

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

活性型ビタミンD₃製剤

カルシトリオールカプセル

ロカルトロール[®]カプセル0.25

ロカルトロール[®]カプセル0.5

ROCALTROL[®] Capsules

剤形	軟カプセル
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	ロカルトロールカプセル 0.25：1カプセル中カルシトリオール 0.25 μg ロカルトロールカプセル 0.5：1カプセル中カルシトリオール 0.5 μg
一般名	和名：カルシトリオール（JAN） 洋名：Calcitriol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1985年11月5日 薬価基準収載年月日：1985年12月17日 販売開始年月日：1986年5月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本IFは2024年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績.....	9
6. RMP の概要	2		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 一般名	3	2. 薬理作用	11
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	3	1. 血中濃度の推移.....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	13
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	13
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	14
1. 物理化学的性質	4	5. 分布	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 代謝.....	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	7. 排泄	15
		8. トランスポーターに関する情報.....	15
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	16
1. 剤形	6	10. 特定の背景を有する患者	16
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	16
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	1. 警告内容とその理由.....	17
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 禁忌内容とその理由.....	17
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
9. 溶出性.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由	17
10. 容器・包装	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
11. 別途提供される資材類	8		
12. その他	8		

7. 相互作用	19	2. その他の参考文献	28
8. 副作用	20		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22	XII. 参考資料	
10. 過量投与	22	1. 主な外国での発売状況	29
11. 適用上の注意	23	2. 海外における臨床支援情報	29
12. その他の注意	23		
IX. 非臨床試験に関する項目		XIII. 備考	
1. 薬理試験	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	31
2. 毒性試験	24	2. その他の関連資料	31
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	26		
2. 有効期間	26		
3. 包装状態での貯法	26		
4. 取扱い上の注意	26		
5. 患者向け資材	26		
6. 同一成分・同効薬	26		
7. 国際誕生年月日	26		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	26		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	26		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	26		
11. 再審査期間	27		
12. 投薬期間制限に関する情報	27		
13. 各種コード	27		
14. 保険給付上の注意	27		
XI. 文献			
1. 引用文献	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビタミン D₃は、肝・腎での代謝をうけ 1 α ,25(OH)₂D₃となり効果を発現することが 1970 年代に入り明らかにされた。1975 年、Hoffmann-La Roche 社(アメリカ)の Uskokovic は、1 α ,25(OH)₂D₃の合成に成功し、医薬品として本剤を開発するに至った。その後 1978 年アメリカ、スイスで承認された。

本邦においては 1985 年 11 月に慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症におけるビタミン D 代謝異常疾患の諸症状の改善薬として承認され、1989 年 9 月に骨粗鬆症が効能追加された。1993 年 9 月には薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。2002 年 10 月、日本ロシュ株式会社と中外製薬株式会社との統合により、中外製薬株式会社の製造・発売となった。

2. 製品の治療学的特性

1. 肝・腎での代謝を必要としない活性型ビタミン D₃製剤である。

(「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」参照)

2. 骨粗鬆症患者における二重盲検比較試験において、ロカルトロール 0.25 μ g 1 日 2 回 (0.5 μ g/日) 投与による全般改善度は、中等度以上が 46.7%であった。

(「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照)

注) 2 の臨床成績には、承認外の用法 (1 日 0.5 μ g を 1 回) で治療された症例が含まれている。

3. 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症におけるビタミン D 代謝異常に伴う骨病変及び諸症状に効果を示した。

(「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」、「V-5 (7) その他」参照)

注) 3 の臨床成績には、承認された用量より高用量で治療された症例が含まれている。

4. 主な副作用として、そう痒感、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、AST 上昇、嘔気等が報告されている。

最新の情報は電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

(「VIII-8. 副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要
該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロカルトロール®カプセル 0.25

ロカルトロール®カプセル 0.5

(2) 洋名

ROCALTROL® Capsules 0.25

ROCALTROL® Capsules 0.5

(3) 名称の由来

Roche Calcitriol → Rocaltrol

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

カルシトリオール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

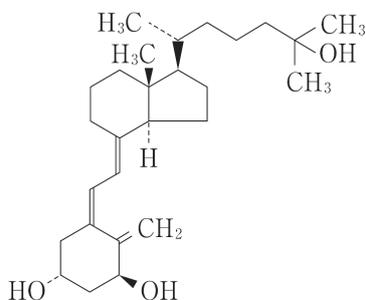
Calcitriol (JAN)

calcitriol (INN)

(3) ステム

Vitamin D group and calcium metabolism drugs : calci

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₄₄O₃

分子量：416.64

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(5Z,7E)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1 α ,3 β ,25-triol (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：1 α ,25(OH)₂D₃

記号番号：Ro 21-5535

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は粉末である。熱、光又は酸素により変化する。

(2) 溶解性

エタノール(99.5)に溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、ジエチル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。

	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による表現
エタノール(99.5)	2.57	溶けやすい
酢酸エチル	17.3	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	42.7	やや溶けにくい
クロロホルム	755	溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	2.57	溶けやすい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：111～116℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

