

悦霖达®

# 碳酸镧颗粒

- √全新剂型，完美解决咀嚼不充分的问题，降低片剂负荷，提升依从性。
- √两个规格，满足剂量精准调整需求，更强降磷效果，提升血磷达标率。



申报企业：福建博悦医药科技有限公司

# 目录

1

## 基本信息

- ✓ 磷结合剂片剂负荷高，依从性差，血磷达标率低

2

## 安全性

- ✓ 颗粒剂与咀嚼片安全性相当
- ✓ 不良反应多为胃肠道反应，长期安全性良好，尚未发现镧蓄积现象

3

## 有效性

- ✓ 颗粒剂对比咀嚼片，避免因咀嚼不充分导致的效果问题，降磷效果更佳
- ✓ 获国内外权威机构优先推荐

4

## 创新性

- ✓ 颗粒剂降低片剂负担，降低咀嚼难度，改善口感，提升依从性
- ✓ 2个规格可满足临床剂量精准调整的需求

5

## 公平性

- ✓ 颗粒剂弥补目录空白，兼顾咀嚼障碍患者
- ✓ 增加用药选择，满足临床不同患者需求，切实改善患者用药体验

## 📅 药物基本信息

- ◆ 通用名 **碳酸镧颗粒**
- ◆ 注册规格 0.5g、0.25g (以镧计)
- ◆ 适应症 用于血液透析或持续非卧床腹膜透析 (CAPD) 的慢性肾功能衰竭患者**高磷血症**
- ◆ 用法用量 本品应撒在少量苹果酱或其他类似食物上后立即食用。初始计量为0.75g/日，每2~3周**逐渐调整**使用剂量，直至血磷达到可接受的水平，此后需定期监测血磷。**多数患者每日总剂量1.5~3.0g**可将血磷控制在可接受的水平。
- ◆ 中国大陆首次上市时间：2024年12月
- ◆ 全球首个上市国家/上市时间：日本 2012
- ◆ 是否为OTC药品：否
- ◆ 是否为独家：否

## 📄 参照药品建议及理由

- ◆ 参照药品建议 **碳酸镧咀嚼片**
- ◆ 参照药品选择理由
  - 碳酸镧咀嚼片是临床常用的磷结合剂，疗效确切。
  - 碳酸镧国外III期临床研究表明，颗粒剂与片剂相同剂量下**临床疗效和安全性无差异**。
  - 二者是相同化合物的不同剂型，获批临床适应症和用量一致。
- ◆ 相较参照药品优势
  - ✓ **血磷控制更精准**：多规格形式，便捷的给药剂量，可精准控制血磷水平。
  - ✓ **吞咽方便，口感好**：片剂较大且硬，有沙砾感，颗粒有效解决吞咽困难患者的服药问题。
  - ✓ **患者依从性好**：尤其适合于中老年及咀嚼困难患者。

## 我国成人高磷血症患病率高，磷结合剂使用比例低，治疗片剂负荷高，依从性差，达标率低

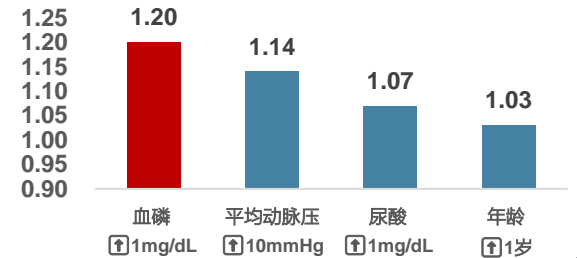
### 中国成人高磷血症患病率高，血磷达标率低

- 至2024年底，中国大陆地区慢性肾脏病（CKD）透析患者数量已超100万人<sup>1</sup>。中国成人透析CKD患者的高磷血症患病率为**44.0%~71.6%**<sup>2</sup>；非透析CKD患者高磷血症的**患病率为14.83%**<sup>2</sup>；
- 在现有降磷治疗基础上，国内透析CKD患者血磷达标率仅为**24.3%**<sup>3</sup>，非透CKD析患者血磷达标率同样不容乐观；

