

# 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2008に準拠して作成

**高リン血症治療剤**

**ホスレノール<sup>®</sup>** チュアブル錠 250mg 500mg 薬価基準収載  
 顆粒分包 250mg 500mg 薬価基準未収載

(炭酸ランタン水和物チュアブル錠/顆粒剤) 処方せん医薬品<sup>注</sup>)

**Fosrenol<sup>®</sup> Chewable Tablets 250mg 500mg**  
**Fosrenol<sup>®</sup> Granules 250mg 500mg**

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること.

<b>剤形</b>	チュアブル錠、顆粒剤
<b>製剤の規制区分</b>	処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)
<b>規格・含量</b>	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
<b>一般名</b>	和名:炭酸ランタン水和物(JAN) 洋名:Lanthanum Carbonate Hydrate(JAN)
<b>製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日</b>	製造販売承認年月日:2008年10月16日(チュアブル錠) 2012年1月25日(顆粒分包250mg) 2012年2月1日(顆粒分包500mg) 薬価基準収載日:2008年12月12日(チュアブル錠) 薬価基準未収載(顆粒分包) 発売年月日:2009年3月11日(チュアブル錠) (顆粒分包)
<b>開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名</b>	製造販売元:バイエル薬品株式会社
<b>医薬情報担当者の 連絡先</b>	
<b>問い合わせ窓口</b>	バイエル薬品株式会社 くすり相談室 TEL 0120-106-398 FAX 06-6344-2249 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.bayer-hv.jp/hv/">http://www.bayer-hv.jp/hv/</a>

本IFはチュアブル錠 2011年4月改訂, 顆粒分包 2012年1月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。  
 最新の添付文書情報は, 医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」として位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床対応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表を除く)で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 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・製剤学的特性…………… 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 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)…………… 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 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…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 7
7. 溶出性…………… 7
8. 生物学的試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 12
2. 薬理作用…………… 12

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
3. 吸収…………… 16
4. 分布…………… 16
5. 代謝…………… 18
6. 排泄…………… 18
7. 透析等による除去率…………… 18

## 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…………… 19
2. 禁忌内容とその理由…………… 19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 19
5. 慎重投与内容とその理由…………… 19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 19
7. 相互作用…………… 19
8. 副作用…………… 20
9. 高齢者への投与…………… 22
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 22
11. 小児等への投与…………… 22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 22
13. 過量投与…………… 22
14. 適用上の注意…………… 23
15. その他の注意…………… 23
16. その他…………… 23

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 24
2. 毒性試験…………… 24

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	31
12. 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	31
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

## XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	34

## XIII. 備考

1. その他の関連資料	36
-------------	----

# 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ぬ。しかしながら、有効なリン濃度コントロールを達成するために支払われる代償として、高カルシウム血症やPTH分泌の過剰抑制を生じるおそれがある。これらの問題点を克服すべく、非カルシウム性リン吸着剤が開発されたが、消化器系の副作用がみられるため、注意が必要とされている。このような現状から、強力なリン結合作用を有すると同時に、カルシウム負荷がなく、さらに消化器系の副作用発現が少なく服薬しやすいリン吸着剤が望まれている。

ホスレノール(一般名:炭酸ランタン)はカナダ・アノ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新規の非カルシウム性リン吸着剤であり、透析患者における高リン血症の治療薬として2009年3月現在、すでに米国およびEU諸国をはじめ44の国又は地域で承認、36の国又は地域で発売されている。

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。また本剤を経口投与した場合、前述のように難溶性のリン酸塩として糞便中に排泄されるため、ランタンはほとんど吸収されず、わずかに吸収されたランタンも主として胆汁を介して排泄されることから、腎機能が著しく低下、あるいは廃絶している患者においてもランタンの体内への蓄積リスクは小さいと考えられる。

本邦では、1998年8月から1999年7月にかけて、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12月にバイエル薬品株式会社が国内における開発および製造販売権を取得し、2005年1月から5月にかけて第Ⅱ相臨床試験を、2006年1月から7月にかけて第Ⅲ相臨床試験を実施した。その結果、本剤の臨床的有用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・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。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. カルシウムを含まない高リン血症治療剤であり、水なし服用が可能なチュアブル錠と、噛み砕かずにそのまま服用できる顆粒剤がある。(6, 8頁参照)
2. 炭酸カルシウムと同等の優れた血清リン低下効果を示した。(8頁参照)
3. pHに依存せず、高いリン結合作用が認められた。(12頁参照)
4. 高カルシウム血症発現率は、5.7%であった。(10頁参照)
5. 絶対的バイオアベイラビリティは0.002%未満であり、ランタンは消化管からほとんど吸収されないと考えられる。また、主要排泄経路は糞中であつた。(16, 18頁参照)
6. 国内臨床試験における副作用発現率は26.9%(82/305例)であり、主な副作用は嘔吐、悪心、胃不快感、便秘であつた(チュアブル錠承認時、短期併合データ)。(21頁参照)  
重大な副作用として、腸管穿孔・イレウス(頻度不明)、消化管出血・消化管潰瘍(頻度不明)が報告されている。(20頁参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ホスレノール <sup>®</sup> チュアブル錠250mg ホスレノール <sup>®</sup> チュアブル錠500mg 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
(2) 洋名	Fosrenol <sup>®</sup> Chewable Tablets 250mg Fosrenol <sup>®</sup> Chewable Tablets 500mg Fosrenol <sup>®</sup> Granules 250mg Fosrenol <sup>®</sup> Granules 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	該当せず
3. 構造式又は示性式	該当する記載なし
4. 分子式及び分子量	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) 457.84 (無水物)
5. 化学名 (命名法)	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)
7. CAS登録番号	54451-24-0

