

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口リン酸製剤
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

ホスリボン[®]配合顆粒

Phosribbon[®] Combination Granules

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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年12月25日 薬価基準収載年月日：2013年2月22日 販売開始年月日：2013年3月4日
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 受付時間 9：00～17：50（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.zeria.co.jp/

本 IF は 2023 年 7 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	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）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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	5
3. 有効成分の確認試験法、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. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19
4. 吸収	19
5. 分布	19
6. 代謝	20
7. 排泄	20
8. トランスポーターに関する情報	20

9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	20

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	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
7. 相互作用	24
8. 副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間	29
3. 包装状態での貯法	29
4. 取扱い上の注意	29
5. 患者向け資材	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	29
9. 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	29
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	29
11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30

XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	33
2. その他の関連資料	33

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

2. 製品の治療学的特性

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。

(6、8 ページ参照)

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%)

(12 ページ参照)

・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。

(13 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症^{注)}」を予定効能・効果として2012年3月に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(24薬)第265号)を受けている。

注) 現在の承認されている効能又は効果は「低リン血症」である。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2012年12月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施によりデータを集積したことから、2016年2月25日に承認条件が解除となった。

[承認条件]

国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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 (stem)

該当しない

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) 又は本質

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

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：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：水溶液 (1→100) の pH は 9.0～9.4 (25℃) である。

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)

測定項目：含量、性状 (外観)、純度試験、水分及び乾燥減量等

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	規格内 (36 箇月間)	規格内 (36 箇月間)	
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	規格内 (6 箇月間)	規格内 (6 箇月間)	
苛酷	温度	60℃	-	暗所	褐色ガラス瓶/密栓	1、2、3 箇月	規格内 (3 箇月間)	規格内 (3 箇月間)
	湿度	25℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶/開放	1、2、4 週間	1 週間後に水分増加を認め、規格外となった。	1 週間後に乾燥減量増加を認め、規格外となった。
試験	光	-	-	D65 蛍光灯ランプ、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	規格内	規格内
					ガラス製シャーレ/開放	同上	曝光試料に水分減少を認め、規格外となった。	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

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 一般試験法の滴定終点検出法 (電位差滴定法) により定量

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄白色の顆粒剤

(3) 識別コード

表示部位：アルミ包装、分包に記載／表示内容：ZP85

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ホスリボン配合顆粒
有効成分	本剤は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を含有する。
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、水分、溶出性、含量

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	規格内（36 箇月間）
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	規格内（6 箇月間）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

200包 (2包×20枚×5)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

分 包：アルミラミネートフィルム

化粧箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

本剤の効能又は効果は、「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⁾。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び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 とする。

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。

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。

4. 用法及び用量に関連する注意**7. 用法及び用量に関連する注意**

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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)

7.1 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。

7.2 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。

V. 治療に関する項目

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。

- 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。
- 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 ↑

問題点	原因	治療の調節	
		活性型ビタミンD	リン酸製剤
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	長期に及び過剰なリン内服により、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	↓

7.3 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。

5. 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、用法及び用量等について総合的に評価を行うこととした。

試験区分	評価資料／参考資料	概要	対象	投与期間
第Ⅲ相	評価資料	治療的使用試験 非盲検 非対照試験	原発性低リン血症性くる病患者 16 例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) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁷⁾

