1 日目	投与 10 日目
C_{max}（ng/mL）	0.254	0.558
t_{max}（hr）	6.0	6.0
$AUC_{0\text{-}8}$（ng･hr/mL）	1.13	3.67
$AUC_{0\text{-}t}$*1（ng･hr/mL）	2.379	19.461
$t_{1/2}$（hr）	9.41	63.42

幾何平均値、＊1：t＝24時間（投与1日目）、t＝120時間（投与10日目）

＊）チュアブル錠

2）透析患者[15)]［外国人データ］（試験111）

透析患者10名及び健康成人8名を対象に、本剤*) 1,000mgを1日3回11日間反復投与した。

透析患者における単回投与時（非透析時）の$AUC_{0\text{-}tn}$とC_{max}は、健康成人に比べそれぞれ2.8倍及び1.7倍高く、また反復投与時では2.8倍及び2.5倍高かったが、いずれも有意差は認められなかった。また、透析液中にランタンはほとんど検出されなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

■透析患者及び健康成人における薬物動態学的パラメータ

投与群	n	$AUC_{0\text{-}tn}$ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)
単回投与時（非透析時）				
透析患者	10	3.099±2.888	0.296±0.177	4.889±3.060
健康成人	8	1.123±1.524	0.179±0.169	4.125±1.553
p値（対応のないt検定）		0.1043	0.1837	—
透析の影響（透析患者）				
非透析時	10	3.099±2.888	0.296±0.177	4.889±3.060
透析時	10	6.361±6.622	0.559±0.505	5.600±1.350
p値（対応のないt検定）		0.1500	0.1066	—
反復投与時				
透析患者	8	31.049±40.469	1.055±1.037	9.500±9.134
健康成人	8	10.953± 4.111	0.424±0.171	5.500±3.742
p値（対応のないt検定）		0.1840	0.1170	—

Mean±SD

日本人透析患者に本剤*）を最大4,500mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後28、52及び156週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0.406ng/mL、0.463ng/mL及び0.558ng/mLであった[6]。

＊）チュアブル錠

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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2,250mgとする。」である。

3）慢性腎臓病患者[7]（試験15074）

日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤*）を最大2,250mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後32及び60週目の平均血漿中ランタン濃度（幾何平均値）はそれぞれ0.564ng/mL及び0.797ng/mLであった。

＊）チュアブル錠

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7 相互作用」の項参照

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

［外国人データ］（試験117）

健康成人8名にランタン120μg（塩化ランタンとして212μg）を含有する塩化ランタン注射液10mLを4時間かけて単回点滴静注したところ、ランタンの全身クリアランスは3.3L/時間であり、そのうち腎クリアランスが占める割合は2%未満と低いことが示された。[16)]

(5) 分布容積

［外国人データ］（試験117）

健康成人8名にランタン120μg（塩化ランタンとして212μg）を含有する塩化ランタン注射液10mLを4時間かけて単回点滴静注したところ、ランタンの分布容積は約164Lであることが示された。[16)]

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

［外国人データ］（試験117）

健康成人8名に本剤*) 1,000mgを単回経口投与し、別の8名に塩化ランタン120μgを4時間かけて点滴静注したところ、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは0.002%未満であり、本剤は消化管からほとんど吸収されないものと考えられた。[17)]

＊）チュアブル錠

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考／マウス、ラット及びイヌのデータ＞

マウス（1,500mg/kg/日）、ラット（1,500mg/kg/日）及びイヌ（1,000mg/kg 1日2回、投与間隔3時間）に52週間反復経口投与したとき、脳のランタン濃度は低く、血液－脳関門はほとんど通過しないことが示唆された。[18)]

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考／ラットのデータ＞

妊娠ラットに炭酸ランタン2,000mg/kg/日を反復経口投与したとき、胎児のランタン濃度は定量限界未満（＜0.05ng/mL）であった。[18)]

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3)乳汁への移行性

授乳中のヒトにおける乳汁中ランタン濃度を測定した結果、食事により摂取したランタン量の平均値は0.047μg/kg/日であり、そのときの乳汁中ランタン濃度の中央値は0.07μg/Lであった。よって、ヒトでのランタンの乳汁中移行が示唆された。[19)]

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

ラット、マウス、イヌ

雄雌ラットに炭酸ランタン600mg/kgを単回経口投与し、投与後168時間までの臓器・組織内濃度を測定したところ、消化管でのランタン濃度が最も高く、それ以外の脳を含むほとんどの臓器・組織内で低い濃度を示した。[18)]

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

■単回投与時の主要臓器・組織内濃度（ラット）

平均（ng/mLまたはg wet tissue）												
性別	雄						雌					
投与量（mg/kg）[a]	0	600					0	600				
時間	4h	4h	24h	48h	96h	168h	4h	4h	24h	48h	96h	168h
血漿	0.086	0.65	0.22	0.12	＜0.05	0.057	＜0.05	0.51	0.18	0.07	0.14	＜0.05
腹部脂肪	＜0.6	860	1.2	＜0.6	0.68	4.2	1.4	13	1.8	＜0.6	＜0.6	2.5
脳	1.1	1.0	3.6	1.1	0.56	9.1	1.2	3.6	0.90	0.82	0.61	4.9
盲腸	＜9	600000	nd	nd	nd	16	49	520000	nd	nd	nd	10
結腸	33	110000	2300	230	5.2	9.7	61	73000	1600	26	11	37
十二指腸	＜4	7800	1800	550	360	510	14	8100	980	1400	620	450
精巣上体	2.3	12	nd	nd	nd	2.2	－	－	－	－	－	－
食道	51	250000	nd	nd	nd	170	17	16000	nd	nd	nd	24
眼	4.3	14	nd	nd	nd	130	1.5	14	nd	nd	nd	2.7
大腿骨 1	＜4	15	19	19	23	42	＜4	47	16	21	17	23
大腿骨 2	＜4	16	21	26	24	55	＜4	29	17	23	17	19
心臓	0.89	4.7	1.2	1.0	1.6	2.6	0.75	3.1	1.2	1.6	2.0	1.0
回腸	15	10000	nd	nd	nd	29	17	4800	nd	nd	nd	10
空腸	3.8	18000	1300	120	67	67	27	11000	620	160	80	92
腎臓	0.37	150	9.1	9.2	8.0	15	2.0	13	11	3.9	3.8	3.3
肝臓	＜0.4	120	27	37	37	25	0.73	82	39	46	49	53
肺	1.1	150	12	1.6	1.3	2.2	0.24	2300	1.2	1.3	1.1	0.96
乳腺	16	56	nd	nd	nd	39	20	29	nd	nd	nd	86
卵巣	－	－	－	－	－	－	21	88	nd	nd	nd	61
直腸	1100	120000	nd	nd	nd	23	＜9	14000	nd	nd	nd	26
骨格筋	3.2	7.4	nd	nd	nd	2.7	1.7	5.2	nd	nd	nd	11
皮膚	50	300	nd	nd	nd	42	66	81	nd	nd	nd	47
脊髄	＜0.3	380	nd	nd	nd	18	1.4	61	nd	nd	nd	7.9
脾臓	1.7	270	4	3.5	2.4	2.6	1.4	140	4.7	3.8	3.4	3.9
胸骨	3.1	5.0	nd	nd	nd	38	1.1	47	nd	nd	nd	23
胃	＜40	290000	27000	4900	2600	1800	＜40	370000	19000	3600	2400	1800
精巣	＜0.8	2.9	nd	nd	nd	＜0.8	－	－	－	－	－	－
舌	9.8	1900	nd	nd	nd	25	9.6	770	nd	nd	nd	12

