日本標準商品分類番号 87219

（2020年1月改訂）

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

**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

バイエル薬品株式会社

# CONTENTS


■開発の経緯 …… 2
■製品特性 …… 3
■製品情報（ドラッグインフォメーション）
禁忌 …… 4
組成・性状 …… 4
効能又は効果，効能又は効果に関連する注意 …… 5
用法及び用量，用法及び用量に関連する注意 …… 5
重要な基本的注意 …… 5
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 5
相互作用 …… 6
副作用 …… 7
適用上の注意 …… 8
その他の注意 …… 8
■臨床試験成績
透析中の慢性腎不全患者
1. 国内第Ⅱ相臨床試験
ープラセボ対照用量反応試験ー
（1）血清リン濃度の推移 …… 9
（2）血清カルシウム濃度の推移 …… 10
（3）血清intact PTH濃度の推移 …… 11
（4）血清リン濃度の目標値への累積達成率 …… 12
（5）安全性 …… 13
2. 国内第Ⅲ相臨床試験
ー炭酸カルシウム対照比較試験（非劣性）ー
（1）血清リン濃度の推移 …… 15
（2）血清カルシウム濃度の推移 …… 16
（3）高カルシウム血症発現率の推移 …… 16
（4）安全性 …… 16
3. 国内第Ⅲ相臨床試験
ー腹膜透析患者対象試験ー
（1）血清リン濃度の推移 …… 17
（2）安全性 …… 18
4. 国内第Ⅲ相長期投与試験
（1）血清リン濃度の推移 …… 19
（2）血清カルシウム濃度の推移 …… 20
（3）安全性 …… 20
保存期の慢性腎臓病患者
1. 国内第Ⅲ相臨床試験
ープラセボ対照比較試験ー
（1）血清リン濃度の推移 …… 21
（2）尿中リン排泄量の推移 …… 22
（3）安全性 …… 23
2. 国内第Ⅲ相長期投与試験 …… 24
（1）移行例と新規登録例の来院に対応するWeek及び実薬投与期間 …… 24
（2）血清リン濃度の推移 …… 25
（3）安全性 …… 25
■副作用
1. 透析中の慢性腎不全患者 …… 26
2. 保存期の慢性腎臓病患者 …… 29
■薬物動態
1. 血漿中濃度
（1）単回投与 …… 31
（2）反復投与 …… 32
（3）透析患者における薬物動態［外国人データ］ …… 33
（4）長期投与試験における血漿中ランタン濃度 …… 33
2. 吸収（バイオアベイラビリティ）［外国人データ］ …… 33
3. 分布
（1）分布 …… 34
（2）血漿蛋白結合率（*in vitro*） …… 34
4. 代謝（*in vitro*） …… 34
5. 排泄 …… 35
■薬効薬理
1. 作用機序 …… 36
2. 薬効薬理
（1）リン結合作用（*in vitro*） …… 36
（2）CRF（慢性腎不全）ラットにおけるリン吸収抑制作用 …… 37
（3）生物学的同等性試験 …… 38
■安全性薬理試験及び毒性試験
1. 安全性薬理試験 …… 40
2. 毒性試験
（1）単回投与毒性試験（マウス，ラット，イヌ） …… 41
（2）反復投与毒性試験（ラット，イヌ） …… 41
（3）生殖発生毒性試験（ラット，ウサギ） …… 42
（4）遺伝毒性試験（*in vitro*，マウス，ラット） …… 42
（5）がん原性試験（マウス，ラット） …… 42
■有効成分に関する理化学的知見 …… 43
■製剤学的事項
製剤の安定性 …… 43
■取扱い上の注意 …… 44
■包装 …… 44
■関連情報 …… 45
■主要文献 …… 46
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む） …… 47

# 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ませんが，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りません．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ます．

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す．透析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48ヵ国で承認されており，また保存期の慢性腎臓病患者における高リン血症治療薬としては40ヵ国で承認されています（2017年6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します．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ます．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，高リン血症を改善します．

本邦では，1998年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ました．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月に承認されました．

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ました．

一方，透析患者には噛み砕くことが困難な患者（特に高齢者等）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月に承認されました．

# 製品特性

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．（→p.4, 5）

2. 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．（→p.4）

3. 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．（→p.4, 33）

4. 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．（→p.15, 17, 19, 21, 24）

5. 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（添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照）．

# 製品情報（ドラッグインフォメーション）

2020年1月改訂
（チュアブル錠 第1版／顆粒分包 第1版／ OD錠 第1版）

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご留意ください.

## 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

## 3. 組成・性状

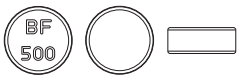
### 3.1 組成

| 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<br>（炭酸ランタン水和物として477mg） | 1錠中ランタン500mg含有<br>（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<br>（炭酸ランタン水和物として477mg） | 1包中ランタン500mg含有<br>（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<br>（炭酸ランタン水和物として477mg） | 1 錠中ランタン500mg含有<br>（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，<br>軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム | |

### 3.2 製剤の性状

| 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 |
| 識別コード | BF 250 | BF 500 |

| 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 |
| 識別コード | FOD 250 | FOD 500 |

## 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．

## 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．

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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．

#### 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．

#### 9.1.3 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．

#### 9.1.4 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．

### 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．

### 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[1)]．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[2)]．

### 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[3)]．

### 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．

### 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．

## 10. 相互作用

### 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<br>テトラサイクリン，ドキシサイクリン等<br>ニューキノロン系抗菌剤<br>レボフロキサシン水和物，<br>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<br>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． |

## 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．

### 11.1 重大な副作用

<チュアブル錠>

**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］

**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．

<顆粒分包><OD錠>

**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．

**11.1.2 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．

### 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 | | AI-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 |

## 14. 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］

**14.1.2** 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．

<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．

<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．

**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．

## 15. その他の注意

### 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．

# 臨床試験成績※

※本試験はチュアブル錠を使用した.

## 透析中の慢性腎不全患者

### 1. 国内第Ⅱ相臨床試験ープラセボ対照用量反応試験[4,5]ー

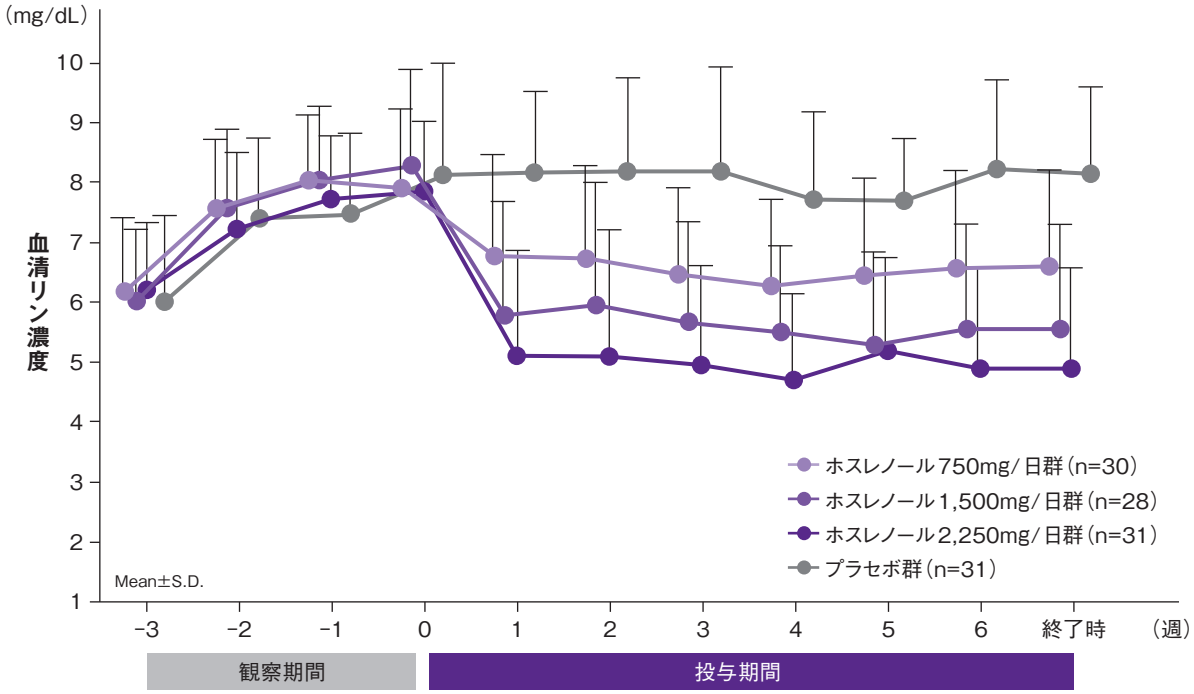
本試験は，用量反応探索試験のため承認外の成績が含まれます.

目　　的：高リン血症を呈する血液透析患者に対するホスレノールの血清リン濃度低下効果及び安全性を検討する.
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
（年齢20～75歳，観察期の血清リン濃度：5.6mg/dL以上10.0mg/dL未満の患者）
方　　法：3週間の観察期（Wash Out期）終了後，ホスレノール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，血清リン濃度に及ぼす影響と安全性を二重盲検法により検討した.
評価項目：有効性主要評価項目ー血清リン濃度の変化量
有効性副次評価項目ー血清カルシウム濃度の変化，血清intact PTH濃度の変化，血清リン濃度の目標値への到達の有無等
安全性評価項目ー有害事象等
解析計画：有効性主要評価項目ー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ー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.
血清リン濃度の目標値への到達の有無に対して，血清リン濃度が目標値（3.5mg/dL以上5.5mg/dL以下）に到達した被験者が占める割合の経時的な推移をKaplan-Meier法を用いて推定した.
安全性評価項目ー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.

4）Shigematsu T. et al.: Ther Apher Dial. 12（1），55（2008），COI：本研究はバイエル等の資金により行われた．また，著者にバイエルより講演料を受領している者が含まれる.
5）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（用量反応試験）

#### （1）有効性主要評価項目：血清リン濃度の推移[5]

投与開始時における各投与群の血清リン濃度は7.6～8.3mg/dLであったが，投与開始後ホスレノール群はいずれも速やかに低下し，以後投与終了時までその効果は維持された．投与終了時のホスレノール群とプラセボ群の血清リン濃度の差は750mg/日群−1.48mg/dL，1,500mg/日群−2.68mg/dL，2,250mg/日群−3.16mg/dLであり，ホスレノール群はすべての群でプラセボ群より有意な低下〔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.




※ 3,000mg／日群は承認外の用法及び用量のため，削除しています.

