

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

カルシウム受容体作動薬

処方箋医薬品*

レグパラ[®]錠 12.5mg
レグパラ[®]錠 25mg
レグパラ[®]錠 75mg

シナカルセット塩酸塩錠

*注意—医師等の処方箋により使用すること

2015年4月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、下線部追記)

改訂後(下線部)					改訂前				
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</p> <p>(1) 省略(変更なし)</p> <p>(2) 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL以下に低下した場合は、下表のように対応すること。<u>血清カルシウム濃度</u>やPTHのコントロールが困難な場合には減量幅を12.5mgとすることを考慮すること。</p>					<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2) 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL以下に低下した場合は、下表のように対応すること。</p>				
血清カルシウム濃度	対 応				血清カルシウム濃度	対 応			
	処 置	検 査	増量・再開	処 置		検 査	増量・再開		
本剤の投与	処 置				処 置			処 置	
8.4mg/dL以下	原則として本剤の増量を行わない。(必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定する。	増量する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。	8.4mg/dL以下	原則として本剤の増量を行わない。(必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定する。	増量する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL以下	直ちに休薬する。		心電図検査を実施することが望ましい。	再開する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量が、それ以下の用量から再開すること。	7.5mg/dL以下	直ちに休薬する。		心電図検査を実施することが望ましい。	再開する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量が、それ以下の用量から再開すること。

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。</p> <p>(3) 省略(変更なし)</p> <p>2. 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症</p> <p>血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL以下に低下した場合は、必要に応じて減量又は休薬し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。ただし、血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。<u>血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合には減量幅を12.5mgとすることを考慮すること。</u></p> <p>*補正カルシウム濃度算出方法: 補正カルシウム濃度(mg/dL)=血清カルシウム濃度(mg/dL)-血清アルブミン濃度(g/dL)+4.0</p>	<p>血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。</p> <p>(3) 省略</p> <p>2. 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症</p> <p>血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL以下に低下した場合は、必要に応じて減量又は休薬し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。ただし、血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。</p> <p>*補正カルシウム濃度算出方法: 補正カルシウム濃度(mg/dL)=血清カルシウム濃度(mg/dL)-血清アルブミン濃度(g/dL)+4.0</p>

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

2015年2月10日付で、12.5mg製剤が承認されたことから、血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合における本剤の減量幅について追記しました。

(自主改訂)

〔使用上の注意〕全文

レグパラ錠12.5mg・25mg・75mg

(下線部分：改訂箇所)

【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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

- (1)本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと(目安として9.0mg/dL以上)を確認して投与を開始すること。
- (2)血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL以下に低下した場合は、下表のように対応すること。血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合には減量幅を12.5mgとすることを考慮すること。

血清カルシウム濃度	対応		
	処置 本剤の投与	検査	増量・再開
8.4mg/dL以下	原則として本剤の増量を行わない。(必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。 血清カルシウム濃度を週1回以上測定する。 心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL以下	直ちに休薬する。		再開する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量が、それ以下の用量から再開すること。

血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。

- (3)PTHが管理目標値に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の開始時及び用量調整時(目安として投与開始から3ヶ月程度)は月2回とし、PTHがほぼ安定したことを確認した後は月1回とすることが望ましい。なお、PTHの測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

2. 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症

血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL以下に低下した場合は、必要に応じて減量又は休薬し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。ただし、血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值*を指標に用いることが望ましい。血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合には減量幅を12.5mgとすることを考慮すること。

*補正カルシウム濃度算出方法:

$$\text{補正カルシウム濃度(mg/dL)} = \text{血清カルシウム濃度(mg/dL)} - \text{血清アルブミン濃度(g/dL)} + 4.0$$

【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)

- (1)低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症を悪化させるおそれがある〕(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2)痙攣発作のある患者又はその既往歴のある患者〔海外臨床試験において、痙攣発作の既往歴を有する患者等で、痙攣発作が発現したとの報告がある〕
- (3)肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるので、曝露量が増加する〕
- (4)消化管出血や消化管潰瘍又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。なお、低カルシウム血症との関連の可能性が考えられる症状として、本剤の臨床試験ではQT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等が報告されている。
- (2)本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

3. 相互作用

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 アミオダロン塩酸塩 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。本剤とケトコナゾールを併用したとき、本剤のAUCが約2倍増加した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
三環系抗うつ薬 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩等 ブチロフェン系抗精神病薬 ハロペリドール等 フレカイニド酢酸塩 ピンラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とデキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物を併用したとき、デキストロメトルフアンのAUCが約11倍増加した。	本剤のCYP2D6阻害作用により左記のようなCYP2D6基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
カルシトニン ビスホスホン酸塩系骨吸収抑制剤 パミドロン酸ナトリウム水和物 アレンドロン酸ナトリウム水和物 インカドロン酸ナトリウム水和物等 副腎皮質ホルモン コルチソン プレドニゾン デキサメタゾン等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
ジギトキシン ジアゼパム等	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿たん白結合率が高いことによる(【薬物動態】の項参照)。