### 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

##### ■有効成分の安定性<sup>1)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態*	結果
冷蔵保存試験	5℃	18ヵ月	ポリエチレン袋+ファイバードラム	安定
		24ヵ月	ポリエチレン袋+高密度ポリエチレンドラム	安定
長期保存試験	25℃ 60%RH	18ヵ月	ポリエチレン袋+ファイバードラム	3ヵ月まで安定
		24ヵ月	ポリエチレン袋+高密度ポリエチレンドラム	安定
中間的試験	30℃ 60%RH	12ヵ月	ポリエチレン袋+ファイバードラム	1ヵ月まで安定
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	安定
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋+ファイバードラム	1ヵ月で類縁物質において規格値からの逸脱が認められた。
		6ヵ月	ポリエチレン袋+高密度ポリエチレンドラム	安定
苛酷試験/光	-	120万 Lux/hrs	シャーレ	安定

\*ポリエチレン袋+ファイバードラム: ポリエチレン製二重袋+ファイバードラム  
 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

誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)

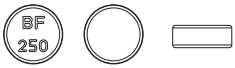
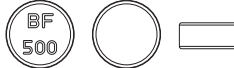
4. 有効成分の定量法

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, 規格及び性状

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
色・剤形	白色～わずかに黄味を帯びた灰白色の錠剤(チュアブル錠)	
外形 識別コード		
直径(mm)	13	18
厚さ(mm)	4.8	5.1
重さ(mg)	1,042	2,084

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
色・剤形	白色～微帯黄白色の顆粒剤	
外形 識別コード	—	—
直径(mm)	—	—
厚さ(mm)	—	—
重さ(mg)	700	1,400

#### (2) 製剤の物性

ホスレノールチュアブル錠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.

顆粒剤: 該当資料なし

#### (3) 識別コード

上記「IV.1-(1) 剤形の区別, 規格及び性状」の項参照

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠及び1包中, ランタン250mg(炭酸ランタン水和物として477mg)又は500mg(炭酸ランタン水和物として954mg)含有

#### (2) 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

#### (3) その他

なし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

■製剤の安定性<sup>2)</sup>

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	24ヵ月	気密容器 (PTP+アルミニウム袋)	変化は認められず安定であった。	
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	気密容器 (PTP+アルミニウム袋)	250mg錠において、6ヵ月目に1ロットのみ溶出率が低下した。	
苛酷試験	耐熱	50℃	2ヵ月	気密容器 (PTP+アルミニウム袋)	変化は認められず安定であった。
	耐湿	30℃ 65%RH	3ヵ月	開放容器 <sup>※1</sup> (ガラスシャーレ)	変化は認められず安定であった。
	耐光	D65光源 (1,000Lux)	120万 Lux・hrs	開放容器 <sup>※2</sup> (ガラスシャーレ)	変化は認められず安定であった。

※1:カバーなし

※2:無色透明ポリ塩化ビニリデンフィルムでカバー

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	18ヵ月	気密容器 (アルミニウム袋 <sup>※1</sup> )	変化は認められず安定であった。	
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	気密容器 (アルミニウム袋)	溶出性のわずかな低下が認められた。	
苛酷試験	耐熱	50℃	2ヵ月	気密容器 (アルミニウム袋)	変化は認められず安定であった。
	耐湿	30℃ 65%RH	3ヵ月	開放容器 (ガラスシャーレ)	変化は認められず安定であった。
	耐光	D65光源 (1,000Lux)	120万 Lux・hrs <sup>※2</sup>	開放容器 (ガラスシャーレ)	変化は認められず安定であった。

※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

※2:総近紫外放射エネルギーとして438W・h / m<sup>2</sup>に相当する。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 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)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

誘導結合プラズマ発光法

10. 製剤中の有効成分の定量法

滴定終点検出法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記患者における高リン血症の改善  
・透析中の慢性腎不全患者

### 2. 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。

#### チュアブル錠

##### 〈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。
- 3) 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。[「重大な副作用」「適用上の注意」の項参照]

#### 顆粒分包

##### 〈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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### 1) 比較試験<sup>3)</sup>

高リン血症を呈する血液透析患者258例(本剤<sup>\*)</sup>126例、沈降炭酸カルシウム132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 $8.35 \pm 1.38$ mg/dLから投与終了時 $5.78 \pm 1.44$ 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 $9.02 \pm 0.69$ mg/dL、投与終了時 $9.22 \pm 0.61$ mg/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。

