

# 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

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤  
(活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤)

劇薬、  
処方箋医薬品 **ロカルトロール<sup>®</sup>注 0.5**

劇薬、  
処方箋医薬品 **ロカルトロール<sup>®</sup>注 1**

**Rocaltrol<sup>®</sup> INJECTION**  
カルシトリオール製剤

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品* *注意 - 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ロカルトロール注 0.5 : 1 アンプル (1mL) 中カルシトリオール 0.5µg 含有 ロカルトロール注 1 : 1 アンプル (1mL) 中カルシトリオール 1.0µg 含有
一般名	和名：カルシトリオール (JAN) 洋名：Calcitriol (JAN, INN)
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：2001年4月4日 薬価基準収載年月日：2001年6月1日 発売年月日：2001年6月11日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/">https://medical.kyowakirin.co.jp/</a>

本IFは2019年7月改訂の添付文書（第15版）の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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、薬価基準収載にあわせて 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に審査・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

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能・効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法・用量	11
		3. 臨床成績	12
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 一般名	3	2. 薬理作用	26
3. 構造式又は示性式	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	4	1. 血中濃度の推移・測定法	33
5. 化学名（命名法）	4	2. 薬物速度論的パラメータ	37
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	3. 吸収	38
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	38
		5. 代謝	39
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	41
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	8. 透析等による除去率	42
3. 有効成分の確認試験法	7	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	7	1. 警告内容とその理由	43
		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	43
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	43
1. 剤形	8	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	43
2. 製剤の組成	8	5. 慎重投与内容とその理由	43
3. 注射剤の調製法	9	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	43
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	9	7. 相互作用	44
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 副作用	45
6. 溶解後の安定性	9	9. 高齢者への投与	52
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	52
8. 生物学的試験法	9	11. 小児等への投与	53
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	13. 過量投与	53
11. 力価	10	14. 適用上の注意	53
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10		
14. その他	10		

15.その他の注意	53
16.その他	53
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1.薬理試験	54
2.毒性試験	55
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1.規制区分	58
2.有効期間又は使用期限	58
3.貯法・保存条件	58
4.薬剤取扱い上の注意点	58
5.承認条件等	58
6.包装	58
7.容器の材質	58
8.同一成分・同効薬	59
9.国際誕生年月日	59
10.製造販売承認年月日及び承認番号	59
11.薬価基準収載年月日	59
12.効能・効果追加, 用法・用量変 更追加等の年月日及びその内容	59
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	59
14.再審査期間	59
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16.各種コード	59
17.保険給付上の注意	60
<b>X I. 文献</b>	
1.引用文献	61
2.その他の参考文献	62
<b>X II. 参考資料</b>	
1.主な外国での発売状況	63
2.海外における臨床支援情報	64
<b>X III. 備考</b>	
その他の関連資料	67

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

ビタミンD<sub>3</sub>は肝・腎での代謝を受け1 $\alpha$ , 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (カルシトリオール) 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。カルシトリオールは、1975年にHoffmann-La Roche社 (アメリカ) のUskokovicらによってその合成法が確立され、その後1978年アメリカ、スイスで承認され、現在、世界各国において発売されている。

本邦においては、1985年にカルシトリオール0.25 $\mu$ g及び0.5 $\mu$ g含有のロカルトロールカプセル (日本ロシュ株式会社; 現 中外製薬株式会社) として「慢性腎不全、副甲状腺機能低下症及びクル病、骨軟化症におけるビタミン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」の適応症で承認された。更に、1989年には「骨粗鬆症」の適応症が追加承認されている。

慢性腎不全患者に対する血液透析治療は、近年著しい技術の進歩により広く普及している。その一方で、腎機能の不全による1 $\alpha$ -水酸化酵素活性の低下から血中カルシトリオールの減少をきたし、血中Parathyroid hormone (PTH) が著明に上昇する二次性副甲状腺機能亢進症を併発する症例が少なくない。これに対し、1980年代よりカルシトリオールの静脈内投与あるいは経口投与が試みられてきた。カルシトリオール注射剤の透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する有用性は、1984年にSlatopolskyらの報告以来、静脈内投与によるPTH抑制機構が確認され、経口投与に比べて低用量で短期間にPTH分泌を抑制することが示唆された。

欧米ではカルシトリオール注射剤が承認され、「慢性透析患者の低カルシウム血症の改善」の適応で、上昇したPTHレベルを低下させる効果が確認され臨床使用されている。

本邦においては日本ロシュ株式会社がカルシトリオール注射剤の開発に着手し、二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するPTH抑制効果を期待した臨床試験が実施された。

日本ロシュ株式会社は、2001年4月に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能・効果とする本剤の輸入承認を取得した。

本剤は麒麟麦酒株式会社 (現 協和キリン株式会社) より販売を開始することとなった。

その後、2009年6月に薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得ている。

2012年4月には製造販売承認が中外製薬株式会社より協和発酵キリン株式会社 (現 協和キリン株式会社) に承継された。

## 2.製品の治療学的・製剤学的特性

- 1.本剤は、副甲状腺に対する直接的及び間接的作用による PTH 遺伝子の発現抑制作用を介し PTH 合成・分泌を抑制する（ラット、イヌ、*in vitro*）。（P27-30 参照）
- 2.本剤は維持透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症における血清 PTH レベルを低下させ、長期投与（52 週間）において PTH 抑制維持効果を示す。（P12-22 参照）
- 3.承認時までの調査 680 例中 272 例（40.0%）に 381 件の副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症 191 件（28.1%）、掻痒感 50 件（7.4%）、血清カルシウム上昇 48 件（7.1%）、血清リン上昇 20 件（2.9%）、好酸球増多 12 件（1.8%）等であった。（承認時）

市販後使用成績調査 1,198 例中 255 例（21.3%）に 281 件の副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症（血清カルシウム上昇を含む）215 件（17.9%）、高リン血症（血清リン上昇を含む）14 件（1.2%）、掻痒感 7 件（0.6%）等であった。（再審査終了時）

また、重大な副作用として、高カルシウム血症（24.2%）、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。（P45-52 参照）

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名 :

ロカルトロール注 0.5

ロカルトロール注 1

(2) 洋名 :

Rocaltrol Injection0.5

Rocaltrol Injection1

(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) :

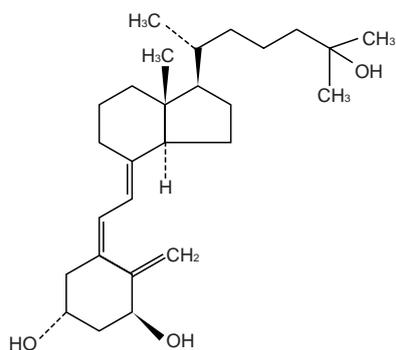
Calcitriol (JAN)

Calcitriol (INN)

(3) ステム :

Vitamin D analogues/derivatives : calci

### 3.構造式又は示性式



#### 4.分子式及び分子量

分子式： $C_{27}H_{44}O_3$

分子量：416.64

#### 5.化学名（命名法）

(5*Z*,7*E*)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol

(IUPAC 命名法による)

#### 6.慣用名，別名，略号，記号番号

略号：1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$  D $_3$

記号番号：Ro 21-5535

#### 7.CAS 登録番号

32222-06-3

### 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。

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

(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：

本品のオクチルアルコールと pH7.4 の緩衝液との分配係数：  
P=19.24 (logP=1.28) で脂溶性であった。

(7) その他の主な示性値：

1. 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$ ：+ 41～51°

2. 吸光度

吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (265nm)：400～440

## 2.有効成分の各種条件下における安定性

### 1.安定性

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	25℃	RH 75%	しゃ光	無色瓶** (気密)	アルゴン	3、6、9、 12、15、18、 24 ヶ月	24 ヶ月で含量低下。
加温	50℃	—	しゃ光	無色瓶 (気密)	—	1、3 ヶ月	1 ヶ月で含量低下。 1 ヶ月で黄色を呈し、 3 ヶ月で黄褐色を呈した。
	50℃	—	しゃ光	無色瓶 (気密)	アルゴン	1、3 ヶ月	1 ヶ月で含量低下。 1 ヶ月で黄色を呈し、 3 ヶ月で黄褐色を呈した。
加湿	30℃	RH 90%	しゃ光	無色瓶 (開放)	—	1、3 ヶ月	1 ヶ月でわずかに黄色を呈した。
曝光	室温	—	室内散乱光*	無色瓶 (気密)	アルゴン	1、3 ヶ月	なし

\* 蛍光灯で約 1,000lx に調整したケース中に保存 (1 日約 10 時間照射)

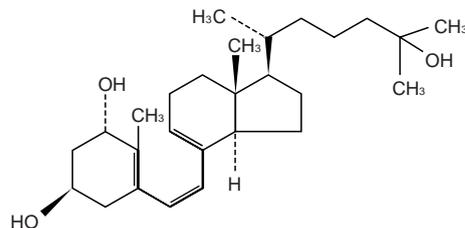
\*\* 無色ガラス瓶

### 2.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。

### 3.熱分解

本品をしゃ光容器に入れ、窒素気流下沸騰水浴上で 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 $\alpha$ , 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。



#### 4. 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30万ルクス・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 $\alpha$ , 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

1. 日本薬局方、一般試験法、紫外可視吸光度測定法（波長200～350nm）による。
2. 日本薬局方、一般試験法、赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）による。

#### 4. 有効成分の定量法

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， 外観及び性状：

	ロカルトロール注 0.5	ロカルトロール注 1
剤形の区別	注射液（褐色のアンプル）	
性状	無色澄明な液である。	
ラベル色調	青	緑

#### (2) 溶液及び溶解時の pH， 浸透圧比， 粘度， 比重， 安定な pH 域等：

pH：7.1～7.6

浸透圧比：約 0.7（生理食塩液に対する比）

比重： $d_{20}^{20}$ ；1.009～1.013

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素置換

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	ロカルトロール注 0.5	ロカルトロール注 1
有効成分	1 アンプル（1mL）中カルシトリオール 0.5 $\mu$ g	1 アンプル（1mL）中カルシトリオール 1.0 $\mu$ g

#### (2) 添加物：

販売名	ロカルトロール注 0.5	ロカルトロール注 1
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン	0.03mg
	ポリソルベート 80	2.0mg
	クエン酸ナトリウム水和物	3.0mg
	リン酸二水素ナトリウム水和物	9.2mg
	塩化ナトリウム	適量
	水酸化ナトリウム	適量

#### (3) 電解質の濃度：

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

#### (5) その他：

該当しない

### 3.注射剤の調製法

該当しない

### 4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5.製剤の各種条件下における安定性

ロカルトロール注 0.5、1 の安定性

注射剤	試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間・条件	結果	
0.5	苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	褐色 アンプル	1、2、3 ヶ月	熱分解物* (1 ヶ月より) を認め、3 ヶ月で残存率 90.0%
		光	室温	—	白色蛍光灯 (1000 lx)	無色 アンプル	24000 lx・hr.	光分解物**を認め、 残存率 90.4%
	褐色 アンプル				120 万 lx・hr.	残存率 95.2%		
	近紫外線 蛍光灯				褐色 アンプル	24 時間	残存率 96.5%	
	長期保存 試験	25℃	60% RH	暗所	最終製品	3、6、9、12、18、 24、36、48 ヶ月	熱分解物* (12 ヶ月より) を認め、残存率 93.9~95.6%	
	加速試験	40℃	75% RH	暗所	最終製品	2、4、6 ヶ月	ほとんど変化を認めない	
1	加速試験	40℃	75% RH	暗所	最終製品	2、4、6 ヶ月	ほとんど変化を認めない	