本剤の検証的試験は実施されていないが、代表的疾患における本剤の有効性と安全性の検討について以下の国内第Ⅲ相試験を実施した。

国内第Ⅲ相試験国内 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、48 週間経口投与した。

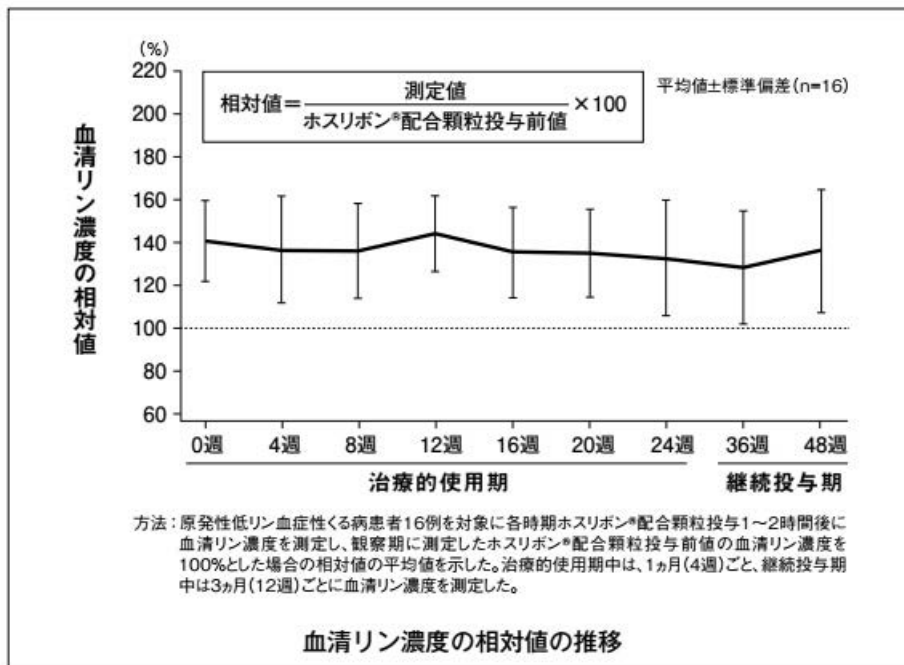
<投与量>

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 19.7～59.9mg/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

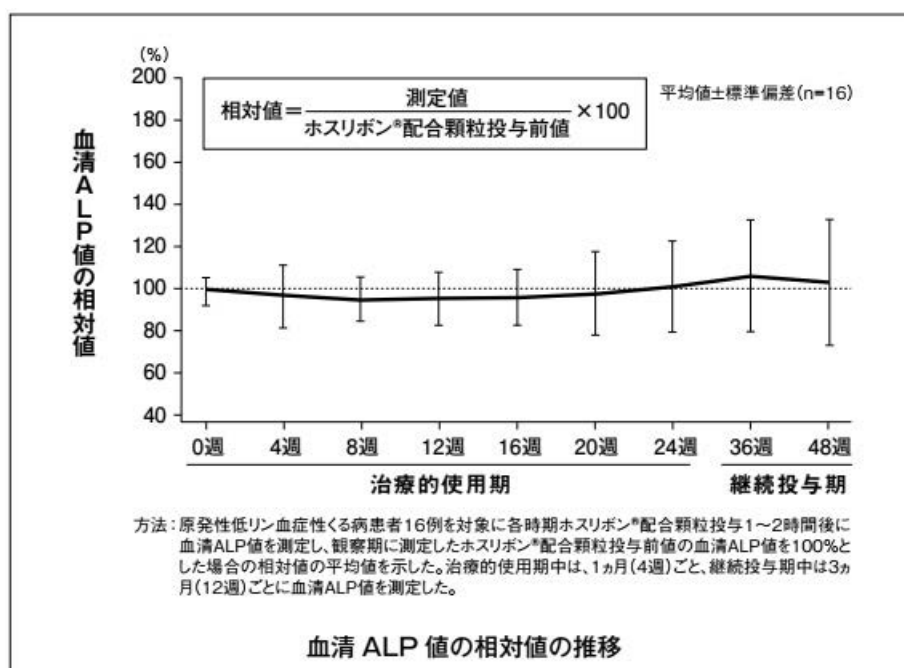
血清リン濃度（平均値）は 3.58mg/dL 以上の値で推移し、観察期*の平均値である 2.86mg/dL を上回った。また、観察期に測定した本剤投与前値を 100%とした場合の相対値の平均値 [95%信頼区間] は、128.52 [114.46, 142.58] ~144.31 [134.89, 153.73]%で推移した。



※：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。

●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。

●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)

