

2001年6月 作成

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。 -

新医薬品の「使用上の注意」の解説

活性型ビタミンD₃製剤

劇薬
指定医薬品 **フルスタン[®]錠0.15**
劇薬
指定医薬品 **フルスタン[®]錠0.3**

FULSTAN[®]Tab. 0.15・0.3

ファレカルシトリオール製剤

【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

販売元：キッセイ薬品工業株式会社
製造元：住友製薬株式会社

はじめに

フルスタン錠（一般名 falecalcitriol：ファレカルシトリオール）は、住友製薬株式会社及び大正製薬株式会社がWARF(Wisconsin Alumni Research Foundation)より導入し、共同開発した活性型ビタミンD₃製剤です。

本剤は、活性型ビタミンD₃ (1,25(OH)₂D₃) の26位及び27位の水素を全てフッ素に置換した誘導体であり、細胞内のビタミンD受容体への結合により作用を發揮しますが、生体内で24位水酸化による不活化を受けず、主代謝物の23位水酸化体にも活性があることから強力で持続的なカルシウム代謝作用を示します。

また、慢性腎不全患者では透析医療技術の進歩に伴う維持透析の長期化などにより低カルシウム血症を示さず血清副甲状腺ホルモン(PTH)が高値を示す二次性副甲状腺機能亢進症が問題になっており、このような二次性副甲状腺機能亢進症では、血清カルシウムを上昇させずにPTHを抑制することが重要です。本剤では、血清カルシウムを正常範囲内に保つ投与量で、PTHを低下させることが認められています。

健常成人男子における単回投与後の血中濃度は、4時間後に最高血中濃度に達し、半減期は52.7時間であり、側鎖の酸化及びグルクロン酸抱合などにより代謝された後、主として胆汁を介して糞中から排泄されます。また、透析患者で体内動態を検討したところ、本剤は透析により除去されず、体内動態は健常人と変わらない結果が得られています。

本冊子は、本剤の使用に際しての注意事項を「使用上の注意」の各項目に沿って解説してあります。本剤の適正使用の一助となれば幸いです。

目次

	頁
効能・効果	1
用法・用量	1
用法・用量に関連する使用上の注意	1
禁忌	3
使用上の注意	
慎重投与	4
重要な基本的注意	5
相互作用	6
副作用	8
高齢者への投与	13
妊婦，産婦，授乳婦等への投与	14
小児等への投与	16
適用上の注意	17
その他の注意	17

【効能・効果，用法・用量】

効能・効果	用法・用量
・維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	通常，成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3μgを経口投与する。 ただし，年齢，症状により適宜減量する。
・副甲状腺機能低下症(腎不全におけるものを除く)における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状(テタニー，けいれん，しびれ感，知覚異常等)の改善 ・クル病・骨軟化症(腎不全におけるものを除く)に伴う諸症状(骨病変，骨痛，筋力低下)の改善	通常，成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3～0.9μg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。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤投与中にあらわれる副作用は高カルシウム血症及びそれに基づくと考えられる症状が多いので，過量投与を防ぐため，本剤投与中は，血清カルシウム値を定期的(投与初期及び増量時には少なくとも2週に1回)に測定すること。血清カルシウム値に関しては，疾患，施設の基準値等に応じた適正範囲を維持するよう，患者毎に投与量を調節すること。

高カルシウム血症を起こした場合は，直ちに休薬すること。投与を再開する場合は，血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に，減量して行うこと。

低アルブミン血症(血清アルブミン値が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)

$$= \text{血清カルシウム値(mg/dL)} - \text{血清アルブミン値(g/dL)} + 4.0$$

(2) 血清カルシウム値と血清リン値の積が高値の場合，異所性石灰化の増悪をきたすと報告されているので，血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し，血清カルシウム値と血清リン値の積が異常高値を認めた場合には，投与量を調節することが望ましい。

(3) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合，血清PTH値，血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は減量するなど，投与量を調節すること。

(4) 副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合，尿中カルシウム値，尿中クレアチニン値を定期的に測定し，尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えないよう投与量を調節すること。