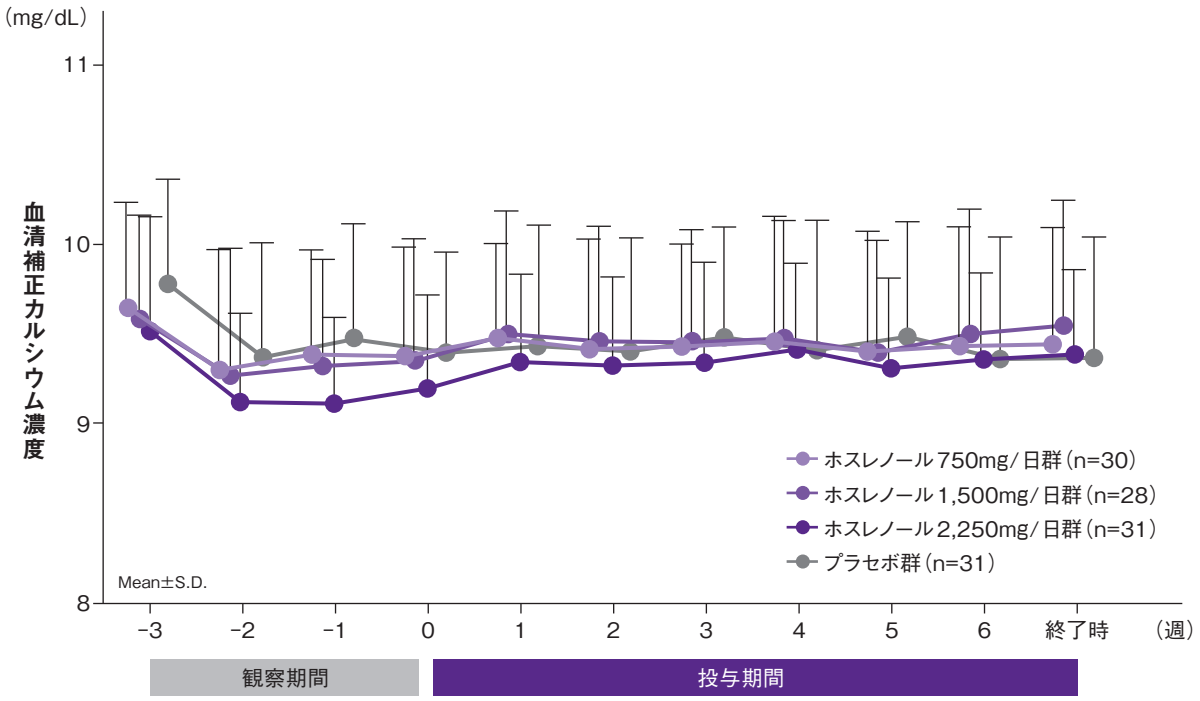
■血清リン濃度（mg/dL）の変化

| | ホスレノール750mg/日群（n=30） | ホスレノール1,500mg/日群（n=28） | ホスレノール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±S.E.） | −1.35±0.27 | −2.55±0.28 | −3.03±0.26 | 0.13±0.26 |
| プラセボとの差（95%信頼区間） | −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 | — |

*：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 ホスレノール群（PP有効性解析対象例）

## （2）有効性副次評価項目：血清カルシウム濃度の推移[4)]

投与開始時における各投与群の血清補正カルシウム濃度は9.2〜9.4mg/dLであり，投与開始後，全群とも9.5mg/dL付近を推移し，投与終了時における値は9.3〜9.6mg/dLであった．




※ 3,000mg／日群は承認外の用法及び用量のため，削除しています．

**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（抜粋）**

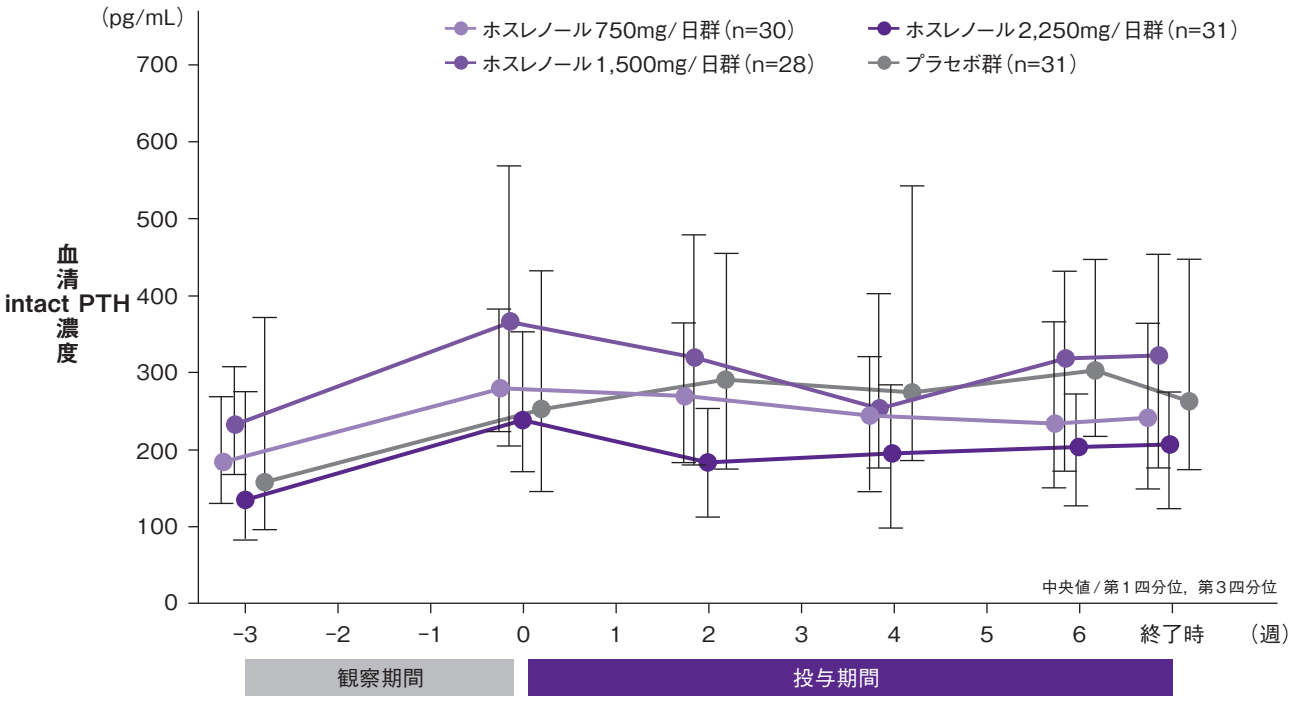
7.3 2週間で効果が認められない場合には，他の適切な治療法に切り替えること．

**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．

### (3)有効性副次評価項目：血清intact PTH濃度の推移[5)]

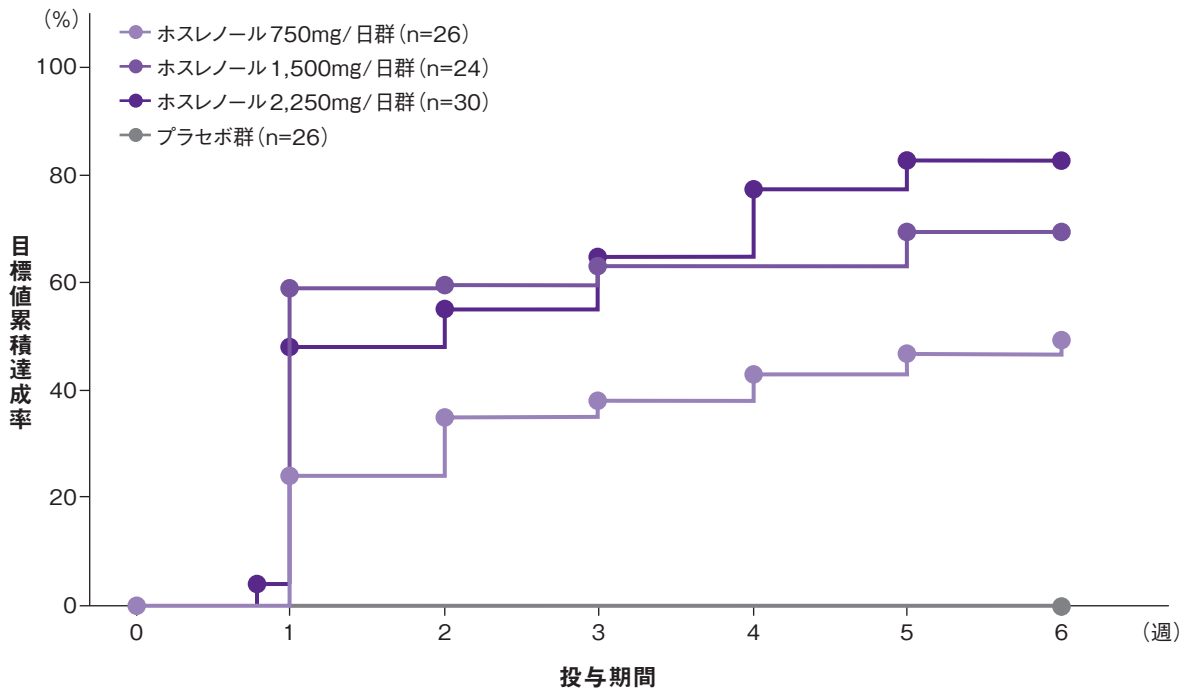
投与開始時の血清intact PTH濃度はプラセボ群249.0pg/mL，ホスレノール750mg群274.0pg/mL，1,500mg群353.0pg/mL，2,250mg群237.0pg/mL，3,000mg群236.0pg/mLであった．投与終了時の血清intact PTH濃度は，プラセボ群258.0pg/mL，ホスレノール750mg群235.0pg/mL，1,500mg群315.0pg/mL，2,250mg群199.0pg/mLであった．




※ 3,000mg／日群は承認外の用法及び用量のため，削除しています．

### (4)有効性副次評価項目：血清リン濃度の目標値への累積達成率[5)]

投与6週後の血清リン濃度の目標値(3.5～5.5mg/dL)への累積達成率は，プラセボ群0%，ホスレノール750mg/日群50%，1,500mg/日群68%，2,250mg/日群82%であった.




※ 3,000mg／日群は承認外の用法及び用量のため，削除しています.

**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(抜粋)**

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.

**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.

### (5)安全性[5)]

副作用はホスレノール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，ホスレノール群の主な副作用は悪心と嘔吐であった[悪心：ホスレノール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：ホスレノール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．

| 投与群 / 副作用等の種類 | ホスレノール群 | | | | プラセボ群 (n=33) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 750mg/日群 (n=31) | 1,500mg/日群 (n=28) | 2,250mg/日群 (n=33) | 3,000mg/日群 (n=31) | |
| 副作用発現例数(%) | 3 (9.7%) | 8 (28.6%) | 15 (45.5%) | 18 (58.1%) | 9 (27.3%) |
| 血液及びリンパ系 | 1 (3.2%) | | | | 2 (6.1%) |
| 腎性貧血 | 1 (3.2%) | | | | 1 (3.0%) |
| 貧血 | | | | | 1 (3.0%) |
| 心血管系 | | | | | 1 (3.0%) |
| 動悸 | | | | | 1 (3.0%) |
| 消化器系 | 2 (6.5%) | 7 (25.0%) | 14 (42.4%) | 16 (51.6%) | 4 (12.1%) |
| 嘔吐 | 1 (3.2%) | 2 (7.1%) | 6 (18.2%) | 12 (38.7%) | |
| 悪心 | 1 (3.2%) | 2 (7.1%) | 7 (21.2%) | 8 (25.8%) | |
| 便秘 | | 2 (7.1%) | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) |
| 上腹部痛 | 1 (3.2%) | | 2 (6.1%) | | 1 (3.0%) |
| 下痢 | | 2 (7.1%) | | | 1 (3.0%) |
| 腹痛 | | | 2 (6.1%) | | |
| 消化不良 | | | | 2 (6.5%) | |
| 鼓腸 | 1 (3.2%) | | 1 (3.0%) | | |
| 胃不快感 | | | 1 (3.0%) | 1 (3.2%) | |
| 腹部膨満 | | | 1 (3.0%) | | |
| 結腸ポリープ | | 1 (3.6%) | | | |
| 変色便 | | | | | 1 (3.0%) |
| 心窩部不快感 | | 1 (3.6%) | | | |
| 痔出血 | | | 1 (3.0%) | | |
| 一般的全身障害 | | | 2 (6.1%) | | 2 (6.1%) |
| 胸痛 | | | 2 (6.1%) | | |
| 発熱 | | | | | 1 (3.0%) |
| 口渇 | | | | | 1 (3.0%) |
| 臨床検査 | | | | 1 (3.2%) | |
| 血中リン低下 | | | | 1 (3.2%) | |
| 代謝・栄養系 | | 2 (7.1%) | | 1 (3.2%) | 1 (3.0%) |
| 食欲不振 | | 1 (3.6%) | | 1 (3.2%) | |
| 低血糖 | | 1 (3.6%) | | | 1 (3.0%) |
| 筋・骨格系 | | | 1 (3.0%) | | |
| 背部痛 | | | 1 (3.0%) | | |
| 神経系 | | | 1 (3.0%) | | |
| 神経痛 | | | 1 (3.0%) | | |
| 皮膚及び皮下付属器系 | 1 (3.2%) | | | | 2 (6.1%) |
| そう痒 | 1 (3.2%) | | | | 2 (6.1%) |

