

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 2013 に準拠して作成

カルシウム／天然型ビタミン D₃／マグネシウム配合剤

デノタス[®] チュアブル配合錠

DENOTAS[®] CHEWABLE COMBINATION TABLETS

沈降炭酸カルシウム／コレカルシフェロール（天然型ビタミン D）／炭酸マグネシウム配合錠

剤 形	チュアブル錠
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない
規 格 ・ 含 量	1錠中 沈降炭酸カルシウム（日局）762.5mg（カルシウムとして 305mg）、 コレカルシフェロール（日局）0.005mg（200IU）、 炭酸マグネシウム（日局）59.2mg（マグネシウムとして 15mg） を含有する
一 般 名	和名：沈降炭酸カルシウム（JAN）／コレカルシフェロール（JAN）／ 炭酸マグネシウム（JAN） 洋名：Precipitated Calcium Carbonate（JAN）／Cholecalciferol（JAN） ／Magnesium Carbonate（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2013年2月28日 薬価基準収載年月日：2013年5月31日 発 売 年 月 日：2013年5月31日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日東薬品工業株式会社 販 売 元：第一三共株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2017 年 4 月改訂（第 5 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
1. 販売名	2	14. その他	8
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	10
2. 一般名	2	3. 臨床成績	11
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	11
(3) システム	2	(3) 臨床薬理試験	16
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	16
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	16
5. 化学名 (命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	16
7. CAS 登録番号	3	3) 安全性試験	16
8. 患者・病態別試験	16	4) 治療の使用	16
9. 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	16	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	16
10. 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	16	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	16
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	17
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	17
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	18
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	18
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
4. 有効成分の定量法	5	(4) 中毒域	18
5. 食事・併用薬の影響	18	(5) 食事・併用薬の影響	18
6. 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	18	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	18
7. 薬物速度論的パラメータ	18	2. 薬物速度論的パラメータ	18
8. 解析方法	18	(1) 解析方法	18
9. 吸収速度定数	18	(2) 吸収速度定数	18
10. バイオアベイラビリティ	18	(3) バイオアベイラビリティ	18
11. 消失速度定数	18	(4) 消失速度定数	18
12. クリアランス	18	(5) クリアランス	18
13. 分布容積	18	(6) 分布容積	18
14. 血漿蛋白結合率	18	(7) 血漿蛋白結合率	18
15. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6		
16. 製剤の各種条件下における安定性	7		
17. 調製法及び溶解後の安定性	7		
18. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
19. 溶出性	7		
20. 生物学的試験法	7		
21. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		

3. 吸 収	18	13. 過量投与	25
4. 分 布	19	14. 適用上の注意	25
(1) 血液－脳関門通過性	19	15. その他の注意	25
(2) 血液－胎盤関門通過性	19	16. その他	25
(3) 乳汁への移行性	19		
(4) 髄液への移行性	19		
(5) その他の組織への移行性	19		
5. 代 謝	19	IX. 非臨床試験に関する項目	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	19	1. 薬理試験	26
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	20	(1) 薬効薬理試験	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20	(2) 副次的薬理試験	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20	(3) 安全性薬理試験	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20	(4) その他の薬理試験	26
6. 排 泄	20	2. 毒性試験	26
(1) 排泄部位及び経路	20	(1) 単回投与毒性試験	26
(2) 排泄率	20	(2) 反復投与毒性試験	26
(3) 排泄速度	20	(3) 生殖発生毒性試験	26
7. トランスポーターに関する情報	21	(4) その他の特殊毒性	26
8. 透析等による除去率	21		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22	X. 管理的事項に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	22	1. 規制区分	27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22	2. 有効期間又は使用期限	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	22	3. 貯法・保存条件	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	22	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 慎重投与内容とその理由	22	5. 承認条件等	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22	6. 包 装	27
7. 相互作用	22	7. 容器の材質	27
(1) 併用禁忌とその理由	22	8. 同一成分・同効薬	27
(2) 併用注意とその理由	23	9. 国際誕生年月日	28
8. 副作用	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
(1) 副作用の概要	23	11. 薬価基準収載年月日	28
(2) 重大な副作用と初期症状	23	12. 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	28
(3) その他の副作用	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	24	14. 再審査期間	28
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	25	16. 各種コード	28
9. 高齢者への投与	25	17. 保険給付上の注意	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25		
11. 小児等への投与	25	XI. 文 献	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25	1. 引用文献	29
		2. その他の参考文献	29
		XII. 参考資料	30
		1. 主な外国での発売状況	30
		2. 海外における臨床支援情報	30
		XIII. 備 考	31
		その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デノタスチュアブル配合錠は、沈降炭酸カルシウム、コレカルシフェロール（天然型ビタミン D）及び炭酸マグネシウムを含有する経口剤である。

本邦において、ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブ（遺伝子組換え）を有効成分とするランマーク皮下注 120mg の市販後、重篤な低カルシウム血症の副作用（死亡例を含む）が報告されたことから、重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、安全性速報により、カルシウム及びビタミン D の経口補充の必要性について注意喚起がなされた。その中で、ビタミン D については、高カルシウム血症に陥る危険性を低減する観点から、ビタミン D 活性化が障害されている腎機能障害患者を除き、天然型ビタミン D を使用することが注意喚起された。しかし、低カルシウム血症の予防及び治療を行う上で、医療用医薬品として処方可能な天然型ビタミン D は存在していないため、医師の管理の下で、医療用医薬品としてカルシウム及び天然型ビタミン D を投与できる医療環境を構築する必要があった。

以上から、一般用医薬品として承認され、デノスマブ（遺伝子組換え）を有効成分とするランマーク皮下注 120mg 及びプラリア皮下注 60mg シリンジの国内治験で併用実績を有するカルシウム及び天然型ビタミン D 製剤の医療用医薬品としての製造販売承認申請を行い、2013 年 2 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 2 錠中にカルシウムとして 610mg、天然型ビタミン D₃として 400IU 及びマグネシウムとして 30mg を含んでいる。
- (2) カルシウムの吸収を促進する天然型ビタミン D₃に加え、カルシウムの代謝に関与するマグネシウムを配合している。
- (3) デノスマブ投与時の低カルシウム血症の発現抑制効果が確認された。
- (4) ヨーグルト風味のチュアブル錠である。水なしでそのまま服用できる。
- (5) 本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

