

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意等改訂のお知らせ

1998年7月

製造・発売元

日本ロシュ株式会社

販売元

杏林製薬株式会社

活性型ビタミンD₃製剤

劇指ロカルトロール®カプセル 0.25, 0.5 (一般名: カルシトリオール)

この度、標記製品の「使用上の注意」を下記の通り改訂し、併せて添付文書の新様式への全面改訂を行いましたのでご案内申し上げます。

弊社製品の適正使用情報としてご活用いただき、今後とも一層のご愛顧を賜われますよう、よろしくお願い申し上げます。

この度の改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

I. 改訂内容 (下線部改訂箇所)

改訂後			改訂前
3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)			4. 相互作用 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	記載なし
カルシウム製剤	高カルシウム血症がある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。	
乳酸カルシウム	らわれるおそれがある。		
炭酸カルシウム等			

なお、「慎重投与」の項の高齢者の記載は、医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領（薬発第606号、607号及び薬安第59号：平成9年4月25日付）に基づいて削除し、高齢者への投与の項のみの記載と致しました。

II. 改訂理由

厚生省 医薬安全局 安全対策課 事務連絡（平成10年6月19日付）に基づく活性型ビタミンD₃製剤共通の改訂です。

活性型ビタミンD₃製剤とカルシウム製剤との併用で高カルシウム血症が発現した症例が報告されており、併用時の血清カルシウム値に注意していただくために記載致しました。

Ⅲ. 症例紹介

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用の経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
81 女性	骨粗鬆症 (慢性腎不全) (自己免疫性肝炎)	0.25 μ g 21.5 ヶ月	投与開始日	骨粗鬆症治療のため本剤 0.25 μ g/日、乳酸カルシウム 1g/日投与開始。
			20 ヶ月目頃	自己免疫性肝炎により入院。
			21.5 ヶ月目頃	高カルシウム血症 (11.6mg/dL)、高リン血症 (6.2mg/dL) のため本剤及び乳酸カルシウム投与中止。
			22 ヶ月目頃	高カルシウム血症 (9.0mg/dL)、高リン血症 (1.5mg/dL) 回復。
併用薬：乳酸カルシウム				

Ⅳ. 高カルシウム血症

一般に血清カルシウム (Ca) 値が 10.5mg/dL 以上であるとき高 Ca 血症といいます。

高 Ca 血症の症状には特異的な症状はありませんが、嘔気、嘔吐、便秘、多尿・多飲、倦怠感等があらわれることがあります。本剤投与中は、これら高 Ca 血症に基づくと思われる症状が発現することがあるので、定期的に血清 Ca 値を測定することが必要です。

血清 Ca 値の正常域：血清総 Ca 値：8.5～10.2mg/dL、イオン化 Ca 値：4.2～5.0mg/dL

Ⅴ. 高カルシウム血症の予防法

高 Ca 血症を防ぐため、本剤投与中は血清 Ca 値の定期的測定を行い、正常域を超えないよう投与量を調節してください。

ご参考までに、海外で推奨されている測定間隔を紹介致します。

骨粗鬆症：

血清 Ca 値及びクレアチニン値の測定を投与開始後 4 週目、3 ヶ月、6 ヶ月目、以後 6 ヶ月毎に行う。

慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症：

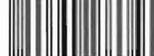
導入、増量期は週 2 回以上、維持期でも月 1 回の血清 Ca 値を測定し、投与量調節を行う。

Ⅵ. 高カルシウム血症発現時の処置

高 Ca 血症が発現した場合には、すぐに本剤及び Ca の補給を中止し、血清 Ca 濃度が正常化するまで血清 Ca 値と血清リン値を毎日測定して下さい。通常、2～7 日で回復致します。血清 Ca 値が正常化したら、中止前の投与量より低い用量で再開することが可能です。

☆次頁以降に改訂後の添付文書全文が記載されていますので、併せてご参照下さい。

尚、添付文書の新様式への全面改訂は医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領 (薬発第 606 号、607 号及び薬安第 59 号：平成 9 年 4 月 25 日付) に基づくものです。



活性型ビタミンD₃製剤

ロカトルカプセル0.25
ロカトルカプセル0.5

Rocaltrol®

カルシトリオール製剤

	カプセル0.25	カプセル0.5
承認番号	60AMY0178	60AMY0179
薬価収載	1985年12月	1985年12月
販売開始	1986年5月	1986年5月

