

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2013に準拠して作成

経口リン酸製剤 Phosribbon® Combination Granules

ホスリボン® 配合顆粒

リン酸ナトリウム製剤

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

薬価基準収載

剤 形	顆粒剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	1包(0.48g)中にリンとして100mg、成分としてリン酸二水素ナトリウム一水和物330mg及び無水リン酸水素二ナトリウム119mgを含有
一 般 名	和名：該当しない 洋名：該当しない
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2012年(平成24年)12月25日 薬価基準収載年月日：2013年(平成25年)2月22日 発 売 年 月 日：2013年(平成25年)3月4日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352 医療関係者向けホームページ http://www.zeria.co.jp/

本IFは2016年3月改訂(第4版, 承認条件削除に伴う改訂)の添付文書に基づき改訂した。

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.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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・臨床適応するとともに、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(図表は除く)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2013」(以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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、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。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 薬理作用	17
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 構造式又は示性式	3	3. 吸 収	20
4. 分子式及び分子量	3	4. 分 布	20
5. 化学名(命名法)	3	5. 代 謝	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 排 泄	21
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	21
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	21
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	22
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	23
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	23
1. 剤 形	6	5. 慎重投与内容とその理由	23
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	7. 相互作用	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 副作用	26
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	28
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
7. 溶出性	7	11. 小児等への投与	28
8. 生物学的試験法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	13. 過量投与	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	14. 適用上の注意	28
11. 力 価	7	15. その他の注意	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	16. その他	28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7	IX. 非臨床試験に関する項目	29
14. その他	7	1. 薬理試験	29
V. 治療に関する項目	8	2. 毒性試験	29
1. 効能又は効果	8	X. 管理的事項に関する項目	31
2. 用法及び用量	9	1. 規制区分	31
3. 臨床成績	12		

2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	32
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
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	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32
XI. 文 献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
XII. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
XIII. 備 考	34
1. その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホスリボン[®] 配合顆粒は、リン酸二水素ナトリウム一水和物 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 及び無水リン酸水素二ナトリウム (Na_2HPO_4) からなる経口リン酸製剤である。原発性低リン血症性くる病・骨軟化症を含む低リン血症に対する治療は、活性型ビタミンD製剤と経口リン酸製剤によるリンの補正が一般的である。また、その他に原疾患としてくる病症状を有するFanconi症候群や腫瘍性骨軟化症及び未熟児くる病についても使用されている。海外の主要国では、経口リン酸製剤が販売されているが、国内では低リン血症を適応症とする経口リン酸製剤が存在していないため、研究用リン酸試薬を独自に調製するか、リン酸を含有する経口腸管洗浄剤であるビジクリア[®] 配合錠を粉砕し院内製剤として使用する又は海外の市販薬を個人輸入して使用する等しているのが現状であった。

このような状況を受け、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」(平成21年6月18日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課)に基づき、日本小児腎臓病学会、日本内分泌学会及び難治性疾患克服研究事業のホルモン受容機構異常に関する調査研究班より厚生労働省に対して低リン血症に対する要望書が提出された。

その後、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討を経て、平成22年5月21日付けでビジクリア[®] 配合錠の製造販売承認を有しているゼリア新薬工業株式会社に対し厚生労働省から開発要請がなされた。

これらの背景から、剤形を錠剤の服用が困難である乳幼児も服用が可能となるように顆粒剤とし、有効成分及びその比率がビジクリア[®] 配合錠と同一の経口リン酸製剤(ホスリボン[®] 配合顆粒)を開発することとなった。

原発性低リン血症性くる病患者*については第Ⅲ相臨床試験や文献調査を実施し、有効性と安全性を確認した。

また、Fanconi症候群及び腫瘍性骨軟化症については使用実態調査及び文献調査を、未熟児くる病については文献調査を実施した。その結果、国内外での治療は、活性型ビタミンD製剤と経口リン酸製剤による併用療法が一般的であり、経口リン酸製剤が原発性低リン血症性くる病に準じた用法・用量で、安全に使用されていることも併せて確認できた。

以上の結果から、ホスリボン[®] 配合顆粒は、2012年3月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2012年12月に「低リン血症」を適応症として製造販売承認を取得した。

*: 家族性低リン血症性くる病及びビタミンD抵抗性くる病を含む

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

1. 国内初の、低リン血症の適応を有する経口リン酸製剤(顆粒剤)である。
2. 16例の原発性低リン血症性くる病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、有効性と安全性が確認された。
 - ・ホスリボン[®]配合顆粒投与による血清リン濃度の上昇作用が確認された。(服用後1～2時間における血清リン濃度相対値の平均:128.5～144.3%) (13ページ)
 - ・骨X線検査のくる病所見では「改善」が6例、「不変」が10例認められ、「悪化」は認められなかった。(14ページ)
 - ・副作用は2例(12.5%)に認められ、その内訳は腹痛1例(6.3%)2件、下痢1例(6.3%)1件、及びアレルギー性皮膚炎が1例(6.3%)1件であった。(承認時)(15ページ)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ホスリボン[®] 配合顆粒

(2) 洋 名

Phosribbon[®] Combination Granules

(3) 名称の由来

Phosphorous(英語)よりホスをre(英語)とbone(英語)にリボン(ribbon)運動をかけ合わせたリボンを合わせて命名した。

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

該当しない

(2) 洋 名(命名法)

該当しない

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

リン酸二水素ナトリウム一水和物	無水リン酸水素二ナトリウム
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Na_2HPO_4

4. 分子式及び分子量

	リン酸二水素ナトリウム 一水和物	無水リン酸水素二ナトリウム
化学名	Monobasic sodium phosphate monohydrate	Dibasic sodium phosphate anhydrous
分子式	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Na_2HPO_4
分子量	137.99	141.96

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

慣用名：該当しない
別 名：該当しない
略 号：該当しない
治験番号：Z-521

7. CAS登録番号

リン酸二水素ナトリウム一水和物：10049-21-5
無水リン酸水素二ナトリウム：7558-79-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

リン酸二水素ナトリウム一水和物：無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末。
無水リン酸水素二ナトリウム　　：白色の粉末。

(2) 溶解性

リン酸二水素ナトリウム一水和物：0℃の水100gに71gが溶解し83℃の水100gに390gが溶解する。メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にはほとんど溶けない。

無水リン酸水素二ナトリウム　　：0℃の水100gに1.63gが溶解し、25℃の水100gに12.14gが溶解する。エタノール(99.5)にはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

リン酸二水素ナトリウム一水和物：わずかに潮解性がある。

無水リン酸水素二ナトリウム　　：吸湿性で、空気に触れると約2～7モルの水分を吸収する。

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点：リン酸二水素ナトリウム一水和物：225℃～250℃(分解)

無水リン酸水素二ナトリウム　　：240℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

リン酸二水素ナトリウム一水和物：pKa=2.15(25℃)

無水リン酸水素二ナトリウム　　：pKa₁=2.15、pKa₂=7.20、
pKa₃=12.38(25℃)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な 示性値

比重

リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.064g/cm³(結晶の比重)

