

再審査報告書

令和 7 年 5 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ホスリボン配合顆粒
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	低リン血症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、リンとして 1 日あたり 20～40 mg/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 3,000 mg とする。
承 認 年 月 日	平成 24 年 12 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年
承認条件	なし※
備 考	※承認時に付与された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たすものと判断された（平成28年2月25日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ホスリボン配合顆粒（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

特定使用成績調査（表 1 及び表 2）及び製造販売後臨床試験（表 3）が実施された。

表 1 特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）の概要

ホスリボン配合顆粒 特定使用成績調査（長期使用）	
目的	低リン血症の原因疾患によっては、本剤は長期間使用されるので、以下の事項を把握することを目的として調査を実施する。 (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）※
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
実施施設数	680 施設
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）
備考	※承認条件解除後の目標症例数

表 2 特定使用成績調査Ⅱ（治験からの継続調査）の概要

ホスリボン配合顆粒 特定使用成績調査（治験からの継続調査）※	
目的	治験時に登録された患者において、本剤長期投与による有効性、安全性を把握することを目的として調査を実施する。
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。
実施施設数	4施設
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
備考	※表3に示した製造販売後臨床試験からの継続調査

表 3 製造販売後臨床試験の概要

国内第Ⅲ相試験（Z-521※1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、試験番号 10010301）の継続試験	
目的	原発性低リン血症性くる病患者を対象に、Z-521 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	原発性低リン血症性くる病患者 「Z-521 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（試験番号 10010301）」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※ ²
用法・用量	通常、リンとして 1 日あたり 20～40 mg/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 3,000 mg 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
備考	※ ¹ 本剤の治験時の名称 ※ ² 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。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）

安全性解析対象症例の全症例及び全症例のうち本剤を12カ月以上継続投与された症例（以下、「12カ月継続症例」）の疾患別の症例構成と副作用発現割合は表4のとおりであった。

表4 特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）における疾患別の症例構成及び副作用発現割合

項目	全症例		12カ月継続症例	
疾患別	症例数	副作用発現割合	症例数	副作用発現割合
原発性低リン血症性くる病・骨軟化症	382例	6.8% (26/382例)	299例	6.4% (19/299例)
Fanconi症候群	172例	10.5% (18/172例)	121例	10.7% (13/121例)
腫瘍性骨軟化症	42例	2.4% (1/42例)	27例	0
未熟児くる病	1,269例	1.6% (20/1,269例)	12例	8.3% (1/12例)
その他の疾患（低リン血症）	402例※ ¹	6.2% (25/402例)	71例	4.2% (3/71例)
低リン血症以外の患者	50例※ ²	2.0% (1/50例)	6例	0
安全性解析対象症例全体	2,317例	3.9% (91/2,317例)	536例	6.7% (36/536例)

※¹ その他の疾患（低リン血症）の主な疾患の内訳：慢性腎不全 67 例、栄養障害 57 例、原因不明 54 例等。

※² 低リン血症以外の主な疾患の内訳：くる病 12 例、摂食障害 5 例、高アルカリフォスファターゼ血症 4 例等

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（試験番号10010301）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。主な副作用（全症例において基本語別で3例以上の発現）は表5のとおりであった。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。

表5 特定使用成績調査Ⅰ（長期使用）における主な副作用

項目	全症例	12 カ月継続症例
解析対象症例数	2,317 例	536 例
副作用発現症例数	91 例	36 例
副作用発現割合	3.9%	6.7%
副作用名	副作用発現症例数 (発現割合%)	副作用発現症例数 (発現割合%)
代謝および栄養障害	26 (1.1)	3 (0.6)
高リン血症	14 (0.6)	0
低カルシウム血症	8 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	24 (1.0)	13 (2.4)
腹痛	3 (0.1)	0
下痢	14 (0.6)	10 (1.9)
肝胆道系障害	4 (0.2)	2 (0.4)
肝機能異常	3 (0.1)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.4)	3 (0.6)
発疹	3 (0.1)	1 (0.2)
腎および尿路障害	17 (0.7)	10 (1.9)
腎石灰沈着症	10 (0.4)	5 (0.9)
腎結石症	3 (0.1)	3 (0.6)
臨床検査	13 (0.6)	5 (0.9)
血中副甲状腺ホルモン増加	6 (0.3)	3 (0.6)