a：炭酸ランタンとしての投与量、nd：定量不可能、－：該当せず、n＝5 per time、
大腿骨：2つの骨切片を分離して1、2とし、分析した

透析患者（試験11810）
高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象として本剤*）を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mg**）まで適宜増減して最長3年間投与した国内骨生検試験において、本剤投与開始前及び投与開始3年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン濃度は投与開始前の57.3±33.5ng/gに対して、投与3年後には4,100.6±2,297.2ng/gと、血漿中ランタン濃度の0.60±0.41ng/mL（投与開始前：検出感度以下）よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた[20]。

透析患者［外国人データ］（試験307）
血液透析患者1,359例（本剤682例、標準療法群677例）を対象として本剤*）を1日3,000mg**）まで最長2年間投与した海外長期投与試験において、測定が可能であった28例における骨中ランタン濃度は投与開始前80.9±59.8ng/g、投与開始2年後1,855.3±1,338.3ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度（投与開始前：0.0±0.07ng/mL、投与開始2年後：0.5±0.65ng/mL）よりも高かった[21]。

＊）チュアブル錠
＊＊）本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「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2,250mgとする。」である。

(6) 血漿蛋白結合率
ランタンのヒト血漿蛋白結合率は高く、＞99.7%であった。[18]

６．代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
本剤は無機塩であるため、体内において代謝は受けない。[22]

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率
*in vitro*試験において、炭酸ランタンは2C9/10、2C19、2D6及び3A4/5の各CYP分子種に対して阻害作用を示さなかった。CYP1A2は、ランタン5.2μg/mLでは阻害されなかったが、21μg/mLでは44%阻害された。しかしながら透析患者でのC_{max}は1.1ng/mLと10,000倍以上低く、また血漿蛋白結合率も99.7%と高いことから、炭酸ランタンがCYP阻害作用を示す可能性はないと考えられた。[22]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7．排泄

ヒトにおける主要排泄経路は糞中である。[17)]

＜参考／ラットのデータ＞

体内吸収後のランタンの排泄動態を検討するために塩化ランタン0.3mg/kgを静脈内投与し、投与後120時間までの尿、糞及び胆汁中排泄率を測定したところ、それぞれ投与量の0.6%、1.6%、9.5%が排泄されたことから、ランタンは吸収後主に胆汁を介して糞中排泄されると考えられる。[23)]

＜参考／健康成人のデータ＞

①単回投与（試験12862）

日本人健康成人男子8例に本剤250及び1,000mg単回投与した際の尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった。また、120時間目までの糞中回収率はそれぞれ59.5%、66.9%であった[1)]。

投与量	糞中回収率※（%）
250mg	59.5
1,000mg	66.9

※：算術平均値

②反復投与（試験12863）

日本人健康成人男子9例に本剤1,000mgを1日3回*）10日間反復投与した際の最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59.8%が糞中から回収された[2)]。

＊）本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本剤の成分に対して過敏症の既往がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があると考えられるため、このような患者に対して本剤の投与は行わないこと。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
本剤の投与にあたっては、定期的に血清リン、カルシウム及びPTH濃度を測定しながら慎重に投与すること。血清リン及びカルシウム濃度の管理目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進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あるいは他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

【解説】

本剤はカルシウムを含まない製剤であり、低カルシウム血症ならびに二次性副甲状腺機能亢進症が発現する可能性が考えられるため設定した。本剤の投与にあたっては、定期的に血中リン、カルシウム及びPTH濃度を測定しながら慎重に投与すること。

国内臨床試験では、ウォッシュアウト期間（2週間）にカルシウム製剤の投与を中止してもほとんどの患者では低カルシウム血症は認められず、その後の投薬期間中も本剤群の低カルシウム血症発現率は炭酸カルシウム群と同レベルかそれ以下であった。しかしながら、本剤はカルシウムを補給する側面を持たないため、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あるいは他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

また、二次性副甲状腺機能亢進症については、国内臨床試験において、本剤長期投与例で二次性副甲状腺機能亢進症が1年目で5.5%（8/145例）に発現した。ほとんどの症例では低カルシウム血症は認められなかったが、副甲状腺にあるカルシウムセンサーのカルシウムセットポイント（PTHの最大分泌が半分に制御されるカルシウム濃度）が高濃度側にシフトしている症例ではわずかなカルシウム不足から二次性副甲状腺機能亢進症を惹起もしくは悪化させる可能性があり[24]、カルシウムを含有しない本剤投与による影響も否定できなかった。したがって、二次性副甲状腺機能亢進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あるいは他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

2006年に策定された二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドラインにおいては、血清リン、カルシウム濃度は定期的に1～2回／月及びPTHは1回／3ヵ月の測定が推奨されており、特に管理目標値からの逸脱や治療を変更した場合には各測定値が安定するまで、血清リン、カルシウム濃度は毎週、PTH は毎月測定を行うよう薦められている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

６．特定の背景を有する患者に関する注意

⑴ 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 活動性消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管狭窄のある患者 本剤の主な副作用は消化器症状のため、これらの疾患に影響を及ぼすおそれがある。

【解説】

国内臨床試験では、活動性消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管狭窄のある患者は試験対象から除外したため、これらの疾患を有する患者に対する使用経験はない。

また、本剤の主な副作用には悪心・嘔吐等の消化器症状があり、本剤の投与により消化器症状が悪化するおそれがあり、これらの患者に本剤を投与する際は注意深く観察を行うこと。

なお、国内臨床試験で対象となった305例では、本剤開始前には合併していなかったものの、本剤開始後に消化管潰瘍が4例（胃潰瘍2例、十二指腸潰瘍1例、胃十二指腸潰瘍1例）、腸管閉塞が1例報告されている。消化器症状を合併している患者には、注意して投与すること。

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2 腸管憩室のある患者 腸管穿孔を起こした例が報告されている。

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3 腹膜炎又は腹部外科手術の既往歴のある患者 イレウスを起こした例が報告されている。

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.4 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者 症状が悪化又は再発した例が報告されている。

⑵ 腎機能障害患者

設定されていない

⑶ 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験では除外されている。胆汁排泄が著しく低下しているおそれのある重度の肝機能障害患者では、注意深く観察すること。本剤は主に胆汁中に排泄される。