##### 2) 一般臨床試験<sup>4)</sup>

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<sup>\*)</sup>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 $7.16 \pm 1.21$ mg/dLから投与終了時 $5.54 \pm 1.31$ mg/dLと低下した。

### 3) 長期投与試験<sup>5)</sup>

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<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。

注意: 本剤の承認されている用量は「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) 臨床薬理試験: 忍容性試験

#### 1) 単回投与試験<sup>6)</sup>

日本人健康成人男子24例を対象に、本剤<sup>\*)</sup>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ず、ホスレノールはいずれの投与群においても忍容性が高いことが示された。

#### 2) 反復投与試験<sup>7)</sup>

日本人健康成人男子10例を対象に、本剤<sup>\*)</sup>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ず、ホスレノールの高い忍容性が確認された。

また、投与9日目および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。

注意: 本剤の承認されている用量は「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) 探索的試験: 用量反応探索試験<sup>8)</sup>

高リン血症を呈する血液透析患者156例を対象に、本剤<sup>\*)</sup>4用量の二重盲検プラセボ対照無作為化並行群間用量反応試験を実施した。前治療リン吸着剤をwash outする3週間の観察期終了後、本剤750mg/日、1,500mg/日、2,250mg/日、3,000mg/日またはプラセボを1日3回6週間投与した。その結果、投与終了時の血清リン濃度の変化量はプラセボ群では0.13mg/dL上昇したのに対し、750mg/日群-1.35mg/dL、1,500mg/日群-2.55mg/dL、2,250mg/日群-3.03mg/dL、3,000mg/日群-3.12mg/dLと本剤全群において有意な低下が認められた。投与6週後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750mg/日群61%、1,500mg/日群76%、2,250mg/日群90%、3,000mg/日群75%であり、血清カルシウム濃度は、プラセボ群と本剤群の間に試験期間を通じ有意な差はみられなかった。また血清カルシウム・リン積は、本剤群では減少したがプラセボ群では変化はみられず、血清intact PTH濃度は本剤群では減少した

が、プラセボ群では上昇した。副作用発現率は750mg/日群9.7%、1,500mg/日群28.6%、2,250mg/日群45.5%、3,000mg/日群58.1%と用量に依存して増加する傾向を示し、その主なものは悪心、嘔吐であったが、いずれも軽度であった。

注意:本剤の承認されている用量は「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。

## (5)検証的試験

### 1)無作為化並行用量反応試験

「V.3-(4)探索的試験:用量反応探索試験」の項参照

### 2)比較試験<sup>3)</sup>

高リン血症を呈する血液透析患者258例(本剤<sup>\*</sup>)126例、炭酸カルシウム132例)を対象に、前治療リン吸着剤をwash outする2週間の観察期終了後、本剤又は炭酸カルシウムを1日3回8週間投与した。本剤は750mg/日から投与を開始し、血清リン濃度及び忍容性を勘案しながら750～2,250mg/日の範囲で2週間毎に用量を適宜増減(1回の増減量は750mg/日)した。その結果、投与開始時の血清リン濃度(Mean±SD)は8.35±1.38mg/dLであったが、投与終了時には5.78±1.44mg/dLと低下が認められ、投与8週後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83.6%(Kaplan-Meier推定量)であった。血清カルシウム濃度は投与開始時9.02±0.69mg/dLであり、投与2週以降は9.2mg/dL程度で推移し、投与終了時9.22±0.06mg/dLであった。また、血清カルシウム・リン積は投与開始時74.44±14.63(mg/dL)<sup>2</sup>であったが、投与後速やかに低下し、投与終了時52.49±13.44(mg/dL)<sup>2</sup>であった。さらに、血清intact PTH濃度の中央値も257pg/mLであったが、225pg/mLへと低下した。本剤投与群における副作用は29例/126例(23%)に認められ、いずれも軽度あるいは中等度であった。発現頻度の高かったものは嘔吐(11%)及び悪心(10%)であった。本剤投与による高カルシウム血症の発現率は各週とも1%程度で推移し、全治療期間では7例/123例(5.7%)であった。

### 3)安全性試験

#### 長期投与試験<sup>9)</sup>

高リン血症を呈する血液透析患者145例を対象に国内第Ⅲ相臨床試験を1年間実施後、試験を2年間延長し、最長156週(3年間)の非盲検、非対照、用量適宜増減法による長期投与試験を実施した。本剤<sup>\*</sup>)は750mg/日から投与を開始し、血清リン濃度及び忍容性を勘案しながら750～4,500mg/日の範囲で用量を調節(1回の増減量は750mg/日)し、1日3回投与した。投与開始時の血清リン濃度(Mean±SD)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に低下した。補正血清カルシウム濃度は概して安定し、かつガイドラインの管理目標値範囲内に維持された。血清カルシウム・リン積濃度は、評価した時点すべてにおいて有意な低下(p<0.05)が認められた。血清intact PTH濃度は治療期間をとおして安定しており、投与開始時における中央値は262.0pg/mL、投与3年目では283.8pg/mLで

