

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤

オキサロール[®]注2.5 μ g
オキサロール[®]注5 μ g
オキサロール[®]注10 μ g
OXAROL[®]
マキサカルシトール製剤

* 規制区分：劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

貯 法：凍結を避け、10℃以下に遮光保存すること。

* 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

	注2.5 μ g	注5 μ g
承認番号	21200AMZ00458	21200AMZ00459
薬価収載	2000年8月	2000年8月
販売開始	2000年9月	2000年9月
再審査結果	2008年12月	2008年12月

	注10 μ g
承認番号	21200AMZ00460
薬価収載	2000年8月
販売開始	2000年9月
再審査結果	2008年12月



Roche ロシュグループ

**【組成・性状】

1 アンプル（1 mL）中

販売名	オキサロール注	2.5 μ g	5 μ g	10 μ g	
成分・含有量	有効成分	マキサカルシトール	2.5 μ g	5 μ g	10 μ g
	添加物	ポリソルベート20	0.1mg		
		無水エタノール	2 μ L		
		リン酸水素ナトリウム水和物	含有		
		リン酸二水素ナトリウム水和物	含有		
	塩化ナトリウム	含有			
剤形	注射剤（褐色透明アンプル）				
色・形状	無色澄明の液				
pH	7.80~8.20				
浸透圧比 ^{注2)}	約1				

注2) 生理食塩液に対する比

【効能・効果】

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【用法・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 μ 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 μ gを上限に慎重に漸増する。

〈用法・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500pg/mL未満 [あるいは血清高感度副甲状腺ホルモン（HS-PTH）が40,000pg/mL未満] では、本剤を1回5 μ g、血清 intact-PTHが500pg/mL以上（あるいはHS-PTHが40,000pg/mL以上）では、1回10 μ 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150pg/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。
- 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11.5mg/dL（5.75mEq/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11.0mg/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4.0g/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

- 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。
- 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

承認時までの臨床試験及び市販後調査における安全性評価対象例4,196例中、1,115例（26.6%）、1,316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933件（22.2%）、癢痒症85件（2.0%）、CK（CPK）上昇64件（1.5%）、血中リン増加42件（1.0%）、いらいら感25件（0.6%）等であった。（再審査終了時）

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

(1) 重大な副作用

高カルシウム血症 (22.2%) (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、11.5mg/dL (5.75mEq/L) を超えた場合には投与を中止 (休業) 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 (痒痒感、いらいら感など) の出現に注意すること。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・休業など適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満
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

- (1) 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。
- (2) 本剤を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にのみ投与すること。〔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。周産期及び授乳期の静脈内投与試験 (ラット) で、1.1 μ g/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

調製時

- (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) 本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- (3) アンプルカット後速やかに使用し、残液は廃棄すること。

9. その他の注意

- (1) がん原性について、ラット (F344/DuCrj) に週1回24カ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カ月間投与で発がん性は認められなかった。
- (2) 本薬の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。

【薬物動態】

(1) 血清中濃度

1) 健康成人¹⁾

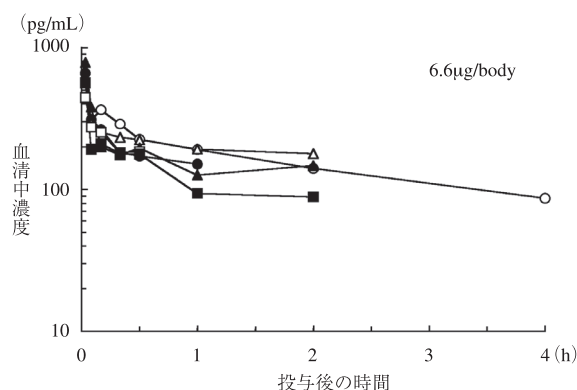
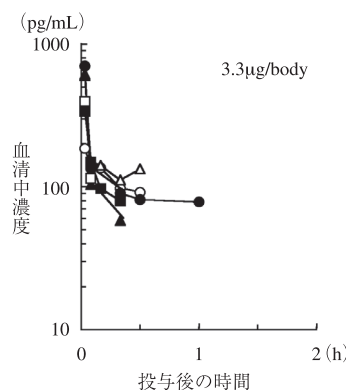
① 単回静脈内投与時