【解説】

本剤投与時、ごく微量（0.002%未満）のランタンが体内に吸収され、代謝を受けずに胆汁より排泄される。

国内臨床試験では、臨床上問題となる肝機能障害を有する患者及びASTもしくはALTが正常上限の3倍以上の患者は試験対象から除外した。したがって、これらの患者においては、国内での使用経験がないことから、本剤を投与する際は注意深く観察を行うこと。

なお、国内臨床試験では、慢性肝炎もしくは脂肪肝を有するもののAST及びALTが正常上限の3倍未満で、臨床的に症状がない患者36例に本剤が投与された。これら患者の全有害事象発現率は75.0%、副作用発現率は22.2%と、肝疾患非合併例におけるそれぞれの発現率79.2%、27.5%と同等であった。器官分類別、個々の有害事象別、重症度別に検討しても、それらの発現率は肝疾患非合併例と差はなく、重症度の差も認められなかった。また、AST、ALT及びT-

Bilには明らかな変動は認められず、血中ランタン濃度も肝疾患合併患者で特に高値を示す傾向はなかった。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠ラットに高用量のランタンを妊娠6日から分娩後20日まで投与した試験において、児の体重低値及び一部の指標で発達の遅れが認められたとの報告がある[25]。また、妊娠ウサギに高用量のランタンを投与した試験において、母動物の摂餌量及び体重の減少、着床前後の死亡率の増加、並びに胎児の体重低値がみられたとの報告がある[26]。

【解説】

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。しかしながら、臨床試験における妊婦での本剤使用例はなく、妊婦及び授乳婦における本剤の安全性に関する検討は行われていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいてランタンの乳汁への移行が報告されている[19]。

(7) 小児等

9.7 小児等

投与しないことが望ましい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

国内臨床試験では、小児等における本剤の安全性及び有効性は検討していない。そのため、小児等における本剤の適切な用量や、本剤使用における安全性については確認していないことから、このように設定した。

(8) 高齢者

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いる。

【解説】

臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者に本剤を投与する際は、慎重に投与を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7．相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン、ドキシサイクリン等 ニューキノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、シプロフロキサシン塩酸塩水和物等	左記薬剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるので、本剤服用後2時間以上あけて投与すること。	ランタンと難溶性の複合体を形成し、左記薬剤の腸管からの吸収を妨げることが考えられる。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシンナトリウム水和物等	左記薬剤の吸収が低下するおそれがあるので、併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	ランタンと難溶性の複合体を形成し、左記薬剤の腸管からの吸収を妨げることが考えられる。

【解説】

本剤は金属含有製剤であることから、テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン、ドキシサイクリン等）及びニューキノロン系抗菌剤（シプロフロキサシン[27]、レボフロキサシン等）とは難溶性の複合体を形成し、腸管からの吸収を妨げることが考えられるので、これらの薬物については本剤服用とは2時間以上あけて投与することが推奨される。

特に、シプロフロキサシンについては、12名の患者で臨床試験が実施され、本剤と同時に服用することでシプロフロキサシンのAUC及びC_{max}が50%程度低下することが報告されている[27]。

なお、英国・シャイア社により実施された相互作用試験の結果、クエン酸、ワルファリン、ジゴキシン及びメトプロロールとの相互作用は認められなかった。

テトラサイクリン系抗生物質：テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、デメチルクロルテトラサイクリン

ニューキノロン系抗菌剤：レボフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシン、ノルフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシン、プルリフロキサシン

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

８．副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

チュアブル錠：

11.1 重大な副作用
11.1.1 **腸管穿孔、イレウス**（いずれも頻度不明）
これらの病態を疑わせる持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部の診察やCT、腹部X線、超音波等を実施すること。また、これらの中には画像検査等により本剤が噛み砕かれていない状態で腸管内に認められた例も報告されている。［14.1.1参照］

顆粒分包・OD錠：

11.1 重大な副作用
11.1.1 **腸管穿孔、イレウス**（いずれも頻度不明）
これらの病態を疑わせる持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部の診察やCT、腹部X線、超音波等を実施すること。

11.1 重大な副作用
11.1.2 **消化管出血、消化管潰瘍**（いずれも頻度不明）
吐血、下血及び胃、十二指腸、結腸等の潰瘍があらわれることがある。異常が認められた場合には、腹部の診察や内視鏡、腹部X線、CT等を実施すること。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	嘔吐、悪心、便秘	胃不快感、腹痛、下痢、逆流性食道炎、腹部膨満感、食欲不振、消化不良	腹部不快感、放屁増加、胃潰瘍、胃炎	
過敏症			発疹、そう痒	
肝臓			AST上昇、ALT上昇	
血液		貧血	好酸球増多	
内分泌		副甲状腺機能亢進症		
その他		Al-P上昇	胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症	低カルシウム血症、末梢性浮腫

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1）透析中の慢性腎不全患者（チュアブル錠承認時、比較試験）

①血液透析患者

安全性評価対象例数	126例
副作用発現例数（%）	29例（23.0）

副作用等の種類	副作用発現例数（%）
胃腸障害	27（21.4）
悪心	12（9.5）
嘔吐	14（11.1）
胃不快感	4（3.2）
便秘	2（1.6）
腹部膨満	2（1.6）
上腹部痛	3（2.4）
下痢	2（1.6）
腹部不快感	2（1.6）
腹痛	1（0.8）
消化不良	1（0.8）
びらん性胃炎	1（0.8）
口腔内不快感	1（0.8）
感染症及び寄生虫症	1（0.8）
単純ヘルペス	1（0.8）
臨床検査	2（1.6）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.8）
好酸球数増加	1（0.8）
代謝及び栄養障害	2（1.6）
食欲不振	2（1.6）
神経系障害	2（1.6）
浮動性めまい	1（0.8）
傾眠	1（0.8）
皮膚及び皮下組織障害	3（2.4）
薬疹	1（0.8）
湿疹	1（0.8）
そう痒症	1（0.8）

②腹膜透析血液透析患者

安全性評価対象例数	45例
副作用発現例数（%）	7例（15.6）

副作用等の種類	副作用発現例数（%）
消化器系	
腹部膨満	1（2.2）
腹痛	2（4.4）
便秘	1（2.2）
下痢	2（4.4）
悪心	1（2.2）
胃不快感	1（2.2）
嘔吐	2（4.4）
神経系	
痙攣	1（2.2）