なお参考として、本剤の一般用医薬品（第 2 類医薬品）における安全性情報として、2002 年 5 月 21 日～2012 年 10 月 17 日の期間に、265 件の副作用が報告された。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

デノタス[®]チュアブル配合錠

(2)洋名

DENOTAS[®]CHEWABLE COMBINATION TABLETS

(3)名称の由来

RANKL阻害剤デノスマブ (Denosumab) に足して服用することから、デノタス (DENOTAS) と命名した。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

沈降炭酸カルシウム (JAN) / コレカルシフェロール (JAN) / 炭酸マグネシウム (JAN)

(2)洋名 (命名法)

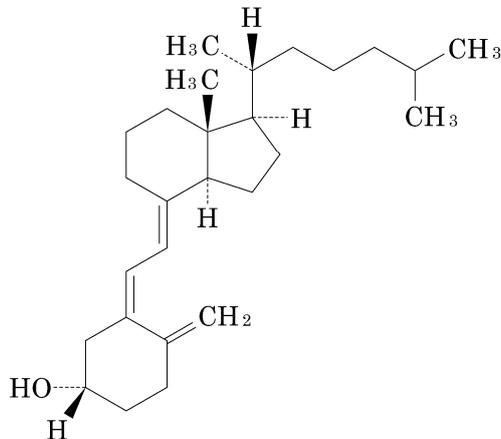
Precipitated Calcium Carbonate (JAN) / Cholecalciferol (JAN) / Magnesium Carbonate (JAN)

(3)ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

コレカルシフェロール



4. 分子式及び分子量

沈降炭酸カルシウム :

分子式 : CaCO₃ 分子量 : 100.09

コレカルシフェロール :

分子式 : C₂₇H₄₄O 分子量 : 384.64

炭酸マグネシウム :

分子式 : MgCO₃ 分子量 : 84.31

5. 化学名（命名法）

沈降炭酸カルシウム：

＜参考＞炭酸カルシウム：Calcium Carbonate

コレカルシフェロール：*(3S,5Z,7E)*-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3-ol

炭酸マグネシウム：Magnesium Carbonate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：DS-2012

7. CAS 登録番号

沈降炭酸カルシウム：471-34-1

コレカルシフェロール：67-97-0

炭酸マグネシウム：23389-33-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

沈降炭酸カルシウム：白色の微細な結晶性の粉末で、におい及び味はない。

コレカルシフェロール：白色の結晶で、においはない。空気又は光によって変化する。

炭酸マグネシウム：白色のもろい塊又は粉末で、においはない。

(2) 溶解性

沈降炭酸カルシウム：

水にほとんど溶けないが、二酸化炭素が存在すると溶解性を増す。エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希酢酸、希塩酸又は希硝酸に泡立って溶ける。

コレカルシフェロール：

エタノール (95)、クロロホルム、ジエチルエーテル又はイソオクタンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

炭酸マグネシウム：

水、エタノール (95)、1-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に泡立って溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

コレカルシフェロール：融点：84～88℃

(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

コレカルシフェロール：施光度 $[\alpha]_D^{20}$: +103～+112° (50mg、エタノール (95)、10mL、100mm)

炭酸マグネシウム：飽和水溶液はアルカリ性である。

沈降炭酸カルシウム：第十七改正日本薬局方解説書 2016:C2989-2992, 廣川書店

コレカルシフェロール：第十七改正日本薬局方解説書 2016:C1890-1894, 廣川書店

炭酸マグネシウム：第十七改正日本薬局方解説書 2016:C3007-3011, 廣川書店

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

沈降炭酸カルシウム：日局「沈降炭酸カルシウム」による

コレカルシフェロール：日局「コレカルシフェロール」による

炭酸マグネシウム：日局「炭酸マグネシウム」による

4. 有効成分の定量法

沈降炭酸カルシウム：日局「沈降炭酸カルシウム」による

コレカルシフェロール：日局「コレカルシフェロール」による

炭酸マグネシウム：日局「炭酸マグネシウム」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：チュアブル錠

1 錠中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
デノタス チュアブル 配合錠	沈降炭酸カルシウム（日局） 762.5mg（カルシウムとして 305mg） コレカルシフェロール（日局） 0.005mg（200IU） 炭酸マグネシウム（日局） 59.2mg（マグネシウムとして 15mg）	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ラウリン酸ソルビタン、白糖、ゼラチン、タルク、グリセリン脂肪酸エステル、D-ソルビトール、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、香料

販売名	剤形 ^{注)}	色	外形		
			表	裏	側面
デノタス チュアブル 配合錠	チュアブル錠	ほとんど 白色～微 黄色			
			直径 14.1mm、厚さ 約 6.4mm 重さ 約 1,150mg		

注) 特有の芳香を有する。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

		保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		瓶包装 ^{a)} (50錠)	室温	0, 6, 12, 18, 24, 36 ヶ月	変化なし
		瓶包装 ^{a)} (100錠)			
加速試験		瓶包装 ^{a)} (50錠)	40°C/75%RH	6 ヶ月	変化なし
		瓶包装 ^{a)} (100錠)			
		アルミ分包 ^{b)} (1錠)			
苛酷試験	加湿	シャーレ開放	25°C/75%RH	1, 3, 7 日	1 日目以降、性状及び硬度の品質低下を認めた。
	曝光	シャーレ開放	D65 ランプ (3000lx, 25°C)	60 万 lx・hr	コレカルシフェロールの含量低下を認めた。
		120 万 lx・hr			

【試験項目】長期保存試験、加速試験：性状、含量等。苛酷試験：性状、硬度、含量等。

a) プラスチックボトル、乾燥剤入り

b) SP 包装

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

沈降炭酸カルシウム：定性反応（白色の沈殿を生じる）

コレカルシフェロール：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

炭酸マグネシウム：定性反応（液は濁る）

10. 製剤中の有効成分の定量法

沈降炭酸カルシウム：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

コレカルシフェロール：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

炭酸マグネシウム：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防

[効能・効果の設定根拠]

