

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤(活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤)

劇薬、  
処方箋医薬品\*

# ロカルトロール<sup>®</sup>注0.5

# ロカルトロール<sup>®</sup>注1

Rocaltrol<sup>®</sup> INJECTION

カルシトリオール製剤

	0.5	1
承認番号	21300AMY00126	21300AMY00127
薬価収載	2001年 6月	2001年 6月
販売開始	2001年 6月	2001年 6月
再審査結果	2009年 6月	2009年 6月

\*注意—医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ビタミンD中毒症状を伴う患者[血清カルシウム値を更に上昇させる。]

**【組成・性状】**

販売名	ロカルトロール注0.5	ロカルトロール注1
有効成分	カルシトリオール 0.5 $\mu$ g	カルシトリオール 1.0 $\mu$ g
成分・含有量 (17 $\mu$ l中) (1 $\mu$ l中)	ジプチルヒドロキシトルエン 0.03mg ポリソルベート80 2.0mg クエン酸ナトリウム水和物 3.0mg リン酸二水素ナトリウム水和物 9.2mg 塩化ナトリウム 適量 水酸化ナトリウム 適量	
添加物		
性状	無色澄明な液である。	
剤形	注射剤(褐色のアンプル)	
pH	7.1~7.6	
浸透圧比	約0.7(生理食塩液に対する比)	

**【効能・効果】**

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

**＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

1. 本剤の投与は、投与開始前の血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値上限以下の患者とすること。
2. 本剤投与中は、他のビタミンD及びその誘導体の製剤を使用しないよう注意すること。

**【用法・用量】**

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回1 $\mu$ gを週2~3回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1回0.5 $\mu$ gから1.5 $\mu$ gの範囲内で適宜増減し、週1~3回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

- 過量投与を防ぐため、以下に注意して投与すること。
1. 血清カルシウム値は、定期的(少なくとも2週に1回)に測定する。ただし、血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を0.5mg/dL超えた場合には、さらに測定頻度を高くし(週に1回以上)、減量等も考慮して慎重に投与すること。また、血清カルシウム値が医

療機関の血清カルシウム値の基準値上限を1mg/dL超えた場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で、休薬前の投与量を参考に、減量等も考慮して投与を再開すること。

低アルブミン血症(血清アルブミン量が4.0g/dL未満)の場合には、補正値を指標に用いることが望ましい。

補正カルシウム値算出方法:

補正カルシウム値(mg/dL) =

血清カルシウム値(mg/dL) - 血清アルブミン値(g/dL) + 4.0

2. 過度に副甲状腺ホルモン(PTH)が低下した場合には、高カルシウム血症が発現しやすくなるおそれがあるので、PTHは少なくとも4週に1回測定し、intact-PTH値が150pg/mL以下に低下した場合には、減量又は休薬すること。
3. 投与回数は、週3回を限度とする。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

妊婦、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**2. 重要な基本的注意**

- (1)本剤の使用に際しては、他のビタミンD及びその誘導体の製剤が使用されていないことを確認すること。
- (2)連用中は、血清リン値、血清マグネシウム値、Al-Pを定期的に測定することが望ましい。
- (3)高リン血症の患者に投与する場合には、リン吸着剤(リン酸結合剤)を併用し、血清リン値を下げること。
- (4)血清カルシウム値・血清リン値の積(Ca $\times$ P)が大きくなるほど異所性石灰化を起こす危険性が高くなるので、Ca $\times$ Pが高値<sup>1)</sup>にならないように注意すること。

**3. 相互作用**

本剤と他のビタミンD及びその誘導体の製剤の併用については、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項を参照すること。

**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
ジギタリス	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
マグネシウム含有製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる。 透析中の患者[腎よりのマグネシウムの排泄が低下している。]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン フェノバルビタール	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱するおそれがある。	代謝酵素活性を誘導し、本剤の代謝を増加させるおそれがある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	カルシウムの尿中排泄を減少させる。
PTH製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用

#### 4. 副作用

承認時までの調査680例中272例(40.0%)に381件の副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症191件(28.1%)、痒痒感50件(7.4%)、血清カルシウム上昇48件(7.1%)、血清リン上昇20件(2.9%)、好酸球増多12件(1.8%)等であった。(承認時)

市販後使用成績調査1,198例中255例(21.3%)に281件の副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症(血清カルシウム上昇を含む)215件(17.9%)、高リン血症(血清リン上昇を含む)14件(1.2%)、痒痒感7件(0.6%)等であった。(再審査終了時)

