

劇薬
処方箋医薬品
注意- 医師等の処方箋
により使用すること

合成カルシトニン誘導体製剤
エルシトニン[®]注40単位
Elcitonin[®] Inj. 40 U.
(エルカトニン注射液)

日本標準商品分類番号 87399	
承認番号	21800AMX10268000
薬価収載	2006年6月
販売開始	2006年6月
再審査結果	2003年11月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊娠末期の患者 [「使用上の注意」 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の(2)の項参照]

【組成・性状】

本剤は、無色澄明な注射液である。

販売名	エルシトニン注40単位
成分・含量 (1アンプル1ml中)	エルカトニン 40エルカトニン単位 ^{注)}
添加物	酢酸ナトリウム水和物13.6μg/mL、等張化剤、pH調節剤
剤形	注射剤
pH	5.0~6.5
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1

注) エルカトニンの活性は、日局標準品を基準にして生物学的測定法により測定し、エルカトニン単位で表示されている。

【効能・効果】

- 高カルシウム血症
- 骨ページェット病

【用法・用量】

1. 高カルシウム血症の場合

通常、成人には1回エルカトニンとして40エルカトニン単位を1日2回朝晩に筋肉内注射または点滴静注する。点滴静注においては希釈後速やかに使用し、1~2時間かけて注入する。なお、年齢および血中カルシウムの変動により適宜増減する。

2. 骨ページェット病の場合

通常、成人には1回エルカトニンとして40エルカトニン単位を原則として1日1回筋肉内注射する。

【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）

- (1) 発疹（紅斑、膨疹等）等の過敏症状を起こしやすい体质の患者
- (2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある。]

***2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤はポリペプチド製剤であり、ショックを起こすことがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

(2) 長期にわたり漫然と投与しないこと。[「9. その他の注意」の(1)~(3)の項参照]

(3) 本剤の投与後初期において血清カルシウム濃度あるいは臨床症状の改善がみられない場合には、速やかに他の治療方法に変更すること。[「9. その他の注意」の(4)の項参照]

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
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水和物等	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 高度の低カルシウム血症があらわれた場合には投与を中止し、注射用カルシウム剤の投与等適切な処置を行うこと。	両剤のカルシウム低下作用により、血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。

4. 副作用

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査等における総症例2,393例中、255例（10.66%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が報告された。その主なものは、悪心96件（4.01%）、顔面潮紅84件（3.51%）、嘔吐50件（2.09%）等であった。（再審査終了時）

***(1) 重大な副作用**

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明） ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、気分不良、全身発赤、蕁麻疹、呼吸困難、咽頭浮腫等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) テタニー（0.04%） 低カルシウム血症性テタニーを誘発するがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、注射用カルシウム剤の投与等適切な処置を行うこと。

3) 喘息発作（頻度不明） 喘息発作を誘発するがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「1. 慎重投与」の(2)の項参照]

4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

(2) その他の副作用

頻度分類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹		
循環器	顔面潮紅、熱感、胸部圧迫感、動悸	血圧上昇	血圧低下

頻度分類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	恶心、嘔吐、下痢、食欲不振、胸やけ、腹痛		口渴、口内炎、腹部膨満感
神経系	めまい、ふらつき、頭痛		耳鳴、視覚異常(かすみ目等)、しびれ感、口内しびれ感
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇		
電解質代謝	低ナトリウム血症、低リン血症		
注射部位	疼痛		発赤、腫脹
その他	浮腫、発熱、悪寒、全身倦怠感	瘙痒感、脱力感、咽喉部異和感(咽喉部ハッカ様爽快感等)、あくび	頻尿、発汗、赤血球減少、ヘモグロビン減少、BUN上昇、ALP上昇、乳房肥大、乳房痛、尿白濁

注) 発現した場合には、投与を中止すること。

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)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の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。[妊娠・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。また、動物実験(ラット)で、乳汁分泌量が減少し、新生児の体重増加の抑制が報告されている。]

(2)妊娠末期の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で、本剤を妊娠末期の母体に静脈内投与すると、血清カルシウムの急激な低下、テタニー様症状の発現が認められたとの報告がある。]

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(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1)筋肉内注射時:筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

1)神経走行部位を避けるよう注意すること。

2)繰り返し注射する場合には、例えは左右交互に注射するなど、注射部位を変えて行うこと。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(2)点滴静注時:点滴静注にあたっては、下記の点に配慮すること。

