

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ホスリボン配合顆粒
[一 般 名] 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
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成24年3月29日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当しないとされた。

[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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
2	13～ 15	〔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。	〔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 1 日あたり 3,000mg とする。

21	7～8	本剤 1 包中のナトリウム含有量は <u>94mg</u> であり、3～30 包を服用した場合のナトリウムの 1 日摂取量は、 <u>282～2,820mg</u> となる。	本剤 1 包中のナトリウム含有量は <u>74mg</u> であり、3～30 包を服用した場合のナトリウムの 1 日摂取量は、 <u>222～2,220mg</u> となる。
32	10～12	〔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 <u>1 日あたり 3,000mg</u> とする。	〔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 1 日あたり 3,000mg とする。
33	11～13	〔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 <u>1 日あたり 3,000mg</u> とする。	〔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 1 日あたり 3,000mg とする。

審査報告書

平成 24 年 11 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ホスリボン配合顆粒
[一 般 名]	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
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 29 日
[剤形・含量]	1包中に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 を含有する顆粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（「希少疾病用医薬品の指定取消し及び希少疾病用医薬品の指定について」（平成 24 年 3 月 19 日 薬食審査発 0319 第 1 号））
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 11 月 19 日

[販 売 名] ホスリボン配合顆粒
[一 般 名] 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
[申 請 者 名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、低リン血症に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 低リン血症
[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 1 日あたり 3,000mg とする。
[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。

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 5 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ホスリボン配合顆粒
〔一 般 名〕	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
〔申 請 者 名〕	ゼリア新薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 3 月 29 日
〔剤形・含量〕	1 包中に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 を含有する顆粒剤
〔申請時効能・効果〕	くる病・骨軟化症を伴う低リン血症
〔申請時用法・用量〕	通常、1 日 3～30 包（リンとして 300～3,000mg）を 3 又は 4 回に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、血清リン濃度、他の臨床検査値及び臨床症状を考慮し適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

低リン血症は、血清リン濃度が成人及び年長児で 2.5mg/dL 以下、年少児で 4.0mg/dL 以下の場合に診断される（日本小児内分泌学会（編）日本小児内分泌学 第 9 章, 439-442, 診断と治療社, 2009）。一般に通常の食事には十分量のリンが含まれていることから食事摂取が可能な場合には低リン血症となることはないが、腸管からのリン吸収の低下、腎臓からのリン排泄の亢進、細胞外液から細胞内へのリンの再分布及び急速な骨形成等により低リン血症となりえる（Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. 3085-3088, McGraw-Hill, 2012）。低リン血症は慢性化すると最終的に骨の石灰化障害を引き起こす。骨端線閉鎖前の骨石灰化障害であるくる病で認められる所見は、骨変形、O 脚、関節腫脹、低身長並びに骨 X 線像として長管骨骨幹端の盃状変化、毛羽立ち様変化等である。また、骨端線閉鎖後の骨石灰化障害である骨軟化症で認められる所見は骨痛、筋力低下、骨 X 線像としての偽骨折等である。なお、くる病や骨軟化症をきたす低リン血症の代表的な原疾患としては、原発性低リン血症性くる病、腫瘍性骨軟化症、Fanconi 症候群及び未熟児くる病があげられる（Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. 206-209, Saunders, 2011）。

低リン血症に対する治療としては、リンの補充が基本となるが、本邦においてリンの補充を目的とする経口リン製剤は現在承認されておらず、長期にわたるリンの補充が必要である、くる病・骨軟化症をきたす低リン血症の治療に適した治療薬はない。そのため、研究用リン酸試薬を独自に調製する、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碎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る。

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低リン血症に対する要望書が厚生労働省に提出された。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 日付で、ビジクリア配合錠の製造販売承認を有している申請者に対し、厚生労働省から開発要請が行われた。

申請者は、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た上で、有効成分及びその比率はビジクリア配合錠と同一で、滑沢剤等の添加物の配合比率のみを変更したホスリボン配合顆粒（以下、「本剤」）を開発し、原発性低リン血症性くる病患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施して、承認申請に至った。本剤は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からなる経口リン製剤であり、1 包中にリンとして 100mg を含有する。

また、本剤については 2012 年 3 月 19 日付で「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症」を予定される対象疾病として希少疾病用医薬品に指定されている。

なお、2012 年 9 月現在、本剤は外国において販売されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、既承認製剤であるビジクリア配合錠と同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 包中に原薬である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をそれぞれ 330.0mg 及び 119.0mg 含有する顆粒剤である。製剤には、ヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合、造粒、包装からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（ナトリウム塩及びリン酸塩）、水分、製剤均一性（含量均一性試験XXXXXXXXXX）、溶出性XXXXXXXXXX、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XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。

＜表 1 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25℃	60%RH	アルミラミネートフィルム	18 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	包装	6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、防湿性を有するアルミラミネートフィルムで分包装し、室温保存するとき 30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される予定である。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床に関する資料

本剤の薬物動態試験及び毒性試験成績は、ビジクリア配合錠の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから（「平成 19 年 1 月 16 日 ビジクリア錠の審査報告書」参照）、新たな薬物動態試験及び毒性試験成績に関する資料は提出されていない。

（i）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今般の承認申請に際して評価資料は提出されておらず、公表論文が効力を裏付ける試験の参考資料として提出された。提出された資料のうち、主な試験成績は以下のとおりであった。

（1）効力を裏付ける試験

1) 原発性低リン血症性くる病に対する作用

① Hyp マウスに対するリン補充の効果（4.3-3 及び 4.3-4 : J Bone Miner Res. 7: 523-530, 1992 及び J Clin Invest. 67: 911-914, 1981）

雄性 Hyp マウス¹に高リン食餌（リン含量 2%）又は通常食餌（リン含量 0.9%）を 15 日間摂取させたときの血清リン濃度を測定した。通常食餌を摂取させた正常マウス群、病態対照群である通常食餌を摂取させた Hyp マウス群及び高リン食餌を摂取させた Hyp マウス群の血清リン濃度（平均値±標準誤差）は、それぞれ 9.6±0.4、6.3±0.3 及び 9.8±0.5mg/dL であり、高リン食餌を摂取させた Hyp マウス群では、病態対照群で認められた血清リン濃度の低下を有意に抑制し、通常食餌を摂取させた正常マウス群と同程度まで血清リン濃度を改善した。

また、雄性 Hyp マウスにリン酸塩溶液（リンとして 1.93g/L）約 4mL/日を生後 21 日目から 149 日目まで 129 日間飲料水として自由摂取させ、16 時間絶食させた後に血清及び尿中リン濃度、並びに脊椎骨の長さ、成長板の厚さ及び類骨表面の骨石灰化領域を測定し、無処置 Hyp マウス群及び正常マウス群と比較した結果は表 2 のとおりであった。リン補充 Hyp マウス群では、病態対照群である無処置 Hyp マウス群で認められた脊椎骨の短縮、成長板

¹ X 連鎖性低リン血症性くる病の動物モデルであり、近位尿細管でのリン再吸収機構の先天的な障害により、低リン血症及び骨成長障害を呈することが知られている（Proc Natl Acad Sci USA 73: 4667-4671, 1976）

の肥厚及び類骨表面の骨石灰化領域の減少を有意に抑制した。

＜表 2 リン補充による血清及び尿中リン濃度、リン排泄率並びに骨成長への影響＞

	血清リン濃度 (mg/dL)	尿中リン濃度 (mg/mg)	リン排泄率 ^{b)} (%)
正常マウス群	7.5±0.6	4.4±0.8	17.2±3.6
無処置 Hyp マウス群 ^{a)}	5.2±0.7*	5.2±1.5	44.7±9.7*
リン補充 Hyp マウス群	5.2±0.9	9.4±2.2 [#]	78.1±14.1 [#]
	脊椎骨の長さ (mm)	成長板の厚さ (μm)	類骨表面の骨石灰化領域 (%)
正常マウス群	3.83±0.01	73±8	67.1±6.9
無処置 Hyp マウス群 ^{a)}	2.51±0.08*	135±12*	6.9±4.1*
リン補充 Hyp マウス群	2.76±0.06 [#]	83±5 [#]	13.6±2.7 [#]

n=6、平均値±標準偏差

a) n=7

b) リン排泄率 (%) = (尿中リン濃度×血清中クレアチニン) / (血清リン濃度×尿中クレアチニン) ×100

* : p<0.05 (v.s.正常マウス群 : Student の t 検定) 、 # : p<0.05 (v.s.無処置 Hyp マウス群 : Student の t 検定)

＜審査の概略＞

(1) 本剤の有効性について

申請者は、以下のように説明している。

公表論文において、Hyp マウス²のみならず、常染色体劣性低リン血症性くる病のモデルマウス (DMP1 欠損マウス)³及び高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病のモデルマウス (Npt2a/Npt2c 二重欠損マウス)⁴においてもリン補充による血清又は血漿リン濃度の上昇及び骨成長障害改善が報告されていることから、原発性低リン血症性くる病における低リン血症及び骨成長障害に対する本剤の有効性は期待できると考えられる。

また、リン吸着剤である水酸化アルミニウムゲル 100mL/日を含むリン酸 50mg/kg 未満の基礎食を摂取させ、低リン血症を誘発させたイヌにおいて、中性リン酸ナトリウムを摂取させると血漿中限外濾過性リン濃度が有意に増加した (J Clin Invest. 59: 770-779, 1977) ことから、消化管からのリン吸収障害に起因する低リン血症に対しても本剤は有効性が期待できると考えられる。

なお、Hyp マウスの低リン血症に対するリン補充効果を検討した論文 (J Bone Miner Res. 7: 523-530, 1992) ではリン補充による血清リン濃度の上昇が認められたのに対し、Hyp マウスの骨成長障害に対するリン補充効果を検討した論文 (J Clin Invest. 67: 911-914, 1981) では血清リン濃度の上昇が認められなかった。その理由として、各論文における Hyp マウスの 1 日リン摂取量は想定体重よりそれぞれ約 15mg、約 7.7mg と推定され、骨成長障害に対するリン補充効果を検討した論文では、1 日リン摂取量が不十分であったことから、血清リン濃度が上昇せず、類骨表面の石灰化及び脊椎骨の長さも正常域まで回復しなかった可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。