あった。副作用は87例/145例(60%)に認められ、10%以上の頻度で認められたものは嘔吐(32%)、悪心(29%)、胃不快感(17%)、上腹部痛(10%)であり、いずれも軽度であった。重篤な副作用は6例(4%)にみられ、不安定狭心症、頻脈性不整脈、結腸ポリープ、便秘、発熱、血小板数減少、低血糖症及び乳癌(各1件)であった。副作用により投与を中止した例は23例(16%)で、悪心及び嘔吐が多かったが、ほとんどは軽度であった。臨床検査、バイタルサイン、ECGにおいて臨床的に意味のある変動はみられなかった。以上により、本剤は血清リン濃度低下効果を長期にわたって維持し、また忍容性は概して良好であることが確認された。

注意:本剤の承認されている用量は「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)患者・病態別試験

##### 一般臨床試験(腹膜透析)<sup>\*)</sup>

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象に、前治療リン吸着剤をwash outする2週間の観察期終了後、本剤<sup>\*)</sup>を1日3回8週間投与した。本剤は750mg/日から投与を開始し、血清リン濃度及び忍容性を勘案しながら750mg～2,250mg/日の範囲で2週間毎に適宜増減(1回の増減量は750mg/日)した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)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。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は投与開始時9.28mg/dL、投与終了時9.42mg/dLとほとんど変化は認められなかった。血清カルシウム・リン積は投与開始時63.31(mg/dL)<sup>2</sup>から投与終了時49.46(mg/dL)<sup>2</sup>へと低下し、血清intact PTHの中央値もまた、投与開始時321.0pg/mLから投与終了時249.0pg/mLへと低下した。副作用は7例/45例(16%)に認められ、腹痛(4%)、下痢(4%)、嘔吐(4%)、腹部膨満(2%)、便秘(2%)、悪心(2%)、胃不快感(2%)等の消化器症状であった。これらはいずれも軽度あるいは中等度と判定された。重篤な副作用は3例(7%)に認められ、いずれも投与が中止された。臨床検査、バイタルサイン、ECGパラメータの平均値において、臨床的に意味のある変動はみられなかった。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。

\*)チュアブル錠

## (6)治療的使用

### 1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当しない(再審査期間中)

### 2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

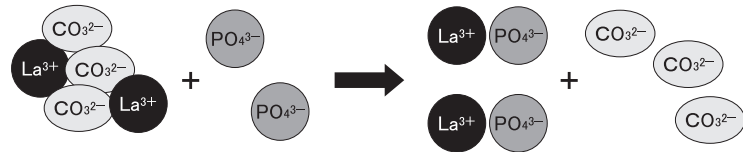
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(日局) 沈降炭酸カルシウム, 塩酸セベラマー

### 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。<sup>9)</sup>

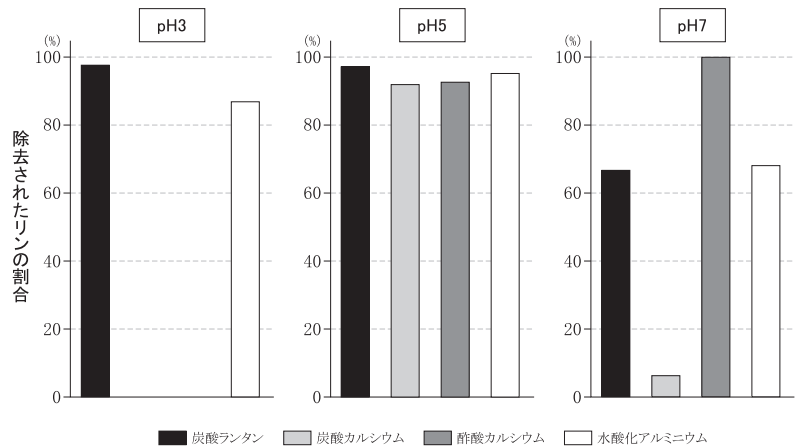


#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) リン結合作用 (*in vitro*)<sup>10)</sup>

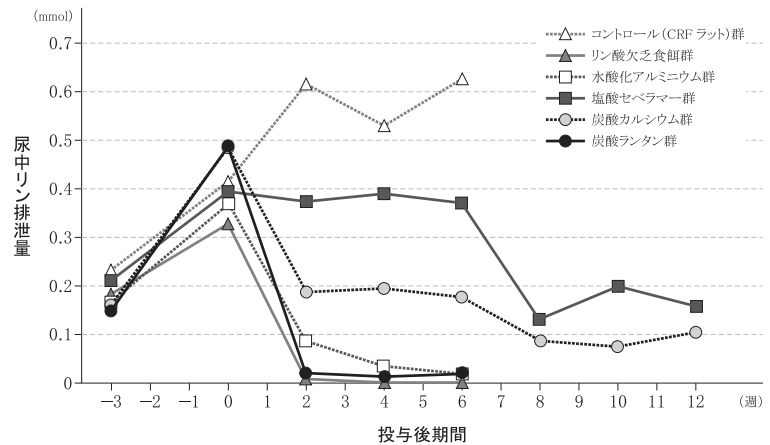
リン元素として300mgを含有するリン酸ナトリウム溶液をpH3, 5, 7に調整後、炭酸ランタン、炭酸カルシウム、酢酸カルシウム、水酸化アルミニウムをそれぞれ添加して反応させた後、その反応液をろ過し、リン除去率を算出した。炭酸ランタンはpH3で97.5%, pH5で97.1%, pH7で66.6%のリン除去率を示し、pHに依存せず、高いリン結合作用が認められた。