### 血磷水平升高对CKD患者不良预后影响极大

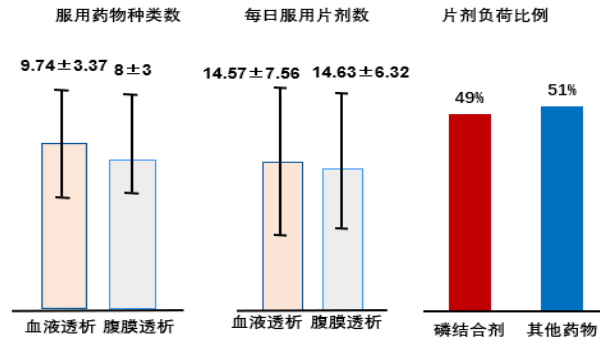
- 血磷升高可使CKD患者心血管事件风险升高**20%**，在各危险因素中风险比最高<sup>4</sup>；
- 控制血磷可使CKD患者全因死亡风险降低**22%**<sup>5</sup>；

各危险因素的心血管事件风险比

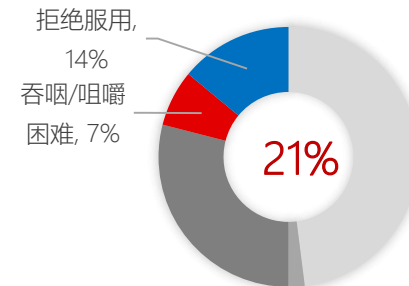


### 高磷血症患者片剂负荷大，吞咽或咀嚼困难是重要障碍因素

研究中，78.7% 的患者使用了司维拉姆，52.6% 的患者使用了醋酸钙，32.5% 的患者使用了碳酸镧，7.1% 的患者使用了任何其他类型的磷结合剂。**磷结合剂占所有片剂负荷的49%**<sup>6-7</sup>。



### 所有磷结合剂中，吞咽/咀嚼困难及拒绝服药占停药原因的21%<sup>8</sup>



1. 中国血液净化, 2024, 23(05):321-329; 11(1):873  
 2. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(4): 261-269.  
 3. Sci Rep. 2022 Oct 6; 12(1):16694.

4. PLoS One. 2018; 13(3):e0192895.  
 5. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南[2019]  
 6. 1. Ren Fail. 2024 Dec; 46(1):2353341. 7. Kidney Med. 2021 Aug 27; 8. J Ren Nutr. 2014 Mar; 24(2):105-9.

## 透析患者更容易存在口腔和牙周炎问题，导致牙缺失，咀嚼能力下降

### 荟萃分析/综述研究：慢性肾病患者牙齿状况普遍不佳

在多个临床研究中，**口腔疾病的严重程度与慢性肾病的进展和全身炎症同时增加**。牙齿指数升高，包括龋齿、缺失和填充牙数(DMFT)、牙菌斑指数牙龈指数和临床附着丧失，与肾小球滤过率降低和炎症标志物(如C反应蛋白和白细胞介素-6)升高相关<sup>1</sup>。

一项来自葡萄牙、土耳其、日本、巴西和泰国的8项病例对照研究，样本量从30人到204人不等。发现与对照组相比，**慢性肾病患者有显著更多的缺失牙齿**(平均差值+3.17;95%置信区间2.07-4.28)，以及**更高的缺失和填充牙数 (DMFT) 分数**(平均差值+2.60;95%置信区间)(1.34;3.86)<sup>2</sup>。

### 牙周炎和慢性肾病存在双向因果关系<sup>3-4</sup>

- ✓ CKD患者由于免疫力降低、唾液分泌减少、骨代谢紊乱、口腔自洁意识薄弱等因素，导致牙周致病菌过度生长，进而导致牙周病的发生。慢性牙周炎可导致牙周袋形成、附着丧失和牙槽骨吸收等牙周支持组织破坏，是成人牙齿松动脱落的首要原因<sup>1</sup>
- ✓ 牙周组织存在病变时，牙周袋内的细菌、炎性因子、代谢产物等可直接或间接作用扩散至肾脏发挥作用，或通过加重全身炎症状态加重肾脏疾病；

### 血透患者牙周炎的患病率和严重程度高于健康人群<sup>5</sup>

2020年国内一项临床调查显示，血液透析组(82例)和健康对照组(86例)菌斑指数、牙石指数、探诊出血、牙周袋深度和临床附着水平均高于对照组(P<0.05)，病例组的牙周炎患病(97.6%)高于对照组(88.4%)，差异有统计学意义(P<0.05)

血透组的牙周炎患病率为97.6% (7.3%为轻度牙周炎，86.6%为中度牙周炎，3.7%为重度牙周炎) 对照组牙周炎患病率为88.4% (24.4%为轻度牙周炎，61.6%为中度牙周炎，2.3%为重度牙周炎)