今般提出された資料は、いずれも高リン食餌又はリン酸塩溶液を用いたリン補充により、

² 4.3-3 : J Bone Miner Res. 7: 523-530, 1992、4.3-4 : J Clin Invest. 67: 911-914, 1981 及び J Bone Miner Res. 22: 1743-1751, 2007

³ Nat Genet. 38: 1310-1315, 2006

⁴ Am J Physiol Renal Physiol. 297: F671-F678, 2009

低リン血症性くる病等に対する低リン血症改善効果を検討した公表論文であり、本剤を用いた検討ではないことから、本剤の有効性を直接裏付けるデータではない。しかしながら、本剤が経口リン製剤であることを踏まえると、当該試験成績に基づき、本剤が血清リン濃度を上昇させ、原発性低リン血症性くる病等における低リン血症を改善すると推測することは可能であると考えられる。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する新たな資料は提出されていない。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性の評価資料として、原発性低リン血症性くる病患者を対象とした国内臨床試験 1 試験の成績が評価資料として提出された。また、申請者が関係学会等⁵の協力を得て実施した Fanconi 症候群及び腫瘍性骨軟化症に関する使用実態調査の結果、並びに両疾患と未熟児くる病に関する国内外の成書及び公表文献等が提出された。なお、特に言及しない限り、国内臨床試験又は各公表文献等での本剤を含む経口リン製剤の各投与量については、リンとしての投与量を示している。

(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-4 : 試験番号■010301 <20■年■月~20■年■月(承認日までの予定で継続中)>)

1 歳以上 14 歳以下で表 3 の基準に該当する原発性低リン血症性くる病患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する目的で非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。

<表 3 原発性低リン血症性くる病に関連する主な選択基準>

以下の基準を全て満たす患者

- ・ 家族歴、遺伝子診断、臨床検査値等の情報により、原発性低リン血症性くる病*と診断された患者
 - * 遺伝性/家族性/ビタミン D 抵抗性くる病を含み、ビタミン D 欠乏症、ビタミン D 依存性くる病 I 型、ビタミン D 依存性くる病 II 型、Fanconi 症候群、Dent 病、腫瘍随伴性低リン血症性骨軟化症 (OOM/TIO) 及び McCune-Albright 症候群は含まない
- ・ 治験薬投与前 (時期不問) に実施した骨 X 線検査で、杯状変化、毛羽立ち様変化、骨端辺縁の不整、骨変形 (O 脚、X 脚) 等のくる病所見が認められた患者
- ・ 治験薬投与前 3 ヶ月 (84 日) 以内に実施した骨 X 線検査で、骨端線閉鎖前であることが確認できる患者

用法・用量について、試験開始前に経口リン製剤による治療を受けていない患者での本剤の初回投与量は、観察期の体重に応じて表 4 のとおりとされた。また、試験開始前に経口リン製剤による治療を受けていた患者は、試験開始前に使用していた経口リン製剤のリン投与量から換算処理を行い、本剤 1 日 300~3,000mg を 3 回又は 4 回に分けて経口投与することとされた。また、増減量は、表 5 の基準にしたがって実施された。

⁵ Fanconi 症候群は日本小児腎臓病学会の協力を得て、腫瘍性骨軟化症は日本内分泌学会及び厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班の協力を得て実施された

<表 4 試験開始前に経口リン製剤による治療を受けていない患者の初回投与量>

体重	用法・用量	1日投与量
10.0kg 未満	1回1包、1日3回	300mg
10.0kg 以上 20.0kg 未満	1回1包、1日4回	400mg
20.0kg 以上 34.0kg 未満	1回2包、1日4回	800mg
34.0kg 以上 47.0kg 未満	1回3包、1日4回	1,200mg
47.0kg 以上 60.0kg 未満	1回4包、1日4回	1,600mg

- ・ 体重が 10kg 以上 60kg 未満については、本剤 1 包あたりのリン含有量（100mg）と 1 日の投与回数から 30mg/kg/日に近い投与量になる体重区切りが設定された
- ・ 体重が 60.0kg 以上の場合は、1 日投与量として 30mg/kg/日を基準に 20～40mg/kg/日の範囲内とされ、投与量の上限は、3,000mg/日と設定された

<表 5 増量及び減量基準>

治験薬投与 1～2 時間後の臨床検査値から以下の基準に該当することを確認した場合 ○増量基準 以下のいずれか又は両方に該当する場合は、1 日 3,000mg を超えない範囲内で、1 回投与量として 1 包又は 1 日投与回数のいずれか、あるいは両方により増量する。 ・ 血清 ALP 値が治験薬投与前値の 150%以上であった場合 ・ 血清リン濃度が治験薬投与前値^{a)}の 130%未満であった場合 ○減量基準 以下の基準に該当する場合は 1 回投与量を減量する。なお、1 回に減量する投与量の限度は規定しない。 ・ iPTH が基準値上限の 2 倍以上であった場合

a) 血清リン濃度は経口リン製剤服用後約 4 時間で投与前の血清リン濃度に戻ることから、観察期の血清リン濃度（治験薬投与前値）は経口リン製剤を服薬している場合、服薬後 4 時間以上経過後に測定することとされた

上記基準に当てはまらない場合であっても、身長、体重、臨床検査値、併用薬剤、自覚症状等の情報から治験責任医師等が必要と判断した場合は、用法・用量の変更が可能とされた

本試験は、治験薬投与前の観察期⁶、治験薬投与開始後 24 週時までの治療的使用期及び 24 週時来院日翌日以降の継続投与期から構成され、試験期間（治験薬投与期間）は本剤の製造販売承認日までとされた。

総投与症例 16 例全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。全例が治療的使用期を完了し、継続投与期の 48 週時点で服薬を継続中であった。なお、試験開始前に経口リン製剤による治療を受けていなかったのは 1 例のみで、15 例は経口リン製剤による前治療を受けていた。16 例全例が組入れ前からビタミン D 製剤を使用しており、治療的使用期間中も全例が併用した。

48 週時までの安全性について、有害事象は 100.0%（16/16 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 12.5%（2/16 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 6 に示した。副作用は「腹痛・アレルギー性皮膚炎」及び「下痢」が各 1 例に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<表 6 2 例以上に認められた有害事象（48 週時まで）>

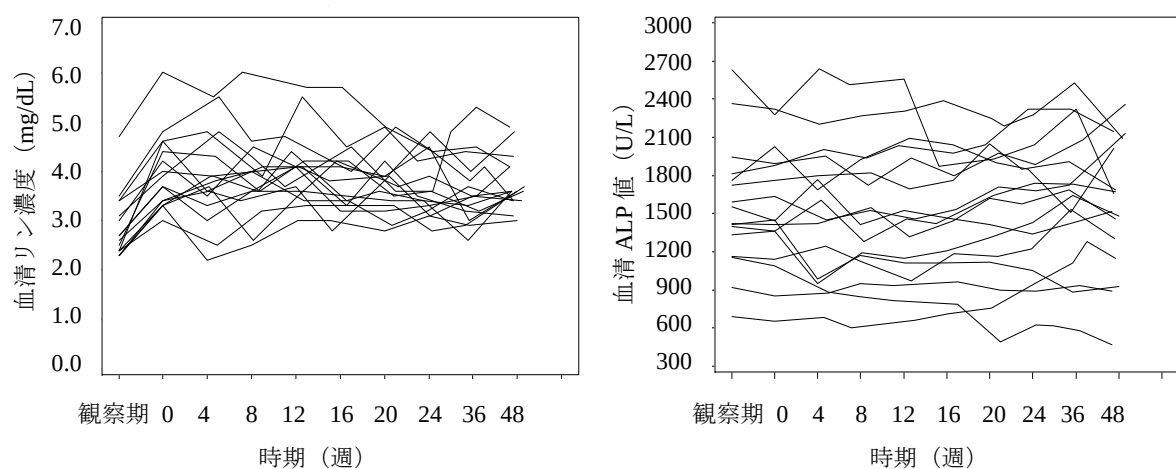
	発現率	例数		発現率	例数
全体	100.0%	16	季節性アレルギー	12.5%	2
鼻咽頭炎	56.3%	9	中耳炎	12.5%	2
インフルエンザ	25.0%	4	耳下腺炎	12.5%	2
四肢痛	25.0%	4	アトピー性皮膚炎	12.5%	2
上気道の炎症	25.0%	4	咽頭炎	12.5%	2
下痢	18.8%	3	筋肉痛	12.5%	2
腹痛	12.5%	2			

MedDRA/J Ver.14.0

⁶ 同意取得日～投与開始日。なお、同意取得日（0 日目）から 27 日目までに治験薬の投与を開始することとされた

有効性について、48 週時の血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下、同様）は $3.76 \pm 0.54 \text{ mg/dL}$ と、観察期の血清リン濃度 $2.86 \pm 0.65 \text{ mg/dL}$ を上回っており、48 週時までの各時点における血清リン濃度の相対値（治験薬投与前値を 100%とした場合）の平均値 [95%信頼区間] は、 $128.52 [114.46, 142.58] \sim 144.31 [134.89, 153.73] \%$ であった。また、48 週時までの各時点における血清 ALP 値（平均値±標準偏差、以下、同様）は、 $1,479.4 \pm 472.8 \sim 1,620.1 \pm 549.9 \text{ U/L}$ であり、観察期の血清 ALP 値 $1,554.6 \pm 494.3 \text{ U/L}$ と同程度に推移した。また、48 週時までの各時点における血清 ALP 値の相対値（治験薬投与前値を 100%とした場合）の平均値 [95%信頼区間] は、 $95.19 [89.68, 100.69] \sim 106.21 [91.86, 120.55] \%$ であった。

個々の患者の血清リン濃度及び血清 ALP 値の推移は図 1 のとおりであった。



<図 1 血清リン濃度及び血清 ALP 値の推移（48 週時まで）>

治療的使用期及び継続投与期の血清リン濃度の「基準達成⁷」割合及び血清 ALP 値の「基準範囲内⁸」の割合は、表 7 のとおりであった。

<表 7 血清リン濃度及び血清 ALP 値に基づく有効性の結果>

	治療的使用期							継続投与期	
	0 週時 (16 例)	4 週時 (16 例)	8 週時 (16 例)	12 週時 (16 例)	16 週時 (16 例)	20 週時 (16 例)	24 週時 (16 例)	36 週時 (16 例)	48 週時 (16 例)
血清リン濃度の 基準達成割合	75.0% (12 例)	56.3% (9 例)	68.8% (11 例)	81.3% (13 例)	62.5% (10 例)	56.3% (9 例)	43.8% (7 例)	37.5% (6 例)	62.5% (10 例)
血清 ALP 値の 基準範囲内の割合	100.0% (16 例)	100.0% (16 例)	100.0% (16 例)	100.0% (16 例)	100.0% (16 例)	100.0% (16 例)	100.0% (16 例)	93.8% (15 例)	93.8% (15 例)