無水リン酸水素二ナトリウム　　：2.54g/cm³(結晶の比重)

pH

リン酸二水素ナトリウム一水和物：5%水溶液のpHは4.1～4.5(25℃)である。

無水リン酸水素二ナトリウム　　：1%水溶液のpHは9.1(25℃)である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性(2有効成分)
試験項目：含量、性状、外観及び吸湿性等

試験名	保 存 条 件			保存形態	保存期間	結 果		
	温度	湿度	光			NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	Na ₂ HPO ₄	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	一次包装: 2重にしたポリエチレン袋 二次包装: ファイバードラム	3、6、9、 12、18、24、 36箇月	36箇月間 安定	36箇月間 安定	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	一次包装: 2重にしたポリエチレン袋 二次包装: ファイバードラム	1、3、6箇月	6箇月間 安定	6箇月間 安定	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	褐色ガラス瓶/密栓	1、2、3箇月	3箇月間 安定	3箇月間 安定
	湿度	25℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶/開放	1、2、4週間	水分に変化が認められた。	乾燥減量値に変化が認められた。
	光	—	—	D65蛍光灯、 2,500lx	ガラス製秤量瓶/密栓 (共通擦り合わせ付き)	総照度120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギー200Wh/m ² 以上	試験開始時と比べて変化は認められなかった。	試験開始時と比べて変化は認められなかった。
				ガラス製シャーレ/開放	同上	水分に変化が認められた。	試験開始時と比べて変化は認められなかった。	

3. 有効成分の確認試験法

リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム共に日局一般試験法の定性反応で確認
(1)ナトリウム塩の定性反応
(2)リン酸塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム共に日局一般試験法により定量

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、
外観及び性状

区別：顆粒剤

外観及び性状：本剤は白色～微黄白色の顆粒剤

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ZP85

(4) pH、浸透圧比、
粘度、比重、無菌
の旨及び安定な
pH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分
(活性成分)の含量

1包(0.48g)中にリンとして100mg、成分としてリン酸二水素ナトリウム一水和物
330mg及び無水リン酸水素二ナトリウム119mgを含有

(2) 添加物

日局 ヒドロキシプロピルセルロース

日局 ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性 に対する注意

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性	試験名	保 存 条 件			保存形態	保存期間	結 果
		温度	湿度	光			
	長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	アルミラミネートフィルム包装	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36箇月	試験開始時と比較して、変化を認めなかった。 36箇月間安定。
	加速試験	40℃	75%RH	暗所	アルミラミネートフィルム包装	1, 3, 6箇月	試験開始時と比較して、変化を認めなかった。 6箇月間安定。
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	該当資料なし						
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	リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム共に日局一般試験法の定性反応で確認 (1)ナトリウム塩の定性反応 (2)リン酸塩の定性反応						
10. 製剤中の有効成分の 定量法	日局 一般試験法により定量						
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. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	該当しない						
14. その他	該当しない						

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

低リン血症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- くる病や骨軟化症をきたす低リン血症の患者(原発性低リン血症性くる病・骨軟化症、Fanconi症候群、腫瘍性骨軟化症、未熟児くる病等)に投与すること。
- 本剤の投与により腎不全、リン酸腎症が生じる可能性があるため、重度の腎機能障害を有する患者への投与にあたっては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[解説]

- 本剤の効能・効果は、「低リン血症」である。原発性低リン血症性くる病・骨軟化症、Fanconi症候群、腫瘍性骨軟化症、未熟児くる病等のくる病や骨軟化症をきたす低リン血症の疾患に使用すること。

【疾患の定義】

●原発性低リン血症性くる病・骨軟化症：

近位尿細管でのリン再吸収機構の先天性な障害により発症する疾患群で、大半はX連鎖性くる病・骨軟化症(X-linked hypophosphatemic rickets:XLH)である。XLHではリン代謝の制御因子である線維芽細胞増殖因子23(Fibroblast growth factor23:FGF23)の過剰発現、低リン血症、過リン尿及び腎臓でのビタミンDの活性化障害が認められる¹⁾。

●Fanconi症候群：

先天性又は後天性の近位尿細管の広範な機能障害により、通常は近位尿細管で再吸収されるリン、アミノ酸、重炭酸、ブドウ糖、尿酸等が尿中へ過剰に排出される疾患群である。

したがって、患者ごとに程度の違いはあるものの、低リン血症、汎アミノ酸尿、近位尿細管性アシドーシス、腎性糖尿、低分子タンパク尿、低尿酸血症等の所見を呈する²⁾。

●腫瘍性骨軟化症：

組織学的には良性の間葉系由来の腫瘍に伴う後天性疾患である。腫瘍はFGF23等のリン代謝の制御因子を分泌し、腎臓からのリン排泄を亢進させ、慢性的な低リン血症を引き起こす。病態はXLHに類似し、小児よりも成人に多いとの報告がある³⁾。

●未熟児くる病：

早産児で認められる骨代謝性疾患である。カルシウム及びリンの多くは妊娠第3期に経胎盤性に胎児に蓄積されるといわれているが、この時期を胎外で過ごさざるを得ない早産児ではカルシウム及びリンが不足する。その結果として、単純X線検査により骨幹端にて杯状変化(cupping)、毛羽立ち様変化(flaring)等のくる病所見が認められるようになる⁴⁾。

- 発現機序は十分に解明されていないが、経口リン酸製剤の過剰投与、又は長期にわたる経口リン酸製剤と活性型ビタミンD製剤の併用療法により「腎臓の石灰化」や「腎機能障害」が発現する可能性が考えられている。

V. 治療に関する項目

特に、Fanconi症候群や透析患者等の重度の腎機能障害を有する患者では本剤の投与により腎臓に石灰化が生じる可能性が増すと考えられる。当該患者へ投与する場合には、くる病・骨軟化症の治療について十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、投与にあたっては、臨床検査や腎臓超音波検査を定期的に行い、腎臓の石灰化の発現状況について経過を観察すること。

参照(腎機能障害・腎臓の石灰化):

10ページ V.治療に関する項目 2.用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>-2

22ページ 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

23ページ VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 5.慎重投与内容とその理由-(1)

25ページ VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法-(1)

2. 用法及び用量

通常、リンとして1日あたり20～40mg/kgを目安とし、数回に分割して経口投与する。以後は患者の状態に応じて適宜増減するが、上限はリンとして1日あたり3,000mgとする。

[解説]

用法・用量に関する明確な基準はない。患者の状態(年齢、体重、患者の状態(食事量、食事内容、臨床症状、臨床検査値、併用薬等))に応じて、適宜増減すること。なお、上限はリンとして1日あたり3,000mgとなる。

体重あたりのリンとしての1日投与量は、国内の臨床試験で初回投与量として設定した20～40mg/kg/dayを目安とした。血清リン濃度は投与1～2時間を経過した後、急激に低下することを踏まえると本剤の場合は頻回分割投与の方が理論的に望ましいこと、安全性の観点からは胃腸障害の低減が期待されること、実際に服薬可能な回数の上限は患者の状況により異なることから、数回に分割して経口投与するように設定した。