本品の 1-オクタノールと pH7.4 緩衝液との分配係数は、 $P=19.24$ ($\log P=1.28$) で脂溶性であった。

(7) その他の主な示性値

旋光度

旋光度 (20 度、D 線) : +41～+51° (10mg、エタノール(99.5)、1.5mL、100mm)

吸光度

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (265nm) : 400～440 (0.7mg、エタノール(99.5)、50mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	温度	湿度	光	包装	置換気体	期間	変化
長期	-20℃	—	遮光	気密容器	窒素	3,6,9,12,18, 24,36 箇月	なし
加温	50℃	—	遮光	無色びん 気密	アルゴン	1,3 箇月	1 箇月で含量低下。 1 箇月で黄色を呈し、 3 箇月で黄褐色を呈した。
	50℃	—	遮光	無色びん 気密	—	1,3 箇月	1 箇月で含量低下。 1 箇月で黄色を呈し、 3 箇月で黄褐色を呈した。

	温度	湿度	光	包装	置換気体	期間	変化
加湿	30℃	RH90%	遮光	無色びん 開放	—	1,3 箇月	1 箇月でわずかに黄色を呈した。
曝光	室温	—	室内散 乱光*	無色びん 気密	アルゴン	1,3 箇月	なし

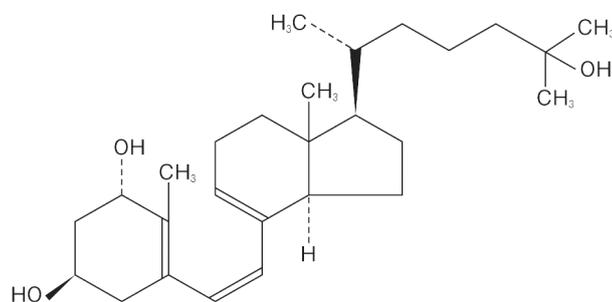
* けい光燈で約 1,000lx に調整したケース中に保存（1 日約 10 時間照射）

水溶液の安定性

5 種類の pH (pH2、4、7、9、14) の本品 0.01% 溶液について、37℃ で 1、3、7 日間保存した結果、中性では安定であり、アルカリ性でも比較的安定であったが、酸性においては不安定で、構造未知の分解物を生成した。

熱分解

本品を遮光容器に入れ、窒素気流下沸とう水浴上で 3 時間加熱し強制分解を行ったところ、本品の熱異性体である 1 α ,25-ジヒドロキシプレコレカルシフェロールの他に 7~8 種の熱分解物の生成を認めた。



1 α ,25-ジヒドロキシプレコレカルシフェロール

光分解

安定性試験において、本品は室内散乱光に対しては安定であったが、本品をフェードテスターで 6 時間（約 30 万 lx・時間）照射したところ、薄層クロマトグラフィーでごくわずかに 1 α ,25-ジヒドロキシプレコレカルシフェロールの生成を認めた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
軟カプセル

- (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ロカルトロールカプセル 0.25	ロカルトロールカプセル 0.5
色調	黄白色	淡赤色
外形		
長径	約 9.6mm	
短径	約 6.7mm	
質量	約 272mg	

- (3) 識別コード
なし

- (4) 製剤の物性
該当資料なし

- (5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ロカルトロールカプセル 0.25	ロカルトロールカプセル 0.5
有効成分	1 カプセル中 カルシトリオール 0.25 μ g	1 カプセル中 カルシトリオール 0.5 μ g
添加剤	内容物：ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル：ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、酸化チタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、黄色 5 号	内容物：ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル：ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、酸化チタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、黄色 5 号、赤色 106 号

- (2) 電解質等の濃度
該当資料なし

- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ－2. 有効成分の各種条件下における安定性」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

本品は、遮光した気密容器（PTP+アルミ袋、褐色ガラス瓶）の状態にて保管すれば安定である。PTP+アルミ袋包装の室温における安定性は下表のとおりであった。また、瓶包装とPTP+アルミ袋包装との相対比較試験（40℃75%RH 3箇月）を実施したところ、両包装形態の間で安定性の差は認められなかった。

長期保存における安定性

	ロカルトロールカプセル 0.25 室温最終製品(PTP+アルミ袋)	ロカルトロールカプセル 0.5 室温最終製品(PTP+アルミ袋)
	40 箇月	40 箇月
性状	—	—
崩壊試験	—	—
定量	—	—

—：試験開始時と比較して変化を認めず

温度に対する安定性

	ロカルトロールカプセル 0.25 40℃最終製品(PTP+アルミ袋)			ロカルトロールカプセル 0.5 40℃最終製品(PTP+アルミ袋)		
	2 箇月	4 箇月	6 箇月	2 箇月	4 箇月	6 箇月
性状	—	—	—	—	—	—
崩壊試験	—	—	—	—	—	—
薄層クロマトグラフィー	—	—	—	—	—	—
定量	—	—	—	—	—	—