MedDRA/J version 25.0

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¹⁾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）が認められたが、腎石灰沈着症については既に添付文書に記載し注意喚起をしているものであった。

以上の結果から、本剤は使用実態下において安全性について特に問題となる傾向は認めらず、新たな措置は不要と考えられた。

4.2 特定使用成績調査Ⅱ（治験からの継続調査）

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。

¹⁾ 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。

以上の結果から、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。

4.3 製造販売後臨床試験

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。

4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知²⁾・重篤9例9件、既知³⁾・重篤6例7件、未知・非重篤35例37件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は42例46件であり、そのうち主な副作用（基本語別で総数3例以上又は重篤の症例）は表6のとおりであった。重篤な副作用のうち、転帰が死亡に至った症例が2例認められたが（1例は突然死、他の1例は敗血症）、2例とも本剤との関連性は明確ではなかった。いずれの副作用報告に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表6 使用上の注意から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	42	46	9	9	35	37
感染症および寄生虫症	1	1	1	1	0	0
敗血症	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	1	1	0	0
リンパ腫	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	8	8	1	1	7	7
代謝性アシドーシス	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	8	8	1	1	7	7
腹部不快感	3	3	0	0	3	3
壊死性大腸炎	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	4	4	0	0	4	4
肝機能異常	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	2	2	1	1	1	1
腎機能障害	1	1	1	1	0	0

²⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

³⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	1	1	2	2
突然死	1	1	1	1	0	0
臨床検査	6	6	1	1	5	5
C-反応性蛋白増加	1	1	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	2	2	1	1
骨折	1	1	1	1	0	0
上腕骨骨折	2	2	1	1	1	1

MedDRA/J version (25.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 I（長期使用）

有効性解析対象症例の全症例及び12カ月継続投与症例の疾患別の症例構成と有効率（医師判定による全般的有効性（有効、無効、判定不能）⁴⁾）の結果は表7のとおりであった。また、本剤投与前後で血清リン濃度及び血清ALP値の測定が行われたそれぞれの症例について、本剤投与前後の血清リン濃度及び血清ALP値の結果は、表8-1～表9-2のとおりであった。

表7 特定使用成績調査 I（長期使用）における疾患別の症例構成及び有効率

項目 疾患別	全症例		12カ月継続症例	
	症例数	有効率*	症例数	有効率*
原発性低リン血症性くる病・骨軟化症	379例	81.0% (307/379例)	297例	89.6% (266/297例)
Fanconi症候群	171例	88.3% (151/171例)	121例	95.0% (115/121例)
腫瘍性骨軟化症	41例	85.4% (35/41例)	27例	96.3% (26/27例)
未熟児くる病	1,268例	93.7% (1,188/1,268例)	12例	100% (12/12例)
その他の疾患（低リン血症）	399例	79.7% (318/399例)	70例	92.9% (65/70例)
有効性解析対象症例全体	2,258例	88.5% (1,999/2,258例)	527例	91.8% (484/527例)

*有効率は、分子を「有効」症例数、分母を「症例数（判定不能を含む）」として算出した。

表 8-1 本剤投与前後の血清リン濃度及び変化量（有効性解析対象全体）

疾患	症例数	投与前* (mg/dL)	投与後* (mg/dL)	変化量* (mg/dL)
原発性低リン血症性くる病・骨軟化症	324	2.68 [2.58, 2.78]	2.89 [2.79, 2.99]	0.21 [0.12, 0.30]
Fanconi 症候群	162	2.50 [2.34, 2.66]	3.12 [2.99, 3.25]	0.61 [0.46, 0.76]
腫瘍性骨軟化症	38	1.99 [1.72, 2.26]	2.64 [2.37, 2.91]	0.64 [0.35, 0.93]
未熟児くる病	1,195	5.24 [5.17, 5.31]	6.13 [6.08, 6.18]	0.89 [0.81, 0.97]
その他の疾患（低リン血症）	355	2.14 [2.02, 2.26]	3.65 [3.49, 3.81]	1.51 [1.34, 1.68]

*平均値[95%信頼区間]

