

貯 法：室温保存
有効期間：3 年

活性型ビタミンD₃製剤
カルシトリオールカプセル
劇薬

カルシトリオールカプセル0.25 μ g「BMD」 カルシトリオールカプセル0.5 μ g「BMD」

CALCITRIOL capsules
(カルシトリオール製剤)

	カプセル0.25	カプセル0.5
承認番号	22700AMX00167000	22700AMX00298000
販売開始	2008年 3 月	2008年 3 月

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]

3. 組成・性状

3. 1 組成

販 売 名	カルシトリオールカプセル 0.25 μ g「BMD」	カルシトリオールカプセル 0.5 μ g「BMD」
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	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ゼラチン、濃グリセリン、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、酸化チタン	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ゼラチン、濃グリセリン、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、酸化チタン、赤色102号、黄色 5 号

3. 2 製剤の性状

販 売 名	カルシトリオールカプセル 0.25 μ g「BMD」	カルシトリオールカプセル 0.5 μ g「BMD」
長径 (mm)	約10	
短径 (mm)	約 6	
重量 (mg)	約190	
外 形		
色・剤形	淡黄白色の軟カプセル	淡紅色の軟カプセル
識別コード (PTP)	BMD1	BMD2

4. 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

6. 用法及び用量

〈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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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 μ g/kg/日）、新生児の骨格異常（0.02 μ g/kg/日）、骨格変異（0.3 μ g/kg/日）が、ウサギで、胎児の膈ヘルニア（0.04 μ g/kg/日以上）、四肢異常等の複合奇形（0.08 μ g/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。

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。

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。

10. 相互作用

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 [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。
マグネシウム含有製剤 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。	本剤は腸管でのマグ ネシウムの吸収を促 進させる。
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。

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。

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、倦怠感、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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈健康成人〉

健康成人2例にカルシトリオールとして2.0 μ 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¹⁾。

健康成人6例にカルシトリオールとして0.5 μ 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時間で最高に達し、投与後24時間で投与前値に復した²⁾（外国人データ）。

〈血液透析を受けていない慢性腎不全患者〉

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 μ g^{注1)}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 μ 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³⁾（外国人データ）。

〈透析患者〉

透析患者3例にカルシトリオールとして4.0 μ g^{注1)}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時間である¹⁾。

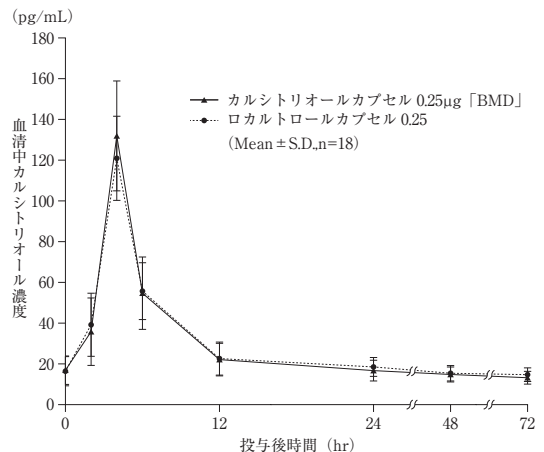
16.1.2 生物学的同等性試験

(1) カルシトリオールカプセル0.25 μ g「BMD」

カルシトリオールカプセル0.25 μ g「BMD」とロカトルールカプセル0.25をクロスオーバー法によりそれぞれ16カプセル（カルシトリオールとして4.0 μ g^{注2)}）を健康成人男子18名に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.8）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルシトリオール カプセル0.25 μ g 「BMD」	1603.4±270.4	131.9±27.0	4.0±0.0	13.9±6.4
ロカトルール カプセル0.25	1644.2±274.6	120.9±20.6	4.0±0.0	14.1±5.4

(Mean±S.D., n=18)



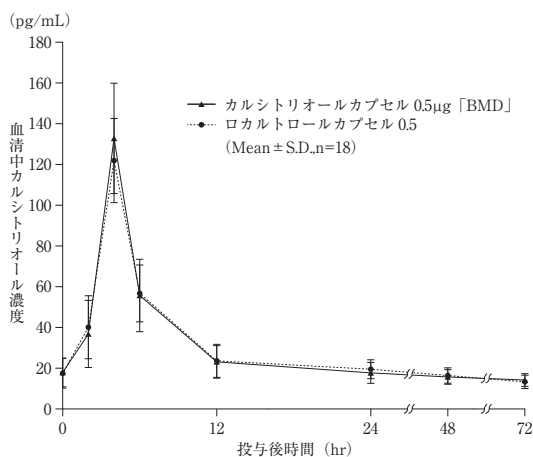
血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) カルシトリオールカプセル0.5 μ g「BMD」

カルシトリオールカプセル0.5 μ g「BMD」とロカトルールカプセル0.5をクロスオーバー法によりそれぞれ8カプセル（カルシトリオールとして4.0 μ g^{注2)}）を健康成人男子18名に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.8）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルシトリオール カプセル0.5μg 「BMD」	1652.6±262.4	132.8±27.1	4.0±0.0	14.4±6.7
ロカルトリオール カプセル0.5	1713.8±275.2	121.9±20.6	4.0±0.0	14.6±5.6