**碳酸镧不含钙铝、肝肾负担低，长期使用安全性高，胃肠道反应可控，停药率低于其他结合剂，真实世界证据充分。**

### 基本安全特性

- ✓ **不含钙和铝**：碳酸镧可避免传统磷结合剂(如含钙或铝制剂)可能引发高钙血症或铝中毒的问题，尤其适用于需严格控钙、心血管风险患者、长期透析的患者<sup>1</sup>。
- ✓ **低全身吸收与肝肾负担**：碳酸镧全身吸收率很低，镧主要通过肝脏代谢并经胆汁排泄，而非肾脏，因此对肾功能不全或透析患者更为安全<sup>2</sup>。

### 真实世界安全性证据充分

- ✓ 在超过10年的持续上市后安全性监测以及全球超过85万人年使用数据支持下，尚无证据表明碳酸镧与终末期肾脏病患者的不良安全性结局相关，未发现碳酸镧存在类似铝的蓄积、毒性或矿化缺陷<sup>1</sup>。
- ✓ 在接受长达6年的碳酸镧治疗患者中，肝酶或胆红素水平未见临床相关变化，与肝脏相关的不良事件发生率未增加<sup>1</sup>。
- ✓ 在服用碳酸镧长达6年的受试者中未发现风险/受益比的变化<sup>2</sup>。

### 说明书不良反应

- ✓ **不良反应可控**：临床中最常见的药物不良反应为胃肠道反应(如腹痛、恶心)，大多为轻微反应，不良事件主要发生在治疗初期，提示受试者对两种剂型的耐受性会在数天至数周内逐渐改善<sup>2,3</sup>。

### 停药比例

一项回顾性观察性研究发现，在研究的所有磷酸盐结合剂中，胃肠道问题是最常见的停药原因(占停药总数的48%)。因报告的胃肠道问题而**停药的比例，碳酸镧低于其他结合剂类型(38%)**，而其他磷酸盐结合剂(司维拉姆、醋酸钙及其他)的比例分别为55%、53%和48%<sup>4</sup>。

1. Hutchison AJ., Nephrology (Cariton). 2016 Dec,21(12):987-994.

2. 碳酸镧颗粒说明书.

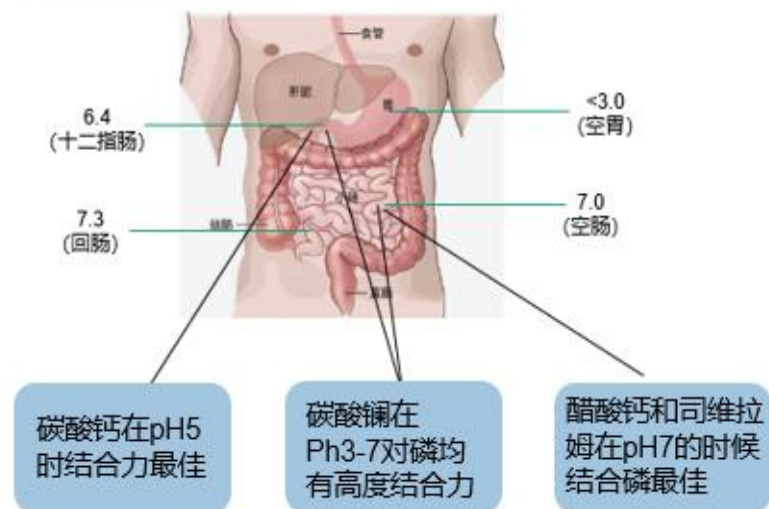
3. 碳酸镧颗粒FDA申报资料： 204734Orig1s000- MEDICAL REVIEW