—：異常なし

湿度に対する安定性

	ロカルトロールカプセル 0.25 25℃75%RH 遮光、褐色瓶開放			ロカルトロールカプセル 0.5 25℃75%RH 遮光、褐色瓶開放		
	1 週間	2 週間	1 箇月	1 週間	2 週間	1 箇月
性状	—	—	—	—	—	—
崩壊試験	—	—	—	—	—	—
薄層クロマトグラフィー	—	—	—	—	—	—
定量	—	—	—	—	—	—

—：異常なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし（本品は水にほとんど溶けないため測定していない。）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈ロカルトロールカプセル 0.25〉

100 カプセル (PTP10 カプセル×10)

500 カプセル (PTP10 カプセル×50)

500 カプセル (バラ)

〈ロカルトロールカプセル 0.5〉

100 カプセル (PTP10 カプセル×10)

500 カプセル (PTP10 カプセル×50)

500 カプセル (バラ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	材質
PTP 包装	成形シート：ポリプロピレン、アルミニウム 袋：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム
瓶包装	瓶：ガラス キャップ：ブリキ、ポリエチレン、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈効能共通〉

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〉

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〉

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〉

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、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年3月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

骨粗鬆症¹⁾

骨粗鬆症患者41例を対象にカルシトリオール非投与観察群、同0.25 μ g1日1回投与群、同0.5 μ g1日1回投与群、同0.25 μ g1日2回投与群及び同0.25 μ g1日3回投与群の5群において検討したところ、1日0.5 μ g（1日1回又は1日2分割）の投与量が至適と考えられた。

注) 承認用法及び用量（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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

慢性腎不全²⁾

血液透析患者 182 例を対象にカルシトリオール 0.25 μg を 12 週間投与する二重盲検群間比較試験をアルファカルシドール 0.5 μg を対照薬として実施したところ、本剤の有用性が確認された。

骨粗鬆症³⁾

骨粗鬆症患者 649 例を対象にカルシトリオール 0.5 μg 1 日 1 回投与群、同 0.25 μg 1 日 2 回投与群及びアルファカルシドール 1.0 μg 1 日 1 回投与群の 3 群による二重盲検群間比較試験を実施した。全般改善度として中等度以上の改善率はカルシトリオール 0.25 μg 1 日 2 回投与群で 46.7%(92/197 例)、アルファカルシドール投与群で 44.6%(87/197 例)であった。

注) 承認用法及び用量 (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 μg 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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験

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

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン D 類縁体（アルファカルシドール、マキサカルシトール、エルデカルシトール等）等
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

本剤はビタミン 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、本剤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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

腸管からのカルシウム吸収促進作用⁵⁻⁷⁾

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。

腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用⁸⁾

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。

骨代謝回転改善作用⁹⁻¹¹⁾

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 ヶ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〉^{5,7,12-15)}

① 骨粗鬆症モデルラット（卵巣摘除老齢ラット）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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

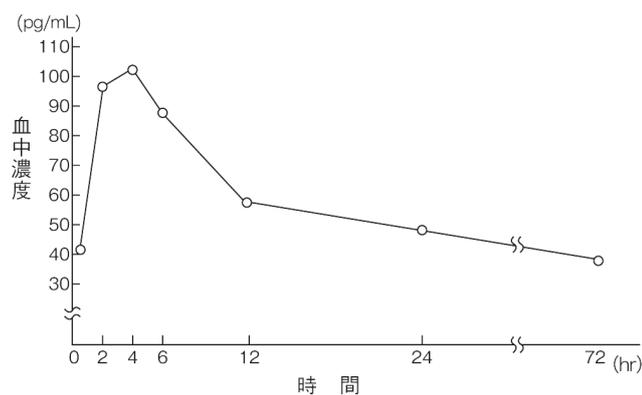
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

〈日本人における成績〉

- ①健康成人男子 12 例にカルシトリオールとして $4.0 \mu\text{g}$ ^注 を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は投与後 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 時間でほぼ投与前値に復した。



健康成人における血中濃度（単回投与）

- ②健康成人 2 例にカルシトリオールとして $2.0 \mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は 16.2 時間であった ¹⁶⁾。

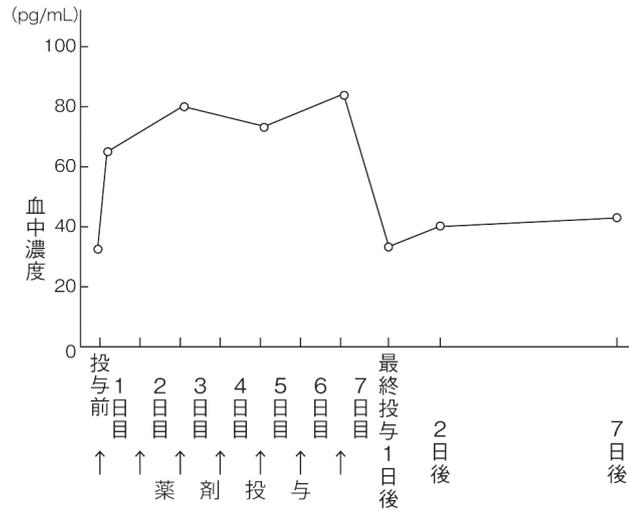
注) 本剤の承認された用法及び用量は 1 日 $0.25 \sim 2.0 \mu\text{g}$ を経口投与である。