なお、本剤の 1 日投与量は、0 週時から 48 週時まで全例が 400mg から 2,000mg の範囲であった。

(2) 使用実態調査

1) Fanconi 症候群に関する使用実態調査（5.3.5.2-2 <20 年 月～20 年 月>）

調査時までに経口リン製剤の服用歴がある Fanconi 症候群を含む低リン血症患者⁹を対象に、

⁷ 血清リン濃度（食後 4 時間以上かつ治験薬投与後 1～2 時間後に採血）が治験薬投与前値（食後 4 時間以上かつ経口リン製剤を服用している場合には服用後 4 時間以上経過している時点で採血）の 130%以上であった場合

⁸ 血清 ALP 値（食後 4 時間以上かつ治験薬投与後 1～2 時間後に採血）が治験薬投与前値の 150%未満であった場合

⁹ 国内外を通じ Fanconi 症候群の明確な診断基準が作成されていないため、本調査の対象は「Fanconi 症候群を含む低リン血症患者」とされた

経ロリン製剤の使用方法の確認を目的とした使用実態調査が国内■■施設¹⁰で実施された。

調査は13例を対象に実施され、低リン血症の原因疾患は、低形成・異形成腎（5例）、特発性 Fanconi 症候群（2例）、Lowe 症候群（2例）、先天性ネフローゼ症候群、Menkes 病、全身性エリテマトーデス及びサルコイドーシスによる間質性腎炎（各1例）であった¹¹。患者の年齢は■■歳で、15歳未満が9例、15歳以上が4例であった。

経ロリン製剤の用法・用量について、初回投与時の1日投与量は、15歳未満で22～273mg（4.7～38.0mg/kg）、15歳以上で233～1,230mg（4.7～26.2mg/kg）であった。投与量の増減については明確な基準はなく、血清リン濃度を中心とした臨床検査値、臨床症状等から総合的に判断されていた。最大量投与時の1日投与量は、15歳未満で70～547mg（10.1～42.7mg/kg）、15歳以上で655～1,498mg（13.7～29.1mg/kg）であった。1日の投与回数は1～4回で、投与期間は3ヵ月～15年であった。治療目標はほとんどが血清リン濃度の正常化とされ、2.5～6.5mg/dLの範囲内であった。

安全性について、副作用は「下痢」が1例で繰り返し発現していたが、軽度で処置を要するものではなく、経ロリン製剤の増量時にその症状が悪化する傾向は認められなかった。

経ロリン製剤以外の治療として、11例が活性型ビタミンD製剤を服用し、4例が腹膜透析を実施していた。

2) 腫瘍性骨軟化症に関する使用実態調査（5.3.5.2-3 <20■■年■■月～20■■年■■月>）

調査時までに経ロリン製剤の服用歴がある腫瘍性骨軟化症患者¹²を対象に、経ロリン製剤の使用方法の確認を目的とした使用実態調査が国内■■施設¹³で実施された。

調査は23例を対象に実施され、患者の年齢は■■歳で、15歳未満は■■例、65歳以上は4例であった。

経ロリン製剤の用法・用量¹⁴について、初回投与時の1日投与量は、1,000mg 未満が2例、1,000mg が10例、1,000mg 超～1,500mg が10例、2,000mg が1例であった。また、1日投与量を変更した4例（増量2例及び減量2例）以外は一定量の1日投与量を服用しており、全症例での1日の最大投与量は2,000mgであった。1日の投与回数は1～4回で、投与期間は1ヵ月～9年であった。治療目標となる血清リン濃度が把握できたのは13例で、いずれも2.0～3.0mg/dLの範囲内であった。

安全性について、副作用は3例に認められ、「下痢」2例及び「軟便」1例であり、それらは軽度で処置を要するものではなく、経ロリン製剤の増量時にその症状が悪化する傾向は認められなかった。

経ロリン製剤以外の治療として、全ての患者が活性型ビタミンD製剤を服用していた。

¹⁰ 日本小児腎臓病学会が20■■年に実施したアンケート調査結果に基づき、調査対象患者が複数見込める医療機関が選定された

¹¹ 患者背景や臨床検査結果等を基に3名が Fanconi 症候群と診断された

¹² 国内外を通じ腫瘍性骨軟化症の明確な診断基準が作成されていないため、本調査の対象は、FGF23（線維芽細胞増殖因子23）値を含む臨床検査及び臨床症状から、原因腫瘍摘出の有無を問わず腫瘍性骨軟化症と診断された患者とされた

¹³ 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班が20■■年に実施した患者数調査結果に基づき、調査対象患者が複数見込める医療機関が選定された

¹⁴ ■■■■の助言（腫瘍性骨軟化症患者では、体重あたりの投与量で調節することはなくほぼ一定量で投与する）を踏まえ、本調査では体重のデータは収集されていない

(3) 公表文献等

本剤の治療対象と想定されるものの臨床試験が実施されていない Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症及び未熟児くる病に関する資料として、国内外の成書等及び公表文献が提出された。

1) Fanconi 症候群について

① 成書及び治療指針

国内外において、Fanconi 症候群の診療ガイドラインは作成されていない。国内外の教科書で経口リン製剤の用法・用量が記載されているものとして、以下が申請者より提出された。

i) 国内

- ・ 5.4-47：日本小児内分泌学会（編）小児内分泌学 第12章, 514-518, 診断と治療社, 2009

Fanconi 症候群は近位尿細管の広範な機能障害と、それによる多彩な臨床症状を呈する症候群であり、原因は様々である。原因となる薬剤がある場合には中止あるいは変更を行う。低リン血症を伴う場合には、くる病・骨軟化症の治療のために中性リン製剤の投与が必要であり、低リン血症性くる病の治療に準ずる。リンとして 1 日 40～200mg/kg を 3～4 回に分けて経口投与する。活性型ビタミン D 製剤は Fanconi 症候群の適応があるが¹⁵、腎石灰化の予防を図るため必要最低限の投与に留める。

ii) 海外

- **5.4-19 : Pediatric Nephrology 6th ed. Part 42, 1039-1067, Springer, 2009**

Fanconi 症候群は腎臓の近位尿細管の全般的な障害により、アミノ酸、グルコース、リン酸、尿酸、重炭酸塩等が尿中に過剰に排泄される。小児では成長障害やくる病に、成人では骨粗鬆症や骨軟化症をきたす。Fanconi 症候群は、原因疾患によっては疾患特有の治療により治癒する場合がある。低リン血症と腎臓でのビタミン D₃ 代謝障害に対してはリンとして 1 日 1~3g を 4~6 回に分けて経口投与する。ビタミン D₃ 投与は、低リン血症を改善し、副甲状腺機能亢進症のリスクを減らす。食事によるカルシウム、リン、ビタミン D の適切な補給と同様に、十分な身体活動が骨の変形や病的骨折の予防に必要である。

② 公表文献

申請者によって以下の条件で PubMed 及び医学中央雑誌刊行会のデータベース（以下、「医学中央雑誌 Web」）を用いて検索された。

PubMed では、検索式「[]」
(20[] 年 [] 月 [] 日まで) で検索され、[] 報が抽出された。更に []
[] でそれぞれ絞り込み検索され、Fanconi 症候群と診断されリン
としての 1 日投与量が確認できた症例報告 8 報¹⁶⁾が選定された。

医中誌 Web では、検索式「XXXXXXXXXXXX
」(20XXXX年XX月XX日まで)で検索され、XXXX報が抽出された。更にXXXXXXXXXXXX

¹⁵ 本邦において現在、Fanconi 症候群の効能・効果を取得している活性型ビタミン D 製剤はない

5.4-45 は、PubMed 及び医中誌 Web の両方で検索された

でそれぞれ絞り込み検索され、Fanconi 症候群と診断されリンとしての 1 日投与量が確認できた症例報告 3 報が選定された。

i) 国内

<症例報告>

- 5.4-44 : ホルモンと臨床 56, 757-761, 医学の世界社, 2008
- 5.4-45 : Intern Med. 46: 241-245, 2007
- 5.4-46 : 日整会誌 (J Jpn Orthop Assoc.) 67: 1081-1093, 1993

上記の症例報告の概要は表 8 に示すとおりであった。

<表 8 Fanconi 症候群に対する経口リン製剤使用例の報告 (国内) >

5.4 の番号	年齢/性別	1 日投与量	血清リン濃度及び骨軟化症の症状	ビタミン D 製剤の併用
44	60 歳/女性	開始用量 1,500mg 750~1,000mg に減量	改善	あり
45	60 歳/女性	約 2,000mg ^{a)}	改善	あり
46	39 歳/女性	開始用量 2,000mg 漸減中止	改善	あり

いずれも 1 日あたりの投与回数及び副作用については記載なし

a) Na₂HPO₄ 及び KH₂PO₄ の投与量より換算

ii) 海外

<症例報告>

- 5.4-37 : J Clin Gastroenterol. 45: 468-473, 2011
- 5.4-38 : Hormones (Athens). 4: 171-176, 2005
- 5.4-39 : J Formos Med Assoc. 93: 709-714, 1994
- 5.4-40 : Am J Pediatr Hematol Oncol. 13: 39-41, 1991
- 5.4-41 : N Engl J Med. 319: 845-849, 1988
- 5.4-42 : Am J Med. 82: 333-338, 1987
- 5.4-43 : Q J Med. 45: 387-400, 1976

上記の症例報告の概要は表 9 に示すとおりであった。

<表 9 Fanconi 症候群に対する経口リン製剤使用例の報告 (海外) >

5.4 の番号	年齢/性別	1 日投与量 (1 日あたりの投与回数)	血清リン濃度及び骨軟化症の症状	ビタミン D 製剤の併用
37	40 歳/男性	1,000mg	改善	あり
	53 歳/女性	1,000mg	改善	あり
38	19 歳/女性	1,500mg (5 分割)	改善	あり
39	42 歳/女性	約 1,300mg (4 分割) ^{a)}	改善	あり
40	2 歳/女性	2,000mg	改善	あり
41	14 歳/男性	2,000mg (5 分割)	改善	なし
	18 歳/女性	2,000mg (5 分割)	改善	なし
42	69 歳/女性	2,000mg (4 分割)	改善	なし
	70 歳/女性	1,500mg (3 分割)	改善	あり
43	24 歳/女性	2,200mg	改善 ^{b)}	なし