解説

『用法・用量に関連する使用上の注意』

- (1) 承認時までの国内臨床試験において、もっとも高頻度(5.1%、23/452例)に見られた副作用は高カルシウム血症でした。また、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状(そう痒感、いらいら感等)も多く見られました。このため、血清カルシウム値上昇に対する注意を記載致しました。
投与初期(投与開始～用量が設定されるまで)及び増量時には、いずれの疾患についても、少なくとも2週に1回程度の測定が必要となります。
血清カルシウム値については、適正(許容)範囲が疾患毎に異なり、また、医療機関によって基準値に違いがありますので、それらを目安とし、患者毎に設定量を調節する必要があります。
なお、低アルブミン血症では、見かけ上血清カルシウム値が低くなるので補正值¹⁾を指標に用いることが望まれます。
- (2) 血清カルシウム値と血清リン値の積の上昇に伴い、骨以外の軟部組織、関節、血管などに石灰化(異所性石灰化)を引き起こすおそれがあるといわれており²⁾⁻⁴⁾、異常高値を認めた場合には、投与量を調整することが必要となります。
- (3) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合、血清PTH値、血清Al-P値の過度な抑制は低回転骨あるいは無形成骨を引き起こす⁵⁾おそれがあり、また血清Al-P値の過度の低下は高カルシウム血症の前兆として注意を要するといわれている⁵⁾ことから、血清PTH値、血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は、投与量を減量するなど調整が必要となります。
- (4) 尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えると、腎結石、尿路結石が起こりやすいと言われている⁶⁾⁻⁸⁾ことから、副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合は、尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えないように投与量を調節する必要があります。

【参考文献】

- 1) Payne RB, et al.:Br Med J 4(893):643-646 1973 ID:34587
- 2) 揖場和子:透析と腎性骨異常栄養症(初版,中外医学社,東京):p176-192 1994 ID:33532
- 3) 井上聖士ほか:透析患者の骨病変 - その見方と考え方
(第2版,日本メディカルセンター,東京):p249-258 1988 ID:33533
- 4) Velentzas C, et al.:Can Med Assoc J 118(1):45-50 1978 ID:33534
- 5) Coburn JW, et al.:The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts
(Bilezikian JP, et al., Raven Press, New York) :p721-745 1994 ID:34588
- 6) 水梨一利ほか:内科 69(4):665-668 1992 ID:34589
- 7) 松本俊夫:Med Pract 6(臨増):702-705 19989 ID:34590
- 8) 土屋 裕:内科 69(4):687-690 1992 ID:34591

【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

解説

医療用医薬品の一般的な注意事項です。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、過敏症の再発や、より重篤な過敏症状の発現の可能性が高いと考えられることから設定しました。

承認時までの国内臨床試験において、過敏症と思われる肝機能障害1例(0.2%)、皮疹1例(0.2%)及び蕁麻疹1例(0.2%)が認められています。これらの症例については、下記の表1を参照して下さい。

表1 過敏症と思われる肝機能障害、皮疹、蕁麻疹が認められた症例

発現時 投与量	性・ 年齢	使用理由	副作用	発 現 日 (日後)	程度	処置	転帰・経過	発現時 併用薬	合併症
0.15 µg/日	女・ 60歳代	慢性腎不全 (慢性糸球 体腎炎)	肝機能障害 (41日後検査値) (AST(GOT): 324U) (ALT(GPT): 247U) (LDH: 1146U) (43日後検査値) (AST(GOT): 808U) (ALT(GPT): 1172U) (LDH: 1730U)	41	中等度	投与中止 (発現2日後)	消失 (発現35日後)	スクラルファート エポエチンアルファ (遺伝子組換え)	腎性貧血
0.8 µg/日	女・ 40歳代	家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病	皮疹	88	軽度	投与中止 (発現3日後)	消失 (発現10日後)	塩酸エベリゾン ソファルコン ジクロフェナクナトリウム	頸椎後縦韌帯骨化症
0.25 µg/日	女・ 10歳未 満	Fanconi 症候群	蕁麻疹	336	軽度	投与継続 (減量なし)	消失 (発現55日後)	フェニロビタール クエン酸カリウム・ クエン酸ナトリウム	無

【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) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人，授乳婦(「妊婦，産婦，授乳婦への投与」の項参照)
 - (3) 小児(「小児等への投与」の項参照)

解説

- (1) 「高齢者への投与」の項(13頁)を参照して下さい。
- (2) 「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項(14頁)を参照して下さい。
- (3) 「小児等への投与」の項(16頁)を参照して下さい。