【3歳未満の患者への投与】

国内での臨床試験において収集された原発性低リン血症性くる病患者16例の年齢は3～14歳であり、低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児に対する本剤の使用経験はない。これらの患者へ本剤を投与する場合には、特に慎重に行うこと。

【未熟児くる病患者への投与】

未熟児くる病の患者は必要に応じて「母乳強化パウダーを添加した母乳」や「カルシウム、リン、ビタミンDが強化された低出生体重児用調整粉乳」を使用するが、それでもカルシウム不足やリン不足を認める場合は、カルシウム製剤やリン酸製剤の投与を行う。

【院内製剤等の経口リン酸製剤からの切り替え】

院内製剤等の経口リン酸製剤から本剤に投与を切り替える場合は、リン量の換算処理を行い、本剤の投与量を算出すること。

V. 治療に関する項目

ホスリボン[®] 配合顆粒 1包あたりのリン含有量：100mg

元素	記号	原子量
水素	H	1.008
酸素	O	16.00
ナトリウム	Na	22.99
リン	P	30.97

分子式	分子量	P量(g)/1gあたり
H ₃ PO ₄	97.994	0.316
NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O	137.992	0.224
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O	156.008	0.199
Na ₂ HPO ₄	141.958	0.218
Na ₂ HPO ₄ · 7H ₂ O	268.07	0.116
Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	358.15	0.086

計算例) 院内製剤：Na₂HPO₄ 4.0g/日 …………… (A)

NaH₂PO₄ · 2H₂O 3.0g/日 …………… (B)

(A)のP量=4.0g/日×0.218=0.872g/日

(B)のP量=3.0g/日×0.199=0.597g/日

合計 P量=1.469g/日=1,469mg/日

→ ホスリボン[®] 配合顆粒15包(1,500mg)に相当する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 血清リン濃度は服用1～2時間後に最高に達し、その後急激に低下することから、血清リン濃度を保つためには本剤の投与を分割し、1日あたりの投与回数を増やすことが望ましい。
2. 血清リン値、血清及び尿中カルシウム値、血清ALP値、血清PTH値、血清クレアチニン値等を定期的に測定し、年齢、体重、患者の状態（食事量、食事内容、臨床症状、臨床検査値、併用薬等）を十分に考慮して、用法・用量の調節を行うこと。
3. 胃腸障害が出現した場合には、1回あたりの投与量を減量し、投与回数を増やすことを考慮すること。

[解説]

1. 血清リン濃度は内服1～2時間後に最高に達し、その後、急激に低下し、4時間後には投与前値に戻ると言われているので、血清リン濃度を保つために、本剤の投与を数回に分けて投与すること。なお、実際に可能な服薬回数は患者の状況により異なることから、特に上限を設けずに数回としている。
2. 本剤の投与量は、1回の血清リン値、血清ALP値及び血清PTH値だけでなく、他の臨床検査値の推移や併用している活性型ビタミンD製剤の投与量等を考慮し、総合的な判断の下に調節することが必要である。血清リン値、血清及び尿中カルシウム値、血清ALP値、血清PTH値、血清クレアチニン値等を定期的に測定し、年齢、体重等の患者の状態も十分に考慮して、調節すること。

V. 治療に関する項目

- **血清及び尿中カルシウム値**：本剤と活性型ビタミンD製剤を長期間併用することにより、血清リン値や血清カルシウム値が持続的に上昇し、その結果、「高カルシウム血症」や「高カルシウム尿症」が発現するおそれがある。異常が認められた場合には、活性型ビタミンD製剤を減量又は中止する等の対応が必要となる。また、リンが過剰である場合は、本剤の減量も検討すること。
- **血清ALP値**：ALPは肝臓や骨、小腸、胎盤などに含まれ、リン酸化合物を分解する働きをもつ酵素のひとつである。骨芽細胞膜に多く存在し、くる病等の患者では高値を示すことから、低リン血症性くる病・骨軟化症では短期的な治療目標として、血清ALPの改善がある。
- **血清PTH(副甲状腺ホルモン)値**：血清リン濃度が上昇すると、PTHが分泌され、尿細管からのリンの再吸収を抑制する。しかし、リンが長期間にわたり過剰に投与され、PTHが過剰に分泌され続けた場合、二次性又は三次性副甲状腺機能亢進症が発現する可能性が考えられる。血清PTH値が持続的に高値を示す場合は、本剤の減量又は、活性型ビタミンD製剤の増量等を考慮すること。

<血清リン濃度の上昇と副甲状腺機能亢進症について>

血清リン濃度の上昇は、血清カルシウム値を低下させるとともに、副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌を促す。本剤の投与が継続的かつ過量に投与され、PTHが過剰に分泌され続けた場合、二次性(血清カルシウム低下に対するPTH分泌亢進)又は三次性副甲状腺機能亢進症(副甲状腺過形成、腺腫となり、リン酸製剤を中止後もPTH分泌亢進状態が非可逆的に認められる)が発現する可能性が考えられる。三次性副甲状腺機能亢進症が発現した症例報告⁵⁾では処置として腺腫の摘出に至ったものもあった。

低リン血症の患者における副甲状腺機能亢進は長期におよぶ過剰なリンの内服によるものが原因とされている⁶⁾ので、臨床症状や臨床検査値(血清PTH値)等の推移を十分に観察し、血清カルシウム濃度が低下・血清PTH値が上昇した場合には、本剤の減量や活性型ビタミンD製剤を増量する等を考慮すること。

- **血清クレアチニン値**：クレアチニンは腎より濾過され、尿中に排泄されるため、血清クレアチニン値は腎機能が正常かどうかの指標となっている。発現機序は十分に解明されていないが、経口リン酸製剤の過剰投与、又は長期にわたる経口リン酸製剤と活性型ビタミンD製剤の併用療法により「腎臓の石灰化」や「腎機能障害」が発現する可能性が考えられている。血清クレアチニン値が高値を示した場合は、超音波検査等を実施し、腎石灰化の発現状況等を確認すること。
- **食事量・食事内容**：一日のリンの摂取目安量は1,050mg/日とされている。リンが多く含まれる食品は、しらす干し、大豆、きなこ、いんげん等がある。特に、乳製品は最も良いリンの補給源とされている。本剤の投与量を調節するにあたっては、食事量や食事内容も十分に考慮すること。
- **臨床症状や臨床検査**：低リン血症の症状のほか、胃腸障害、腎臓の石灰化、副甲状腺機能亢進症等にも十分に留意し、観察を行うこと。

V. 治療に関する項目

●併用薬：低リン血症の治療では、リン酸製剤と活性型ビタミンD製剤の併用療法が一般的だが、患者の状態に応じて、リン酸製剤と活性型ビタミンD製剤の投与量を調節することが重要になる。

