

# 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

Ca・骨代謝改善 1 $\alpha$ -OH-D <sub>3</sub> 製剤 アルファカルシドールカプセル アルファカルシドールカプセル0.25 $\mu$ g「BMD」 アルファカルシドールカプセル0.5 $\mu$ g「BMD」 アルファカルシドールカプセル1.0 $\mu$ g「BMD」 アルファカルシドールカプセル3 $\mu$ g「BMD」 ALFACALCIDOL Capsules
---

剤形	軟カプセル			
製剤の規制区分	劇薬			
規格・含量	カプセル0.25 $\mu$ g：1カプセル中アルファカルシドールとして0.25 $\mu$ g カプセル0.5 $\mu$ g：1カプセル中アルファカルシドールとして0.5 $\mu$ g カプセル1.0 $\mu$ g：1カプセル中アルファカルシドールとして1.0 $\mu$ g カプセル3 $\mu$ g：1カプセル中アルファカルシドールとして3 $\mu$ g			
一般名	和名：アルファカルシドール（JAN） 洋名：Alfacalcidol（JAN、INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	0.25 $\mu$ g	2015年1月14日 (販売名変更による)	2015年6月19日 (販売名変更による)	1990年7月13日
	0.5 $\mu$ g	2015年1月20日 (販売名変更による)		
	1.0 $\mu$ g			
3 $\mu$ g		2009年11月13日		
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社バイオメディクス			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	株式会社バイオメディクス 信頼性保証部 電話(03)5244 - 9264 医療関係者向けホームページ <a href="https://biomedix.co.jp/medical/">https://biomedix.co.jp/medical/</a>			

本IFは2024年2月改訂の電子添文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。

# I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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（<http://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「XII. 参考資料」、「XIII. 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	23
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	23
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
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とその理由	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. RMPの概要	1	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	24
1. 販売名	2	8. 副作用	25
2. 一般名	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
3. 構造式又は示性式	2	10. 過量投与	26
4. 分子式及び分子量	2	11. 適用上の注意	26
5. 化学名（命名法）又は本質	2	12. その他の注意	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	27
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	27
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	28
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	28
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	28
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	28
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	28
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	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	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	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	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	29
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	29
10. 容器・包装	11	12. 投薬期間制限に関する情報	29
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	30
12. その他	12	14. 保険給付上の注意	30
V. 治療に関する項目	13	XI. 文献	31
1. 効能又は効果	13	1. 引用文献	31
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. その他の参考文献	31
3. 用法及び用量	13	XII. 参考資料	32
4. 用法及び用量に関連する注意	13	1. 主な外国での発売状況	32
5. 臨床成績	13	2. 海外における臨床支援情報	32
VI. 薬効薬理に関する項目	15	XIII. 備考	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	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	33
2. 薬理作用	15	2. その他の関連資料	33
VII. 薬物動態に関する項目	16		
1. 血中濃度の推移	16		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	22		
7. 排泄	22		
8. トランスポーターに関する情報	22		
9. 透析等による除去率	22		
10. 特定の背景を有する患者	22		
11. その他	22		

## 略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC, AUC <sub>t</sub>	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-72</sub>	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 72 hours	投与後 0 時間から 72 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C <sub>max</sub>	maximum serum concentration	最高血清中濃度
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTHrP	parathyroid hormone-related protein	副甲状腺ホルモン関連蛋白
S.D.	standard deviation	標準偏差
T <sub>1/2</sub>	terminal half life	消失半減期
T <sub>max</sub>	maximum serum concentration time	最高血清中濃度到達時間
γ-GTP	gamma glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

カルシタミンカプセル 0.25  $\mu\text{g}$ 、カルシタミンカプセル 0.5  $\mu\text{g}$  及びカルシタミンカプセル 1.0  $\mu\text{g}$  は活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤で、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を行い承認申請し、後発医薬品として 1989 年 12 月 27 日に承認を取得、1990 年 7 月 13 日に上市した。

2008 年 6 月に、医療事故防止対策に伴い、販売名をカルシタミン 0.25 からカルシタミンカプセル 0.25  $\mu\text{g}$  に、カルシタミン 0.5 からカルシタミンカプセル 0.5  $\mu\text{g}$  に、またカルシタミン 1.0 からカルシタミンカプセル 1.0  $\mu\text{g}$  にそれぞれ変更した。

カルシタミンカプセル 3  $\mu\text{g}$  は活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤で、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を行い承認申請し、後発医薬品として 2009 年 7 月 13 日に承認を取得、2009 年 11 月 13 日に上市した。

カルシタミンカプセル 0.25  $\mu\text{g}$ 、カルシタミンカプセル 0.5  $\mu\text{g}$ 、カルシタミンカプセル 1.0  $\mu\text{g}$  及びカルシタミンカプセル 3  $\mu\text{g}$  は 2010 年 12 月 1 日に、富士カプセル(株)より(株)バイオメディクスへ製造販売承認の承継を行い、現在の製造販売元は(株)バイオメディクスである。

2015 年 6 月に、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日付 薬食審査発 0922001 号)に基づき、販売名を従来のカルシタミンカプセルからアルファカルシドールカプセル「BMD」に変更した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・ 重大な副作用として、急性腎障害、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- ・ 本剤は、軟カプセル製剤である。

(「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照)

## 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	タイトル、参照先
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

アルファカルシドールカプセル 0.25  $\mu$ g 「BMD」

アルファカルシドールカプセル 0.5  $\mu$ g 「BMD」

アルファカルシドールカプセル 1.0  $\mu$ g 「BMD」

アルファカルシドールカプセル 3  $\mu$ g 「BMD」

#### (2) 洋名

ALFACALCIDOL Capsules

#### (3) 名称の由来

薬食審査発第 0922001 号（平成 17 年 9 月 22 日）に基づく。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

アルファカルシドール（JAN）

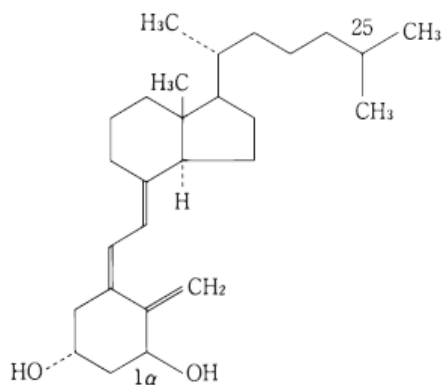
#### (2) 洋名（命名法）

Alfacalcidol（JAN、INN）

#### (3) ステム

ビタミン D 類似体／誘導体：calci

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>

分子量：400.64

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(5Z,7E)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol（IUPAC）