2. 重要な基本的注意

- (1) 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に。
- (2) 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の併用の有無を確認し、本剤と併用する場合には注意すること(「相互作用」の項参照)。

解説

- (1) 慢性腎不全では、腎機能の低下によりリン排泄が低下し、高リン血症が発現します。血清リン高値は直接PTH合成・分泌を促進したり、 $25(\text{OH})\text{D}1$ -hydroxylase活性を抑制し、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の産生を低下させるため、二次性副甲状腺機能亢進症を憎悪させる可能性があります。
従いまして、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必要があります。また、本剤投与中においては、定期的に血清無機リン値を測定し、コントロールを行う必要があります。
- (2) 本剤と他のビタミンD及びその誘導体の製剤を併用する場合には、注意が必要です。具体的には「相互作用」の項(6頁)を参照して下さい。

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
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。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
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。	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 [腎からのマグネシウムの排泄が低下している。]
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	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。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。

解説

併用注意(併用に注意すること)

承認時までの国内臨床試験において、これらの薬剤との併用例はありましたが、特に問題となる症例はありませんでした。

しかし、既存の活性型ビタミンD₃製剤(アルファカルシドール及びカルシトリオール)において記載があることから、本剤についても、記載致しました。

相加作用の機序は、本剤の腸管からのカルシウム吸収促進作用並びにマグネシウム吸収促進作用によるものであり、本剤の有するPTH上昇抑制作用との関係は特にないものと考えられます。そのため、本剤のいずれの効能効果においてもこれらの相加作用は起こりえるものと考えられます。

上記薬剤との併用については、以下のような作用が考えられます。

[カルシウム製剤]

本剤には腸管でのカルシウムの吸収を促進させる作用を有するため、カルシウム製剤の併用により高カルシウム血症あるいは血清カルシウム値上昇に伴う症状が早く発現する、またはその発現率が高くなる可能性があります。

カルシウム製剤には、乳酸カルシウム、炭酸カルシウムの他、L-アスパラギン酸カルシウム、塩化カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、沈降炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等があります。

[ビタミンD及びその誘導体]

これらの薬剤には血清カルシウム上昇作用があり、過量投与などにより高カルシウム血症をきたすことが知られています。本剤も血清カルシウム値の上昇を有するため、併用により高カルシウム血症あるいは血清カルシウム値上昇に伴う症状が早く発現する、またはその発現率が高くなる可能性があります。

ビタミンD及びその誘導体には、アルファカルシドール、カルシトリオールその他、マキサカルシトールがあります。

[マグネシウム含有製剤]

本剤には腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる作用があり、また透析中の患者については、腎からのマグネシウムの排泄が低下しているため、マグネシウム含有製剤の併用により高マグネシウム血症あるいは血清マグネシウム値上昇に伴う症状が早く発現する、またはその発現率が高くなる可能性があります。

マグネシウム含有製剤には、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウムその他、水酸化マグネシウム、クエン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、硫酸マグネシウム等があります。

[ジギタリス製剤]

本剤の副作用に高カルシウム血症があります。高カルシウム血症発現によりジギタリス製剤の作用が増強され不整脈があらわれるおそれがあります。

ジギタリス製剤には、ジゴキシンの他、ジギトキシン、メチルジゴキシニン、ラナトシドC等があります。

4. 副作用

承認時までの臨床試験における安全性評価対象例452例中,54例(11.9%)に副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症23件(5.1%),そう痒感11件(2.4%)であった。また,臨床検査値異常変動の主なものは,尿沈渣異常3.2%(3/94例),尿pH上昇2.6%(3/114例),ALT(GPT)上昇1.9%(8/423例), γ -GTP上昇1.9%(5/270例),LDH上昇1.2%(4/334例),好酸球の増加1.1%(4/370例)であった。

(1)重大な副作用

1)高カルシウム血症:本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため,高カルシウム血症(5.1%)があらわれることがある。

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。投与を再開する場合は,血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に,減量して行うこと。

また,高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状(そう痒感,いらいら感等)の発現にも注意すること。