<参考> 低リン血症性くる病/骨軟化症治療中の問題点と原因、治療の調節⁶⁾

問題点	原因	治療の調節	
		活性型 ビタミンD	リン酸製剤
下痢、血便、腹痛	リン酸製剤量過剰	→	↓
X線所見の改善が悪い	内服不良、治療量不足	↑	↑
軽度の高Ca血症 (12mg/dL以下)と高Ca 尿症(PTH高値なし)	活性型ビタミンD過剰	↓	→ or ↑
高度の高Ca血症 (12mg/dL以上)と高Ca 尿症(PTH低値)	ビタミンD過剰	検査値改善 まで中断	検査値改善 まで中断
高Ca尿症(高Ca血症、 腎石灰化なし)	ビタミンD過剰	↓	→ or ↑
腎石灰化(高Ca血症、 高Ca尿症あり)	ビタミンD及びリン酸製 剤過剰	検査値改善 まで中断	検査値改善 まで中断
二次性副甲状腺機能 亢進症	ビタミンD量に比してリ ン酸製剤過剰	↑	↓
三次性副甲状腺機能 亢進症	長期に及ぶ過剰なリ ン酸内服により、副甲状腺機 能亢進状態が生理的 制御を逸脱	↑ or 1,25(OH) ₂ D ₃ パルス、 副甲状腺摘除	↓

3. 本剤は塩類下剤と同一成分であるため、薬理作用として、下痢等の胃腸障害を引き起こす可能性がある。胃腸障害が出現した場合には、1回あたりの投与量を減量し、投与回数を増やす等の調節をすること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本申請のデータパッケージは、くる病や骨軟化症をきたす低リン血症の代表的な原因疾患である原発性低リン血症性くる病を対象とした第Ⅲ相試験と、Fanconi症候群及び腫瘍性骨軟化症に関する使用実態調査、並びに各疾患に関する成書や公表文献等から構成されている。

経口リン酸製剤の治療対象となる低リン血症をきたす各疾患の患者数はいずれの疾患も非常に限られており、個々の疾患について臨床試験を実施することは困難な現状がある。一方で、国内外において低リン血症に対する経口リン酸製剤の治療的位置付けは成書等の記載より確立しているものと考えられ

V. 治療に関する項目

ることから、本審査においては、代表的疾患における本剤の第Ⅲ相試験成績に加え、成書や公表文献等を利用し、経口リン酸製剤である本剤の有効性・安全性、用法・用量等について総合的に評価を行うこととした。

試験名		投与期間
第Ⅲ相	非盲検 非対照試験	原発性低リン血症性くる病患者を対象とした治療的使用試験
		治療的使用期：24週 継続投与期：24週時の翌日～製造販売承認日

(2) 臨床効果⁷⁾

国内4施設で原発性低リン血症性くる病患者16例(3～14歳：平均8.1歳)を対象に実施した臨床試験において、1日投与量として20～40mg/kg/dayを目安として300～3,000mgを3回又は4回に分けて経口投与した。

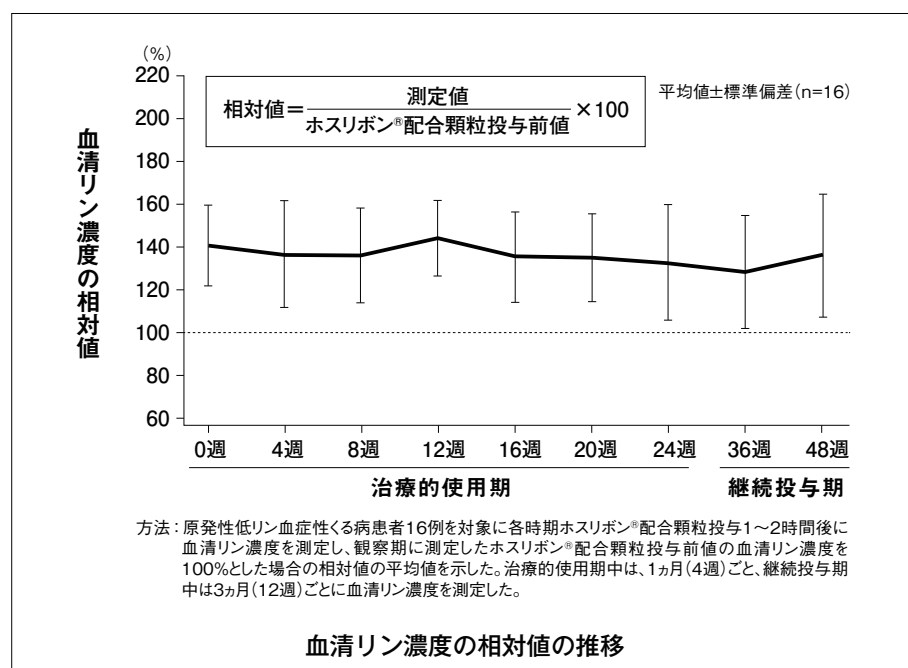
<投与量>

ホスリボン[®]配合顆粒の体重あたりの1日投与量は、0～48週時で19.7～59.9 mg/kg/dayであった。なお、1日投与量は全例で400～2,000mg/dayで使用されていた。

<有効性>

●血清リン濃度の相対値の推移

血清リン濃度(平均値)は3.58mg/dL以上の値で推移し、観察期^{*}の平均値である2.86mg/dLを上回った。また、観察期に測定した本剤投与前値を100%とした場合の相対値の平均値[95%信頼区間]は、128.52[114.46, 142.58]～144.31[134.89, 153.73]%で推移した。

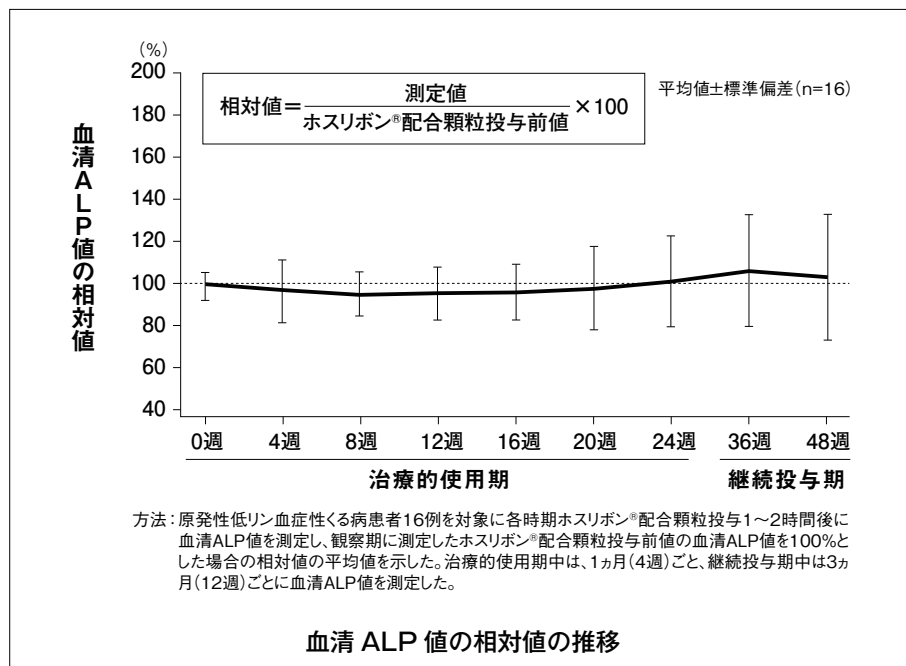


^{*}：同意取得日～投与開始日。なお、同意取得日(0日目)から27日目までにホスリボン[®]配合顆粒の投与を開始することとされた。

V. 治療に関する項目

●血清ALP値の相対値の推移

血清ALP値(平均値)は1,479.4~1,620U/Lであり、観察期の平均値である1,554.6U/Lと同程度に推移した。また、観察期に測定した本剤投与前値を100%とした場合の相対値の平均値[95%信頼区間]は、95.19[89.68, 100.69]~106.21[91.86, 120.55]%で推移した。