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、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*)<sup>11)</sup>

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、炭酸カルシウムまたは塩酸セベラマーをそれぞれ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。炭酸カルシウム及び塩酸セベラマー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。



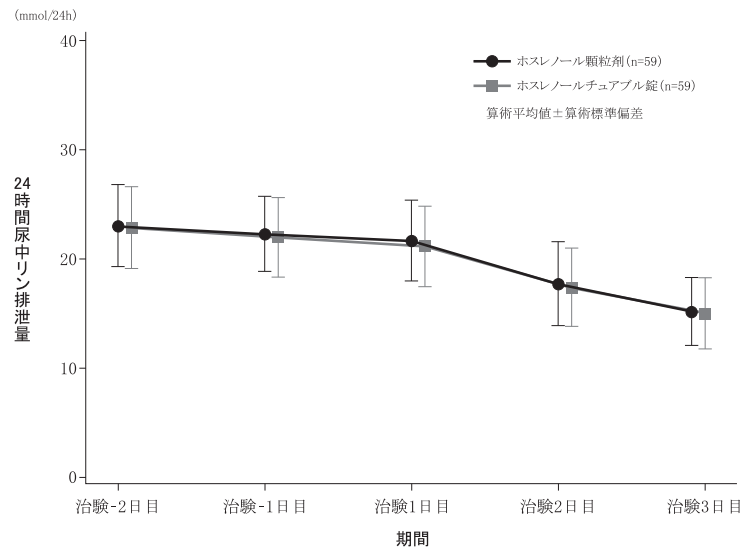
※リン吸着剤としての水酸化アルミニウム製剤は、現在投与禁忌となっています。

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、炭酸カルシウム2.78mmol/L、塩酸セベラマー2.45mmol/Lであったが、本剤は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<sup>12)</sup>

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。



■ 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

### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

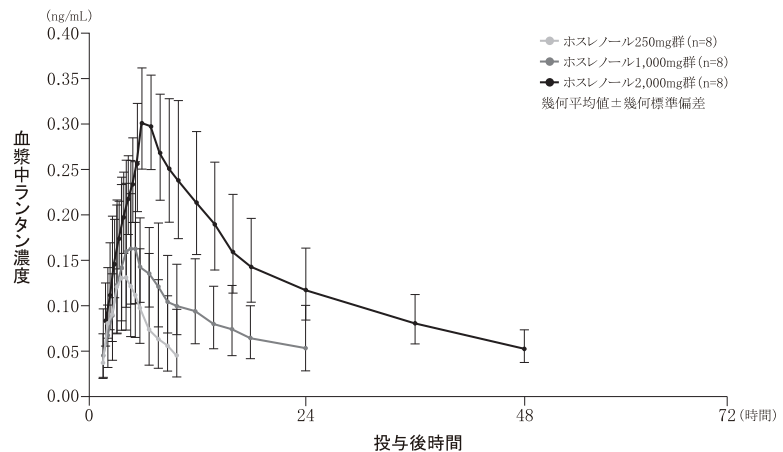
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

##### ① 単回投与時<sup>6)</sup>

日本人健康成人男子30名を対象として、本剤<sup>\*</sup>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

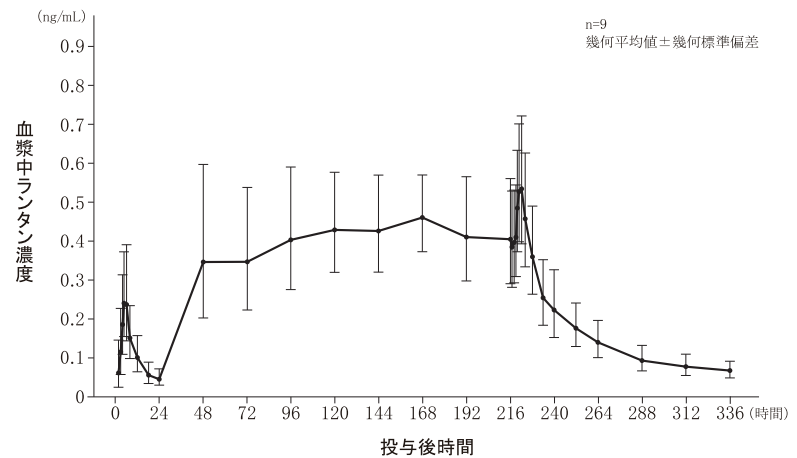
幾何平均値, \*1:中央値, \*2:算術平均値, \*3:n=7

##### ② 反復投与時<sup>7)</sup>

日本人健康成人男子14名を対象として、うち10名に本剤<sup>\*</sup>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
$AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL)	1.13	3.67
$AUC_{0-t}^{*1}$ (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)