11.2 その他の副作用	
5%以上	
過敏症	アレルギー性皮膚炎
消化器	腹痛、下痢

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①特定使用成績調査 I（長期使用）（終了）

目的	以下の事項の把握 (1) 未知の副作用（特に重篤な副作用について） (2) 使用実態下における副作用の発生状況 (3) 安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因 (4) 長期使用における安全性及び有効性
調査方法	全例調査方式（発売時～承認条件解除時まで） 中央登録方式（承認条件解除後～）
対象患者	本剤が投与された「低リン血症」の患者
実施期間	平成 25 年 3 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	500 例（12 カ月以上本剤を継続投与した症例） ^{※1}
観察期間	原則、本剤投与開始後 12 カ月とするが、観察期間中に中止した場合は本剤投与中止時まで
収集症例数	2,374 例
安全性解析対象症例数	2,317 例（12 カ月以上継続投与した症例は 536 例）
有効性解析対象症例数	2,258 例（12 カ月以上継続投与した症例は 527 例）

※1：承認条件解除後の目標症例数

<結果>

安全性

全症例の副作用発現割合は 3.9%（91/2,317 例）及び 12 カ月継続症例の副作用発現割合は 6.7%（36/536 例）であり、いずれも承認時の国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現割合の 12.5%（2/16 例、発現した副作用は、下痢、腹痛、アレルギー性皮膚炎の 3 件）と比べて高くなかった。12 カ月継続症例について、本剤投与後 12 カ月以降に認められた副作用は、腎石灰沈着症（2 例）、血中副甲状腺ホルモン増加（1 例）であった。重篤な副作用は、安全性解析対象症例の全症例において 12 例に 14 件認められ、このうち、腎石灰沈着症は 2 例（うち 1 例は本剤投与 12 カ月以降の発現）、これ以外の副作用はすべて各 1 例で、特に問題となる傾向は認められなかった。

腎石灰化に係る安全性の調査項目として、腎臓超音波検査の全般的な悪化の有無を本剤投与前後に腎臓超音波検査を実施した症例について検討した。安全性解析対象症例の全症例のうち、本剤投与前後に腎臓超音波検査を実施した症例（237 例）における悪化率^{※2}は 4.2%（10/236 例）、12 カ月継続症例のうち腎臓超音波検査を本剤投与前後に実施した症例（68 例）における悪化率は 7.5%（5/67 例）であり、いずれも承認時までの臨床試験の悪化率 6.3%（1/16 例）と同程度であった。なお、本剤投与 12 カ月以降に悪化となった症例は 3 例あり、そのうち 2 例に副作用（いずれも腎石灰沈着症、1 例は重篤）が認められた。

※2：悪化率は、分子を「悪化あり」の症例数とし、全体の症例数から結果が不明・未記載を除いた数を分母として算出した（全症例及び 12 カ月継続症例においてそれぞれ 1 例が不明・未記載であった）。なお、承認時の 1 例は 48 週時に異常所見が認められた症例。

有効性

承認時の国内第Ⅲ相臨床試験とは患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、本調査の骨 X 線検査による改善率^{※3}は有効性解析対象全体で 42.7%（132/309 例）、12 カ月継続症例で 38.0%（54/142 例）であり、国内第Ⅲ相臨床試験における骨 X 線検査による改善率 37.5%（6/16 例）を下回らなかった。本剤投与前後の血清リン濃度は、本剤投与により増加しており、国内第Ⅲ相臨床試験における血清リン濃度の平均値（投与前 2.86mg/dL 及び 48 週時（治験終了時） 3.76mg/dL）の結果と大きな違いはなかった。また、本剤投与前後の血清 ALP 値も本剤投与により低下し改善方向に推移した。

※3：本剤投与前後で骨 X 線検査の観察がある症例について、所見内容（杯状変化、毛羽立ち様変化、骨端辺縁の不整、骨変形（X 脚、O 脚）など）について、投与開始前後で比較し、その全般的な改善度について「改善、不変、悪化、判定不能」の 4 段階で判定したもので、改善率は分子を「改善」症例数とし、分母を「症例数（判定不能を含む）」として算出した。

