

使用上の注意改訂のお知らせ

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤(カルシウム受容体作動薬)

処方せん医薬品*

レグパラ[®]錠 25mg
レグパラ[®]錠 75mg

シナカルセト塩酸塩錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

2010年1-2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、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(下線部追記)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)～(3): 変更なし

(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]

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1)、2): 変更なし

3) 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。

4)、5): 現行の3)、4)

(2) その他の副作用

*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
肝	臓		Al-P上昇	肝機能異常[AST(GOT)・ALT(GPT)上昇、 <u>ビリルビン上昇*</u> 、 <u>γ-GTP上昇*</u>]

「使用上の注意」の全文は、5～6ページをご参照下さい。

【改訂理由】

1. 消化管出血、消化管潰瘍

(1) 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡による改訂

重大な副作用：「消化管出血、消化管潰瘍」の追記

(2) 自主改訂

慎重投与：「消化管出血や消化管潰瘍又はその既往歴のある患者」の追記

従来、「その他の副作用」の項に、「胃潰瘍」を記載しておりましたが、「消化管出血、消化管潰瘍」の報告が集積されたため、「重大な副作用」の項に追記し注意喚起することといたしました。また、消化管出血や消化管潰瘍又はその既往歴のある患者は、症状を悪化又は再発させるおそれがあるため、「慎重投与」に追記いたしました。次項に症例概要を示します。

2. 肝機能異常

自主改訂

その他の副作用 肝臓：肝機能異常に〔ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇〕の追記

市販後において、ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇を伴う肝機能異常の報告が集積されたため、「その他の副作用」の項に追記いたしました。

【症例概要】

〈消化管出血、消化管潰瘍〉

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 【原疾患】 (合併症)		経過及び処置・転帰			
1	女 40代	二次性副甲状腺 機能亢進症 【腎硬化症】 (高血圧)	25mg 28日間 ↓ 50mg 241日間	<p>出血性十二指腸潰瘍</p> <p>投与約8年前 投与3～4年前 投与開始日 投与29日目 投与266日目</p> <p>投与269日目 (投与中止日) 中止6日後</p> <p>中止10日後 中止19日後 (再投与開始日) 再投与開始約1年後</p> <p>透析導入。 十二指腸潰瘍と指摘された。 本剤25mg/日投与開始。 本剤50mg/日へ増量。 全身倦怠感の訴えあり、胃カメラ 所見では十二指腸潰瘍から出血 (ウー징)が認められた。 入院し、絶食、PPI投与、輸血2単 位の治療実施。本剤投与中止。 胃カメラ所見では出血は認められ なかった。 退院。 本剤25mg/日で投与再開。</p> <p>副甲状腺の腫大が確認され、PTx 実施のため本剤投与中止。胃内視 鏡などは実施されていないが、今 回の中止に至るまで出血や胃痛の 訴えはなかった。</p>			
臨床検査値							
			投与 254日目	投与 267日目	中止 12日後	再投与開始 29日目	再投与開始 43日目
ヘマトクリット (%)				21.5	23		33
ヘモグロビン (g/dL)				6.6	7.2		9.5
i-PTH (pg/mL)			378		801	461	
併用薬：フロセミド、アムロジピンベシル酸塩、センノシド、ランソプラゾール、カンデサルタン シレキセチル、沈降炭酸カルシウム、セベラマー塩酸塩、アスピリン、アロプリノール							

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 【原疾患】 (合併症)		経過及び処置・転帰			
2	女 70代	二次性副甲状腺 機能亢進症 【腎硬化症】 (糖尿病)	25mg 113日間	消化管出血、食欲低下 投与約11年前 投与開始日 投与46日目 投与60日目 投与66日目 投与113日目 (投与中止日) 中止3日後 中止7日後 中止59日後	透析導入。 本剤25mg/日投与開始。 採血にて貧血の進行が認められる。 このとき、食欲低下あり入院。 消化器症状に対しオメプラゾール 20mg/日の処方開始。 食事が取れるようになってきたこ とから退院。その後は外来通院。 下血あり。貧血も改善しておらず、 内視鏡検査を上部および下部施行。 回盲部より出血を認めた。 食欲低下も続いており本剤投与中 止。 〈内視鏡検査結果〉 大腸回盲部には憩室も認められた が、出血は確認できなかった。 出血源は分からなかったが、小腸 内に出血はなく、回盲部はやや鮮 血を少量認め、上行結腸には血液 を認めず、S状結腸には暗褐色の 血液を認めた。 下血消失。 食欲は少し回復。貧血の進行はなくな った。 貧血は本剤投与前の値に戻った。 全ての併用薬は継続している。		
臨床検査値							
			投与 18日前	投与 46日目	投与 95日目	中止 10日後	中止 59日後
		ヘマトクリット (%)	33.6	24.3	25.9	22.2	30.3
		ヘモグロビン (g/dL)	10.4	7.6	8.3	7.0	9.6
併用薬：チクロピジン塩酸塩、バルサルタン、ラロキシフェン塩酸塩、センノシド、沈降炭酸カルシウム、レバミピド、テプレノン							

〔使用上の注意〕全文

(下線部分：改訂箇所)

レグパラ錠25mg・75mg

【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

【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値を測定し、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 パミドロン酸二ナトリウム アレンドロン酸ナトリウム水和物 インカドロン酸二ナトリウム水和物等 副腎皮質ホルモン コルチゾン プレドニゾン デキサメタゾン等	血清カルシウム値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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

承認時における安全性評価対象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]

(1) 重大な副作用

- 1) **低カルシウム血症・血清カルシウム減少(14.7%)** 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、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。異常が認められた場合には、血清カルシウム値を確認し、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(〈用法・用量に関する使用上の注意〉の項参照)。
- 2) **QT延長(5.8%)** 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、血清カルシウム値を確認し、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。
- 3) **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。
- 4) **意識レベルの低下(0.2%)、一過性意識消失(頻度不明)** 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。
- 5) **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、胃不快感、食欲不振、腹部膨満	上腹部痛、腹痛、腹部不快感、下痢、便秘、胃潰瘍、胃・十二指腸炎、逆流性食道炎、消化不良、胃腸障害	口内炎、胃腸炎、便潜血、痔核、心窩部不快感、裂孔ヘルニア
循環器		血圧上昇、不整脈	血圧低下、心筋梗塞、心筋虚血、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心房細動、動悸、頻脈
精神・神経		しびれ、めまい、頭痛、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、高脂血症、総コレステロール上昇

	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、気分不良	胸部不快感、胸痛、脱力、浮腫、シャント閉塞、口渇、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

(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]。

(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 [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

- (1) 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中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、透析導入前の患者への投与は承認外である。
- (2) 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。
- (3) 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。