

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2013に準拠して作成

高リン血症治療剤

炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」 炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」

LANTHANUM CARBONATE

炭酸ランタン顆粒

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	顆粒分包250mg：1包(0.7g)中炭酸ランタン水和物477mg(ランタンとして250mg)含有 顆粒分包500mg：1包(1.4g)中炭酸ランタン水和物954mg(ランタンとして500mg)含有
一般名	和名：炭酸ランタン水和物 洋名：Lanthanum Carbonate Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 発売年月日：2018年6月15日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2018年3月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	18
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	20
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	21
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	21
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	21
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	21
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	21
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	22
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	22
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	22
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	23
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	2. 有効期間又は使用期限	23
7. 溶出性	7	3. 貯法・保存条件	23
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件等	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	23
11. 力価	9	7. 容器の材質	23
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	24
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	24
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	24
1. 効能又は効果	10	12. 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	24
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	24
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	16. 各種コード	25
2. 薬理作用	12	17. 保険給付上の注意	25
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	26
2. 薬物速度論的パラメータ	15	2. その他の参考文献	26
3. 吸収	16	XII. 参考資料	27
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	27
5. 代謝	16	2. 海外における臨床支援情報	27
6. 排泄	17	XIII. 備考	27
7. トランスポーターに関する情報	17	その他の関連資料	27
8. 透析等による除去率	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

炭酸ランタン顆粒分包250mg/顆粒分包500mg「サワイ」は、炭酸ランタン水和物を含有する高リン血症治療剤である。

炭酸ランタンは、カルシウムを含まないリン酸吸着薬である。消化管内で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、腸管で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。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2018年2月
上市	2018年6月

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 粒度分布を調整することで、ザラツキ・粉っぽさを改善した顆粒剤である。
- 2) アルミ分包に使用期限を記載している。
- 3) 個装箱の一部を切り離し、調剤棚のラベルとして使用可能である。
- 4) 重大な副作用として、腸管穿孔、イレウス、消化管出血、消化管潰瘍が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」

炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」

2) 洋名

LANTHANUM CARBONATE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

炭酸ランタン水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

Lanthanum Carbonate Hydrate(JAN)

3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (x=主として4)

分子量：529.90(4水和物)

5. 化学名(命名法)

Lanthanum carbonate hydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS登録番号.....
54451-24-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
 - 1) 外観・性状
白色の粉末である。
 - 2) 溶解性
水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸に溶けにくい。
 - 3) 吸湿性
湿気により、製品の品質が影響を受けるので、アルミニウム袋の状態での保存すること。
水分：13.0～15.7%(0.18g、容量滴定法、直接滴定)
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
 - 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
 - 6) 分配係数
該当資料なし
 - 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法……………
 - 1) 誘導結合プラズマ質量分析法
 - 2) 炭酸塩の定性反応
4. 有効成分の定量法……………
滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	性状
炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」	顆粒剤	白色～微帯黄白色
炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」	顆粒剤	白色～微帯黄白色

2) 製剤の物性

製剤均一性(分包品)：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

なし

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

●炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」

1包(0.7g)中に炭酸ランタン水和物477mg(ランタンとして250mg)を含有する。

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」

1包(1.4g)中に炭酸ランタン水和物954mg(ランタンとして500mg)を含有する。

2) 添加物

●炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」

添加物として、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、デキストレイト、香料を含有する。

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」

添加物として、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、デキストレイト、香料を含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

●炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」²⁾

1)長期保存試験

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。
その結果、定量試験等の規格に適合した。

分包：アルミニウムフィルム

	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	白色の顆粒剤の分包品	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
質量偏差試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.1	101.9

※：表示量に対する含有率(%)

2)無包装下の安定性試験

本製剤と500mg製剤は、分包内の内容量が異なる製剤であるため、本製剤の無包装下の安定性は、500mg製剤と同様であると考えられる。

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」³⁾

1)長期保存試験

本製剤の安定性を確認するため、長期保存試験を実施した。
その結果、定量試験等の規格に適合した。

分包：アルミニウムフィルム

	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	白色の顆粒剤の分包品	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
質量偏差試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.2	101.1