効能追加:	1989年9月
再審査結果:	1993年9月

規制区分: 劇薬
指定医薬品
貯法: シャ光、室温保存
吸湿注意
使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

高カルシウム血症又はビタミン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	ロカトルカプセル0.25	ロカトルカプセル0.5
成分	カルシトリオール	
含有量(1カプセル中)	0.25 μ g	0.5 μ g
添加物	ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエン、エチルパラベン、プロピルパラベン、黄色5号	ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエン、エチルパラベン、プロピルパラベン、黄色5号、赤色106号
色	黄白色	淡赤色
剤形	軟カプセル	
外形		
長径	約9.6mm	
短径	約6.7mm	
平均重量	約272mg	

【効能・効果】

- 骨粗鬆症
- 下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状(低カルシウム血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等)の改善
- 慢性腎不全
- 副甲状腺機能低下症
- クル病・骨軟化症

【用法・用量】

本剤は患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに投与量を調節する。

骨粗鬆症の場合:

通常、成人にはカルシトリオールとして1日0.5 μ gを2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

慢性腎不全の場合:

通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.25~0.75 μ gを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

副甲状腺機能低下症、その他のビタミンD代謝異常に伴う疾患の場合:

通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.5~2.0 μ gを経口投与する。ただし、年齢、症状、病型により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 妊婦、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
 - (2) 小児(「小児等への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - (1) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を調節すること。
 - (2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投与を再開すること。
- 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
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	作用が相互に増強される。
* 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。]
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。	血清カルシウムの濃度が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4. 副作用

承認時迄の調査及び使用成績調査4,386例において、副作用は176例(4.01%)に認められた。主な副作用は、痒疹感19件(0.43%)、BUN上昇17件(0.39%)、血中クレアチニン上昇15件(0.34%)、GOT上昇14件(0.32%)、嘔気13件(0.30%)等であった。(再審査終了時)

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、このような症状があらわれた場合には、血清カルシウム値を測定することが望ましい。

	0.1%以上又は頻度不明*	0.1%未満
消化器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃	胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口

精神神経系	—	いらいら感、不眠、頭痛
循環器	—	動悸
肝臓	GOT、GPT、LDHの上昇	—
腎臓	BUN、クレアチニン、血中尿酸の上昇	—
皮膚	掻痒感	蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥
眼	—	結膜充血
骨	関節周囲の石灰化(化骨形成)*	—
その他	—	脱力感、倦怠感、背部痛、カルシウム沈着、熱感、発熱、胸痛、月経不順、鼻出血、尿路結石、顔面潮紅、腰痛、下肢痛、四肢の冷え、浮腫

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験で催奇形作用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のみ投与すること。

[ラットで、胎児の化骨遅延(5.0 μ g/kg/日)、新生児の骨格異常(0.02 μ g/kg/日)、骨格変異(0.3 μ g/kg/日)が、ウサギで、胎児の膈ヘルニア(0.04 μ g/kg/日以上)、四肢異常等の複合奇形(0.08 μ g/kg/日以上)が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)でわずかに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

(1) 小児に投与する場合には、血清カルシウム値など観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。

[幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。]

(2) 未熟児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

8. 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用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、更には穿孔をお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。]

9. その他の注意

高リン血症のある患者に投与する場合には、リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。

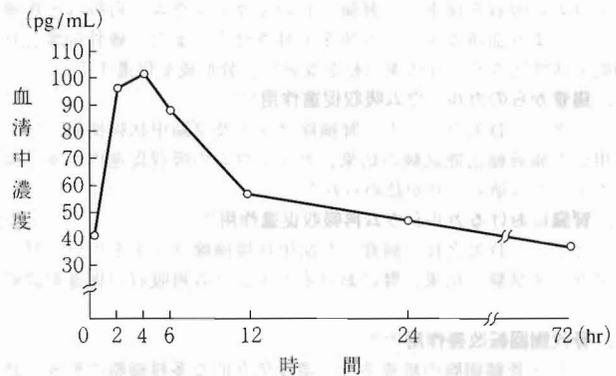
【薬物動態】

<日本人における成績>

血中濃度

健常成人男子12例にロカルトロールカプセル4.0 μ g[®]を単回経口投与したとき、カルシトリオール(注)の血清中濃度は投与後4時間で最高(101.0pg/mL)に達し、その後徐々に低下して投与後24時間ではほぼ投与前値に復した。