重篤な有害事象は，ホスレノール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，ホスレノール1,500mg/日群で大腸ポリープ１例，2,250mg/日群で入院を要する腹痛１例であった．
死亡例はホスレノール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，ホスレノール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）はホスレノール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．

**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（抜粋）**

**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．

**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．

## 2. 国内第Ⅲ相臨床試験ー炭酸カルシウム対照比較試験（非劣性）[6,7]ー

目　　的：高リン血症を呈する血液透析患者に対するホスレノール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．

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
（年齢20歳以上，観察期の血清リン濃度：5.6mg/dL以上11.0mg/dL未満の患者）

方　　法：2週間の観察期（Wash Out期）終了後，ホスレノール又は炭酸カルシウムを1日3回，食直後に8週間投与した．ホスレノールの投与量は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，血清リン濃度低下効果及び安全性を無作為化二重盲検法により検討した．

*炭酸カルシウムの用法・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．

評価項目：有効性主要評価項目ー血清リン濃度の変化量，高カルシウム血症発現の有無
有効性副次評価項目ー治療期終了時の血清カルシウム濃度等
安全性評価項目ー有害事象等

解析計画：有効性主要評価項目ー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ホスレノールの非劣性が示される．高カルシウム血症の発現割合を$x^2$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ホスレノール群において低い場合にホスレノールの優越性が示される．
有効性副次評価項目ー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．
安全性評価項目ー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．

6）Shigematsu T. et al.: Clin Nephrol. 70（5），404（2008），COI：本研究はバイエル等の資金により行われた．また，著者にバイエルより講演料を受領している者が含まれる．
7）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（炭酸カルシウム対照比較試験）

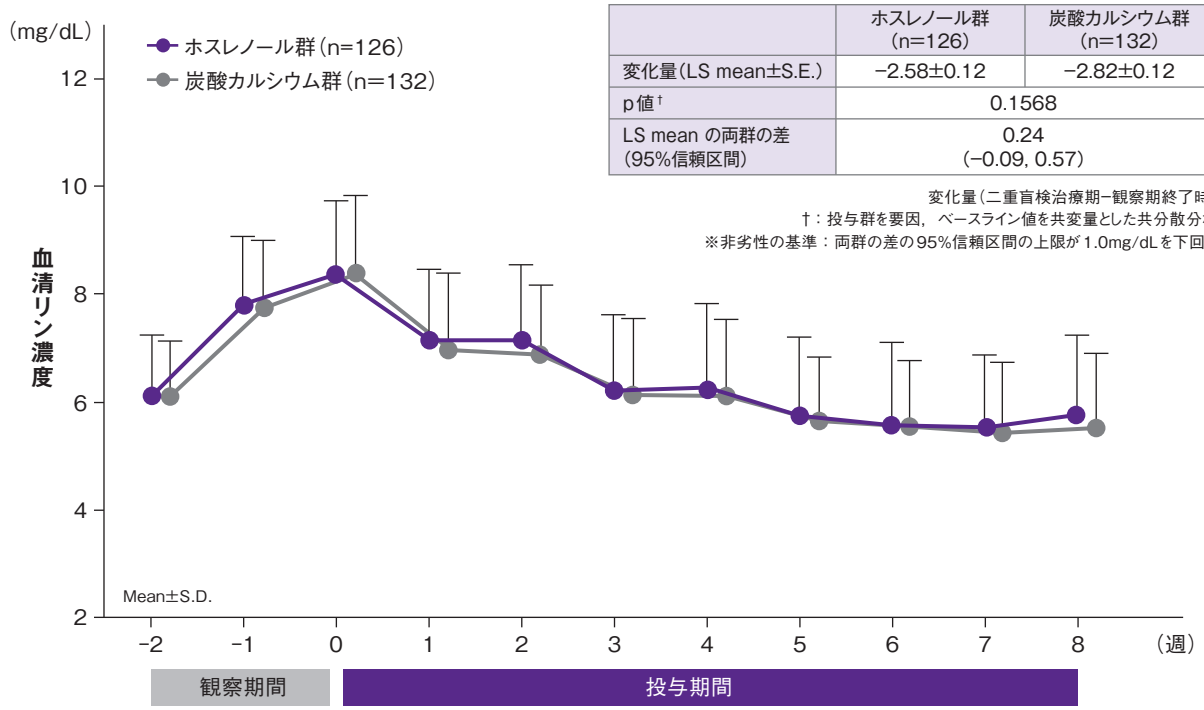
### （1）有効性主要評価項目：血清リン濃度の推移[6]

投与開始時におけるホスレノール群及び炭酸カルシウム群の血清リン濃度はそれぞれ8.35mg/dL，8.38mg/dLであったが，投与終了時には5.78mg/dL，5.54mg/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．ホスレノール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（mg/dL）の変化量の比較

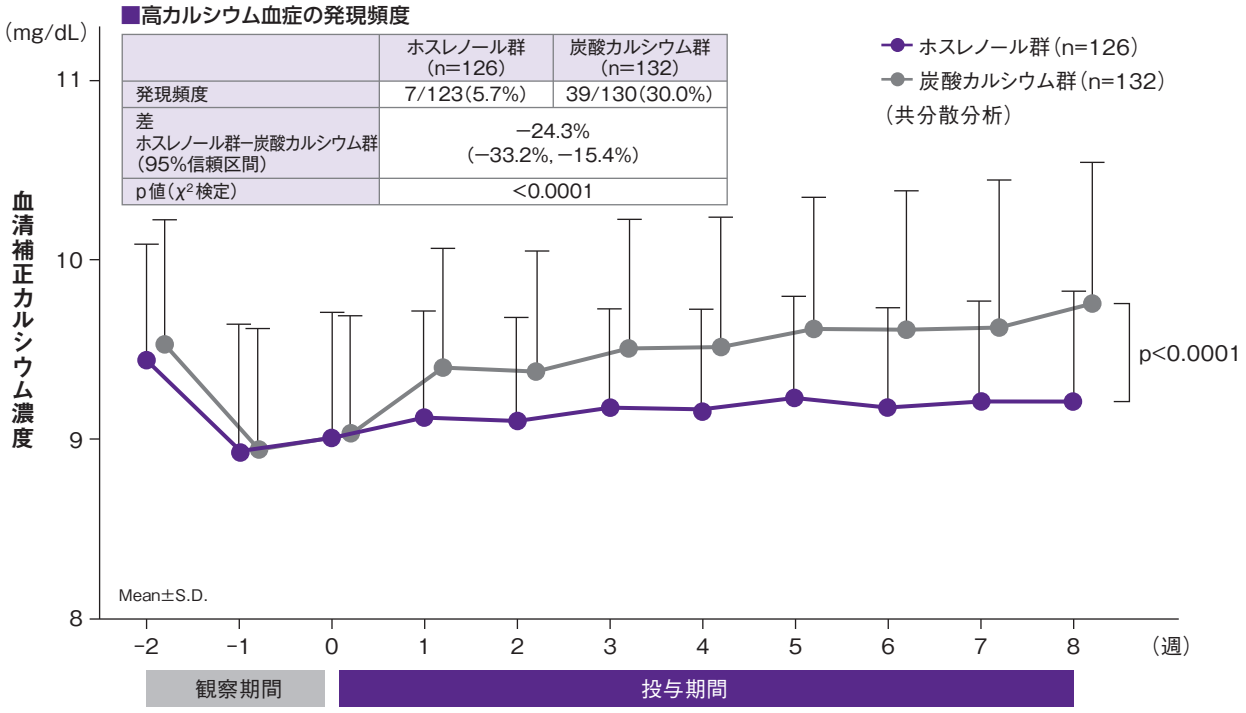
| | ホスレノール群（n=126） | 炭酸カルシウム群（n=132） |
|---|---|---|
| 変化量（LS mean±S.E.） | −2.58±0.12 | −2.82±0.12 |
| p値† | 0.1568 | |
| LS mean の両群の差（95%信頼区間） | 0.24（−0.09, 0.57） | |

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



### (2)有効性副次評価項目：血清カルシウム濃度の推移[6, 7)]

投与開始時における血清補正カルシウム濃度はホスレノール群9.02mg/dL，炭酸カルシウム群9.05mg/dLであり，ホスレノール群は投与2週以降9.2mg/dL程度で推移した．投与終了時におけるホスレノール群及び炭酸カルシウム群のそれぞれの値は9.22mg/dL，9.77mg/dLであり，ホスレノール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．




### (3)有効性主要評価項目：高カルシウム血症発現率の推移[6, 7)]

ホスレノール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ホスレノール群5.7%，炭酸カルシウム群30.0%と両群間に有意差（p<0.0001：$x^2$検定）が認められた．

### (4)安全性[7)]

副作用はホスレノール群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，主な副作用はホスレノール群では嘔吐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，ホスレノール群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，ホスレノール群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，ホスレノール群4例（3.2%），炭酸カルシウム群2例（1.5%）に認められ，ホスレノール群では，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．

**7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）**

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．

**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．

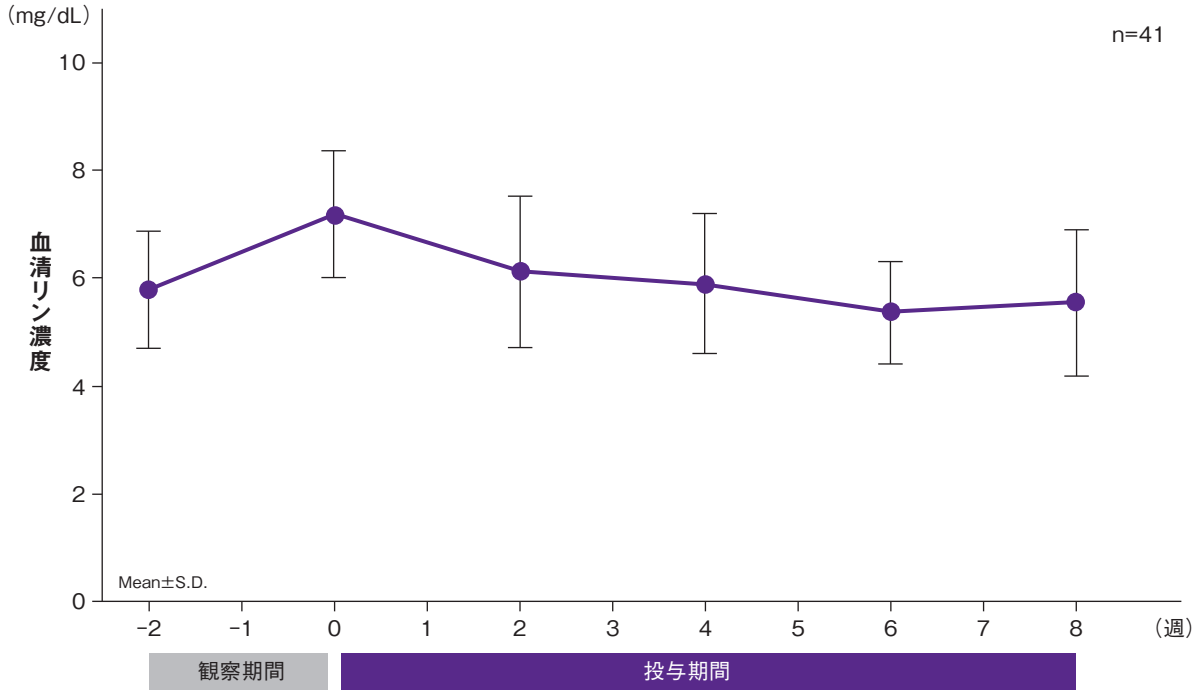
## 3. 国内第Ⅲ相臨床試験ー腹膜透析患者対象試験[8, 9)]ー

目　　的：高リン血症を呈する腹膜透析患者に対するホスレノールの血清リン濃度低下効果及び安全性を検討する.
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
（年齢20歳以上，観察期の血清リン濃度：5.1mg/dL以上11.0mg/dL未満の患者）
方　　法：ホスレノールを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），血清リン濃度低下効果及び安全性を非盲検法により検討した.
評 価 項 目：有効性ー血清リン濃度の変化
安全性ー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：有効性ー血清リン濃度の変化（治療期終了時ー観察期終了時）の95%信頼区間を算出した.
安全性ー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.