4. J Ren Nutr. 2014 Mar;24(2):105-9.

**碳酸镧是一种强效且选择性的磷酸盐抑制剂，其在较宽的pH范围内对磷酸盐均具有高度亲和力，磷结合力超越同类药物。**

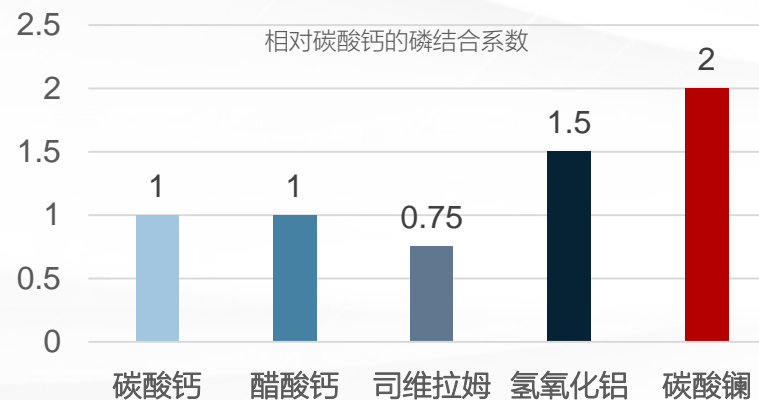
### 在不同pH范围内对磷的结合能力

镧在胃肠道pH3-7范围内对磷都具有高度的亲和力，在pH3时磷结合力是司维拉姆的200倍，在pH5-7时是司维拉姆的4倍<sup>1</sup>。



### 对比同类，碳酸镧的磷结合力最强

以碳酸钙结合磷的量为基准，评估相同剂量的磷结合剂对磷的结合能力与其他磷结合剂相比，碳酸镧的磷结合力最强<sup>2</sup>



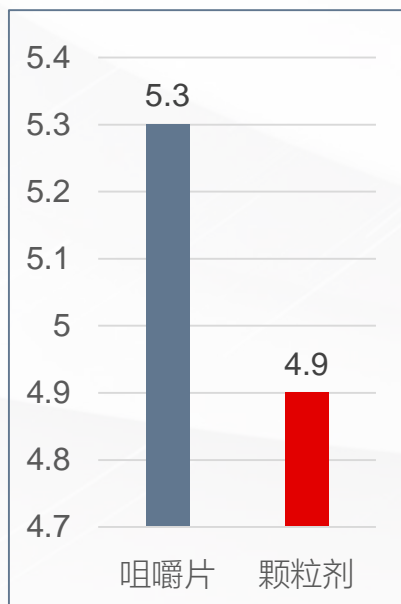
在消化道中释放三价阳离子镧，与磷结合形成低水溶性的镧盐后，极少被胃肠道吸收，通过粪便排出体外。

<sup>1</sup> John T. Daugirdas, [J]Semin Dial. 2011 Jan-Feb;24(1):41-9.

<sup>2</sup> Stuart M. [J].Curr Med Res Opin. 2007 Dec;23(12):3167-75.

**对比碳酸镧咀嚼片，颗粒剂降磷效果更强，且可以降低甲状旁腺激素水平，患者满意度与咀嚼片相当。**

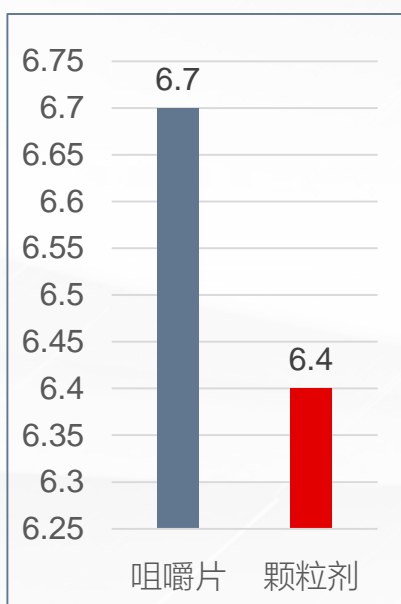
碳酸镧咀嚼片1个月转换为颗粒剂1个月后，血磷水平显著降低<sup>1</sup>



服用碳酸镧咀嚼片3个月后转换为服用颗粒剂3个月<sup>2</sup>

◆ 血磷水平显著降低

◆ 其他实验参数的变化



实验参数	咀嚼片	颗粒剂	P值
血清白蛋白	3.5±0.2	3.6±.3	P < 0.01
GNRI	90.9±4.5	91.9±5.2	P < 0.01
血清钙水平	9.5±0.5	9.6±0.5	P < 0.01
血清甲状旁腺激素水平	278±216	227±179	P < 0.01
血红蛋白水平	11.4±0.9	11.3±0.9	P ≥ 0.05
C反应蛋白	0.23±0.2	0.25±0.2	P ≥ 0.05

- ✓ **甲状旁腺激素 (PTH) 水平显著降低**，老年营养风险指数 (GNRI) 提高，血清白蛋白升高，预示**碳酸镧颗粒更能改善CKD患者的不良结局。**
- ✓ 患者满意度调查显示，一半患者表示**颗粒剂较咀嚼片更易服用<sup>2</sup>。**