図 血中濃度曲線(健常成人)



また、健常成人6例にロカルトロールカプセル0.5 μ g/日を7日間連続経口投与したとき、投与期間中の投与後4時間のカルシトリオール(注)の血清中濃度はほぼ一定(63~83pg/mL)に保たれ、最終投与1日後にはほぼ投与前値に復した。

健常成人2例にロカルトロールカプセル2.0 μ gを単回経口投与したとき、カルシトリオール(注)の半減期は16.2時間であった。また、透析患者3例にロカルトロールカプセル4.0 μ g[®]を単回経口投与したとき、カルシトリオール(注)の半減期は21.9時間である。

(※：承認された用量は1日0.25~2.0 μ gである)

<外国人における成績(参考)>

1. 血中濃度^{2,3)}

健常成人6例にカルシトリオール0.5 μ gを単回経口投与したとき、カルシトリオール(注)の血清中濃度は投与後4~8時間で最高(約60pg/mL)に達し、投与後24時間で投与前値に復した。

血液透析を受けていない慢性腎不全患者6例にカルシトリオール2.0 μ gを単回経口投与したとき、カルシトリオール(注)の血清中濃度は健常成人4例に2.0 μ gを単回経口投与したときに比べ、最高血中濃度の低下と消失時間の延長が認められた。

2. 分布・代謝・排泄^{4,5)}

健常成人2例に³H-カルシトリオール1.0 μ gを単回経口投与したとき、24時間以内に尿中に投与放射能の約10%が排泄された。

健常成人7例に³H-カルシトリオール580pmol(28~2,320pmol)を単回静脈内投与したとき、投与後6日までに投与放射能の16%及び49%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

(参考) ラットにおける成績^{6,7)}

ラット(SD系)に³H-カルシトリオール0.4 μ g/kgを単回経口投与したとき、投与後4、24、72時間目の放射活性は消化管で最も高く、次いで肝臓、腎臓に血液よりも高い放射活性が認められた。また投与後72時間目までに糞中に30%、尿中に27%が排泄された。なお、0.4 μ g/kg/日を21日間連続経口投与した後の代謝物の組織残存性は低かった。

ラット(SD系)において本薬の代謝物として、胆汁中に1 α , 24, 25(OH)₂D₃、1 α , 25(OH)₂D₃-26, 23-lactone、1 α , 25, 26(OH)₃D₃及びこれらの抱合体が検出された。

【臨床成績】

臨床効果⁸⁾

721例の臨床試験(二重盲検及び一般臨床試験を含む)の成績は次表のとおりであった。

表 疾患別臨床効果

疾患名	例数	有効率(%)	
		有効以上	やや有効以上
骨粗鬆症	205	47.3	80.0
慢性腎不全	334	65.6	86.2
副甲状腺機能低下症	141	91.5	99.3
クル病・骨軟化症	41	75.6	85.4

骨粗鬆症、慢性腎不全を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

【薬効・薬理】

本薬はビタミンD₃の生体内活性代謝体である。したがって、肝臓及び腎臓における水酸化を受けることなく、本薬自体が腸管においてカルシウムの吸収を促進し、腎臓においてカルシウムの再吸収を促進することにより血清カルシウム値を上昇させる。また、破骨細胞、骨芽細胞を活性化させて骨代謝回転を改善し、骨形成を促進する。

1. 腸管からのカルシウム吸収促進作用⁹⁻¹¹⁾

ビタミンD欠乏ラット、腎摘除ラット及び副甲状腺摘除ラットを用いた腸管輸送能試験の結果、カルシウムの吸収促進作用及び血清カルシウム値の上昇が認められた。

2. 腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用¹²⁾

ビタミンD欠乏食で飼育した副甲状腺摘除ラットを用いた腎クリアランス試験の結果、腎におけるカルシウム再吸収の促進が認められた。

3. 骨代謝回転改善作用¹³⁻¹⁵⁾

- (1) ヒト骨髄細胞の培養系で、濃度依存的な多核細胞の形成が認められた。
- (2) ラットの骨肉腫由来細胞(ROS)を用いた実験において、骨芽細胞に直接作用しオステオカルシンの合成を促進することが認められた。
- (3) 12カ月齢ラットにおいて大腿骨皮質及び海綿骨質量の増加が認められた。