8）Kawanishi H. et al.: Perit Dial Int. 28（6），673（2008），COI：本研究はバイエル等の資金により行われた．また，著者にバイエルより講演料を受領している者が含まれる.
9）承認時評価資料：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）

### （1）有効性主要評価項目：血清リン濃度の推移

腹膜透析患者の投与開始時における血清リン濃度は7.16mg/dLであったが，ホスレノール投与2週後では6.14mg/dL，投与終了時では5.54mg/dLに低下した.



### (2)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.

**7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)**

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.

**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.

## 4. 国内第Ⅲ相長期投与試験[10, 11]

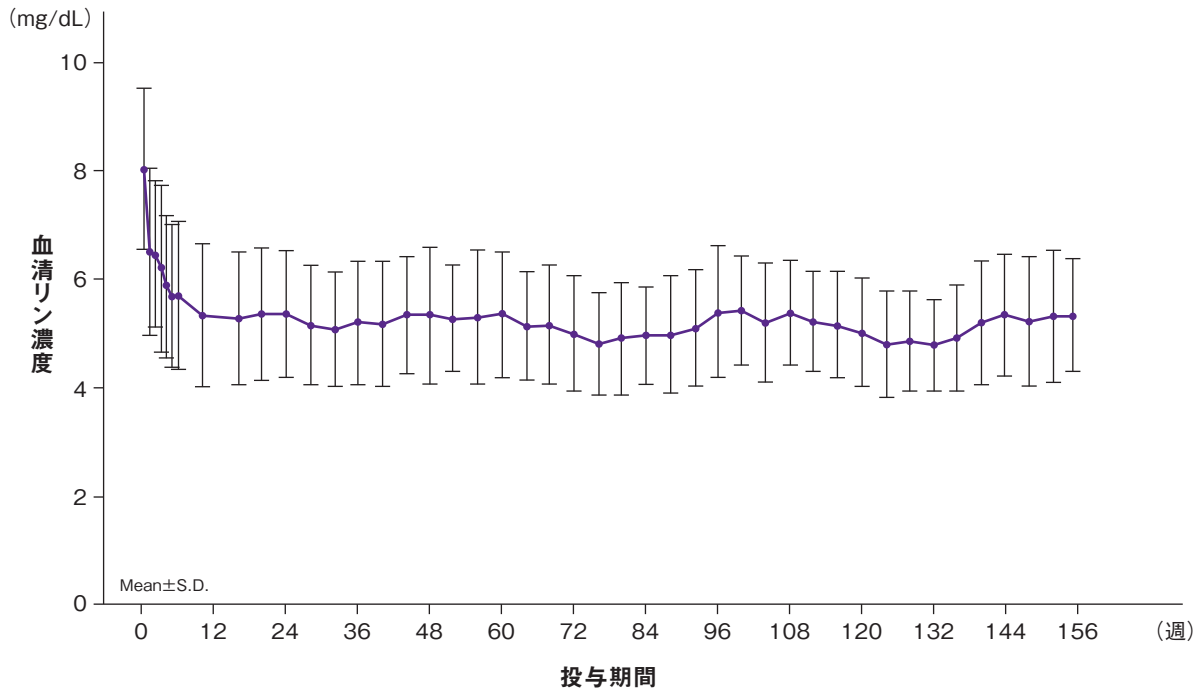
本試験は承認外の成績が含まれますが，国内承認審査時に評価された試験成績であるため掲載しています．

目　　的：高リン血症を呈する血液透析患者に対するホスレノール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．
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
方　　法：ホスレノールを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），血清リン濃度低下効果及び安全性を非盲検法により検討した．
評価項目：有効性ー血清リン濃度の推移，血清カルシウム濃度の推移等
安全性ー有害事象の発現頻度等
解析計画：有効性ー血清リン濃度，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．
安全性ー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．

10）Shigematsu T. et al.: Clin Exp Nephrol. 14（6），589（2010），COI：本研究はバイエル等の資金により行われた．また，著者にバイエルより講演料を受領している者が含まれる．
11）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（長期投与試験）

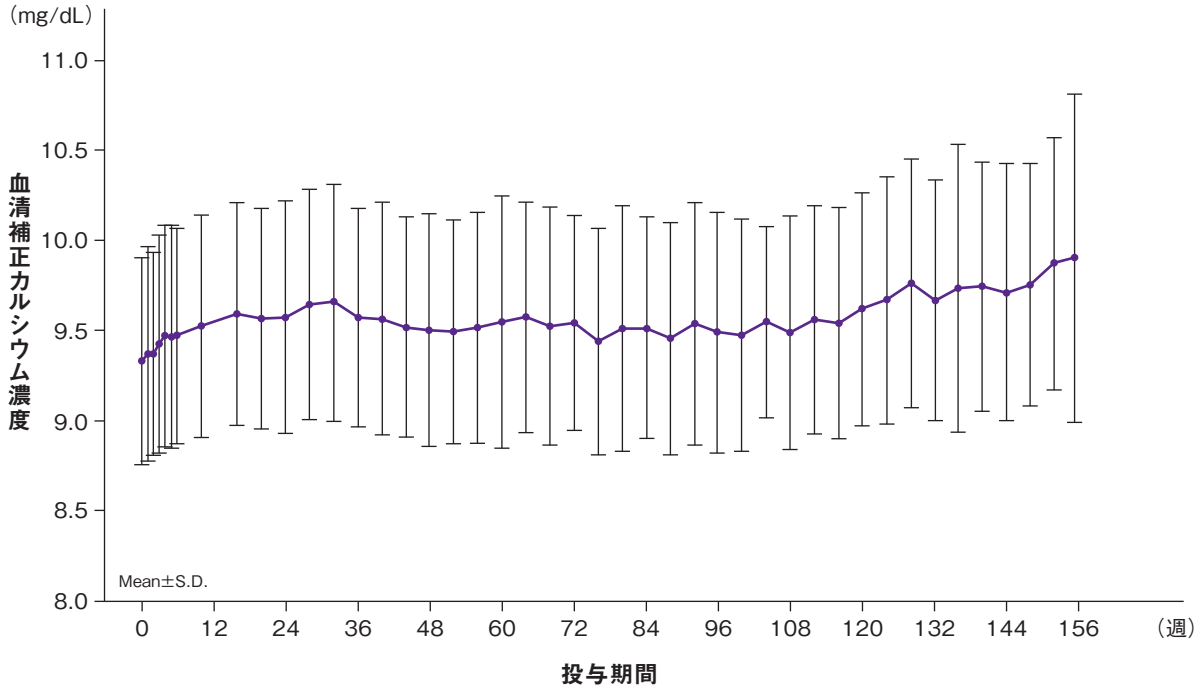
### （1）血清リン濃度の推移

投与開始時における血清リン濃度は8.03mg/dLであったが，投与10週後5.33mg/dLに低下し，血清リン濃度の低下量は投与16週後以降，終了時まで2～3mg/dLで推移した．



### (2)血清カルシウム濃度の推移

ホスレノール投与開始時の血清補正カルシウム濃度は9.33mg/dLであったが，投与終了時は9.56mg/dLであった．




### (3)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．

**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(抜粋)**

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．

**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．

# 保存期の慢性腎臓病患者

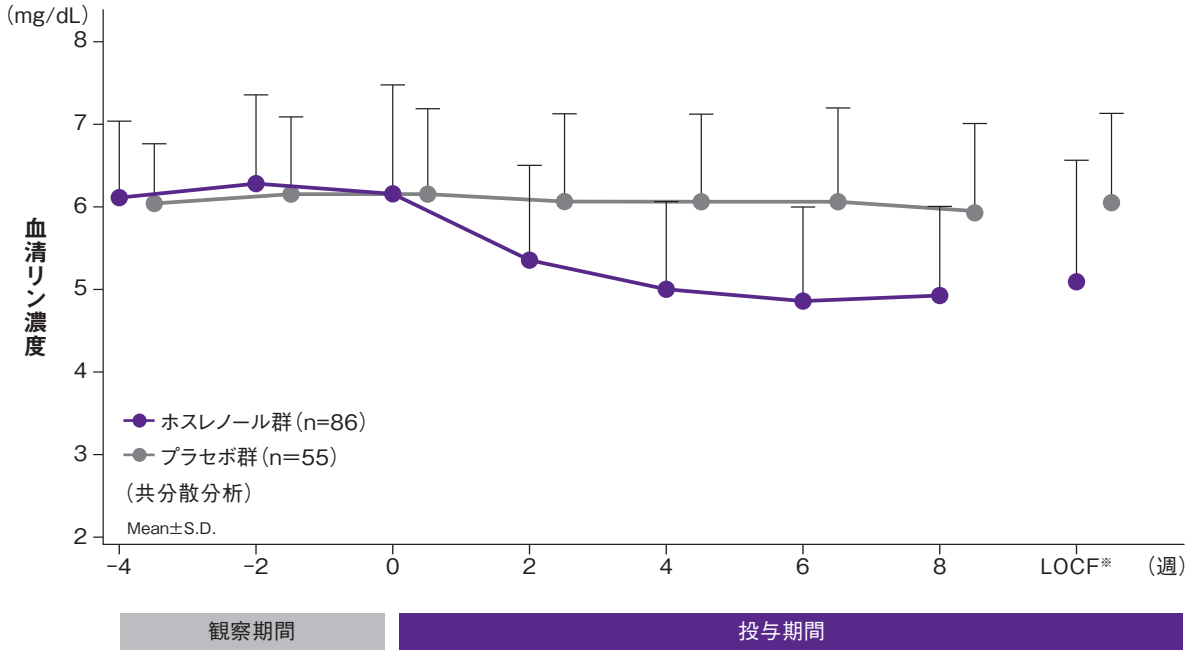
## 1. 国内第Ⅲ相臨床試験―プラセボ対照比較試験[12)]―

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ホスレノールの有効性及び安全性を検討する.
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
方　　法：4週間の観察期（Wash Out期）終了後，ホスレノール又はプラセボを1日3回，食直後に8週間投与した．ホスレノールの投与量は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），血清リン濃度低下効果及び安全性を無作為化二重盲検法により検討した.
評 価 項 目：有効性主要評価項目―血清リン濃度の変化量
有効性副次評価項目―尿中リン排泄量等
安全性評価項目―有害事象等
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.