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol

(1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール)

1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 等

1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>



## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。空気又は光によって変化する。

#### (2) 溶解性

メタノール、エタノール (95)、エタノール (99.5)、又はクロロホルムに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水又はヘキサンにはほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：137～142℃

#### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+45.0～53.0°  
(0.025g、無水エタノール、5mL、100mL)

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$  (265nm)：413～447  
(1mg、無水エタノール、100mL)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) Liebermann-Burchard 反応による呈色反応  
(2) 三塩化アンチモンによる呈色反応  
(3) 紫外吸収スペクトル

定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

軟カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	アルファカルシドール カプセル 0.25 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 0.5 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 1.0 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 3 $\mu$ g 「BMD」
性状	本剤は不透明な球形の軟カプセル剤で、 においはない。 内容物は無色～淡黄色の粘性の液で、 においはない。	本剤は不透明な球形の軟カプセル剤で、 においはない。 内容物は無色～淡黄色の粘性の液で、 においはない。	本剤は不透明な球形の軟カプセル剤で、 においはない。 内容物は無色～淡黄色の粘性の液で、 においはない。	本剤は淡橙色不透明の球形の軟カプセル剤で、 内容物は無色～淡黄色澄明の油性液である。
色調	淡黄色	淡緑色	淡紅色	淡橙色
質量	約 225mg	約 225mg	約 225mg	約 234mg

#### (3) 識別コード

販売名	アルファカルシドール カプセル 0.25 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 0.5 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 1.0 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 3 $\mu$ g 「BMD」
識別コード	BMD21 (PTP)	BMD22 (PTP)	BMD23 (PTP)	BMD24 (PTP)

#### (4) 製剤の物性

日本薬局方・一般試験法に定める崩壊試験法（カプセル剤：20分以内）に適合する。

#### (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	アルファカルシドール カプセル 0.25 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 0.5 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 1.0 $\mu$ g 「BMD」	アルファカルシドール カプセル 3 $\mu$ g 「BMD」
有効成分	1カプセル中 アルファカルシドール 0.25 $\mu$ g	1カプセル中 アルファカルシドール 0.5 $\mu$ g	1カプセル中 アルファカルシドール 1 $\mu$ g	1カプセル中 アルファカルシドール 3 $\mu$ 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、黄色5号、大豆レシチン	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、緑色3号、大豆レシチン	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、黄色5号、赤色102号、大豆レシチン	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、黄色5号、大豆レシチン

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (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

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 加速試験

アルファカルシドールカプセル 0.25  $\mu\text{g}$  「BMD」、0.5  $\mu\text{g}$  「BMD」、1.0  $\mu\text{g}$  「BMD」、3  $\mu\text{g}$  「BMD」各々3ロットについて、温度 40 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 75 $\pm$ 5%RH 保存下 (PTP・アルミビロー包装) の性状、確認試験、重量偏差試験、崩壊試験及び定量法を6ヵ月間試験した。

確認試験、重量偏差試験については、開始時と6ヵ月の2回のみ測定した。

全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された(表-1、表-2、表-3及び表-4)。

表-1.アルファカルシドールカプセル 0.25  $\mu\text{g}$  「BMD」<sup>1)</sup>

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	適合			
確認試験	適合	-	-	適合
重量偏差試験*	適合	-	-	適合
崩壊試験	適合			
定量法 (%)	100.4-102.6	97.4-99.5	96.6-99.1	96.4-99.0

※ 承認当時の日局に従った試験で行っている

表-2.アルファカルシドールカプセル 0.5  $\mu\text{g}$  「BMD」<sup>2)</sup>

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	適合			
確認試験	適合	-	-	適合
重量偏差試験*	適合	-	-	適合
崩壊試験	適合			
定量法 (%)	98.8-102.3	99.7-103.4	102.3-103.1	100.8-102.9

※ 承認当時の日局に従った試験で行っている

表-3.アルファカルシドールカプセル 1.0  $\mu\text{g}$  「BMD」<sup>3)</sup>

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	適合			
確認試験	適合	-	-	適合
重量偏差試験*	適合	-	-	適合
崩壊試験	適合			
定量法 (%)	98.7-101.9	99.6-101.0	98.0-102.0	98.3-101.8

※ 承認当時の日局に従った試験で行っている

表-4.アルファカルシドールカプセル3 $\mu$ g「BMD」<sup>4)</sup>

	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性 状	適合			
確 認 試 験	適合	-	-	適合
重量偏差試験*	適合	-	-	適合
崩 壊 試 験	適合			
定量法 (%)	97.8-100.8	97.3-100.3	96.1-99.2	95.5-97.8

(2) 長期保存試験

アルファカルシドールカプセル0.25 $\mu$ g「BMD」、0.5 $\mu$ g「BMD」、1.0 $\mu$ g「BMD」各々3ロットについて、なりゆき室温・湿度、室内散光開放保存下（PTP・アルミピロー包装）の性状、重量偏差試験、崩壊試験及び定量法を36ヵ月間試験した。

重量偏差試験については、開始時と36ヵ月の2回のみ測定した。

全試験項目において規格範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定である事が推測された（表-5、表-6及び表-7）。

表-5.アルファカルシドールカプセル0.25 $\mu$ g「BMD」<sup>1)</sup>

	開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
性 状	適合			
重量偏差試験*	適合	-	-	適合
崩 壊 試 験	適合			
定量法 (%)	98.0-101.7	98.7-100.5	99.5-100.1	98.6-99.9

※ 試験当時の日局に従った試験で行っている

表-6.アルファカルシドールカプセル0.5 $\mu$ g「BMD」<sup>2)</sup>

	開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
性 状	適合			
重量偏差試験*	適合	-	-	適合
崩 壊 試 験	適合			
定量法 (%)	97.5-99.9	100.1-100.5	100.5-101.7	98.2-99.6

※ 試験当時の日局に従った試験で行っている

表-7.アルファカルシドールカプセル1.0 $\mu$ g「BMD」<sup>3)</sup>

	開始時	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
性 状	適合			
重量偏差試験*	適合	-	-	適合
崩 壊 試 験	適合			
定量法 (%)	99.1-102.7	98.4-100.7	100.6-101.1	99.0-101.5

