

高リン血症治療剤
炭酸ランタン水和物口腔内崩壊錠

炭酸ランタンOD錠 250mg「イセイ」
炭酸ランタンOD錠 500mg「イセイ」
LANTHANUM CARBONATE OD Tablets 250mg,500mg “ISEI”

貯法：室温保存

有効期間：3年

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

	250mg	500mg
承認番号	23000AMX00379000	23000AMX00380000
販売開始	2018年9月	2018年9月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	炭酸ランタンOD錠 250mg「イセイ」	炭酸ランタンOD錠 500mg「イセイ」
有効成分	1錠中 ランタン250mg (炭酸ランタン水和物として 542mg)	1錠中 ランタン500mg (炭酸ランタン水和物として 1,084mg)
添加剤	D-マンニトール、スクラロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	炭酸ランタンOD錠 250mg「イセイ」		炭酸ランタンOD錠 500mg「イセイ」			
剤形	口腔内崩壊錠					
色調	白色～灰白色					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
直径	10.5mm		13mm			
厚さ	4.6mm		5.4mm			
質量	630mg		1,260mg			
識別コード	IC-201		IC-202			

4. 効能又は効果

慢性腎臓病患者における高リン血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはランタンとして1日750mgを開始用量とし、1日3回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日2,250mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与開始時又は用量変更時には、1週間後を目安に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。
- 7.2 増量を行う場合は増量幅をランタンとして1日あたりの用量で750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 7.3 2週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療法に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

本剤の投与にあたっては、定期的に血清リン、カルシウム及びPTH濃度を測定しながら慎重に投与すること。血清リン及びカルシウム濃度の管理目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。低カルシウム血症及び二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、ビタミンD製剤やカルシウム製剤の投与あるいは他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 活動性消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管狭窄のある患者

本剤の主な副作用は消化器症状のため、これらの疾患に影響を及ぼすおそれがある。

9.1.2 腸管憩室のある患者

腸管穿孔を起こした例が報告されている。

9.1.3 腹膜炎又は腹部外科手術の既往歴のある患者

イレウスを起こした例が報告されている。

9.1.4 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者

症状が悪化又は再発した例が報告されている。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験では除外されている。胆汁排泄が著しく低下しているおそれのある重度の肝機能障害患者では、注意深く観察すること。本剤は主に胆汁中に排泄される。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。妊娠ラットに高用量のランタンを妊娠6日から分娩後20日まで投与した試験において、児の体重低値及び一部の指標で発達の遅れが認められたとの報告がある¹⁾。また、妊娠ウサギに高用量のランタンを投与した試験において、母動物の摂餌量及び体重の減少、着床前後の死亡率の増加、並びに胎児の体重低値がみられたとの報告がある²⁾。

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。ヒトにおいてランタンの乳汁への移行が報告されている³⁾。

9.7 小児等

投与しないことが望ましい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン、ドキシサイクリン等 ニューキノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、シプロフロキサシン塩酸塩水和物等	左記薬剤の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるため、本剤服用後2時間以上あけて投与すること。	ランタンと難溶性の複合体を形成し、左記薬剤の腸管からの吸収を妨げることが考えられる。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシシンナトリウム水和物等	左記薬剤の吸収が低下するおそれがあるため、併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	ランタンと難溶性の複合体を形成し、左記薬剤の腸管からの吸収を妨げることが考えられる。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔、イレウス(いずれも頻度不明)

これらの病態を疑わせる持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部の診察やCT、腹部X線、超音波等を実施すること。

11.1.2 消化管出血、消化管潰瘍(いずれも頻度不明)