(社内資料)

注射剤 0.5 : ロカルトロール注 0.5

注射剤 1 : ロカルトロール注 1

\* 熱分解物 (ピロ-D<sub>3</sub> 又はイソピロ-D<sub>3</sub>)

\*\* 5, 6-トランス体

### 6.溶解後の安定性

該当しない

### 7.他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと  
(「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照)

### 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

日本薬局方、一般試験法、薄層クロマトグラフィーによって試験を行う。  
(展開溶媒：ジエチルエーテル・アセトン混液)

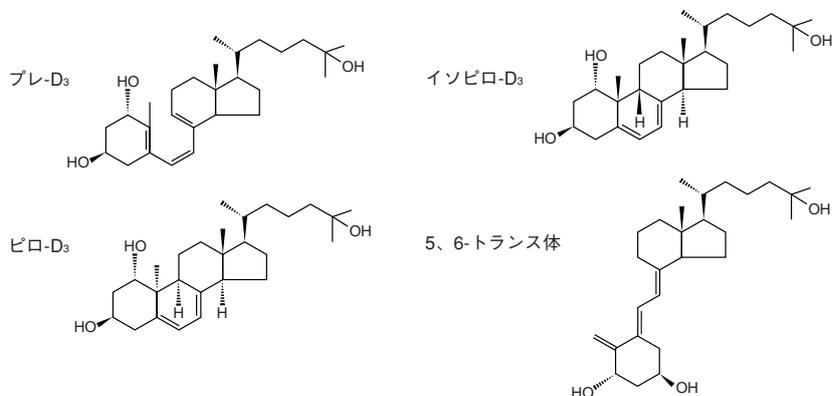
### 10.製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方、一般試験法、液体クロマトグラフィーにより試験を行う。

### 11.カ価

該当しない

### 12.混入する可能性のある夾雑物



### 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

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能・効果

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与は、投与開始前の血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値上限以下の患者とすること。
2. 本剤投与中は、他のビタミン D 及びその誘導体の製剤を使用しないよう注意すること。

(理由)

1. 本剤投与による血清カルシウム値の上昇を避けるため、医療機関での血清カルシウム値の基準値上限以下の患者を対象とすることを設定した。
2. 本剤投与により血清カルシウム値が上昇する可能性があることから、他のビタミン D 及びその誘導体製剤の併用は避ける必要があることから設定した。

### 2. 用法・用量

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回 1 $\mu$ g を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウム値の十分な管理のもと、1回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

過量投与を防ぐため、以下に注意して投与すること。

1. 血清カルシウム値は、定期的（少なくとも 2 週に 1 回）に測定する。ただし、血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を 0.5mg/dL 超えた場合には、さらに測定頻度を高くし（週に 1 回以上）、減量等も考慮して慎重に投与すること。また血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を 1mg/dL 超えた場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で、休薬前の投与量を参考に、減量等も考慮して投与を再開すること。

低アルブミン血症（血清アルブミン量が 4.0g/dL 未満）の場合には、補正値を指標に用いることが望ましい。

補正カルシウム値算出方法：

補正カルシウム値 (mg/dL) =

血清カルシウム値 (mg/dL) - 血清アルブミン値 (g/dL) + 4.0

2. 過度に副甲状腺ホルモン (PTH) が低下した場合には、高カルシウム血症が発現しやすくなるおそれがあるので、PTH は少なくとも 4 週に 1 回測定し、intact-PTH 値が 150pg/mL 以下に低下した場合には、減量又は休薬すること。
3. 投与回数は、週 3 回を限度とする。

(理由)

1. 本剤投与時の主な副作用は高カルシウム血症であり、血清カルシウム値上昇に対する注意として定期的な血清カルシウム値の測定について設定した。
2. 過度の PTH 抑制により高カルシウム血症が発現しやすくなるので、PTH を定期的に測定する必要がある。本剤の臨床試験では、高カルシウム血症を発現し、i-PTH 値 150pg/mL 以下に低下した症例では骨回転が低下していた可能性が考えられる。本剤の使用においては過剰効果による低回転骨に注意し、投与調節の目安として i-PTH 値 150pg/mL を設定した。
3. 本剤の投与回数は、週 3 回を限度とする。国内における臨床試験において週 4 回以上の投与を検討していないため設定した。  
(「V. 2. 用法・用量」の項参照)

### 3.臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

- (1) 透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした 447 症例の臨床試験\* (後期第Ⅱ相二重盲検比較試験を含む) において、全般改善度評価で、「中等度改善」以上と評価された症例の改善率は 73.8% (330/447) であった<sup>1~5)</sup>。

\*承認外の投与量 (2µg/回) を投与された時期がある症例を含む

- 1) 越川昭三他、Clinical Calcium 9 (1) 134-157, 1999
- 2) 越川昭三他、腎と透析 46 (3) 415-435, 1999
- 3) 越川昭三他、臨床医薬 18 (5) 663-703, 2002
- 4) 越川昭三他、腎と透析 46 (1) 123-144, 1999
- 5) 越川昭三他、腎と透析 48 (5) 723-740, 2000

- (2) 透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 (プラセボ、ロカルトロール注 1 及び 1.5µg/回を週 3 回静脈内投与) において、主に intact-PTH と HS-PTH の抑制率から評価した全般改善度で、「中等度改善」以上と評価された症例の改善率はプラセボ 0.0% (0/19)、1µg 51.3% (20/39) 及び 1.5µg 85.4% (35/41) であった<sup>3)</sup>。

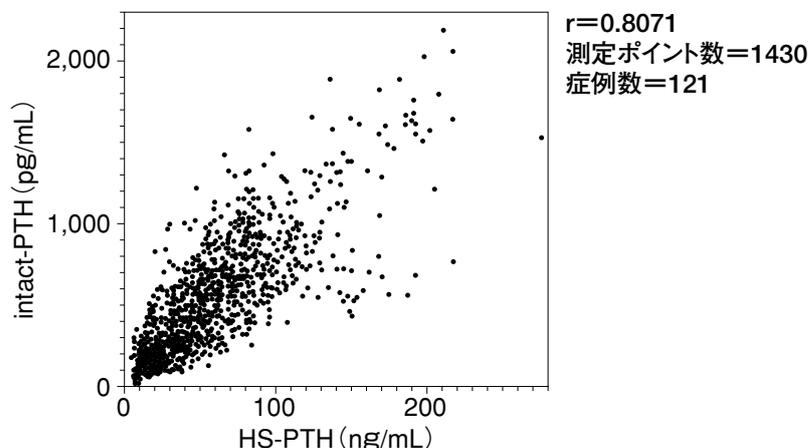
3) 越川昭三他、臨床医薬 18 (5) 663-703, 2002

- (3) 透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした長期投与試験である第Ⅲ相臨床試験において、ロカルトロール注を 0.5~1.5µg/回の範囲内で、血清カルシウム上昇及び過度な PTH 低下に留意しながら投与することで、PTH 抑制の維持効果が持続することが示された。また、ロカルトロール注投与により、二次性副甲状腺機能亢進症により亢進した骨代謝回転の抑制が認められた<sup>5)</sup>。

5) 越川昭三他、腎と透析 48 (5) 723-740, 2000

第Ⅲ相臨床試験における intact-PTH (Allegro) と HS-PTH (Yamasa) の相関を参考として、以下に示した (社内資料)。

HS-PTH と intact-PTH の相関図



本剤の臨床試験における評価基準は、下記のとおりである。

有効性評価基準として PTH 抑制率を参考とした改善度評価基準に臨床症状の経過を勘案した全般改善度 6 段階、安全性評価として副作用、臨床検査値異常の経過を勘案した概括安全度 5 段階にて判定した。

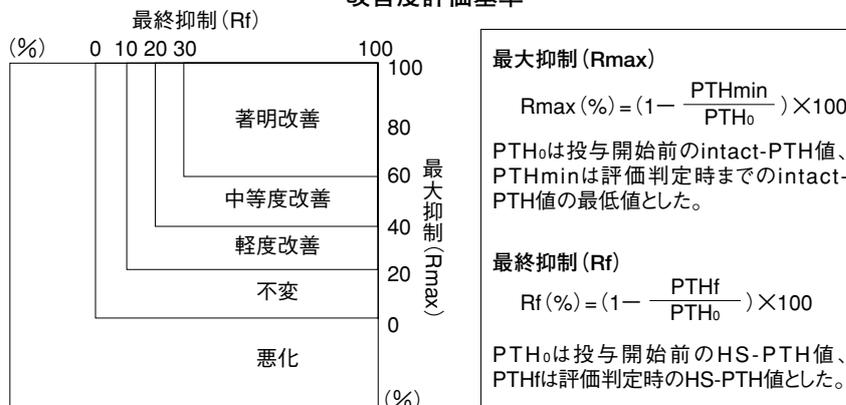
全般改善度 [改善率 (%) ; ((著明改善+中等度改善) / 全般改善度評価症例数) ×100]

①著明改善②中等度改善③軽度改善④不変⑤悪化⑥判定不能

概括安全度 [安全率 (%) ; (安全である / 概括安全度評価症例数) ×100]

- ①安全である (副作用若しくは本剤との因果関係が疑われる臨床検査値異常なし)
- ②ほぼ安全である (副作用若しくは本剤との因果関係が疑われる臨床検査値異常があったものの無処置で投与継続可能)
- ③安全性にやや問題あり (副作用若しくは本剤との因果関係が疑われる臨床検査値異常に対して処置を要したが、投与継続可能)
- ④安全性に問題あり (副作用若しくは本剤との因果関係が疑われる臨床検査値異常のため投与中止又は中止すべきであった)
- ⑤判定不能

改善度評価基準



### (3) 臨床薬理試験：

#### 第 I 相臨床試験

##### 1) 単回静脈内投与試験<sup>6)</sup>

健康成人男性 12 例を対象に、単回静脈内投与試験としてカルシトリオール 0.5 $\mu$ g、1 $\mu$ g、2 $\mu$ g 及び 3 $\mu$ g を含む 4 用量とプラセボについて検討した。その結果、自覚症状として 3 $\mu$ g 投与群の 6 例中 1 例に因果関係不明の頭重感及び悪心が認められたが、血圧、心拍数及び臨床検査所見にはいずれの投与量においても臨床的に問題となる異常は認められなかった。

##### 2) 間歇静脈内投与試験<sup>6)</sup>

健康成人男子 6 例を対象に、間歇静脈内投与試験として 1 回 2 $\mu$ g を隔日に 4 回投与した結果においても、一般症状、血圧、心拍数及び臨床検査所見には特に異常は認められなかった。