※ 試験当時の日局に従った試験で行っている

(3) 無包装状態における安定性試験

本資料の情報に関する注意：下記試験は承認外の保存方法であり、安全性に関する検討は行っていない。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、可否を示すものではない。

アルファカルシドールカプセル0.25  $\mu\text{g}$  「BMD」、0.5  $\mu\text{g}$  「BMD」、1.0  $\mu\text{g}$  「BMD」、3  $\mu\text{g}$  「BMD」について製剤を無包装状態で表-8の条件下で、性状、崩壊試験及び定量法を試験した。

表-8.試験条件及び試験項目<sup>5) 6) 7) 8)</sup>

	保存条件	保存形態	測定時点
①温度	40°C $\pm$ 2°C	褐色ガラス瓶密栓	開始時 1ヵ月・3ヵ月
②湿度	25°C $\pm$ 2°C 75 $\pm$ 5%RH	無包装 (シャーレ開放)	開始時・1ヵ月 2ヵ月・3ヵ月
③光	温湿度なりゆき D65光源 2000Lux/h照射	シャーレ/ラップ被覆 (曝光検体)	開始時 累積照度60万Lux $\cdot$ hr 累積照度120万Lux $\cdot$ hr
		シャーレ/ラップ被覆 +遮光 (対照検体)	

①温度に関する安定性

各製品ともに、測定結果より温度 (40°C) に対して、3ヵ月まで全試験項目で規格範囲内であった。(表-9、表-10、表-11、表-12)

表-9.アルファカルシドールカプセル0.25  $\mu\text{g}$  「BMD」<sup>5)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状 (外観)	淡黄色の不透明な球形の軟カプセル剤で、においはなかった	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合
定量法 (%)	100.0	96.8	99.4

表-10.アルファカルシドールカプセル0.5  $\mu\text{g}$  「BMD」<sup>6)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状 (外観)	淡緑色の不透明な球形の軟カプセル剤で、においはなかった	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合
定量法 (%)	99.0	96.6	97.6

表-11.アルファカルシドールカプセル1.0  $\mu\text{g}$  「BMD」<sup>7)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状 (外観)	淡紅色の不透明な球形の軟カプセル剤で、においはなかった	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合
定量法 (%)	101.2	98.1	99.4

表-12.アルファカルシドールカプセル3 $\mu$ g「BMD」<sup>8)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	淡橙色の不透明な球形の軟カプセル剤であった	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合
定量法（%）	100.9	99.6	96.1

②湿度に関する安定性

各製品ともに、測定結果より湿度（75%）に対して、3ヵ月まで全試験項目で規格範囲内であった。（表-13、表-14、表-15、表-16）

表-13.アルファカルシドールカプセル0.25 $\mu$ g「BMD」<sup>5)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	淡黄色の不透明な球形の軟カプセル剤で、 においはなかった	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量法（%）	100.0	102.9	102.3	103.1

表-14.アルファカルシドールカプセル0.5 $\mu$ g「BMD」<sup>6)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	淡緑色の不透明な球形の軟カプセル剤で、 においはなかった	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量法（%）	99.0	102.1	103.0	100.0

表-15.アルファカルシドールカプセル1.0 $\mu$ g「BMD」<sup>7)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	淡紅色の不透明な球形の軟カプセル剤で、 においはなかった	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量法（%）	101.2	104.7	105.1	103.1

表-16.アルファカルシドールカプセル3 $\mu$ g「BMD」<sup>8)</sup>

試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状（外観）	淡橙色の不透明な球形の軟カプセル剤であった	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量法（%）	100.9	106.8	103.0	100.4

③光に対する安定性

0.25 μg製品について、測定結果より、曝光検体は累積照度60万Luxから定量値の減少（規格外）が認められた。それ以外の試験項目については規格範囲内であった。（表-17）

0.5 μg製品について、測定結果より、曝光検体は累積照度60万Luxから性状に色調の変化と定量値の減少（規格外）が認められた。それ以外の試験項目については規格範囲内であった。（表-18）

1.0 μg製品について、測定結果より、曝光検体は累積照度60万Luxから性状に色調の変化（規格外）が認められた。それ以外の試験項目については規格範囲内であった。（表-19）

3 μg製品について、測定結果より、曝光検体は累積照度60万Luxから性状に色調の変化、120万Luxで定量値の減少（規格外）が認められた。それ以外の試験項目については規格範囲内であった。（表-20）

表-17.アルファカルシドールカプセル0.25 μg「BMD」<sup>5)</sup>

試験項目		開始時	60万Lux	120万Lux
性状（外観）	曝光検体/ 対照検体	淡黄色の不透明な球形の軟カプセル剤で、においてはなかった	変化なし	変化なし
崩壊試験	曝光検体/ 対照検体	適合	適合	適合
定量法（%）	曝光検体	100.0	81.7（否）	58.3（否）
	対照検体		100.6	100.6

表-18.アルファカルシドールカプセル0.5 μg「BMD」<sup>6)</sup>

試験項目		開始時	60万Lux	120万Lux
性状（外観）	曝光検体	淡緑色の不透明な球形の軟カプセル剤においてはなかった	淡緑黄色の不透明な球形の軟カプセル剤においてはなかった（色ムラ有り）（否）	淡緑黄色の不透明な球形の軟カプセル剤においてはなかった（色ムラ有り）（否）
	対照検体		変化なし	変化なし
崩壊試験	曝光検体/ 対照検体	適合	適合	適合
定量法（%）	曝光検体	99.0	82.6（否）	59.0（否）
	対照検体		100.6	99.3

表-19.アルファカルシドールカプセル1.0 μg「BMD」<sup>7)</sup>

試験項目		開始時	60万Lux	120万Lux
性状（外観）	曝光検体	淡紅色の不透明な球形の軟カプセル剤においてはなかった	淡紅黄色の不透明な球形の軟カプセル剤においてはなかった（色ムラ有り）（否）	淡紅黄色の不透明な球形の軟カプセル剤においてはなかった（色ムラ有り）（否）
	対照検体		変化なし	変化なし
崩壊試験	曝光検体/ 対照検体	適合	適合	適合
定量法（%）	曝光検体	101.2	99.5	90.9
	対照検体		103.6	101.2