健康成人男子各6例における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータを示す。

パラメータ	3.3 μ g	6.6 μ g
AUC _{0-∞} (pg \cdot h/mL)	354 \pm 135	795 \pm 192
半減期 (min)	108.1 \pm 45.9	138.7 \pm 39.9
全身血清クリアランス (mL/h/kg)	237 \pm 70	174 \pm 50
分布容積 (mL/kg)	259 \pm 48	362 \pm 32

平均 \pm 標準誤差

単回静脈内投与時の血清中マキサカルシトール濃度の推移 (健康成人)



② 反復静脈内投与時

健康成人男子5例に3.3 μ gを1日1回、隔日4回反復投与したところ、初回と4回目投与時で血清中濃度は同様に推移した。

2) 二次性副甲状腺機能亢進症患者²⁾

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う患者14例に、26週間にわたり透析ごとに1回投与量10~17.5 μ gの範囲で反復投与したところ、初回に比べ最終投与時でAUCの低下傾向、半減期の短縮傾向がみられた。また、健康成人に比べ消失は遅延しなかった。

(2) 尿中排泄¹⁾

健康成人男子6例に6.6 μ gを単回静脈内投与した時、尿中濃

度は定量限界未満であった。

(参考)

(1)薬物相互作用 (*in vitro*)^{3,4)}

ヒト血漿タンパクへの結合率は98.8%以上と高いが、臨床血中濃度でのタンパク結合相互作用試験 (*in vitro*) において、マキサカルシトールと種々のタンパク、結合部位に結合する薬物との間で、互いにヒト血漿タンパク結合率に影響を与えなかった。

ヒト肝ミクロゾームを用いた薬物代謝阻害試験 (*in vitro*) において、マキサカルシトールは1 μmol/LにおいてもP450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) による薬物代謝反応に対して阻害作用を示さなかった。

(2)動物における試験⁵⁾

妊娠ラットへ [³H] マキサカルシトールを投与したときの胎児組織中の放射能濃度は母動物の血漿中濃度に比較して低く、胎児組織からの消失は母動物各組織と同様に速やかであった。また、分娩後哺乳中のラットへ [³H] マキサカルシトールを投与したとき、乳汁中に放射能が認められた⁶⁾。

【臨床成績】

(1)二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全維持透析患者を対象とした後相第Ⅱ相二重盲検比較試験 (プラセボ、マキサカルシトール5、10及び15μg/回を週3回透析回路静脈側より投与)⁷⁾において、intact-PTHの低下及びPTH改善度を中心とする臨床効果、有用度で有意な用量相関性が認められた。また、10μg/回のintact-PTH抑制効果は5μg/回よりも優れ15μg/回と同等であったが、その血清カルシウム上昇作用は15μg/回より小さく5μg/回と類似していた。

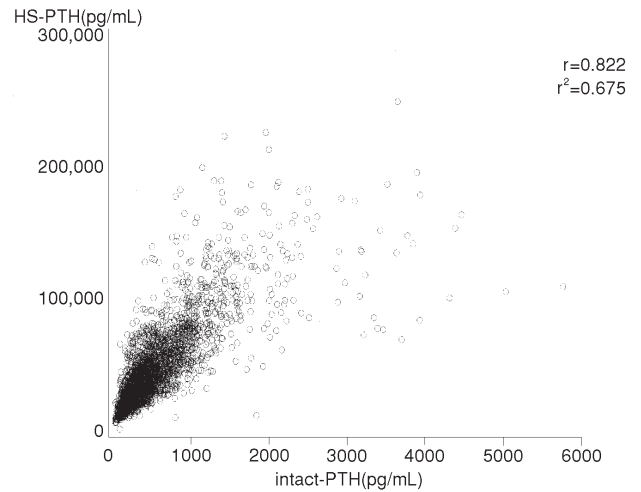
(注) 本剤の初回投与量は、マキサカルシトールとして、1回5あるいは10μgである。

(2)慢性腎不全維持透析患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験 (プラセボ、マキサカルシトール5及び10μg/回を週3回透析回路静脈側より投与)⁸⁾において、PTH改善度、全般改善度、有用度でマキサカルシトール投与群はプラセボ投与群に比し有意に優れ、明らかな二次性副甲状腺機能亢進症改善効果が認められた。