#### 2)透析患者<sup>13)</sup>[海外データ]

透析患者10名及び健康成人8名を対象に、本剤<sup>\*</sup>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 $AUC_{0-tn}$ 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。

#### ■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	$AUC_{0-tn}$ (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

(4)中毒域	該当資料なし
(5)食事・併用薬の影響	「Ⅷ.7 相互作用」の項参照
(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)コンパートメントモデル	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)バイオアベイラビリティ	[海外データ] 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120 $\mu$ g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。 <sup>14)</sup>
(4)消失速度定数	該当資料なし
(5)クリアランス	[海外データ] 塩化ランタンの静脈内投与時における薬物動態の検討により、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。 <sup>15)</sup>
(6)分布容積	[海外データ] 塩化ランタンの静脈内投与時における薬物動態の検討により、ランタンの分布容積は約164Lであることが示された。 <sup>15)</sup>
(7)血漿蛋白結合率( <i>in vitro</i> )	ランタンのヒト血漿蛋白結合率は高く、>99.7%であった。 <sup>16)</sup>
3. 吸収	「Ⅶ.2-(3) バイオアベイラビリティ」の項参照
4. 分布	
(1)血液-脳関門通過性	該当資料なし <参考/マウス、ラット及びビヌのデータ> マウス(1,500mg/kg/日)、ラット(1,500mg/kg/日)及びビヌ(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。 <sup>16)</sup>
(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。 <sup>16)</sup>

(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0.047 μg/kg/日であり、そのときの乳汁中ランタン濃度の中央値は0.07 μg/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<sup>17)</sup>。

(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。<sup>16)</sup>

■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) <sup>a</sup>	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
精巢上体	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
精巢	<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

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<sup>\*)</sup>を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mg<sup>\*)</sup>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、ホスレノール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 $0.60 \pm 0.41 \text{ ng/mL}$ (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>18)</sup>

※承認されたホスレノールの最高用量は、1日2,250mgである。

## 5. 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。<sup>19)</sup>

### (2)代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

*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 $5.2 \mu\text{g/mL}$ では阻害されなかったが、 $21 \mu\text{g/mL}$ では44%阻害された。しかしながら透析患者での $C_{\text{max}}$ は $1.1 \text{ ng/mL}$ 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。<sup>19)</sup>

### (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比率

該当資料なし

### (5)活性代謝物の速度論的 パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1)排泄部位及び経路

ヒトにおける主要排泄経路は糞中である。<sup>14)</sup>

#### <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 $0.3 \text{ mg/kg}$ 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ことが考えられる。<sup>20)</sup>

### (2)排泄率

健康成人に本剤\*) $1,000 \text{ mg}$ を単回投与した時の尿中ランタン排泄率は、投与量の0.0001%未満で、反復投与時(1回 $1,000 \text{ mg}$ 1日3回)においても投与量の0.0001%未満と極めて低かった。<sup>6,7)</sup>

\*)チュアブル錠

### (3)排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

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

該当する記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

■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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

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。]
- (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。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法

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\*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。

\*透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療のガイドライン、2006

### 7. 相互作用

#### (1)併用禁忌とその理由

該当する記載なし

**(2)併用注意とその理由**

**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 <sup>(2)</sup> 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.	

**8. 副作用**

**(1)副作用の概要**

**副作用**

国内で実施され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)

**(2)重大な副作用と初期症状**

**(1)重大な副作用**

**チュアブル錠**

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. 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.

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.

**顆粒分包**

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.

**(3)その他の副作用**

**(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	胃不快感, 腹痛, 便秘, 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, 掻痒	
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

**(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**

安全性評価対象例数	305例
副作用発現例数(%)	82例(26.9)
副作用発現件数	160件

副作用等の種類	副作用発現	
	件数	例数(%)
血液及びリンパ系障害	1	1 (0.3)
腎性貧血	1	1 (0.3)
胃腸障害	137	74 (24.3)
腹部不快感	2	2 (0.7)
腹部膨満	4	4 (1.3)
腹痛	5	5 (1.6)
上腹部痛	7	6 (2.0)
結腸ポリープ	1	1 (0.3)
便秘	7	7 (2.3)
下痢	7	6 (2.0)
消化不良	3	3 (1.0)
鼓腸	2	2 (0.7)
びらん性胃炎	1	1 (0.3)
悪心	35	31 (10.2)
口腔内不快感	1	1 (0.3)
胃不快感	10	9 (3.0)
嘔吐	50	38 (12.5)
心窩部不快感	1	1 (0.3)
痔出血	1	1 (0.3)
全身障害及び投与局所様態	3	3 (1.0)
胸部不快感	1	1 (0.3)
胸痛	2	2 (0.7)
感染症及び寄生虫症	1	1 (0.3)
単純ヘルペス	1	1 (0.3)
臨床検査	3	3 (1.0)