12）承認時評価資料：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）

### （1）有効性主要評価項目：血清リン濃度の推移

投与開始時におけるホスレノール群及びプラセボ群の血清リン濃度はそれぞれ6.17mg/dL，6.15mg/dLであったが，投与開始後ホスレノール群は速やかに低下し，8週後の治療期間終了時（LOCF）における血清リン濃度は5.14mg/dL，6.10mg/dLであった．投与開始時からの血清リン濃度の変化量（最小二乗平均値）は−1.03mg/dL，−0.06mg/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ホスレノール群で有意に大きかった（p<0.0001：共分散分析）.




※ 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

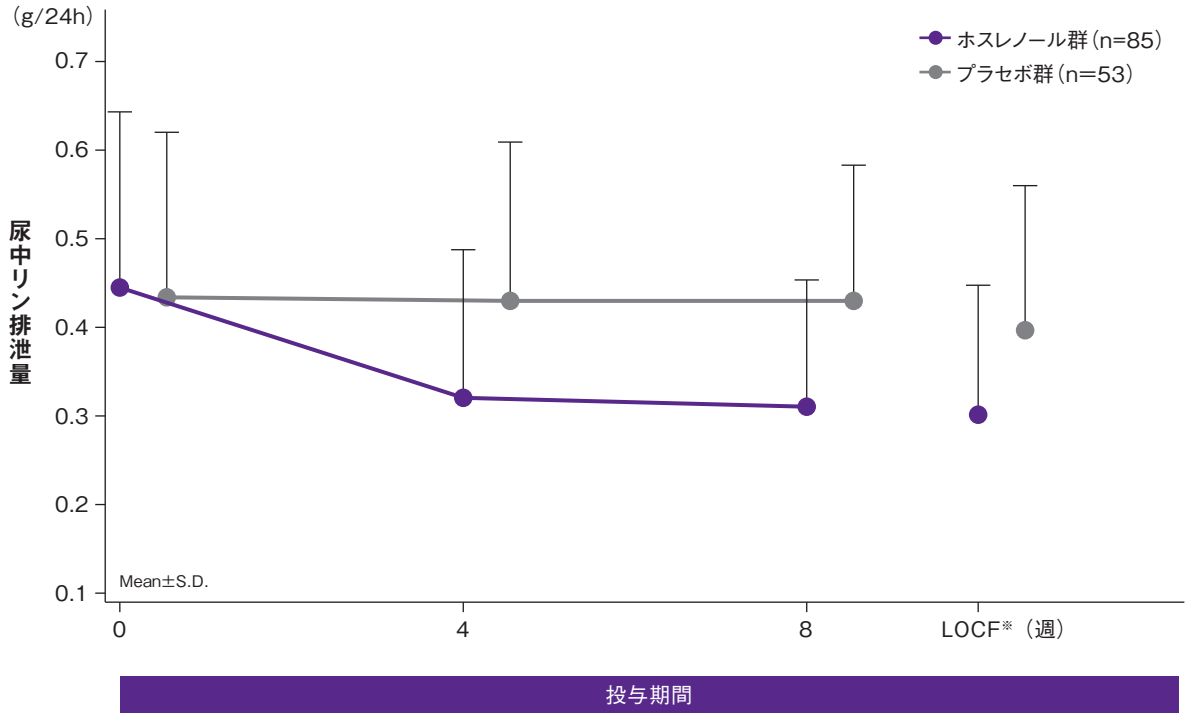
■血清リン濃度（mg/dL）の変化

| | | ホスレノール群（n=86） | プラセボ群（n=55） |
|---|---|---|---|
| 血清リン濃度（Mean±S.D.） | 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±S.E.（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.

## (2)有効性副次評価項目：尿中リン排泄量の推移

投与開始時におけるホスレノール群及びプラセボ群の尿中リン排泄量はそれぞれ0.4448g/24h，0.4342g/24hであったが，投与開始後ホスレノール群は低下し，8週後の治療期間終了時(LOCF)における排泄量はそれぞれ0.3090g/24h，0.4013g/24hであった．尿中リン排泄量の変化量(最小二乗平均値)はホスレノール群−0.1333g/24h，プラセボ群−0.0398g/24hであり，両群間の差は−0.0935g/24hで，尿中リン排泄量の低下はホスレノール群で大きいことが示された．




※ 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

■ベースラインから二重盲検治療期間終了時までの尿中リン排泄量の変化量(ITT)

| | ホスレノール群<br>(n=86) | プラセボ群<br>(n=55) |
|---|---|---|
| 尿中リン排泄量(g/24h)，平均値(SD*) | | |
| ベースライン：Visit 3(Week 0) | 0.4448(0.1962)<br>(n=85) | 0.4342(0.1862)<br>(n=53) |
| 二重盲検治療期間終了時<br>(Visit 7[Week 8]；LOCF) | 0.3090(0.1410)<br>(n=84) | 0.4013(0.1616)<br>(n=52) |
| ベースラインから二重盲検治療期間終了時(Visit 7[Week 8]；LOCF)への変化量(g/24h) | | |
| 最小二乗平均値±標準誤差<br>(95%CI) | −0.1333±0.0131<br>(−0.1592 ～−0.1074)<br>(n=83) | −0.0398±0.0169<br>(−0.0732 ～−0.0065)<br>(n=50) |
| 最小二乗平均値の差： | | |
| ホスレノール群−プラセボ群<br>(95%CI) | −0.0935<br>(−0.1357 ～−0.0512) | |

*：標準偏差

ベースラインの尿中リン排泄量を共変量，投与群を固定効果とした共分散分析により，最小二乗平均値及び95%信頼区間を推定した．

### (3)安全性

副作用はホスレノール群87例中20例(23.0%)，プラセボ群55例中10例(18.2%)に認められ，ホスレノール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.

重篤な有害事象はホスレノール群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ホスレノール群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，ホスレノール群では，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.

## 2. 国内第Ⅲ相長期投与試験[13)]

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ホスレノール長期投与時の有効性及び安全性を検討する.
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
方　　法：4週間の観察期（Wash Out期）終了後，ホスレノールは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），血清リン濃度低下効果及び安全性を検討した.
評 価 項 目：有効性－血清リン濃度の変化量等
安全性－有害事象の発現頻度等
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.

13）承認時評価資料：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）

### （1）移行例と新規登録例の来院に対応するWeek及び実薬投与期間

長期投与試験は8週間の国内第Ⅲ相臨床試験（短期比較試験）からの継続投与試験であり，短期比較試験からの移行例と新規登録例におけるVisitに対応するWeek，並びに実薬投与期間については下記の通りである.

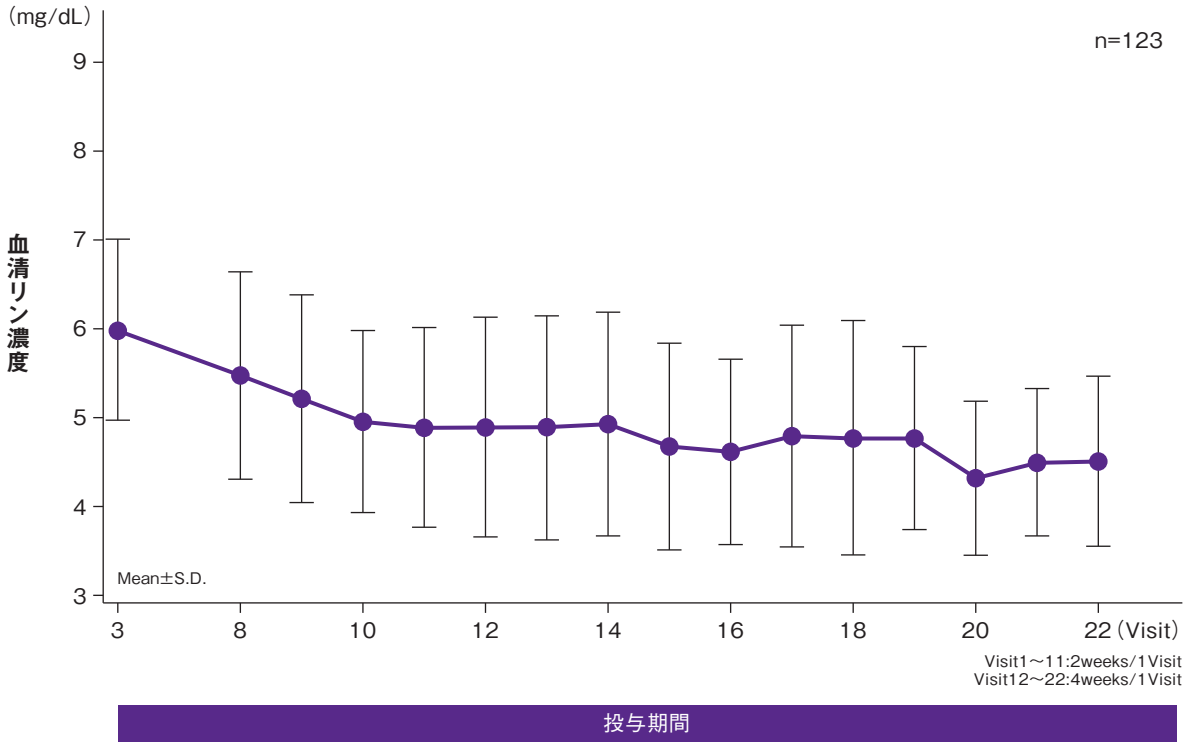
| | | 観察期間 | | | 比較試験 | | | | 長期投与試験 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Visit | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7/中止 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22/中止 |
| 比較試験より移行例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Week | | -4 | -2 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 |
| 投与期間（週） | ホスレノール群 | － | － | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 | 60 |
| | プラセボ群 | － | － | 0 | － | － | － | － | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |
| 長期投与試験新規登録例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Week | | -4 | -2 | 0 | － | － | － | － | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |
| ホスレノール投与期間（週） | | － | － | 0 | － | － | － | － | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 |

**7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）**
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.

**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.

### (2)血清リン濃度の推移

投与開始時における血清リン濃度は5.99mg/dLであったが，ホスレノール投与により速やかに低下し，Visit15(移行例Week32，新規登録例Week24)では4.68mg/dL，Visit22(移行例Week60，新規登録例Week52)では4.51mg/dLであった．投与開始以降の血清リン濃度の平均値は，4.32 ～ 5.48mg/dLの範囲で推移した．なお，本薬の投与期間(Mean±S.D.)は173.6±121.6日であった．




### (3)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．

**7.用法及び用量に関連する注意(抜粋)**

**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．

**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．

# 副作用（臨床検査値異常を含む）

## 1. 透析中の慢性腎不全患者

### （1）血液透析患者

副作用（臨床検査値異常を含む）は126例中29例（23.0%）に認められた．主な副作用は，嘔吐14例（11.1%），悪心12例（9.5%），胃不快感4例（3.2%），上腹部痛3例（2.4%），便秘2例（1.6%）等であった．

**■副作用発現頻度（チュアブル錠承認時，比較試験）**

| | |
|---|---|
| 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)腹膜透析患者

副作用(臨床検査値異常を含む)は45例中7例(15.6%)に認められた．主な副作用は，嘔吐2例(4.4%)，腹痛2例(4.4%)，下痢2例(4.4%)等であった．

**■副作用発現頻度(チュアブル錠承認時)**

| 安全性評価対症例数 | 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) |

### (3)国内長期投与試験

副作用(臨床検査値異常を含む)は145例中83例(57.2%)に認められた．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[6]．

**■副作用発現頻度(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) |

| 副作用等の種類 | 副作用発現例数(%) |
|---|---|
| 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) |
| 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) |

## 2. 保存期の慢性腎臓病患者

国内で保存期の慢性腎臓病患者を対象として実施された比較試験において，87例中20例（23.0%）に副作用が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，便秘9例（10.3%），悪心9例（10.3%），嘔吐5例（5.7%）であった．（チュアブル錠効能追加承認時）

