

高リン血症治療剤

処方箋医薬品^{注)}

炭酸ランタン水和物顆粒剤

炭酸ランタン顆粒分包250mg「トーフ」

炭酸ランタン顆粒分包500mg「トーフ」

LANTHANUM CARBONATE GRANULES 250mg “TOWA” / GRANULES 500mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：2年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	顆粒分包250mg	顆粒分包500mg
承認番号	23000AMX00276	23000AMX00277
販売開始	2018年6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	炭酸ランタン顆粒分包 250mg「トーフ」	炭酸ランタン顆粒分包 500mg「トーフ」
1包中の有効成分	炭酸ランタン水和物 ……………541.7mg (ランタンとして250mg)	炭酸ランタン水和物 ……………1083.4mg (ランタンとして500mg)
添加剤	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	炭酸ランタン顆粒分包 250mg「トーフ」	炭酸ランタン顆粒分包 500mg「トーフ」
性状・剤形	白色の顆粒剤	

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週間以上の間隔を空けて行うこと。
- 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ので、本剤服用後2時間以上空けて投与すること。	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ので、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1000mg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	Cmax (ng/mL)	tmax* (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)
250mg	0. 156	4. 00	7. 8	1. 56
1000mg	0. 192	5. 25	19. 2	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1000mgを1日3回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、Cmax及びAUC₍₀₋₈₎はそれぞれ0. 558ng/mL及び3. 67ng・h/mLであった。⁵⁾

16. 1. 3 透析患者

日本人透析患者に炭酸ランタン水和物チュアブル錠を最大4500mg^{註)}/日投与した国内長期投与試験における投与開始後28、52及び104週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0. 389ng/mL、0. 440ng/mL及び0. 476ng/mLであった。⁶⁾

16. 1. 4 保存期慢性腎臓病患者

日本人の保存期慢性腎臓病患者に炭酸ランタン水和物製剤を最大2250mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後32及び60週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0. 688±0. 413ng/mL及び0. 952±0. 622ng/mLであった。⁷⁾

16. 1. 5 全身暴露量比較

炭酸ランタン顆粒分包500mg「トーワ」とホスレノール顆粒分包500mgを、クロスオーバー法により健康成人男子（24例）に1回1包（ランタンとして500mg）、1日3回4日間食直後に経口投与し（4日目のみ朝食直後に単回投与）、4日目朝の投与後の血漿中ランタン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0. 80)~log(1. 25)の範囲内であり、ランタンの暴露量は、両剤で問題とならない差であると考えた。⁸⁾

なお、本試験は「18. 4. 1 炭酸ランタン顆粒分包500mg「トーワ」と同試験内で行った。

16. 2 吸収

炭酸ランタン水和物チュアブル錠1000mg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（外国人データ）。⁹⁾

16. 3 分布

16. 3. 1 高リン血症を呈する血液透析患者15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4500mg^{註)}まで適宜増減して投与した国内骨生検試験において、投与開始前及び投与開始1年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン濃度は投与開始前の57. 3±33. 5ng/gに対して、投与1年後には1274. 7±839. 6ng/gと、血漿中ランタン濃度の0. 329±2. 06ng/mL（投与開始前：検出感度以下）よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた。¹⁰⁾

また、血液透析患者1359例（炭酸ランタン水和物チュアブル錠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3000mg^{註)}まで最長2年間投与した海外長期投与試験においても、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1855. 3±1338. 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。¹¹⁾

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%）。¹²⁾

16. 4 代謝

炭酸ランタン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。¹³⁾

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1000mgを単回投与した際の尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった。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
1000mg	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1000mgを1日3回^{註)}10日間反復投与した際の最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0. 0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59. 8%が糞中から回収された。⁵⁾

註)本剤の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2250mg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。^{14)、15)}

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2250mg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。¹⁶⁾

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4500mg^{注)}まで適宜増減して最長3年間投与した試験において、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。⁶⁾

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製剤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製剤を1日750mgから投与を開始し、1日2250mg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製剤投与群において、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製剤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。¹⁷⁾

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製剤を1日750mgから投与を開始し、最高1日2250mg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製剤の投与期間（平均値±標準偏差）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。⁷⁾

注)本剤の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

18.4.1 炭酸ランタン顆粒分包500mg「トローワ」

炭酸ランタン顆粒分包500mg「トローワ」とホスレノール顆粒分包500mgそれぞれ1回1包（ランタンとして500mg）を、高リン食摂取下（1日あたりのリン負荷量：約1300mg）においてクロスオーバー法により健康成人男子（48例）に、1日3回4日間食直後に経口投与（4日目のみ24例に対して朝食直後に単回投与）して、尿中リン排泄量を測定した。投与前2日間及び投与3日間の平均24時間尿中リン排泄量を算出し、得られたパラメータ（平均24時間尿中リン排泄量のベースラインからの変化量）について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等性許容域（±1.63mmol）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁸⁾

	平均24時間尿中リン排泄量 (mmol)	
	投与開始前 (-2日目及び-1日目)	投与開始後 (1日目から3日目)
炭酸ランタン顆粒分包 500mg「トローワ」	24.469±4.004	16.181±2.924
ホスレノール顆粒分包 500mg	24.465±3.270	16.820±2.674

(Mean±S. D., n=48)

平均尿中リン排泄量は、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

18.4.2 炭酸ランタン顆粒分包250mg「トローワ」

炭酸ランタン顆粒分包500mg「トローワ」とホスレノール顆粒分包500mgの生物学的同等性が確認されたことから、容れ目違いである炭酸ランタン顆粒分包250mg「トローワ」と標準製剤についても生物学的に同等であると判断された。⁸⁾

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：La₂(CO₃)₃・xH₂O (x=主として8)

分子量：601.96 (8水和物)

性状：白色の粉末である。炭酸ランタン水和物は、水又はエタノールにほとんど溶けない。

** 22. 包装

〈炭酸ランタン顆粒分包250mg「トローワ」〉

0.7g×120包 [分包]

〈炭酸ランタン顆粒分包500mg「トローワ」〉

1.4g×120包 [分包]

** 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2.7.2.2）
- 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) 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）
- 7) 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：2013年8月20日承認、審査報告書）
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験
- 9) Pennick M, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 : 738-746
- 10) 骨生検試験（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2.7.6.22）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 全有効性試験の結果の比較検討（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2.7.3.3）
- 15) 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）
- 16) 腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験（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）
- 17) 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：2013年8月20日承認、審査報告書）
- 18) Harrison TS, et al. : Drugs. 2004 ; 64 : 985-996
- 19) リン結合作用 (*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2.6.2.2）
- 20) 血清リン濃度低下作用（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

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号