(参考) 疾患モデル動物に対する作用^{9, 11, 16-19)}

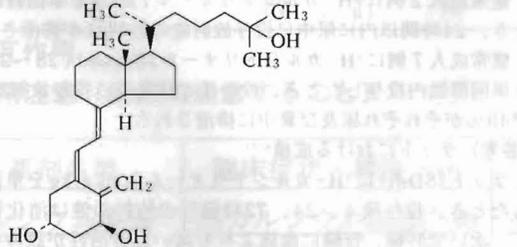
- (1) 骨粗鬆症モデルラット(卵巣摘除高齢ラット)において骨形成、とくに骨外膜性骨形成が認められた。
- (2) 骨粗鬆症モデルラット(プレドニゾロン投与ラット)において骨代謝を正常化し骨形成の促進が認められた。
- (3) 肝障害、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病(骨軟化症)等の疾患モデル動物(ラット又はイヌ)において、血液生化学・骨組織学的効果が認められた。

【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)

化学名：(5Z, 7E)-9, 10-secο-5, 7, 10(19)-cholestatriene-1α, 3β, 25-triol

構造式：



略名：1α, 25(OH)₂D₃

分子式：C₂₇H₄₄O₃

分子量：416.64

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。無水エタノールに溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、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、光又は酸素によって変化する。

融点：118～122℃

【包装】

ロカルトロールカプセル0.25：100カプセル (PTP)

500カプセル (PTP)

(PTPシートに ロカルトロール0.25と記載)

ロカルトロールカプセル0.5：100カプセル (PTP)

500カプセル (PTP)

(PTPシートに ロカルトロール0.5と記載)

【主要文献】

- 1) 窪田 実, 他：薬理と治療 11：4305, 1983 [ROC 1588]
- 2) Levine, B. S., et al.：J. Lab. Clin. Med. 105：239, 1985 [ROC 3166]
- 3) Papapoulos, S. E., et al.：Clin. Sci. 62：427, 1982 [ROC 3393]
- 4) Mawer, E. B., et al.：Lancet 1：1203, 1976 [ROC 3685]
- 5) Grey, R. W., et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab. 46：756, 1987 [ROC 3389]
- 6) 富澤宏樹, 他：応用薬理 27：737, 1984 [ROC 1550]
- 7) 富澤宏樹, 他：応用薬理 27：755, 1984 [ROC 1549]
- 8) 日本ロシュ株式会社集計資料
- 9) 桑原俊一, 他：応用薬理 28：11, 1984 [ROC 3149]
- 10) Walling, M. W., et al.：Arch. Biochem. Biophys. 182：251, 1977 [ROC 3178]
- 11) Rizzoli, R., et al.：Am. J. Physiol. 2：E160, 1977 [ROC 3182]
- 12) 山本通子：Prog. Med. 5：1621, 1985 [ROC 3184]
- 13) MacDonald, B. R., et al.：Endocrinology, 120：2326, 1987 [ROC 3185]
- 14) Price, P. A., et al.：J. Biol. Chem. 525：11660, 1980 [ROC 3186]
- 15) Larsson, S. E., et al.：Clin. Orthop. Relat. Res. 127：228, 1977 [ROC 3187]
- 16) 松井清明, 他：日本骨代謝学会雑誌 1：203, 1983 [ROC 3188]
- 17) 八島由紀彦, 他：日本ロシュ株式会社研究所資料
- 18) 井上旬二, 他：日本骨代謝学会雑誌 2：78, 1984 [ROC 1392]
- 19) 桑原俊一, 他：応用薬理 28：45, 1984 [ROC 3183]

【文献請求先】

日本ロシュ株式会社 医薬品本部 医薬品情報センター
〒105-8532 東京都港区芝2-6-1 FAX 03-5443-7112

本剤の効能・効果のうち「骨軟化症、クル病、骨粗鬆症」は1回30日間分投薬が、「副甲状腺機能低下症」は1回90日間分までの投薬が認められています。
(厚生省告示第111号、平成6年3月29日付により)



製造・発売元

日本ロシュ株式会社
東京都港区芝2-6-1



販売元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2-5

®登録商標