②特定使用成績調査Ⅱ（製造販売後臨床試験からの継続調査）（終了）

目的	本剤長期投与による有効性、安全性の把握
調査方法	治験からの継続調査
対象患者	治験時の登録症例
実施期間	平成25年3月～令和4年3月
目標症例数	16例（治験時の登録症例）
観察期間	各症例の「骨端線の消失」が確認されるまで、又は本剤投与を中止するまで。
収集症例数	14例（製造販売後臨床試験終了時に、本剤投与を継続した症例）
安全性解析対象症例数	14例
有効性解析対象症例数	14例

<結果>

安全性

製造販売後臨床試験終了後、本剤の投与が確認された14例の調査期間は製造販売後臨床試験終了時から2年後～9年後であった。本調査における副作用発現状況は、腎石灰沈着症1例（非重篤）であった。また、腎臓超音波検査において悪化が認められた症例は1例で、当該症例に腎石灰沈着症の副作用が認められた。

治験を実施した症例は製造販売後の使用実態下においても、安全性が懸念される問題は認められなかった。

有効性

骨X線検査による所見では、製造販売後臨床試験終了時から2年後において2例に悪化が認められたが、それ以外は改善又は不変であった。悪化が認められた2例のうち1例はその後に改善が確認された。他の1例ではその後の所見は確認されていないが、観察期間中に安全性及び有効性に特に問題は見られなかった。

血清リン濃度は、本調査期間中2.0～3.0mg/dL付近を推移していた。また、血清ALP値は、個々の症例のベース値は異なるものの一定の値で推移しており、一部の症例で上昇傾向を示したが、ほとんどの症例が低下傾向を示した。

③製造販売後臨床試験（国内第Ⅲ相試験の継続試験）（終了）

目的	原発性低リン血症性くる病患者を対象に、本剤を一定の用法・用量の基準で経口投与した際の有効性及び安全性を確認し、使用経験を得る。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象患者	「本剤の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」の対象となった16症例
実施期間	平成24年12月～平成25年4月※4
用法・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。
観察期間	各症例の「骨端線の消失」が確認されるまで
予定症例数	16症例
評価項目	有効性評価項目：血清ALP値、血清リン濃度、骨X線検査 安全性評価項目：有害事象、副作用、腎臓超音波検査
投与症例数	16症例
安全性解析対象症例数	16症例
有効性解析対象症例数	16症例

※4：本剤の承認日から第Ⅲ相試験の治験実施施設において本剤が採用されるまでの期間に実施した試験。なお、承認後に収集されたデータに限定した集計は行われていない。

V. 治療に関する項目

<結果>

安全性

本剤承認後の本試験において、副作用の発現は認められなかった。なお、本剤承認後の腎臓超音波検査において、1例に異常所見（腎のう胞）を示した症例が認められたが（治験薬の投与開始時から96週時）、治験開始前から見られた腎石灰化に関連した事象であり、本剤との因果関係はないと医師により判断された。

有効性

骨 X 線検査による所見では、製造販売後臨床試験終了時において、改善6例、不変10例であり、悪化した症例は認められなかった。

血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、治験薬投与前では $2.86 \pm 0.65 \text{mg/dL}$ 、投与開始後108週時では $3.55 \pm 0.55 \text{mg/dL}$ であった。血清ALP値の平均値については、治験薬投与前では $1,554.6 \text{U/L}$ 、投与開始後から108週時においては $1,479.4 \sim 1,501.5 \text{U/L}$ で推移した。

本剤の承認事項に影響を及ぼす有効性の懸念は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「V. 5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照

(7) その他

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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