RANKL 阻害剤投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防に対する本剤 DS-2012 の効果について、日本人被験者（骨転移を有する乳癌患者及び骨粗鬆症患者）を対象に、本剤を併用治療した 3 つのデノスマブの臨床試験における低カルシウム血症の有害事象（発現割合、重篤度、及び重症度）、血清補正カルシウム値（アルブミン補正血清カルシウム値）を評価した。個々の試験の方法及び低カルシウム血症の有害事象（発現割合、重篤度、及び重症度）、血清補正カルシウム値等の結果については「V.3.(2)臨床効果」＜参考＞参照。

また、デノスマブ投与時の低カルシウム血症の発現に対するカルシウム又はビタミン D 補充剤の効果を確認するため、骨病変を有する進行がん患者を対象とした 3 つの第Ⅲ相試験の併合解析を行った。その結果、試験期間中カルシウム（1 日 500mg 以上）及びビタミン D（1 日 400IU 以上）の補充を受けた被験者と比較して、カルシウム又はビタミン D の補充を受けなかった被験者では低カルシウム血症の発現割合が高く、また、グレード 3 又は 4 の血清補正カルシウム値低下を示した被験者の割合が高かったことから、カルシウム及びビタミン D の補充は、デノスマブ投与時の低カルシウム血症の発現を抑制することが示唆された（表 1 及び表 2）。

表 1 デノスマブ投与時におけるカルシウム又はビタミン D 併用有無別の低カルシウム血症に関連する有害事象の発現状況

（骨病変を有する進行がん患者を対象とした 3 つの第Ⅲ相試験の併合解析）

有害事象の種類*	カルシウム又は ビタミン D 併用あり a)	カルシウム及び ビタミン D 併用なし b)
	デノスマブ (n=2,374)	デノスマブ (n=467)
低カルシウム血症に関連する有害事象	5.3 (126)	31.5 (147)
低カルシウム血症	5.1 (121)	30.8 (144)
血中カルシウム減少	0.3 (7)	1.3 (6)
カルシウム欠乏	0.0 (0)	0.0 (0)
カルシウムイオン減少	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

- a) 試験期間のいずれかの時期にカルシウム又はビタミン D の投与を受けた被験者ならびにカルシウム及びビタミン D を併用した被験者。ただし低カルシウム血症に関連する有害事象の発現後に、初めてカルシウム又はビタミン D の投与を受けた被験者を除く。
- b) カルシウム及びビタミン D のいずれかの投与を一度も受けなかった被験者、低カルシウム血症に関連する有害事象の発現後に、初めてカルシウム及び／又はビタミン D の投与を受けた被験者。

*：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver12.1）」に基づき、基本語（PT）を記載。

表2 デノスマブ投与時におけるカルシウム又はビタミンD併用有無別のグレード3又は4の血清補正カルシウム値低下の発現状況

(骨病変を有する進行がん患者を対象とした3つの第III相試験の併合解析)

グレード	カルシウム又は ビタミンD併用あり ^{a)}	カルシウム及び ビタミンD併用なし ^{b)}
	デノスマブ (n=2,485)	デノスマブ (n=356)
グレード3	1.9 (48)	6.7 (24)
グレード4	0.4 (9)	2.0 (7)

発現割合% (発現例数)

- a) 試験期間中のいずれかの時期にカルシウム又はビタミンDの投与を受けた被験者ならびにカルシウム及びビタミンDを併用した被験者。ただしCTCAEグレードが3以上の低カルシウム血症の発現後に初めてカルシウム及びビタミンDの投与を受けた被験者を除く。
- b) カルシウム及びビタミンDのいずれの投与も一度も受けなかった被験者、CTCAEグレードが3以上の低カルシウム血症の発現後に初めてカルシウム及び/又はビタミンDの投与を受けた被験者。

以上より、骨病変を有する進行がん患者又は骨粗鬆症者へのデノスマブ投与時に本剤を併用治療薬として使用した場合、低カルシウム血症の発現割合は低く、血清補正カルシウム値の大きな低下も認められなかったことから、本剤の投与によるデノスマブ投与時の低カルシウム血症の発現抑制効果が示された。

これらの検討はデノスマブによる低カルシウム血症に関するものであるが、RANKL阻害剤はその薬理作用より同様に低カルシウム血症をおこすと考えられることから、本剤の効能・効果は「RANKL阻害剤(デノスマブ(遺伝子組換え)等)投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防」と設定した。

2. 用法及び用量

通常、1日1回2錠を経口投与する。なお、患者の状態又は臨床検査値に応じて適宜増減する。

[用法・用量の設定根拠]

日本人被験者を対象としたデノスマブの臨床試験では、デノスマブを投与された被験者1,105名に本剤が併用された。これらの試験において、本剤の少なくとも1日1回2錠を併用治療として使用した被験者では、低カルシウム血症の発現割合は低く、アルブミン補正血清カルシウム値の大きな低下も認められなかった。本剤の使用にあたっては、血清補正カルシウム値の変動に応じて、用量の調節が必要となる場合も想定されることから、上記の用法・用量を設定した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 血清補正カルシウム値が高値な場合は投薬を避け、血清補正カルシウム値が正常化した後に、本剤の投与を開始又は再開すること。
2. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変におけるデノスマブ(遺伝子組換え)投与時の重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため本剤を投与する場合は、毎日少なくとも1日1回2錠投与すること。
3. 本剤は、かみ砕くか、口中で溶かして服用すること。

解説：

1. 高カルシウム血症患者への本剤の投与は症状を悪化させるおそれがあるため禁忌とした(「VIII.2.禁忌内容と

その理由(原則禁忌を含む)参照)が、RANKL 阻害剤投与開始時に高カルシウム血症であった患者、RANKL 阻害剤及び本剤を併用投与中に高カルシウム血症を発現した患者では、血清補正カルシウム値が正常域に戻った際には本剤の投与が推奨される。

2. ランマーク皮下注 120mg の添付文書の記載を参考とした。
3. チュアブル錠の一般的な服用方法である。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