2）透析中の慢性腎不全患者（チュアブル錠承認時、長期投与試験）

安全性評価対象例数	145例
副作用発現例数（%）	83例（57.2）

副作用等の種類	副作用発現例数（%）
血液及びリンパ系障害	8 (5.5)
鉄欠乏性貧血	8 (5.5)
貧血	1 (0.7)
心臓障害	2 (1.4)
不安定狭心症	1 (0.7)
頻脈性不整脈	1 (0.7)
内分泌障害	8 (5.5)
続発性副甲状腺機能亢進症	8 (5.5)
眼障害	1 (0.7)
結膜出血	1 (0.7)
胃腸障害	78 (53.8)
嘔吐	45 (31.0)
悪心	43 (29.7)
胃不快感	18 (12.4)
上腹部痛	12 (8.3)
下痢	12 (8.3)
便秘	8 (5.5)
逆流性食道炎	6 (4.1)
腹部膨満	5 (3.4)
消化不良	4 (2.8)
心窩部不快感	3 (2.1)
腹痛	2 (1.4)
結腸ポリープ	2 (1.4)
胃潰瘍	2 (1.4)
胃炎	2 (1.4)
腹部不快感	1 (0.7)
下腹部痛	1 (0.7)
急性腹症	1 (0.7)
十二指腸ポリープ	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)
鼓腸	1 (0.7)
胃ポリープ	1 (0.7)
びらん性胃炎	1 (0.7)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.7)
血便排泄	1 (0.7)
裂孔ヘルニア	1 (0.7)
腸管閉塞	1 (0.7)
耳下腺腫大	1 (0.7)
痔出血	1 (0.7)
びらん性十二指腸炎	1 (0.7)
全身障害及び投与局所様態	3 (2.1)
胸部不快感	1 (0.7)
倦怠感	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (1.4)
胆石症	1 (0.7)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

肝機能異常	1 (0.7)
感染症及び寄生虫症	1 (0.7)
膀胱炎	1 (0.7)
臨床検査	8 (5.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)
血中上皮小体ホルモン増加	1 (0.7)
血中リン減少	1 (0.7)
潜血陽性	1 (0.7)
代謝及び栄養障害	8 (5.5)
食欲減退	4 (2.8)
食欲不振	2 (1.4)
低血糖症	2 (1.4)
高カルシウム血症	1 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害	3 (2.1)
背部痛	2 (1.4)
側腹部痛	1 (0.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープ）	1 (0.7)
唾液腺新生物	1 (0.7)
神経系障害	1 (0.7)
体位性めまい	1 (0.7)
精神障害	1 (0.7)
不眠症	1 (0.7)
腎及び尿路障害	1 (0.7)
血尿	1 (0.7)
腎結石症	1 (0.7)
皮膚及び皮下組織障害	4 (2.8)
蕁麻疹	2 (1.4)
湿疹	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)

3）保存期の慢性腎臓病患者（チュアブル錠効能追加承認時、比較試験）

安全性評価対象例数	87例
副作用発現例数（%）	20例（23.0）

副作用等の種類	副作用発現例数（%）
胃腸障害	19 (21.8)
腹部不快感	1 (1.1)
便秘	9 (10.3)
下痢	2 (2.3)
悪心	9 (10.3)
嘔吐	5 (5.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (2.3)
胸部不快感	1 (1.1)
浮腫	1 (1.1)
臨床検査	1 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)
代謝及び栄養障害	1 (1.1)
食欲減退	1 (1.1)

4）保存期の慢性腎臓病患者（チュアブル錠効能追加承認時、長期投与試験）

安全性評価対象例数	123例
副作用発現例数（%）	29例（23.6）

副作用等の種類	副作用発現例数（%）
心臓障害	1 (0.8)
第一度房室ブロック	1 (0.8)
眼障害	1 (0.8)
視力障害	1 (0.8)
胃腸障害	24 (19.5)
腹部不快感	2 (1.6)
便秘	10 (8.1)
下痢	1 (0.8)
消化不良	3 (2.4)
痔核	1 (0.8)
悪心	7 (5.7)
嘔吐	6 (4.9)
肝胆道系障害	2 (1.6)
胆石症	1 (0.8)
肝機能異常	1 (0.8)
臨床検査	4 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
心電図ST-T部分異常	1 (0.8)
好酸球数増加	1 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
リンパ球数減少	1 (0.8)
腎及び尿路障害	1 (0.8)
慢性腎不全	1 (0.8)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

チュアブル錠：

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は噛み砕かずに服用すると溶けにくく、腸管穿孔、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。また、十分に噛み砕かずに服用し、本剤を誤嚥した症例が報告されているので、口中で十分に噛み砕き、唾液又は少量の水で飲み込むよう指導すること。なお、噛み砕くことが困難な患者（高齢者等）には、本剤を粉砕して投与することが望ましい。［11.1.1参照］

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.2 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ある。

14.2薬剤投与中の注意

本剤服用患者の腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。

【解説】

本剤はバリウム造影剤と同様X線透過性が低く、本剤服用患者の胸腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。

国内薬物動態試験にて健康成人男子に1,000mgを1日3回10日間反復投与した際、腹部レントゲン撮影にて消化管中のランタンと考えられる陰影が、投与開始後9日目では9名全員に、投与終了後2日目では数名に認められている。

また、国内臨床試験においても胸部X線撮影で、胃腸管に陰影が認められた症例もある。

X線撮影時ランタンによる影響を避けたい場合には、本剤の服薬を一時的に中止する等の処置を適宜行うこと。

顆粒分包：

14.1 薬剤投与中の注意

本剤服用患者の腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。

【解説】

「11. 適用上の注意　チュアブル錠　14.2薬剤投与中の注意」の解説を参照すること。

OD錠：

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は舌の上で唾液を浸潤させた後、舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、少量の水で服用することもできる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.2 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ある。

14.2 薬剤投与中の注意

本剤服用患者の腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。

【解説】

「11. 適用上の注意　チュアブル錠　14.2薬剤投与中の注意」の解説を参照すること。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

胃腸管にランタンの沈着又は薬剤残留物が認められることがある。胃・十二指腸の粘膜におけるランタンの沈着は、内視鏡により様々な大きさ及び形の白っぽい病変として確認されている。また、ランタンが沈着した胃・十二指腸の粘膜では、慢性又は活動性炎症、腺萎縮、再生性変化、小窩過形成、腸上皮化生、新生物など様々な病理学的特徴が確認されたとの報告があるが、ランタンの沈着との関連性は明らかではない。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物における薬物動態試験において、本剤の反復経口投与により、他の組織に比べて特に骨、消化管及び肝臓でランタン濃度が高く推移し、消失も遅延していた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[28)]