いずれも副作用については記載なし

a) リン酸三カルシウムの投与量より換算

b) 当該報告では血漿リン濃度を指標としている

2) 腫瘍性骨軟化症について

① 成書及び治療指針

国内外において、腫瘍性骨軟化症の診療ガイドラインは作成されていない。国内外の教科書で経口リン製剤の用法・用量が記載されているものとして、以下が申請者より提出された。

i) 国内

- 5.4-9 : 日本小児内分泌学会 (編) 小児内分泌学, 第 9 章, 439-442, 診断と治療社, 2009

腫瘍性骨軟化症は腫瘍による線維芽細胞増殖因子 23 (fibroblast growth factor 23、以下、「FGF23」) 過剰産生に基づき、小児では極めてまれな疾患である。しばしば血清リン濃度が 1.5mg/dL 以下の高度の低リン血症を呈し、低リン血症が関与する様々な症状を呈する。本症の惹起腫瘍としては、血管周囲細胞などの間葉系腫瘍の頻度が高いとされている。治療は、責任腫瘍の同定及び切除が第一選択であるが、責任腫瘍が同定あるいは切除できない場合には、X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症¹⁷ (X-linked hypophosphatemic rickets、以下、「XLH」) に準じる。

XLH の治療は、中性リン酸塩とともに活性型ビタミン D の投与が行われる。成人ではリンとして 1 日 1~3g を 4~5 回に分けて経口投与、小児ではリン酸塩として 1 日 40~80mg/kg を 4 回に分けて経口投与することが標準とされている。

ii) 海外

- 5.4-15 : Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. 206-207, Saunders, 2011

腫瘍性骨軟化症は小児よりは成人に多く、通常間葉系由来の良性腫瘍で、小さく、骨に発生する。腫瘍から FGF23 等の様々な phosphatonins が産生され、XLH に似た状態を引き起こす。根治的治療は腫瘍切除だが、切除できない場合の治療法は XLH と同様である。

XLH の治療は経口リン製剤と活性型ビタミン D 製剤の併用が有効であり、1 日あたりに必要なリンは 1~3g で 4~5 回に分けて経口投与する。リンは速やかに血清から消失するため、頻回投与は血清リンが低値の時間を短くし、また、高用量のリン服用時の副作用である下痢を減らす。合併症はリンと活性型ビタミン D 製剤の投与バランスが適切ではないときに発生する。リンが過剰だと、腸からのカルシウム吸収が抑制され、二次性副甲状腺機能亢進症をきたし、骨病変が悪化する。血清中のリン、カルシウム、ALP 及び PTH と尿中のカルシウムの値を確認する。また、定期的に超音波検査で腎臓の石灰化を評価する。血清リン濃度はばらつくため、血清リン濃度よりは血清 ALP 値の正常化が治療反応の評価により有用である。

② 公表文献

申請者によって以下の条件で PubMed 及び医中誌 Web を用いて検索された。

PubMed では、検索式「

」(20 年 月 日まで) で検索され、報が抽出された。更に

¹⁷ X 連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症と同義

でそれぞれ絞り込み検索され、腫瘍性骨軟化症と診断されリンとしての1日投与量が確認できた peer-reviewed journal の総説1報、症例報告3報が選定された。

医中誌 Web では、検索式「」(20年 月 日まで)で検索され、報が抽出された。更に でそれぞれ絞り込み検索され、腫瘍性骨軟化症と診断されリンとしての1日投与量が確認できた症例報告3報が選定された。

i) 国内

<症例報告>

- 5.4-51 : ホルモンと臨床 冬季増刊号, 166-169, 医学の世界社, 2002
- 5.4-52 : Clinical Calcium 11, 1321-1325, 医薬ジャーナル社, 2001
- 5.4-53 : ホルモンと臨床 臨時増刊号, 159-164, 医学の世界社, 2001
- 5.4-54 : J Bone Miner Metab. 7: 148-153, 1989

上記の症例報告の概要は表 10 に示すとおりであった。

<表 10 腫瘍性骨軟化症に対する経口リン製剤使用例の報告 (国内) >

5.4 の番号	年齢/性別	1 日投与量	血清リン濃度及び骨軟化症の症状	ビタミン D 製剤の併用	備考
51	35 歳/女性	1,500mg	改善	あり	
52	50 歳/男性	2,000~3,000mg	改善 ^{b)}	あり	副作用として三次性副甲状腺機能亢進症の記載あり
53	59 歳/女性	開始用量約 330mg 約 1,300mg まで増量 ^{a)}	改善	あり	
54	56 歳/男性	1,200mg	改善	あり	

いずれも1日あたりの投与回数については記載なし。5.4-52 以外の報告については副作用の記載なし

a) NaH_2PO_4 及び Na_2HPO_4 の投与量より換算

b) 当該報告では「血中リン濃度」と記載されている

ii) 海外

<総説>

- 5.4-48 : Endocr Relat Cancer. 18: R53-R77, 2011

腫瘍性骨軟化症は稀な腫瘍随伴症候群で、疼痛、骨折、筋力低下をきたす。腫瘍から分泌される FGF23 が原因であり、腎尿細管のリン吸収を阻害し、低リン血症を引き起こす。腫瘍は間葉系由来であり、通常は良性だが、非常に小さく同定が困難である。疾患に対する認識の高まりとともに、近年の報告例が増加している。

腫瘍の完全切除により検査値の異常は速やかに改善し、血清リン濃度も1週間以内に改善する。転移病変に対する化学療法は確立されていないが、ラジオ波焼灼が有効な手段として報告されている。腫瘍が同定されないあるいは外科的切除ができない場合は、リンとビタミン D を服用する。用法・用量は、腫瘍性骨軟化症以外の低リン血症と同様である。リンとして1日 15~60mg/kg (成人で 1~3g) を経口投与するが、速やかに血中から消失するため少なくとも 3~4 回、通常は 4~6 回に分けて内服する。治療開始時は、週毎に検査値を確認し、リンが正常下限値に達するよう用量を調節する。血清及び尿中のカルシウム、

リン、PTH、尿中のクレアチニンの値を3ヵ月ごとに確認し、リンとビタミンDの用量を調節する。リンの副作用として腹部症状や下痢が生じることがあるが、分割投与や食事（カルシウムを多く含む食品は避けるべき）と共に服用することで緩和することがある。その他、二次性副甲状腺機能亢進症が生じることがある。

<症例報告>

- 5.4-49 : Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 108: 925-932, 2009
- 5.4-50 : Calcif Tissue Int. 85: 293-300, 2009

上記の症例報告の概要は表11に示すとおりであった。

<表11 腫瘍性骨軟化症に対する経口リン製剤使用例の報告（海外）>

5.4の 番号	年齢/性別	1日投与量 (1日あたりの投与回数)	血清リン濃度及び くる病・骨軟化症の症状	ビタミンD製剤 の併用	備考
49	42歳/女性	3,000mg (4分割)	記載なし	あり	FGF23 高値 腫瘍は亜全摘
50	56歳/女性	2,000mg (4分割)	改善	あり	FGF23 高値

いずれも副作用については記載なし

3) 未熟児くる病について

① 成書及び治療指針

国内外において、未熟児くる病の診療ガイドラインは作成されていない。国内外の教科書でリン製剤の治療法が記載されているものとして、以下が申請者より提出された。

i) 国内

- 5.4-29 : 日本小児内分泌学会（編）小児内分泌学 第1章, 143-144, 診断と治療社, 2009

従来は未熟児くる病として知られていたが、必ずしもくる病症状を呈さないため、未熟児骨量減少症あるいは、未熟児性骨疾患を総称して未熟児代謝性骨疾患（Metabolic bone disease of preterm infant）という。主な原因は、カルシウムと特にリンの不足によるため、十分に補給する。未熟児用ミルク等でも低リン血症が遷延する場合は、リンとカルシウムを過剰投与に注意しながら投与する。

ii) 海外

- 5.4-15 : Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. 208, Saunders, 2011

未熟児の場合は骨成長に必要な十分なカルシウムとリンの補給をしないとくる病をきたし、特に出生時の体重が1,000g未満の未熟児に多い。適切な量のカルシウム、リン及びビタミンDの投与により未熟児くる病のリスクは減る。極低出生体重児の場合にはしばしば非経口投与が必要となるが、経腸栄養への早期移行は有用である。母乳と共にカルシウムとリンを投与するか、未熟児用強化ミルクを用い、体重が3～3.5kgになるまで継続すべきである。

- 5.4-65 : Avery's Disease of the Newborn 9th ed. 1270-1271, Saunders, 2012

未熟児には強化ミルク等でリンを十分に補給しないと急速な成長に伴うリン欠乏から骨病変をきたす。カルシウムやビタミンDの補給も必要である。

② 公表文献

申請者によって以下の条件で PubMed 及び医中誌 Web を用いて検索された。

PubMed では、検索式「XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XX」(20XX年XX月XX日まで)で検索され、XX報が抽出された。更に XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX でそれぞれ絞り込み検索され、未熟児くる病と診断されリンとしての 1 日投与量が確認できた peer-reviewed journal の総説 2 報、症例報告 5 報が選定された。

医中誌 Web では、検索式「XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX」(20XX年XX月XX日まで)で検索され、XXXX報が抽出された。更に XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXでそれぞれ絞り込み検索され、未熟児くる病と診断されリンとしての 1 日投与量が確認できた peer-reviewed journal の総説 1 報、症例報告 2 報が選定された。

i) 国内

＜総説＞

- 5.4-57 : 日本未熟児新生児学会雑誌 23, 50-54, 2011

未熟児における骨病変は、類骨が増加した低石灰化状態と骨基質形成障害の病態が入り交じった状態で、未熟児代謝性骨疾患 (metabolic bone disease of prematurity) と呼ばれるが、未熟児骨量減少症 (osteopenia of prematurity)、新生児くる病という用語も使われる。

未熟児代謝性骨疾患のリスクの高い児においては、カルシウムとリンの補充と経過観察が重要である。過去の報告では、リンは50～140mg/kg/日の投与を推奨している。