<参考>

本剤は、カルシウム等の補給を目的とした一般用医薬品として長期間の使用経験のある新カルシチュウ D₃ と同一の製剤である。

本剤は、効能・効果である「RANKL 阻害剤(デノスマブ(遺伝子組換え)等)投与に伴う低カルシウム血症の治療及び予防」に対する有効性を検証するための試験は実施していないが、日本人患者を対象としたデノスマブ(ランマーク皮下注 120mg 及びプラリア皮下注 60mg シリンジ)の以下の臨床試験において、本剤を併用治療として使用されていたことから、デノスマブの臨床試験における低カルシウム血症の有害事象(発現割合、重篤度、及び重症度)、血清補正カルシウム値の推移を参考資料として審査された。安全性に関しては、新カルシチュウ D₃における安全性情報を基に審査された。

本剤の参考資料として審査されたデノスマブの臨床試験

- (1)骨転移を有する進行乳癌患者を対象とした第Ⅲ相試験(日本人患者のデータ)
- (2)骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験
- (3)骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相骨折評価試験

1) 骨転移を有する進行乳癌患者を対象としたデノスマブの第Ⅲ相試験の日本人患者における低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況ならびに血清補正カルシウム値の推移

方法

対 象	骨転移を有する進行乳癌患者 69 例（日本人患者）
試験デザイン	ゾレドロン酸対照、無作為化二重盲検、多施設共同、比較試験
投与方法	デノスマブ 120mg の皮下投与及びゾレドロン酸のプラセボの静脈内投与を 4 週に 1 回行った。 高カルシウム血症*が認められない限り、本剤を 1 日 1 回 2 錠、連日服用するよう強く推奨した。 *：血清補正カルシウム値 > 2.9mmol/L 又は > 11.5mg/dL、あるいはカルシウムイオン値 > 1.5mmol/L

患者背景

	本剤・デノスマブ併用群 (n=69)
女性	69 (100)
年齢 (歳)	56.1 ± 12.2
体重 (kg)	55.19 ± 8.95
ECOG performance status	
0	50 (72)
1	19 (28)
クレアチニンクリアランス算出値 (mL/min)	
15 未満	0 (0)
15 以上 30 未満	0 (0)
30 以上 60 未満	9 (13)
60 以上 90 未満	18 (26)
90 以上	42 (61)
血清補正カルシウム値 (mg/dL)	9.30 (9.10, 9.70)

n (%) 又は平均値±標準偏差又は中央値 (Q1, Q3)

試験期間中、本剤が少なくとも 1 日 1 回 2 錠投与された#。また、試験期間中に本剤以外に他のカルシウム及びビタミン D 製剤を服用した患者が 2 例確認された。

#：1 例に、1 日 1 回 1 錠の服用経験があることが確認された。

a) 低カルシウム血症の有害事象の発現状況

低カルシウム血症の有害事象は 3 例 (4.3%) に認められた。重篤な低カルシウム血症の有害事象が 1 例 (1.4%) に認められた。デノスマブの投与中止に至った低カルシウム血症の有害事象は認められなかった。

低カルシウム血症の有害事象*の発現率

	本剤・デノスマブ併用群 (n=69)
低カルシウム血症の有害事象の発現例数 (%)	3 (4.3)

*：低カルシウム血症の有害事象として、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver12.0) の 4 つの基本語 (PT) (低カルシウム血症、血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少) について評価を行った。

b) 高カルシウム血症の有害事象の発現状況

高カルシウム血症の有害事象は 3 例 (4.3%) に認められ、そのうち 2 例 (2.9%) が高カルシウム血症の有害事象により本剤の投与を中止した。また、重篤な高カルシウム血症の有害事象は認められなかった。

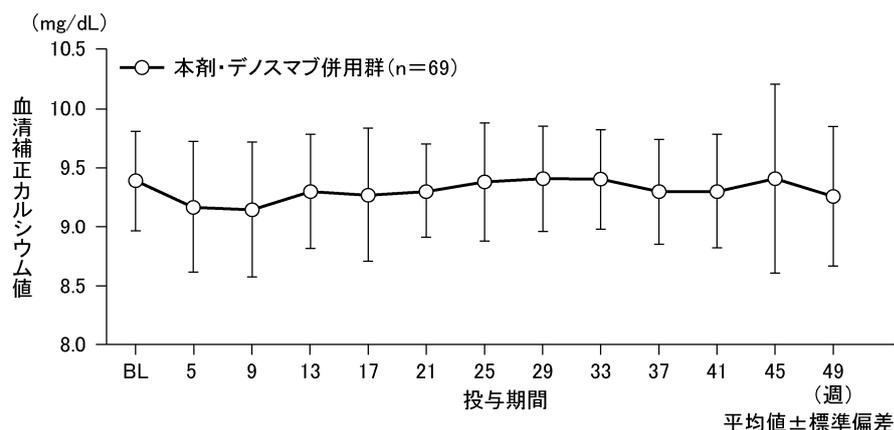
高カルシウム血症の有害事象の発現率

	本剤・デノスマブ併用群 (n=69)
高カルシウム血症の有害事象の発現例数 (%)	3 (4.3)

c) 血清補正カルシウム値のベースラインからの変化率

投与後、ベースラインから 5%未満の一過性の低下が認められた。投与期間を通して 85%を超える患者で血清補正カルシウム値は 8.0mg/dL 以上であり、血清補正カルシウム値の中央値は、試験期間を通して正常範囲内であった。

血清補正カルシウム値の変動



2) 骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブの国内第Ⅱ相用量設定試験における低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況ならびに血清補正カルシウム値の推移

方法

対 象	日本人骨粗鬆症患者 158 例
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照
投与方法	デノスマブ 14mg*、60mg 及び 100mg* を 6 ヶ月に 1 回、計 2 回皮下投与し、本剤を 1 日 1 回 2 錠、連日経口投与した。 *：承認用量外

患者背景

	本剤・デノスマブ 14mg 併用群 (n=53)	本剤・デノスマブ 60mg 併用群 (n=54)	本剤・デノスマブ 100mg 併用群 (n=51)
女性	53 (100)	54 (100)	51 (100)
年齢 (歳)	65.9 ± 7.1	65.1 ± 6.3	64.9 ± 7.3
体重 (kg)	49.98 ± 5.62	50.66 ± 7.78	50.80 ± 5.85
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.56 (0.50, 0.61)	0.56 (0.49, 0.64)	0.55 (0.49, 0.63)
血清補正カルシウム値 (mg/dL)	9.60 (9.20, 9.70)	9.60 (9.40, 9.80)	9.50 (9.20, 9.70)

n (%) 又は平均値 ± 標準偏差又は中央値 (Q1, Q3)