吐血、下血及び胃、十二指腸、結腸等の潰瘍があらわれることがある。異常が認められた場合には、腹部の診察や内視鏡、腹部X線、CT等を実施すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	嘔吐、悪心、便秘	胃不快感、腹痛、下痢、逆流性食道炎、腹部膨満感、食欲不振、消化不良	腹部不快感、放屁増加、胃潰瘍、胃炎	
過敏症			発疹、そう痒	
肝臓			AST上昇、ALT上昇	
血液		貧血	好酸球増多	
内分泌		副甲状腺機能亢進症		
* その他		Al-P上昇	胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症	低カルシウム血症、末梢性浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は舌の上で唾液を浸潤させた後、舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、少量の水で服用することもできる。

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与中の注意

本剤服用患者の腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

胃腸管にランタンの沈着又は薬剤残留物が認められることがある。胃・十二指腸の粘膜におけるランタンの沈着は、内視鏡により様々な大きさ及び形の白っぽい病変として確認されている。また、ランタンが沈着した胃・十二指腸の粘膜では、慢性又は活動性炎症、腺萎縮、再生性変化、小窩過形成、腸上皮化生、新生物など様々な病理学的特徴が確認されたとの報告があるが、ランタンの沈着との関連性は明らかではない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物における薬物動態試験において、本剤の反復経口投与により、他の組織に比べて特に骨、消化管及び肝臓でランタン濃度が高く推移し、消失も遅延していた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に炭酸ランタン水和物チュアブル錠250及び1,000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態パラメータを表に示した⁴⁾。

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)
250mg	0.156	4.00	7.78	1.56
1,000mg	0.192	5.25	19.18	3.69

幾何平均値 ※：中央値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に炭酸ランタン水和物チュアブル錠1,000mgを1日3回¹³⁾10日間反復投与したときの定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、C_{max}及びAUC(0-8)はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった⁵⁾、⁶⁾。

16.1.3 その他

炭酸ランタンOD錠500mg「イセイ」とホスレノール顆粒分包装500mgを、クロスオーバー法により健康成人男子[水なし服用10名、水で服用10名]に1日3回4日間毎食直後に反復投与(4日目のみ朝食直後に単回投与)し、最終投与後血漿中ランタン濃度を測定した。その結果、炭酸ランタンOD錠

500mg「イセイ」を水なし又は水で服用した場合においても得られた両剤の薬物動態パラメータは類似したものであった⁷⁾。

16.2 吸収

炭酸ランタン水和物チュアブル錠1,000mg単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは0.002%未満であった⁸⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血液透析患者1,359例(炭酸ランタン水和物682例、標準療法群677例)を対象として炭酸ランタン水和物チュアブル錠を1日3,000mg¹³⁾まで最長2年間投与した海外長期投与試験において、測定が可能であった28例における骨中ランタン濃度は投与開始前80.9±59.8ng/g、投与開始2年後1,855.3±1,338.3ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度(投与開始前：0.0±0.07ng/mL、投与開始2年後：0.5±0.65ng/mL)よりも高かった⁹⁾(外国人データ)。

16.3.2 *In vitro*試験において、ランタンのヒト血漿タンパク結合率は高かった(99.7%)¹⁰⁾。

16.4 代謝

炭酸ランタン水和物は体内で代謝を受けない。*in vitro*代謝試験において、ランタンは1A2、2C9/10、2C19、2D6及び3A4/5の各CYP分子種に対して阻害作用を示さなかった¹¹⁾。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

日本人健康成人男子8例に炭酸ランタン水和物チュアブル錠250及び1,000mgを単回投与した際の尿中ランタン濃度は極めて低かった。また、120時間目までの糞中回収率はそれぞれ59.5%、66.9%であった⁴⁾。

投与量	糞中回収率 [*] (%)
250mg	59.5
1,000mg	66.9

※：算術平均値

16.5.2 反復投与

日本人健康成人男子9例に炭酸ランタン水和物チュアブル錠1,000mgを1日3回¹³⁾10日間反復投与した際の投与後264時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの約60%が糞中から回収された⁵⁾。