6) 平賀興吾他、薬理と治療 25 (10) 105-126, 1997

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 $\mu$ g を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウム値の十分な管理のもと、1 回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

### (4) 探索的試験：

#### 前期第 II 相臨床試験<sup>2)</sup>

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び有用性を検討するため前期第 II 相臨床試験を実施した。

##### 1. 対象

ビタミン D 製剤の投与を受けていない (又はビタミン D 製剤の 4 週間以上の休薬) 週 3 回維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者で、i-PTH  $\geq$  150pg/mL、HS-PTH  $\geq$  20,000pg/mL、c-PTH  $\geq$  5ng/mL のいずれかの基準を満たす患者とした。

##### 2. 投与方法

本剤の初期投与量は、第 I 相臨床試験成績<sup>6)</sup> や深川ら<sup>7)</sup> の報告を参考にして週 3 回の透析終了時に 1 回 1 $\mu$ g 静脈内投与とし、その後、PTH 値の低下及び補正カルシウム値を勘案しながら 0.5 $\mu$ g 単位の増減により最高投与量 2 $\mu$ g として 12 週間静脈内投与した。

##### 3. 試験成績

総症例数は 110 例であり、全般改善度評価対象 97 例、概括安全度評価対象 106 例であった。

i-PTH 値の最大抑制率の平均は 62.4%、HS-PTH 値の最終抑制率の平均は 39.6%であり PTH 分泌抑制効果が得られた。

全般改善度による改善率は、81.4% (79/97) であった。また、補正カルシウム値も上昇を示したが、減量及び休薬により調整することが可能であった。副作用発現率は 22.6% (24/106) であり、主な副作用は高カルシウム血症 26 件であった。臨床検査値異常変動発現率は、3.8% (4/106) であった。なお、概括安全度による安全率は、73.6% (78/106) であった。

本試験での最終平均投与量は 1 回 1.04 $\mu$ g であった。

- 2) 越川昭三他、腎と透析 46 (3) 415-435, 1999
- 6) 平賀興吾他、薬理と治療 25 (10) 105-126, 1997
- 7) 深川雅史他、腎と骨代謝 3, 29-34, 1990

注 1) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 $\mu$ g を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1 回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

注 2) 本第Ⅱ相臨床試験は、再試験として実施されたものである。

#### (5) 検証的試験：

##### 1) 無作為化並行用量反応試験：

###### 後期第Ⅱ相臨床試験<sup>3)</sup>

本剤の用量反応性を検討するため維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験を実施した。

##### 1. 対象

ビタミン D 製剤の投与を受けていない（又はビタミン D 製剤の 4 週間以上の休薬）週 3 回維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者で、i-PTH  $\geq$  150pg/mL、HS-PTH  $\geq$  20,000pg/mL、c-PTH  $\geq$  5ng/mL のいずれかの基準を満たし、補正カルシウム値  $\leq$  10.0mg/dL の患者とした。

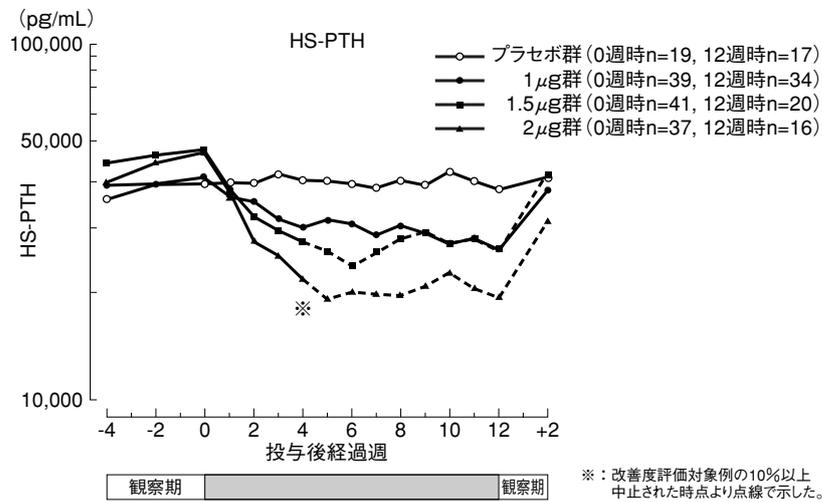
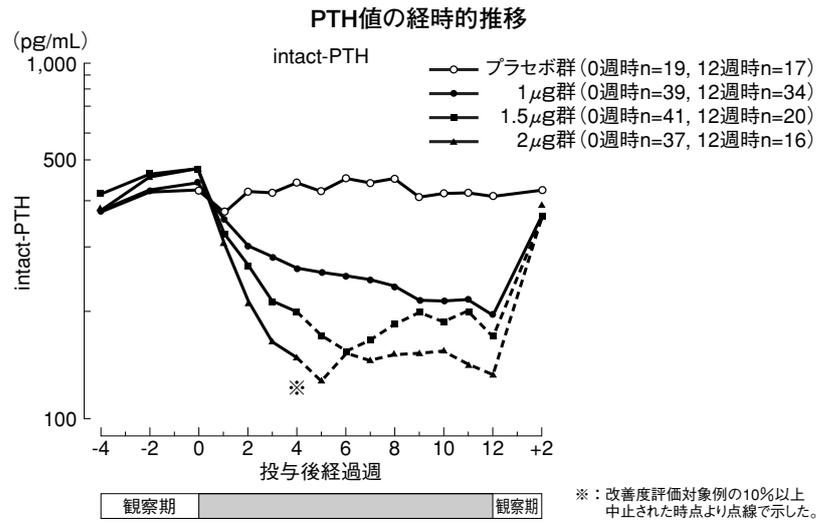
##### 2. 投与方法

本剤の投与量は、透析終了時に 1 回 1 $\mu$ g、1.5 $\mu$ g、及び 2 $\mu$ g の 3 用量を選択し、プラセボを含むいずれかを 12 週間静脈内投与した。

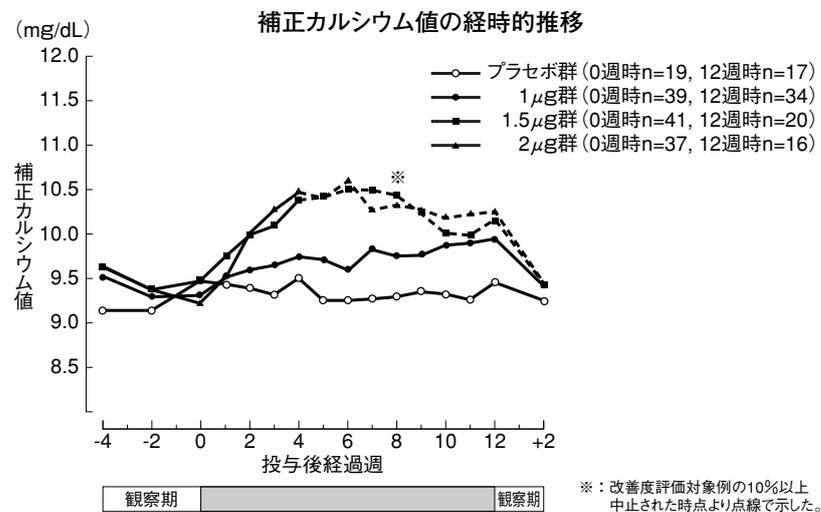
##### 3. 試験成績

総症例数は 162 例（プラセボ群 22 例、1 $\mu$ g 投与群 47 例、1.5 $\mu$ g 投与群 46 例、2 $\mu$ g 投与群 47 例）であり、全般改善度評価対象 136 例（プラセボ群 19 例、1 $\mu$ g 投与群 39 例、1.5 $\mu$ g 投与群 41 例、2 $\mu$ g 投与群 37 例）、概括安全度評価対象 142 例（プラセボ群 19 例、1 $\mu$ g 投与群 39 例、1.5 $\mu$ g 投与群 43 例、2 $\mu$ g 投与群 41 例）であった。

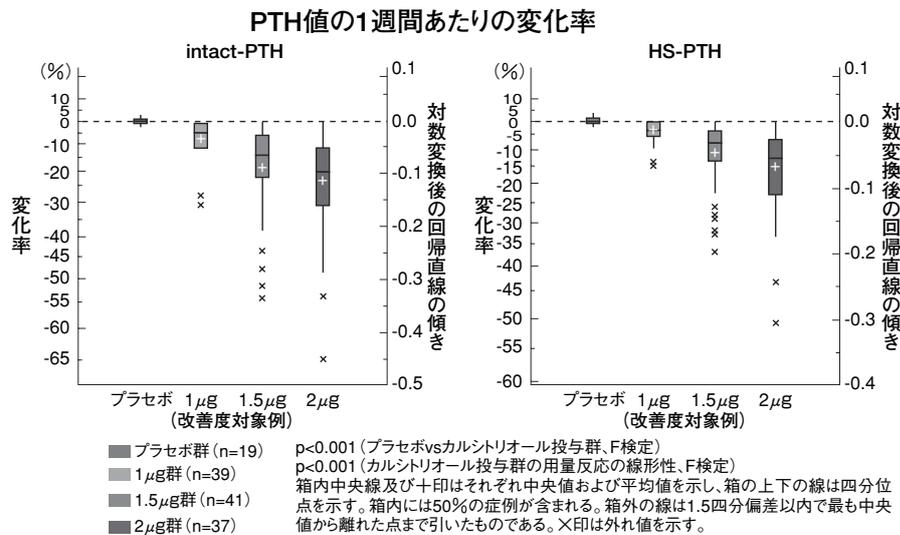
PTH 値の経時的推移は、本剤投与群で用量依存的な i-PTH 値及び HS-PTH 値の低下が認められた。



一方、補正カルシウム値の経時的推移は、本剤投与群で用量依存的な上昇を認め、1 $\mu$ g 投与群に比して1.5 $\mu$ g 及び2 $\mu$ g 投与群で高い上昇を認めた。補正カルシウム値は、投与終了後2週間で投与前値に復した。



1.5 $\mu$ g 及び 2 $\mu$ g 投与群では、投与 4 週後より高カルシウム血症発現による中止例が多く認められたことから、用量反応性の検討は、i-PTH 値、HS-PTH 値の 1 週間あたりの変化率及び補正カルシウム値の 1 週間あたりの変化量で行った。i-PTH の 1 週間あたりの変化率は、プラセボ群 0.0%、1 $\mu$ g 投与群 -7.9%、1.5 $\mu$ g 投与群 -18.5%、2 $\mu$ g 投与群 -24.7%と用量依存的な低下を示した (p<0.001、実薬線形性の分散分析)。また、HS-PTH の 1 週間あたりの変化率も、プラセボ群 0.4%、1 $\mu$ g 投与群 -3.6%、1.5 $\mu$ g 投与群 -11.5%、2 $\mu$ g 投与群 -16.5%と用量依存的な低下を示した (p<0.001、実薬線形性の分散分析)。また、i-PTH 値の最大抑制率及び HS-PTH 値の最終抑制率は、本剤投与量に応じた PTH 値の抑制が認められた。



PTH 値に対する抑制率

投与群	intact-PTH 値の最大抑制率 (%)	HS-PTH 値の最終抑制率 (%)
プラセボ群 (n=19)	28.8 $\pm$ 12.5	-6.3 $\pm$ 23.2
1 $\mu$ g 群 (n=39)	60.2 $\pm$ 20.7	27.1 $\pm$ 28.3
1.5 $\mu$ g 群 (n=41)	74.7 $\pm$ 16.8	51.8 $\pm$ 21.8
2 $\mu$ g 群 (n=37)	78.9 $\pm$ 15.2	56.5 $\pm$ 21.9

mean $\pm$ S.D.