●骨X線検査のくる病所見の推移[※]

観察期と24週時及び48週時の骨X線検査のくる病所見の推移を治験担当医師の判断により「改善」、「不変」、「悪化」の3段階で評価したところ、両時期共に改善が6例(37.5%)、不変が10例(62.5%)であり、悪化した例は認められなかった。なお、全例が治験開始前からくる病に対する治療(活性型ビタミンD製剤: 16/16例、経口リン酸製剤: 15/16例)を受けていた。

※: 観察期と本剤投与後のくる病所見の推移

<安全性>

●腎臓超音波検査

24週時までに腎石灰化が7例(43.8%)に認められたが、これらはすべて観察期より同様の所見があり、治療的使用期開始以降に発現した異常所見は認められなかった。

一方、48週時には新たに1例に発現し、計8例(50.0%)に腎石灰化が認められた。当該症例においては、観察期と比べて急激に悪化した所見ではなく、処置も不要であったことから、有害事象ではないと判断された。

V. 治療に関する項目

●インタクトPTH値

48週時までにインタクトPTH値の減量基準に合致^{*}したのは、0～16週時に各1例、20週時に3例、24週時に1例であり、36週時及び48週時には認められなかった。いずれも本剤投与による生理的変動範囲内の値であると判断され、有害事象として取り扱われた事象はなかった。経時的な傾向は認められず、治療期移行後に副甲状腺機能亢進症と診断された症例は認められなかった。

※：基準値上限(65pg/mL)の2倍以上であった場合

●副作用

2例(12.5%)に副作用が認められ、その内訳は腹痛1例(6.3%)2件、下痢1例(6.3%)1件、及びアレルギー性皮膚炎が1例(6.3%)1件であった。(承認時)

(1) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上
過敏症	アレルギー性皮膚炎
消化器	腹痛、下痢

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

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

該当資料なし

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

リン酸水素ナトリウム水和物・リン酸二水素ナトリウム水和物(リン酸Na 補正液
0.5mmol/mL)

2. 薬理作用

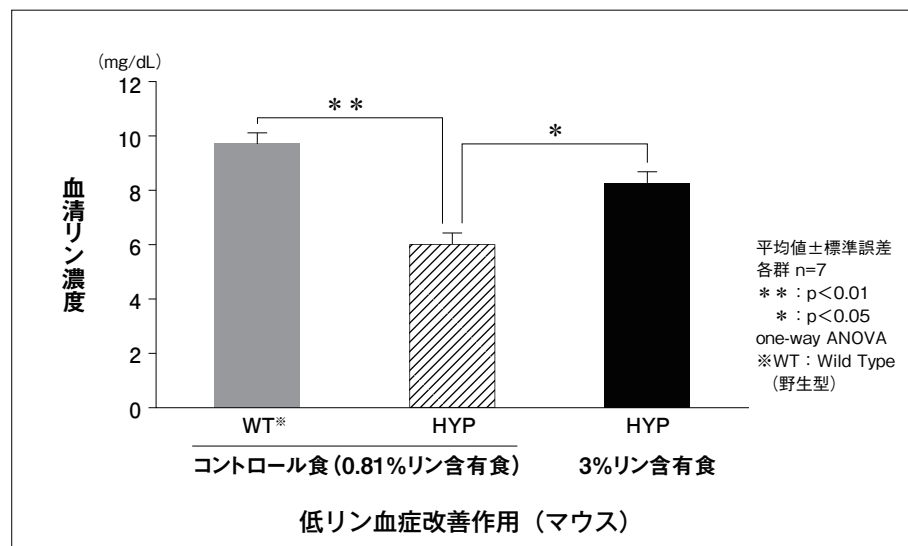
(1) 作用部位・
作用機序

リンを補充することにより低リン血症改善作用を示し、骨の形成障害を改善す
ると考えられた。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績⁸⁾

<低リン血症改善作用(マウス)>

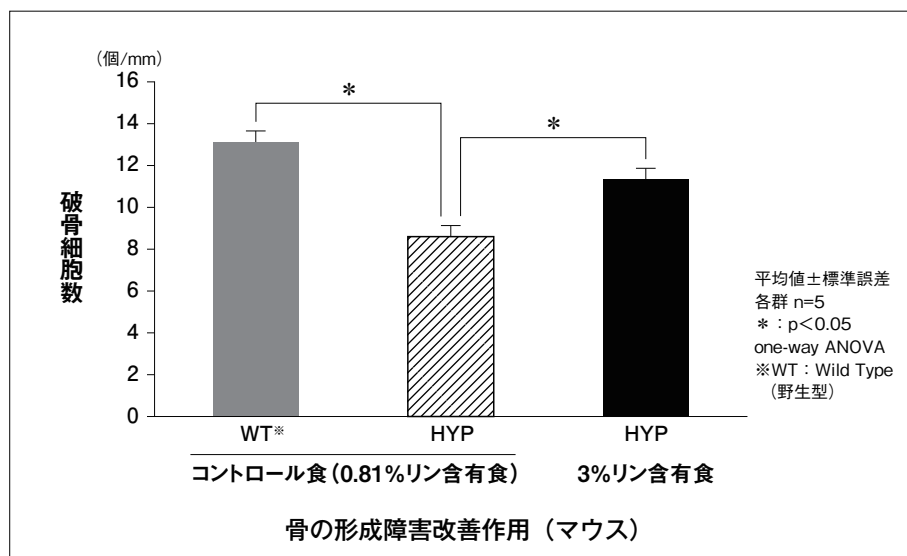
原発性低リン血症性くる病の動物モデルとして知られるHypophosphatemic
マウス(Hypマウス)に3%リン含有食を摂取させ、血清リン濃度を測定したとこ
ろ、コントロール食を摂取したマウスに比べて有意に血清リン濃度が上昇して
いることが示された。



VI. 薬効薬理に関する項目

<骨の形成障害改善作用(マウス)>

原発性低リン血症性くる病の動物モデルとして知られるHypophosphatemicマウス(Hypマウス)に3%リン含有食を摂取させ、脛骨における破骨細胞数を測定したところ、コントロール食を摂取したマウスに比べて有意に破骨細胞数が増加していることが示された。



(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	該当資料なし
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当しない
(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) 解析方法	該当資料なし
(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	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸 収	該当資料なし
4. 分 布	
(1)血液—脳関門 通過性	該当資料なし
(2)血液—胎盤関門 通過性	該当資料なし
(3)乳汁への移行性	該当資料なし
(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	該当資料なし
5. 代 謝	
(1)代謝部位及び 代謝経路	該当資料なし
(2)代謝に関与する 酵素 (CYP450等) の分子種	該当資料なし
(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 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