〈外国人における成績〉 ¹⁷⁾

健康成人 6 例にカルシトリオールとして $0.5 \mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は投与後 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。

反復投与

健康成人 6 例にカルシトリオールとして $0.5 \mu\text{g/日}$ 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の血中濃度はほぼ一定 ($63 \sim 83\text{pg/mL}$) に保たれ、最終投与 1 日後にはほぼ投与前値に復した。



健康成人における血中濃度 (反復投与)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

〈参考：ラット、イヌ〉

正常ラットにおいて、³H-calcitriol 経口投与後の血中総放射能は投与 2~4 時間後に最高値に達し、6 時間後には急速に低下した。投与 6~12 時間後に一定値を保った後は徐々に低下し、72 時間後では最高値の約 20%まで低下した。血中未変化体濃度は投与 2 時間後に最高値に達し、その後急速に低下し 8 時間後以降はゆるやかに低下する、二相性のパターンを示した。半減期は第一相 2.6~2.7 時間、第二相 14~15 時間であった¹⁸⁾。また、21 日間連日経口投与による血中蓄積性は認められなかった¹⁹⁾。ビタミン D 欠乏ラット、腎摘出ラットでは、正常ラットに比べ血中総放射能の上昇が遅く、消失も緩徐で、特に腎摘出ラットではこの傾向が顕著であった。血中未変化体濃度については投与 2~4 時間後に最高値に達したが、消失は正常ラットと比べ緩徐であった²⁰⁾。イヌの経口及び静脈内投与では、投与 9 日後までの血中放射能対時間曲線下面積（以下 AUC）において、両投与経路間に差は認められなかった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉¹⁸⁾

正常ラット (SD 系)、³H-calcitriol 0.4 μg/kg 投与 4 時間後、雄 182pg eq/g (0.4%)、雌 159pg eq/g (0.5%) が脳組織より検出された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉²¹⁾

妊娠 14 日目、19 日目のラット (SD 系) 母体に ³H-calcitriol 0.4 μg/kg を経口投与した結果、胎仔中総放射能活性は以下のとおりであった。

妊娠 14 日目 216pg eq/g : 母体血中濃度の 40% (4hr)

妊娠 19 日目 246pg eq/g : 母体血中濃度の 41% (4hr)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉²¹⁾

分娩後 5 日目のラット (SD 系) に ³H-calcitriol 0.4 μg/kg を経口投与し、乳汁中のカルシトリオールを測定した。

乳汁中の未変化体濃度は血中未変化体濃度に伴って上昇し、投与 2 時間後に最高値に達した。この時点での乳汁中未変化体濃度は、血中濃度の 13% (31pg eq/mL) であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉

ラット (SD 系) に ³H-calcitriol として 0.4 μg/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¹⁸⁾。なお、³H-calcitriol として 0.4 μg/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¹⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

88~95% (*in vitro* : ヒト血清アルブミン溶液)

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析^{28, 29)}

本剤についての除去率のデータはないが、活性型ビタミン D 製剤非投与時の腹膜透析患者において 3.7ng/日の $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ が腹膜透析液中に除去されること、類似薬であるアルファカルシドール $2\mu\text{g}/\text{日}$ 4 週間投与後の腹膜透析患者において血中プールの 6~8%、平均 5,150pg/日 (2,500~7,100pg/日) の $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$ が腹膜透析液中に除去される (外国人における成績) ことから、少量が腹膜透析液中に除去されると推定される。

(2) 血液透析³⁰⁾

本剤についてのデータはないが、カルシトリオール注射剤を注入したウシ血液を各種透析膜を用いた透析機 5 台で透析した時、カルシトリオールの除去は認められなかったことから、透析によって除去されないと推定される。

10. 特定の背景を有する患者

血液透析を受けていない慢性腎不全患者

〈外国人における成績〉³¹⁾

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として $2.0\mu\text{g}$ ^{注)} を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は健康成人 4 例に $2.0\mu\text{g}$ 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。

透析患者

〈日本人における成績〉¹⁶⁾

透析患者 3 例にカルシトリオールとして $4.0\mu\text{g}$ ^{注)} を単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は 21.9 時間であった。

注) 本剤の慢性腎不全において承認された用法及び用量は 1 日 $0.25\sim 0.75\mu\text{g}$ を経口投与である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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。] [8.1、8.2 参照]

〈解説〉

本剤は、小腸でのカルシウム吸収を促進する作用があり、高カルシウム血症又はビタミン D 中毒症状を伴う患者には血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがあるため投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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.、9.7.1、10.2 参照]

8.2 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。[2.、10.2 参照]

〈解説〉

8.1 過量投与を防ぐため、本剤の使用中は、血清カルシウム値を定期的に測定し、正常値を超えないよう適宜投与量を調整すること。

8.2 本剤は、小腸でのカルシウム吸収を促進する作用があるため、高カルシウム血症が発現する可能性がある。高カルシウム血症が発現した場合は、直ちに本剤を休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常値に達したら、減量して投与を再開すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高リン血症のある患者

リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。

〈解説〉

本剤は、腸管でリン酸の能動輸送を促進する作用があるため、高リン血症が悪化するおそれがある。本剤による治療を開始する前に、腎機能低下患者や副甲状腺機能低下患者等、高リン血症の病態が疑われる患者においては、血清リン濃度を確認し、必要な場合はリン酸結合剤（沈降炭酸カルシウム、塩酸セベラマー等）を併用し血清リン値を下げるよう注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析中の患者

マグネシウム含有製剤との併用に注意すること。腎よりのマグネシウムの排泄が低下している。[10.2 参照]

<解説>

本剤は腸管でのマグネシウムの吸収を促進させるため、マグネシウム含有製剤との併用に注意すること。透析中の患者は、腎からのマグネシウム排泄量が低下しており、血清マグネシウム値が上昇するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験で催奇形作用が報告されている。ラットで、胎児の化骨遅延 ($5.0 \mu\text{g/kg/日}$)、新生児の骨格異常 ($0.02 \mu\text{g/kg/日}$)、骨格変異 ($0.3 \mu\text{g/kg/日}$) が、ウサギで、胎児の臍ヘルニア ($0.04 \mu\text{g/kg/日}$ 以上)、四肢異常等の複合奇形 ($0.08 \mu\text{g/kg/日}$ 以上) が報告されている。

<解説>

動物実験において催奇形作用が報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。器官形成期投与試験において、ラットで胎児の化骨遅延、新生児の骨格異常、骨格変異が、ウサギで胎児の臍ヘルニア、四肢異常等の複合奇形が報告されている。

「IX-2 (5) 生殖発生毒性試験」参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

<解説>

本剤を授乳婦に対して投与する場合、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。周産期・授乳期投与試験において、ラット (SD 系) に 0.02 、 0.08 、 $0.3 \mu\text{g/kg/日}$ を連続投与したとき、 $0.08 \mu\text{g/kg}$ 以上で新生仔の血清カルシウム値の上昇が認められている。

「IX-2 (5) 生殖発生毒性試験」参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 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。[8.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

9.7.1 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。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者にみられる生理機能の低下に対する一般的注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [8.1、8.2 参照]	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。
PTH 製剤 テリパラチド 等 PTHrP 製剤 アバロパラチド酢酸塩 [8.1、8.2 参照]		相加作用による。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム 等 [8.1、8.2 参照]		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等 [9.2.1 参照]	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミン D 誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。
	ミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）があらわれるおそれがある。	血中マグネシウムの増加により代謝性アルカローシスが持続するため、尿細管でのカルシウム再吸収が増加する。
ジギタリス [8.1、8.2 参照]	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。

<解説>

【ビタミン D 及びその誘導体、PTH 製剤、カルシウム製剤】

本剤は薬理作用として血清カルシウムを上昇させる作用があり、これらの薬剤との併用により高カルシウム血症があらわれる可能性があるため、設定した。

【マグネシウム含有製剤】

本剤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、高マグネシウム血症があらわれる可能性があるため、設定した。

また血中マグネシウムの増加によりミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）を発現する可能性がある。

【ジギタリス】

高カルシウム血症が生じた場合、ジギタリス製剤の作用を増強しジギタリス中毒（不整脈等）を起こす可能性があるため、設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感	胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口内炎	
精神神経系		いらいら感、不眠、頭痛	
循環器		動悸	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇		
腎臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、血中尿酸上昇		
皮膚	そう痒感	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、けん怠感、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	

注) 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。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