(Mean±S.D., n=18)



16.3 分布

ラット (SD系) に³H-カルシトリオールとして0.4μg/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⁶⁾。なお、³H-カルシトリオールとして0.4μg/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⁷⁾。

16.4 代謝

ラット (SD系) においてカルシトリオールの代謝物として、胆汁中に1α,24,25(OH)₃D₃、1α,25(OH)₂D₃-26,23-lactone、1α,25,26(OH)₃D₃及びこれらの抱合体が検出された⁶⁾。

16.5 排泄

健康成人2例に³H-カルシトリオールとして1.0μgを単回経口投与したとき、24時間以内に尿中に投与放射能の約10%が排泄された⁸⁾。健康成人7例に³H-カルシトリオールとして580pmol (28~2,320pmol) を単回静脈内投与^{注2)}したとき、投与後6日までに投与放射能の16%及び49%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された⁹⁾ (外国人データ)。

注1) 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0.25~0.75μgを経口投与である。

注2) 本剤の承認された用法及び用量は1日0.25~2.0μgを経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カルシトリオールはビタミン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、カルシトリオール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¹⁰⁾。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^{11~13)}。

18.2 腸管からのカルシウム吸収促進作用

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^{14~16)}。

18.3 腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用

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¹⁷⁾。

18.4 骨代謝回転改善作用

18.4.1 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¹¹⁾。

18.4.2 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¹²⁾。

18.4.3 12ヵ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¹³⁾。

18.4.4 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¹⁸⁾。

18.4.5 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¹⁹⁾。

18.4.6 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) において、血液生化学・骨組織学的効果が認められた^{14, 16, 20, 21)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カルシトリオール (Calcitriol) (JAN)

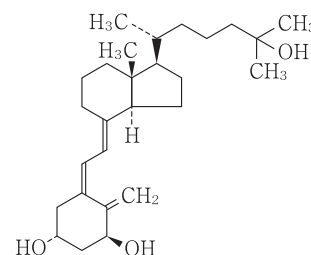
化学名：(5Z,7E)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatatriene-1α,3β,25-triol

分子式：C₂₇H₄₄O₃

分子量：416.64

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。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、水又はヘキサンにほとんど溶けない。熱、光又は酸素により変化する。

化学構造式：



融点：118℃~122℃

20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

〈カルシトリオールカプセル0.25μg「BMD」〉

100カプセル (PTP10カプセル×10)

500カプセル (PTP10カプセル×50)

〈カルシトリオールカプセル0.5μg「BMD」〉

100カプセル (PTP10カプセル×10)

500カプセル (PTP10カプセル×50)

23. 主要文献

- 窪田実, 他. 薬理と治療. 1983; 11(10): 4305-11.
- Levine BS, et al. J Lab Clin Med. 1985; 105(2): 239-46.
- Papapoulos SE, et al. Clin Sci (Lond). 1982; 62(4): 427-9.
- 社内資料：生物学的同源性試験 (カプセル0.25μg)
- 社内資料：生物学的同源性試験 (カプセル0.5μg)
- 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984; 27(4): 737-53.
- 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984; 27(4): 755-62.
- Mawer EB, et al. Lancet. 1976; 1(7971): 1203-6.

- 9) Gray RW, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1978 ; 46(5) : 756-65.
- 10) DeLuca HF, Clin Endocrinol Metab. 1980 ; 9(1) : 3-26.
- 11) MacDonald BR, et al. Endocrinology. 1987 ; 120(6) : 2326-33.
- 12) Price PA, et al. J Biol Chem. 1980 ; 255(24) : 11660-3.
- 13) Larsson SE, et al. Clin Orthop Relat Res. 1977 ; (127) : 228-35.
- 14) 桑原俊一, 他. 応用薬理. 1984 ; 28(1) : 11-22.
- 15) Walling MW, et al. Arch Biochem Biophys. 1977 ; 182(1) : 251-7.
- 16) Rizzoli R, et al. Am J Physiol. 1977 ; 233(3) : E160-4.
- 17) 山本通子. Prog Med. 1985 ; 5(6) : 1621-5.
- 18) 松井清明, 他. 日本骨代謝学会雑誌. 1983 ; 1(2) : 203-8.
- 19) 八島由紀彦, 他. 骨形態計測ハンドブック第2版. 新潟. 西村書店. 1997 ; 194-200.
- 20) 井上旬二, 他. 日本骨代謝学会雑誌. 1984 ; 2(1) : 78-87.
- 21) 桑原俊一, 他. 応用薬理. 1984 ; 28(1) : 45-54.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社バイオメディクス 信頼性保証部 安全管理室
〒108-6109 東京都港区港南2-15-2
TEL (03) 5244-9264
FAX (03) 5244-9265

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

