

再審査結果 使用上の注意事項改訂のお知らせ

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤(活性型ビタミンD₃製剤)

劇薬、
処方せん医薬品^{注)}

ロカルトロール[®]注0.5 ロカルトロール[®]注1

2009年7-8月

カルシトリオール製剤

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

販 売 協和発酵キリン株式会社
製造販売元 中外製薬株式会社

この度、標記製品の「再審査結果」が平成21年6月19日付で通知されました。その結果、「効能・効果」及び「用法・用量」は、薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとされ、従来からの承認のとおり認められましたのでお知らせ致します。また、このたびの再審査結果通知と併せて使用上の注意事項の文面整備を行いました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

●「効能・効果」、「用法・用量」(従来と変更なし)

【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 μ 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 μ gから1.5 μ 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、補正值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。

●「使用上の注意事項」改訂

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋記載)

改訂後(下線部は改訂箇所)	←	現 行																																																																													
<p>4. 副作用 承認時～ ー省略ー 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%)、掻痒感7件(0.6%)等であった。(再審査終了時)</p>		<p>4. 副作用 承認時～ ー省略ー 記載なし</p>																																																																													
<p>(1) 重大な副作用 高カルシウム血症(24.2%) ー省略ー</p>		<p>(1) 重大な副作用 高カルシウム血症^{注2)} (28.1%) ー省略ー</p>																																																																													
<p>(2) その他の副作用 ー省略ー</p> <p style="text-align: right;">(頻度不明は※)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">0.5%以上又は 頻度不明</th> <th style="text-align: center;">0.1～0.5%未満</th> <th style="text-align: center;">0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気、嘔吐、食欲不振、便秘、肺炎の悪化</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>いらいら感、不眠、手しびれ感、めまい、頭痛</td> <td>感情鈍麻(ぼんやり)、気分不良、うつ状態悪化</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧、動悸、心房細動</td> <td>QT延長、房室ブロック</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td></td> <td>γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>掻痒感、発疹※</td> <td></td> <td>痤瘡</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>結膜充血</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td></td> <td>関節痛、筋力低下</td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>代 謝</td> <td>高リン血症</td> <td>LDH上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血 液</td> <td>好酸球増多</td> <td>リンパ球減少、血小板減少</td> <td>好中球増多、単球増多</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>不快感(四肢、腰部、肛門)</td> <td>顔面潮紅、胸部圧迫感</td> </tr> </tbody> </table>		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、肺炎の悪化		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	掻痒感、発疹※		痤瘡	眼			結膜充血	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		<p>(2) その他の副作用 ー省略ー</p> <p style="text-align: right;">(頻度不明は※)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">5%以上又は 頻度不明</th> <th style="text-align: center;">5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気、嘔吐、食欲不振、肺炎の悪化、便秘</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>いらいら感、不眠、手しびれ感、ふらつき、感情鈍麻(ぼんやり)、めまい、頭痛、うつ状態悪化</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧、動悸、QT延長、房室ブロック、心房細動</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>掻痒感、発疹※</td> <td>痤瘡</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>結膜充血</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td></td> <td>関節痛</td> </tr> <tr> <td>代 謝</td> <td>血清カルシウム上昇^{注3)}</td> <td>血清リン上昇</td> </tr> <tr> <td>血 液</td> <td></td> <td>好酸球増多、リンパ球減少、好中球増多、単球増多、血小板減少</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>不快感(四肢、腰部、肛門)、筋力低下、顔面潮紅、気分不良、背部痛、胸部圧迫感</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上又は 頻度不明	5%未満	消化器		嘔気、嘔吐、食欲不振、肺炎の悪化、便秘	精神神経系		いらいら感、不眠、手しびれ感、ふらつき、感情鈍麻(ぼんやり)、めまい、頭痛、うつ状態悪化	循環器		高血圧、動悸、QT延長、房室ブロック、心房細動	肝 臓		AST(GOT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	皮膚	掻痒感、発疹※	痤瘡	眼		結膜充血	筋・骨格		関節痛	代 謝	血清カルシウム上昇 ^{注3)}	血清リン上昇	血 液		好酸球増多、リンパ球減少、好中球増多、単球増多、血小板減少	その他		不快感(四肢、腰部、肛門)、筋力低下、顔面潮紅、気分不良、背部痛、胸部圧迫感
	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、肺炎の悪化																																																																													
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	掻痒感、発疹※		痤瘡																																																																												
眼			結膜充血																																																																												
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%以上又は 頻度不明	5%未満																																																																													
消化器		嘔気、嘔吐、食欲不振、肺炎の悪化、便秘																																																																													
精神神経系		いらいら感、不眠、手しびれ感、ふらつき、感情鈍麻(ぼんやり)、めまい、頭痛、うつ状態悪化																																																																													
循環器		高血圧、動悸、QT延長、房室ブロック、心房細動																																																																													
肝 臓		AST(GOT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇																																																																													
皮膚	掻痒感、発疹※	痤瘡																																																																													
眼		結膜充血																																																																													
筋・骨格		関節痛																																																																													
代 謝	血清カルシウム上昇 ^{注3)}	血清リン上昇																																																																													
血 液		好酸球増多、リンパ球減少、好中球増多、単球増多、血小板減少																																																																													
その他		不快感(四肢、腰部、肛門)、筋力低下、顔面潮紅、気分不良、背部痛、胸部圧迫感																																																																													

「使用上の注意事項」の全文は3～4ページをご参照下さい。

【改訂理由】

再審査期間中に得られた使用成績調査の副作用発現状況を副作用の概要に追記致しました。また、承認時まで得られた臨床試験及び使用成績調査の副作用発現頻度の集計結果に基づき、「高カルシウム血症」頻度の改訂(24.2%)、「その他の副作用」の発現頻度及び副作用名・項目の記載を整備致しました。

〔効能・効果〕、〔用法・用量〕及び〔使用上の注意事項〕全文

(下線部分：改訂箇所)

ロカルトロール注0.5・1

【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。〕

【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 μ 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 μ gから1.5 μ 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 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。]
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、作用が減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。

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%)、痒感7件(0.6%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

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) 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、肺炎の悪化	
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

	0.5%以上又は 頻度不明	0.1～0.5%未満	0.1%未満
肝 臓		γ-GTP上昇、 AST(GOT)上昇	
皮 膚	掻痒感、発疹*		痤瘡
眼			結膜充血
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(0.15 μg/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(0.45 μg/kg/日)が、ウサギで、生存胎児体重の減少(0.09 μg/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清拭しカットすることが望ましい。

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 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069

FAX 03 (3282) 0102