##### (1) 重大な副作用

1) **高カルシウム血症**(24.2%)：本剤には血清カルシウム上昇作用が認められるので、血清カルシウム値は定期的(少なくとも2週に1回)に測定すること。血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を1mg/dL超えた場合には、直ちに休薬すること。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状(痒痒感、いらいら感等)の出現に注意すること。投与の再開については、休薬により血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で、休薬前の投与量を参考に、減量等も考慮して投与すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)。

※2) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、紅潮等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

本剤投与中にあらわれる以下のような副作用には、高カルシウム血症に基づくと思われる症状が多いので、定期的に血清カルシウム値を測定すること(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項を参照)。

次のような副作用があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(頻度不明は\*)

	0.5%以上又は頻度不明	0.1%～0.5%未満	0.1%未満
消化器		嘔気、嘔吐、食欲不振、便秘、膵炎の悪化	
精神神経系		いらいら感、不眠、手しびれ感、めまい、頭痛	感情鈍麻(ぼんやり)、気分不良、うつ状態悪化
循環器		高血圧、動悸、心房細動	QT延長、房室ブロック
肝臓		γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇	
皮膚	痒痒感、発疹*		瘡瘡
眼			結膜充血

	0.5%以上又は頻度不明	0.1%～0.5%未満	0.1%未満
筋・骨格		関節痛、筋力低下	背部痛
代謝	高リン血症	LDH上昇	
血液	好酸球増多	リンパ球減少、血小板減少	好中球増多、単球増多
その他		不快感(四肢、腰部、肛門)	顔面潮紅、胸部圧迫感

#### 5. 高齢者への投与

高齢者において認められた副作用の頻度及び種類は、非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、補正カルシウム値に注意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験で胎児毒性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラットで、早期胚死亡率の増加、生存胎児体重の軽度減少(0.15μg/kg/日)、授乳中及び離乳後の摂食抑制、眼瞼開裂及び精巣下降の遅延(0.45μg/kg/日)が、ウサギで、生存胎児体重の減少(0.09μg/kg/日)が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

#### 8. 適用上の注意

(1) **投与時**：1) 本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと。

2) 開封後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

(2) **投与速度**：静注は約30秒間かけて緩徐に行うこと。

(3) **その他**：本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で拭拭しカットすることが望ましい。

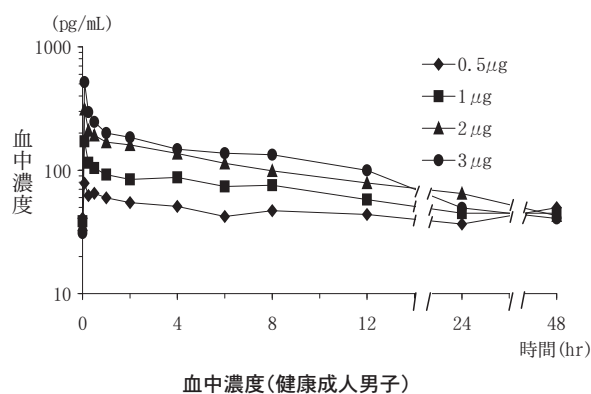
#### 【薬物動態】

##### (日本人における成績)

##### 1. 血中濃度

健康成人男子各6例にカルシトリオールとして0.5、1、2\*及び3μg\*を単回静脈内投与した際の血中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC(補正值)には用量比例性が認められた。また投与5分後の血中濃度(C<sub>5min</sub>)も投与量にほぼ比例して増加した<sup>2)</sup>。

\*承認された用量は1回0.5～1.5μgである



## 単回静脈内投与後の血中未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	投与量(μg)				
	0.5	1	2	3	
C <sub>min</sub> (pg/mL)	78.7±29.5	172±24	311±64	518±174	
AUC <sub>(0-48)</sub> (ng·hr/mL)	実測値	2.11±0.47	2.64±0.30	3.63±0.83	3.81±0.61
	補正値*	0.51±0.59	0.76±0.57	1.90±0.75	2.33±0.48
半減期(hr)	—	16.4±3.5	10.6±3.8	12.2±3.5	

\*投与前値(生理的濃度)を差し引いて算出した。

健康成人男子6例にカルシトリオールとして2μg\*を1日おきに4回静脈内投与した際、投与1回目と4回目の血中未変化体の薬物動態パラメータはほぼ同様であり、蓄積は認められなかった<sup>2)</sup>。