### ■副作用発現頻度（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・全身障害および投与部位の状態 | 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） |
| 代謝および栄養障害 | 1（1.1） |
| 食欲減退 | 1（1.1） |

また，保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験では，123例中29例(23.6%)に副作用が認められた．主な副作用の発現例数(発現率)は，便秘10例(8.1%)，悪心7例(5.7%)，嘔吐6例(4.9%)であった．(チュアブル錠効能追加承認時)

### ■副作用発現頻度(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) |
| 腎および尿路障害 | 1(0.8) |
| 慢性腎不全 | 1(0.8) |

# 薬物動態※

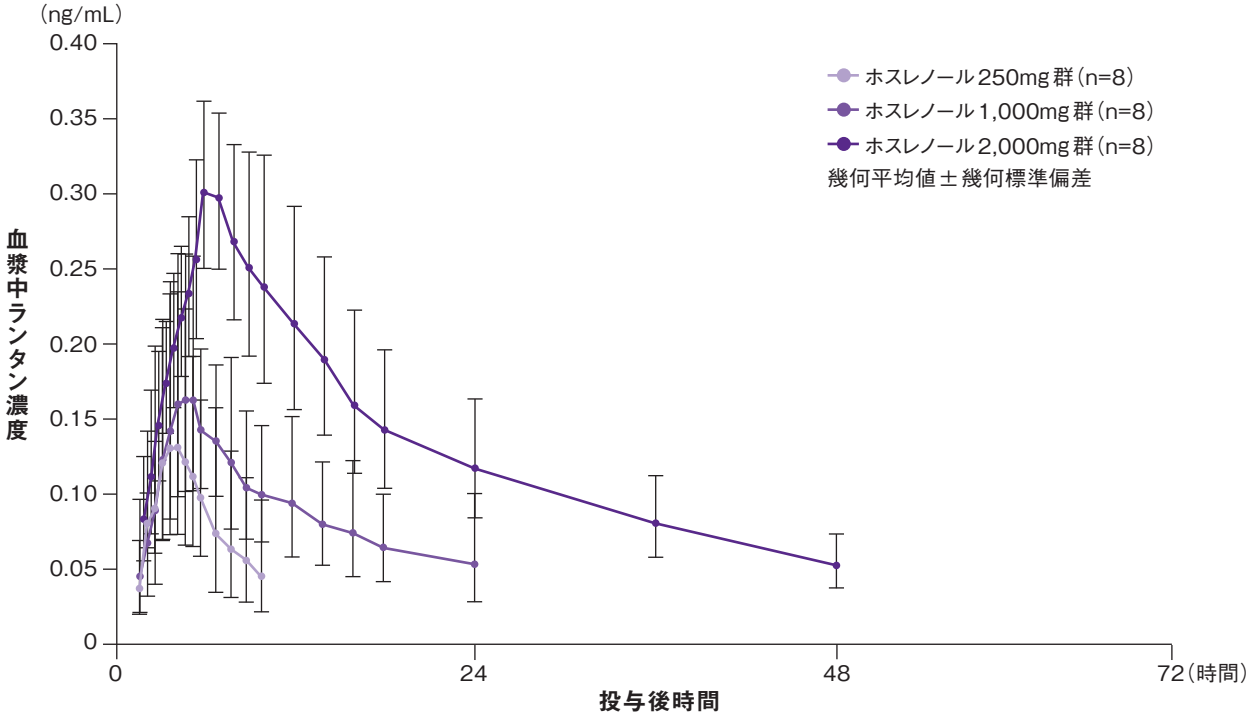
※ヒトにおける試験はチュアブル錠を使用した.

## 1. 血漿中濃度

### (1)単回投与[14)]

ホスレノール250mg，1,000mg，2,000mg単回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，消失半減期($t_{1/2}$)は7.78時間，19.18時間，28.49時間であった．$C_{max}$はそれぞれ0.156ng/mL，0.192ng/mL，0.315ng/mLで，投与量に応じて上昇した.

■単回投与時の血漿中ランタン濃度推移




■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) | $t_{max}$(hr)*1 | $t_{1/2}$(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 |

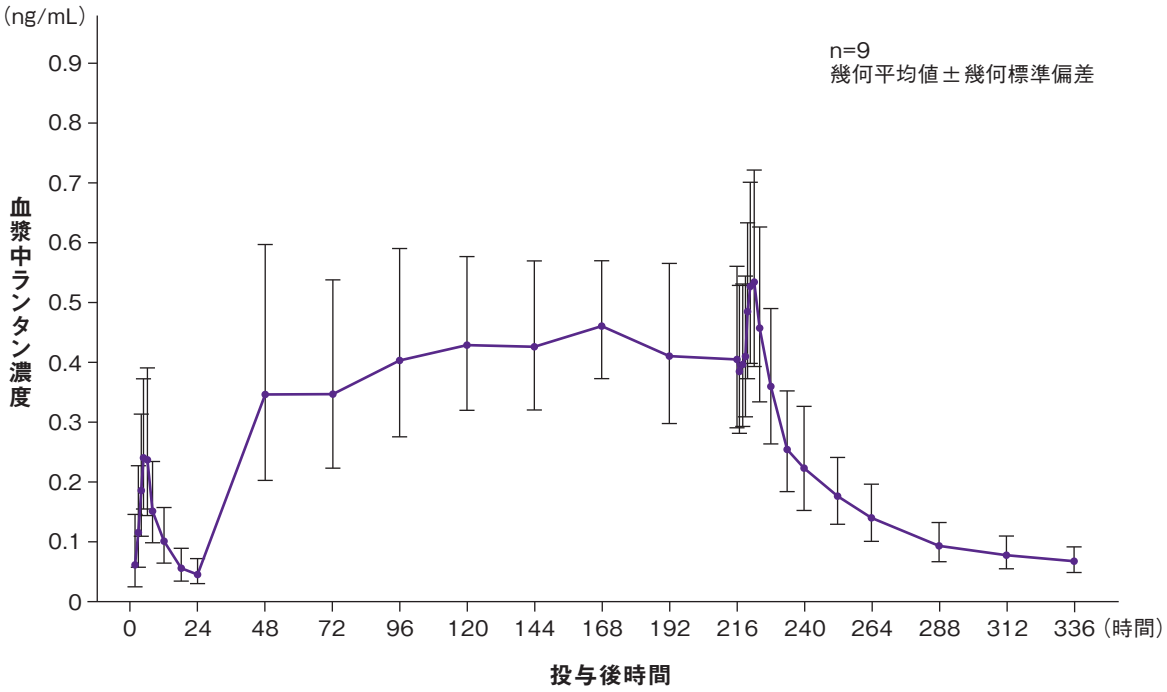
幾何平均値，*1：中央値，*2：算術平均値，*3：n=7

対　　象：健康成人男子24名
方　　法：ホスレノール250，1,000，2,000mgを食後に単回経口投与し，薬物動態を検討した.

## (2)反復投与[15)]

ホスレノール1回1,000mgを1日3回10日間反復投与時の定常状態における血漿中ランタン濃度は，投与10日目の投与後6時間で最高値に達し，$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}8}$はそれぞれ0.558ng/mL，3.67ng・hr/mLであった.

### ■反復投与時の血漿中ランタン濃度推移




### ■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)

対　　象：健康成人男子9名
方　　法：ホスレノール1,000mg/回を1日3回10日間反復経口投与し，薬物動態を検討した.

**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.

### (3)透析患者における薬物動態[外国人データ][16)]

透析患者における単回投与時の非透析時及び反復投与時の$AUC_{0\text{-}tn}$と$C_{max}$は，健康成人に比べ高く，また非透析時よりも透析時の方が高い値を示したが，いずれも有意差は認められなかった.

**■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±S.D.

対　　象：透析患者10名及び健康成人8名
方　　法：ホスレノール1,000mgを食後単回及び1日3回11日間反復経口投与し，薬物動態を検討した.

### (4)長期投与試験における血漿中ランタン濃度

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[11)].
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，0.797ng/mLであった[13)].

**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.

## 2. 吸収(バイオアベイラビリティ)[外国人データ][17)]

健康成人における本剤1,000mg単回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，ランタンは体内にほとんど吸収されることなく，主に不溶性のリン酸ランタンとして糞中に排泄されると考えられた.

## 3. 分布

### (1)分布

**ラット，マウス，イヌ[18)]**

雌雄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・組織内ランタン濃度を測定したところ大きなばらつきがみられた．消化管全般には高いランタン濃度が認められ，投与後4時間に4.8～600μg/gと最も高かった．ほとんどの臓器・組織で投与後24及び48時間後には大部分のランタンが消失した．
またマウス(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)にそれぞれ52，78及び52週間反復経口投与したところ，ランタンが低濃度で認められた組織は心臓，眼，脳，坐骨神経，涙腺，唾液腺，胸腺，ハーダー腺，精巣，精巣上体，精嚢，前立腺，卵巣及び膣であった[マウス31～ <532ng/g wet tissue，ラット<7～ 428ng/g wet tissue，イヌ46～ 814ng/g wet tissue(中央値)]．血液−脳関門及び血液−精巣関門をほとんど通過しないことが示唆された．ランタンが高濃度で認められた組織は消化管であった[マウス22,362～ 3,696,093，ラット6,056～ 1,354,172，イヌ11,364～ 348,949(中央値)]．胸骨，大腿骨，肝臓では比較的多く分布した[胸骨*：マウス3,493～ 6,714，ラット2,475～ 2,783，大腿骨：マウス3,601～ 8,147，ラット2,226～ 4,446，イヌ1,843～3,885，肝臓：マウス2,338～3,587，ラット1,255～1,904，イヌ7,251～11,050(中央値)]．

*：イヌ nd

**透析患者[19)]**

高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象としてホスレノールを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，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．

**透析患者[外国人データ][20)]**

血液透析患者1,359例(本剤682例，標準療法群677例)を対象としてホスレノールを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．

**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．

### (2)血漿蛋白結合率(*in vitro*)[18)]

ランタンのヒト血漿蛋白結合率は高く，99.7%であった．

## 4. 代謝(*in vitro*)[21)]

本剤は無機塩であるため，体内で代謝を受けない．
ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で，炭酸ランタンは各CYP分子種(2C9/10，2C19，2D6及び3A4/5)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．

## 5. 排泄

### 健康成人[14, 15)]

単回投与：健康成人にホスレノール250及び1,000mgを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．

反復投与：健康成人にホスレノール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．

### 透析患者・健康成人［外国人データ］[16, 17)]

透析患者にホスレノール1,000mgを単回投与したときの尿中ランタン排泄率は，非透析時では投与量の0.000054%，透析時では0.0000034%であり，反復投与時（1回1,000mg，1日3回）では0.0000055%であった．

外国人健康成人に塩化ランタンを静脈内投与したときのランタンの腎クリアランスは全身クリアランスの2%未満であり，腎機能の低下はランタン排泄に影響を及ぼさないと考えられた．

### ラット，イヌ[22)]

ラット（600mg/kg）及びイヌ（1,000mg/kg）に炭酸ランタンを単回経口投与したところ，ラットでは投与7日目までに投与量の99.4%が糞中に，0.004%が尿中に排泄され，またイヌではそれぞれ94.4%，0.17%が排泄された．