一方、補正カルシウム値の 1 週間あたりの変化量は、プラセボ群 0.01mg/dL、1 $\mu$ g 投与群 0.08mg/dL、1.5 $\mu$ g 投与群 0.22mg/dL、2 $\mu$ g 投与群 0.37mg/dL と用量依存的な上昇を示した (p<0.001、実薬線形性の分散分析)。

全般改善度による改善率は、プラセボ群 0% (0/19)、1 $\mu$ g 投与群 51.3% (20/39)、1.5 $\mu$ g 投与群 85.4% (35/41)、2 $\mu$ g 投与群 94.6% (35/37) で用量依存性が認められた (p<0.001、Cochran-Armitage 検定)。

### 全般改善度

改善度 投与群	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	症例数	改善率 (%)	検定	95%信頼区間
プラセボ	0	0	4	4	11	19	0	K-W 検定 p<0.001 C-A 検定 p<0.001	—
1µg	15	5	9	4	6	39	51.3		35.6-67.0
1.5µg	29	6	4	2	0	41	85.4		74.5-96.2
2µg	31	4	1	1	0	37	94.6		87.3-101.9

K-W:Kruskal-Wallis,C-A:Cochran-Armitage

副作用発現率は、プラセボ群 5.3% (1/19)、1µg 投与群 15.4% (6/39)、1.5µg 投与群 58.1% (25/43)、2µg 投与群 65.9% (27/41) であり、プラセボ群では痒痒感のみ、本剤投与群では高カルシウム血症が多くみられた。臨床検査値異常変動発現率は、プラセボ群 5.3% (1/19)、1µg 投与群 5.1% (2/39)、1.5µg 投与群 4.7% (2/43)、2µg 投与群 22.0% (9/41) であり、プラセボ群では尿酸値上昇のみ、本剤投与群では血清リン値上昇、血清カルシウム値上昇、好酸球増多等が認められた。試験期間を通じた概括安全度評価による安全率は、プラセボ群 89.5% (17/19)、1µg 投与群 79.5% (31/39)、1.5µg 投与群 41.9% (18/43)、2µg 投与群 26.8% (11/41) であった。

以上の成績より、本剤の PTH 抑制効果及び補正カルシウム値上昇作用は用量依存的であり、プラセボに対し有意であった。本剤の投与初期の一般的な投与量としては、PTH 抑制速度は 1.5µg や 2µg よりは遅いものの、高カルシウム血症発現頻度が低く安全に投与を継続することが可能な 1µg であると判断した。また、2µg は 4 週間で i-PTH の平均値が約 150pg/mL となり、効果が過剰であるだけでなく、短期間で高カルシウム血症を発現させるため、本剤の最高投与量は 1.5µg が妥当であると判断した。

3)越川昭三他、臨床医薬 18 (5) 663-703, 2002

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回 1µg を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1回 0.5µg から 1.5µg の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

### 2) 比較試験：

該当資料なし

### 3) 安全性試験：

#### 長期投与試験（後期第Ⅱ相継続長期投与試験）<sup>4)</sup>

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象として、本剤の長期投与による安全性と有効性を確認するため長期投与試験（1年間）を実施した。

#### 1. 対象

後期第Ⅱ相臨床試験における2週間の後期観察を終了した141症例の患者を対象として、長期投与が望ましいと判断された患者とした。

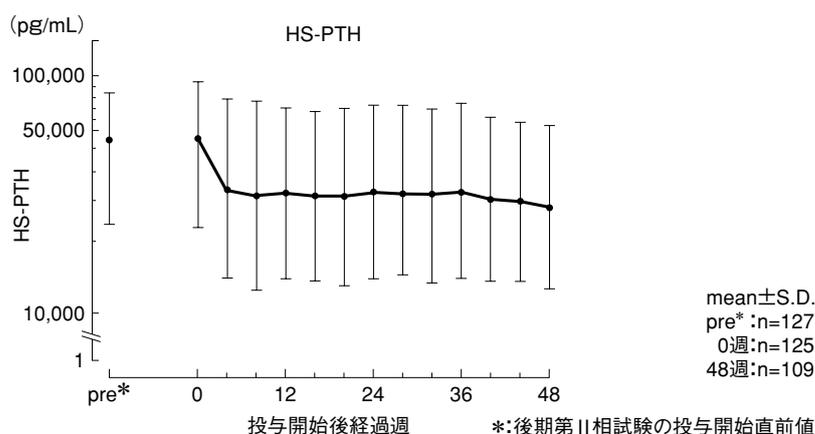
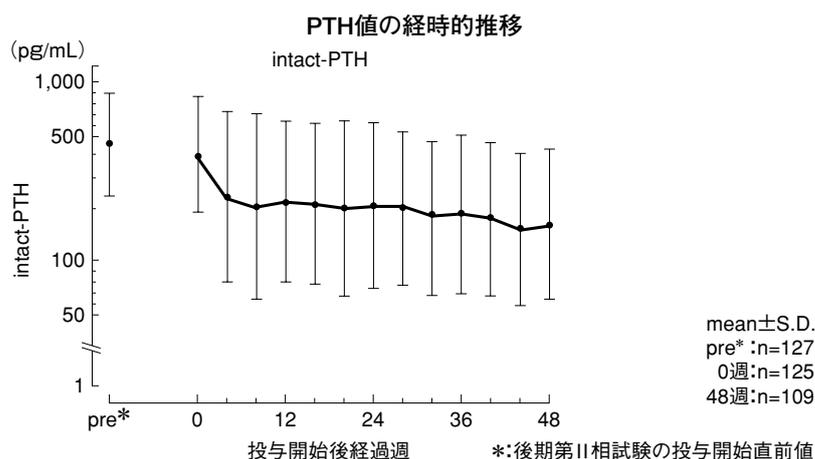
#### 2. 投与方法

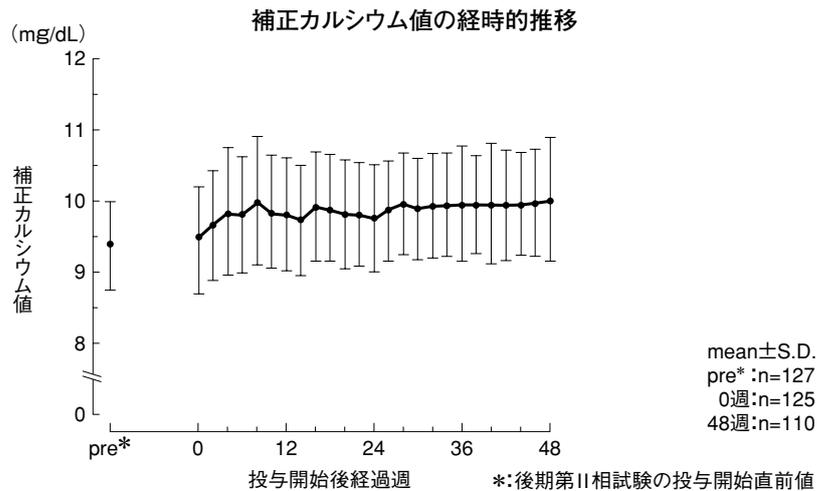
初期投与量として透析終了時1回1 $\mu$ g、その後、PTH値及び補正カルシウム値等により0.5~2 $\mu$ gの範囲内で0.5 $\mu$ g単位で適宜増減した。

#### 3. 試験成績

総症例数141例であり、全般改善度評価対象124例、概括安全度評価対象127例であった。

i-PTH値及びHS-PTH値は投与8週まで経時的に減少し、8週以降は抑制されたPTH値とほぼ同レベルで推移した。補正カルシウム値も投与8週まで経時的に上昇したが、投与8週以降はほぼ同レベルで推移した。





全般改善度による改善率は、75.0% (93/124) であった。副作用発現率は34.6% (44/127) であり、主な副作用は高カルシウム血症 31 件、癢痒感 15 件等であった。臨床検査値異常変動発現率は 15.0% (19/127) であり、主な臨床検査値異常変動は血清カルシウム値上昇 18 件であった。概括安全度評価による安全率は、54.3% (69/127) であった。

本試験での投与量推移から、本剤は 0.5 $\mu$ g から 2 $\mu$ g の範囲内で長期にわたり PTH 抑制及び補正カルシウム値の調整が可能であり、重篤な副作用も認められなかったことから、長期投与による有用性が確認された。

本試験の最終平均投与量は 1 回 0.85 $\mu$ g であった。

4) 越川昭三他、腎と透析 46 (1) 123-144, 1999

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 $\mu$ g を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1 回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

### 長期投与試験 (第III相臨床試験) <sup>5)</sup>

本剤の有効性、安全性及び病状に適した用法・用量 (高カルシウム血症の発現を抑え、PTH を抑制させる) について 52 週間の長期投与により検討した。

#### 1. 対象

ビタミン D 製剤の投与を受けていない (又はビタミン D 製剤の 2 週間以上の休薬) 週 2 回又は 3 回の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者で、i-PTH  $\geq$  150pg/mL、HS-PTH  $\geq$  20,000pg/mL、c-PTH  $\geq$  5ng/mL のいずれかの基準を満たし、補正カルシウム値  $\leq$  10.0mg/dL の患者とした。

#### 2. 投与方法

観察期 (2 週間のビタミン D 製剤の非投与期) を終了した患者に初期投与量として 3 週間 (投与 I 期) は、下記のとおり観察期の補正カルシウム値により投与量を設定した。

