

\* 2013年 8月改訂(第2版)  
2012年 2月作成

貯 法: 室温, 気密容器  
に保存  
使用期限: 外箱に表示  
注 意: 取扱い上の注意  
の項参照

処方箋医薬品<sup>※</sup>

高リン血症治療剤  
**ホスレノール<sup>®</sup> 顆粒分包 250mg**  
**ホスレノール<sup>®</sup> 顆粒分包 500mg**  
(炭酸ランタン水和物顆粒剤)

日本標準商品分類番号 87219		
承認番号	250mg	22400AMX00068
	500mg	22400AMX00128
薬価	250mg	2012年 5月
収載	500mg	2012年 5月
販売開始	250mg	2012年 5月
	500mg	2012年 5月
効能追加	250mg	2013年 8月
	500mg	2013年 8月
国際誕生	2004年 3月	

\*



Fosrenol<sup>®</sup> Granules 250mg / Fosrenol<sup>®</sup> Granules 500mg

D5

■ **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

■ **組成・性状**

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
成分・含量	1包中, ランタン250mg (炭酸ランタン水和物として477mg)含有	1包中, ランタン500mg (炭酸ランタン水和物として954mg)含有
添加物	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	
色・剤形	白色~微帯黄白色の顆粒剤	

■ **効能・効果**

\* 慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

■ **用法・用量**

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

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
- (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。

■ **使用上の注意**

1. **慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

- (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における使用経験がない。本剤は主に胆汁中に排泄されるため, 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。]
- (2)活動性消化性潰瘍, 潰瘍性大腸炎, クロウン病, 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。]
- (3)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。]
- (4)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。]
- (5)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。]

2. **重要な基本的注意**

- (1)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。

- \* (2)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<sup>1)</sup>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)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。

3. **相互作用**

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, 塩酸シプロフロキサシン等	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。	

4. **副作用**<sup>注1), 注2)</sup>

\* 国内で実施された透析中の慢性腎不全患者を対象とした臨床試験において, 305例中82例(26.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は, 嘔吐38例(12.5%), 悪心31例(10.2%), 胃不快感9例(3.0%), 便秘7例(2.3%)であった。(チュアブル錠承認時, 短期併合データ)また, 透析中の慢性腎不全患者を対象とした3年間長期投与試験では, 42例中26例(61.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は, 嘔吐16例(38.1%), 悪心15例(35.7%), 胃不快感9例(21.4%), 上腹部痛7例(16.7%), 消化不良4例(9.5%), 下痢3例(7.1%)であった。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。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。(効能追加承認時)

(1)重大な副作用

- 1)腸管穿孔, イレウス(頻度不明): 腸管穿孔, イレウスがあらわれることがあるので, 観察を十分に行うこと。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, 超音波等を実施し, 適切な処置を行うこと。
- 2)消化管出血, 消化管潰瘍(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ので, 観察を十分に行い, 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等を実施し, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には, 必要に応じ, 減量, 投与中止等の適切な処置を行うこと。

	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, 痒痒	
肝臓			AST(GOT)上昇, ALT(GPT)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

\*注1) 発現頻度は透析中の慢性腎不全患者及び保存期の慢性腎臓病患者を対象としたチュアブル錠による国内臨床試験に基づく

\*注2) 頻度不明: 国内外の自発報告等に基づく

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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<sup>2)</sup>。]

7. 小児等への投与

小児等には投与しないことが望ましい。[小児等に対する安全性は確立していない。]

8. その他の注意

- (1)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。
- (2)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。

■薬物動態

1. 吸収・排泄

日本人健康成人男子8例に本剤<sup>\*)</sup>250及び1,000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態学的パラメータを表に示した。単回投与時における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<sup>3)</sup>。

日本人健康成人に本剤250及び1,000mgを単回投与した際のランタン薬物動態学的パラメータ(n=8, 幾何平均値)

投与量	Cmax (ng/mL)	tmax* (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng・h/mL)	糞中回収率** (%)
250mg	0.156	4.00	7.8	1.56	59.5
1,000mg	0.192	5.25	19.2	3.69	66.9

※中央値 ※算術平均値

日本人健康成人男子9例に本剤<sup>\*)</sup>1,000mgを1日3回10日間反復投与した時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<sub>0-8</sub>はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった。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<sup>4)</sup>。また, 本剤<sup>\*)</sup>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%未満であった(外国人の成績)<sup>5)</sup>。

日本人透析患者に本剤<sup>\*)</sup>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<sup>6)</sup>。(注: 本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。)

\*日本人の保存期慢性腎臓病患者に本剤<sup>\*)</sup>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<sup>7)</sup>。

2. 分布

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<sup>\*)</sup>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<sup>8)</sup>。また, 血液透析患者1,359例を対象として本剤<sup>\*)</sup>を1日3,000mgまで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±59.8ng/g, 投与開始2年後1855.3±1338.3ng/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<sup>9)</sup>。(注: 本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。)