2)腎結石,尿管結石:腎結石(0.2%),尿管結石(0.2%)があらわれることがある。

(2)その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には,症状に応じて,適切な処置を行うこと。

	1.0%以上	1.0%未満
精神神経系		頭痛,眠気,いらいら感,パーキンソニズム
消化器		下痢,下血,嘔気,嘔吐,胃部不快感,食欲不振,口渇感
循環器		胸部違和感,徐脈
血液	好酸球の増加	白血球数増多,単球の増加,桿状核球の増加,好中球の増加,好中球の減少,リンパ球の減少
代謝異常		高リン血症,尿酸上昇,総コレステロール上昇,トリグリセライド上昇,総タンパク低下,アルブミン低下
皮膚	そう痒感	蕁麻疹,皮疹
肝臓	ALT(GPT)上昇, γ -GTP 上昇, LDH 上昇	肝機能障害,AST(GOT) 上昇
腎臓	尿pH 上昇,尿沈渣異常	BUN 上昇,尿タンパク異常,尿潜血
骨		関節周囲又は皮下の石灰化,骨痛,関節痛
その他		肩こり,女性型乳房,顔面紅潮

解説

承認時までに国内で実施された臨床試験の副作用並びに臨床検査値異常変動の種類及び発現頻度を表2,3に示します。

表2 副作用の種類及び発現頻度

():%

		維持透析下の 二次性副甲状腺機能亢進症	クル病・ 骨軟化症	副甲状腺機能 低下症	合計
副作用評価対象例数		289	61	102	452
副作用発現例数		39 (13.5)	4 (6.6)	11 (10.8)	54 (11.9)
副作用発現件数		46	4	14	64
代謝異常	高カルシウム血症	22 (7.6)	0	1 (1.0)	23 (5.1)
	高リン血症	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
腎臓	腎結石	0	1 (1.6)	0	1 (0.2)
	尿管結石	0	1 (1.6)	0	1 (0.2)
	尿潜血	0	0	2 (2.0)	2 (0.4)
精神神経系	頭痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
	眠気	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
	いらいら感	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	パーキンソニズム	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
消化器	下痢	3 (1.0)	0	0	3 (0.7)
	下血	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	嘔気	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
	嘔吐	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
	胃部不快感	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	食欲不振	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	口渇感	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
循環器	胸部違和感	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	徐脈	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
皮膚	そう痒感	9 (3.1)	0	2 (2.0)	11 (2.4)
	蕁麻疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.2)
	皮疹	0	1 (1.6)	0	1 (0.2)
肝臓	肝機能障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
骨	石灰化 (関節部又は皮下)	0	0	2 (2.0)	2 (0.4)
	骨痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	左肘関節痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
その他	肩こり	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)
	女性型乳房	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	顔面紅潮	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)

表3 臨床検査値異常変動の種類及び発現頻度

():%

対象疾患		維持透析下の 二次性副甲状腺 機能亢進症	クル病・ 骨軟化症	副甲状腺機能 低下症	合計
臨床検査評価対象例数		288	55	101	444
異常変動発現例数		17 (5.9)	4 (7.3)	13 (12.9)	34 (7.7)
臨床検査の種類		異常変動例数 / 評価例数 (%)			
血液学的検査	白血球数増多	2 / 287 (0.7)	0 / 42	0 / 94	2 / 423 (0.5)
	好酸球の増加	3 / 245 (1.2)	0 / 39	1 / 86 (1.2)	4 / 370 (1.1)
	単球の増加	1 / 245 (0.4)	0 / 39	0 / 86	1 / 370 (0.3)
	好中球の増加	1 / 245 (0.4)	0 / 39	0 / 86	1 / 370 (0.3)
	好中球の減少	0 / 245	0 / 39	1 / 86 (1.2)	1 / 370 (0.3)
	桿状核球の増加	0 / 245	0 / 39	1 / 86 (1.2)	1 / 370 (0.3)
	リンパ球の減少	1 / 245 (0.4)	0 / 39	0 / 86	1 / 370 (0.3)
血液生化学的検査	AST (GOT) 上昇	2 / 287 (0.7)	1 / 51 (2.0)	1 / 86 (1.2)	4 / 424 (0.9)
	AST (GOT) 低下	1 / 287 (0.3)	0 / 51	0 / 86	1 / 424 (0.2)
	ALT (GPT) 上昇	3 / 287 (1.0)	3 / 50 (6.0)	2 / 86 (2.3)	8 / 423 (1.9)
	ALT (GPT) 低下	1 / 287 (0.3)	0 / 50	0 / 86	1 / 423 (0.2)
	LDH上昇	4 / 284 (1.4)	0 / 50	n.d.	4 / 334 (1.2)
	-GTP上昇	5 / 270 (1.9)	n.d.	n.d.	5 / 270 (1.9)
	BUN上昇	0 / 287	0 / 48	2 / 89 (2.2)	2 / 424 (0.5)
	尿酸上昇	0 / 286	n.d.	3 / 88 (3.4)	3 / 374 (0.8)
	総タンパク低下	1 / 287 (0.3)	0 / 48	1 / 100 (1.0)	2 / 435 (0.5)
	アルブミン低下	n.d.	0 / 47	1 / 101 (1.0)	1 / 148 (0.7)
	総コレステロール上昇	1 / 284 (0.4)	n.d.	n.d.	1 / 284 (0.4)
	トリグリセライド上昇	2 / 275 (0.7)	n.d.	n.d.	2 / 275 (0.7)
尿検査	pH上昇	n.d.	1 / 32 (3.1)	2 / 82 (2.4)	3 / 114 (2.6)
	蛋白	n.d.	0 / 44	1 / 86 (1.2)	1 / 130 (0.8)
	沈渣	n.d.	1 / 28 (3.6)	2 / 66 (3.0)	3 / 94 (3.2)

