

キット製品

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤

劇薬  
処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

マキサカルシトール 静注透析用シリンジ 2.5 $\mu$ g「イセイ」

マキサカルシトール 静注透析用シリンジ 5 $\mu$ g「イセイ」

マキサカルシトール 静注透析用シリンジ 10 $\mu$ g「イセイ」

Maxacalcitol Syringe 2.5 $\mu$ g, 5 $\mu$ g & 10 $\mu$ g "ISEI" for Dialysis

〈マキサカルシトール製剤〉

貯法：凍結を避け、10℃以下に遮光保存すること

使用期限：容器、外箱に表示の使用期限内に使用すること

注意：「取扱い上の注意」の項参照

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

	2.5 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g
承認番号	22900.AMX.00245000	22900.AMX.00246000	22900.AMX.00247000
薬価収載	2017年12月	2017年12月	2017年12月
販売開始	2018年1月	2018年1月	2018年1月

【組成・性状】

1シリンジ1mL中

販売名	マキサカルシトール 静注透析用シリンジ 2.5 $\mu$ g「イセイ」	マキサカルシトール 静注透析用シリンジ 5 $\mu$ g「イセイ」	マキサカルシトール 静注透析用シリンジ 10 $\mu$ g「イセイ」
成分・分量	マキサカルシトール 2.5 $\mu$ g	マキサカルシトール 5 $\mu$ g	マキサカルシトール 10 $\mu$ g
添加物	ポリソルベート80 2.0mg、無水エタノール 2 $\mu$ L、 クエン酸ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、 塩化ナトリウム、pH調節剤		
剤形	水性注射剤（シリンジ製剤）		
性状	無色澄明の液		
pH	7.0~7.4		
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

【効能又は効果】

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【用法及び用量】

通常、成人には、透析終了直前にマキサカルシトールとして、1回2.5~10 $\mu$ gを週3回、透析回路静脈側に注入（静注）する。なお、血清副甲状腺ホルモン（PTH）の改善効果が得られない場合は、高カルシウム血症の発現等に注意しながら、1回20 $\mu$ gを上限に慎重に漸増する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 初回は血清 intact 副甲状腺ホルモン（intact-PTH）が $500\text{pg/mL}$ 未満 [あるいは血清高感度副甲状腺ホルモン（HS-PTH）が $40,000\text{pg/mL}$ 未満] では、本剤を1回5 $\mu$ g、血清 intact-PTH が $500\text{pg/mL}$ 以上（あるいはHS-PTH が $40,000\text{pg/mL}$ 以上）では、1回10 $\mu$ gから開始する。
- 投与量については、血清PTHレベル、血清カルシウム及び無機リン値に注意しながら、減量・休薬を考慮すること。
- 血清 intact-PTH が $150\text{pg/mL}$ 以下に低下した場合は本剤の投与を中止する。

【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）

- 高カルシウム血症の患者 [本剤の投与によりさらに血清カルシウムを上昇させるおそれがある。]
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤は従来の経口活性型ビタミンD剤により効果が十分に得られない症例に対して経口活性型ビタミンD剤から切り換えて投与すること。また、本剤により改善、維持

された場合には、経口活性型ビタミンD剤への切り換えも考慮すること。

(2)本剤は血清カルシウム上昇作用を有するので、本剤投与中、血清カルシウム値を定期的（少なくとも2週に1回）に測定し、血清カルシウム値が $11.5\text{mg/dL}$ （ $5.75\text{mEq/L}$ ）を超えないよう投与量を調節すること。

また、目安として血清カルシウム値が $11.0\text{mg/dL}$ を超えたときには、さらに測定頻度を高くし（週に1回以上）、減量あるいは中止すること。

低アルブミン血症（血清アルブミン量が $4.0\text{g/dL}$ 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（ $\text{mg/dL}$ ）

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

(3)慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症においては、しばしば高度の高リン血症を呈し、これが増悪因子のひとつとなることがあるので、定期的に血清無機リン値を測定し、そのコントロールを行うこと。

(4)本剤の長期投与により血清カルシウム値の上昇頻度が高くなることが認められている。これは、本剤の効果により血清PTHの低下に伴って骨代謝が正常化しやすくなることによると考えられる。

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
アルファカルシドール カルシトリオール	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	両剤ともに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。
PTH製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	不整脈があらわれるおそれがある。	本剤により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することが考えられる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用（頻度不明）

**高カルシウム血症**（本剤には血清カルシウム上昇作用が認められる）：血清カルシウム値を定期的に測定し、 $11.5\text{mg/dL}$ （ $5.75\text{mEq/L}$ ）を超えた場合には投与を中止（休薬）すること。また、高カルシウム血症によることが考えられる臨床症状（瘙癢感、いらいら感など）の出現

現に注意すること。投与の再開については、血清カルシウム値が11.0mg/dL (5.5mEq/L) 未満に回復したことを確認した後に投与量を減じて行うことが望ましい。

## (2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合は、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	痒痒症、発疹、脱毛症
精神神経系	いらいら感、不眠症、頭痛、不穏、興奮、焦躁感
消化器	胃・腹部不快感、食欲不振
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
代謝異常	CK(CPK)上昇、血中リン増加、血中ミオグロビン上昇、LDH上昇、Al-P上昇、総蛋白減少、血中尿酸増加、血中アルミニウム上昇
呼吸器	胸部X線異常
心・血管系	高血圧
血液	白血球分画異常(リンパ球、好酸球等)、白血球減少
その他	四肢不快感、倦怠感