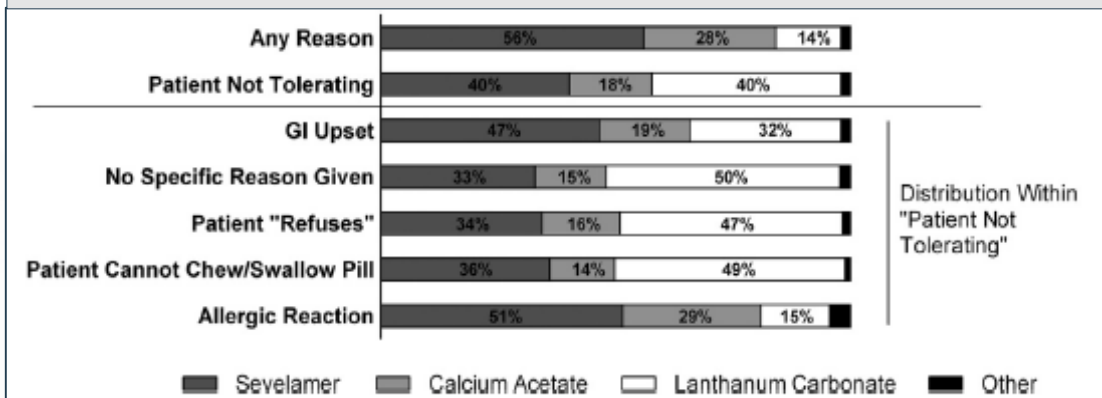
1. Sakurada T, et al. Efficacy of oral powder compared with chewable tablets for lanthanum carbonate administration in hemodialysis patients. Hemodialysis Int. 2013 Oct;17 Suppl 1:S2-6.

2. Takita, Takako, et al. "Effects of Change in the Formulation of Lanthanum Carbonate on Laboratory Parameters." Therapeutic Apheresis and Dialysis (2014)..

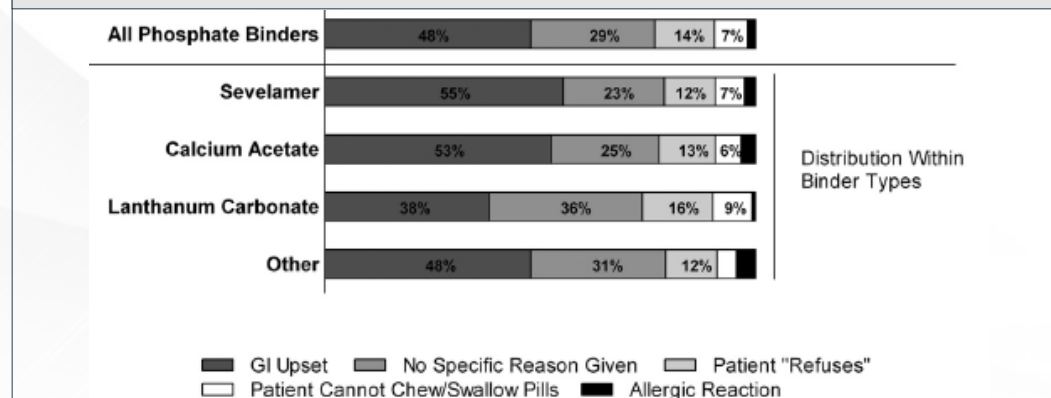
指南和共识名称	编制单位	推荐内容
日本慢性肾脏病循证临床实践指南 (2023年)	日本肾脏病学会	建议在高磷血症患者中使用磷酸盐结合剂，因为它可以降低进展为肾衰竭的风险。 <b>建议使用无钙磷酸盐结合剂治疗透析前CKD患者的高磷血症</b> ，因为与含钙磷酸盐结合剂相比，它可以降低死亡，肾衰竭和血管钙化进展的风险。
中国围透析期慢性肾脏病管理规范 (2021年)	《中国围透析期慢性肾脏病管理规范》专家组	含钙磷结合剂显著增加高钙血症、血管钙化和心血管事件的发生风险，应限制含钙磷结合剂的使用，推荐不含钙磷结合剂作为一线磷结合剂。 <b>目前常用的不含钙磷结合剂主要有司维拉姆和碳酸镧。</b>
慢性肾脏病高磷血症临床管理中国专家共识(2025版)	中国医院协会血液净化中心分会	常用的含钙磷结合剂包括碳酸钙和醋酸钙，非含钙磷结合剂则主要包括司维拉姆、 <b>碳酸镧</b> 和蔗糖羟基氧化铁等。CKD 患者使用磷结合剂时，建议优先选用非含钙磷结合剂，以降低高钙血症及血管钙化等相关风险。非含钙磷结合剂在降低CKD 患者的血磷水平方面显示出良好的效果，同时能够减少或避免高钙血症的发生。此外，这些药物对PTH 没有明显的抑制作用，有助于降低无动力性骨病的发生率，并延缓血管钙化的进展，从而改善患者的预后。
KDIGO 2017 临床实践指南更新：慢性肾脏病-矿物质和骨紊乱 (CKD-MBD) (2017年)	美国全球肾脏病预后组织	建议限制CKD3a~5D期患者含钙磷结合剂的使用剂量。与含钙磷结合剂相比， <b>不含钙的磷结合剂在治疗高磷血症方面具有潜在获益。</b>
KDIGO关于CKD-MBD的诊断、评估及防治临床实践指南 (2009年)	美国全球肾脏病预后组织	强烈推荐对于持续或复发性高钙血症的患者，减量或完全停用含钙的药物或维生素D类似物，可以应用盐酸司维拉姆或 <b>碳酸镧</b> 。