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、温度、湿度及び室温の条件で溶出率低下が観察された。

	イニシャル	温度(40°C・遮光)		湿度(25°C75%RH・遮光)	
		1ヵ月	3ヵ月	1ヵ月	3ヵ月
性状	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	溶出率低下	問題なし	溶出率低下
定量試験※	100.0	99.21	98.52	97.04	98.02

	イニシャル	光 (総照射量120万lx・hr)	室温(25°C60%RH・遮光)	
			1ヵ月	3ヵ月
性状	白色の顆粒	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	溶出率低下
定量試験※	100.0	98.42	99.51	98.32

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」⁴⁾

炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」と炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」は、同一処方、同一製造方法で1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い)であり、用法及び用量も同一である。炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」と標準製剤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「サワイ」と標準製剤についても同等であると判断した。

IV. 製剤に関する項目

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」⁴⁾

通知等	「後発医薬品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	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、pH3.0酢酸緩衝液、pH6.8酢酸緩衝液、水)
試験回数	12 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm：pH1.2>

標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。

<50rpm：pH3.0酢酸緩衝液>

f2関数の値が42以上であった。

<50rpm：pH6.8酢酸緩衝液>

規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

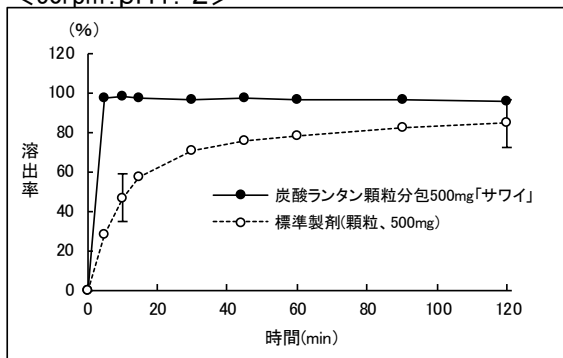
<50rpm：水>

規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

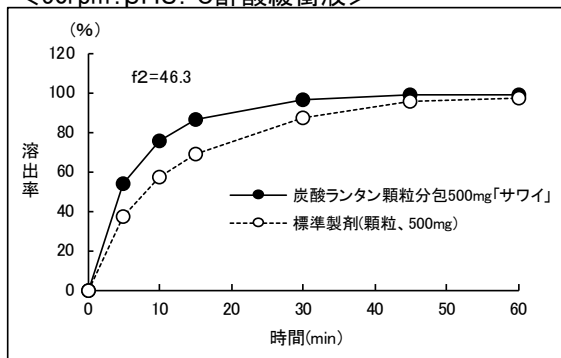
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。しかしながら薬力学的試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

(溶出曲線)