補正カルシウム値 10.0~9.5mg/dL : 1 回 0.5 $\mu$ g

補正カルシウム値 9.4~8.5mg/dL : 1 回 1 $\mu$ g

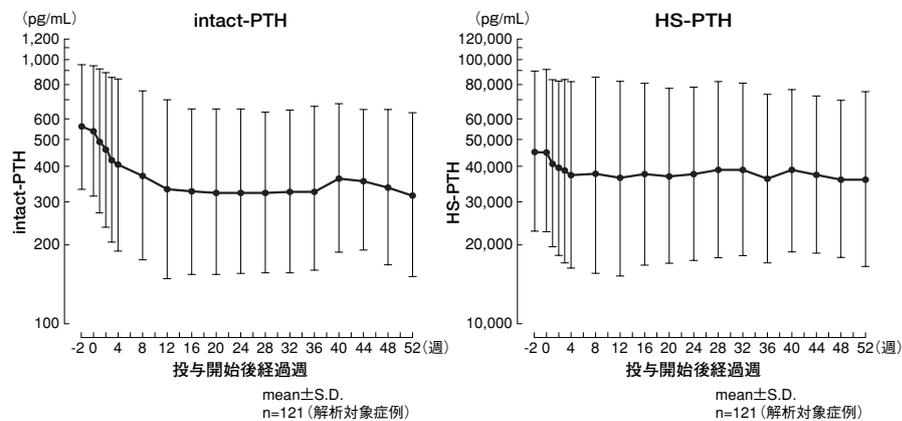
補正カルシウム値 8.5mg/dL 未満：1回 1.5 $\mu$ g

投与 I 期終了後 49 週（投与 II 期）迄は、i-PTH 値が 150pg/mL 未満となった場合及び補正カルシウム値が 11.0mg/dL を超えた場合は、慎重に投与し減量を考慮した。なお、補正カルシウム値が 11.5mg/dL を超える高カルシウム血症が発現した場合は、直ちに休薬し、補正カルシウム値が 10.0mg/dL 以下に低下したことを確認後、0.5 $\mu$ g 減量し投与を再開した。なお、1 回投与量が 0.5 $\mu$ g の時のみ、投与回数を減じた。

### 3. 試験成績

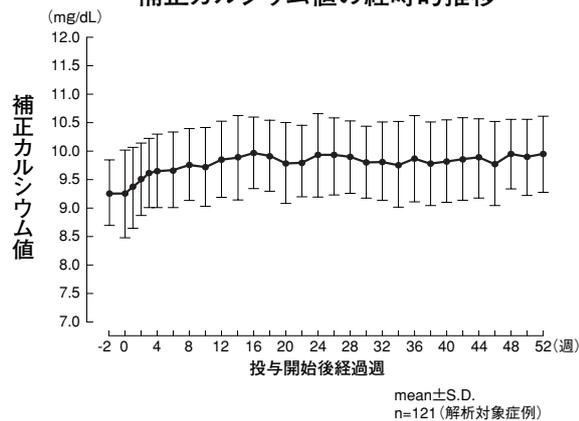
投与 I 期及び II 期を通じた i-PTH の経時的推移の平均値は、投与開始前の 538.9pg/mL から投与 12 週後の 320.4pg/mL まで低下し、その後はほぼそのレベルを維持した。また、HS-PTH の平均値は、投与開始前の 45,214pg/mL から投与 4 週後には 36,518pg/mL まで低下し、その後はほぼそのレベルを維持した。

PTH値の経時的推移

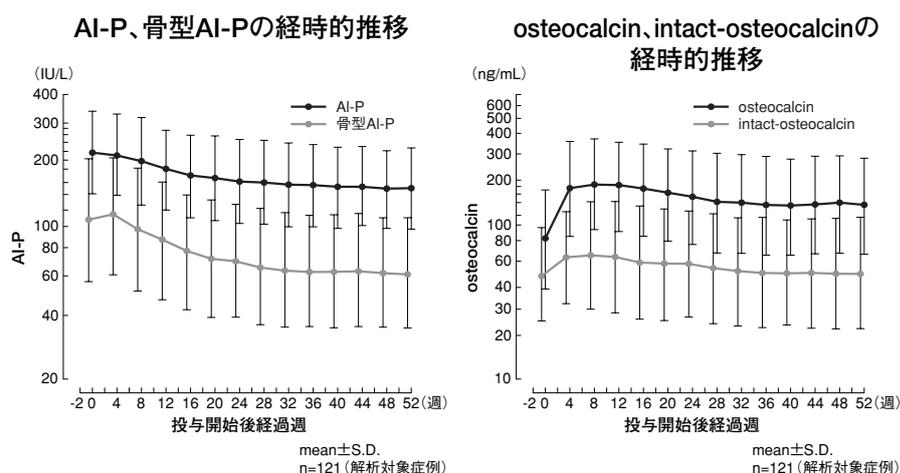


補正カルシウム値の平均値は、投与開始前の 9.23mg/dL から投与 16 週後の 9.94mg/dL まで上昇し、その後はほぼそのレベルを維持した。

補正カルシウム値の経時的推移



Al-P 及び骨型 Al-P の平均値は、それぞれ投与開始 4 週後及び 8 週後より低下した。osteocalcin 及び intact-osteocalcin の平均値は、いずれも 8 週後までは上昇したが、それ以降は低下した。また、TRACP は試験期間中はほとんど変化は認めなかった。



全般改善度による改善率は、70.9% (78/110) であった。副作用発現率は23.2% (26/112) であり、主な副作用は高カルシウム血症16件、痒痒感11件等であった。臨床検査値異常変動発現率は10.7% (12/112) であり、主な臨床検査値異常変動は血清リン値上昇12件、好酸球増多3件、LDH上昇3件であった。概括安全度による安全率は、67.9% (76/112) であった。

本試験における平均投与量は、1回0.73 $\mu$ gから0.85 $\mu$ gの範囲内で推移し、最終平均投与量は0.75 $\mu$ gであった。

以上の成績より、高カルシウム血症の発現率は低下し、PTH抑制効果は52週間にわたり維持された。また、1回0.5 $\mu$ g投与によってもPTH抑制効果があるものと考えられたが、その効果は1回1 $\mu$ g投与の1/2以下であり効果不足と考えられた。したがって、本剤の一般的な初期投与量としては1回1 $\mu$ gが最も望ましく、その後は患者のi-PTH値や補正カルシウム値により1回0.5 $\mu$ gから1.5 $\mu$ gの範囲内で投与量を調整することが有用な投与方法であることが確認された。

5) 越川昭三他、腎と透析 48 (5) 723-740, 2000

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回1 $\mu$ gを週2~3回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1回0.5 $\mu$ gから1.5 $\mu$ gの範囲内で適宜増減し、週1~3回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

#### 4) 患者・病態別試験：

##### 一般臨床試験 (高齢者及び非高齢者を対象とした試験) <sup>1)</sup>

65歳未満の非高齢者を対象として、65歳以上の高齢者における本剤の薬物動態とPTH分泌及び血清カルシウム値に対する反応性を比較し有用性を検討した。

##### 1. 対象

ビタミンD製剤の投与を受けていない (又はビタミンD製剤の4週間以上の休薬) 週3回の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者で、i-PTH $\geq$ 150pg/mL、HS-PTH $\geq$ 20,000pg/mL、c-PTH $\geq$ 5ng/mLのいずれかの基準を満たし、補正カルシウム値 $\leq$ 10.0mg/dLの患者とした。

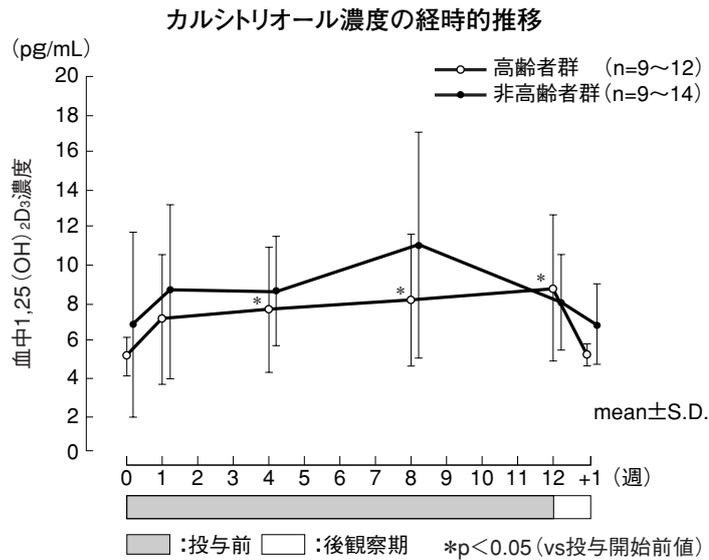
## 2. 投与方法

本剤の投与量は、透析終了時1回1 $\mu$ gとし12週間静脈内投与とした。高カルシウム血症発現時には直ちに投与を中止し、追跡調査を行った。

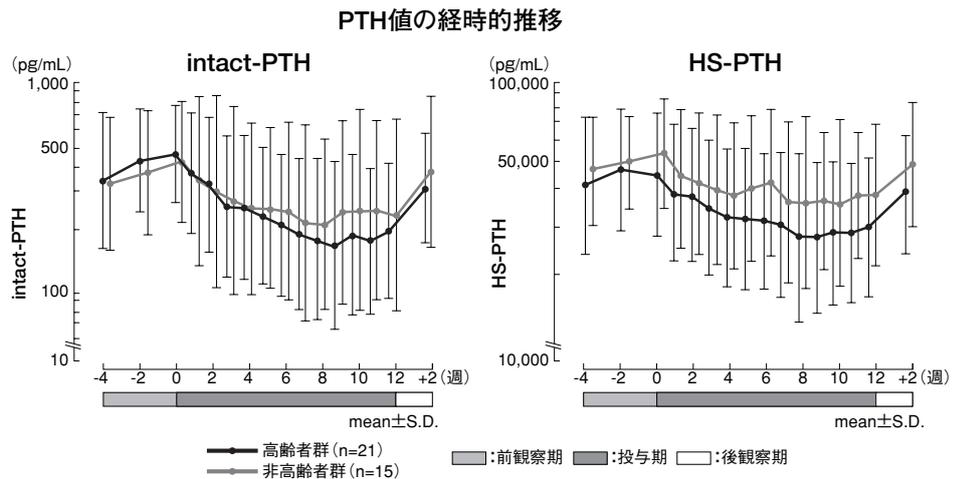
## 3. 試験成績

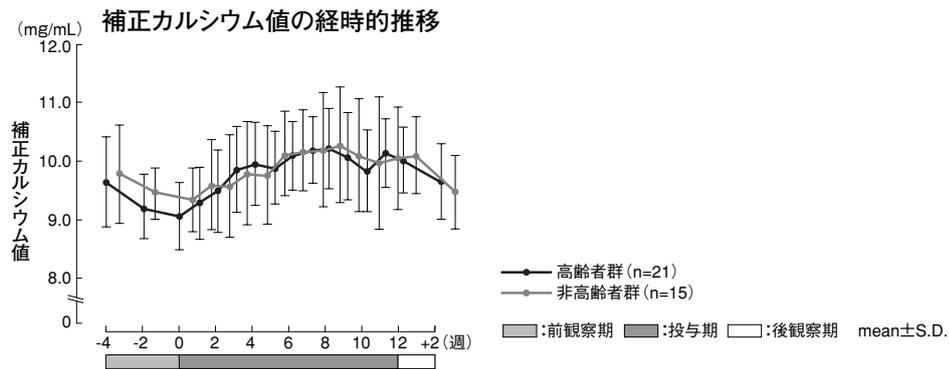
総症例数は36例（高齢者21例及び非高齢者15例）であり、36例全例を全般改善度、概括安全度評価対象症例とした。