**0.5g和0.25g两种规格，方便剂量调整和服用，满足吞咽和咀嚼困难患者用药需求，提高治疗依从性，降低停药率！**

**患者因无法咀嚼/吞服药片导致停药的原因中，碳酸镧咀嚼片的占比达49%<sup>1</sup>**



**碳酸镧咀嚼片的停药原因中，因为患者无法咀嚼片剂的原因占比为16%<sup>1</sup>**



### 优势1：效果更好

碳酸镧不溶于水，碳酸镧咀嚼片需要充分的咀嚼，才能更好被利用，颗粒剂避免咀嚼及咀嚼不充分带来的效果问题，**颗粒剂更有效。**

碳酸镧颗粒给药方法为：将粉末撒在少量果酱或其他类似食物上，立即食用。**无需用水送服，适合液体摄入受限的透析患者。**（CKD患者要严格限制水的摄入）

### 优势2：降低咀嚼难度/改善口感

咀嚼片直径长18-22mm，接近新版1元硬币大小，硬度较大，**有明显沙砾感和金属口感<sup>2</sup>**。咀嚼困难患者难以充分咀嚼，且**适口性差**，增加患者停药率。

颗粒剂还可通过调味和同食物同服改善口感，有助于减少因药物口感不佳导致的停药现象。



### 优势3：增加用药选择

透析患者比普通人更容易有口腔和牙周问题，如牙齿缺失、牙周炎，咀嚼能力下降是切实存在的问题。

方便以下患者服药：

- 咀嚼能力差的患者
- 牙齿缺损患者
- 老年患者
- 吞咽困难患者等
- 佩戴假牙的患者
- 不适应咀嚼片口感的患者

### 优势4：方便剂量调整

**我司上市0.25g和0.5g两个剂量规格，能满足起始日剂量0.75g需求和剂量精准调整需求，大幅降低片剂负荷，提高治疗依从性，提升血磷达标率；**



## 公共健康影响显著

- ✓ 我国CKD患者人数已达约1.56亿，透析CKD患者超百万，血磷达标率仅为24.3%，远低于国际水平。患者用药存在依从性差，药片负担重等问题。
- ✓ 高磷血症会导致多种并发症，增加死亡风险，增加患者用药负担和整体医保支出，积极控磷，提高患者依从性，具有重要的积极意义。

## 符合“保基本”原则

- ✓ **本品与参照药适应症相同，可存量替代**，不会造成额外医保基金支出。
- ✓ 本品可提高患者用药依从性，从而提高血磷控制达标率，降低患者并发症风险和住院风险，减少总医疗支出，有助于节约医保基金。

## 优化医保目录结构

- ✓ 本品可以**填补目录内无适合咀嚼困难的高磷血症患者的磷结合剂的空白**。
- ✓ **0.5和0.25g两个规格，可以满足临床起始日剂量0.75g需求和剂量精准调整需求**。
- ✓ 透析患者多存在口腔问题，咀嚼能力下降，亟需多样化的用药选择，改善用药依从性，提高血磷达标率。

## 降低临床管理难度

- ✓ 本品是磷结合剂，只针对CKD患者高磷血症，不存在临床滥用风险，也不存在超说明书用药的可能性。
- ✓ 本品为**颗粒剂，服用简单方便，管理难度低，便于基层医疗机构使用**。