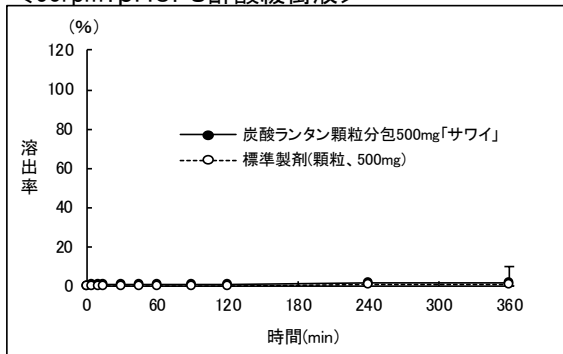
<50rpm:pH1.2>



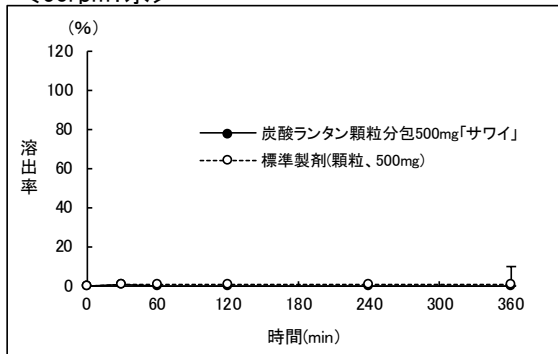
<50rpm:pH3.0酢酸緩衝液>



<50rpm:pH6.8酢酸緩衝液>



<50rpm:水>



([] : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法
該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法
1) 炭酸塩の定性反応
2) 誘導結合プラズマ発光分光分析法
10. 製剤中の有効成分の定量法
誘導結合プラズマ発光分光分析法
11. 力価
該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし
14. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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。

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。

3. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

血中リン低下作用(金属イオンとリン酸イオンの結合)：クエン酸第二鉄水和物⁵⁾

2. 薬理作用

炭酸ランタンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

炭酸ランタンは、カルシウムを含まないリン酸吸着薬である。消化管内で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、腸管で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。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

●薬力学的試験^{6, 7)}

通知等	「後発医薬品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
休薬期間	7日間以上
測定方法	比色法

炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子に連続経口投与（クロスオーバー法）し、尿中リン排泄量を測定した。（投与については、無投与期間の後、1回あたり1包（ランタンとして500mg）を1日3回3日間、リン負荷食^{注1}摂取直後に行った。）無投与日4日間と薬剤投与日3日間の平均尿中リン排泄量の差の90%信頼区間は、判定基準とした $\pm 1.63\text{mmol}$ ^{注2}の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

また、無投与日4日間の平均と薬剤投与1日目および2日目の尿中リン排泄量の差を求め、試験製剤と標準製剤の平均値に対して、それぞれ有意水準5%でt検定を行ったところ、有意差は認められなかった。無投与日4日間の平均と薬剤投与3日目の尿中リン排泄量の差を求め、試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間は、判定基準とした $\pm 1.63\text{mmol}$ ^{注2}の範囲内であった。

なお、炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」と容れ目違いである炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」についても標準製剤と生物学的に同等であると判断された。

注1： 1日あたりのリン含有量を1300mg程度とし、朝・昼・夕食でリン含有量を均等とした。

注2： 透析患者のリン摂取量の目標値である800mgを摂取した場合、食事からのリンの吸収率は60～80%であることから、吸収量としては約500mgと考えられる。一般的に、透析によるリン除去率は1日あたり200～300mgであるため、1日あたりでは最低でも200mgのリン吸収抑制が必要と考えられる。炭酸ランタン投与時には、リン吸収を1日あたり250mg抑制できること、透析患者が1日あたり最低でも200mgのリン吸収抑制が必要なことから、同等性の判定基準としては、 $\pm 50\text{mg}$ ($\pm 1.63\text{mmol}$)の範囲を設定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

	平均尿中リン排泄量(mmol)		無投与期と薬剤投与期の平均尿中リン排泄量の差(mmol)
	無投与期	薬剤投与期	
炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」	24.39±2.38	17.19±2.46	7.20±1.75
標準製剤(顆粒、500mg)	24.32±3.34	17.40±2.68	6.93±2.03

(Mean±S.D.)