＜症例報告＞

- 5.4-63：日本周産期・新生児医学会雑誌 45, 120-123, 2009
- 5.4-64：愛媛医学 20, 393-396, 2001

上記の症例報告の概要は表 12 に示すとおりであった。

＜表 12 未熟児くる病に対する経ロリン製剤使用例の報告（国内）＞

5.4 の 番号	日齢/性別 (在胎週数)	1 日投与量	血清リン濃度及び くる病の症状	ビタミン D 製剤 の併用	備考
63	6 日/女児 (24 週)	約 20mg/kg ^{a)}	血清リン濃度は上昇	なし	生後 8 ヶ月の手関節 X 線でカップリングあり
64	29 日/女児 (24 週)	開始用量 100mg/kg 400mg/kg まで増量	改善	あり	ビタミン D 代謝障害と 腎尿管障害を合併

いずれも 1 日あたりの投与回数及び副作用については記載なし

a) リン酸二カリウムの投与量より換算

ii) 海外

< 総説 >

- **5.4-55 : Med Wieku Rozwoj. 12: 924-932, 2008**

未熟児代謝性骨疾患を予防するためには、カルシウム及びリンを非経口栄養ではそれぞれ 80～100mg/kg/日及び 43～63mg/kg/日を、経腸栄養の場合は 90～150mg/kg/日及び 45～

80mg/kg/日を投与することが推奨される。

• 5.4-56 : Acta Paediatrica. 94 (Suppl 449) : 87-92, 2005

未熟児用強化ミルクでのリン摂取について、The American Academy of Pediatrics は 95～108mg/100kcal を、ESPGAN は 50～87mg/100kcal を推奨している。また、未熟児では 60～140mg/kg/日のリン投与を推奨する報告がある。

<症例報告>

- 5.4-58 : Acta Paediatr. 97: 407-413, 2008
- 5.4-59 : Am J Dis Child. 140: 857-858, 1986
- 5.4-60 : Am J Dis Child. 138: 172-175, 1984
- 5.4-61 : J Pediatr. 96: 683-685, 1980
- 5.4-62 : N Engl J Med. 300: 293-296, 1979

上記の症例報告の概要は表 13 に示すとおりであった。

<表 13 未熟児くる病に対する経口リン製剤使用例の報告（海外）>

5.4 の番号	日齢・週齢・月齢/性別 (在胎週数)	1 日投与量	血清リン濃度及び くる病の症状	ビタミン D 製剤 の併用	備考
58	43 日/男児 (26 週)	開始用量約 45mg/kg 最高約 75mg/kg ^{a)}	改善	なし	副作用が疑われる事象として血中カルシウム減少の記載あり
59	40 日/女児 (30 週)	70mg/kg	改善	あり	-
60	147 日/女児 (27 週)	最高 100mg	改善	なし	経鼻胃管からの持続投与
61	24 週/女児 (27 週)	開始用量 25mg/kg 20mg/kg に減量後、中止	改善	なし	-
62	5 ヶ月/女児 (26 週)	20～25mg/kg	改善	なし	副作用が疑われる事象として血中カルシウム減少の記載あり

いずれも 1 日あたりの投与回数については記載なし

a) 1mol あたりのリン酸塩の投与量より換算

<審査の概略>

(1) 審査方針について

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。

(2) 有効性について

機構は、1)～4)の検討より、リンの補充が必要とされる原発性低リン血症性くる病、Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症及び未熟児くる病における低リン血症に対し、経口リン製剤である本剤の有効性は期待できると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 第Ⅲ相試験（原発性低リン血症性くる病）について

① 第Ⅲ相試験デザインについて

第Ⅲ相試験は、原発性低リン血症性くる病患者を対象に非盲検非対照試験として実施された。機構は、原発性低リン血症性くる病の小児患者にリン製剤を投与しないことは倫理的に問題があるためプラセボ群を設定することは困難な状況であったこと、また対象となる患者数が非常に限られていることを考慮すると、第Ⅲ相試験を小規模な非盲検非対照試験として実施したことは受入れ可能と考える。

投与期間について、申請者は治療的使用期を 24 週間と設定した理由を、本剤の用量調節には 12 週間程度を要し、用量調節後、臨床検査値等が安定していることを確認するためにはさらに 12 週間程度が必要と考えたためと説明している。

機構は、本剤は血清リン濃度や患者の状態に応じて用量調節がなされ、投与量が安定するまでには一定以上の期間が必要と考えられることから、投与期間に関する申請者の説明は特段問題ないと考える。

② 第Ⅲ相試験の結果について

有効性については、治験薬が投与された 16 例のうち、試験開始前に経口リン製剤による治療を受けていなかった症例は 1 例に留まったことから、血清リン濃度等の評価項目について、主に改善ではなく維持の観点からの評価とせざるを得なかった。

機構は、以下の i)～iii) より、本剤投与下で血清リン濃度及び骨病変の指標となる血清 ALP 値は維持され、骨 X 線検査所見が改善した例もあることから、原発性低リン血症性くる病患者における低リン血症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

i) 血清リン濃度について

48 週時までの血清リン濃度の基準達成の割合は、37.5～81.3%であった（表 7）。また、個々の患者の血清リン濃度の推移は図 1 のとおりであった。48 週時の血清リン濃度（平均値±標準偏差、以下、同様）は $3.76 \pm 0.54 \text{mg/dL}$ と、観察期の血清リン濃度 $2.86 \pm 0.65 \text{mg/dL}$ を上回っており、48 週時までの各時点における血清リン濃度の相対値（治験薬投与前値を 100%とした場合）の平均値 [95%信頼区間] は、128.52 [114.46, 142.58] ～144.31 [134.89, 153.73] %であった。

なお、経口リン製剤の前治療歴がなく、第Ⅲ相試験で初めて経口リン製剤である本剤を服用した患者は 1 例であったが、当該症例の血清リン濃度は、観察期の 2.6mg/dL に対し、48 週時までは $2.8 \sim 3.9 \text{mg/dL}$ で推移した。

以上より機構は、本剤経口投与後の血清リン濃度は観察期に比べて高くなり、本剤を患者の状況に応じて適宜増減しながら使用することによって期間を通して概ね 3mg/dL 以上で推移したことを確認した。

ii) 血清 ALP 値について

本剤投与後から 48 週時までの血清 ALP 値の基準範囲内の割合は、93.8～100.0%であった（表 7）。また、個々の患者の血清 ALP 値の推移は図 1 のとおりであった。48 週時までの各時点における血清 ALP 値（平均値±標準偏差、以下、同様）は、1,479.4±472.8～1,620.1±549.9U/L であり、観察期の血清 ALP 値 1,554.6±494.3U/L と同程度に推移した。また、48 週時までの各時点における血清 ALP 値の相対値（治験薬投与前値を 100%とした場合）の平均値 [95%信頼区間] は、95.19 [89.68, 100.69] ～106.21 [91.86, 120.55] %であった。

以上より機構は、本剤を患者の状況に応じて適宜増減しながら使用することによって、血清 ALP 値は維持される傾向で推移したことを確認した。

なお、経口リン製剤の前治療歴がなく、第Ⅲ相試験で初めて経口リン製剤である本剤を服用した患者の血清 ALP 値は、観察期 2,630U/L に対し、16 週時以降は 1,661～2,320U/L に低下していたことを確認した。

iii) 骨 X 線検査所見

骨 X 線検査について、観察期¹⁸、治療期 24 週時、継続投与期の 48 週時¹⁹、中止（終了）時²⁰に撮影された同一部位の骨 X 線画像を、治験責任医師又は治験分担医師が通常診療に準じ「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階で評価した。

治療的使用期の終了時点である 24 週時及び継続投与期の 48 週時の観察期と比較した骨 X 線画像の所見は、両時点とも改善 37.5%（6/16 例）、不変 62.5%（10/16 例）であり、悪化した症例は認められなかった。

2) Fanconi 症候群について

Fanconi 症候群について臨床試験は実施されておらず、使用実態調査の結果及び成書等並びに公表文献が提出された。

成書等には、適切なリン等の補給が必要であり、治療は低リン血症性くる病・骨軟化症の治療に準じると記載されていること、症例報告ではリン等の経口投与により低リン血症及びくる病・骨軟化症の症状が改善したと報告されていることを確認した。

3) 腫瘍性骨軟化症について

腫瘍性骨軟化症について臨床試験は実施されておらず、使用実態調査の結果及び成書等並びに公表文献が提出された。

成書等には、腫瘍が切除できない場合には適切なリン等の補給が必要であり、治療は XLH に準じると記載されていること、症例報告ではリン等の経口投与により低リン血症及び骨軟

¹⁸ 治験薬投与前 3 ヶ月以内に検査され、治験実施医療施設に画像が保管されている場合は、その検査画像を採用することも可能とした

¹⁹ 48 週以降は 48 週毎に実施

²⁰ 48 週時までに中止又は終了した患者はいなかった

化症の症状が改善したと報告されていることを確認した。

4) 未熟児くる病について

未熟児くる病について臨床試験は実施されておらず、成書等及び公表文献が提出された。

成書等には、適切な量のリンとカルシウム及びビタミン D の投与が必要と記載されていること、症例報告ではリン等の経口投与により低リン血症及びくる病の症状が改善したと報告されていることを確認した。

(3) 安全性について

機構は、1) ～4) の検討より、原発性低リン血症性くる病、Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症及び未熟児くる病に対する経口リン製剤の安全性については特段の問題は指摘されていないことから、本剤の安全性に大きな問題はないと考えるが、これらの患者を対象に本剤を投与した経験は極めて限られていることから、製造販売後調査において本剤投与時の安全性情報を収集していく必要があると考える。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 第Ⅲ相試験（原発性低リン血症性くる病）について

第Ⅲ相試験において有害事象は全例で認められたものの、継続投与期の 48 週時までに死亡例、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、認められた有害事象に高度なものはなく、一般的に小児において比較的多く認められる事象であり（表 6）、本剤の使用において特に注意が必要となる事象は認められなかった。

2) 使用実態調査について

Fanconi 症候群及び腫瘍性骨軟化症に関する使用実態調査において、「下痢」や「軟便」の副作用が報告されたが、いずれも軽度であり処置を要するものではなかったとされている。