ラットに塩化ランタン（0.3mg/kg）を静脈内投与したところ，主に胆汁を介して糞中に排泄された．

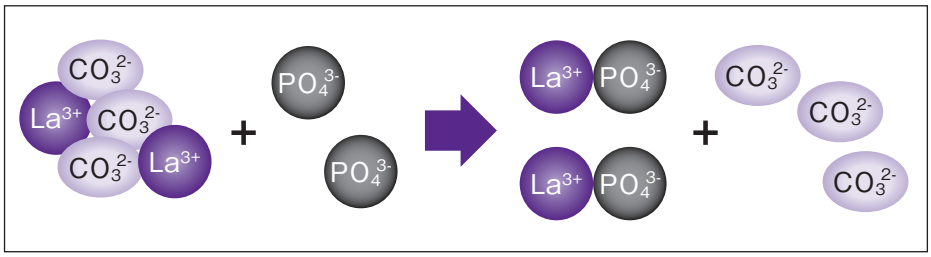
**6. 用法及び用量**

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．

# 薬効薬理

## 1. 作用機序[23)]

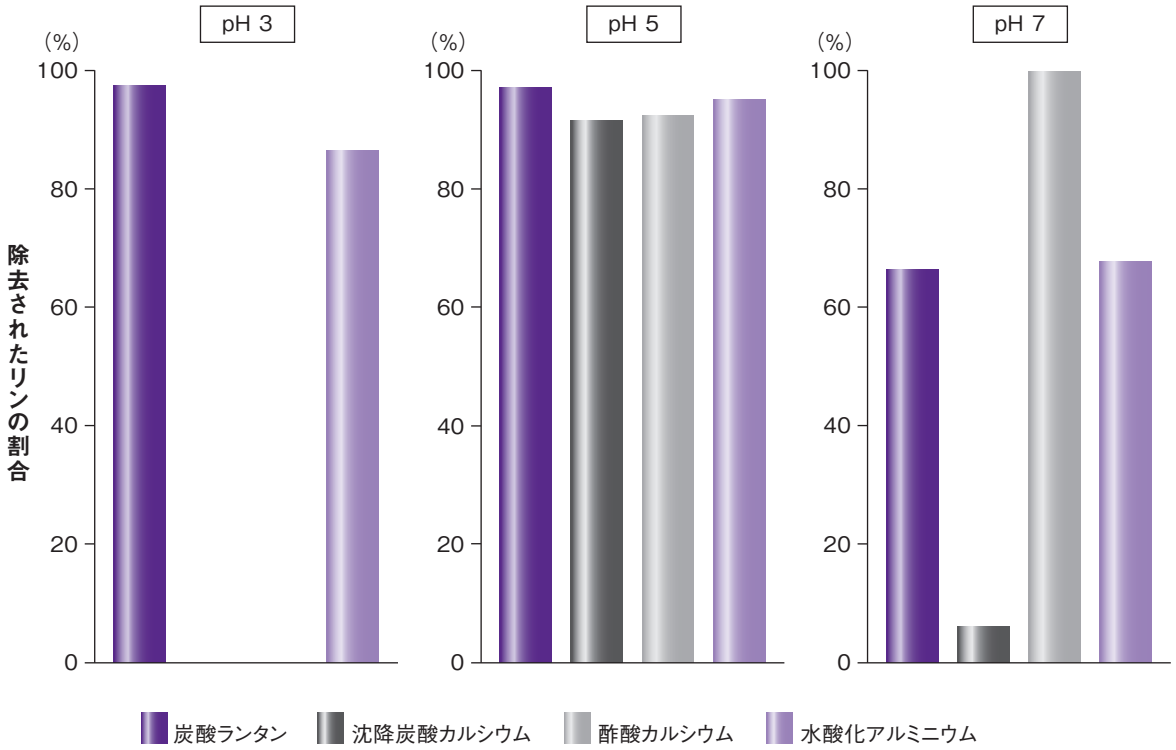
経口投与されたホスレノール（炭酸ランタン）は腸管内において，食事によって摂取されたリン酸と強固に結合し，極めて難溶性の高いリン酸ランタンを形成する．リン酸ランタンは解離することなく糞便中へ排泄されるため，腸管からのリン吸収は抑制されて血清リン濃度は低下する．




## 2. 薬効薬理

### (1)リン結合作用（*in vitro*）[24)]

炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果，リン除去率はpH3で97.5%，pH5で97.1%，pH7で66.6%であり，炭酸ランタンの消化管内の生理学的pH範囲内におけるリン結合作用が認められた．

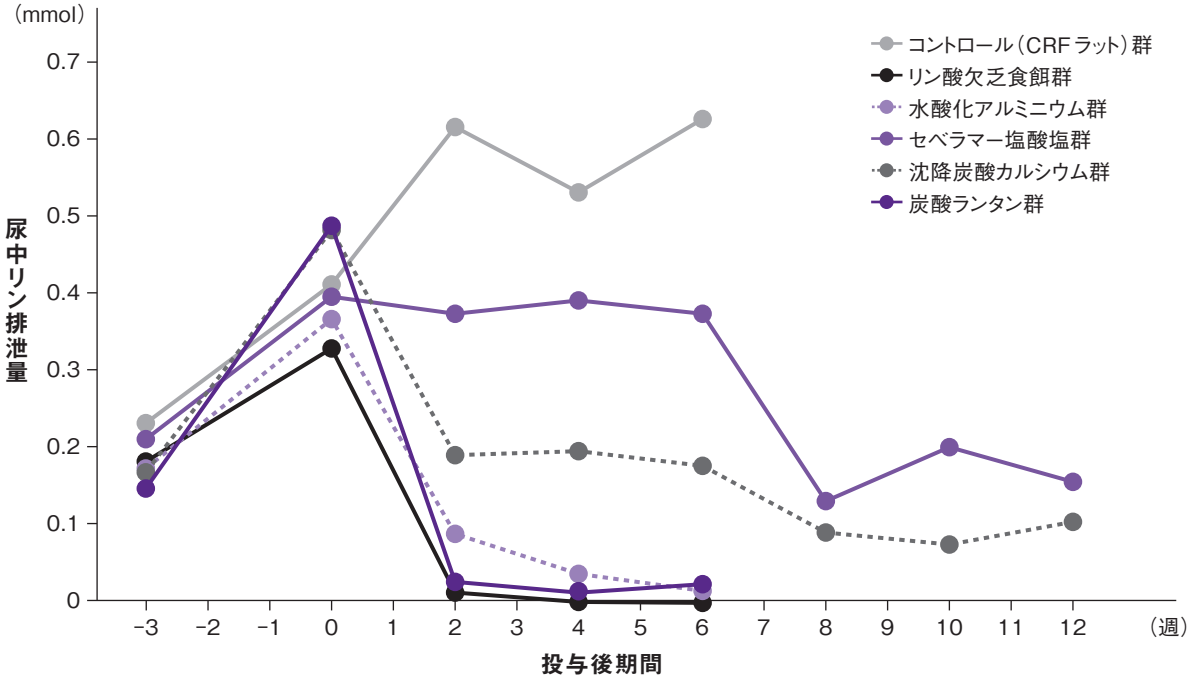



方　法：リン元素として300mgを含有するリン酸ナトリウム溶液をpH3，5，7に調整後，炭酸ランタン，沈降炭酸カルシウム，酢酸カルシウム，水酸化アルミニウムをそれぞれ添加して反応させ，反応液をろ過後，ろ液中のリン除去率を算出した．

### (2)CRF(慢性腎不全)ラットにおけるリン吸収抑制作用[25)]

CRFラットに炭酸ランタンを6週間反復投与したときの尿中リン排泄量は，リン酸欠乏食餌群と同程度の低下を示した．また，炭酸ランタン投与群の血清リン濃度は1.47mmol/Lであり，溶媒対照群の2.38mmol/Lに比べて有意な低下（$p<0.05$：ANOVA+Dunnett法）が認められた．

■尿中リン排泄量の経時的変化




方　法：両腎を5/6摘出して作製したCRF(慢性腎不全)ラットに炭酸ランタン，水酸化アルミニウム，セベラマー塩酸塩，沈降炭酸カルシウムをそれぞれ1,000mg/kg/日経口投与し，投与後2週間毎の尿中リン排泄量及び投与6週後の血清リン濃度を測定した．

※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．

25) Hutchison AJ. et al.: Nephrol Dial Transplant. 19(Suppl 1), i19(2004), COI: 本研究はバイエル等の資金により行われた．また，著者にバイエルより講演料を受領している者が含まれる．

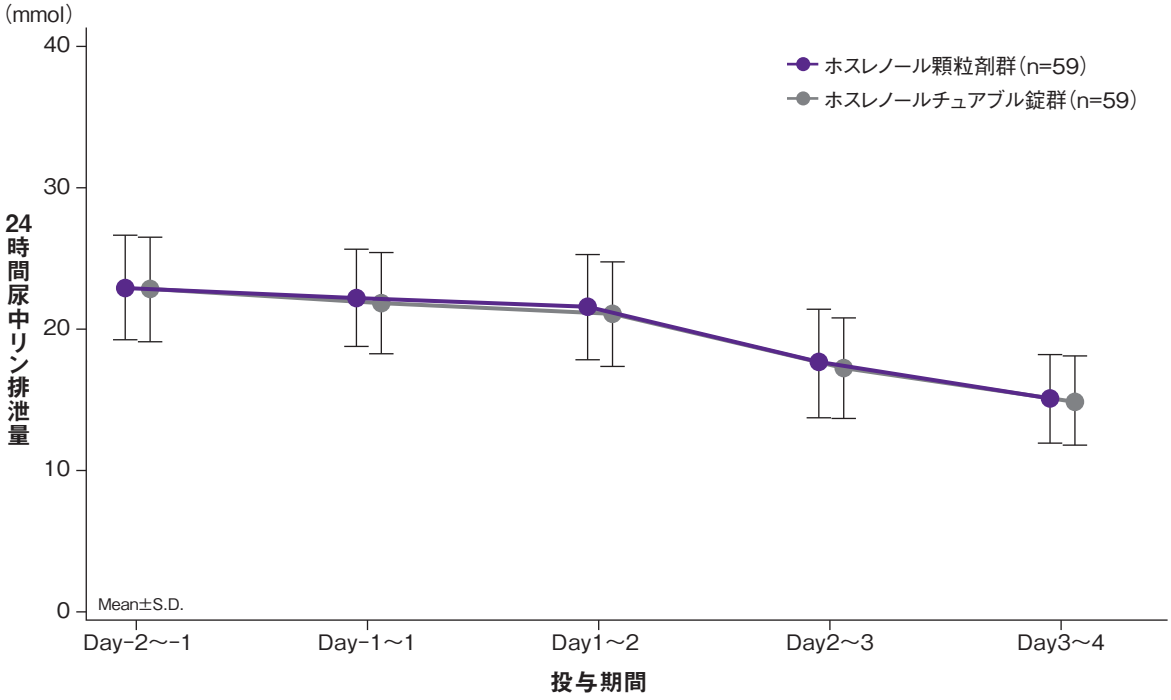
## (3)生物学的同等性試験

**顆粒剤及びチュアブル錠**[26)]

本試験は，無作為化2期クロスオーバー法で実施した(日本人健康成人男子59例)．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

### ■24時間尿中リン排泄量の推移




### ■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)

| | 顆粒剤500mg (mmol) | チュアブル錠500mg (mmol) |
|---|---|---|
| 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±S.D. *：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

対　　象：健康成人男子59例
方　　法：ホスレノールの顆粒剤500mgとチュアブル錠500mgをクロスオーバー法により1日3回，食直後に4日間経口投与し(4日目のみ朝食直後に単回投与)，24時間尿中リン排泄量を比較検討した．