1)本剤を希釈する場合は、通常「日局」生理食塩液を始めとする各種電解質を含む輸液で行うこと(電解質を含まない輸液を使用した場合、本剤の容器への吸着が認められており含量が低下する。)。

2)含量低下は時間経過と共に大きくなるので、希釈後速やかに使用すること。

(3)アンプルカット時:本品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。

*9. その他の注意

(1)類薬であるカルシトニン(サケ)の経口剤及び点鼻剤を用いた海外臨床試験(投与期間:6ヶ月~5年)のメタアナリシスにおいて、がんの発生割合はカルシトニン(サケ)群では4.2%(254/6,105例)、プラセボ群では2.9%(135/4,687例)(リスク差1.0%[95%信頼区間0.3, 1.7])であったとの報告がある^{1,2)}。

(2)ラット(SD系)に1年間大量皮下投与した慢性毒性試験において、下垂体腫瘍の発生頻度の増加がみられたとの報告がある³⁾。

(3)マウスに92週間大量皮下投与した癌原性試験において、癌原性はみられなかったとの報告がある⁴⁾。

(4)原発性副甲状腺機能亢進症の場合は、他の原疾患による高カルシウム血症に比べて効果が劣ることが臨床試験により示されている。

【薬物動態】

1. 健康成人男子にエルカトニン40単位を単回筋肉内注射したとき、血漿中濃度(ELISA法)は23.3分後にピークに達し、消失半減期は36.6分であった。健康成人男子にエルカトニン10、20、40単位^{注1)}をそれぞれ単回筋肉内注射したときの薬物濃度パラメータは、以下のとおりであった⁵⁾。

投与量 ^{注2)}	Tmax (min)	Cmax (pg/mL)	T _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (pg · min/mL)
10単位	23.3±5.2	7.6±2.2	41.7±8.7	632±199
20単位	21.7±4.1	24.8±7.8	35.4±9.8	1841±422
40単位	23.3±5.2	57.8±11.7	36.6±4.1	4640±991

Mean±SD (n=6)

2.エルカトニン40単位を90分間かけて点滴静注したとき、点滴中は筋肉内注射時よりやや高い血清中濃度を維持し、点滴終了後の血中からのエルカトニンの消失は速やかであった⁶⁾。

注1) 本剤の承認用法・用量は「1.高カルシウム血症の場合:通常、成人には1回エルカトニンとして40エルカトニン単位を1日2回朝晩に筋肉内注射または点滴静注する。点滴静注においては希釈後速やかに使用し、1~2時間かけて注入する。なお、年齢および血中カルシウムの変動により適宜増減する。2.骨ページェット病の場合:通常、成人には1回エルカトニンとして40エルカトニン単位を原則として1日1回筋肉内注射する。」である。

注2) 本剤の活性は、日局標準品を基準にして生物学的測定法により測定し、約6,000エルカトニン単位/mgである。

<参考>

1.体内分布⁷⁾

³H-エルカトニンをラットに筋肉内投与した場合、腎、肺、骨、胃に多く分布する。

2.代謝⁸⁾

エルカトニンをラット臓器抽出物と反応させた場合、主に腎臓のミクロゾーム画分で代謝される。

3.排泄⁷⁾

³H-エルカトニンをラットに筋肉内投与した場合、120時間までに尿、糞及び呼気中に44.0%の放射能が排泄される。また、ゲルろ過による尿中排泄物の分析では、尿中にエルカトニン未変化体は認められない。

【臨床成績】

種々の病因に伴う高カルシウム血症及び骨ページェット病に対する一般臨床試験の概要は次のとおりであった。

1.種々の病因に伴う高カルシウム血症に対する筋肉内注射による有効率は77.6%(59/76)であった^{9~20)}。また、点滴静注による改善率は64.5%(89/138)であり、原疾患別の改善率は、副甲状腺機能亢進症では44.4%(12/27)、血液系悪性腫瘍では87.2%(41/47)、その他の癌では54.2%(32/59)であった^{21~23)}。

2.骨ページェット病に対する有効率は81.8%(9/11)であった^{24~27)}。

【薬効薬理】

1. 血清カルシウムに対する作用^{28~35)}

エルカトニンは、正常動物（ラット、イヌ、ウサギ）及び実験的高カルシウム血症動物（マウス、ラット、ウサギ）の血清カルシウムを低下させる。この作用は哺乳類由来のカルシトニンに比し強力かつ持続的である。