3) 成書等及び公表文献について

経口リン製剤の副作用として「下痢」が生じることがあるが、分割投与で緩和できること（5.4-15 及び 5.4-25）、二次性副甲状腺機能亢進症や腎石灰化に注意が必要であること（5.4-1、5.4-11、5.4-15 及び 5.4-48）が記載されている。

なお、「＜提出された資料の概略＞（3）公表文献等」の項で示した症例報告で副作用又は副作用が疑われる事象として腫瘍性骨軟化症で「三次性副甲状腺機能亢進症」1 例（表 10）及び未熟児くる病のビタミン D 製剤非併用例で「血中カルシウム減少」2 例（表 13）が認められたが、いずれも経口リン製剤との因果関係は判断されていない。なお、申請時に提出された添付文書（案）では定期的な PTH 値の測定を求める注意喚起の記載があり、未熟児くる病では成書等においてカルシウムやビタミン D 製剤との併用が必要とされている。

4) 海外における経口リン製剤の安全性情報について

本剤は海外で承認されていないため、本剤に関する海外での安全性情報は無いが、欧米で

は他の経口リン製剤が承認されていることから、機構は海外の経口リン製剤の添付文書における一般的な注意喚起について確認した。欧米の経口リン製剤では、リンによる胃腸障害（下痢、嘔吐、吐き気、腹痛等）に関する副作用の他、ナトリウムを含有する製剤ではナトリウムの摂取に注意を要する患者に投与する場合の注意喚起がなされていた。機構は、本剤についてナトリウムに関する注意喚起が必要ないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤 1 包中のナトリウム含有量は 74mg であり、3～30 包を服用した場合のナトリウムの 1 日摂取量は、222～2,220mg となる。本剤の投与対象となる患者がナトリウム制限を必要とする疾患を合併することも否定できないことから、類薬の海外添付文書等の記載に倣い、本剤においてもナトリウム制限を要する患者に対しては慎重に投与するよう添付文書において注意喚起することとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象となる低リン血症及び本邦における本剤の治療上の位置付けについて、以下のように説明している。

くる病・骨軟化症をきたす慢性の低リン血症の原因疾患の一つが、原発性低リン血症性くる病・骨軟化症²¹であり、一般的に XLH を指し、リン代謝の制御因子である FGF23 の過剰発現が認められる。XLH 以外の原発性低リン血症性くる病・骨軟化症は、表 14 のような疾患がある。常染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（autosomal dominant hypophosphatemic rickets、以下、「ADHR」）及び常染色体劣性遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症（autosomal recessive hypophosphatemic rickets、以下、「ARHR」）は、XLH と同様に過リン酸尿、低リン血症に加えてビタミン D の活性化障害を伴っていることから、治療は XLH に準じ、活性型ビタミン D 製剤と経口リン製剤を用いるとされている。一方、高カルシウム尿症を伴う遺伝性低リン血症性くる病・骨軟化症（hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria、以下、「HHRH」）は、XLH、ADHR 及び ARHR とは異なる病態を呈し、ビタミン D 活性化障害を伴っていないことから、経口リン製剤のみで治療が奏功するとされている（日本小児内分泌学会（編）小児内分泌学 第 9 章, 439-442, 診断と治療社, 2009）。ADHR、ARHR 及び HHRH の発現頻度が稀であることから、経口リン製剤の用法・用量に関する具体的な報告や治療実績は確認できなかったが、いずれも経口リン製剤が基本的な治療薬であり、XLH と同様に本剤を適用することは可能と考えられる。

²¹ 骨の石灰化障害は骨端線閉鎖以前をくる病、閉鎖以後を骨軟化症とされるため、本項では併せて議論した

＜表 14 原発性低リン血症性くる病・骨軟化症の分類＞

	XLH	ADHR	ARHR	HHRH
責任遺伝子	<i>PHEX</i>	<i>FGF23</i>	<i>DMP1</i>	<i>SLC34A3</i>
遺伝形式	X 染色体優性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体劣性
血中 FGF23	正常又は高値	正常又は高値	正常又は高値	正常又は低下
頻度	2 万人に 1 人	まれ	まれ	まれ
血清リン濃度	低下	低下	低下	低下
血清カルシウム濃度	正常	正常	正常	正常/高値
尿中カルシウム濃度	正常	正常	正常	高値
1,25(OH) ₂ D	正常/低下	正常/低下	正常	高値
PTH	正常/高値	正常	正常	低下
経口リン製剤	必要	必要	必要	必要
活性型ビタミン D 併用	必要	必要	必要	必要ではない

日本小児内分泌学会（編）小児内分泌学 第 9 章, 442, 診断と治療社, 2009 表 7 より

また、くる病・骨軟化症をきたす慢性の低リン血症の主な原因疾患として低リン血症性くる病・骨軟化症以外には、Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症、未熟児くる病がある。

Fanconi 症候群及び腫瘍性骨軟化症に対しては、まず活性型ビタミン D 製剤が投与され、経過が思わしくない場合に経口リン製剤が併用される。これらの疾患に対して食事療法が有効との報告はこれまでになく、使用実態調査からもその実態は確認されなかった。

一方、未熟児くる病は、急速な骨成長に伴い不足したリンを補う目的で、まず、リンなどのミネラルが強化された未熟児用ミルクや母乳強化パウダーが添加された母乳が使用される。これらを用いてもリンが不足する場合には、経口リン製剤及び活性型ビタミン D 製剤が投与される。

いずれにしても、経口リン製剤は、活性型ビタミン D 製剤と併用されることが多く、また、リン製剤が活性型ビタミン D 製剤による高カルシウム尿症のリスクを軽減する働きを有することからも、経口リン製剤の治療上の必要性は高いと考えられる。

機構は、本邦における本剤の治療上の必要性も踏まえ、本剤の効能・効果について、以下のよう考える。

原発性低リン血症性くる病患者を対象とした第Ⅲ相試験成績、並びに Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症及び未熟児くる病に関する使用実態調査、成書等の記載から、これらの患者における低リン血症に対する本剤投与時の有効性は期待できると考える（「（2）有効性について」の項参照）。また、申請者の本剤の投与対象となる低リン血症に関する説明から、原発性低リン血症性くる病・骨軟化症、Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症及び未熟児くる病のような骨病変等を引き起こす持続的な低リン血症に対しては、リンを補充する必要があることは明らかであると考ええる。

以上より、くる病・骨軟化症をきたす低リン血症を有する患者が本剤の投与対象となると考えるが、本剤の効能・効果については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

（5）用法・用量について

機構は、用量、投与回数、用法・用量の調節について、以下の 1) ～3) のように検討したが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、申請者が提出した国内外の成書等に記載されている原発性低リン血症性くる病に対する経口リン製剤の用法・用量、及び海外における類薬の添付文書に記載されている用法・用量は表 15 のとおりである。

＜表 15 原発性低リン血症性くる病に対する経口リン製剤の用法・用量＞

	5.4 の 番号	資料名	用法・用量
成書	1	専門医による新小児内分泌疾患の治療 237-240, 診断と治療社, 2007	〔小児〕 まず活性型ビタミン D を開始し、改善を認めない場合はリン製剤として 30～40mg/kg/日を 5～6 分割投与にて併用。少量で開始し、適宜増量
	9	日本小児内分泌学会（編）小児内分泌学 第 9 章 439-442, 診断と治療社, 2009	〔成人〕 1,000～3,000mg/日を 4～5 分割投与 〔小児〕 リン酸塩 40～80mg/kg/回を 1 日 4 回
	11	Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism. 652-654, McGraw-Hill Companies, 2009	〔小児〕 40～100mg/kg/日を 4～6 回に分割投与 活性型ビタミン D 製剤と併用
	13	Pediatric endocrinology. 3rd ed. 729-734, Saunders, 2008	〔小児〕 30mg/kg/日から開始し、70mg/kg/日まで増量（250 ～3,000mg/日）を 4～6 回に分割投与 活性型ビタミン D 製剤と併用
	15	Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. 206-207, Saunders, 2011	〔小児〕 1,000～3,000mg/日を 4～5 回に分割投与 活性型ビタミン D 製剤と併用
	24	Pediatric practice: endocrinology. 238-240, McGraw-Hill Companies, 2010	〔小児〕 1,000～3,000mg/日を 4～6 分割投与。少量で開始し、 緩徐に増量 活性型ビタミン D 製剤を併用
	25	Practical endocrinology and diabetes in children 2nd ed. 161-163, Blackwell Publishing, 2006	〔小児〕 20～40mg/kg/日から開始し、50～70mg/kg/日に増 量、4～6 分割投与 活性型ビタミン D 製剤を併用
	28	Endocrinology adult and pediatric. 6th ed. 1165-1175, Saunders, 2010	〔小児〕 20～40mg/kg/日を 4 分割投与、2,000mg/日まで増量 可。少量から開始し、緩徐に増量 活性型ビタミン D 製剤を併用
治療 指針	2	今日の治療指針 私はこう治療している 1188, 医学書院, 2012	〔小児〕 30～60mg/kg/日を 3～4 分割投与 活性型ビタミン D 製剤と併用
	26	J Bone Miner Res. 26: 1381-1388, 2011	〔成人〕 250mg/日より開始し、750～1,000mg/日に 増量し、3～4 分割投与 〔小児〕 20～40mg/kg/日を 3～5 分割投与 二次性副甲状腺機能亢進症を予防するため、活性型 ビタミン D 製剤を先に開始する
海外の 類薬の 添付文書	72	米国 K-Phos®, Beach Pharmaceuticals.	〔成人〕 1 回 250mg 又は 500mg を 1 日 4 回投与 〔小児〕 4 歳以上の小児では 1 回 250mg を 1 日 4 回投与 4 歳未満の小児では医師の指示の下で使用
	73	英国 Phoshate-Sandoz®, HK Pharma.	個々の患者の状態に応じて調節 〔成人〕 2,000～3,000mg/日 〔5 歳未満の小児〕 1,000～1,500mg/日
	74	ドイツ Reducto-spezial, Temmler Pharma.	個々の患者に応じて初期は 1,000～1,600mg を分割 投与 〔小児〕 体重に応じて調節するが 50mg/kg/日を超え ない
	75	フランス Phosphoneuros, Bouchra Recordati.	〔成人〕 1,200～1,600mg を 2～3 回に分けて服用 〔小児〕 10 歳未満 400～600mg を、10 歳以上 15 歳未満 600 ～1,200mg を、15 歳以上は 1,200～1,600mg を 2～3 回に分けて服用