表-20.アルファカルシドールカプセル3 $\mu$ g「BMD」<sup>8)</sup>

試験項目		開始時	60万Lux	120万Lux
性状（外観）	曝光検体	淡橙色の不透明な球形の軟カプセル剤であった	淡橙色不透明の球形の軟カプセル剤であった（色ムラ有り）（否）	淡橙色不透明の球形の軟カプセル剤であった（色ムラ有り）（否）
	対照検体		変化なし	変化なし
崩壊試験	曝光検体/ 対照検体	適合	適合	適合
定量法（%）	曝光検体	100.9	95.8	89.8（否）
	対照検体		100.4	100.7

## 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（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当資料なし

## 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

該当資料なし

### (2) 包装

〈アルファカルシドールカプセル0.25 $\mu$ g「BMD」〉

100カプセル（PTP10カプセル $\times$ 10）

500カプセル（PTP10カプセル $\times$ 50）

〈アルファカルシドールカプセル0.5 $\mu$ g「BMD」〉

100カプセル（PTP10カプセル $\times$ 10）

500カプセル（PTP10カプセル $\times$ 50）

〈アルファカルシドールカプセル1.0 $\mu$ g「BMD」〉

100カプセル（PTP10カプセル $\times$ 10）

500カプセル（PTP10カプセル $\times$ 50）

〈アルファカルシドールカプセル3 $\mu$ g「BMD」〉

100カプセル（PTP10カプセル $\times$ 10）

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし



## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 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、テタニー、骨痛、骨病変等）の改善  
慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症
- 骨粗鬆症（3 $\mu$ g カプセルを除く）

### 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

#### 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、投与量を調整する。

##### 〈慢性腎不全、骨粗鬆症（3 $\mu$ g カプセルを除く）〉

通常、成人1日1回アルファカルシドールとして0.5～1.0 $\mu$ 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回アルファカルシドールとして1.0～4.0 $\mu$ 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。

（小児用量）

通常、小児に対しては骨粗鬆症（3 $\mu$ g カプセルを除く）の場合には1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03 $\mu$ g/kgを、その他の疾患の場合には1日1回アルファカルシドールとして0.05～0.1 $\mu$ g/kgを経口投与する。

ただし、疾患、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検法により、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症及び骨粗鬆症（3 μg カプセルを除く）に対する比較試験が行われ、いずれも有用性が認められた<sup>9~11)</sup>。

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## 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<sub>2</sub>、ビタミン D<sub>3</sub>、1 $\alpha$ ,25 (OH)<sub>2</sub>D (カルシトリオール)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

##### 18.1.1 作用の発現（アルファカルシドールの 25 位水酸化）

経口投与後、血中に吸収され、肝の 25-hydroxylase によって側鎖の 25 位が水酸化され、速やかに 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> に代謝される<sup>12)</sup>。この肝での 25 位水酸化反応は四塩化炭素投与の肝障害時にも保持されている（ラット）<sup>13)</sup>。1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は骨、小腸に作用し、骨形成促進作用、骨代謝改善作用、小腸からの Ca 吸収促進作用等を発現する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 作用・効果

##### 18.2.1 骨石灰化促進作用

ビタミン D 欠乏あるいは低リン・高 Ca 食飼育ラットに対し、抗クル病作用、骨石灰化前線形成の促進作用を示す<sup>14)</sup>。

##### 18.2.2 骨吸収作用・再構成作用

アルファカルシドールの活性型代謝産物 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> は骨吸収作用及び骨再構成作用（軟骨細胞の骨細胞への増殖・分化）を有する（*in vitro*）<sup>15)</sup>。

##### 18.2.3 骨形成促進作用（3 $\mu$ g カプセルを除く）

骨形態計測においてアルファカルシドール投与により、骨芽細胞を有する類骨面比率が増加し、骨芽細胞に直接作用して骨形成を促進することが示唆されている（ヒト骨粗鬆症）<sup>16)</sup>。

##### 18.2.4 腸管における Ca 吸収作用（3 $\mu$ g カプセルを除く）

連日投与により、血清 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D 値の上昇とともに低下している小腸での Ca 吸収率を改善する（ヒト骨粗鬆症）<sup>17)</sup>。

##### 18.2.5 血清 Ca 上昇作用

低 Ca 血症に対し、小腸からの Ca 吸収促進作用（ヒト慢性腎不全、副甲状腺機能低下症）と骨塩溶出作用（腎あるいは副甲状腺摘出ラット）により血清 Ca を上昇させる<sup>14, 18~20)</sup>。投与中止後の血清 Ca 値は速やかな低下を示し、血清 Ca の推移による半減期は 3.4 日と報告されている（ヒト）<sup>21)</sup>。

##### 18.2.6 腎不全時の骨代謝改善作用

腎性骨ジストロフィーの骨吸収窩面、肥厚した類骨層を改善する（ヒト慢性腎不全<sup>18)</sup>、柴田腎炎ラット<sup>22, 23)</sup>）。また、肥大した副甲状腺重量及び血中副甲状腺ホルモンを低下させ、続発性の副甲状腺機能亢進を抑制する<sup>18, 22, 23)</sup>。

##### 18.2.7 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D との作用比較

経口投与されたアルファカルシドールの働きは、1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> のそれと同等、ないしそれ以上であることが示唆されている（ヒト、柴田腎炎ラット）<sup>22~24)</sup>。

#### (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

##### 16. 薬物動態

##### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

健康成人にアルファカルシドールとして  $5 \mu\text{g}$  <sup>注)</sup> 単回経口投与した場合、血漿中  $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}$  濃度は速やかに上昇し 9 時間後に最高値となり以後漸減した。その半減期は 17.6 時間であった <sup>25)</sup>。

注) 本剤の承認された最大用量は、1 回  $4.0 \mu\text{g}$  である。

### 生物学的同等性試験

#### 1) アルファカルシドールカプセル $0.25 \mu\text{g}$ 「BMD」の生物学的同等性試験 <sup>26)</sup>

##### 使用薬剤及び被験者

試験製剤：アルファカルシドールカプセル  $0.25 \mu\text{g}$  「BMD」

(1 カプセル中アルファカルシドール  $0.25 \mu\text{g}$  含有)

標準製剤：ワンアルファカプセル  $0.25$

(1 カプセル中アルファカルシドール  $0.25 \mu\text{g}$  含有)

被験者：健康な成人男子 20 名 (年齢：20～29 歳、体重：57～86kg)

