

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

高リン血症治療剤
炭酸ランタン水和物口腔内崩壊錠
処方箋医薬品^{注)}

	承認番号	販売開始
OD錠250mg	22900AMX00123000	2017年6月
OD錠500mg	22900AMX00124000	2017年6月



ホスレノール®OD錠250mg
ホスレノール®OD錠500mg
Fosrenol OD tablets 250mg/500mg

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D4

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	

3.2 製剤の性状

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 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

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			A S T 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

14. 適用上の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤^(注1)250及び1000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態パラメータを表に示した⁽⁴⁾。

投与量	Cmax (ng/mL)	tmax [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)
250mg	0.156	4.00	7.8	1.56
1000mg	0.192	5.25	19.2	3.69

幾何平均値 ※：中央値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤^(注1)1000mgを1日3回10日間反復投与したときの定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、Cmax及びAUC₍₀₋₈₎はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった⁽⁵⁾。

16.1.3 透析患者

日本人透析患者に本剤^(注1)を最大4500mg^(注2)/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⁾。

16.1.4 保存期慢性腎臓病患者

日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤^(注1)を最大2250mg/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⁽⁷⁾。

16.2 吸収

本剤^(注1)1000mg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%未満であった⁽⁸⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 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^(注1)を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg^(注2)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年後には4100.6±2297.2ng/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⁽⁹⁾。

また、血液透析患者1359例(本剤682例、標準療法群677例)を対象として本剤^{注1)}を1日3000mg^{注2)}まで最長2年間投与した海外長期投与試験においても、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 ± 59.8 ng/g、投与開始2年後 1855.3 ± 1338.3 ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度(投与開始前： 0.0 ± 0.07 ng/mL、投与開始2年後： 0.5 ± 0.65 ng/mL)よりも高かった¹⁰⁾。

16.3.2 *In vitro*試験において、ランタンのヒト血漿タンパク結合率は高かった(99.7%)¹¹⁾。

16.4 代謝

本剤は体内で代謝を受けない。*In vitro*代謝試験において、ランタンは1A2、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¹²⁾。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に本剤^{注1)}250及び1000mg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⁴⁾。

投与量	糞中回収率* (%)
250mg	59.5
1000mg	66.9

※：算術平均値

16.5.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に本剤^{注1)}1000mgを1日3回^{注2)}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⁵⁾。

注1) チュアブル錠

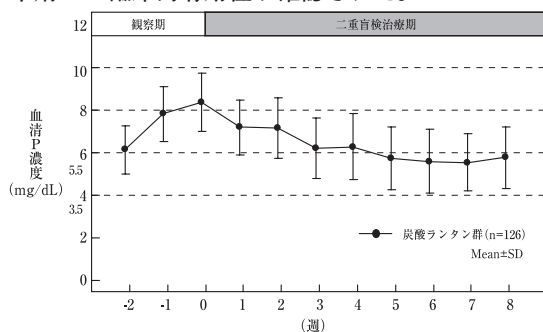
注2) 本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例(本剤^{注1)}126例、沈降炭酸カルシウム133例)を対象とした比較試験において、本剤^{注1)}を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、投与開始時 8.35 ± 1.38 mg/dLから投与終了時 5.78 ± 1.44 mg/dLと低下が認められた。また、血清カルシウム濃度(Mean±SD)は、投与開始時 9.02 ± 0.69 mg/dL、投与終了時 9.22 ± 0.61 mg/dLと変化は認められず、本剤^{注1)}の臨床的有用性が確認された。



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¹³⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象として本剤^{注1)}を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度(Mean±SD)が投与開始時 7.16 ± 1.21 mg/dLから投与終了時 5.54 ± 1.31 mg/dLと低下した。

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¹⁴⁾。

17.1.3 国内長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者145例を対象として本剤^{注1)}を1日750mgから投与を開始し、1日4500mg^{注2)}まで適宜増減して最長3年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。

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⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者141例(本剤^{注1)}86例、プラセボ55例)を対象とした比較試験において、本剤^{注1)}を1日750mgから投与を開始し、1日2250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、本剤^{注1)}投与群において、投与開始時 6.17 ± 1.30 mg/dLから投与終了時 5.14 ± 1.43 mg/dLと低下が認められた。一方、プラセボ投与群では、投与開始時は 6.15 ± 1.04 mg/dL、投与終了時は 6.10 ± 1.05 mg/dLであった。

投与開始時から終了時(8週時)の血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差[95%信頼区間]は -0.97 mg/dL[-1.37 mg/dL、 -0.58 mg/dL]であり、本剤^{注1)}のプラセボに対する優越性が示された(P<0.0001、共分散分析モデル)。

副作用(臨床検査値異常を含む)は87例中20例(23.0%)に認められた。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%)等であった¹⁵⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者123例を対象とした長期投与試験において、本剤^{注1)}を1日750mgから投与を開始し、最高1日2250mgまで投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。なお、本剤^{注1)}の投与期間(平均値±標準偏差)は 173.6 ± 121.6 日であった。

副作用(臨床検査値異常を含む)は123例中29例(23.6%)に認められた。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⁷⁾。

注1) チュアブル錠

注2) 本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる¹⁶⁾。

18.2 リン結合作用

*In vitro*試験において、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%及びpH7で66.6%であった¹⁷⁾。

18.3 血清リン濃度低下作用

5/6腎摘出ラットに炭酸ランタンを6週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した¹⁸⁾。

18.4 生物学的同等性試験

OD錠500mgとチュアブル錠500mgを、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より、OD錠500mgはチュアブル錠500mgと生物学的に同等であることが示された¹⁹⁾。

	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日目から3日目の平均値	17.40±2.83	17.72±3.05

n=19、算術平均値±算術標準偏差(単位: mmol)

※: 投与-2日目及び-1日目の平均24時間尿中リン排泄量

19. 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: $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (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。

20. 取扱い上の注意

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。

22. 包装

〈ホスレノール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]

〈ホスレノールOD錠500mg〉

100錠[10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

500錠[10錠(PTP)×50、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 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(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 2) 社内資料: 妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 3) Wappelhorst O, et al.: Nutrition. 2002; 18: 316-322
- 4) 社内資料: 単回経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.4)
- 5) 社内資料: 反復経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.5)

- 6) 社内資料: 長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認)
- 7) 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(ホスレノールチュアブル錠2013年8月20日承認)
- 8) Pennick M, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 738-746
- 9) 社内資料: 骨生検試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認)
- 10) 社内資料: 海外長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.23)
- 11) 社内資料: 血漿タンパク結合(*in vitro*) (ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.4.4)
- 12) 社内資料: チトクロームP450(CYP)分子種(*in vitro*) (ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.4.5)
- 13) 社内資料: 二重盲検比較試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.19)
- 14) 社内資料: 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.7.6.20)
- 15) 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(ホスレノールチュアブル錠2013年8月20日承認)
- 16) Harrison TS, et al.: Drugs. 2004; 64: 985-996
- 17) 社内資料: リン結合作用(*in vitro*) (2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) 社内資料: 血清リン濃度低下作用(ホスレノールチュアブル錠2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) 社内資料: 生物学的同等性(2017年2月6日承認)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

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
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号