4. 副作用

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

国内臨床試験において、安全性評価対象573例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は393例(68.6%)に認められた。

そのうち主な副作用は、悪心・嘔吐124例(21.6%)、胃不快感107例(18.7%)、食欲不振56例(9.8%)、腹部膨満34例(5.9%)等の消化器症状、低カルシウム血症・血清カルシウム減少84例(14.7%)、QT延長33例(5.8%)であった。 [承認時]

○副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症

国内臨床試験において、安全性評価対象7例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は7例(100%)に認められた。

そのうち主な副作用は、悪心・嘔吐4例(57.1%)、胃食道逆流性疾患2例(28.6%)であった。

海外臨床試験において、安全性評価対象46例中、副作用(臨床検査値異常を含む)は39例(84.8%)に認められた。

そのうち主な副作用は、悪心・嘔吐29例(63.0%)、錯感覚7例(15.2%)、体重減少4例(8.7%)、食欲減退4例(8.7%)であった。 [承認時]

(1) 重大な副作用

- 低カルシウム血症・血清カルシウム減少(13.7%)** 低カルシウム血症に基づくと考えられる症状(QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等)があらわれることがあるので、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、血清カルシウム濃度を定期的に測定すること。異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。また、必要に応じて本剤を減量又は中止すること。
- QT延長(5.3%)** QT延長が起こることがあるので、異常が認められた場合は、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。また、必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること。
- 消化管出血、消化管潰瘍(頻度不明)** 消化管出血、消化管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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 意識レベルの低下(0.2%)、一過性意識消失(0.2%)** 意識レベルの低下、一過性意識消失等があらわれることがあるので、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。
- 突然死(0.3%)** 本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。

(2) その他の副作用

次のような症状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

	副作用頻度(%)		
	5%以上	1~5%未満	1%未満又は頻度不明
消化器	悪心・嘔吐(25.1%)、胃不快感(17.1%)、食欲不振、腹部膨満	上腹部痛、下痢、便秘、胃・十二指腸炎、消化不良、腹部不快感、胃腸障害、逆流性食道炎、腹痛	胃潰瘍、口内炎、心窩部不快感、便潜血、胃腸炎、痔核、裂孔ヘルニア
循環器		血圧上昇、不整脈	血圧低下、心筋梗塞、心室性期外収縮、心房細動、動悸、心筋虚血、上室性期外収縮、頻脈
精神・神経		頭痛、しびれ、めまい、錯感覚、不眠症	
筋骨格		筋痙攣、四肢痛、関節痛	筋痛、こわばり
代謝			CK(CPK)上昇、LDH上昇、血糖上昇、脱水、高脂血症、総コレステロール上昇

	副作用頻度(%)		
	5%以上	1~5%未満	1%未満又は頻度不明
感覚器		味覚異常	
肝臓		Al-P上昇	肝機能異常[AST(GOT)・ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇*、γ-GTP上昇*]
眼			結膜出血、眼乾燥
皮膚		そう痒	発疹、脱毛、皮下出血
内分泌			甲状腺腫
血液		貧血	血小板減少
その他		倦怠感、浮腫	気分不良、脱力、胸部不快感、口渇、体重減少、シャント閉塞、胸痛、発熱、勃起不全

5. 高齢者への投与

65歳以上の患者における副作用(特にQT延長)の発現頻度は65歳未満の患者に比較して高い傾向が認められているため、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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が、やむを得ず投与する場合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のみ投与すること [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット及びウサギ)で母動物の低カルシウム血症、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の減少が観察されている。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎盤を通過することが報告されている]。
- 授乳中の婦人に投与することを選び、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること [動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されており、授乳期新生児の体重増加抑制が認められている]。

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. 過量投与

本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる。過量投与の場合、低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。なお、本剤はたん白結合率が高いので、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服薬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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]。

10. その他の注意

- 透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者に本剤を投与した海外臨床試験において、透析施行中の患者に比べて血清カルシウム濃度が正常下限(8.4mg/dL)未満になりやすいとの報告がある。なお、透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者への投与は承認外である。
- 海外において、本剤による過度のPTHの低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある。
- 海外において、本剤投与後の急激なPTHの低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群(hungry bone syndrome)を発現したとの報告がある。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話03(3282)0069 FAX 03(3282)0102