試験期間中、本剤・デノスマブ 100mg 併用群の 2 例^{#1}を除き、本剤が少なくとも 1 日 1 回 2 錠投与された^{#2}。また、試験期間中に本剤以外に他のカルシウム及びビタミン D 製剤を服用した患者が 1 例確認された。

#1：2 例は試験期間中に本剤の服用が確認されなかった。

#2：1 例に、1 日 1 回 1 錠の服用経験があることが確認された。

a) 低カルシウム血症の有害事象の発現状況

低カルシウム血症の有害事象は、本剤・デノスマブ 14mg 併用群の 1 例 (1.9%) に認められた。重篤な低カルシウム血症の有害事象及びデノスマブの投与中止に至った低カルシウム血症の有害事象は認められなかった。

低カルシウム血症の有害事象*1の発現率*2

	本剤・デノスマブ 14mg 併用群 (n=53)	本剤・デノスマブ 60mg 併用群 (n=54)	本剤・デノスマブ 100mg 併用群 (n=51)
低カルシウム血症の有害事象の 発現例数 (%)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

*1：低カルシウム血症の有害事象として、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver14.0) の 4 つの基本語 (PT) (低カルシウム血症、血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少) について評価を行った。

*2：1 日 1 回 2 錠以外で本剤が併用された患者を含む。

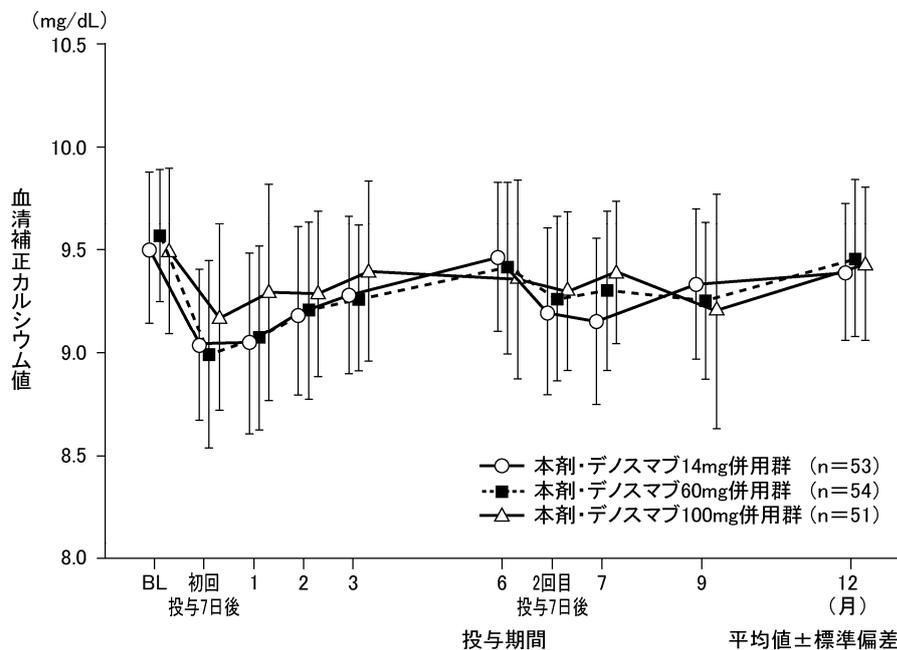
b) 高カルシウム血症の有害事象の発現状況

高カルシウム血症の有害事象は認められなかった。

c) 血清補正カルシウム値のベースラインからの変化率

本剤・デノスマブ併用の各群で、血清補正カルシウム値のわずかな低下が初回投与 7 日後及び 1 ヶ月後に認められた。その他の時点では、変化率の中央値に投与群間で大きな違いはなく、ベースラインから ±4% の範囲内を維持した。

血清補正カルシウム値の変動



3) 骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブの国内第Ⅲ相骨折評価試験における低カルシウム血症及び高カルシウム血症の発現状況ならびに血清補正カルシウム値の推移

方法

対 象	50 歳以上の原発性骨粗鬆症患者（男女）475 例
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、検証的試験
投与方法	デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、24 ヶ月皮下投与し、本剤を 1 日 1 回 2 錠、連日経口投与した。

患者背景

	本剤・デノスマブ併用群 (n=475)
女性	452 (95.2)
年齢 (歳)	69.9±7.36
体重 (kg)	51.17±7.036
クレアチニンクリアランス算出値 (mL/min)	
15 未満	0 (0)
15 以上 30 未満	8 (1.7)
30 以上 60 未満	128 (26.9)
60 以上 90 未満	263 (55.4)
90 以上	75 (15.8)
不明	1 (0.2)
血清補正カルシウム値 (mg/dL)	9.40 (9.10, 9.60)

n (%) 又は平均値±標準偏差又は中央値 (Q1, Q3)

試験期間中、1 例^{#1}を除き、本剤が少なくとも 1 日 1 回 2 錠投与された^{#2}。また、試験期間中に本剤以外に他のカルシウム及びビタミン D 製剤を服用した患者が 11 例確認された。

#1：1 例は試験期間中に本剤の服用が確認されなかった。

#2：9 例に 1 日 1 回 2 錠以外の服用経験があることが確認され、内訳は、1 日 1 回 1 錠 (1 例)、3 錠 (6 例)、4 錠 (2 例) であった。

a) 低カルシウム血症の有害事象の発現状況

低カルシウム血症の有害事象は 2 例 (0.4%) に認められた。重篤な低カルシウム血症の有害事象及びデノスマブの投与中止に至った低カルシウム血症の有害事象は認められなかった。

低カルシウム血症の有害事象*の発現率

	本剤・デノスマブ併用群 (n=475)
低カルシウム血症の有害事象の発現例数 (%)	2 (0.4)