試験項目		動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系	一般症状及び行動（Irwin 法）、体温、自発運動能	マウス	経口	200～1,000	作用なし
	麻酔に及ぼす作用（ヘキソバルビタール)	マウス	経口	15～2,000	睡眠時間に影響なし
	痙攣誘発作用（メトラゾール、電撃痙攣)	マウス	経口	500～2,000	作用なし
	抗痙攣作用（メトラゾール、電撃痙攣)	マウス	経口	500～2,000	作用なし
循環器及び呼吸器	血圧、左心室圧、大腿血流量、末梢抵抗、呼吸パラメータ（呼吸分時量、呼吸速度及び1回換気量)	麻酔イヌ	十二指腸内	200～2,000	作用なし
	心電図及び心拍数	麻酔イヌ	十二指腸内	200～2,000	作用なし
	心電図	イヌ	静脈内	0.003～1 (塩化ランタン)	作用なし
胃腸系	胃腸管運動能	ラット	経口	20～1,000	作用なし（1,000mg/kg で胃内容物の腸への排出阻害が示唆されたが、炭末の移動に明らかな差はみられなかった)
	胃酸分泌	ラット	経口	60～1,000	作用なし
	胃潰瘍形成	ラット	経口	150～1,000	作用なし
	アスピリン誘発胃障害	ラット	経口	20～1,000	作用なし
尿及び糞排泄	尿中ナトリウム、カリウム、塩素、尿量、糞の重量及び性状	ラット	経口	20～1,000	1,000mg/kg で尿量及び尿中ナトリウムが増加、糞には作用なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

２．毒性試験[29)]

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットの単回経口投与試験、並びにイヌによる用量漸増及び14日間経口投与試験では、最高用量の2,000mg/kgでも死亡は認められなかった。マウス及びラットでは一般状態、体重及び剖検所見でも影響は認められなかった。

塩化ランタンを用いたマウス及びラットの単回静脈内投与試験では、致死量はマウス6.25mg/kg、ラット12.5mg/kgであった。

動物種	投与経路	投与化合物	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	$La_2(CO_3)_3$	2,000 （500、1,000、2,000）*1	＞2,000
ラット	経口	$La_2(CO_3)_3$	2,000	＞2,000
イヌ*2	経口	$La_2(CO_3)_3$	Ⅰ相：500→1,000→1,500→2,000 Ⅱ相：1,000、2,000	＞2,000
マウス	静脈内	$LaCl_3$	0、3（雄のみ）、6.25 （6.25、12.5、25、40）*1	6.25
ラット	静脈内	$LaCl_3$	0、6.25 （6.25、12.5、25、40）*1	12.5

$La_2(CO_3)_3$：炭酸ランタン、$LaCl_3$：塩化ランタン
＊1：投与量の範囲
＊2：経口最大耐用量（投与量の段階的増加）と 14 日間の反復投与

(2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた炭酸ランタンの反復経口投与毒性試験において、いずれの試験においても投薬に起因した死亡は認められなかった。主な毒性所見として、一般状態では2,000mg/kgで淡色～白色便が観察されたが、これは吸収されなかった薬物による影響の可能性が高かった。4週間投与毒性試験において600mg/kg以上でわずかな体重増加抑制がみられたが、13及び26週間投与毒性試験では認められなかった。尿検査では、4及び13週間投与毒性試験において、それぞれ600mg/kg以上及び200mg/kg以上で軽度の尿量増加が認められたが、26週間投与毒性試験では尿量の変化は認められなかった。またすべての試験において、尿pH値の上昇並びに13及び26週間投与毒性試験において尿中リン濃度の低下が観察されたが、これらは本薬の薬理作用に伴う変化であると考えられた。病理組織学的検査ではいずれの試験においても対照群を含むすべての群で腺胃の粘膜下に炎症が認められ、その頻度及び程度は用量依存的に増加した。4及び13週間投与毒性試験においては、600mg/kg以上で腺胃における限局性鉱質沈着、好酸性主細胞、小窩上皮の過形成、粘膜細胞の過形成及び前胃の境界縁における過形成が認められた。限局性鉱質沈着及び小窩上皮の過形成は100mg/kgでも認められたが、軽微で可逆的であることから、この用量での所見の毒性学的意義は低いと判断された。26週間投与後4週間の休薬期間後に、限局性鉱質沈着及び粘膜下の炎症は投与終了時とほぼ同程度に認められたが、その他の所見は部分的又は明らかに回復した。26週間経口投与毒性試験における無毒性量は100mg/kg/日であった。

イヌを用いた本薬の反復経口投与毒性試験においても、死亡は認められなかった。一般状態では、4週間及び13週間投与毒性試験において、2,000mg/kgで軟便又は液状便が観察された。また嘔吐が用量漸増及び14日間投与試験で散発的に認められたが、この試験では摂餌前に投薬しており、摂餌後に投薬した4週間以上の反復経口投与毒性試験では、投薬による嘔吐の発現頻度は増加はないかもしくはごくわずかであった。血液化学的検査では13週間投与毒性試験において2,000mg/kgの雄で、ALT及びALPの上昇がみられたが、これは1例が高い値を示したためで

あった。この動物では、肝臓の炎症所見及び肝細胞壊死が軽微～軽度に観察されたが、同様の所見は、程度は異なるものの対照群でもみられていることから自然発症性の病変の可能性が考えられた。26週間及び52週間投与毒性試験において肝酵素の上昇は認められなかった。
尿検査では、4週間及び13週間投与毒性試験において、それぞれ600mg/kg及び2,000mg/kgでpHの上昇がみられ、52週間投与毒性試験においては、血液化学的検査及び尿検査で血漿リン濃度の低下、尿中リン濃度の低下、尿中カルシウムの増加がみられたが、いずれも本薬の薬理作用と関連する所見と考えられ、それ以外には病理組織学的検査を含め他の検査項目に投薬に起因した影響は認められなかった。イヌ52週間経口投与毒性試験における無毒性量は2,000mg/kg/日であった。
塩化ランタンを用いたラット4週間反復静脈内投与毒性試験において、最高用量の0.3mg/kgまで、投薬に関連した所見は認められなかった。
イヌにおける塩化ランタンを用いた4週間静脈内投与毒性試験において、いずれの群でも死亡はみられなかった。最高用量の1mg/kgで毒性所見が認められ、血液学的検査でフィブリノーゲンの増加、血液化学的検査で、ALP、ALT及びASTの上昇並びにトリグリセリドの増加、また雄で、総蛋白、グロブリン及びβ-グロブリンの増加並びにA/G比の低下が認められた。病理組織学的検査では、1mg/kgで肝臓に慢性肝炎の所見が認められ、雌1例では限局性壊死及び出血を伴っていた。イヌ4週間静脈内投与毒性試験における無毒性量は、0.05mg/kg/日であった。1mg/kgでの肝臓中ランタン濃度は309～535μg/gで、毒性所見が認められなかった0.05mg/kgでは18～24μg/gであった。0.05mg/kgでの血漿中ランタン濃度のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$はそれぞれ、556～579ng/mL及び1,802～2,768ng･h/mLであり、臨床での曝露量のそれぞれ500倍以上及び50倍以上であった。