3. 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<sup>10)</sup>。

4. 血漿蛋白結合率

in vitro試験において, ランタンのヒト血漿蛋白結合率は高かった(>99.7%)<sup>11)</sup>。

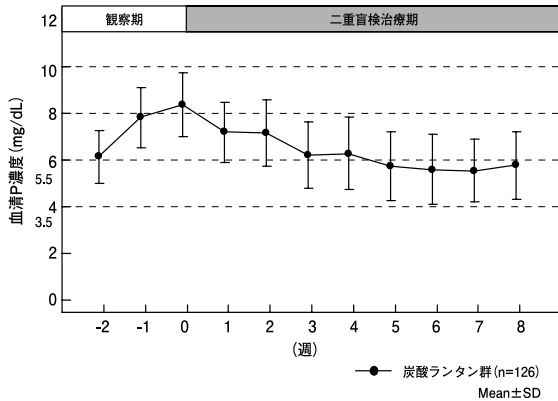
\*)チュアブル錠

## ■ 臨床成績

### 1. 透析中の慢性腎不全患者を対象とした試験

#### (1) 比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例(本剤\*)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、本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mg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±1.38mg/dLから投与終了時5.78±1.44mg/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±0.69mg/dL、投与終了時9.22±0.61mg/dLと変化は認められず、本剤の臨床的有用性が確認された<sup>12)</sup>。



血清リン濃度の推移

#### (2) 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\*)を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mg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±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLと低下した<sup>13)</sup>。

#### (3) 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\*)を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mgまで適宜増減して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<sup>6)</sup>。

(注：本剤の承認された最高用量は1日2,250mgである。)

### \*2. 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした試験

#### (1) 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\*)86例、プラセボ55例)を対象とした比較試験において、本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、本剤投与群において、投与開始時6.17±1.30mg/dLから投与終了時5.14±1.43mg/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±1.04mg/dL、投与終了時は6.10±1.05mg/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-0.97mg/dL[-1.37mg/dL, -0.58mg/dL]であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された(P<0.0001, 炭分散分析モデル)<sup>14)</sup>。

#### (2) 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\*)を1日750mgから投与を開始し、最高1日2,250mg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、本剤の投与期間(平均値±標準偏差)は173.6±121.6日であった<sup>7)</sup>。

\*) チュアブル錠

## ■ 薬効薬理

### 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<sup>15)</sup>。

### 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<sup>16)</sup>。

### 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<sup>17)</sup>。

### 4. 生物学的同等性試験

顆粒剤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、顆粒剤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<sup>18)</sup>。

投与開始前値及び治験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, 算術平均値±算術標準偏差)

(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
治験1日目から3日目の平均値	18.17±3.43	17.88±3.29

※：治験-2日目及び-1日目の平均24時間尿中リン排泄量

## ■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：炭酸ランタン水和物(Lanthanum Carbonate Hydrate)JAN

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。

## ■ 取扱い上の注意

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の保存すること。

## ■ 包装

顆粒剤

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

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

## ■ 主要文献

- \*1) 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, 2012
- 2) Wappelhorst, O. et al. : *Nutrition*, 18(4), 316(2002)
- 3) 高原 由姫他：バイエル薬品社内資料[薬物動態(単回投与)] (2008)
- 4) 高原 由姫他：バイエル薬品社内資料[薬物動態(反復投与)] (2008)
- 5) Pennick, M. et al. : *J. Clin. Pharmacol.*, 46(7), 738(2006)
- 6) 重松 隆他：バイエル薬品社内資料[長期投与試験] (2008)
- \*7) 重松 隆他：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] (2013)
- 8) 重松 隆他：バイエル薬品社内資料[骨生検試験] (2009)
- 9) Finn, W. F. : バイエル薬品社内資料[海外長期投与試験] (2005)
- 10) Matthews, A. : バイエル薬品社内資料[チトクロームP450(CYP)分子種(*in vitro*)] (2000)
- 11) Bullivant, C. A. : バイエル薬品社内資料[血漿蛋白結合(*in vitro*)] (2000)
- 12) 重松 隆他：バイエル薬品社内資料[二重盲検比較試験] (2007)
- 13) 重松 隆他：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] (2007)
- \*14) 重松 隆他：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] (2012)
- 15) Harrison, T. S. et al. : *Drugs*, 64(9), 985(2004)

16) Fenn, P. D.: バイエル薬品社内資料[リン結合作用(*in vitro*)]  
(2001)

17) Shen, V.: バイエル薬品社内資料[血清リン濃度低下作用] (2001)

18) 金谷久美子他: バイエル薬品社内資料[生物学的同等性] (2010)

#### ■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398