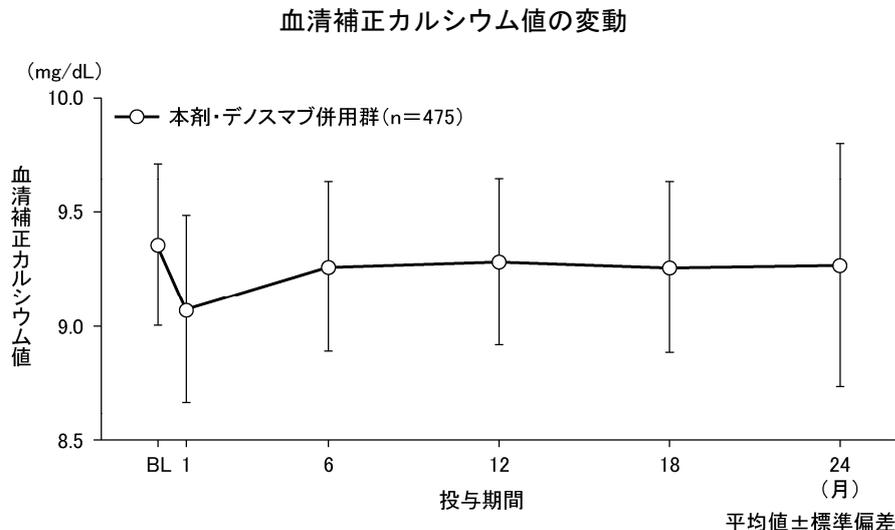
*：低カルシウム血症の有害事象として、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver14.0) の 4 つの基本語 (PT) (低カルシウム血症、血中カルシウム減少、カルシウム欠乏、カルシウムイオン減少) について評価を行った。

b) 高カルシウム血症の有害事象の発現状況

高カルシウム血症の有害事象は認められなかった。

c) 血清補正カルシウム値のベースラインからの変化率

血清補正カルシウム値のわずかな低下が投与開始1ヵ月後に認められた。その他の時点では、ベースラインから約±4%の範囲内を維持した。



(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

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

沈降炭酸カルシウム：乳酸カルシウム水和物、リン酸水素カルシウム水和物等

コレカルシフェロール：ビタミン D₂ (エルゴカルシフェロール)、活性型ビタミン D₃ (アルファカルシドール、カルシトリオール、エルデカルシトール等)

炭酸マグネシウム：塩化マグネシウム等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

沈降炭酸カルシウム：

血中カルシウムは神経伝達、筋肉の収縮、血液凝固などに関与する¹⁾。

コレカルシフェロール：

天然型ビタミン D (ビタミン D₂ 及び D₃) は肝臓で代謝され 25(OH)D に、さらに腎臓で活性型ビタミン D (1,25(OH)₂D) となり、小腸でのカルシウム吸収を促進し、腎臓では尿細管内カルシウムの再吸収を促進することで、血中カルシウムを増加させる^{1,2)}。

炭酸マグネシウム：

マグネシウムはカルシウムの代謝に関与する³⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

配合剤であるデノタスに関する非臨床試験は実施されていない。

<参考：動物データ>⁴⁾

(1) 低カルシウム血症ラットにビタミン D 欠乏下でカルシウムを単独経口投与すると、低カルシウム血症が改善する。

(2) 低カルシウム血症ラットにカルシウムと活性型ビタミン D₃ アナログを併用投与すると、低カルシウム血症が改善する。

(3) 低カルシウム血症ラットに天然型あるいは活性型ビタミン D₃ を投与すると、それぞれの用量は異なるものの、両剤とも同様に低カルシウム血症が改善する。

(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・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

沈降炭酸カルシウム：

カルシウムの約 30%は小腸で吸収される^{5,6)}。1日のカルシウム摂取量を 600mg とすると、小腸から吸収されるカルシウムは約 200mg であり、そのうち 100mg が腸管内に分泌されその一部（約 50mg）は再吸収される。よって、健康成人男子の小腸における正味のカルシウム吸収量は約 150mg である。一方、尿中への排泄も 1日あたりほぼ 150mg となる²⁾。

コレカルシフェロール：

小腸の下部から吸収され、リンパ系を経て肝臓に運ばれる。

（第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-1893, 廣川書店）

炭酸マグネシウム：

主に小腸で吸収され、骨で貯蔵される⁷⁾。マグネシウムの吸収は食事の種類によって変化することがあり、リンなどの成分と非吸収性の複合体を形成して、消化管からの吸収が減少することがある。また、カルシウムの吸収とは異なり、マグネシウムの吸収は、ビタミン D₃の影響を受けない⁵⁾。

4. 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

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

沈降炭酸カルシウム：

＜参考：動物データ カルシウム＞

乳汁中に移行することが知られているが、その移行量が母動物のカルシウムの摂取量に依存して変動するかは不明である⁸⁾。

コレカルシフェロール：

コレカルシフェロールの代謝物である 25(OH)D₃は、乳汁中に移行することが知られており、母親が大量のビタミン D を摂取すると授乳中のビタミン D 濃度は増加する⁹⁾。