動物種	投与経路	投与期間	試験化合物	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口	14日	$La_2(CO_3)_3$	0、500、1,000、1,500、2,000	2,000
		4週	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	200
		13週	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	200
		26週 ＋回復期間4週	$La_2(CO_3)_3$	0、100、600、2,000	100
イヌ	経口	14または15日	$La_2(CO_3)_3$	Ⅰ相：500→1,000→1,500→2,000 Ⅱ相：1,000、2,000	2,000
		4週	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	2,000
		13週	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	2,000
		26週	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	2,000
		52週	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	2,000
ラット	静脈内	2～8日	$LaCl_3$	0、0.1、0.3、1、3、5、20	0.3
		4週	$LaCl_3$	0、0.003、0.03、0.3	0.3
イヌ	静脈内	8～15日	$LaCl_3$	0、0.1、1、3	0.1
		4週	$LaCl_3$	0、0.003、0.05、1	0.05

$La_2(CO_3)_3$：炭酸ランタン、$LaCl_3$：塩化ランタン

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス、ラット）

細菌を用いる復帰突然変異試験、細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験、細胞を用いた*in*

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

*vitro*染色体異常試験では、炭酸ランタンに遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。マウスを用いた小核試験においても小核誘発性は認められなかった。塩化ランタンを用いたラット小核試験及びラット肝不定期DNA合成試験においても、小核誘発性及びDNA損傷性は示されなかった。ラット肝不定期DNA合成試験における肝臓中のランタン濃度は33,974ng/gであり、これはラットがん原性試験の終了時の肝臓中濃度の値（1,500mg/kg群の雄で1,255ng/g）の27倍以上であったことから、炭酸ランタンが遺伝毒性誘発性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

試験の種類	動物種、その他	化合物	投与量/濃度*	結果
細菌を用いた復帰突然変異試験	サルモネラ菌 TA 1535、TA 1537、 TA 100、TA 1538、TA 98、 TA 102 大腸菌、WP2*uvr*A、 WP2*uvr*A/pKM101	$La_2(CO_3)_3$	±S9mix： 最高用量 5,000μg/プレート	陰性
遺伝子突然変異試験	チャイニーズ・ハムスター 卵巣由来の細胞	$La_2(CO_3)_3$	＋S9mix： 最高用量 5,000μg/mL －S9mix： 最高用量 2,000μg/mL	陰性
細胞遺伝学 *in vitro*試験	チャイニーズ・ハムスター 卵巣由来の細胞	$La_2(CO_3)_3$	＋S9mix： 最高用量 5,000μg/mL －S9mix： 最高用量 550μg/mL	陰性
小核試験	雄雌CD-1マウス	$La_2(CO_3)_3$	800、1,250、 2,000mg/kg 強制経口投与、 単回投与	陰性
小核試験	雄SDラット	$LaCl_3$	0.025、0.05、 0.1mg/kg 静脈内、単回投与	陰性
不定期DNA合成試験	雄Wistarラット	$LaCl_3$	0.025、0.05、 0.1mg/kg/day 静脈内、 28日間投与	陰性

＊：*in vitro*と経口投与試験：炭酸ランタン、静脈内試験：塩化ランタンを投与

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験（マウス、ラット）

炭酸ランタンをマウスに99週間、ラットに104週間強制経口投与し、がん原性を検討したが、いずれの試験においても悪性腫瘍の発現率の上昇は認められなかった。反復投与毒性試験から一貫して、胃に非腫瘍性病変がみられ、マウスでは最高用量の1,500mg/kg/日で、一部の動物（99匹中の5匹）に良性腫瘍である腺胃腺腫の形成を伴った。これらは炭酸ランタン懸濁液を毎日大量経口投与したことによって引き起こされた胃内環境変化に伴う適応性の変化であるとの見解が示され、ヒトにおけるがん原性のリスクを示唆するものとは判断されなかった。

1,500mg/kg/日投与の雄ラットにおいて、肝臓の組織球性肉腫の発生率がわずかに高かったが、これは使用した系統では自然発症性にみられるものであり、投薬とは関連がないと判断された。

動物種	投与経路	投与期間	試験化合物	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
マウス	経口	14日	$La_2(CO_3)_3$	0、500、1,000、1,500、2,000	2,000
		13週	$La_2(CO_3)_3$	0、500、1,500、2,000	500
		99週	$La_2(CO_3)_3$	0、100、500、1,500	悪性新生物：1,500 良性新生物：500 非腫瘍性変化：100
ラット	経口	104週	$La_2(CO_3)_3$	0、100、500、1,500	腫瘍性変化：1,500 非腫瘍性変化：100

$La_2(CO_3)_3$：炭酸ランタン

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

ラットの受胎能及び胚･胎児発生に関する試験では、最大用量の2,000mg/kgまで生殖能に対する影響はみられず、胎児においても投薬の影響は認められなかった。

ウサギにおける胚･胎児発生に関する試験では、1,500mg/kgで1例が妊娠25日に流産した。この動物では直前に体重及び摂餌量の減少、糞便の異常等が高頻度に観察され、投薬の影響を否定できなかった。また1,500mg/kgで着床前及び着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下が認められた。母動物毒性の影響として、1,500mg/kgで13胸椎及び第13過剰肋骨の発生頻度が増加し、頭頂骨、上顎骨、中手骨、距骨及び後肢指節骨の骨化遅延が認められた[26]。

ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、2,000mg/kgで、出生児の体重低値がみられた。F1の身体的発達、感覚機能、反射･行動については低体重と関連して、眼瞼開裂、包皮分離及び膣開口の遅延がみられた。F1の生殖能には投薬の影響は認められなかった[25]。

動物種	投与経路	投与期間	試験化合物	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
ラット	経口	雄：交配14日～剖検 雌：交配14日～分娩後7日	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、1,000、2,000	F_0 一般及び生殖毒性：2,000 F_1 出生児：1,000
		雄：交配63日～剖検 雌：交配14日～妊娠17日	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	F_0 一般及び生殖毒性：2,000 F_1 出生児：2,000
ウサギ	経口	Ⅰ相：1-3、6-8、11-13、16-18、23-25日 Ⅱ相：1-3、9-15日	$La_2(CO_3)_3$	Ⅰ相：0 or 250→500→1,000→1,500→2,000 Ⅱ相：2,000→1,500	Not established
		妊娠6-18日	$La_2(CO_3)_3$	0、250、500、1,000、1,500	F_0 一般毒性：1,000 F_0 生殖毒性：1,500 F_1 出生児：1,000
		妊娠6-18日	$La_2(CO_3)_3$	0、250、750、1,500	F_0 一般及び生殖毒性：750 F_1 出生児：750
ラット	経口	妊娠6日～分娩後20日	$La_2(CO_3)_3$	0、200、600、2,000	F_0 一般及び生殖毒性：2,000 F_1 出生前及び出生後の発生：600 F_1 生殖毒性：2,000

$La_2(CO_3)_3$：炭酸ランタン

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

1）不純物の毒性試験（ラット）

炭酸ヒドロキシランタンは、原薬である炭酸ランタン水和物及び製剤中に分解物として生じる可能性がある。この不純物は、胃腸管内での溶解によって炭酸ランタン水和物と同様、ランタンイオンに解離するため、同じ毒性プロファイル（一般毒性、遺伝毒性）を有することが予測