好酸球数増加	1	1 (0.3)
血中リン減少	1	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1 (0.3)
代謝及び栄養障害	6	5 (1.6)
食欲不振	4	4 (1.3)
低血糖症	2	1 (0.3)
筋骨格系及び結合組織障害	1	1 (0.3)
背部痛	1	1 (0.3)
神経系障害	4	4 (1.3)
痙攣	1	1 (0.3)
浮動性めまい	1	1 (0.3)
神経痛	1	1 (0.3)
傾眠	1	1 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害	4	4 (1.3)
薬疹	1	1 (0.3)
湿疹	1	1 (0.3)
痒痒症	2	2 (0.7)

(5)基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

■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

9. 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。

10. 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>17)</sup>]

11. 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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当する記載なし

13. 過量投与

該当する記載なし

#### 14. 適用上の注意

#### チュアブル錠

- (1)服用時:本剤は口中で十分に噛み砕いて服用させること。[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。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。]
- (2)薬剤交付時: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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 15. 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。<sup>22)</sup>
- (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。

#### 16. その他

該当する記載なし

## 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」を参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験<sup>23)</sup>

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 (ヘキシバルビタール)	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

### 2. 毒性試験<sup>24)</sup>

#### (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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,000 (500, 1,000, 2,000) *1	>2,000
ラット	経口	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,000	>2,000
イヌ*2	経口	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	I相:500→1,000→1,500→ 2,000 II相:1,000, 2,000	>2,000
マウス	静脈内	LaCl <sub>3</sub>	0, 3(雄のみ), 6.25 (6.25, 12.5, 25, 40) *1	6.25
ラット	静脈内	LaCl <sub>3</sub>	0, 6.25 (6.25, 12.5, 25, 40) *1	12.5

La<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>:炭酸ランタン, LaCl<sub>3</sub>: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鉍質沈着、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。限局性鉍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、限局性鉍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309～535 μg/gで、毒性所見が認められなかった0.05mg/kgでは18～24 μg/gであった。0.05mg/kgでの血漿中ランタン濃度のCmax及びAUC<sub>0-24</sub>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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 500, 1,000, 1,500, 2,000	2,000
		4週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	200
		13週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	200
		26週 +回復期 間4週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 100, 600, 2,000	100
イヌ	経口	14または 15日	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	I相:500→1,000→ 1,500→2,000 II相:1,000, 2,000	2,000
		4週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	2,000
		13週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	2,000
		26週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	2,000
		52週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	2,000
ラット	静脈内	2～8日	LaCl <sub>3</sub>	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 5, 20	0.3
		4週	LaCl <sub>3</sub>	0, 0.003, 0.03, 0.3	0.3
イヌ	静脈内	8～15日	LaCl <sub>3</sub>	0, 0.1, 1, 3	0.1
		4週	LaCl <sub>3</sub>	0, 0.003, 0.05, 1	0.05

La<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>:炭酸ランタン, LaCl<sub>3</sub>:塩化ランタン

**(3)生殖発生毒性試験**

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2,000 mg/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。

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。

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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 1,000, 2,000	F <sub>0</sub> 一般及び 生殖毒性: 2,000 F <sub>1</sub> 出生児: 1,000
		雄:交配63日～ 剖検 雌:交配14日～ 妊娠17日	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	F <sub>0</sub> 一般及び 生殖毒性: 2,000 F <sub>1</sub> 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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 250, 500, 1,000, 1,500	F <sub>0</sub> 一般毒性: 1,000 F <sub>0</sub> 生殖毒性: 1,500 F <sub>1</sub> 出生児: 1,000
		妊娠6-18日	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 250, 750, 1,500	F <sub>0</sub> 一般及び 生殖毒性: 750 F <sub>1</sub> 出生児:750
ラット	経口	妊娠6日～ 分娩後20日	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 200, 600, 2,000	F <sub>0</sub> 一般及び 生殖毒性: 2,000 F <sub>1</sub> 出生前及び 出生後の 発生:600 F <sub>1</sub> 生殖毒性: 2,000

La<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>: 炭酸ランタン

**(4)その他の特殊毒性**

**1) 遺伝毒性**

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 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, WP2uvrA, WP2uvrA/pKM101	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	±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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	+S9mix: 最高用量 5,000μg/mL -S9mix: 最高用量 2,000μg/mL	陰性
細胞遺伝学 <i>in vitro</i> 試験	チャイニーズ・ハム スター 卵巣由来の細胞	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	+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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	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Wisterラット	LaCl <sub>3</sub>	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

## 2)がん原性

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, 肝臓の組織球形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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 500, 1,000, 1,500, 2,000	2,000
		13週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 500, 1,500, 2,000	500
		99週	La <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0, 100, 500, 1,500	腫瘍性変化: 1,500 非腫瘍性変化: 100