1) 用量について

申請者は、第Ⅲ相試験の用量の設定根拠について、以下のように説明している。

開始用量について、明記されている文献は限られているが、概ね 20～40mg/kg/日であった。また、本邦の医療現場でも多くの施設では初回投与量が 20～40mg/kg/日であることも踏まえ、医学専門家等と協議し、30mg/kg/日を基準とし、体重毎に初回投与量を設定した（表 4）。ま

た、試験開始前に経口リン製剤による治療を受けていた患者については、試験開始前に使用していた経口リン製剤のリン投与量から治験薬の投与量へ換算を行い投与することとした。投与量の下限は、文献等を参考にし、本剤 1 包中のリン含有量は 100mg であること及び投与回数を考慮し 300mg/日とし、上限は成書等の記載を踏まえて 3,000mg/日と設定した。

機構は、本剤の用量について、以下のように考える。

国内外の成書等に記載されている経口リン製剤の各用量（表 15）を踏まえると、第Ⅲ相試験の用量設定について一定の理解はできると考える。そのような用量設定のもとで実施された第Ⅲ相試験における、本剤の 1 日投与量は 19.7～59.9mg/kg の範囲であり、各評価時点では半数以上が 20～40mg/kg の範囲であった。

第Ⅲ相試験の症例数は限られていたことから、当該試験成績のみを以て本剤の標準的な用量を設定することは困難であるが、試験成績に加え国内外の成書等に記載されている用法・用量を踏まえると、第Ⅲ相試験の設定に準じて 20～40mg/kg/日を本剤の投与量の目安とすることに大きな問題はないと考える。また、本剤の用量は個々の患者の基礎疾患、体格、臨床検査値、副作用や合併症、さらには生活スタイル等を踏まえて調節する必要があることから、一律に設定することは困難と考える（「3）用法・用量の調節について」の項参照）。

なお、経口リン製剤では胃腸障害の副作用が知られており、海外の成書等（5.4-24、26、28）には、胃腸障害の発現を最小現に留めるため低用量から開始することが望ましいと記載されていることから、必要に応じて低用量から開始し、患者の状態を観察しながら徐々に増量することを注意喚起することが必要と考える。

最大投与量について、第Ⅲ相試験では結果的に最大で 2,000mg/日までの使用に留まり、また、Fanconi 症候群及び腫瘍性骨軟化症に関する使用実態調査でも 2,000mg/日が最大であったことから、機構は、これらを踏まえた上で投与量の上限を 3,000mg/日とする妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相試験成績及び調査結果からは 3,000mg/日の使用経験は得られなかったが、国内外の教科書及び海外の経口リン製剤の添付文書の多くで 3,000mg/日が投与量の上限とされており、本邦の健常成人の耐容上限量は 3,000mg/日とされていること（厚生労働省発表 日本人の食事摂取基準 2010 年版）から、投与量の上限を 3,000mg/日と設定した。

機構は、以下のように考える。

国内において 2,000mg/日を超える投与がなされた例は確認されておらず、また、海外の類薬においても上限を 2,000mg/日以下としている薬剤がある。一方で、成書等では 3,000mg/日を上限とする記載も散見されること、本邦における健康成人の耐容上限量以内であることから、2,000～3,000mg/日を投与した際の安全性が 2,000mg/日以下を投与した場合と比べて問題となる懸念は低く、3,000mg/日までの投与を制限する必要性は低いと考える。

なお、最低用量については、本剤の投与対象には低出生体重児も含まれることも考慮する

と、1 日あたりの投与量の下限を明記することは困難であり、設定する必要性も低いと考える。

2) 投与回数について

申請者は、投与回数の設定根拠について、以下のように説明している。

投与回数については、一般的には血清リン濃度は服薬 1～2 時間後にピークを迎え、その後急激に低下することから、1 日 4～6 回に分けて服薬することが望ましいとされている(表 15)。しかし、第Ⅲ相試験には学童期の患者が多く組み入れられることが予想され、文献にあるような頻回投与は現実的な方法ではなく、診療実態に合わせた投与回数とすることが服薬コンプライアンスの向上につながると判断し、投与回数を 1 日 4 回とし、10.0kg 未満の場合は 30mg/kg/日に近づけるため 1 日 3 回と設定した。また、用法・用量(案)としては、第Ⅲ相試験に基づき、3 回又は 4 回に分けて経口投与すると設定した。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験では本剤を 3 回又は 4 回に分けて投与することにより各評価時点での血清リン濃度、血清 ALP 値等が維持されていた。また、Fanconi 症候群及び腫瘍性骨軟化症に関する使用実態調査での 1 日の投与回数は 1～4 回であった。一方で、申請者も説明しているように、血清リン濃度を保つためには本剤を頻回投与することが望ましいと考えられ、提出された成書等においても、原発性低リン血症性くる病、Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症のいずれも 4～6 回程度の分割投与を推奨する記載が多く認められた。未熟児くる病については投与回数の記載はないものの、授乳に合わせた投与がなされているものと考えられる。

通常は、用法・用量は臨床試験を踏まえて設定されるべきであるが、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、投与回数について 3 回又は 4 回に制限する必要性は低いと考える。

3) 用法・用量の調節について

申請者は、第Ⅲ相試験の増減量基準(表 5)の設定根拠について、以下のように説明している。

増量については、血清 ALP 値及び血清リン濃度により規定した。

原発性低リン血症性くる病・骨軟化症の患者の血清 ALP 値は、無治療の場合に異常高値を示し、本剤の投与により改善傾向を示すと考えられる。しかし、第Ⅲ相試験では既に何らかの治療を受けている患者が多く組み入れられることが想定され、これらの患者では、既に血清 ALP 値は改善傾向を示していることが考えられた。また、血清 ALP 値は治療中であつても大きく変動する検査項目である。以上のことから、医学専門家等の経験を参考に、治験薬投与前値の 150%以上となった場合を効果不十分と判断し、本剤を増量することとした。

血清リン濃度は、経口リン製剤である本剤の投与により上昇するが、患者毎にその上昇幅

は異なる。医療現場では、血清リン濃度以外の様々な臨床検査値、併用薬剤、自覚症状等の情報から患者毎に適切な目標血清リン濃度を設定している。このような現状から、一定の基準を設けることは困難であるが、小児においては血清リン濃度を高く保つことが長期的な骨成長に繋がるため、医学専門家等の経験を参考に、治験薬投与前値の130%未満であった場合を効果不十分と判断し、本剤を増量することとした。

減量については、iPTHにより規定した。iPTHは、本剤の投与により血清リン濃度と共に上昇する検査項目である。iPTHの上昇により、副甲状腺機能亢進症を引き起こす可能性があることから、医学専門家等の経験を参考に、基準値上限の2倍以上となった場合は安全性の観点から、本剤を減量することと設定した。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験の結果、治療的使用期において16例中14例が増減量基準に計38回該当した。該当者の内訳は、血清リン濃度の増量基準が13例 計32回、iPTHの減量基準が4例 計8回（うち2回は血清リン濃度の増量基準とiPTHの減量基準に同時期に該当）であり、血清ALP値の増量基準に該当した患者はいなかった。しかし、治験責任医師等の判断により実際に用量が変更されたのは6例であった。第Ⅲ相試験では、増減量基準に該当した場合でも、用法・用量が変更されなかった患者が多く認められたことから、医師の判断理由について確認したところ²²、多くの場合、担当医は増減量基準に該当しても直ちに用量を変更せずに個々の患者の状況を踏まえて次の来院まで様子を見ており、また、そのような判断のもとで安全性の問題は生じていなかった。

経口リン製剤を投与する際の用量調節については、提出された成書や公表文献等においても血清ALP値、血清リン濃度、iPTH値の他、血中及び尿中のカルシウム値やクレアチニン値を定期的に確認し、消化器症状、二次性副甲状腺機能亢進症、腎結石等に注意しながら、個々の患者の状態に応じて調節すべきとされている。さらには、対象患者の年齢、体重、基礎疾患、生活環境等の様々な要因を考慮する必要があること、血清リン濃度は年齢により正常値が異なること、患者の状態により最適な血清リン濃度も異なること等からも、血清リン濃度の目標値を具体的に設定することや一律な用量調節を規定するのは困難かつ合理性に欠けると考える。

以上より機構は、本剤の用法・用量は、血清ALP値、血清リン濃度、iPTH値の他、血中及び尿中のカルシウム値等の臨床検査値を定期的に確認しながら、個々の患者の状態に応じて調節することが妥当であり、添付文書においてその旨を情報提供すべきと考える。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後調査等の計画について、以下のように説明している。

²² 血清リン濃度の増量基準に該当したが、実際に用量を変更しなかった理由：これまでの血清リン濃度の推移から偶発的に低値を示したと考えられた、他の検査値もあわせ総合的に判断した、ビタミンD製剤の用法・用量の変更を先行させた、当該患者の目標値に達していた、治験薬投与前値の血清リン濃度が高値であり、更なる増量は危険と判断した
iPTHの減量基準に該当したが、実際に用量を変更しなかった理由：iPTHの推移が低下傾向であったため、次回測定値を確認したい、さらなる減量は避けたい

本剤の第Ⅲ相試験は症例の収集が困難であったことから、製造販売後には全例調査方式にて表 16 に示す使用成績調査を実施し、使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を広く収集する予定である。また、承認取得以降は、現在臨床試験として実施中である第Ⅲ相試験を製造販売後臨床試験として、本剤の承認日から各医療機関において本剤が採用されるまでの期間継続し、各医療機関において本剤が採用された後は、第Ⅲ相試験時からの継続投与例について、表 17 に示す長期使用に関する特定使用成績調査を実施する予定である。

＜表 16 使用成績調査計画の骨子（案）＞

目 的	以下の事項の把握 ・本剤の未知の副作用 ・使用実態下における安全性（副作用発生状況）及び有効性 ・安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因
調査方法	全例調査方式
実施期間	目標症例数の観察期終了まで
予定症例数	100 例
観察期間	6 ヶ月間
対象患者	期間内に本剤を投与したすべての患者
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、身長、体重、原疾患、既往歴、併存疾患、女性は妊娠の有無、等） ・本剤 1 日投与量・投与回数、投与期間、中止の有無、中止理由等 ・前治療薬、併用薬剤及び薬剤以外の療法 ・安全性 腎臓超音波検査、臨床検査及び本剤投与後に発現した有害事象 ・有効性 医師による全般的評価、身長、骨 X 線検査、臨床検査（リン、ALP、PTH）等