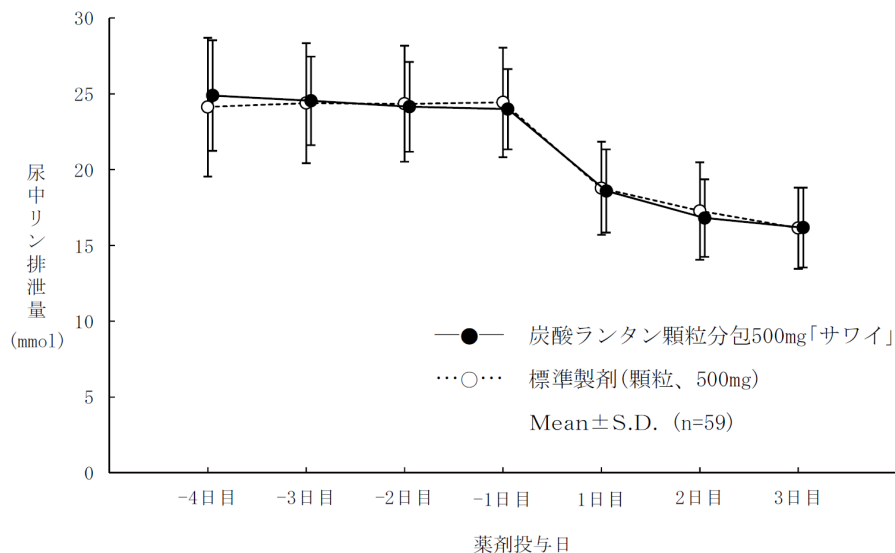
平均尿中リン排泄量の差における試験製剤と標準製剤の差の90%信頼区間	-0.23~0.75
------------------------------------	------------

	尿中リン排泄量の差(mmol)		
	薬剤投与1日目	薬剤投与2日目	薬剤投与3日目
炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」	5.80±2.05	7.59±1.90	8.22±2.05
標準製剤(顆粒、500mg)	5.55±2.40	7.05±2.18	8.19±2.71
t 検定結果(p=)*	0.4777	0.1235	—

(Mean±S.D.)

* : p<0.05 vs 無投与期

尿中リン排泄量の差における試験製剤と標準製剤の平均値の差の90%信頼区間	-0.71~0.74
--------------------------------------	------------



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

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

炭酸ランタン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」^{6, 7)}

通知等 (参考)	「後発医薬品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 「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成15年7月7日 薬食審査発第0707001号
採血時点	0、1、2、3、4、4.5、5、5.5、6、8、10、12、24、48hr
休薬期間	7日間以上
測定方法	ICP-MS法

炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子に連続経口投与（クロスオーバー法）し、血漿中ランタン濃度を測定した。（投与については、無投与期間の後、1回あたり1包（ランタンとして500mg）を1日3回3日間、リン負荷食^{注1}摂取直後に行った。）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(0.70)～log(1.43)^{注3}の範囲内であることが確認された。

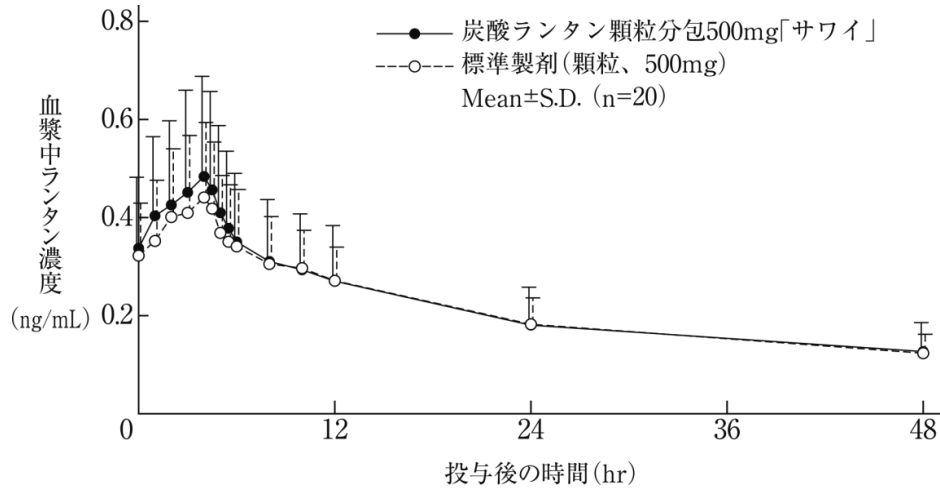
注1： 1日あたりのリン含有量を1300mg程度とし、朝・昼・夕食でリン含有量を均等とした。