n.d. : 検査項目設定せず

(1) 重大な副作用

1) 高カルシウム血症

承認時までの国内臨床試験において、最も発現頻度が高い(23件, 5.1%)副作用であり、高度になると意識混濁、昏睡状態に至ることがあることから、注意喚起する目的で、重大な副作用に設定しました。

これら23件の高カルシウム血症では、いずれも中止、減量等により、正常範囲に回復しています。

高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬して下さい。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲*に回復したことを確認した後に、減量して行ってください。

また、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状としてそう痒感、いらいら感等が発現した症例もありましたので、注意して下さい。

なお、重症の高カルシウム血症発現例が1例ありましたので、以下の表4に示します。

表4 高カルシウム血症が認められた症例

発現時 投与量	性・ 年齢	使用理由	副作用	発 現 日 (日後)	程度	処置	転帰・経過	併用薬	合併症
1.5 μg/日	女・ 40歳代	特発性副 甲状腺機 能低下症	高カルシウム血症 (血清Ca値 投与開始時: 9.0mg/dL 投与開始45日後 : 18.4mg/dL (休薬3日後: 9.6mg/dL)	45	高度	発現日から 4日間休薬 発現日から 12日間入院 生理食塩水 投与	消失 (発現2日後) 症状: 嘔気、全身倦怠 感、脱水、皮膚 及び口腔粘膜 の乾燥、口渇	レボチロ キシナ トリウム	慢性 甲状腺炎

* 正常範囲: 8.5 ~ 10.3mg/dl (日本臨床増刊号 750: 239, 1999)

2)腎結石,尿管結石

承認時までの国内臨床試験において,腎結石,尿管結石が各1例認められました(表5)。この2例は高度なものではなく,いずれの症例においても薬剤投与,理学療法もしくは投与中止等により副作用は消失しました。

腎結石,尿管結石が見られた場合には,必要に応じて減量,休薬,投与中止等の適切な処置を行う必要があります。

表5 腎結石,尿管結石が認められた症例

発現時 投与量	性・ 年齢	使用理由	副作用	発 現 日 (日後)	程度	処置	転帰・経過	併用薬	合併症
1.0 µg/日	男・ 50歳代	骨軟化症	腎結石	548	軽度	投与継続 (減量なし) 尿石症治療剤 臭化ブチルスコポラミン	消失 (発現日当日)	乳酸カルシウム	無
0.45 µg/日	女・ 10歳代	家族性低リン血 症性ビタミンD 抵抗性クル病	尿管結石	307	中等度	投与中止 (体外衝撃波結石 破砕術施行)	消失 (発現24日後)	無	無