時期	承認時迄の調査			使用成績の調査 ^{*3)}	計
	従来効能 ^{*1)}	追加効能 ^{*2)}	累計	累計	
調査施設数	47	117	164	442	606
調査症例数	559	557	1116	3270	4386
副作用発現症例数	72	76	148	28	176
副作用発現件数	102	123	225	39	264
副作用発現症例率 (%)	12.88	13.64	13.26	0.86	4.01
皮膚・皮膚付属器障害	13(2.33)	5(0.90)	18(1.61)	8(0.24)	26(0.59)
湿疹				1(0.03)	1(0.02)
蕁麻疹	1(0.18)	1(0.18)	2(0.18)	2(0.06)	4(0.09)
かゆみ				2(0.06)	2(0.05)
そう痒感	11(1.97)	3(0.54)	14(1.25)	3(0.09)	17(0.39)
発疹		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
痒疹		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
皮膚乾燥	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
皮膚のちかちかした痛み				1(0.03)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	1(0.18)		1(0.09)	3(0.09)	4(0.09)
知覚異常				1(0.03)	1(0.02)
頭痛	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
頭重(感)				1(0.03)	1(0.02)
口周囲しびれ感				1(0.03)	1(0.02)
自律神経系障害	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
皮膚熱感	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
視覚障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
結膜充血	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
その他の特殊感覚障害				1(0.03)	1(0.02)
にがみ				1(0.03)	1(0.02)
精神障害	3(0.54)		3(0.27)	3(0.09)	6(0.14)
いらいら感	2(0.36)		2(0.18)	2(0.06)	4(0.09)
不眠(症)	2(0.36)		2(0.18)	1(0.03)	3(0.07)
消化管障害	26(4.65)	19(3.41)	45(4.03)	7(0.21)	52(1.19)
嘔気	7(1.25)	4(0.72)	11(0.99)	2(0.06)	13(0.30)
嘔吐	3(0.54)	2(0.36)	5(0.45)	1(0.03)	6(0.14)
下痢	8(1.43)	3(0.54)	11(0.99)	1(0.03)	12(0.27)
軟便		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
口内炎		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
口渇		3(0.54)	3(0.27)		3(0.07)
食欲不振	8(1.43)	2(0.36)	10(0.90)	2(0.06)	12(0.27)
胃不快感	2(0.36)	1(0.18)	3(0.27)	2(0.06)	5(0.11)
胃痛		3(0.54)	3(0.27)		3(0.07)
腹部不快感		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
心窩部痛(心窩部の疼痛)		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
便秘	5(0.89)	2(0.36)	7(0.63)		7(0.16)
腹部膨満感		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
胃部苦重感		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
肝臓・胆管系障害	6(1.07)	5(0.90)	11(0.99)	4(0.12)	15(0.34)
AST(GOT)上昇	6(1.07)	4(0.72)	10(0.90)	4(0.12)	14(0.32)
ALT(GPT)上昇	6(1.07)	2(0.36)	8(0.72)	4(0.12)	12(0.27)
ビリルビン値上昇		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
代謝・栄養障害	21(3.76)	48(8.62)	69(6.18)	4(0.12)	73(1.66)
Al-P 上昇		4(0.72)	4(0.36)	2(0.06)	6(0.14)
血中クレアチニン上昇	9(1.61)	5(0.90)	14(1.25)	1(0.03)	15(0.34)
LDH 上昇		6(1.08)	6(0.54)		6(0.14)
血中尿酸上昇	3(0.54)	7(1.26)	10(0.90)		10(0.23)
カルシウム沈着	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)

時期	承認時迄の調査			使用成績の調査*3)	計
	従来効能*1)	追加効能*2)	累計	累計	
血清カルシウム低下		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
BUN 上昇		16(2.87)	16(1.43)	1(0.03)	17(0.39)
血清マグネシウム上昇	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
血清無機リン低下		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
Al-P 低下		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
血清無機リン上昇		1(0.18)	1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
尿中カルシウム上昇	9(1.61)	11(1.97)	20(1.79)		20(0.46)
尿中 Gla 上昇		11(1.97)	11(0.99)		11(0.25)
尿中 P 上昇		5(0.90)	5(0.45)		5(0.11)
PTH 低下		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
心拍数・心リズム障害	1(0.18)		1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
動悸	1(0.18)		1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
血管(心臓外)障害		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
四肢冷感		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
呼吸器系障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
鼻出血	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
赤血球障害		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
ヘマトクリット値減少		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
白血球・網内系障害		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
白血球増多(症)		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
泌尿器系障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
尿路結石	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
女性生殖(器)障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
月経不順	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
一般的全身障害	6(1.07)	5(0.90)	11(0.99)	1(0.03)	12(0.27)
顔面浮腫				1(0.03)	1(0.02)
胸痛	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
下肢痛		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
背(部)痛	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
腰痛		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
発熱		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
気分不良		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
全身けん怠(感)	1(0.18)	1(0.18)	2(0.18)		2(0.05)
浮腫		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
顔面潮紅		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
脱力(感)	3(0.54)		3(0.27)		3(0.07)
舌が硬くなる		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)

*1): 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症

*2): 骨粗鬆症

*3): 1985年11月5日～1991年11月4日

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」参照

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

<解説>

本剤は、PTP シートから取り出して服用するよう、患者を指導すること。

PTP 包装の薬剤一般に共通する注意事項である。業界自主申し合せ事項*として記載した。

*日本製薬団体連合会 日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³²⁾

マウス、ラット、イヌにカルシトリオールを投与して、中枢神経系、自律神経系、循環器・呼吸器系、腎機能、胆汁分泌、神経筋伝達、局所麻酔作用に及ぼす影響について検討したところ、特に問題となる所見は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

各投与経路における LD50 値をまとめると次のとおりである。

表IX-1. カルシトリオールの LD50 値 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

動物	性	経口	腹腔内	皮下
マウス (ICR系)	♂	1,440	1,900	145
	♀	1,350	2,010	175
ラット (SD系)	♂	>5,000	>5,000	66
	♀	>5,000	>5,000	78

(2) 反復投与毒性試験

①ラット (SD系) に 0.04、0.2、1.0、5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 週間連続経口投与したとき、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で血清カルシウム値の上昇、酸性尿、骨組織への影響、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で体重増加抑制、ヘモグロビンの上昇、GOT の上昇、腎臓への石灰沈着、生殖器系臓器重量の減少、5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で骨髄有核細胞数の減少が認められた³⁴⁾。

②ラット (SD系) に 0.02、0.08、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 6 カ月間連続経口投与したとき、0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で血清リン値の上昇、酸性尿、生殖器系臓器重量の減少、腎臓への石灰沈着、骨端板欠損、間質性心筋症、0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で体重増加抑制、血清カルシウム値の上昇、心臓の部分的異所性石灰沈着及び骨吸収に伴う骨変化が認められた。