\*承認された用量は1回0.5~1.5μgである

## 隔日静脈内投与後の血中未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	投与回数	
	1	4
C <sub>min</sub> (pg/mL)	347±69	348±99
AUC <sub>(0-48)</sub> (ng·hr/mL)	4.05±0.90	3.35±0.47
CL(L/hr)	0.52±0.12	0.61±0.08
半減期(hr)	10.4±3.4	10.9±4.4

透析期腎不全患者にカルシトリオールとして1μgを週3回12週間各透析終了時に静脈内投与した際のトラフ値(最大透析間隔後の血中未変化体濃度)は高齢者(65歳以上)と非高齢者でほぼ同様であった(下表)<sup>3)</sup>。

## 血中未変化体濃度(トラフ値, pg/mL)

投与開始直前		高齢者	非高齢者
		5.08±1.00(n=12)	6.71±4.91(n=14)
投与期	1週時	7.08±3.48(n=12)	8.57±4.64(n=14)
	4週時	7.58±3.37(n=12)	8.50±2.88(n=14)
	8週時	7.92±3.50(n=12)	10.8±6.00(n=12)
	12週時	8.45±3.88(n=11)	7.67±2.50(n=9)
休薬1週間後		4.89±0.60(n=9)	6.44±2.13(n=9)

## 2. 蛋白結合率

健康成人及び腎不全患者各6例の血清を使用した*in vitro*試験でのカルシトリオール(50及び200pg/mL)の血清蛋白結合率は95.1~98.0%であり、健康成人及び腎不全患者の両者に差は認められなかった<sup>4)</sup>。

## 3. 排泄

健康成人男子5例にカルシトリオールとして3μg\*を単回静脈内投与した際、投与後4時間までの尿中に未変化体は検出されなかった<sup>5)</sup>。

\*承認された用量は1回0.5~1.5μgである

## (外国人における成績(参考))

### 1. 代謝

健康成人1例に<sup>3</sup>H-カルシトリオールとして12.1ngを単回静脈内投与した際の尿中放射能の大部分はカルシトリオールよりも極性の高い化合物であり、未変化体はほとんど存在しなかった<sup>6)</sup>。また胆嚢切除手術後の患者男女10名に<sup>3</sup>H-カルシトリオールとして8.6~29.2ngを単回静脈内投与した際の24時間後の胆汁中には、投与量の28.8%の放射能が認められ、その多くがグルクロン酸抱合体と推定された<sup>6)</sup>。

### 2. 排泄

健康成人男女7例に<sup>3</sup>H-カルシトリオールとして0.01~0.97μgを単回静脈内投与した際の投与後6日間での尿中及び糞中排泄率は投与量のそれぞれ15.8%及び49.4%であり<sup>5)</sup>、また健康成人男子5例に<sup>3</sup>H-カルシトリオールとして約10ngを単回静脈内投与した際の投与後6時間までの胆汁排泄率は15.6%であった<sup>7)</sup>。

(参考)動物実験の結果<sup>8)</sup>

### 1. 分布

ラット(SD系)に<sup>3</sup>H-カルシトリオール0.4μg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに広く各組織に分布し、特に血液、肝臓、副腎、腎臓及び肺に高い濃度が認められた。ほとんどの組織で放射能は速やかに消失した。また、全身オートラジオグラフィーでは副甲状腺にも比較的高い放射能が認められた。

## 2. 代謝

ラット(SD系)に<sup>3</sup>H-カルシトリオールを単回静脈内投与したとき、血液中には23位、24位あるいは26位が水酸化されたトリハイドロキシ体及び1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-26,23-ラクトンが主要な代謝物であった。また組織中ではカルシトロイン酸が主要な代謝物であった。胆汁中にはカルシトロイン酸の抱合体が多く認められた。

## 3. 排泄

ラット(SD系)に<sup>3</sup>H-カルシトリオールを単回静脈内投与したとき、投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6~14%及び72~80%であった。このうちの大部分は投与後48時間以内に排泄された。

またラット(SD系)に<sup>3</sup>H-カルシトリオールを単回静脈内投与したとき、投与後48時間までの胆汁排泄率は投与量の64~69%であり、腸肝循環が認められた。