(2)その他の副作用

「精神神経系」「消化器」「循環器」「血液」「代謝異常」「皮膚」「肝臓」「腎臓」「骨」及び「その他」の項は,承認時までの国内臨床試験における副作用発現状況及び臨床検査値異常発現状況に応じて記載しました。(9頁 表2,10頁 表3)

5. 高齢者への投与

低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔承認時までの臨床試験において、高齢者に高カルシウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。〕

解説

承認時までの国内臨床試験において、65歳以上の高齢者は総症例526例中51例(9.7%)でした。

高齢者(65歳以上)と非高齢者(16~64歳)における副作用発現率はそれぞれ維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症で17.9%(7例/39例)、10.9%(35例/322例)、クル病・骨軟化症で0%(0例/8例)、5.4%(2例/37例)、副甲状腺機能低下症で25.0%(1例/4例)、10.6%(10例/94例)でした。全症例における安全性については、検討症例数が多かった維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の結果を反映し、高齢者(65歳以上)では15.7%(8例/51例)、非高齢者(16~64歳)では10.4%(47例/453例)と高齢者の方が副作用の発現率が高い値を示しました。また、高カルシウム血症の発現率が各々9.8%(5例/51例)、4.0%(18例/453例)と、高齢者の方が高い値を示しました。(16頁「小児等への投与」の項 表6「年齢別・疾患別副作用の種類」参照)

高齢者における代謝に関する試験等はありませんが、一般的に高齢者では、生理機能の低下により、代謝能の低下等が考えられます。

以上のことから、高齢者に使用する場合には、低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要とされています。

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，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。[胎児及び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，ウサギ)で胎盤移行，胎児化骨遅延等が認められている。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[乳児に対する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。]

解説

- (1) 承認時までの国内臨床試験では，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はなく，安全性は確立していません。

動物実験においては，以下のような試験結果が得られています。

- 1) ラットの妊娠前・妊娠初期投与試験¹⁾において，交尾能，受胎能及び妊娠の維持に影響は認められず，胎児致死作用及び催奇形作用は認められませんでした。
- 2) ラットの器官形成期投与試験²⁾において，胎児体重の減少，出生児体重の増加抑制が認められましたが，胎児致死作用及び催奇形作用は認められず，出生児の生存・機能発達には影響は認められませんでした。ウサギの器官形成期投与試験³⁾においては，胎盤重量及び胎児体重の減少並びに化骨遅延(仙尾椎数)が認められましたが，胎児致死作用及び催奇形作用は認められませんでした。
- 3) ラットの周産期・授乳期投与試験⁴⁾において，出生児の体重増加抑制，膈開口遅延が認められましたが，生存，行動，情動性，学習能力及び生殖能には影響が認められませんでした。
- 4) 妊娠13日あるいは18日の妊娠ラットに³H-ファレカルシトリオールを単回経口投与した場合⁵⁾，妊娠13日のラットでは胎児中に放射能の移行が認められ，妊娠18日のラットでは，胎児の消化管や骨に放射能の分布が認められました。

- (2) 承認時までの国内臨床試験では，授乳婦に投与した経験はなく，安全性は確立していません。

授乳ラットに³H-ファレカルシトリオールを単回経口投与した場合³⁾，乳汁中への移行が認められ，乳汁中未変化体濃度は投与4時間後に最高値を示した後減少し，72時間後には定量限界未満となりました。いずれの測定時間においても，乳汁中未変化体濃度は血清中未変化体濃度の1/2以下であり，AUCは血清中未変化体濃度の15%でした。

以上より，乳汁中へ移行した成分は主として代謝物であり，未変化体の割合は少ないことが認められました。

【参考文献】

- | | |
|----------------------------------------|----------|
| 1) 山田 隆ほか:応用薬理 52(1):1-10 1996 | ID:33462 |
| 2) 山田 隆ほか:応用薬理 52(1):11-25 1996 | ID:33461 |
| 3) 山田 隆ほか:応用薬理 52(1):27-35 1996 | ID:33460 |
| 4) 山田 隆ほか:応用薬理 52(1):37-48 1996 | ID:33459 |
| 5) 小室勢津子ほか:基礎と臨床 30(11):2885-2904 1996 | ID:33453 |

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児への安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2) 小児に投与する場合には, 血清カルシウム値等の観察を十分に行い, 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。[使用経験が少ない。]