炭酸マグネシウム：

＜参考：動物データ マグネシウム＞

乳汁中に移行することが知られているが、母動物のマグネシウム摂取量が乳汁中の濃度に影響するかは明らかではない¹⁰⁾。

(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

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

沈降炭酸カルシウム：

主に小腸での吸収、骨での貯蔵・供給、及び腎臓での排泄によって調節されている⁵⁾。

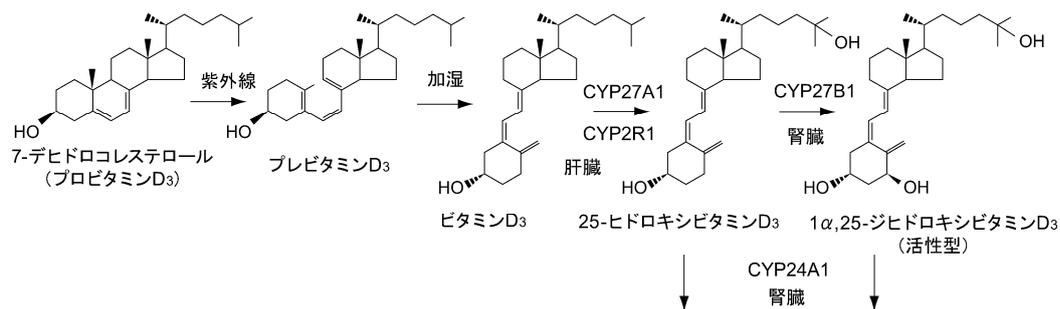
コレカルシフェロール：

小腸下部から吸収され、肝臓で 25(OH)D₃に水酸化された後、腎臓でさらに 1,25(OH)₂D₃(カルシトリオール、活性型ビタミン D₃)に水酸化される。

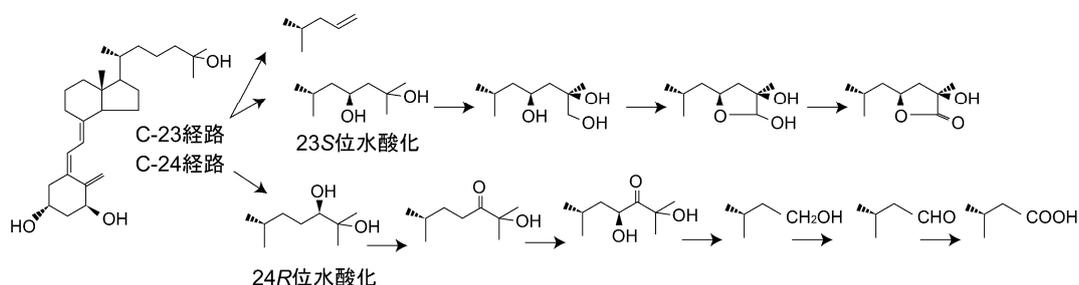
(第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-1893, 廣川書店)

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

コレカルシフェロール：



CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1 はミトコンドリア型シトクロム P450 で、CYP2R1 はマイクロソーム型シトクロム P450 である。CYP24A1 による代謝は多段階に及ぶ¹⁾。



ヒト CYP24A1 は 24R 位水酸化に始まりカルシトロン酸に至るまでの 6 段階（C-24 経路）、23S 位水酸化に始まりラクトン体に至るまでの 4 段階（C-23 経路）、さらに 23 位水素引き抜き後のラジカル転移による側鎖切断といった複雑な代謝を行う¹⁾。

(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比率

コレカルシフェロール：「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

沈降炭酸カルシウム：尿中¹⁾

コレカルシフェロール：

<参考：動物データ>

ラットの場合、投与量の 36%が糞便及び腸内容物に回収され、尿中には 1~2%しか排泄されなかった。

(第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-1893, 廣川書店)

炭酸マグネシウム：尿中⁷⁾

(2)排泄率

沈降炭酸カルシウム：「VII.3.吸収」参照

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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. 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症が増悪するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高カルシウム血症をおこすおそれのある患者〔高カルシウム血症が発現するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、RANKL 阻害剤（デノスマブ（遺伝子組換え）等）の添付文書を参照すること。
- (2) 腎機能障害患者では、ビタミン D₃ の活性化が障害されているため、本剤の必要性を慎重に判断すること。
腎機能障害の程度に応じ、本剤の投与を中止し活性型ビタミン D₃ 及びカルシウム等の他の薬剤に切り替えるなど、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与中は、血清カルシウムを測定すること。血清補正カルシウムが高値になった場合や、高カルシウム血症に関連する症状（倦怠感、いらいら感、嘔気、口渇等）の発現が認められた場合は、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照）。
- (4) 本剤投与中に重篤な低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウムの点滴投与を併用する等の適切な処置を速やかに行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

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
テトラサイクリン系抗生物質 ミノサイクリン ドキシサイクリン テトラサイクリン等 ニューキノロン系抗菌剤 レボフロキサシン ノルフロキサシン シプロフロキサシン トスフロキサシン等	これらの薬剤の効果が減弱するおそれがあるので、両剤の服用間隔をできる限りあけること。	カルシウム又はマグネシウムとこれらの薬剤が消化管内で難溶性のキレートを形成して、これらの薬剤の吸収を阻害する。
レボチロキシナトリウム	この薬剤の吸収が遅延又は減少することがあるので、併用する場合には投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。	消化管内でカルシウムと結合し吸収が抑制されると考えられている。
強心配糖体 ジゴキシン等	ジギタリス製剤の作用を増強し、ジギタリス中毒の症状（嘔気、嘔吐、不整脈等）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現した場合、強心配糖体の作用が増強される。
ストロンチウム	カルシウムにより効果が減弱するおそれがある。	ストロンチウムの骨転移部への集積に過剰なカルシウムが競合する。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール エルデカルシトール等	高カルシウム血症があらわれることがある。	相加作用
大量の牛乳	Milk-alkali syndrome（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	腸管からのカルシウムの吸収が増大する。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用
本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

解説：本剤の安全性については、一般用医薬品として販売開始後、2002年5月21日～2012年10月17日まで
に収集された安全性情報に基づき、審査が行われた（自発報告と臨床試験からの報告）。

(2)重大な副作用と初期症状

該当しない

(3)その他の副作用

4. 副作用	
	頻度不明
消化器	便秘、下痢、悪心、嘔吐、腹部不快感
皮膚	発疹、紅斑、そう痒症

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の一般用医薬品（第2類医薬品）における安全性情報を以下に示す。