## 【臨床成績】

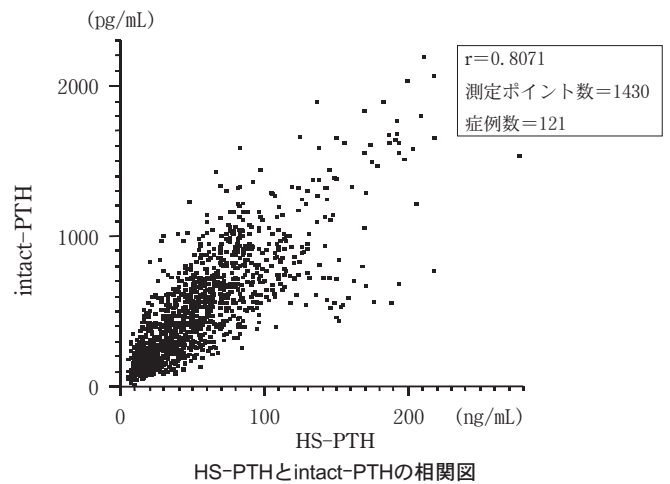
(1)透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした447症例の臨床試験\*(後期第Ⅱ相二重盲検比較試験を含む)において、全般改善度評価で、「中等度改善」以上と評価された症例の改善率は73.8%(330/447)であった<sup>3),9)~12)</sup>。

\*承認外の投与量(2μg/回)を投与された時期がある症例を含む

(2)透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした後期第Ⅱ相二重盲検比較試験(プラセボ、ロカルトロール注1及び1.5μg/回を週3回静脈内投与)において、主にintact-PTHとHS-PTHの抑制率から評価した全般改善度で、「中等度改善」以上と評価された症例の改善率はプラセボ0.0%(0/19)、1μg51.3%(20/39)及び1.5μg85.4%(35/41)であった<sup>10)</sup>。

(3)透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした長期投与試験である第Ⅲ相臨床試験において、ロカルトロール注を0.5~1.5μg/回の範囲内で、血清カルシウム上昇及び過度なPTH低下に留意しながら投与することで、PTH抑制の維持効果が持続することが示された。また、ロカルトロール注投与により、二次性副甲状腺機能亢進症により亢進した骨代謝回転の抑制が認められた<sup>12)</sup>。

第Ⅲ相臨床試験におけるintact-PTH(Allegro)とHS-PTH(Yamasa)の相関を参考として、以下に示した(社内資料)。



## 【薬効薬理】

### 1. PTH分泌抑制作用

各種実験的腎不全モデル(ラット及びブイヌ)においてカルシトリオールの単回及び反復静脈内投与は、PTH分泌及びPTHmRNAの発現を抑制する。

### 2. 作用機序

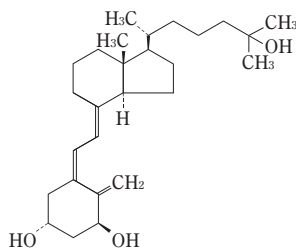
- ①カルシトリオールは副甲状腺のビタミンD受容体(VDR)と複合体を形成し、PTH遺伝子5'上流域のビタミンD応答配列に結合して、PTHの合成・分泌を遺伝子レベルで抑制する。
- ②カルシトリオールは腸管カルシウム吸収の促進により血中カルシウム濃度を上昇させ、副甲状腺のカルシウム受容体を介してPTH分泌を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルシトリオール (Calcitriol) (JAN)

化学名：(5Z, 7E)-9, 10-seco-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-triol

構造式：



略名：1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ D $_3$

分子式：C $_{27}$ H $_{44}$ O $_3$

分子量：416.64

性状：白色の結晶又は粉末である。エタノール(99.5)に溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、クロロホルムに溶けにくく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。熱、光又は酸素により変化する。

融点：111～116°C

### 【包装】

ロカルトロール注0.5：10アンプル

ロカルトロール注1：10アンプル

### 【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 川口良人, 他：透析骨病変—新しい考え方。 日本メディカルセンター, 東京：203, 1999	
2) 平賀興吾, 他：薬理と治療 25：2491, 1997	018-085
3) 越川昭三, 他：Clinical Calcium 9：134, 1999	017-917
4) 黒山政一, 他：透析会誌 26：1771, 1993	018-051
5) Gray R. W. et al：J. Clin. Endocrinol. Metab. 46：756, 1978	017-935
6) Ledger J. E. et al：Gut 26：1240, 1985	017-925
7) Wiesner R. H. et al：J. Lab. Clin. Med. 96：1094, 1980	017-944
8) 中山幸子, 他：薬理と治療 23：S-1457, 1995	018-082
9) 越川昭三, 他：腎と透析 46：415, 1999	018-041
10) 越川昭三, 他：臨床医薬 18：663, 2002	018-099
11) 越川昭三, 他：腎と透析 46：123, 1999	018-040
12) 越川昭三, 他：腎と透析 48：723, 2000	018-042

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9：00～17：30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2

IG