##### 試験の概要

試験製剤と標準製剤の両製剤間の生物学的同等性を、血清中  $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度により検討した。試験は非盲検とし、被験者を A・B 2 群へ無作為に割付け、休薬期間を 14 日とするクロスオーバー法にて実施した。

##### 評価項目

血清中  $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度 (高速液体クロマトグラフ法により測定) 及びこれをもとに算出した薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{\text{max}}$ )。

##### 投与方法、投与量及び投与スケジュール

投与スケジュールを表-21.に示す。被験者には、投与前 10 時間以上絶食させた後、試験製剤または標準製剤のいずれか 16 カプセルを水 180mL と共に単回経口投与した。投与後は 4 時間以上絶食させた。

薬物濃度測定のための採血は、投与前、投与後 3、6、9、12、24、48 及び 72 時間目を実施 (各時点 10mL)。

表-21. 投与スケジュール

群	被験者	第一期投与薬剤	休薬期間	第二期投与薬剤
A	10 名	標準製剤 16 カプセル	14 日間	試験製剤 16 カプセル
B	10 名	試験製剤 16 カプセル		標準製剤 16 カプセル

### 結果及び考察

試験製剤及び標準製剤投与後の血清中  $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度は図-1.に示す通りであり、両製剤間で近似した推移を示した。また AUC 及び  $C_{\text{max}}$  は表-22.に示す通りであり、分散分析において  $C_{\text{max}}$  並びに AUC とともに薬剤に有意差は認められず、生物学的同等性の判定項目である両パラメータ対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間は、

いずれも  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲内であった。以上より、両製剤は生物学的に同等な製剤であることが確認された。最高血中濃度到達時間は 5.9 時間であった。

図-1.  $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  血清中濃度推移・時間曲線

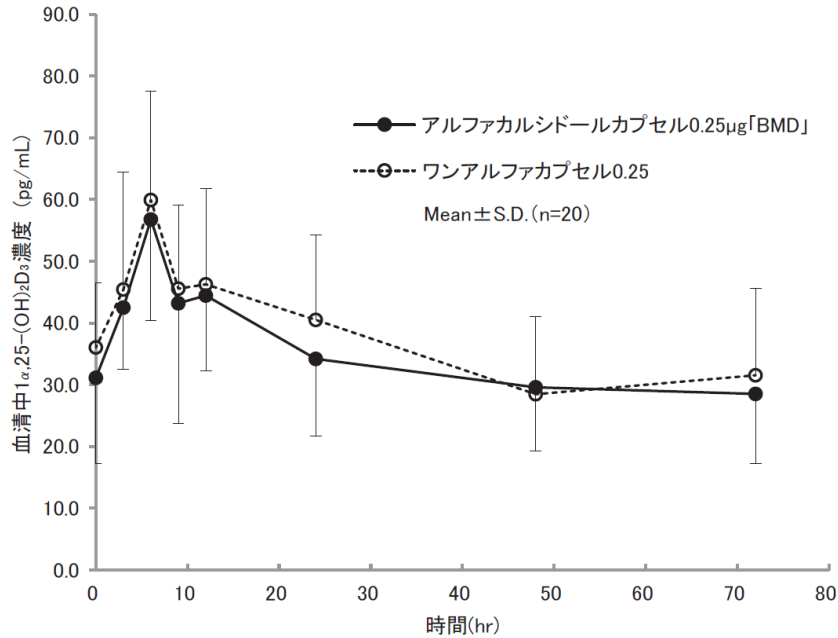


表-22. 平均薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-72</sub> (pg · hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)
試験製剤	2475.4 ± 101.63	64.3 ± 3.13
標準製剤	2643.9 ± 97.08	66.3 ± 2.90

(Mean ± S.D., n=20)

血清中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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) アルファカルシドールカプセル 0.5 µg 「BMD」の生物学的同等性試験<sup>27)</sup>

### 使用薬剤及び被験者

試験製剤：アルファカルシドールカプセル 0.5 µg 「BMD」  
(1 カプセル中アルファカルシドール 0.5 µg 含有)

標準製剤：ワンアルファカプセル 0.5  
(1 カプセル中アルファカルシドール 0.5 µg 含有)

被験者：健康な成人男子 20 名 (年齢：20～26 歳、体重：54～71kg)

### 試験の概要

アルファカルシドールカプセル 0.25 µg 「BMD」の生物学的同等性試験に準ずる。

### 評価項目

アルファカルシドールカプセル 0.25 µg 「BMD」の生物学的同等性試験に準ずる。

### 投与方法、投与量及び投与スケジュール

アルファカルシドールカプセル 0.25 µg 「BMD」の生物学的同等性試験に準ずる。ただし、投与スケジュールは表-23.に示す。

表-23. 投与スケジュール

群	被験者	第一期投与薬剤	休薬期間	第二期投与薬剤
A	10名	標準製剤 8 カプセル	14 日間	試験製剤 8 カプセル
B	10名	試験製剤 8 カプセル		標準製剤 8 カプセル

結果及び考察

試験製剤及び標準製剤投与後の血清中  $1\alpha,25-(OH)_2D_3$  濃度は図-2.に示す通りであり、両製剤間で近似した推移を示した。また AUC 及び  $C_{max}$  は表-24.に示す通りであり、分散分析において  $C_{max}$  並びに AUC ともに薬剤に有意差は認められず、生物学的同等性の判定項目である両パラメータ対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲内であった。以上より、両製剤は生物学的に同等な製剤であることが確認された。最高血中濃度到達時間は 11.7 時間であった。