(3)長期投与試験において、血清カルシウム上昇に留意しながらマキサカルシトールを投与することで、PTH抑制の維持効果が持続することが示された⁹⁾。

(4)臨床薬理試験での骨生検による骨組織形態計測^{10,11)}において、骨代謝改善効果 (異常な線維組織の減少及び高代謝回転骨の低下、是正) が示された。また、マキサカルシトール投与により、骨代謝回転を反映する骨代謝マーカーの改善が認められた^{4,7)}。

(5)血清HS-PTHと血清intact-PTHが高い相関を示すことが報告されており¹²⁾、また、本剤の臨床試験成績からもこれらの指標の関連が強いことが確認された。



intact-PTHとHS-PTHの関連

【薬効薬理】

(1)PTH分泌に対する作用

マキサカルシトールは、正常ウシ副甲状腺細胞及び慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症患者由来副甲状腺細胞に対してPTH分泌の抑制を示したが (*in vitro*)、その効果はカルシトリオールと同程度であった¹³⁾。

腎不全モデル動物 (5/6腎摘ラット¹⁴⁾、腎動脈結紮イヌ¹⁵⁾) において、マキサカルシトールは血清カルシウム値を上昇させない用量でPTH分泌抑制作用を示した。

(2)骨に対する作用

柴田腎炎ラットにおいて惹起される二次性副甲状腺機能亢進症を伴う骨病変に対する効果を検討したところ、マキサカルシトールは高代謝回転骨を低下させた¹⁶⁾。また、イヌ腎不全モデルに認められた骨病変に対して、増加した線維性類骨形成を抑制した¹⁷⁾。

(3)作用機序に関する検討

正常ラット¹⁸⁾及び腎不全ラット¹⁹⁾において、マキサカルシトールは副甲状腺pre-proPTH mRNAの発現を抑制した。また、マキサカルシトールは骨芽細胞様細胞に作用してオステオカルシン遺伝子の発現を促進した²⁰⁾ (*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

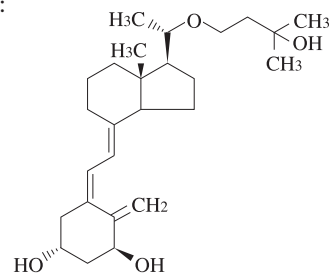
一般名：マキサカルシトール (Maxacalcitol) (JAN)

慣用名：22-oxacalcitriol

1α, 25-dihydroxy-22-oxavitamin D₃

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

構造式：



分子式：C₂₆H₄₂O₄

**分子量：418.61

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、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

*【包装】

オキサロール注2.5 μ g：1 mL×10アンプル

オキサロール注5 μ g：1 mL×10アンプル

オキサロール注10 μ g：1 mL×10アンプル

【主要文献】

- 1) 角尾道夫, 他: 臨牀透析, 15(8):1193(1999)
- 2) 宮高和彦, 他: 透析会誌, 32(7):1079(1999)
- 3) 社内資料: 薬物動態試験 (ヒト血漿タンパク結合率、*in vitro*)
- 4) 社内資料: 薬物動態試験 (代謝酵素阻害、*in vitro*)
- 5) 社内資料: 薬物動態試験 (胎盤、胎児移行性)
- 6) 社内資料: 薬物動態試験 (乳汁移行性)
- 7) 社内資料: 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験
- 8) 社内資料: 第Ⅲ相二重盲検比較試験
- 9) 黒川 清, 他: 腎と透析, 48(6):875(2000)
- 10) Tsukamoto, Y., et al.: Am. J. Kid. Dis., 35(3):458(2000)
- 11) 栗原 怜, 他: 腎と透析, 47(4):559(1999)
- 12) 福澤良彦, 他: 透析会誌, 26:1585(1993)
- 13) Sato, K., et al.: Nephrology, 4:177(1998)
- 14) 社内資料: 薬理作用試験 (腎不全ラットにおけるPTH低下作用)
- 15) 社内資料: 薬理作用試験 (腎不全イヌにおけるPTH低下作用)
- 16) Hirata, M., et al.: Kidney Int., 56:2040(1999)
- 17) Monier-Faugere, M-C., et al.: Kidney Int., 55:821(1999)
- 18) Brown, A. J., et al.: J. Clin. Invest., 84:728(1989)
- 19) Ichikawa, F., et al.: Nephrology, 4:391(1998)
- 20) 社内資料: 薬理作用試験 (骨芽細胞に対する作用、*in vitro*)

**【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。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話: 0120-189706

Fax: 0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町 2-1-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標

B-1