イヌ (ビーグル) に 0.02、0.08、0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 6 カ月間連続経口投与したとき、0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で血清カルシウム値、GOT、GPT 及び BUN の各上昇、腎臓への石灰沈着、骨吸収、0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で死亡例の発現、体重増加抑制、ヘモグロビンの上昇、諸臓器への異所性石灰沈着が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝子変異性

Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 及び *Escherichia coli* WP2hcr- を用いた復帰変異原性試験において変異原性は認められなかった。

また、*B.subtilis* 野生株 DNA 損傷修復能欠損株を用いた修復変異原性試験においても変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前・妊娠初期投与試験

ラット (SD 系) に 0.02、0.08、0.3 $\mu\text{g/kg}$ /日を連続経口投与したとき、母体の生殖能及び胎仔に異常は認められなかった。なお、0.02 $\mu\text{g/kg}$ 以上で新生仔の BUN の上昇、0.08 $\mu\text{g/kg}$ 以上で母体の血清カルシウム値の上昇、新生仔の血清リン値の低下が認められた。

器官形成期投与試験

ラット (SD 系) に 0.04、0.2、1.0、5.0 $\mu\text{g/kg}$ /日を連続経口投与したとき、1.0 $\mu\text{g/kg}$ 以上で母体の体重増加抑制及び新生仔の化骨促進がみられた。5.0 $\mu\text{g/kg}$ で生存胎仔重量の減少及び胎仔の化骨遅延が認められた³⁵⁾。ウサギ (日本白色在来種) に 0.008、0.04、0.2 $\mu\text{g/kg}$ /日を連続経口投与したとき、0.04 $\mu\text{g/kg}$ 以上で母体の死亡及び体重減少と、胎仔に臍ヘルニアが認められた³⁶⁾。

外国での試験においては、ラット (SD 系) に 0.02、0.08、0.3 $\mu\text{g/kg}$ /日を連続投与したとき、0.02 $\mu\text{g/kg}$ で母体の体重増加抑制、新生仔の骨格異常 (1 例)、0.3 $\mu\text{g/kg}$ で骨格変異 (1 例) が認められた。また、ウサギ (New Zealand White 系) に 0.02、0.08、0.3 $\mu\text{g/kg}$ 以上の 3 母体の胎仔に四肢異常などの複合奇形が認められたが、本薬との関連は明らかではなかった。

周産期・授乳期投与試験

ラット (SD 系) に 0.02、0.08、0.3 $\mu\text{g/kg}$ /日を連続投与したとき、0.08 $\mu\text{g/kg}$ 以上で新生仔の血清カルシウム値の上昇が認められた。なお、0.08 $\mu\text{g/kg}$ 以上で母体の血清カルシウム値、血清リン値の各低下、0.3 $\mu\text{g/kg}$ で BUN の上昇が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性³⁷⁾

モルモットにおける能動感作試験及びマウスにおける IgE 抗体産生能を指標としたラット PCA 反応試験において陰性であった。

依存性

急性、亜急性、慢性毒性試験ならびに一般試験において、中枢神経作用が認められなかったことより、依存性はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ロカルトロールカプセル 0.25 劇薬
ロカルトロールカプセル 0.5 劇薬
有効成分：カルシトリオール 毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後又はバラ包装外箱開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

<解説>

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1978年1月1日（スイス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロカルトロール カプセル 0.25	1985年11月5日	16000AMY00178	1985年12月17日	1986年5月6日
ロカルトロール カプセル 0.5	1985年11月5日	16000AMY00179	1985年12月17日	1986年5月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加（骨粗鬆症）：1989年9月1日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1993年9月8日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

6年間（1985年11月5日～1991年11月4日）：終了

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロカルトロール カプセル0.25	3112004M1023	3112004M1023	106780403	613110017
ロカルトロール カプセル0.5	3112004M2020	3112004M2020	106786603	613110018