警告

本剤と同一成分である腸管洗浄剤 ビジクリア®配合錠で、急性腎不全、急性リン酸腎症(腎石灰沈着症)が報告されている。本剤の用法・用量はビジクリア®配合錠の用法・用量とは異なるものの、腎不全、リン酸腎症の発現に注意すること。

特に、重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合には、くる病・骨軟化症の治療に十分な知識を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ使用すること(「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照)。

〈理由と解説〉

【ビジクリア®配合錠】

〈効能・効果〉大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除

〈用法・用量〉通常、成人には大腸内視鏡検査開始の4～6時間前から本剤を1回あたり5錠ずつ、約200mLの水とともに15分毎に計10回(計50錠)経口投与する。

ビジクリア®配合錠と本剤とは「効能・効果」、「用法・用量」が全く異なる医薬品である。ビジクリア®配合錠は50錠(リンとして11,150mg)を2時間半で服用し、消化管中で腸管内に水分を貯留させ、腸管蠕動運動からの瀉下作用により腸管内容物を排除させる。

「重大な副作用」として「急性腎不全・急性リン酸腎症(腎石灰沈着症)」の記載があり、発現機序は明確にはなっていないが、米国FDA(食品医薬品局)より提示された発現メカニズム(仮説)では、「リン酸ナトリウム製剤の使用により、脱水、循環血液量の減少、高リン酸血症となり、尿細管内のリン酸濃度が上昇する。その結果、腎尿細管でのリン酸カルシウム濃度が異常に上昇し、腎に結晶が沈着することによる」とされている⁹⁾。

特に「腎機能障害のある患者」は、リンの排泄が遅延し、腎尿細管でのリン酸カルシウム濃度が上がる可能性が増すことから「高リスク因子」とされ、「透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者」を「禁忌」と設定している。

本剤は、ビジクリア®配合錠と同一成分(リン酸二水素ナトリウム一水和物/無水リン酸水素二ナトリウム)であり、また、発現機序は十分に解明されていないが、経口リン酸製剤の過剰投与、又は長期にわたる経口リン酸製剤と活性型ビタミンD製剤の併用療法により「腎臓の石灰化」や「腎機能障害」が発現する可能性が考えられている。

以上のことから、本剤を投与する際は、「腎臓の石灰化」や「腎機能障害」の発現に注意するため、定期的に腎超音波検査や血液検査を行い、慎重に投与量を調整すること。

特に、Fanconi症候群や透析患者等の重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合には、くる病・骨軟化症の治療について、十分な知識を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ本剤の投与を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

参照(腎機能障害・腎臓の石灰化):

8ページ V.治療に関する項目 1.効能又は効果<効能・効果に関連する使用上の注意>-2

10ページ V.治療に関する項目 2.用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>-2

23ページ Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 5.慎重投与内容とその理由-(1)

25ページ Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法-(1)

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)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

<理由と解説>

一般的な注意として設定した。

本剤の成分に対して過敏症を起こしたことがある患者においては、再度、本剤を服用することで、同様な事象が発現する可能性がある。本剤の投与に際しては、問診等を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には、投与しないこと。

本剤の成分:

有効成分-リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸水素二ナトリウム
添加物-ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

3. 効能又は効果に関連 する使用上の注意と その理由

「V.治療に関する項目」参照

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」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)腎機能障害のある患者[本剤の投与により腎臓に石灰化が生じる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2)副甲状腺機能亢進症の患者[本剤の投与により悪化する可能性がある。]
- (3)ナトリウム摂取制限を要する患者[本剤1包中にナトリウムを94mg含有するため、本剤投与により、血清ナトリウムが上昇する可能性がある。]

<理由と解説>

(1)発現機序は十分に解明されていないが、経口リン酸製剤の過剰投与、又は長期にわたる経口リン酸製剤と活性型ビタミンD製剤の併用療法により「腎臓の石灰化」や「腎機能障害」が発現する可能性が考えられている。特に、腎機能障害のある患者では本剤の投与により腎臓に石灰化が生じる可能性があると考え、設定した。腎機能障害のある患者に投与する際には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

その際、臨床検査や腎臓超音波検査を定期的実施し、腎臓の石灰化の発現状況について経過を観察すること。

腎臓の石灰化を防ぐためには、治療効果とのバランスを考慮し、定期的本剤又は活性型ビタミンD製剤の投与量の見直しを図ること。

参照(腎機能障害・腎臓の石灰化):

8ページ V.治療に関する項目 1.効能又は効果<効能・効果に関連する使用上の注意>-2

10ページ V.治療に関する項目 2.用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>-2

22ページ 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

25ページ Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法-(1)

- (2) 経口リン酸製剤が継続的に過量投与され、PTH(副甲状腺ホルモン)が過剰に分泌され続けた場合、副甲状腺機能亢進症が悪化する可能性が否定できないことから設定した。本剤投与の際には、PTHを定期的に測定し、PTHが高値で推移する場合には、本剤の減量やPTHの分泌を抑制する目的で活性型ビタミンD製剤の増量を検討すること。

なお、国内における原発性低リン血症性くる病患者を対象とした臨床試験では、本剤投与後48週までにインタクトPTH*が基準値の2倍を超えた症例が16例中5例に認められたものの、副甲状腺機能亢進症に至る症例はなかった。また、Fanconi症候群及び腫瘍性骨軟化症患者を対象とした使用実態調査でも副甲状腺機能亢進症は認められなかった。なお、海外で承認されている経口リン酸製剤の添付文書にも、副甲状腺機能亢進症に関する記載はない。

参照(副甲状腺機能亢進症):

10ページ V.治療に関する項目 2.用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>-2

* インタクトPTH: PTH の1~84のすべてのアミノ酸を測定したもの。他に、「ホールPTH」という活性型のPTHのみを測定するものもあるが、副甲状腺機能亢進症ガイドラインにおける基準値はインタクトPTHで定められている。

- (3) 本剤は1包中にナトリウムを94 mg含有しており、用法・用量にしたがい1日に最大投与量の30包を服用した場合、ナトリウムの摂取量は2,820mgとなる。本剤投与により血清ナトリウムが上昇する可能性が考えられるため、海外で承認されている類薬の添付文書の記載にしたがい、設定した。ただし、原発性低リン血症性くる病患者を対象とした国内の臨床試験では、血清ナトリウム上昇の副作用は認められなかった。

【海外で販売されている経口リン酸製剤の添付文書(抜粋)】

PHOSPHATE-SANDOZ錠(英): 高カルシウム血症、ビタミンD抵抗性くる病治療薬
PRECAUTIONS(使用上の注意)

In cases where restricted sodium intake is indicated, e.g. in the treatment of congestive cardiac failure, hypertension, pre-eclamptic toxemia, etc., the sodium and potassium content of PHOSPHATE-SANDOZ tablets should be taken into consideration.