2002年5月21日～2012年10月17日の期間に、227例の情報が集積され、265件（重篤17件、非重篤248件）の副作用が報告された。

副作用（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類*	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	総計 (件数)	副作用の種類*	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	総計 (件数)
総件数	17	248	265	好酸球数増加	0	1	1
胃腸障害	5	164	169	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
便秘	1	95	96	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	6	6
腹部不快感	0	10	10	口腔咽頭不快感	0	3	3
下痢	0	8	8	呼吸困難	0	2	2
消化不良	0	8	8	咽頭の炎症	0	1	1
腹部膨満	0	8	8	一般・全身障害及び投与部位の状態	0	5	5
胃炎	0	5	5	口渇	0	2	2
上腹部痛	0	5	5	末梢性浮腫	0	1	1
悪心	0	5	5	異常感	0	1	1
硬便	0	4	4	倦怠感	0	1	1
胃食道逆流性疾患	0	3	3	肝胆道系障害	5	0	5
結腸ポリープ	2	0	2	胆石症	2	0	2
口唇炎	0	2	2	肝障害	1	0	1
舌炎	0	2	2	過形成性胆嚢症	1	0	1
便習慣変化	0	1	1	肝機能異常	1	0	1
過敏性腸症候群	0	1	1	神経系障害	1	4	5
口腔内不快感	0	1	1	感覚鈍麻	0	2	2
口唇腫脹	0	1	1	浮動性めまい	1	0	1
変色便	0	1	1	味覚異常	0	1	1
嘔吐	0	1	1	錯感覚	0	1	1
口内乾燥	0	1	1	代謝及び栄養障害	0	4	4
口内炎	0	1	1	食欲減退	0	3	3
腹痛	1	0	1	高カルシウム血症	0	1	1
舌腫脹	0	1	1	眼障害	3	0	3
腸炎	1	0	1	白内障	2	0	2
皮膚及び皮下組織障害	1	51	52	網膜剥離	1	0	1
そう痒症	0	22	22	腎及び尿路障害	0	2	2
発疹	0	17	17	尿路結石	0	1	1
紅斑	0	9	9	腎結石症	0	1	1
多形紅斑	1	0	1	筋骨格系及び結合組織障害	2	0	2
皮脂欠乏性湿疹	0	1	1	脊椎すべり症	2	0	2
皮膚変色	0	1	1	先天性、家族性及び遺伝性障害	0	1	1
蕁麻疹	0	1	1	口唇裂	0	1	1
臨床検査	0	8	8	心臓障害	0	1	1
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール増加	0	2	2	不整脈	0	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1	1	生殖系及び乳房障害	0	1	1
X線異常	0	1	1	不正子宮出血	0	1	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1	1	精神障害	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1	不眠症	0	1	1

* 副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本版（MedDRA/J ver.15.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

4. 副作用

	頻度不明
皮膚	発疹、紅斑、そう痒症

9. 高齢者への投与

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当資料なし

<参考>

「VII.4.(3)乳汁への移行性」参照

11.小児等への投与

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は7歳未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

該当しない

15.その他の注意

該当しない

16.その他

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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(4)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

沈降炭酸カルシウム：ラット単回投与時の LD₅₀:6.45g/kg*

コレカルシフェロール：ラット単回投与時の LD₅₀:1.68×10⁶ IU/kg¹²⁾ (42mg/kg¹³⁾)

炭酸マグネシウム：

<参考>

塩化マグネシウム：ラット単回投与時の LD₅₀:8.1g/kg¹⁴⁾

*：Carbonic acid, calcium salt(1:1) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances [Internet]

Canadian Centre for Occupational Health and Safety [Last Updated 2011 Jul]

(2)反復投与毒性試験

コレカルシフェロール：

ビタミン D₃ の活性型アナログである 1α(OH)D₃ をラットに 1 ヶ月間反復経口投与した結果、12.5μg/kg 群で高カルシウム血症が原因と推測される死亡が確認された。無毒性量は 2.5μg/kg である。尿中カルシウムの増加が 2.5μg/kg 群で観察され、12.5μg/kg 群では心臓、腎臓、及び血管等に毒性所見が確認されている¹⁵⁾。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

コレカルシフェロール：

遺伝毒性試験 (*in vitro*) は、Ames 試験¹⁶⁾及び染色体異常試験¹⁷⁾でいずれも陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験成績に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：遮光、室温保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

吸湿及び光により品質低下が認められているので、分包しないこと。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

3. 本剤は、かみ砕くか、口中で溶かして服用すること。

その他、患者等に留意すべき事項は「X.4.(1) 薬局での取扱い上の留意点について」参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

デノタスチュアブル配合錠	(プラスチックボトル)	56錠	100錠
	(SP)	60錠	

7. 容器の材質

プラスチックボトル：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）、ポリエチレン（詰め物）、
シリカゲル（乾燥剤）

SP：アルミニウム・ポリエチレン（アルミ分包）、ポリプロピレン（バンド）

8. 同一成分・同効薬

なし（医療用医薬品としての天然型ビタミンD₃製剤はない）

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2013年2月28日

承認番号：22500AMX00858

11. 薬価基準収載年月日

2013年5月31日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
デノタス チュアブル配合錠	1223941010101（プラスチックボトル 56錠） 1223941010201（プラスチックボトル 100錠） 1223941010301（SP 60錠）	3219100F1020	622239401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Marcus R : Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10th ed.2001:1715-1743, McGraw-Hill
- 2) 須田立雄ほか編著 須田立雄 : 新 骨の科学 2007:193-218, 医歯薬出版
- 3) メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 2006:1332-1334, 日経 BP 社
- 4) Beaulieu C, et al. : Diabetes 1993;42(1):35-43
- 5) Favus MJ, et al. : American Society for Bone and Mineral Research 2006:76-83
- 6) Coe FL and Favus MJ ed. Favus MJ : Disorders of Bone and Mineral Metabolism 1992:57-81, Raven Press
- 7) Fauci AS, et al.ed. : Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. 2008:2372-2373, McGraw-Hill
- 8) Bennett PN, et al.ed. : Drugs and Human Lactation 1988:470-471, Elsevier
- 9) Bennett PN, et al.ed. : Drugs and Human Lactation 1988:461-462, Elsevier
- 10) Bennett PN, et al.ed. : Drugs and Human Lactation 1988:479-480, Elsevier
- 11) 日本ビタミン学会編 榊 利之 : ビタミン総合事典 2010:51-55, 朝倉書店
- 12) 日本ビタミン学会編 橘高敦史 : ビタミン総合事典 2010:46-50, 朝倉書店
- 13) Gascon-Barré M and Côté MG : Toxicol Appl Pharmacol 1978;43(1):125-135
- 14) Maryadele JO, et al.ed. : The Merck Index 14th ed. 2006:981 Merck Research Laboratories
- 15) Makita T, et al. : Toxicol Appl Pharmacol 1976;36(2):323-329
- 16) 石館基監修 : 微生物を用いる変異原性試験データ集 1991;68:134-135, エル・アイ・シー
- 17) 石館基監修 : (改訂増補) 染色体異常試験データ集 1987:97, エル・アイ・シー

2. その他の参考文献

- 第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 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

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132