図-2.  $1\alpha,25-(OH)_2D_3$  血清中濃度推移・時間曲線

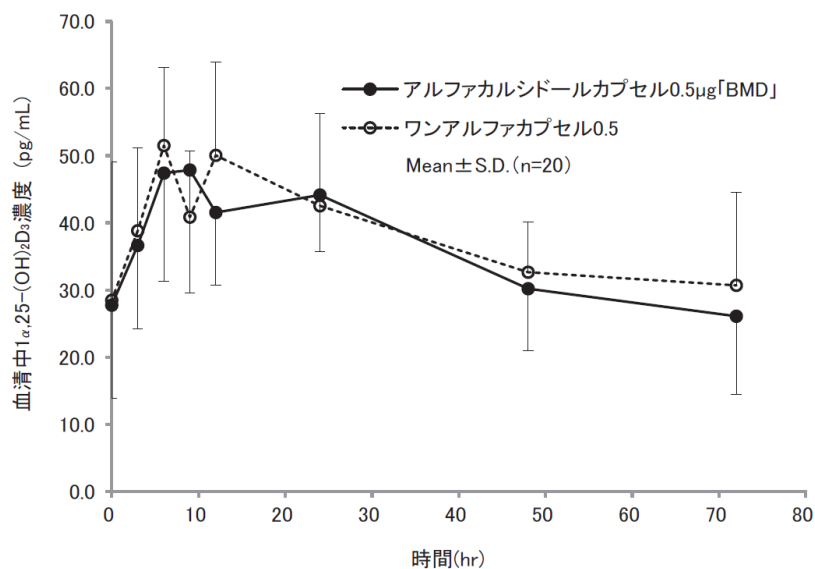


表-24. 平均薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-72</sub> (pg · hr/mL)	$C_{max}$ (pg/mL)
試験製剤	2581.7 ± 86.54	59.8 ± 2.81
標準製剤	2729.4 ± 122.42	61.1 ± 3.17

(Mean ± S.D., n=20)

血清中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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。

### 3) アルファカルシドールカプセル 1.0 μg 「BMD」 の生物学的同等性試験<sup>28)</sup>

#### 使用薬剤及び被験者

試験薬剤：アルファカルシドールカプセル 1.0 μg 「BMD」  
(1 カプセル中アルファカルシドール 1.0 μg 含有)

標準薬剤：ワンアルファカプセル 1.0  
(1 カプセル中アルファカルシドール 1.0 μg 含有)

被験者：健康な成人男子 20 名 (年齢：20～26 歳、体重：54～75kg)

#### 試験の概要

アルファカルシドールカプセル 0.25 μg 「BMD」 の生物学的同等性試験に準ずる。

#### 評価項目

アルファカルシドールカプセル 0.25 μg 「BMD」 の生物学的同等性試験に準ずる。

#### 投与方法、投与量及び投与スケジュール

アルファカルシドールカプセル 0.25 μg 「BMD」 の生物学的同等性試験に準ずる。ただし、投与スケジュールは表-25. に示す。

表-25. 投与スケジュール

群	被験者	第一期投与薬剤	休薬期間	第二期投与薬剤
A	10 名	標準薬剤 4 カプセル	14 日間	試験薬剤 4 カプセル
B	10 名	試験薬剤 4 カプセル		標準薬剤 4 カプセル

#### 結果及び考察

試験薬剤及び標準薬剤投与後の血清中  $1\alpha,25-(OH)_2D_3$  濃度は図-3. に示す通りであり、両薬剤間で近似した推移を示した。また AUC 及び  $C_{max}$  は表-26. に示す通りであり、分散分析において  $C_{max}$  並びに AUC とともに薬剤に有意差は認められず、生物学的同等性の判定項目である両パラメータ対数変換値における平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも  $\log 0.8 \sim \log 1.25$  の範囲内であった。以上より、両薬剤は生物学的に同等な薬剤であることが確認された。最高血中濃度到達時間は 8.9 時間であった。

図-3.  $1\alpha,25-(OH)_2D_3$  血清中濃度推移・時間曲線

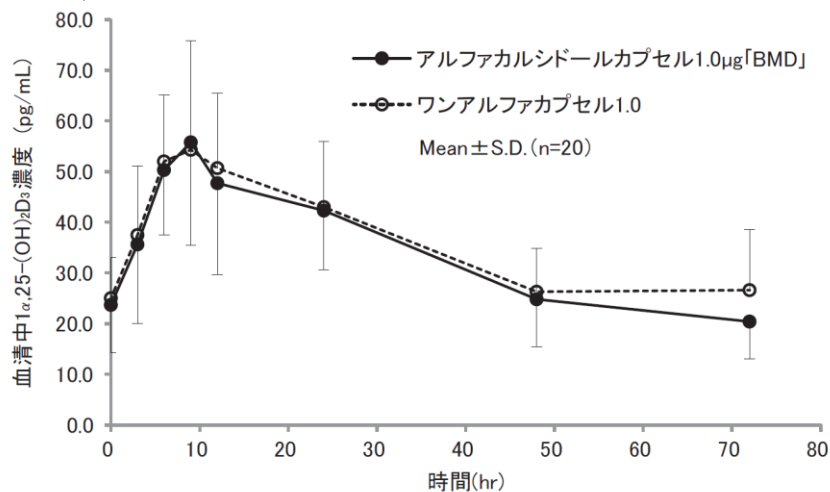




表-26. 平均薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-72</sub> (pg・hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)
試験製剤	2418.0±113.57	63.7±3.53
標準製剤	2570.6±110.02	63.4±3.49

(Mean±S.D.,n=20)

血清中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

#### 4) アルファカルシドールカプセル 3μg 「BMD」の生物学的同等性試験<sup>29)</sup>

##### 使用薬剤及び被験者

試験製剤：アルファカルシドールカプセル 3μg 「BMD」  
(1カプセル中アルファカルシドール 3μg 含有)

標準製剤：ワンアルファカプセル 3μg  
(1カプセル中アルファカルシドール 3μg 含有)

被験者：健康な成人男子 32 名 (予試験 12 名、本試験 20 名) /年齢：20～33 歳/体重：49～73kg

##### 試験の概要

試験製剤と標準製剤の両製剤間の生物学的同等性を、血清中 1α,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 濃度により検討した。試験は非盲検とし、被験者を予試験 12 名 (各 6 名の 2 群：A・群)、本試験 20 名 (各 10 名の 2 群：C・D 群) へ無作為に割付け、休薬期間を 7 日以上とするクロスオーバー法にて実施した。

##### 評価項目

血清中 1α,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 濃度 (高速液体クロマトグラフ法により測定) 及びこれをもとに算出した薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>)。

##### 投与方法、投与量及び投与スケジュール

投与スケジュールを表-27.に示す。被験者には、投与前 12 時間以上絶食させた後、試験製剤または標準製剤のいずれか 1 カプセルを水 200mL と共に単回経口投与した。投与後は 4 時間以上絶食させた。

薬物濃度測定のための採血は、投与前、投与後 2、4、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間目を実施 (各時点 6mL)。