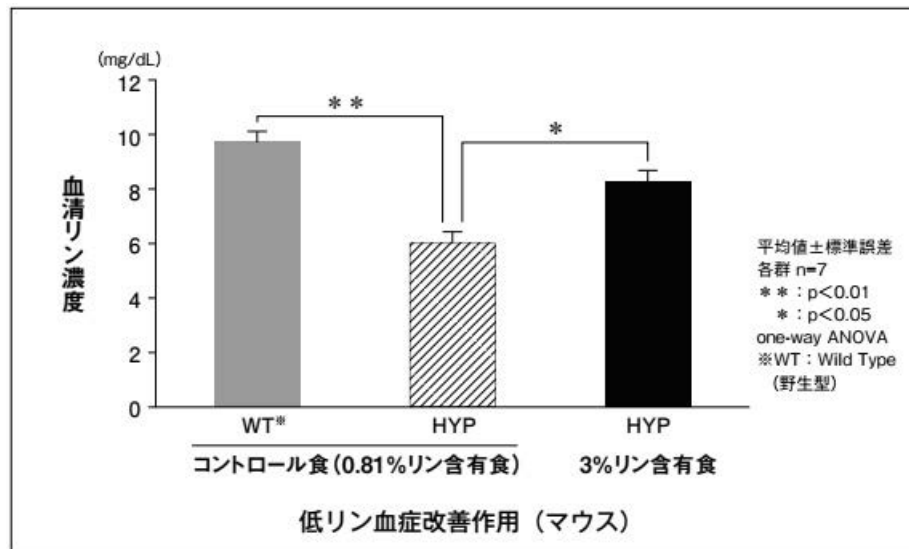
(1) 作用部位・作用機序

家族性（遺伝性）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）の低リン血症の改善作用を示した。またそれに伴い、骨形成障害の改善作用が認められた^{8), 9), 10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹¹⁾

<低リン血症改善作用（マウス）>

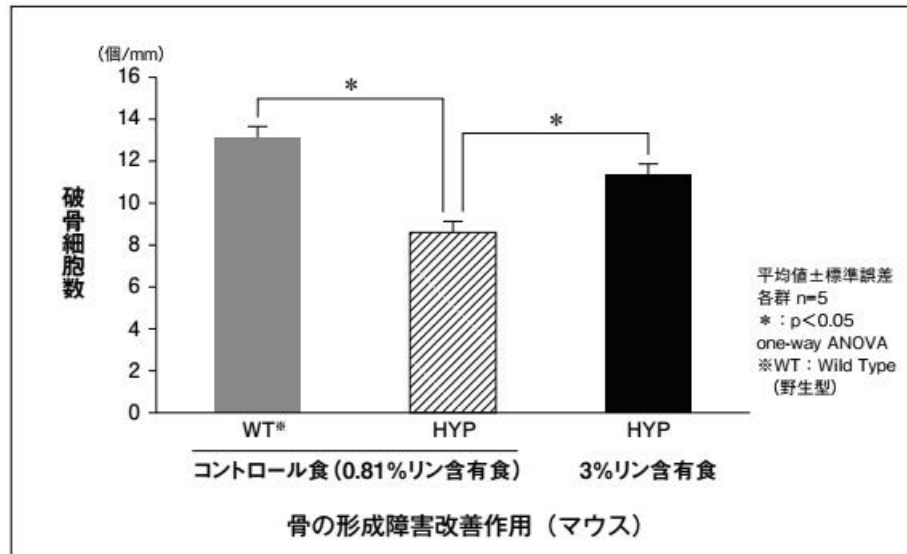
原発性低リン血症性くる病の動物モデルとして知られる Hypophosphatemic マウス（Hyp マウス）に 3%リン含有食を摂取させ、血清リン濃度を測定したところ、コントロール食を摂取したマウスに比べて有意に血清リン濃度が上昇していることが示された。



<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。

VI. 薬効薬理に関する項目



- (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

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当しない

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) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に關与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 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、急性腎障害、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、腎障害、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。[9.2.1 参照]

〈理由と解説〉

【ビジクリア®配合錠】

〈効能又は効果〉大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除

〈用法及び用量〉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「効能又は効果」、「用法及び用量」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。

「11.1 重大な副作用」として「急性腎障害・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。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「2. 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。

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 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の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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の成分：有効成分ー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
添加剤ー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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。[9.2.2 参照]

〈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。

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 副甲状腺機能亢進症の患者

悪化する可能性がある。

9.1.2 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、血清ナトリウムが上昇する可能性がある。

〈理由と解説〉

9.1.1 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。

*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。

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

9.1.2 本剤は1包中にナトリウムを94mg含有しており、用法及び用量にしたがい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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害を有する患者

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。腎障害、リン酸腎症が生じる可能性がある。[1. 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者

腎臓に石灰化が生じる可能性がある [8. 参照]