される。実際に、炭酸ヒドロキシランタン（結晶型Ⅱ）及び炭酸ランタン（炭酸ランタン水和物）をラットに4週間反復経口投与した毒性試験において、炭酸ヒドロキシランタンは炭酸ランタンと同様の毒性プロファイルを示した。

2）溶血性試験（*in vitro*、ラット、イヌ）

塩化ランタンを用いて、ヒト赤血球に対する溶血作用を*in vitro*で検討した。グリシン緩衝液を溶媒として用いた場合に、塩化ランタン約5mg/mLで11.7%の溶血が認められたが、生理食塩液を溶媒として用いた場合には1.4%であり、グリシン緩衝液の低張性が溶血作用に影響した可能性が考えられた。ラット及びイヌの反復投与試験においても、本薬が溶血作用を有することを示唆する所見は認められていない。

3）腎障害ラットにおける試験（ラット）

慢性腎不全モデルである5/6腎摘出ラット並びに腎機能の正常なラットを用いた12週間経口投与試験において、腎障害ラットでは、炭酸ランタン1,000及び2,000mg/kg投与で骨軟化症（石灰化障害）が少数例にみられた。しかしながら、同様な影響は、体内に吸収されないリン吸着剤であるとされているセベラマー塩酸塩の投与や低リン食を与えた場合でも認められたこと、炭酸ランタンの経口投与と同時にリンの欠乏を避けるためにリン酸塩を補充すると石灰化障害が消失したこと、並びに骨中ランタン濃度と石灰化障害の発現に明らかな相関がみられないことなどから、石灰化障害は過度の薬理作用によるリンの欠乏で引き起こされたものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ホスレノールチュアブル錠 250mg、チュアブル錠 500mg、ホスレノール顆粒分包 250mg、顆粒分包 500mg、ホスレノール OD 錠 250mg、OD 錠 500mg　処方箋医薬品[注)]

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

有効成分：炭酸ランタン水和物　該当しない

2. 有効期間

24ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

チュアブル錠：

20. 取り扱い上の注意 湿気により、製品の品質が影響を受けるので、PTPシートの状態で保存すること。

顆粒分包：

20. 取り扱い上の注意 湿気により、製品の品質が影響を受けるので、アルミニウム袋の状態で保存すること。

OD錠：

20. 取り扱い上の注意 本剤は吸湿性があるので、アルミニウム袋開封後は湿気を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：ホスレノールチュアブル錠・顆粒分包・OD錠 患者指導箋

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：（日局）沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、ビキサロマー、クエン酸第二鉄、スクロオキシ水酸化鉄

7. 国際誕生年月日

2004年3月19日（スウェーデン）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：チュアブル錠　2008年10月16日
顆粒分包250mg　2012年1月25日
顆粒分包500mg　2012年2月1日
OD錠　2017年2月6日

承認番号：チュアブル錠250mg　22000AMX02371
チュアブル錠500mg　22000AMX02372
顆粒分包250mg　22400AMX00068
顆粒分包500mg　22400AMX00128
OD錠250mg　22900AMX00123
OD錠500mg　22900AMX00124

薬価基準収載年月日：チュアブル錠　2008年12月12日
顆粒分包　2012年5月31日
OD錠　2017年6月16日

販売開始年月日：チュアブル錠　2009年3月11日
顆粒分包　2012年5月31日
OD錠　2017年6月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の追加：2013年8月20日
追加された効能又は効果：慢性腎臓病患者における高リン血症の改善に適応拡大

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2017年12月21日
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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2008年10月16日～2016年10月15日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	個別医薬品コード（YJコード）
ホスレノール チュアブル錠250mg	118334401	2190029F1026	620008560	2190029F1026
ホスレノール チュアブル錠500mg	118335101	2190029F2022	620008561	2190029F2022
ホスレノール 顆粒分包250mg	120681401	2190029D1025	622068101	2190029D1025
ホスレノール 顆粒分包500mg	120682101	2190029D2021	622068201	2190029D2021
ホスレノール OD錠250mg	125520101	2190029F3029	622552001	2190029F3029
ホスレノール OD錠500mg	125521801	2190029F4025	622552101	2190029F4025

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	CTD番号
1）	バイエル薬品社内資料（薬物動態試験/単回投与）	—	2.7.6.4*
2）	バイエル薬品社内資料（薬物動態試験/反復投与）	—	2.7.6.5*
3）	Shigematsu T. et al.: Ther Apher Dial., 12（1）, 55（2008）	—	2.7.6.18*
4）	バイエル薬品社内資料（二重盲検比較試験）	—	2.7.6.19*
5）	バイエル薬品社内資料（保存期の慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検試験）	—	2.7.6.1#
6）	バイエル薬品社内資料（長期投与試験）	—	2.7.6.21*
7）	バイエル薬品社内資料（保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験）	—	2.7.6.2#
8）	バイエル薬品社内資料（腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験）	—	2.7.6.20*
9）	山下広志ほか：Ther Res., 38（3）, 267（2017）	—	
10）	Harrison T.S. et al.: Drugs., 64（9）, 985（2004）	15101790	
11）	バイエル薬品社内資料（リン結合作用）	—	2.6.2.2*
12）	バイエル薬品社内資料（効力を裏付ける試験）	—	2.6.2.2*
13）	バイエル薬品社内資料（生物学的同等性試験：顆粒剤）	—	2.7.6.1†
14）	バイエル薬品社内資料（生物学的同等性試験：OD錠）	—	2.7.6.1‡
15）	バイエル薬品社内資料（薬物動態試験/透析患者）	—	2.7.6.16*
16）	バイエル薬品社内資料（薬物動態試験/生物学的利用率）	—	2.7.6.6*
17）	Pennick M. et al.: J Clin Pharmacol., 46（7）, 738（2006）	16809799	
18）	バイエル薬品社内資料（ラット薬物動態試験/単回投与時の臓器・組織内分布）	—	2.6.4.4*
19）	Wappelhorst O. et al.: Nutrition., 18（4）, 316（2002）	11934544	
20）	バイエル薬品社内資料（骨生検試験/透析患者）	—	2.7.6.22*
21）	バイエル薬品社内資料（海外長期投与試験）	—	2.7.6.23*
22）	バイエル薬品社内資料（代謝）	—	2.6.4.5*
23）	バイエル薬品社内資料（排泄）	—	2.4.3.5*
24）	Nakanishi S. et al.: Clin Calcium., 12（12）, 1625（2002）	15775253	
25）	バイエル薬品社内資料（妊娠ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）	—	2.6.6.6*
26）	バイエル薬品社内資料（妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験）	—	2.6.6.6*
27）	How PP. et al.: Clin J Am Soc Nephrol., 2（6）, 1235（2007）	17913970	
28）	バイエル薬品社内資料（安全性薬理試験）	—	2.4.2.3*
29）	バイエル薬品社内資料（毒性試験）	—	2.6.6.2*