La<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>: 炭酸ランタン

### 3) 不純物の毒性試験

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。

### 4) 溶血性試験

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。

### 5) 腎障害ラットにおける試験

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塩酸セベラマー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	処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)
2. 有効期間又は使用期限	使用期限:2年(外箱に表示)
3. 貯法・保存条件	チュアブル錠:室温, 気密容器に保存 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, 気密容器に保存 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.
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1)薬局での取り扱いについて  (2)薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	該当しない  「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	錠剤 250mg PTP包装 100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50) 500mg PTP包装 90錠(6錠×15) 600錠(6錠×100)  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)
7. 容器の材質	PTP:ポリプロピレン, 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
8. 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, 塩酸セベラマー
9. 国際誕生年月日	2004年3月19日(スウェーデン)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	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 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

11. 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:薬価基準未収載

12. 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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表  
年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

チュアブル錠 8年(2008年10月16日～2016年10月15日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 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
ホスレノールチュア ブル錠250mg	118334401	2190029F1026	620008560
ホスレノールチュア ブル錠500mg	118335101	2190029F2022	620008561
ホスレノール顆粒 分包250mg	120681401		
ホスレノール顆粒 分包500mg	120682101		

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) バイエル薬品社内資料(有効成分安定性試験)
- 2) バイエル薬品社内資料(安定性試験)
- 3) Shigematsu T. et al.:Clin Nephrol., 70(5), 404(2008)
- 4) Kawanishi H. et al.:Perit Dial Int., 28(6), 673(2008)
- 5) Shigematsu T. et al.:Clin Exp Nephrol. 14(6), 589(2010)  
(長期投与試験)
- 6) バイエル薬品社内資料(薬物動態試験/単回投与)
- 7) バイエル薬品社内資料(薬物動態試験/反復投与)
- 8) Shigematsu T. et al.:Ther Apher Dial., 12(1), 55(2008)
- 9) Harrison T.S. et al.:Drugs., 64(9), 985(2004)
- 10) バイエル薬品社内資料(リン結合作用)
- 11) Hutchison AJ. et al.:Nephrol Dial Transplant., 19(Suppl 1), i19  
(2004)
- 12) バイエル薬品社内資料(生物学的同等性試験)
- 13) バイエル薬品社内資料(薬物動態試験/透析患者)
- 14) Pennick M. et al.:J Clin Pharmacol., 46(7), 738(2006)
- 15) バイエル薬品社内資料(薬物動態試験/生物学的利用率)
- 16) 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)
- 17) Wappelhorst O. et al.:Nutrition., 18(4), 316(2002)
- 18) バイエル薬品社内資料(骨生検試験/透析患者)
- 19) バイエル薬品社内資料(代謝)
- 20) バイエル薬品社内資料(排泄)
- 21) How PP. et al.:Clin J Am Soc Nephrol., 2(6), 1235(2007)
- 22) Chuang CL. et al.:Kidney Int., 72, 1291(2007)
- 23) バイエル薬品社内資料(安全性薬理試験)
- 24) バイエル薬品社内資料(毒性試験)

### 2. その他の参考文献

社団法人 日本透析医学会  
「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」  
(血清リン濃度に対する参考)

## 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。

#### ■効能・効果

下記患者における高リン血症の改善

- ・透析中の慢性腎不全患者

#### ■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。
- 3) チュアブル錠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。[「重大な副作用」「適用上の注意」の項参照]

国名	アメリカ
会社名	シャイア社
販売名	Fosrenol
剤形・規格	チュアブル錠:500mg, 750mg, 1000mg
発売年	2005年
効能・効果	末期腎不全患者における血清リン濃度の低下
用法・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750～1500mg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て臨床試験において、3750mg/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。 本剤は必ず噛み砕いて服用し、そのまま飲み込まないこと。

国名	英国
会社名	シヤイア社
販売名	Fosrenol
剤形・規格	チュアブル錠:250mg, 500mg, 750mg, 1000mg
発売年	2007年
効能・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
用法・用量	<p>本剤は経口チュアブル錠であり、必ず噛み砕いた上、服用すること。</p> <p>本剤については2年以上の使用経験が限られていることから、2年を超えて服薬する場合は、危険性と有益性を十分に比較考慮すること。</p> <p><b>成人および高齢者(65歳以上):</b> 1日量を食事毎に分割して服用する。リン酸およ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。 本剤は、750mg/日の用量から有効な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/日の用量で管理目標値に到達した。</p> <p><b>小児および青年:</b> 18歳以下の患者に対して本剤の有効性および安全性は確立されていない。</p> <p><b>肝機能障害患者:</b> 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。</p>

上記を含み、2009年3月時点では、世界44の国又は地域で承認され、36の国又は地域で発売されている。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA, オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「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>17)</sup>。]

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

2010年6月現在

[参考:分類の概要]

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項及び米国の添付文書及び英国のSPCにおける記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「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。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2009年10月)	Pediatric Use: 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 <sup>®</sup> in this population is not recommended.
英国のSPC (2009年9月)	Children and adolescents: The safety and efficacy of Fosrenol has not been established in patients below the age of 18 years. Safety and efficacy of Fosrenol have not been established in paediatric patients; use in children is not recommended.

## XIII. 備考

### 1. その他の関連資料

特になし







Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

資料請求先

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://www.bayer.co.jp/byl>