蓄積性の指標として、最大透析間隔後の投与前の血中カルシトリオール濃度（トラフ値）を測定したが、高齢者群及び非高齢者群で同様の経時的推移を示し、両群とも蓄積性のないことが確認された。



i-PTH 値及び HS-PTH 値の経時的推移は、両群で同様のパターンを示した。また、補正カルシウム値も両群において、同様のパターンで推移し、投与終了2週間ではほぼ投与前値に復した。





全般改善度による改善率は、高齢者群で 66.7% (14/21)、非高齢者群で 73.3% (11/15) と同程度であった。副作用発現率は、高齢者群で 9.5% (2/21)、非高齢者群で 33.3% (5/15) であった。高齢者群に 2 件 (高カルシウム血症)、非高齢者群に 6 件 (高カルシウム血症、痒痒感、ふきでもの) が認められた。臨床検査値異常変動発現率は、高齢者群で 9.5% (2/21)、非高齢者群で 6.7% (1/15) であり、高齢者群で 2 件 (血清カルシウム値上昇、好酸球増多)、非高齢者群 2 件 (血清カルシウム値上昇、好酸球増多) が認められた。概括安全度による安全率は、高齢者群 81.0% (17/21)、非高齢者群 66.7% (10/15) であった。

以上の成績より、本剤は高齢者においても非高齢者と同様に血清カルシウム値を管理することにより、安全に投与できるものと考えられた。

(「Ⅶ. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

1) 越川昭三他、Clinical Calcium 9 (1) 134-157, 1999

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 $\mu$ g を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1 回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

## (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)：

#### 安全性

使用成績調査の安全性集計対象 1,198 例における副作用発現症例率は 21.29% (255/1,198 例)、発現件数は 281 件であった。承認時における副作用発現症例率 40.00% (272/680 例) と比べて低い傾向が認められた。なお、再審査期間中における感染症報告はなかった。

特別な背景を有する患者では、高齢者 (65 歳以上) における副作用発現症例率は 16.67% (73/438 例)、65 歳未満の症例の副作用発現率 23.95% (182/760 例) であり、高齢者にて副作用発現率が高い傾向は認められず、高齢者における安全性に問題はないと考えられた。

長期投与においては、長期投与症例における副作用発現症例率は 21.86% (80/366 例) であり、長期投与でない症例の副作用発現率 21.03% (175/832 例) と比較して有意差は認められなかった (P=0.748)。

#### 有効性

使用成績調査の有効性集計対象症例 1,111 例における全般改善度の無効症例率は 20.97% (233/1,111 例) であった。承認時 (第Ⅲ相試験) の全般改善度の無効症例率 14.55% (16/110 例) に比べ、市販後の有効率は低かったものの、その有意差は認められなかった (P=0.102)。

特別な背景を有する患者では、高齢者 (65 歳以上) における全般改善度の無効率は 14.64% (59/403 例)、65 歳未満の全般改善度の無効率 24.58% (174/708 例) であり、高齢者にて無効症例率が高い傾向は認められず、高齢者における有効性については、特段の問題はないと考えられた。

#### 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

ビタミン D 類縁体

ビタミン D

活性型ビタミン D 製剤

アルファカルシドール、タカルシトール、マキサカルシトール、カルシポトリオール

### 2. 薬理作用

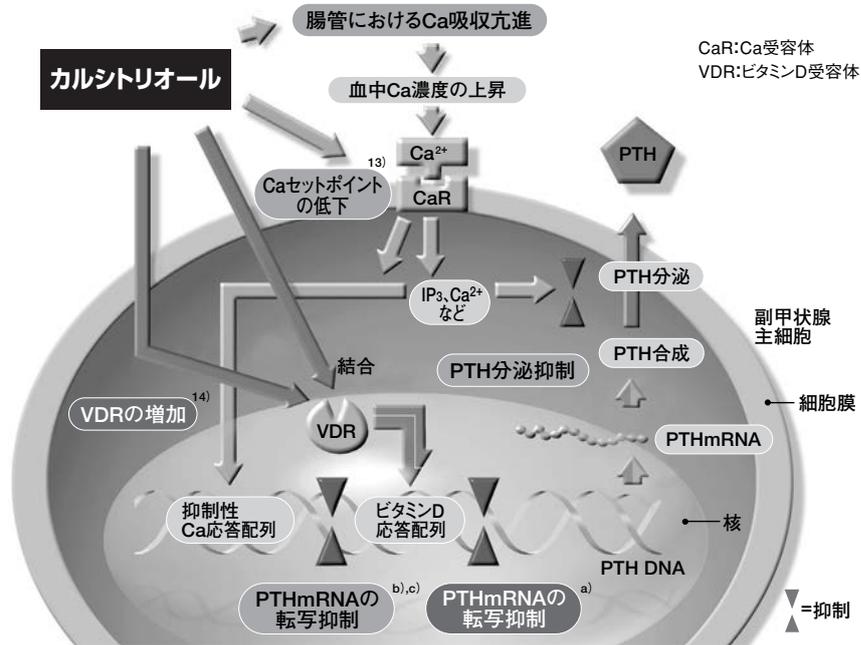
#### (1) 作用部位・作用機序：

ビタミン D<sub>3</sub> は、副甲状腺ホルモン (PTH) 及びカルシトニンとともに生体におけるカルシウム代謝の恒常性に関与するホルモンのひとつで、肝臓と腎臓でそれぞれ 25 位と 1α 位が水酸化された活性体である 1α, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (カルシトリオール) となって作用する。このカルシトリオールは、PTH 分泌をネガティブフィードバック的に調節していることが知られている。

本薬の主な作用機序は、次のとおりである。

1. 本薬はビタミン D 受容体 (VDR) と結合し、副甲状腺主細胞内の PTH 遺伝子の転写活性を直接抑制し、PTH の生合成と分泌を抑制する (ラット、イヌ、*in vitro*)。
2. 本薬は腸管からのカルシウム吸収促進作用により血中カルシウム濃度が上昇し、副甲状腺主細胞細胞膜上のカルシウム受容体を介して PTH 合成・分泌を抑制する (イヌ)。また、VDR と同様に PTH 遺伝子の 5' 上流域の抑制性カルシウム応答配列に結合し、PTH 遺伝子の転写活性を直接抑制することにより PTH 合成も抑制される (ラット、イヌ、*in vitro*)。
3. 二次性副甲状腺機能亢進症患者では、カルシウムセットポイント (PTH 分泌を 50% 抑制するカルシウム濃度) が高くなり、カルシウムによる PTH 抑制作用が減弱している。本薬はカルシウムセットポイントを低下させることによりカルシウムによる PTH 抑制を増強する。
4. 二次性副甲状腺機能亢進症患者では、副甲状腺のビタミン D 受容体 (VDR) 量が低下し、カルシトリオールによる PTH 抑制作用が減弱すると考えられる。本薬は VDR 量を増加させることにより、PTH の抑制作用が増強すると報告されている (ラット)。

## カルシトリオールのPTH分泌抑制機序の模式図



(参考)

a) Okazaki T. 他、J. Biol. Chem. 263, 2203-2208, 1988

b) 尾形悦郎、日内分泌会誌 68, 119-127, 1992

c) Brown E. M. 他、Nature 366, 575-580, 1993

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

### PTH 合成・分泌抑制機序

#### (1) PTH 遺伝子発現抑制作用

##### ① PTHmRNA 発現に対する作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ウシ副甲状腺細胞を用いた *in vitro* 試験において、カルシトリオール存在下で数日間培養し、培養後、細胞から総 RNA を抽出して、その総 RNA 中の PTHmRNA を <sup>32</sup>P-ラット PTHcDNA を用いたハイブリッド形成法で定量した。その結果、48 時間のカルシトリオール存在下の培養で 0.01、1.0 及び 100nM のカルシトリオールは用量依存的に PTHmRNA 量を低下させた。一方、 $\alpha$ -アクチン mRNA 量に対してカルシトリオールは抑制作用を示さず、カルシトリオールの作用は PTHmRNA に特異的であった。

ウシ副甲状腺細胞の PTHmRNA 発現に対するカルシトリオールの作用

カルシトリオール (nM)	PTHmRNA (デンシトメーター単位)	$\alpha$ -アクチン mRNA (デンシトメーター単位)
0 (対照)	2.38±0.14	1.40±0.02
0.01	1.91±0.02 *	1.42±0.03 <sup>NS</sup>
1.0	1.52±0.02 *	1.48±0.03 <sup>NS</sup>
100	1.31±0.04 *	1.32±0.08 <sup>NS</sup>

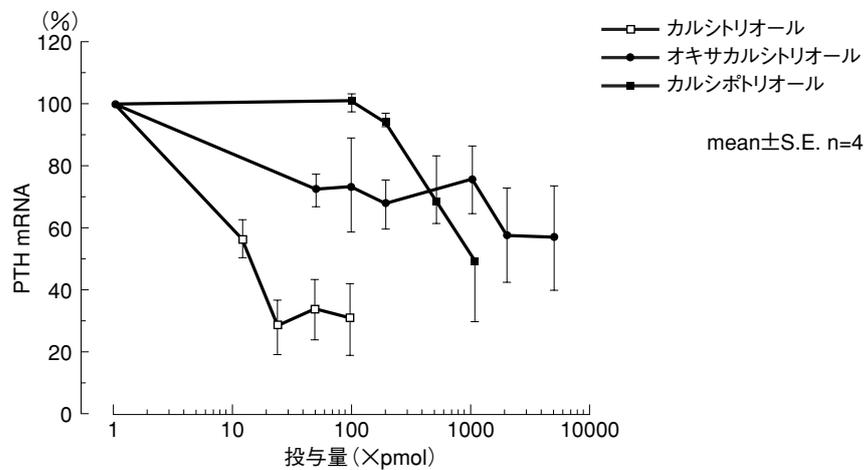
mean±S.E. n=4

\* : p<0.05 (vs 対照)

② PTH mRNA 発現抑制作用 (ラット [放射性標識化合物での検討])<sup>9)</sup>

ラットにカルシトリオール及びビタミン D<sub>3</sub> 代謝物を腹腔内投与し 24 時間後に副甲状腺を摘出し、その総 RNA 中の PTHmRNA を <sup>32</sup>P-ラット PTHcDNA を用いたハイブリッド形成法で定量した。その結果、カルシトリオールは PTHmRNA の発現を 12.5pmol の低用量から顕著に抑制し、また、この抑制作用はカルシトリオールが最も強かった。また、ラットの *in vivo* 試験において、カルシトリオールあるいはその誘導体 (オキサカルシトリオール、カルシポトリオール) を腹腔内投与し 24 時間後に副甲状腺組織から RNA を抽出し、PTHmRNA をラット PTHcDNA を用いたノーザンブロット法にて測定した。その結果、カルシトリオールは低用量で PTHmRNA 量を低下させた。