＜表 17 長期使用に関する特定使用成績調査計画の骨子（案）＞

目 的	第Ⅲ相試験に登録された患者における下肢変形の改善、及び正常に近い身長の獲得など、本剤の長期投与による有効性、安全性を把握すること
調査方法	第Ⅲ相試験に登録された症例について調査を継続する
実施期間	各症例の最終身長を確認（骨端線が消失）するまで
予定症例数	16 例（第Ⅲ相試験に登録された患者）
主な調査項目	・本剤 1 日投与量・投与回数、体重、投与期間、中止の有無、中止理由等 ・併用薬剤及び薬剤以外の療法 ・安全性 腎臓超音波検査、臨床検査及び本剤投与後に発現した有害事象 ・有効性 医師による全般的評価、身長、骨 X 線検査、臨床検査（リン、ALP、PTH）等

本剤の投与により、「副甲状腺機能亢進症」や「腎石灰化」のリスクが考えられるが、いずれも第Ⅲ相試験と同様に PTH 等の臨床検査や腎臓超音波検査等の情報を収集することにより、リスクの評価は可能と考える。従って、現時点では、第Ⅲ相試験で収集した情報以上の特別な情報を収集する予定はないが、潜在的なリスクの可能性も否定できないため、収集した情報の集計・解析を実施する際に検討を行い、特別に注意すべき事項が認められた際には、必要に応じて調査計画を変更して情報を収集する。

機構は、申請者の計画により本剤投与時の安全性情報は収集可能であると考えることから、調査計画は概ね問題ないと考えるが、製造販売後調査等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は

判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、低リン血症に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ホスリボン配合顆粒
[一 般 名]	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
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

原発性低リン血症性くる病患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤投与により各時点における血清リン濃度（平均値）は観察期を上回り、血清 ALP 値（平均値）は本剤投与後、維持され、骨 X 線検査所見が改善した例も認められた。

以上から、機構は、原発性低リン血症性くる病における低リン血症に対する本剤の有効性は期待できると考えた。

また、Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症及び未熟児くる病については、使用実態調査、成書、公表論文等を基に経ロリン製剤の有効性について検討した。その結果、それらの疾患における低リン血症に対しても、経ロリン製剤である本剤の有効性は期待できると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

第Ⅲ相試験において、48 週時までに本剤の使用において特に注意が必要となる事象は認められなかった。機構は、使用実態調査、成書等及び海外における経ロリン製剤の添付文書から得られた安全性情報から、本剤の安全性は許容可能と考えた。

なお、低リン血症の患者に本剤を投与した経験は極めて限られていることから、製造販売後調査では全例を対象にして本剤投与時の安全性情報を収集していく必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他以下のような意見も出された。

- ・ 未熟児くる病患者では、腸管や腎臓の機能が未熟であり、骨減少の病因が単一でないことを踏まえて、カルシウムとのバランス等を考慮して慎重に投与する必要があると考える。

- ・ 腎機能低下時には安全性に十分な配慮が必要であり、特に三次性副甲状腺機能亢進症が出現した場合には急速な腎障害の進行のおそれもあるため、血清クレアチニン、eGFR 等の定期的な測定を行い、慎重な対応が必要と考える。
- ・ ビジクリア配合錠では高血圧や腎機能障害のある患者等に対する投与に際し、注意喚起がされているが、本剤においても腫瘍性骨軟化症の患者等、高血圧や腎機能障害のある患者への投与が想定されることから、使用成績調査において十分な検討が必要と考える。

機構は、本剤の添付文書における使用上の注意について、以下のように考える。

本剤は、経口腸管洗浄剤であるビジクリア配合錠と有効成分及びその比率が同一の製剤であることから、ビジクリア配合錠の安全性情報も考慮する必要がある。ビジクリア配合錠は添付文書において、急性腎不全、急性リン酸腎症、不整脈やけいれん等の急激な脱水や電解質異常が関連する事象について警告として注意喚起がなされ、重篤な腎機能障害、急性リン酸腎症、高血圧症の高齢者、うっ血性心不全又は不安定狭心症の患者等は禁忌とされている。ビジクリア配合錠は大腸内視鏡検査の前の腸管内容物の排除を目的として使用されるため、用法・用量は服薬開始 12 時間前から絶食状態とし、5 錠ずつを約 200mL の水で服用することを 15 分毎に計 10 回繰り返し、合計 50 錠（リンとして 11,150mg）を 2 時間 30 分で服用することとなっている。この服薬方法が有害事象に大きく関連すると考えられる。

一方、本剤の場合は、投与対象が腸管からのリン吸収の低下、腎臓からのリン排泄の亢進、細胞外液から細胞内へのリン再分布、急速な骨成長等の理由により血清リン濃度が低下している患者であり、また患者の状態を観察しながら用量調節されることから、急激にリン過剰状態を引き起こすことは考えにくい。また、本剤の用法・用量は 1 日あたり 20～40mg/kg（リンとして最大 3,000mg）を数回に分割して投与すると設定される予定であり、腸管洗浄を目的として短時間に多量のリン製剤を多量の水で服用したときのような急激な体液移動や高度の電解質異常をきたす可能性は低いと考えられることから、ビジクリア配合錠における警告や禁忌等の使用上の注意をそのまま本剤に当てはめることは適切ではないと考えた。

ただし、専門委員の意見にもあるように、本剤の投与にあたっても腎機能に注意し、血清クレアチニン値等を定期的に確認すべきと考える（「（4）用法・用量について」の項参照）。また、特に腎不全、リン酸腎症の発現リスクが高い重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合には、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ使用する旨を「警告」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で記載し、腎機能障害のある患者は「慎重投与」とすることが適当と考える。（「（3）効能・効果について」の項参照）

以上を踏まえ、機構は、添付文書（案）を適切に改訂するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

（3）効能・効果について

申請者の効能・効果（案）である「くる病・骨軟化症を伴う低リン血症」について、機構は以下のように検討した。低リン血症が持続すると骨病変が生じるが、くる病・骨軟化症の状態

に至る前にリンを補充することが骨病変の進展を防ぐこと、特に成長過程にある小児のくる病ではできるだけ早期の治療開始が身長予後を改善することが報告されている（J Clin Endocrinol Metab. 76: 839-844, 1993）。機構は、くる病・骨軟化症の原因となる慢性的な低リン血症状態にある患者が本剤の投与対象として適切であると考え、申請者の効能・効果（案）では骨病変を有する患者のみが投与対象と解釈され、適切な治療を行えない懸念があると考えた。

したがって機構は、本剤の投与対象として、原発性低リン血症性くる病、Fanconi 症候群、腫瘍性骨軟化症、未熟児くる病等による低リン血症の患者を設定することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、その他に以下のような意見が出された。

- ・ 経口リン製剤で治療を要する低リン血症は審査で議論した疾患以外はほとんどないと考えられる。また、症状がなくとも著しい低リン血症では積極的な治療が必要となる場合がある。

以上を踏まえ、機構は、本剤の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

低リン血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 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。
2. 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のみ投与すること。

(4) 用法・用量について

機構は、第Ⅲ相試験の症例数は限られていたことから、国内外の成書等の記載も参考に用法・用量を検討した結果、本剤の 1 日あたりの用量は 20～40mg/kg を目安とし、患者の状態（食事量、食事内容、臨床症状、血清リン濃度、血清 ALP 値等）を参考に適宜増減する旨の注意喚起をすることで大きな問題は生じないと考えた。

上限量については、第Ⅲ相試験及び使用実態調査において 2,000mg/日を超える投与がなされた例は確認されていないものの、成書等では 3,000mg/日を上限とする記載もみられること（表 15）、また、本邦における健康成人の耐容上限量以内であることから、2,000～3,000mg/日を投与した際の安全性が 2,000mg/日以下を投与した場合と比べて問題となる懸念は低く、3,000mg/日までの投与を制限する必要性は低いと考えた。

投与回数については、臨床試験では 3 回又は 4 回と設定されていたが、血清リン濃度は投与

1～2 時間を経過した後に急激に低下することを踏まえると、本剤についてはより頻回の投与が理論的に望ましいこと、安全性の観点から 1 回の投与量が少ない方が胃腸障害の低減が期待されること、及び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、投与回数を 3 回又は 4 回に制限する必要はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他以下のような意見が出された。

- ・ 20～40mg/kg/日との目安があることは、臨床的には有用な情報であると考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【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 1 日あたり 3,000mg とする。

＜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、血中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。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、申請者の示した製造販売後調査の実施計画骨子（案）（表 16 及び表 17）により本剤投与時の安全性情報は収集可能であると考えることから、実施計画骨子（案）に大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本剤の処方対象となる疾患の性質から、大半の患者では 10 年以上の長期にわたり本剤が投与される可能性が高いことから、観察期間はより長期とし、安全性情報を収集すべきと考える。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、特定使用成績調査計画として表 18 に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出され、長期使用に関する特定使用成績調査（表 17）等の成績も踏まえて長期使用時の安全性について

は検討していく旨が回答されたため、機構はこれを了承した。

<表 18 特定使用成績調査計画の骨子（案）>

目 的	以下の事項の把握 ・本剤の未知の副作用 ・使用実態下における安全性（副作用発生状況）及び有効性 ・安全性又は有効性に影響を与えと考えられる要因
調査方法	全例調査方式
実施期間	登録期間 7 年、調査期間 8 年
予定症例数	150 例以上
観察期間	1 年間
対象患者	期間内に本剤を投与したすべての患者
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、身長、体重、原疾患、既往歴、併存疾患、女性は妊娠の有無等） ・本剤 1 日投与量・投与回数、投与期間、中止の有無、中止理由等 ・前治療薬、併用薬剤及び薬剤以外の療法 ・安全性 腎臓超音波検査、臨床検査及び本剤投与後に発現した有害事象 ・有効性 医師による全般的評価、身長、骨 X 線検査、臨床検査（リン、ALP、PTH）等

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
13	15	1 日 40～80mg/kg を 4 回に分けて	40～80mg/kg/回を 1 日 4 回に分けて

（下線部変更）

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品であるため、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 低リン血症

[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 1 日あたり 3,000mg とする。

[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。