**6.用法及び用量**

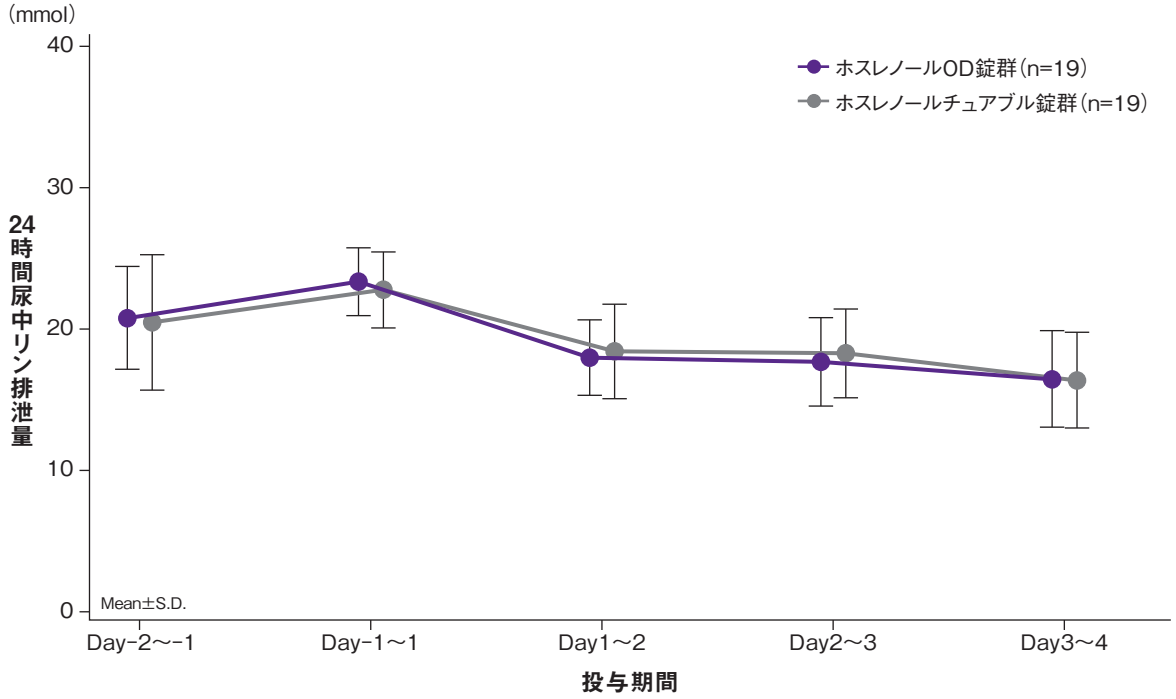
通常，成人にはランタンとして1日750mgを開始用量とし，1日3回に分割して食直後に経口投与する．以後，症状，血清リン濃度の程度により適宜増減するが，最高用量は1日2,250mgとする．

### OD錠及びチュアブル錠[27)]

本試験は，無作為化2期クロスオーバー法で実施した(日本人健康成人男子19例)．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

### ■24時間尿中リン排泄量の推移




### ■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)

| | OD錠500mg (mmol) | チュアブル錠500mg (mmol) |
|---|---|---|
| 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±S.D. *：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

対　　象：健康成人男子19例
方　　法：ホスレノールのOD錠500mgとチュアブル錠500mgをクロスオーバー法により1日3回，食直後に4日間経口投与し(4日目のみ朝食直後に単回投与)，24時間尿中リン排泄量を比較検討した．

**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．

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験[28)]

中枢神経系，循環器及び呼吸器，胃腸系，尿及び糞排泄に対する作用を，マウス，イヌ及びラットを用いて検討した．

| 試験項目 | | 動物種 | 投与経路 | 投与量<br>(mg/kg) | 試験結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | 一般症状及び行動<br>(Irwin法)，体温，<br>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<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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 |

## 2. 毒性試験[29)]

### (1)単回投与毒性試験(マウス，ラット，イヌ)

| 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<br>Ⅱ相：1,000，2,000 | >2,000 |
| マウス | 静脈内 | $LaCl_3$ | 0，3(雄のみ)，6.25<br>(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，イヌ)

| 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<br>+回復期間4週 | $La_2(CO_3)_3$ | 0，100，600，2,000 | 100 |
| イヌ | 経口 | 14又は15日 | $La_2(CO_3)_3$ | Ⅰ相：500→1,000→1,500→2,000<br>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

ラット26週間経口投与試験(100，600，2,000mg/kg/日)では，600mg/kg群以上で腺胃における限局性鉱質沈着，粘膜下の炎症，好酸性主細胞，小窩上皮過形成，粘膜細胞過形成及び前胃の境界縁における過形成等が認められた．以上により，無毒性量は100mg/kg/日と判断した．
イヌ52週間経口投与試験(200，600，2,000mg/kg/日)では明らかな毒性は認められず，無毒性量は2,000mg/kg/日と判断した．塩化ランタン4週間静脈内投与試験では肝酵素が上昇し，慢性肝炎の所見が認められたが，この所見が認められた用量(1mg/kg)での血漿中ランタン濃度は，臨床での血漿中ランタン濃度の2,600倍以上に相当した．

### (3)生殖発生毒性試験(ラット，ウサギ)

ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験(200，600，2,000mg/kg/日)では，雌雄親動物の一般毒性及び生殖能，ならびに胚・胎児の発生に影響はみられず，無毒性量は2,000mg/kg/日以上と判断した.

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験(250，750，1,500mg/kg/日)では，母動物20例中1例が妊娠25日に流産したため屠殺した．1,500mg/kg群では着床前・着床後死亡率の増加及び胎児体重低値がみられ，また13胸椎及び第13過剰肋骨の発生頻度増加ならびに頭頂骨，上顎骨，中手骨，距骨及び後肢指節骨の骨化遅延又は未骨化が認められた．母動物の一般毒性及び生殖能，ならびに胚・胎児の発生に対する無毒性量はいずれも750mg/kg/日以上と判断した.

ラットにおける出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(200，600，2,000mg/kg/日)では，2,000mg/kg群の出生児F1で生後4日から有意な体重低値がみられ($p<0.01$：ANOVA+William's test)，眼瞼開裂，包皮分離及び膣開口の遅延が認められた．母動物の一般毒性及び生殖能，ならびに出生児の生殖能に対する無毒性量は2,000mg/kg/日以上，出生児の出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は600mg/kg/日と判断した.

### (4)遺伝毒性試験(*in vitro*，マウス，ラット)

細菌を用いた復帰突然変異試験，チャイニーズ・ハムスター細胞株を用いた遺伝子突然変異試験と染色体異常試験，マウス及びラットを用いた小核試験，ラットを用いた不定期DNA合成試験の結果はいずれも陰性を示し，遺伝毒性はないと判断された.

### (5)がん原性試験(マウス，ラット)

マウス(99週間経口投与：100，500，1,500mg/kg/日)及びラット(104週間経口投与：100，500，1,500mg/kg/日)を用いたがん原性試験では，いずれも悪性腫瘍発生の増加は認められなかった．マウスでは腺胃腺腫の形成がみられたが，これはCD-1系マウスでみられる胃内環境変化に伴う変化であると考えられた.

# 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：炭酸ランタン水和物（Lanthanum Carbonate Hydrate）
化　学　名：Lanthanum carbonate hydrate
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）
性　　状：本品は白色～ほとんど白色の粉末である．本品は水又は有機溶媒にはほとんど溶けない．

# 製剤学的事項

## 製剤の安定性 30)

### ■ホスレノールチュアブル錠（250mg・500mg）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 | 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

### ■ホスレノール顆粒分包（250mg・500mg）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 | 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/m$^2$ | | 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

### ■ホスレノールOD錠（250mg・500mg）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 | 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/m$^2$ | | 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

# 取扱い上の注意

**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）

**貯　　法**：チュアブル錠：室温保存
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：室温保存
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：室温保存
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．

**有効期間**：24ヵ月

# 包装

**■チュアブル錠**

250mg：100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

500mg：90錠［6錠（PTP）×15］
600錠［6錠（PTP）×100］

**■顆粒分包**

250mg：120包［3包（アルミニウム袋）×40］
600包［3包（アルミニウム袋）×200］

500mg：120包［3包（アルミニウム袋）×40］
600包［3包（アルミニウム袋）×200］

**■OD錠**

250mg：100錠［10錠（PTP）×10，乾燥剤入り］
500錠［10錠（PTP）×50，乾燥剤入り］

500mg：100錠［10錠（PTP）×10，乾燥剤入り］
500錠［10錠（PTP）×50，乾燥剤入り］

# 関連情報

| | ホスレノールチュアブル錠 | ホスレノール顆粒分包 | ホスレノールOD錠 |
|---|---|---|---|
| 承認番号 | 250mg：22000AMX02371000 | 250mg：22400AMX00068000 | 250mg：22900AMX00123000 |
| | 500mg：22000AMX02372000 | 500mg：22400AMX00128000 | 500mg：22900AMX00124000 |
| 承認年月日 | 透析中の慢性腎不全患者における高リン血症の改善 | | |
| | 250mg：2008年10月16日 | 250mg：2012年1月25日 | — |
| | 500mg：2008年10月16日 | 500mg：2012年2月1日 | — |
| | 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善 | | |
| | 250mg：2013年8月20日 | 250mg：2013年8月20日 | 250mg：2017年2月6日 |
| | 500mg：2013年8月20日 | 500mg：2013年8月20日 | 500mg：2017年2月6日 |
| 国際誕生年月 | 2004年3月 | | |
| 薬価基準収載年月 | 2008年12月 | 2012年5月 | 2017年6月 |
| 販売開始年月 | 2009年3月 | 2012年5月 | 2017年6月 |
| 投与期間制限医薬品に関する情報 | 本剤は，投与期間に関する制限は定められていない． | | |
| 再審査期間満了年月日 | 2016年10月15日 | | |

# 主要文献


1）承認時評価資料：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）承認時評価資料：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）
3）Wappelhorst O. et al.: Nutrition. 18（4）, 316（2002）
4）Shigematsu T. et al.: Ther Apher Dial. 12（1）, 55（2008）
5）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（用量反応試験）
6）Shigematsu T. et al.: Clin Nephrol. 70（5）, 404（2008）
7）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（炭酸カルシウム対照比較試験）
8）Kawanishi H. et al.: Perit Dial Int. 28（6）, 673（2008）
9）承認時評価資料：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）
10）Shigematsu T. et al.: Clin Exp Nephrol. 14（6）, 589（2010）（長期投与試験）
11）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（長期投与試験）
12）承認時評価資料：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）
13）承認時評価資料：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）
14）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（薬物動態試験／単回投与）
15）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（薬物動態試験／反復投与）
16）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（薬物動態試験／透析患者）
17）Pennick M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 46（7）, 738（2006）
18）承認時評価資料：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）
19）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（骨生検試験／透析患者）
20）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（海外長期投与試験）
21）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（代謝）
22）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（ラット・イヌ薬物動態試験／排泄）
23）Harrison TS. et al.: Drugs. 64（9）, 985（2004）
24）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（リン結合作用）
25）Hutchison AJ. et al.: Nephrol Dial Transplant. 19（Suppl 1）, i19（2004）
26）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（生物学的同等性：顆粒剤）
27）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（生物学的同等性：OD錠）
28）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（安全性薬理試験）
29）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（毒性試験）
30）承認時評価資料：バイエル薬品社内資料（安定性試験）

# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所
## （資料請求先及び問い合わせ先を含む）

**製造販売元：**バイエル薬品株式会社
〒530-0001　大阪府大阪市北区梅田二丁目4番9号

**資料請求先：**バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001　大阪府大阪市北区梅田二丁目4番9号

**バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先：**
**バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター**
**0120-106-398**
受付時間：9:00-17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く）

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

PP-FOS-JP-0391-23-12
資材記号 FOS190402
2019年12月作成
(202001)FOS-1.5(II/HH)