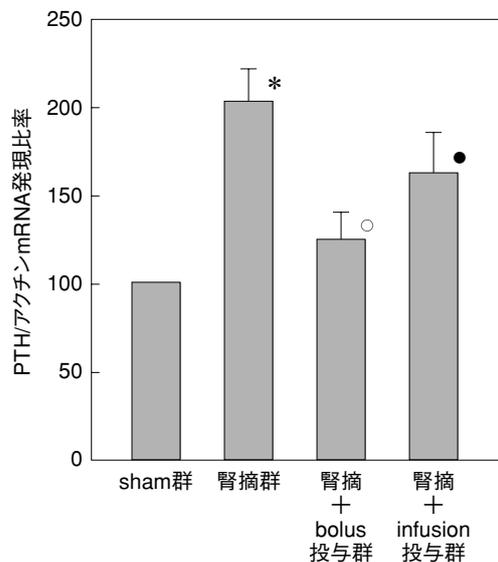
ラット副甲状腺 PTH mRNA 発現に対するカルシトリオール及び類縁化合物投与の抑制作用



③ 腎不全モデルラットにおける PTHmRNA 発現抑制<sup>10)</sup>

腎不全モデルラット (5/6 腎摘出後、4 週間経過ラット) を用いカルシトリオールの投与形態による PTHmRNA 発現に及ぼす影響を検討した。カルシトリオール 35nmol を試験開始時及び開始 72 時間 (3 日間) 後にそれぞれ bolus 投与 (腹腔内投与)、あるいは皮下に留置した浸透圧ミニポンプにてカルシトリオール 70nmol を 144 時間 (6 日間) infusion し、試験開始 7 日目に摘出した副甲状腺における pre-pro-PTHmRNA 発現率で評価した。比較対照として sham (偽手術) 群及び腎摘+溶媒投与群をおいた。pre-pro-PTHmRNA 発現率は、腎摘出により有意に増加した (p<0.01, ANOVA 及び Duncan-test) が、カルシトリオール bolus 及び infusion 投与ではこの増加を抑制し、infusion 投与群に比して bolus 投与群ではより強力に抑制した。このことは本来の PTH 合成・分泌抑制作用は、血中濃度曲線下面積 (AUC) の維持よりも血中濃度のピーク形成が重要である可能性を示唆した。

腎不全モデルラットPTHmRNA発現に対するカルシトリオールbolus及びinfusion投与の影響

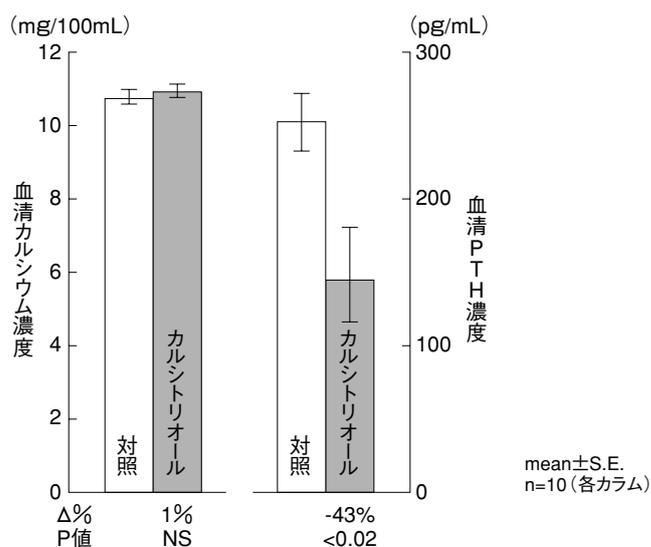


sham (偽手術) 群の値を100として、それぞれの比率を算出 mean±S.E.  
 例数：sham群 n=3, 腎摘群, 腎摘+bolus群及び腎摘+infusion群 n=6, いずれも15~20個の副甲状腺をプールのサンプルを1例とした。  
 \*：p<0.01 (vs. sham群), ○：p<0.05 (vs. 腎摘+infusion群), ●：p<0.05 (vs. 腎摘群), いずれもANOVA及びDuncan多重比較検定

(2) PTH 合成・分泌抑制作用

① 血清カルシウム濃度上昇作用を介さない PTH 合成・分泌抑制作用 (ラット) <sup>11)</sup>  
 正常ラットにカルシトリオール 130pmol を腹腔内投与し 4 時間後に採血し、血清 PTH 濃度を RIA 法にて測定した。その結果、カルシトリオールは血清カルシウム濃度に影響を与えずに、血清 PTH 濃度を低下させた。

カルシトリオール投与による血清カルシウム及び血清PTHに対する作用

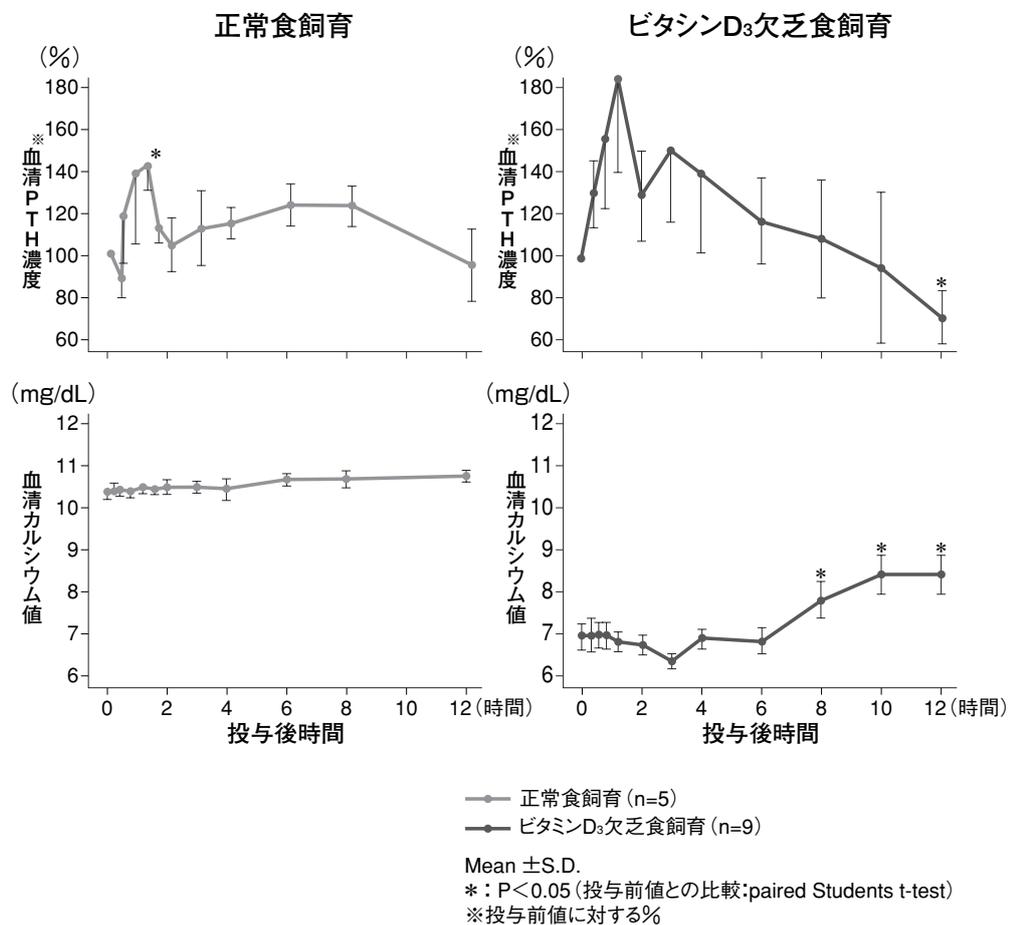


対照 (Control) ラットには溶媒 (95%エタノール、0.2mL) を投与した。

② 血清カルシウム濃度上昇を介する PTH 分泌抑制作用 (イヌ) <sup>12)</sup>

ビタミン D<sub>3</sub> 欠乏食で飼育したイヌに 2.4nmol のカルシトリオールを静脈内投与し、血清 PTH を RIA 法にて測定した。その結果、投与 12 時間後に血清 PTH が有意に低下し、血清カルシウム濃度も投与 8~12 時間にかけて有意に上昇した。一方、正常食で飼育したイヌでは、投与 1 時間目に一過性の有意な血清 PTH 濃度の上昇を認めたものの投与 12 時間まで血清 PTH 濃度の低下は認められず、血清カルシウム濃度の有意な変化は認められなかった。

また、複数の時点で血清カルシウムと PTH 濃度を測定した際に両者には負の相関 ( $r = -0.872, P < 0.001$ ) が認められ、イヌにおける PTH 合成・分泌抑制は血清カルシウム濃度上昇を介した間接抑制作用であると考えられた。



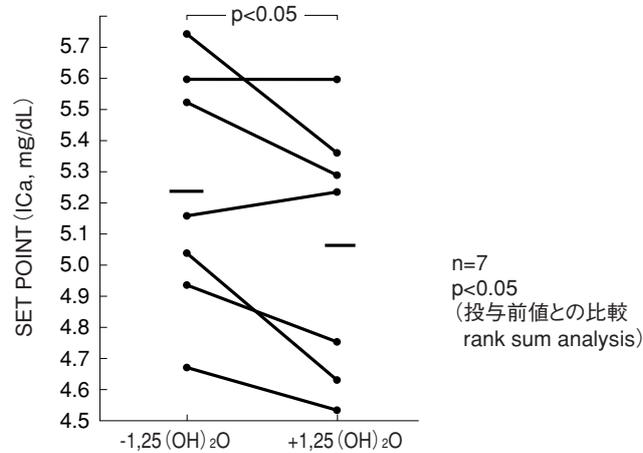
(3) その他の作用

① カルシウムセットポイント低下作用 <sup>13)</sup> (海外データ)

二次性副甲状腺機能亢進症患者 7 例の腎透析時に高カルシウム透析液 (3.5mEq/L) による透析を行い、経時的に採血し、血清中のカルシウム濃度及び PTH 濃度を測定した。カルシトリオール 3μg 静脈内、週 3 回、2 週間投与により、カルシウ

ムセットポイント（PTH 分泌を 50%抑制するカルシウム濃度）は、投与前 5.24±0.14mg/dL から投与後 5.06±0.15mg/dL（mean±S.E.）へ有意に低下した。

カルシトリオール投与前後のカルシウムセットポイントの変化

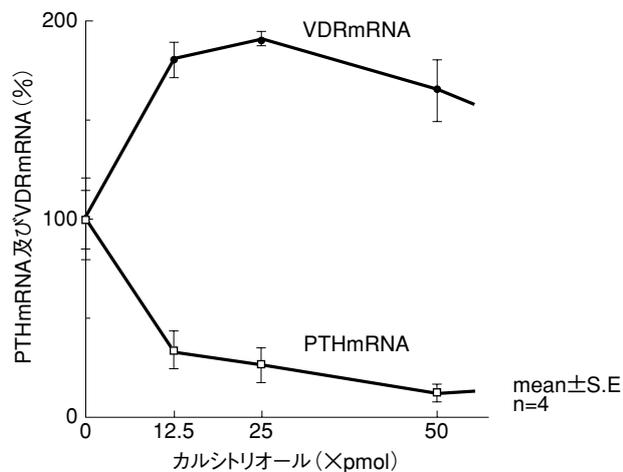


注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回 1 $\mu$ g を週 2～3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1～3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