注3： 本剤は血中に入って効果を示す薬物ではないため、当該試験の目的は、薬物動態における同等性を確認することではなく、全身への曝露量を確認することである。そのため、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」を評価基準の参考とし、作用が強い医薬品以外の医薬品における生物学的同等性の許容域は-0.30～+0.30とされていることから、判断基準をlog(0.7)～log(1.43)と設定した。

各製剤1包投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
炭酸ランタン顆粒分包 500mg「サワイ」	0.51±0.21	3.7±0.91	32.9±8.35	10.7±4.45
標準製剤（顆粒、500mg）	0.47±0.16	3.4±0.85	32.7±6.81	10.5±3.00

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _t	log(0.91) ~ log(1.06)
Cmax	log(0.97) ~ log(1.18)

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. - 7. 参照

6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

0.002%⁸⁾

4) 消失速度定数

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」を健康成人男子に1回あたり1包(ランタンとして500mg)1日3回3日間連続経口投与した場合の消失速度定数⁶⁾

0.022 ± 0.004hr⁻¹

VII. 薬物動態に関する項目

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

99%以上⁸⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

3) 乳汁への移行性

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。

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

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。

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

代謝されない⁸⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

CYPの基質にならない。⁸⁾

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比率

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

ほとんど吸収されないため、ランタンとしてはほぼ100%糞便中に回収されると思われるが、吸収された一部は骨に蓄積する。⁸⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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……………
該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………

【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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………
V. -2. 参照

5. 慎重投与内容とその理由……………

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
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における使用経験がない。本剤は主に胆汁中に排泄されるため、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。〕
2) 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。〕
3) 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。〕
4) 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。〕
5) 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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………

重要な基本的注意
1) 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。
2) 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⁹⁾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。
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。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

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。	

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) 腸管穿孔、イレウス：腸管穿孔、イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。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、超音波等を実施し、適切な処置を行うこと。
- (2) 消化管出血、消化管潰瘍：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ので、観察を十分に行い、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等を実施し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) その他の副作用

2) その他の副作用
 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	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(GOT)上昇、ALT(GPT)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

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

副作用

2) その他の副作用
 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

11. 小児等への投与

小児等には投与しないことが望ましい。[小児等に対する安全性は確立していない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

- 1) 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。
- 2) 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. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

炭酸ランタンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) 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

該当資料なし

2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年

3. 貯法・保存条件

室温保存(気密容器)

X. -4. 参照

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

・取扱い上の注意

湿気により、製品の品質が影響を受けるので、アルミニウム袋の状態での保存すること。

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」

120包(3包×40)

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」

120包(3包×40)

7. 容器の材質

分包：アルミニウムフィルム

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ホスレノールOD錠250mg/OD錠500mg/チュアブル錠250mg/チュアブル錠500mg/顆粒
分包250mg/顆粒分包500mg

同効薬：血中リン低下作用(金属イオンとリン酸イオンの結合)：クエン酸第二鉄水和物⁵⁾

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●炭酸ランタン顆粒分包250mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2018年2月15日、承認番号：23000AMX00365000

●炭酸ランタン顆粒分包500mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2018年2月15日、承認番号：23000AMX00366000

11. 薬価基準収載年月日

2018年6月15日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
炭酸ランタン顆粒分包 250mg「サワイ」	126386201	2190029D1050	622638601
炭酸ランタン顆粒分包 500mg「サワイ」	126387901	2190029D2056	622638701

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) Harrison, T.S. et al., *Drugs*, **64** (9), 2004, p. 985-996.
 - 2) ~ 3) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 4) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 5) 薬剤分類情報閲覧システム <<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2018/3/13 アクセス)
 - 6) 田中孝典他, *診療と新薬*, 55(4), 315(2018).
 - 7) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 8) 平田純生他編, *透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療*, 改訂3版,
じほう, 2017, p. 656-657.
 - 9) *慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン*, 2012
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