(うつ血性心不全、高血圧症、子癇前症性中毒症等の治療において、ナトリウム摂取制限がある場合は、PHOSPHATE-SANDOZ錠のナトリウム及びカリウム含有量を考慮すること。)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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) 本剤の投与により、腎臓に石灰化が生じる可能性があるため、必要に応じて超音波検査等を実施することが望ましい。

〈理由と解説〉

腎臓が石灰化する機序は十分に解明されていないが、経口リン酸製剤の過剰投与、又は長期にわたる経口リン酸製剤と活性型ビタミンD製剤の併用療法が原因で発現すると考えられている。そのため、必要に応じて超音波検査等を実施し、腎臓の石灰化の発現状況について経過を観察すること。

なお、原発性低リン血症性くる病患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後48週までに新たに腎臓の石灰化の所見が認められた症例は1例であったが、投与前と比べて急激に悪化した所見ではないとの判定だった。また、本剤投与前より既に腎臓の石灰化が認められていた症例は7例であったが、本剤投与後48週までに所見が悪化した症例はなかった。

Fanconi症候群及び腫瘍性骨軟化症患者を対象とした使用実態調査でも、処置を要する程度の腎臓の石灰化は認められなかった。

参照(腎機能障害・腎臓の石灰化):

8ページ V.治療に関する項目 1.効能又は効果<効能・効果に関連する使用上の注意>-2

10ページ V.治療に関する項目 2.用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>-2

22ページ 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

23ページ Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 5.慎重投与内容とその理由-(1)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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
アルミニウム含有製剤	同時に服用することにより、本剤の効果を減弱させるおそれがある。	アルミニウムは消化管内においてリンと結合し、その吸収を阻害すると考えられる。

〈理由と解説〉

国内の臨床試験において、アルミニウム含有製剤との併用による相互作用は認められていない。しかし、消化管内においてリンとアルミニウムが結合すると、不溶性のリン酸アルミニウムとなり、リンの吸収が阻害されることが知られている。また、海外で承認されている経口リン酸製剤の添付文書には、水酸化アルミニウム等を含有する制酸剤を併用投与すると効果が減弱するとの記載がある。以上のことから、有効性への影響を考慮し、設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【海外で販売されている経口リン酸製剤の添付文書(抜粋)】

K-PHOS[®] NEUTRAL：(米)

PATIENT INFORMATION(患者情報)

Patients should be advised to avoid the use of antacids containing aluminum, magnesium, or calcium which may prevent the absorption of phosphate.

(患者はリン酸塩の吸収を阻害する可能性のあるアルミニウム、マグネシウムあるいはカルシウムを含む制酸剤の使用を避けるようにアドバイスを受けなければならない。)

【アルミニウム製剤の使用上の注意記載状況(一部抜粋)】(本剤発売時)

国内のアルミニウム製剤の「使用上の注意」にはリン酸製剤との「相互作用」について記載はないが、「慎重投与」欄に「リン酸塩の吸収阻害」について記載されており、注意喚起されている。

有効成分	スクラルファート水和物 (シヨ糖硫酸エステルアルミニウム塩)	乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム	ジサイクロミン塩酸塩・乾燥水酸化アルミニウムゲル・酸化マグネシウム
薬効群	胃炎・消化性潰瘍治療薬	消化性潰瘍・胃炎治療薬	胃炎・消化性潰瘍用剤
慎重投与	リン酸塩の欠乏している患者[アルミニウムは消化管内でリン酸塩と結合し、その吸収を阻害する。]	リン酸塩低下のある患者[アルミニウムは無機リンの吸収を阻害する。]	リン酸塩の欠乏している患者[本剤中の乾燥水酸化アルミニウムゲルはリン酸塩の吸収を阻害するおそれがある。]
相互作用	リン酸製剤との記載なし	リン酸製剤との記載なし	リン酸製剤との記載なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内4施設で原発性低リン血症性くる病患者16例を対象に実施した臨床試験において、2例(12.5%)に副作用が認められ、その内訳は腹痛1例(6.3%)2件、下痢1例(6.3%)1件、及びアレルギー性皮膚炎が1例(6.3%)1件であった。(承認時)

〈理由と解説〉

国内での原発性低リン血症性くる病患者を対象とした臨床試験において、本剤との関連性が疑われた副作用の発現状況に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(1) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上
過敏症	アレルギー性皮膚炎
消化器	腹痛、下痢

〈理由と解説〉

国内の原発性低リン血症性くる病患者を対象とした臨床試験で認められた副作用を記載した。いずれの事象も重篤ではなく、本剤を減量及び中止することなく治療を継続した。

上記副作用が発現した場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

参照

(消化器): 10ページ V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>-3

(過敏症): 23ページ Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

【承認時までの副作用発現状況一覧表】

承認時までの調査	
調査症例数	16
副作用発現症例数	2
副作用発現件数	4
副作用発現症例率(%)	12.5

副作用の種類	副作用発現例数(%)	副作用発現件数
胃腸障害	2 (12.5)	3
腹痛	1 (6.3)	2
下痢	1 (6.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	1
アレルギー性皮膚炎	1 (6.3)	1

(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)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〈理由と解説〉

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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注意すること。[使用経験はない。]

〈理由と解説〉

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用が発現しやすいと考えられるので、慎重に投与すること。なお、高齢者を対象とした臨床試験は実施していない。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

〈理由と解説〉

- (1) 妊婦等を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦、産婦への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。なお、海外で承認されている経口リン酸製剤の添付文書には、催奇形性が問題となるような記載はない。また、マウス及びラットを用いた生殖発生毒性試験では、リン酸二水素ナトリウムは催奇形性を有しないと報告されている¹⁰⁾。
- (2) 母乳中への本剤の成分移行に関するデータは得られておらず、授乳婦への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合は、授乳を避けること。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	被験薬：リン酸二水素ナトリウム一水和物と無水リン酸水素二ナトリウムを混合したものを使用した。
(1) 薬効薬理試験	「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
(2) 副次的薬理試験	該当資料なし
(3) 安全性薬理試験	<ol style="list-style-type: none">1. 中枢神経系に及ぼす影響(ラット)¹¹⁾ 被験薬0.1g/kg経口投与では、機能観察総合評価法の観察項目に何ら変化が認められなかった。 0.3g/kg及び1g/kgでは泥状便が、3g/kgでは泥状便、水溶便又はゼリー状便、探索行動の低下及び立毛が、それぞれ認められた。 いずれの群においても、その他の観察項目に変化は認められず、中枢神経系に対する作用と考えられる変化もみられなかった。2. 呼吸器系に及ぼす影響(ラット)¹²⁾ 被験薬0.1、0.3及び1g/kg経口投与では、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。 3g/kgでは呼吸数のごく軽度な低下、一回換気量の軽度な増加及び分時換気量の一過性の軽度な増加が認められた。3. 循環器系に及ぼす影響(イヌ)¹³⁾ 被験薬0.3g/kg経口投与以上で軽度な血圧下降と心拍数増加が、また1g/kg以上で第II度房室ブロック、洞停止あるいは補充収縮を伴う一過性の頻脈あるいは徐脈が観察された。これら不整脈の発現時間は嘔吐のそれと一致していた。 その他、心電図検査におけるPR、QRS、QT、RR時間及びQTcの各持続時間に、被験薬物投与に関連する変化は認められなかった。4. 腎/泌尿器系に及ぼす影響(ラット)¹⁴⁾ 被験薬0.1、0.3、1及び3g/kg経口投与では、尿量、比重、pH、蛋白及び電解質の各項目に変動が認められた。
(4) その他の薬理試験	該当資料なし
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	雌雄ラット ¹⁵⁾ での概略の致死量は10g/kg(経口)、雌雄イヌ ¹⁶⁾ の概略の致死量は4g/kg(経口)を超える用量であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