表-27. 投与スケジュール

	群	被験者	第一期投与薬剤	休薬期間	第二期投与薬剤
予試験	A	6 名	標準製剤 1 カプセル	7 日間以上	試験製剤 1 カプセル
	B	6 名	試験製剤 1 カプセル		標準製剤 1 カプセル
本試験	C	10 名	標準製剤 1 カプセル	7 日間以上	試験製剤 1 カプセル
	D	10 名	試験製剤 1 カプセル		標準製剤 1 カプセル

##### 結果及び考察

試験製剤及び標準製剤投与後の血清中 1α,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> 濃度は図-4.に示す通りであり、両製剤間で近似した推移を示した。また AUC 及び C<sub>max</sub> は表-28.に示す通りであり、分散分析において C<sub>max</sub> 並びに AUC とともに薬剤に有意差は認められず、生物学的同等性の判定項目である両パラメータ対数変換値における平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも log0.8～log1.25 の範囲内であった。以上より、両製剤は生物学的に同等な製剤であることが確認された。最高血中濃度到達時間は 15.1 時間であった。

図-4.  $1\alpha,25-(OH)_2D_3$  血清中濃度推移・時間曲線

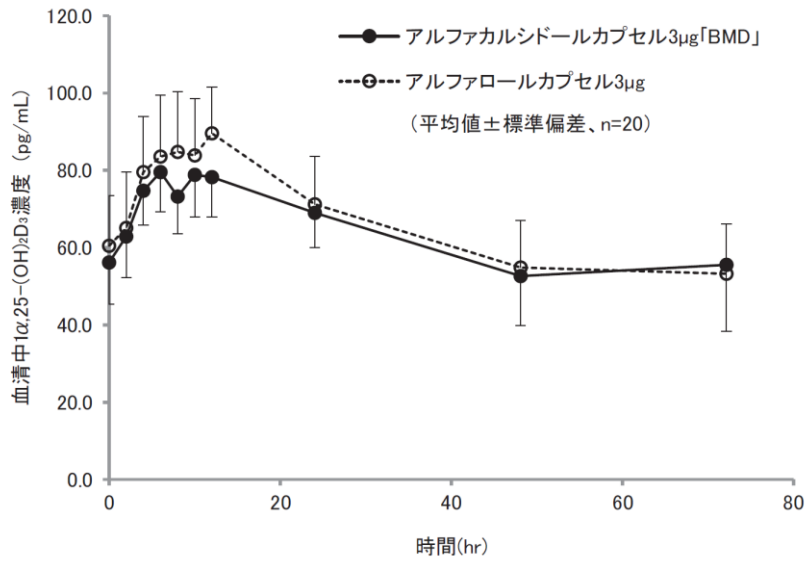


表-28.平均薬物動態パラメータ

	AUC <sub>t</sub> (pg · hr/mL)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
試験製剤	4558.1 ± 627.4	89.8 ± 4.3	15.1 ± 19.7	86.3 ± 86.4
標準製剤	4631.7 ± 746.2	94.8 ± 14.4	9.6 ± 2.6	70.2 ± 29.3

(Mean ± S.D., n=20)

血清中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

**5. 分布**

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

**6. 代謝**

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

**7. 排泄**

該当資料なし

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**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

設定されていない

### 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 血清カルシウム上昇を伴った急性腎障害があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察すること。[8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]

8.2 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値を超えないよう投与量を調整すること。[8.1、8.3、9.7、10.2、11.1.1 参照]

8.3 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬する。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開する。[8.1、8.2、10.2、11.1.1 参照]

### 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. 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。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (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（ラット）で大量投与の場合、胎児化骨遅延等がみられている。

(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）で授乳による新生児への移行率は、母動物投与量の 1/20 に相当する。

(7) 小児等

**9.7 小児等**  
 血清カルシウム値等の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、過量投与にならぬ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。[8.2 参照]

(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。

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. 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
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	高マグネシウム血症が起きたとの報告がある。	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。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [8.1-8.3 参照]	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される。
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 [8.1-8.3 参照]	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミン D 及びその誘導体 カルシトリオール等 [8.1-8.3 参照]		相加作用による。
PTH 製剤 テリパラチド等 PTHrP 製剤 アバロパラチド酢酸塩 [8.1-8.3 参照]		

## 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

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 急性腎障害（頻度不明）

血清カルシウム上昇を伴った急性腎障害があらわれることがある。[8.1-8.3 参照]

###### 11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P 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。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

〈アルファカルシドールカプセル 0.25 μg 「BMD」、 0.5 μg 「BMD」、 1.0 μg 「BMD」〉	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛	嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等
精神神経系		頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・倦怠感、めまい、しびれ感、眠気、記憶力・記憶力の減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢のつっぱり感、胸痛等
循環器		軽度の血圧上昇、動悸
肝臓	AST、ALT の上昇	LDH、γ-GTP の上昇
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇（腎機能の低下）	腎結石
皮膚	そう痒感	発疹、熱感
眼	結膜充血	
骨		関節周囲の石灰化（化骨形成）
その他		嗄声、浮腫

注) 副作用の発現頻度は使用成績調査を含む

〈アルファカルシドールカプセル 3 μg 「BMD」〉	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、悪心・嘔気、嘔吐、腹部膨満感、下痢、便秘、胃痛	胃部不快感、口渇等	消化不良、口内異和感
精神神経系	頭痛・頭重、不眠・いらいら	しびれ感、眠気、記憶力・記	めまい、耳鳴り、老人性難聴、

	感、脱力・倦怠感	銘力の減退、肩こり、胸痛等	背部痛、下肢のつっぱり感
循環器	軽度の血圧上昇	動悸	
肝臓	AST、ALT の上昇	LDH、 $\gamma$ -GTP の上昇	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇（腎機能の低下）		腎結石
皮膚	そう痒感、発疹、熱感		
眼	結膜充血		
骨	関節周囲の石灰化（化骨形成）		
その他			嘔声、浮腫

注) 副作用の発現頻度は使用成績調査を含む

### 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

### 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)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

### 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：アルファカルシドールカプセル 0.25  $\mu$ g 「BMD」 劇薬  
アルファカルシドールカプセル 0.5  $\mu$ g 「BMD」 劇薬  
アルファカルシドールカプセル 1.0  $\mu$ g 「BMD」 劇薬  
アルファカルシドールカプセル 3  $\mu$ g 「BMD」 劇薬

有効成分：アルファカルシドール 毒薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

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は遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：アルファロールカプセル 0.25  $\mu$ g、0.5  $\mu$ g、1.0  $\mu$ g、3  $\mu$ g、