〈理由と解説〉

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。

9.2.1 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。

(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

9.2.2 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。

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、定期的に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。

(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

〈理由と解説〉

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¹²⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

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。

〈理由と解説〉

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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

〈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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
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。

【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 (ショ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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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。

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

◆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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない
- (2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

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重量比 0.7347 : 0.2653 で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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1. 中枢神経系に及ぼす影響（ラット）¹³⁾

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）¹⁴⁾

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）¹⁵⁾

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）¹⁶⁾

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。

(3) 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¹⁷⁾での概略の致死量は 10g/kg（経口）、雌雄イヌ¹⁸⁾の概略の致死量は 4g/kg（経口）を超える用量であった。

(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 ¹⁹⁾	雄	経口	4週間	0.1, 0.3, 1	0.3
	雌				
イヌ ²⁰⁾	雄	経口	4週間	0.1, 0.3, 1	0.1
	雌				0.3

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当しない

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 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 ¹⁷⁾	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 ¹⁹⁾ イヌ ²⁰⁾	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。

(7) その他の特殊毒性

＜ラットを用いた腎臓における鉍質沈着に関する試験＞²¹⁾

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。]

20.2 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。

〈理由と解説〉

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり（日本語、英語）

6. 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

7. 国際誕生日

2012年12月25日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ホスリボン®配合顆粒	2012年12月25日	22400AMX01502000	2013年2月22日	2013年3月4日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2025年6月24日

医薬薬審発 0624 第1号

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10年間：2012年12月25日～2022年12月24日（希少疾病用医薬品）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ホスリボン®配合顆粒	3229103D1020	3229103D1020	1222562010101	622225601

14. 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) T Igarashi. Fanconi syndrome. In : E.D Avner, W.E Harmon, P Niaudet, N Yoshikawa, editors. Pediatric nephrology. 6th ed. Berlin : Springer ; 2009. p. 1039-67
- 3) LA Greenbaum. Pickets and D hypervitaminosis. In : RM Kliegman, BF Stanton, NF Schor, JW St GemeIII, RE Behrman, 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 63-7
- 6) 皆川真規. 低リン血症の治療 CLINICAL CALCIUM Vol.19, No6, 2009 92-5
- 7) K. Ozono et al. : Clin Pediatr Endocrinol, 2014 ; 23(1) : 9-15. (PMID: 24532956)
- 8) EM Eicher, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A, 1976 ; 73(12) : 4667-71. (PMID: 188049)
- 9) B Ecarot, et al. : J Bone Miner Res, 1992 ; 7(5) : 523-30. (PMID: 1319665)
- 10) PJ Marie, et al. : J Clin Invest, 1981 ; 67(3) : 911-4. (PMID: 6259210)
- 11) T Hayashibara, et al. : J Bone Miner Res, 2007 ; 22(1) : 1743-51. (PMID: 17638577)
- 12) ML Weiner, et al. Toxicological review of inorganic phosphates. Food Chem. Toxicol. 2001 ; 39(8) : 759-86. (PMID: 11434984)
- 13) 社内資料 : Z-205 の安全性薬理試験ーラットにおける中枢神経系に及ぼす影響（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 14) 社内資料 : Z-205 の安全性薬理試験ーラットにおける呼吸系に及ぼす影響（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 15) 社内資料 : Z-205 の無麻酔イヌを用いた心血管系への影響試験（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 16) 社内資料 : Z-205 の安全性薬理試験ーラットの腎/泌尿器系に及ぼす影響（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 17) 社内資料 : Z-205 のラットにおける単回経口投与毒性試験（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.2）
- 18) 社内資料 : Z-205 のイヌにおける単回経口投与毒性試験（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.2）
- 19) 社内資料 : Z-205 のラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.3）
- 20) 社内資料 : Z-205 のイヌにおける 2 週間反復経口投与毒性試験（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.3）
- 21) 社内資料 : Z-205 のラットにおける鉍質沈着に及ぼす影響（承認年月日 : 2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.8）

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. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

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

受付時間 9:00～17:50 (土日祝日・弊社休業日を除く)

2. その他の関連資料

該当資料なし