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 白木正孝, 他. 日本内分泌学会雑誌. 1989;65(11):1253-63. (PMID : 2591609)
- 2) 大野丞二, 他. 腎と透析. 1983;14(3):365-79.
- 3) 藤田拓男, 他. 医学のあゆみ. 1989;148(12):833-57.
- 4) DeLuca HF. Clin Endocrinol Metab. 1980;9(1):3-26. (PMID : 6998605)
- 5) 桑原俊一, 他. 応用薬理. 1984;28(1):11-22.
- 6) Walling MW, et al. Arch Biochem Biophys. 1977;182(1):251-7. (PMID : 883833)
- 7) Rizzoli R, et al. Am J Physiol. 1977;233(3):E160-4. (PMID : 910902)
- 8) 山本 通子. Progress in Medicine. 1985;5(6):1621-5.
- 9) MacDonald BR, et al. Endocrinology. 1987;120(6):2326-33. (PMID : 3569133)
- 10) Price PA, et al. J Biol Chem. 1980;255(24):11660-3. (PMID : 6969260)
- 11) Larsson SE, et al. Clin Orthop Relat Res. 1977;(127):228-35. (PMID : 912986)
- 12) 松井清明, 他. 日本骨代謝学会雑誌. 1983;1(2):203-8.
- 13) 八島由紀彦, 他. 骨形態計測ハンドブック第2版. 西村書店; 1997. p.194.
- 14) 井上旬二, 他. 日本骨代謝学会雑誌. 1984;2(1):78-87.
- 15) 桑原俊一, 他. 応用薬理. 1984;28(1):45-54.
- 16) 窪田実, 他. 薬理と治療. 1983;11(10):4305-11.
- 17) Levine BS, et al. J Lab Clin Med. 1985;105(2):239-46. (PMID : 3838330)
- 18) 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984;27(4):737-53.
- 19) 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984;27(4):755-62.
- 20) 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984;27(4):763-72.
- 21) 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984;27(4):773-8.
- 22) 新木敏正, 他. ビタミンDのすべて. 講談社;1993. p.19.
- 23) 大山義彦. 腎と骨代謝. 1996;9(4):397-403.
- 24) 石塚誠一. 腎と骨代謝. 1996;9(4):385-97.
- 25) Mawer EB, et al. Lancet. 1976;1(7971):1203-6. (PMID : 58255)
- 26) Gray RW, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1978;46(5):756-65. (PMID : 263717)
- 27) Durk MR, et al. J Neurochem. 2012;123(6):944-53. (PMID : 23035695)
- 28) Takahashi S, et al. Jpn J Nephrol. 1986;28(3):281-6. (PMID : 3723863)
- 29) Shany S, et al. Nephron. 1984;36(2):111-3. (PMID : 6607420)
- 30) Ash SR, et al. J Am Soc Nephrol. 1997;8(10):1587-91. (PMID : 9335388)
- 31) Papapoulos SE, et al. Clin Sci (Lond). 1982;62(4):427-9. (PMID : 6896025)
- 32) 矢島孝, 他. 応用薬理. 1984;27(3):481-510.
- 33) 清水万律子, 他. 薬理と治療. 1983;11(10):4175-88.
- 34) 堀井郁夫, 他. 薬理と治療. 1983;11(10):4189-220.
- 35) 野田有俊, 他. 薬理と治療. 1983;11(10):4221-38.
- 36) 塩崎裕通, 他. 薬理と治療. 1983;11(10):4239-51.
- 37) 小田島寿子, 他. 薬理と治療. 1983;11(10):4253-7.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果は、用法及び用量は「V-1. 効能又は効果」、「V-3. 用法及び用量」参照。

主要国における承認取得状況

国名	効能又は効果	用法及び用量
英国 (2020年11月)	<p>4.1 Therapeutic indications Rocaltrol is indicated for the correction of the abnormalities of calcium and phosphate metabolism in patients with renal osteodystrophy. Rocaltrol is also indicated for the treatment of established post-menopausal osteoporosis.</p>	<p>4.2 Posology and method of administration Adults Renal Osteodystrophy The initial daily dose is 0.25 mcg of Rocaltrol. In patients with normal or only slightly reduced calcium levels, doses of 0.25 mcg every other day are sufficient. If no satisfactory response in the biochemical parameters and clinical manifestations of the disease is observed within 2 - 4 weeks, the daily dosage may be increased by 0.25 mcg at 2 - 4 week intervals. During this period, serum calcium levels should be determined at least twice weekly. Should the serum calcium levels rise to 1 mg/100ml (250 µmol/l) above normal (9 to 11 mg/100 ml or 2250 - 2750 µmol/l), or serum creatinine rises to > 120 µmol/l, treatment with Rocaltrol should be stopped immediately until normocalcaemia ensues. Most patients respond to between 0.5 mcg and 1.0 mcg daily. See section 4.5 for details of dose adjustments related to drug interactions. An oral Rocaltrol pulse therapy with an initial dosage of 0.1 mcg/kg/week split into two or three equal doses given at the end of the dialysis has been shown to be effective in patients with osteodystrophy refractory to continuous therapy. A maximum total cumulative dosage of 12 mcg per week should not be exceeded.</p> <p>Post-menopausal Osteoporosis The recommended dose of Rocaltrol is 0.25 mcg twice daily. Serum calcium and creatinine levels should be determined at 1, 3 and 6 months and at 6 monthly intervals thereafter.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦の使用上の注意の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験で催奇形作用が報告されている。ラットで、胎児の化骨遅延 (5.0µg/kg/日)、新生児の骨格異常 (0.02µg/kg/日)、骨格変異 (0.3µg/kg/日) が、ウサギで、胎児の臍ヘルニア (0.04µg/kg/日以上)、四肢異常等の複合奇形 (0.08µg/kg/日以上) が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

<オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

B3（2021年3月）

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦の使用上の注意の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

9.7.1 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。[8.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

英国のSPCにおける記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国のSPC（2020年11月）	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric Population</i> The safety and efficacy of calcitriol capsules in children have not been sufficiently investigated to enable dosing recommendations. Limited data are available for the use of calcitriol capsules in paediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