同一成分薬：アルファロール散 1  $\mu$ g/g、アルファロール内用液 0.5  $\mu$ g/mL、ワンアルファ錠 0.25  $\mu$ g、0.5  $\mu$ g、1.0  $\mu$ g

同効薬：カルシトリオール

### 7. 国際誕生年月日

不明

**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**

履歴	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
旧販売名 カルシタミン0.25	1989年12月27日	22700AMX00019000	1990年7月13日	1990年7月13日
販売名変更 カルシタミンカプセル0.25 $\mu$ g	2008年6月20日		2008年6月20日	2008年6月20日
製造販売承認承継	2010年12月1日		2010年12月1日	2010年12月1日
販売名変更 アルファカルシドールカプセル 0.25 $\mu$ g「BMD」	2015年1月14日		2015年6月19日	2015年6月19日
旧販売名 カルシタミン0.5	1989年12月27日	22700AMX00068000	1990年7月13日	1990年7月13日
販売名変更 カルシタミンカプセル0.5 $\mu$ g	2008年6月20日		2008年6月20日	2008年6月20日
製造販売承認承継	2010年12月1日		2010年12月1日	2010年12月1日
販売名変更 アルファカルシドールカプセル 0.5 $\mu$ g「BMD」	2015年1月20日		2015年6月19日	2015年6月19日
旧販売名 カルシタミン1.0	1989年12月27日	22700AMX00069000	1990年7月13日	1990年7月13日
販売名変更 カルシタミンカプセル1.0 $\mu$ g	2008年6月20日		2008年6月20日	2008年6月20日
製造販売承認承継	2010年12月1日		2010年12月1日	2010年12月1日
販売名変更 アルファカルシドールカプセル 1.0 $\mu$ g「BMD」	2015年1月20日		2015年6月19日	2015年6月19日
旧販売名 カルシタミンカプセル3 $\mu$ g	2009年7月13日	22700AMX00070000	2009年11月13日	2009年11月13日
製造販売承認承継	2010年12月1日		2010年12月1日	2010年12月1日
販売名変更 アルファカルシドールカプセル 3 $\mu$ g「BMD」	2015年1月20日		2015年6月19日	2015年6月19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**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投与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
アルファカルシドール カプセル 0.25 $\mu$ g「BMD」	3112001M1011	3112001M1313	106759028	620675928
アルファカルシドール カプセル 0.5 $\mu$ g「BMD」	3112001M2018	3112001M2379	106763745	620676345
アルファカルシドール カプセル 1.0 $\mu$ g「BMD」	3112001M3014	3112001M3367	106768245	620676845
アルファカルシドール カプセル 3 $\mu$ g「BMD」	3112001M4010	3112001M4266	119603001	621960302

### 14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験 (0.25  $\mu$ g)
- 2) 社内資料：安定性試験 (0.5  $\mu$ g)
- 3) 社内資料：安定性試験 (1.0  $\mu$ g)
- 4) 社内資料：安定性試験 (3  $\mu$ g)
- 5) 社内資料：安定性試験 (無包装状態) (0.25  $\mu$ g)
- 6) 社内資料：安定性試験 (無包装状態) (0.5  $\mu$ g)
- 7) 社内資料：安定性試験 (無包装状態) (1.0  $\mu$ g)
- 8) 社内資料：安定性試験 (無包装状態) (3  $\mu$ g)
- 9) 藤田拓男 ほか：腎と透析. 1978 ; 5 : 583-611
- 10) 藤田拓男 ほか：ホルモンと臨床. 1979 ; 27 : 99-113
- 11) 伊丹康人 ほか：医学のあゆみ. 1982 ; 123 : 958-973
- 12) Fukushima M., et al. : Biochem Biophys Res Commun. 1975 ; 66 (2) : 632-638 (PMID: 1180928)
- 13) 須田立雄 ほか：診療と新薬. 1978 ; 15 : 1295-1306
- 14) 須田立雄 ほか：診療と新薬. 1976 ; 13 : 1595-1617
- 15) 鈴木不二男：ビタミン. 1982 ; 56 : 457-468
- 16) 渡辺正美 ほか：整形外科基礎科学. 1983 ; 10 : 175-180
- 17) 滋野長平 ほか：日本内分泌学会雑誌. 1982 ; 58 : 1473-1481
- 18) 鈴木正司 ほか：診療と新薬. 1978 ; 15 : 1355-1374
- 19) 福永仁夫 ほか：診療と新薬. 1978 ; 15 : 1521-1524
- 20) Kaneko C., et al. : Steroids. 1974 ; 23 (1) : 75-92 (PMID: 4813304)
- 21) Kanis JA., et al. : Br Med J. 1977 ; 1 (6053) : 78-81 (PMID: 832019)
- 22) Nishii Y., et al. : Endocrinology. 1980 ; 107 (1) : 319-327 (PMID: 7379753)
- 23) Fukushima M., et al. : Endocrinology. 1980 ; 107 (1) : 328-333 (PMID: 6247140)
- 24) 須田立雄：ビタミン. 1980 ; 54 : 407-421
- 25) 東平靖雄 ほか：骨代謝. 1979 ; 12 : 152-162
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験 (0.25  $\mu$ g)
- 27) 社内資料：生物学的同等性試験 (0.5  $\mu$ g)
- 28) 社内資料：生物学的同等性試験 (1.0  $\mu$ g)
- 29) 社内資料：生物学的同等性試験 (3  $\mu$ g)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当しない

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当しない

## 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (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

アルファカルシドールカプセル 0.25  $\mu\text{g}$  「BMD」、0.5  $\mu\text{g}$  「BMD」、1.0  $\mu\text{g}$  「BMD」について、それぞれ以下の試験を実施した。

- ① 崩壊懸濁試験：ディスペンサー内にアルファカルシドールカプセル「BMD」を 1 カプセル入れ、55°Cの温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、ディスペンサーを 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。崩壊しない場合は、更に 5 分放置後、同様の操作を行ったところ、10 分以内に崩壊・懸濁した。
- ② 通過性試験：崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察したところ、8Fr.チューブを通過した。

崩壊懸濁試験 (水：約 55°C)		通過性試験
5 分	10 分	8Fr.チューブを通過
×	○	

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

**株式会社 ビオメディクス**

東京都港区港南2-15-2