表 8-2 本剤投与前後の血清リン濃度及び変化量（12 カ月継続症例）

疾患	症例数	投与前* (mg/dL)	投与後* (mg/dL)	変化量* (mg/dL)
原発性低リン血症性くる病・骨軟化症	265	2.64 [2.55, 2.73]	2.81 [2.72, 2.90]	0.17 [0.07, 0.27]
Fanconi 症候群	116	2.57 [2.39, 2.75]	3.10 [2.96, 3.24]	0.53 [0.35, 0.71]
腫瘍性骨軟化症	26	2.15 [1.78, 2.52]	2.72 [2.39, 3.05]	0.56 [0.19, 0.93]
未熟児くる病	12	4.73 [4.02, 5.44]	5.53 [5.29, 5.77]	0.79 [0.02, 1.56]
その他の疾患（低リン血症）	69	2.69 [2.39, 2.99]	3.44 [3.16, 3.72]	0.75 [0.49, 1.01]

*平均値[95%信頼区間]

⁴⁾ 調査担当医師は、臨床検査値（血清リン濃度、血清 ALP 値など）、臨床症状、自他覚所見の変化を考慮し、最終観察時点（全症例）又は 12 カ月時点（12 カ月継続症例）において有効、無効、判定不能の 3 段階で判定した。

表 9-1 本剤投与前後の血清 ALP 値及び変化量（有効性解析対象全体）

疾患	症例数	投与前* (U/L)	投与後* (U/L)	変化量* (U/L)
原発性低リン血症性くる病・骨軟化症	316	1,313 [1,221, 1,405]	1,136 [1,057, 1,215]	-177 [-232, -122]
Fanconi 症候群	153	1,073 [902, 1,244]	828 [673, 983]	-245 [-364, -126]
腫瘍性骨軟化症	35	812 [511, 1,113]	582 [400, 764]	-230 [-377, -83]
未熟児くる病	1,167	1,693 [1,651, 1,735]	1,297 [1,257, 1,337]	-396 [-446, -346]
その他の疾患（低リン血症）	275	724 [559, 889]	633 [447, 819]	-91 [-256, 74]

*平均値[95%信頼区間]

表 9-2 本剤投与前後の血清 ALP 値及び変化量（12 カ月継続症例）

疾患	症例数	投与前* (U/L)	投与後* (U/L)	変化量* (U/L)
原発性低リン血症性くる病・骨軟化症	259	1,327 [1,225, 1,429]	1,151 [1,065, 1,237]	-176 [-239, -113]
Fanconi 症候群	112	1,021 [828, 1,214]	739 [611, 867]	-281 [-402, -160]
腫瘍性骨軟化症	24	567 [425, 709]	433 [322, 544]	-134 [-249, -19]
未熟児くる病	12	1,645 [1,007, 2,283]	1,235 [730, 1,740]	-410 [-823, 3]
その他の疾患（低リン血症）	61	866 [619, 1,113]	789 [570, 1,008]	-77 [-217, 63]

*平均値[95%信頼区間]

承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号10010301）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⁵⁾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（試験番号10010301）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（表8-1～表8-2）は、本剤投与により増加しており、国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号10010301）における血清リン濃度の平均値（投与前2.86 mg/dL及び48週時（治験終了時）3.76 mg/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（表9-1～9-2）も本剤投与により低下し改善方向に推移した。

5.2 特定使用成績調査Ⅱ（治験からの継続調査）

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2.0～3.0 mg/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。

5.3 製造販売後臨床試験

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。

⁵⁾ 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。

血清リン濃度（平均値±標準偏差）は、治験薬投与前では 2.86 ± 0.65 mg/dL、投与開始後108週時では 3.55 ± 0.55 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 U/L、投与開始後から108週時においては1,479.4～1,501.5 U/Lで推移した。

以上の結果から、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ず、本剤の有効性について新たな対応は不要であると考えた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は1件であり、研究報告はなかった（表10）。情報入手時点で添付文書改訂等の検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	米国食品医薬局（FDA）において、OTCのsodium phosphate製品（便秘の治療薬）の推奨用量を24時間以内に1回を超えて使用することにより、まれに腎臓や心臓に重篤な危害を及ぼし、死亡に至る恐れがあることに関する勧告（平成26年1月）
研究報告	なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上