2. 骨吸収抑制作用^{30, 32, 36~40)}

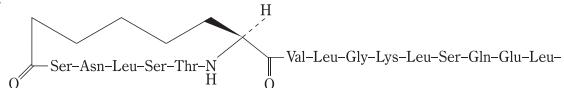
エルカトニンは、正常ラット及び担癌家兎において、骨吸収を抑制することにより、骨から血液へのカルシウム遊離を減少させ、血清カルシウム濃度を低下させる。エルカトニンは、ラット及びマウスの骨培養系において、各種骨吸収促進因子による骨からのカルシウム遊離及び骨吸収窩形成を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エルカトニン（JAN）

Elcatonin(r-IMN)

構造式：



His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-Val-Gly-Ala-Gly-Thr-Pro-NH₂

分子式：C₁₄₈H₂₄₄N₄₂O₄₇

分子量：3363.77

性状：本品は白色の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

本品の水溶液（1→500）のpHは4.5~7.0である。

【包装】

エルシトニン注40単位：10アンプル

*【主要文献】

- 1) European Medicines Agency. "Assessment report for calcitonin containing medicinal products".
- 2) U.S. Food and Drug Administration. "Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee".
- 3) 社内資料：エルカトニンのラットにおける皮下投与による12ヶ月慢性毒性試験
- 4) 社内資料：92 week subcutaneous carcinogenicity study in mice
- 5) 社内資料：薬物動態<血中濃度（筋肉内注射時）>
- 6) 社内資料：薬物動態<血中濃度（点滴静注時）>
- 7) 社内資料：薬物動態<体内分布、排泄>
- 8) 増本 敏彦他：現代の診療, 20(12), 2223(1978)
- 9) 海上 寛他：骨代謝, 12, 274(1979)
- 10) 工藤 信一他：ホルモンと臨床, 27(2), 179(1979)
- 11) 三方 律治他：癌と臨床, 26(5), 504(1980)
- 12) 酒井 天栄他：ホルモンと臨床, 27(1), 71(1979)
- 13) 深見 敦夫他：新薬と臨床, 28(1), 110(1979)
- 14) 有吉 寛他：新薬と臨床, 28(4), 681(1979)
- 15) 成瀬 隆吉他：新薬と臨床, 27(12), 2213(1978)
- 16) 富田 明夫他：内科, 42(5), 864(1978)
- 17) 福永 仁夫他：医学のあゆみ, 104(7), 468(1978)
- 18) 鳥塚 華爾他：クリニカ, 5(9), 641(1978)
- 19) 福永 仁夫他：臨床と研究, 56(11), 3629(1979)
- 20) 池田 格一他：臨床と研究, 56(4), 1259(1979)
- 21) 富田 明夫他：基礎と臨床, 28(1), 31(1994)
- 22) 富田 明夫他：基礎と臨床, 28(1), 41(1994)
- 23) 桐山 健他：基礎と臨床, 28(1), 59(1994)

- 24) 土光 茂治他：医学のあゆみ, 106(1), 33(1978)
- 25) 土光 茂治他：日本整形外科学会雑誌, 53(8), 937(1979)
- 26) 高橋 貞雄他：臨床整形外科, 15(11), 1050(1980)
- 27) 武藤 芳照他：整形外科, 32(10), 1181(1981)
- 28) 小谷 勝他：現代の診療, 20(12), 2217(1978)
- 29) 増本 敏彦他：現代の診療, 20(10), 1695(1978)
- 30) 増本 敏彦他：現代の診療, 20(10), 1701(1978)
- 31) 増本 敏彦他：骨代謝, 12, 373(1979)
- 32) 常田 昌弘他：岐阜大学医学部紀要, 26(5), 557(1978)
- 33) 社内資料：薬効薬理<血清カルシウムに対する作用>
- 34) 磯谷 幸宏他：日本薬理学雑誌, 105, 199(1995)
- 35) 岩田 剛典他：ホルモンと臨床, 43(2), 195(1995)
- 36) 桜田 豊三他：現代の診療, 20(12), 2213(1978)
- 37) 平田 博則他：歯科基礎医学会雑誌, 21(1), 177(1979)
- 38) 山本 逸雄他：骨代謝, 12, 385(1979)
- 39) 社内資料：薬効薬理<骨吸収抑制作用>
- 40) Kaji H. et al. : Horm. Metab. Res., 25(8), 421(1993)

【文献請求先】

「主要文献」の項に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口

※※ 〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
TEL 0120-114-936 (9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

製造販売元
旭化成フーマ株式会社
**東京都千代田区有楽町一丁目1番2号