## 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。
- マキサカルシトールを65歳以上の高齢者に投与したとき、副作用発現による投与中止は、96例中12例(12.5%)であり、64歳以下の成人の場合は881例中83例(9.4%)であった。

## 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、産婦あるいは授乳婦等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。〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する安全性は確立していない。マキサカルシトールの周産期及び授乳期の静脈内投与試験(ラット)で、1.1μg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制がみられた。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。〕

## 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

- ピロー包装開封後は速やかに使用し、残液は決して使用しないこと。
- 調製時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

## 9. その他の注意

- マキサカルシトールのがん原性について、ラット(F344/DuCrj)に週1回24ヵ月間静脈内投与した結果、副腎においてF344ラットに好発する良性的褐色細胞腫の発現頻度が増加した。ラットでは血清カルシウム値の上昇に伴って発生が増加すると考えられている。マウスでは週1回18ヵ月間投与で発がん性は認められなかった。
- マキサカルシトールで実施された承認時までの臨床試験において投与された維持透析患者977例中、34例(3.5%)、38件に心電図異常が認められた。その主なものは左室肥大15件、I度AV Block、T波異常の各6件、心室性期外収縮、心房細動の各3件であった。透析患者では心疾患の合併がみられることが多く、また、透析時には体外循環及び除水などによる心機能への影響が大きいことなどから、心電図異常を発現しやすい。

このため、本剤の投与に際しては心電図検査等の観察を十分に行うこと。

## 【薬効薬理】

### ◇PTH分泌に対する作用

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした試験においてマキサカルシトールは、上昇している血中whole PTHを投与前値に比べ有意に低下させた<sup>1)</sup>。また、5/6腎摘ラットを用いた*in vivo*試験においてマキサカルシトールは、上昇している血中PTH濃度を低下させた<sup>2)</sup>。

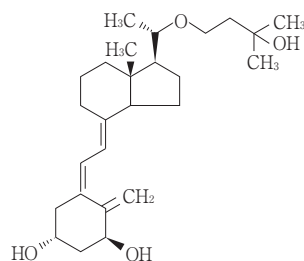
### ◇骨に対する作用

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした試験においてマキサカルシトールは、骨代謝異常を骨に直接作用することにより改善した<sup>3)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：マキサカルシトール (Maxacalcitol)

構造式：



分子式：C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>

分子量：418.61

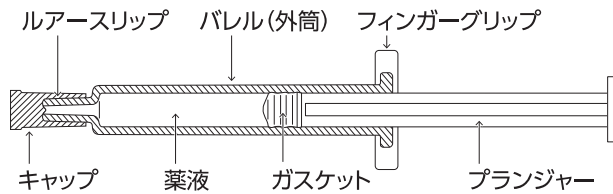
化学名：(+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

## ※【取扱い上の注意】

- シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- 本剤は光の影響を受けやすいので、シリンジは使用の直前にピロー包装から取り出し、直ちに使用すること。
- ピロー包装及びシリンジに破損等の異常が認められた場合は使用しないこと。
- 薬液の漏出又は混濁などが認められた場合は使用しないこと。
- シリンジ先端のキャップを外す際、パレル部分をしっかりと持ち、キャップを外すこと。その際ルーア先端部に触れないこと。
- キャップを外す操作やエア抜き操作などの際、プランジャーを回転させないこと(反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットからプランジャーが外れるおそれがある)。
- 投与前後もプランジャーを引かないこと。
- 使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

### シリンジの形態（各部の名称）



#### ◇安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（25℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、マキサカルシトール静注透析用シリンジ2.5 $\mu$ g「イセイ」、マキサカルシトール静注透析用シリンジ5 $\mu$ g「イセイ」及びマキサカルシトール静注透析用シリンジ10 $\mu$ g「イセイ」は規定条件（凍結を避け、10℃以下に遮光保存）の市場流通下において3年間安定であることが推測された<sup>4)</sup>。

#### 【包 装】

マキサカルシトール静注透析用シリンジ2.5 $\mu$ g「イセイ」

1 mL 10シリンジ

マキサカルシトール静注透析用シリンジ5 $\mu$ g「イセイ」

1 mL 10シリンジ

マキサカルシトール静注透析用シリンジ10 $\mu$ g「イセイ」

1 mL 10シリンジ

シリンジ：環状ポリオレフィン製注射筒

#### 【主要文献】

- 1) 安藤亮一 ほか, 日本透析医学会雑誌, **36**, 317(2003)
- 2) Kubrusly, M. et al., *Kidney Int.*, **44**, 551(1993)
- 3) 大竹喜雄 ほか, 日本透析医学会雑誌, **37**, 1503(2004)
- 4) コーアイセイ株式会社（安定性試験）社内資料

#### ※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

コーアイセイ株式会社 くすり相談窓口

〒990-2495 山形市若葉町13番45号

TEL 023(666)5797

FAX 023(624)4717

扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門

〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目3番30号

TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706

(9:00~17:30/土日祝日を除く)

販 売 元



**扶桑薬品工業株式会社**

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号

製造販売元



**コーアイセイ株式会社**

山形市若葉町13番45号