解説

(1) 承認時までの国内臨床試験において, 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児への使用経験はなく, 安全性は確立されていません。

(2) 承認時までの国内臨床試験において, 小児に対する使用経験は, 安全性評価対象例として, クル病で18例, 副甲状腺機能低下症で4例でした。

副作用について年齢で層別し, 小児とそれ以外での副作用発現率及び小児で発現した副作用と使用上の注意で注意喚起している副作用の発現率及び種類(表6)について検討したところ, 小児の副作用の発現率は小児以外と同程度でした。また, 小児に特異的な副作用の発現は認められませんでした。

しかし, 小児に対する使用経験は少なく, 安全性情報は十分ではないため, 血清カルシウム値等の観察を十分に行い, 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が必要となります。

表6 年齢別・疾患別副作用の種類*

(): %

背景因子	副作用の種類	安全性評価対象例数	副作用の発現例数	副作用の発現例数	中止例の割合	高Ca血症	蕁麻疹	尿管結石	腎結石
維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	16歳～64歳	322	35 (10.9)	41	14 (4.3)	17 (5.3)			
	65歳～	39	7 (17.9)	9	3 (7.7)	5 (12.8)			
クル病・骨軟化症	～15歳	18	2 (11.1)	2	1 (5.6)		1 (5.6)	1 (5.6)	
	16歳～64歳	37	2 (5.4)	2	1 (2.7)				1 (2.7)
	65歳～	8							
副甲状腺機能低下症	～15歳	4							
	16歳～64歳	94	10 (10.6)	13	3 (3.2)	1 (1.1)			
	65歳～	4	1 (25.0)	1					

*小児で発現した副作用及び使用上の注意で注意喚起している副作用

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。]

解説

PTP包装の薬剤共通の注意です。

目薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に従い記載しました。

9. その他の注意

- (1)ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた。
- (2)ラット(F344系)に5~20ng/kgを104週間経口投与したがん原性試験において、雌の高用量(20ng/kg)で良性の副腎髄質褐色細胞腫が6/55例に見られた(対照群:2/55例)。

解説

- (1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験¹⁾において、高用量(250ng/kg/day)で黄体数の有意な減少が認められました。

この減少は、類似薬であるアルファカルシドール及びカルシトリオール²⁾の報告と同様、高カルシウム血症による一般毒性学的な影響に起因した二次的な変化と考えられます。

- (2) ラットに104週間経口投与した試験において、高用量(20ng/kg/day)の雌において良性の副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度の増加が認められました。一方、マウスに84週間経口投与した試験においては、本剤投与による腫瘍の発生や増加は認められませんでした。

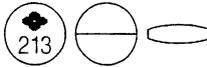
ラットにおけるこの作用は、本剤の薬理作用に基づく血中カルシウムの上昇による二次的なものと考えられます。