注)承認された最高用量は1日2,250mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例(炭酸ランタン水和物チュアブル錠126例、沈降炭酸カルシウム133例)を対象とした比較試験において、炭酸ランタン水和物チュアブル錠を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、投与開始時8.35±1.38mg/dLから投与終了時5.78±1.44mg/dLと低下が認められた。また、血清カルシウム濃度(Mean±SD)は、投与開始時9.02±0.69mg/dL、投与終了時9.22±0.61mg/dLと変化は認められず、炭酸ランタン水和物チュアブル錠の臨床的有用性が確認された。副作用(臨床検査値異常を含む)は126例中29例(23.0%)に認められた。主な副作用は、嘔吐14例(11.1%)、悪心12例(9.5%)、胃不快感4例(3.2%)、上腹部痛3例(2.4%)、便秘2例(1.6%)等であった¹²⁾、¹³⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象として炭酸ランタン水和物チュアブル錠を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度(Mean±SD)が投与開始時7.16±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLと低下した。副作用(臨床検査値異常を含む)は45例中7例(15.6%)に認められた。主な副作用は、嘔吐2例(4.4%)、腹痛2例(4.4%)、下痢2例(4.4%)等であった¹⁴⁾。

17.1.3 国内長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者145例を対象として炭酸ランタン水和物チュアブル錠を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mg¹³⁾まで適宜増減して最長3年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。投与開始後52週目までで、副作用(臨床検査値異常を含む)は145例中83例(57.2%)に認められた。主な副作用は、嘔吐45例(31.0%)、悪心43例(29.7%)、胃不快感18例(12.4%)、下痢12例(8.3%)、上腹部痛12例(8.3%)等であった¹⁵⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相比較試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者141例(炭酸ランタン水和物チュアブル錠86例、プラセボ55例)を対象とした比較試験において、炭酸ランタン水和物チュアブル錠を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、炭酸ランタン水和物チュアブル錠投与群において、投与開始時6.17±1.30mg/dLから投与終了時5.14±1.43mg/dLと低下が認められた。一方、プラセボ投与群では、投与開始時は6.15±1.04mg/dL、投与終了時は6.10±1.05mg/dLであった。投与開始時から終了時(8週時)の血清リン濃度変化量の最小二乗平均値の差[95%信頼区間]は-0.97mg/dL[-1.37mg/dL、-0.58mg/dL]であり、炭酸ランタン水和物チュアブル錠のプラセボに対する優越性が示された(P<0.0001、共分散分析モデル)。副作用(臨床検査値異常を含む)は87例中20例(23.0%)に認められた。主な副作用は、便秘9例(10.3%)、悪心9例(10.3%)、嘔吐5例(5.7%)、下痢2例(2.3%)等であった¹⁶⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験

高リン血症を呈する保存期の慢性腎臓病患者123例を対象とした長期投与試験において、炭酸ランタン水和物チュアブル錠を1日750mgから投与を開始し、最高1日2,250mgまで投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた。なお、炭酸ランタン水和物チュアブル錠の投与期間(Mean±SD)は173.6±121.6日であった。副作用(臨床検査値異常を含む)は123例中29例(23.6%)に認められた。主な副作用は、便秘10例(8.1%)、悪心7例(5.7%)、嘔吐6例(4.9%)、消化不良3例(2.4%)等であった¹⁷⁾。

注)承認された最高用量は1日2,250mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる¹⁸⁾。

18.2 リン結合作用

*In vitro*試験において、炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果、リン除去率はpH3で97.5%、pH5で97.1%及びpH7で66.6%であった¹⁹⁾。