動物種	性	投与経路	投与期間	被験薬の投与量 (g/kg/日)	無毒性量 (g/kg/日)
ラット ¹⁷⁾	雄	経口	4週間	0.1,0.3,1	0.3
	雌				
イヌ ¹⁸⁾	雄	経口	4週間	0.1,0.3,1	0.1
	雌				0.3

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1. 遺伝毒性試験

該当資料なし

2. がん原性試験

該当しない

3. 局所刺激性試験

ラット及びイヌでの単回経口投与毒性試験、反復経口投与毒性試験において消化管粘膜に対する刺激性に関して以下の所見が得られている。

動物種	試験名 (被験薬の投与量)	所見
ラット ¹⁵⁾	単回経口投与毒性試験 (10g/kgの死亡例)	剖検：胃から回腸又は盲腸に水様性粘液充満。胃の拡張。 組織学的：腺胃に出血、壊死及び炎症性細胞浸潤を伴う表層剥離、十二指腸表層剥離、前胃粘膜水腫。
ラット ¹⁷⁾ イヌ ¹⁸⁾	反復経口投与毒性試験 (0.1, 0.3, 1, 3g/kgの投与終了時)	剖検所見、腸管(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)の組織学的検査において本剤投与による影響及び特記すべき所見は観察されていない。

4. ラットを用いた腎臓における鉍質沈着に関する試験¹⁹⁾

雌雄ラットに被験薬を3g/kg経口投与し、1日及び28日後に腎臓の病理組織学的検査を実施した結果、鉍質沈着はいずれも自然発生的に認められる程度の変化であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ホスリボン [®] 配合顆粒 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。 有効成分：リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム 該当しない
2. 有効期間又は 使用期限	使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。 (3年：安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	室温保存 開封後は湿気を避けて保存すること。
4. 薬剤取扱い上の 注意点	
(1) 薬局での取扱い上 の留意点について	該当資料なし
(2) 薬剤交付時の取扱 いについて(患者 等に留意すべき必 須事項等)	1. アルミ包装開封後は、防湿に留意すること。[本剤は吸湿性があるため。] 2. アルミ包装中で凝集することがあるが、成分等に影響はない。
(3) 調剤時の留意点に ついて	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	200包(2包×20枚×5)
7. 容器の材質	分 包：アルミラミネートフィルム 化粧箱：紙

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ビジクリア® 配合錠 同 効 薬：な し								
9. 国際誕生年月日	2012年(平成24年)12月25日(国内開発)								
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日：2012年(平成24年)12月25日 承認番号：22400AMX01502000								
11. 薬価基準収載 年月日	2013年(平成25年)2月22日								
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	10年：2012年12月25日～2022年12月24日(希少疾病用医薬品)								
15. 投薬期間制限医薬 品に関する情報	本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。								
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="531 1624 804 1697">販 売 名</th> <th data-bbox="804 1624 1016 1697">薬価基準収載 医薬品コード</th> <th data-bbox="1016 1624 1228 1697">レセプト電算 処理コード</th> <th data-bbox="1228 1624 1442 1697">HOT 番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="531 1697 804 1787">ホスリボン® 配合顆粒</td> <td data-bbox="804 1697 1016 1787">3229103D1020</td> <td data-bbox="1016 1697 1228 1787">622225601</td> <td data-bbox="1228 1697 1442 1787">1222562010101</td> </tr> </tbody> </table>	販 売 名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT 番号	ホスリボン® 配合顆粒	3229103D1020	622225601	1222562010101
販 売 名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT 番号						
ホスリボン® 配合顆粒	3229103D1020	622225601	1222562010101						
17. 保険給付上の注意	該当しない								

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 道上敏美. カルシウムとビタミンD 関連疾患. In: 日本小児内分泌学会, editor. 小児内分泌学. 診断と治療社; 2009. p. 419-51
- 2) Igarashi T. Fanconi syndrome. In: Avner E.D, Harmon W.E, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric nephrology. 6th ed. Berlin: Springer; 2009. p. 1039-67
- 3) Greenbaum LA. Pickets and hypervitaminosis D. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme III JW, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 200-9
- 4) 増永健. 未熟児くる病(未熟児代謝性骨疾患). 小児内科. 2010; 42(増刊号): s803-7
- 5) 佐藤幹二. 高リン血症と副甲状腺腫 CLINICAL CALCIUM Vol.11, No10, 2001 63-67
- 6) 皆川真規. 低リン血症の治療 CLINICAL CALCIUM Vol.19, No6, 2009 92-95
- 7) Ozono K, et al.: Clin Pediatr Endocrinol 2014; 23: 9-15.
- 8) Hayashibara T, et al.: J Bone Miner Res 2007; 22: 1743-1751.
- 9) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161581.htm>
- 10) Weiner ML, Salminen WF, Larson PR, Barter RA, Kranetz JL, Simon GS. Toxicological review of inorganic phosphates. Food Chem. Toxicol. (2001) 39: 759-786.
- 11) 木谷伸一 他: Z-205の安全性薬理試験 -ラットにおける中枢神経系に及ぼす影響-(社内資料)
- 12) 木谷伸一 他: Z-205の安全性薬理試験 -ラットにおける呼吸系に及ぼす影響-(社内資料)
- 13) 清水憲次 他: Z-205の無麻酔イヌを用いた心血管系への影響試験(社内資料)
- 14) 木谷伸一 他: Z-205の安全性薬理試験 -ラットの腎/泌尿器系に及ぼす影響-(社内資料)
- 15) 小林吉彦 他: Z-205のラットにおける単回経口投与毒性試験(社内資料)
- 16) 秋江靖樹 他: Z-205のイヌにおける単回経口投与毒性試験(社内資料)
- 17) 村瀬夕なぎ 他: Z-205のラットにおける2週間反復経口投与毒性試験(社内資料)
- 18) 村瀬夕なぎ 他: Z-205のイヌにおける2週間反復経口投与毒性試験(社内資料)
- 19) 米山茂樹 他: Z-205のラットにおける鉍質沈着に及ぼす影響(社内資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|--------|
| 1. 主な外国での
発売状況 | 該当しない |
| 2. 海外における
臨床支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備 考

- | | |
|-------------|--------|
| 1. その他の関連資料 | 該当資料なし |
|-------------|--------|



(製造販売元) 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11

ゼリア新薬工業株式会社

(資料請求先) お客様相談室 ☎ 03(3661)0277

IF21

2016年5月作成 YA