【参考文献】

1) 山田 隆ほか:応用薬理 52(1):1-10 1996

劇薬・指定医薬品 フルスタン®錠 0.15, フルスタン®錠 0.3の概要

〔詳細は添付文書をご参照ください〕

販売名	和名	フルスタン®錠 0.15, フルスタン®錠 0.3		
	洋名	FULSTAN®tab. 0.15, FULSTAN®tab. 0.3		
承認番号	錠 0.15 : 21300AMZ00392000 錠 0.3 : 21300AMZ00391000			
薬価基準収載年月 販売開始年月 効能・効果追加承認年月 国際誕生年月	2001年6月 - - 2001年4月			
一般名	和名	ファレカルシトリオール(JAN)	洋名	falecalcitriol(JAN, INN)
組成・性状				
	販売名	フルスタン錠0.15	フルスタン錠0.3	
	成分・含量 (1錠中)	ファレカルシトリオール0.15µg	ファレカルシトリオール0.3µg	
	添加物	ジブチルヒドロキシトルエン	ジブチルヒドロキシトルエン	
	色・剤形	白色の素錠	白色の割線入り素錠	
	外形			
	大きさ	直径約7mm	直径約7mm	
	識別コード	◆ 212	◆ 213	
効能・効果 / 用法・用量	効能・効果		用法・用量	
	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 副甲状腺機能低下症(腎不全におけるものを除く)における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状(テタニー、クル病、しびれ感、知覚異常等)の改善 クル病・骨軟化症(腎不全におけるものを除く)に伴う諸症状(骨病変、骨痛、筋力低下)の改善		通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3µgを経口投与する。 ただし、年齢、症状により適宜減量する。 通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3～0.9µg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。	
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1) 本剤投与中にあらわれる副作用は高カルシウム血症及びそれに基づくと考えられる症状が多いので、過量投与を防ぐため、本剤投与中は、血清カルシウム値を定期的(投与初期及び増量時には少なくとも2週に1回)に測定すること。血清カルシウム値に関しては、疾患、施設の基準値等に応じた適正範囲を維持するよう、患者毎に投与量を調節すること。 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。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に、減量して行うこと。 低アルブミン血症(血清アルブミン値が4.0/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</p> <p>(2) 血清カルシウム値と血清リン値の積が高値の場合、異所性石灰化の憎悪をきたすと報告されているので、血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し、血清カルシウムと血清リン値の積が異常高値を認めた場合には、投与量を調節することが望ましい。</p> <p>(3) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合、血清PTH値、血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は減量するなど、投与量を調節すること。</p> <p>(4) 副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合、尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えないように投与量を調節すること。</p>			
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) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人,授乳婦(「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照)
- (3) 小児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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の併用の有無を確認し,本剤と併用する場合には注意すること(「相互作用」の項参照)。

3. 相互作用

- (1) 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
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。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
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。	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[腎からのマグネシウムの排泄が低下している。]
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	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。	高カルシウム血症が発症した場合,ジギタリス製剤の作用が増強される。

4. 副作用

承認時までの臨床試験における安全性評価対象例452例中,54例(11.9%)に副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症23件(5.1%),そう痒感11件(2.4%)であった。また,臨床検査値異常変動の主なものは,尿沈渣異常3.2%(3/94例),尿pH上昇2.6%(3/114例),ALT(GPT)上昇1.9%(8/423例), - GTP上昇1.9%(5/270例),LDH上昇1.2%(4/334例),好酸球の増加1.1%(4/370例)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 高カルシウム血症:本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため,高カルシウム血症(5.1%)があらわれることがある。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。投与を再開する場合は,血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に,減量して行うこと。
また,高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状(そう痒感,いらいら感等)の発現にも注意すること。
- 2) 腎結石,尿管結石:腎結石(0.2%),尿管結石(0.2%)があらわれることがある。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には,症状に応じて,適切な処置を行うこと。

	1.0%以上	1.0%未満
精神神経系		頭痛,眠気,いらいら感,パーキンソニズム
消化器		下痢,下血,嘔気,嘔吐,胃部不快感,食欲不振,口渇感
循環器		胸部違和感,徐脈
血液	好酸球の増加	白血球数増多,単球の増加,桿状核球の増加,好中球の増加,好中球の減少,リンパ球の減少
代謝異常		高リン血症,尿酸上昇,総コレステロール上昇,トリグリセライド上昇,総タンパク低下,アルブミン低下
皮膚	そう痒感	蕁麻疹,皮疹
肝臓	ALT(GPT)上昇, - GTP上昇, LDH上昇	肝機能障害,AST(GOT)上昇
腎臓	尿pH上昇,尿沈渣異常	BUN上昇,尿タンパク異常,尿潜血
骨		関節周囲又は皮下の石灰化,骨痛,関節痛
その他		肩こり,女性型乳房,顔面紅潮

<p>5. 高齢者への投与 低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[承認時までの臨床試験において、高齢者に高カルシウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。]</p> <p>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、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。[胎児及び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、ウサギ)で胎盤移行、胎児化骨遅滞等が認められている。] (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[乳児に対する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児への安全性は確立していない。[使用経験がない。] (2) 小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分に行い、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。[使用経験が少ない。]</p> <p>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。]</p> <p>9. その他の注意 (1) ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた。 (2) ラット(F344系)に5~20ng/kgを104週間経口投与したがん原性試験において、雌の高用量(20ng/kg)で良性の副腎髄質褐色細胞腫が6/55例に見られた(対照群:2/55例)。</p>		
貯法	遮光，気密容器，室温保存	
包装	PTP包装	0.15μg：100錠，500錠 0.3μg：100錠，500錠



キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野19番48号

問い合わせ先：製品情報部 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

TEL 03-3279-2304