18.3 血清リン濃度低下作用

5/6腎摘出ラットに炭酸ランタンを6週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した²⁰⁾。

18.4 生物学的同等性試験

炭酸ランタンOD錠500mg「イセイ」[水なし又は水で服用]とホスレノール顆粒分包500mg[水で服用]を、クロスオーバー法により健康成人男子に1日3回4日間食直後投与に反復経口投与(4日目のみ朝食直後に単回投与)した。なお、朝、昼、夕食でリン摂取量がほぼ均等になる食事(食物中のリン含有量が1日当たり約1,300mg)を摂取した。投与前2日間および投与3日間の24時間尿中リン排泄量を測定し、得られたパラメータ(24時間平均尿中リン排泄量のベースラインからの変化量)について、薬剤間差の90%信頼区間を算出した結果、炭酸ランタンOD錠500mg「イセイ」を水なし又は水で服用した場合においても、あらかじめ設定した同等性の範囲内(-1.632mmol~1.632mmol)であり、両製剤の生物学的同等性が示された。また、炭酸ランタンOD錠250mg「イセイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、炭酸ランタンOD錠500mg「イセイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた⁷⁾。

[水なし服用(ホスレノール顆粒分包500mgは水で服用)]

	炭酸ランタン OD錠500mg「イセイ」	ホスレノール 顆粒分包500mg
ベースライン※	20.138±2.909	19.788±3.203
1日平均尿中リン排泄量**	13.207±2.381	14.255±2.773

Mean±S.D., n=54, 単位(mmol)

※: 投与前2日間前及び投与1日前の24時間尿中リン排泄量の平均値

※※: 投与3日間の24時間尿中リン排泄量の平均値

[水で服用]

	炭酸ランタン OD錠500mg「イセイ」	ホスレノール 顆粒分包500mg
ベースライン※	19.282±3.470	20.197±3.771
1日平均尿中リン排泄量**	13.753±2.651	14.375±2.635

Mean±S.D., n=52, 単位(mmol)

※: 投与前2日間前及び投与1日前の24時間尿中リン排泄量の平均値

※※: 投与3日間の24時間尿中リン排泄量の平均値

平均尿中リン排泄量は、被験者選択、体液の採取期間等、試験条件によって異なる可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: 炭酸ランタン水和物

(Lanthanum Carbonate Hydrate)

化学名: Lanthanum carbonate hydrate

分子式: $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

分子量: 601.96(8水和物)

性状: 本品は白色の粉末である。

本品は水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性があるので、アルミニウム袋開封後は湿気を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

22. 包装

〈炭酸ランタンOD錠250mg「イセイ」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈炭酸ランタンOD錠500mg「イセイ」〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) 妊娠ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.6.6.6)
- 2) 妊娠ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.6.6.6)
- 3) Wappelhorst O., et al.: Nutrition. 2002; 18: 316-322

- 4) 単回経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.6.4)
- 5) 反復経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.2.2)
- 6) 反復経口投与薬物動態試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.6.5)
- 7) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 8) Pennick M., et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46: 738-746
- 9) 海外長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.6.23)
- 10) 血漿タンパク結合(*in vitro*) (ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.6.4.4)
- 11) チトクロームP450(CYP)分子種(*in vitro*) (ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.6.4.5)
- 12) 二重盲検比較試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.3.3)
- 13) 二重盲検比較試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.6.19)
- 14) 腹膜透析患者を対象とする一般臨床試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.6.20)
- 15) 長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.7.6.21)
- 16) 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした二重盲検試験(ホスレノールチュアブル錠及びホスレノール顆粒分包: 2013年8月20日承認, 審査報告書 審査報告(1) II. 4. (iii) (1))
- 17) 保存期の慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験(ホスレノールチュアブル錠及びホスレノール顆粒分包: 2013年8月20日承認, 審査報告書 審査報告(1) II. 4. (iii) (2))
- 18) Harrison TS., et al.: Drugs. 2004; 64: 985-996
- 19) *in vitro*におけるリン結合作用の検討(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.6.2.2)
- 20) 慢性腎不全ラットにおけるリン吸収抑制作用の検討(ホスレノールチュアブル錠: 2008年10月16日承認, 申請資料概要2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

コーアイセイ株式会社 くすり相談窓口
〒990-2495 山形市若葉町13番45号
TEL 023(666)5797
FAX 023(624)4717

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



コーアイセイ株式会社
山形市若葉町13番45号