＊：ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認
＃：2013年8月20日承認
†：ホスレノール顆粒分包2012年1月25日承認
‡：ホスレノールOD錠2017年2月6日承認

2．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

6. 用法及び用量
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2,250mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤投与開始時又は用量変更時には、1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
7.2 増量を行う場合は増量幅をランタンとして1日あたりの用量で750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
7.3 2週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療法に切り替えること。

Fosrenolの添付文書の概要（2024年8月改訂版）

国名	アメリカ
会社名	Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
販売名	Fosrenol
剤形・規格	チュアブル錠：500mg、750mg、1000mg　顆粒剤：750mg、1000mg
発売年	2005年
効能又は効果	末期腎不全患者における血清リン濃度の低下
用法及び用量	1日量を食事毎に分割して服用する。初回推奨1日用量は1500mgであり、血清リン濃度が管理目標値に達するまで2～3週間毎に用量を調節する。用量変更時は必要に応じて、その後は定期的に血清リン濃度を測定すること。 末期腎不全患者を対象とした臨床試験において、4500mg/日までの用量で検討した結果、血清リン濃度を6.0mg/dL未満に低下させるために必要な1日用量は多くの症例で1500～3000mg/日であった。増量に際しては、通常増量幅を750mg/日として行った。 チュアブル錠：必ず噛み砕いて服用し、そのまま飲み込まないこと。 顆粒剤：服用前に開封し、少量のアップルソースやそれ相応の食物と混ぜて服用すること。一度食物と混ぜたものは保管しないこと。ホスレノール顆粒は水に溶けないため、服用にあたり、液体に溶解させないこと。歯の状態が悪いまたは噛み砕きが困難な場合に使用すること。

XII. 参考資料

Fosrenolの添付文書の概要（2025年2月改訂版）

国名	英国
会社名	Takeda UK Ltd
販売名	Fosrenol
剤形・規格	チュアブル錠：500mg、750mg、1000mg　顆粒剤：750mg、1000mg
発売年	2007年
効能又は効果	血液透析または持続携帯式腹膜透析（CAPD）中の慢性腎不全患者における高リン血症の治療、食事療法を行っても血清リン値が1.78mmol/L未満にコントロールできていない透析導入前の保存期腎不全患者
用法及び用量	チュアブル錠：必ず噛み砕いた上、服用すること。噛み砕かずに粉砕してもよい。噛み砕きが困難な場合は、顆粒剤を使用することもできる。 顆粒剤：服用前に開封し、少量の食物（アップルソースやそれ相応のもの）に混ぜて服用すること（15分以内）。一度食物と混ぜたものは保管しないこと。ホスレノールは水に溶けないため、服用にあたり、液体に溶解させないこと。 成人及び高齢者（65歳以上）： 1日量を食事毎に分割して服用する。リン酸及び水分摂取制限のため、推奨される食事療法を遵守すること。本剤はチュアブル錠であること、顆粒剤でありやわらかい食物に混ぜて服用することにより、水で服用する必要はない。 血清リン濃度が目標値に到達するまでは2～3週間毎に血清リン濃度を測定して本剤の用量を調節し、その後は定期的に血清リン濃度を確認する。用量漸増の際は、少量からの漸増が可能などのメリットがあるチュアブル錠を用いることもできる。 本剤は、750mg/日の開始用量から血清リン濃度のコントロールが得られることが示されている。限定された患者による臨床試験において、最高用量は3750mg/日である。本剤が有効であった患者では、通常1500～3000mg/日の用量で血清リン濃度管理目標値に到達した。 小児及び青年： 18歳以下の患者に対して本剤の有効性及び安全性は確立されていない。 肝機能障害患者： 本剤の薬物動態に関して肝機能障害の影響については検討されていない。本剤の作用機序や、肝臓において代謝を受けないことから、肝機能障害患者で本剤の用量調節の必要はないと考えられるが、投与に際しては患者の状態を注意深く観察する必要がある。

上記を含み、2026年3月時点では、末期腎不全患者における高リン血症の治療薬として、世界42ヵ国で承認されている。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠ラットに高用量のランタンを妊娠6日から分娩後20日まで投与した試験において、児の体重低値及び一部の指標で発達の遅れが認められたとの報告がある[25]。また、妊娠ウサギに高用量のランタンを投与した試験において、母動物の摂餌量及び体重の減少、着床前後の死亡率の増加、並びに胎児の体重低値がみられたとの報告がある[26]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいてランタンの乳汁への移行が報告されている[19]。

	分類
オーストラリアの分類 （An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）	B3

2026年9月現在

［参考：分類の概要］

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3： Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age,without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XII. 参考資料

小児等への投与に関する情報
日本の電子添文の「9.7 小児等」の項及び米国の添付文書及び英国のSmPCにおける記載は以下の通りである。

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等 投与しないことが望ましい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2024年8月改訂版）	Pediatric Use: The safety and efficacy of FOSRENOL in pediatric patients have not been established. While growth abnormalities were not identified in long-term animal studies, lanthanum was deposited into developing bone, including growth plate. The consequences of such deposition in developing bone in pediatric patients are unknown; therefore, the use of FOSRENOL in this population is not recommended.
英国のSmPC （2025年2月改訂版）	Paediatric population: The safety and efficacy of Fosrenol in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. 5.1/Paediatric population An open-label study was conducted to investigate the efficacy and safety of Fosrenol in hyperphosphataemic paediatric patients with chronic kidney disease on dialysis. This study did not reach the originally planned sample size required for statistical non-inferiority comparison to calcium carbonate, thus only descriptive analysis was performed on the final data. Among the 52 patients in the FAS population, who were exposed to lanthanum carbonate in Parts 2b and 3 combined. 51 enrolled and 10 discontinued in Part 2b; 42 patients enrolled and 7 discontinued in Part 3; the total exposure was 26.8 patient-years; and the observation time was 36.8 patient-years. After 8 weeks of treatment with Fosrenol, 35% of the subjects included in the primary analysis population met the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) specified serum phosphorus target levels(ie.< 1.94 mmol/L for age < 12 years; < 1.78 mmol/L for age between 12 and 18 years). No new significant safety issues with lanthanum carbonate were identified in this study in paediatric subjects with chronic kidney disease who were on dialysis, administered mean daily dose of 1,705 mg (median 1,500 mg). 5.2/Distribution The mean lanthanum C_{max} and AUC_{last} in children (< 12 years) receiving a single 500 mg dose of lanthanum carbonate were approximately one third of the value of those in adolescents (≥ 12 years) receiving 1000 mg lanthanum carbonate (mean C_{max} 0.214 ng/mL vs. 0.646 ng/mL, and mean AUC_{last} 2.57 ng·h/mL vs. 8.31 ng·h/mL, respectively).

XIII. 備　考

その他の関連資料

特になし

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
＜受付時間＞
9:00～12:30 / 13:30～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-FOS-JP-0396-16-09

（202609）