② ビタミン D 受容体 (VDR) 増加作用 (ラット [放射性標識化合物での検討])<sup>14)</sup>  
 正常ラットにカルシトリオールを腹腔内投与し、24 時間後に副甲状腺組織を摘出し、その総 RNA 中の VDRmRNA 及び PTHmRNA を <sup>32</sup>P-ヒト VDRcDNA あるいは <sup>32</sup>P-ラット PTHcDNA を用いたハイブリッド形成法で定量した。その結果、カルシトリオールは PTHmRNA 発現を抑制する用量 (12.5～50pmol) において VDRmRNA を最大で約 2 倍に増加させ、100～200pmol では VDRmRNA の増加は減弱した。

カルシトリオールによるVDRmRNAの増加作用



(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：

該当しない

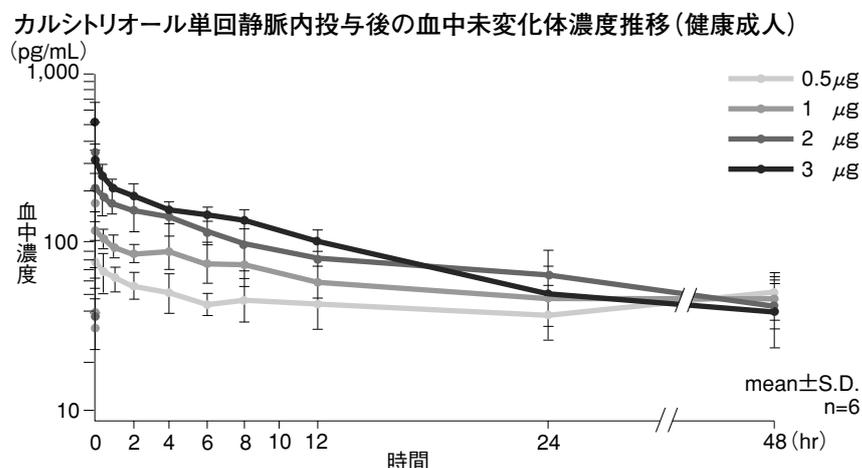
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1. 健康成人

(1) 単回静脈内投与<sup>6)</sup>

健康成人（男性）各6例にカルシトリオール0.5、1、2及び3 $\mu\text{g}$ の用量にて単回静脈内投与し血中未変化体濃度を測定（ラジオセプターアッセイ法等）した。その結果、血中未変化体濃度は、0.5 $\mu\text{g}$ 投与群では投与後1時間、1～3 $\mu\text{g}$ 投与群では投与後30分から1時間までに速やかに低下し、2時間以降はみかけの半減期 ( $t_{1/2}$ ) 10.6～16.4時間で徐々に低下した。投与5分後の血中濃度 ( $C_{5\text{min}}$ ) は、投与量にほぼ比例した増加が認められ、AUC（補正值）においても用量比例性が認められた。

なお、CL、 $V_{\text{SS}}$ 、MRT及びVRTが投与量に依存した原因は、常に内因性のカルシトリオールが加算されたAUCより算出された結果と考えられた。



血中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu\text{g}$ )	薬物動態パラメータ							
	$C_{5\text{min}}$ ( $\text{pg/mL}$ )	$\text{AUC}_{0-48}$ ( $\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ )		CL ( $\text{L/hr}$ )	MRT (0-48 時間) (hr)	VRT (0-48 時間) ( $\text{hr}^2$ )	$V_{\text{ss}}$ (L)	$t_{1/2}$ *** (hr)
		実測値	補正值*					
0.5	78.7 $\pm 29.5$	2.11 $\pm 0.47$	0.51 $\pm 0.59$	0.25 $\pm 0.05$	24.0 $\pm 1.3$	280 $\pm 21$	5.91 $\pm 1.16$	—
1	172 $\pm 24$	2.64 $\pm 0.30$	0.76 $\pm 0.57$	0.38 $\pm 0.04$	20.6 $\pm 1.6$	250 $\pm 26$	7.87 $\pm 0.84$	16.4 $\pm 3.5$
2	311 $\pm 64$	3.63 $\pm 0.83$	1.90 $\pm 0.75$	0.57 $\pm 0.11$	17.9 $\pm 1.8$	215 $\pm 23$	10.2 $\pm 1.9$	10.6 $\pm 3.8$
3	518 $\pm 174$	3.81 $\pm 0.61$	2.33 $\pm 0.48$	0.81 $\pm 0.15$	15.9 $\pm 2.0$	207 $\pm 38$	12.6 $\pm 1.0$	12.2 $\pm 3.5$

分散分析による用量比例性の検定 (p 値)

測定値	0.0001	0.0002	0.0001	0.0001	0.0001	0.0002	0.0001	0.1414
測定値/ 投与量	—	0.0001	0.6701	—	—	—	—	—

※：生理的濃度（投与前値）を差し引いて算出した AUC を示す。

※※：1～24 時間の直線部分から算出した値。

—：計算不可能

mean $\pm$ S.D.

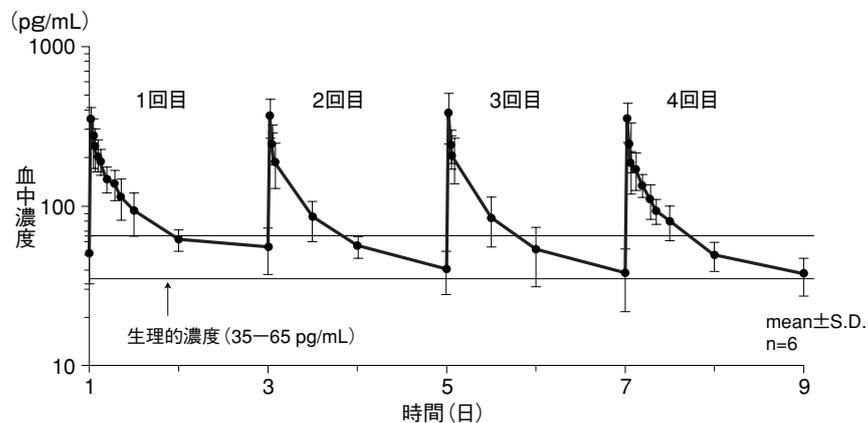
注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回 1 $\mu\text{g}$  を週 2～3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1回 0.5 $\mu\text{g}$  から 1.5 $\mu\text{g}$  の範囲内で適宜増減し、週 1～3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

(2) 反復静脈内投与<sup>6)</sup>

健康成人（男性）6 例にカルシトリオール 2 $\mu\text{g}$  を隔日 4 回反復静脈内投与した結果、投与 1 回目から 4 回目までの血中未変化体濃度は単回投与の場合と同様に推移した。投与後 24 時間でほぼ生理的レベルに低下し、投与 1 回目と 4 回目の血中未変化体の薬物動態パラメータに有意な差は認められず、隔日反復投与による蓄積性はなかった。

カルシトリオール 2 $\mu\text{g}$  隔日 4 回反復静脈内投与後の血中未変化体濃度推移  
(健康成人)



## 血中未変化体の薬物動態パラメータ

投与回数	薬物動態パラメータ						
	C <sub>5min</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	CL (L/hr)	MRT (0-48時間) (hr)	VRT (0-48時間) (hr <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (hr)
1	347 ±69	4.05 ±0.90	0.52 ±0.12	18.0 ±1.6	237 ±33	9.29 ±2.13	10.4 ±3.4
4	348 ±99	3.35 ±0.47	0.61 ±0.08	16.8 ±1.4	217 ±10	10.1 ±0.8	10.9 ±4.4

分散分析による1回目投与 vs 4回目投与の検定

p 値	0.9860	0.0915	0.1862	0.1887	0.3116	0.5017	0.6669
-----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

※：2～24時間の直線部分から算出した値。 mean±S.D.

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回1 $\mu$ gを週2～3回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1回0.5 $\mu$ gから1.5 $\mu$ gの範囲内で適宜増減し、週1～3回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

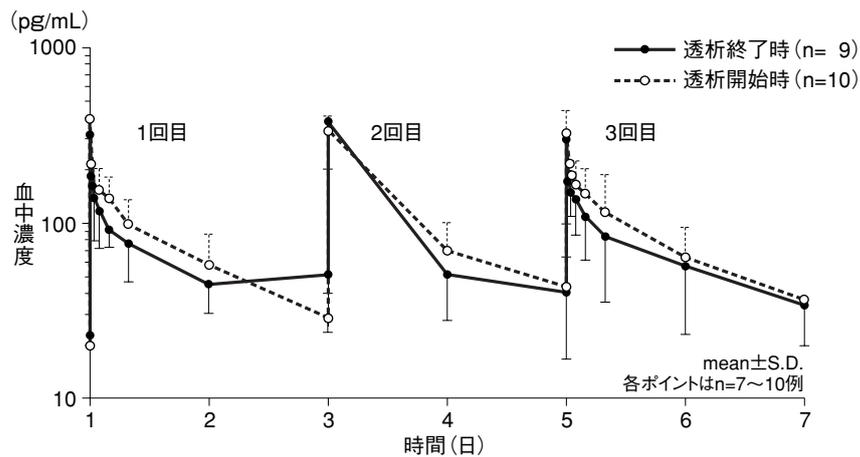
## 2. 透析期腎不全患者

### (1) 透析の影響

透析期腎不全患者にカルシトリオール2 $\mu$ gを透析終了時もしくは透析開始時に隔日3回反復静脈内投与し、血中未変化体濃度を測定した。その結果、血中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータとも透析による影響は認められなかった。また、投与期間中において投与後48時間の血中未変化体濃度は健康成人の生理的レベルまで低下し、反復投与による蓄積性は認められなかった。

(社内資料)

カルシトリオール2 $\mu$ g隔日(透析終了時及び透析開始時)3回反復静脈内投与後の血中未変化体濃度推移(透析期腎不全患者)



### 3 回反復静脈内投与後の血中未変化体の薬物動態パラメータ（透析期腎不全患者）

投与回数	投与群	薬物動態パラメータ					
		C <sub>5min</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	CL (L/hr)	MRT (0-48時間) (hr)	V <sub>ss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> * (hr)
1	A	315 ±115	2.89 ±0.88	0.76 ±0.26	19.7 ±4.3	15.0 ±6.3	14.1 ±8.1
	B	396 ±189	3.45 ±1.12	0.62 ±0.15	15.5 <sup>#1</sup> ±2.4	9.65 <sup>#2</sup> ±3.06	10.6 ±4.8
3	A	304 ±133	3.17 ±1.51	0.74 ±0.31	17.1 <sup>*1</sup> ±2.1	12.3 ±4.1	16.7 ±9.3
	B	323 ±124	3.98 ±2.00	0.60 ±0.26	16.3 ±1.6	9.75 ±4.43	15.0 ±13.5

A 群：透析終了時投与（n=7~9） B 群：透析開始時投与（n=7~10）

\*：1~24 時間の直線部分から算出した値。

mean±S.D.

\*1：p=0.040（1 回目投与後と比較して有意差あり、個人内誤差を考慮した対応のある t 検定）

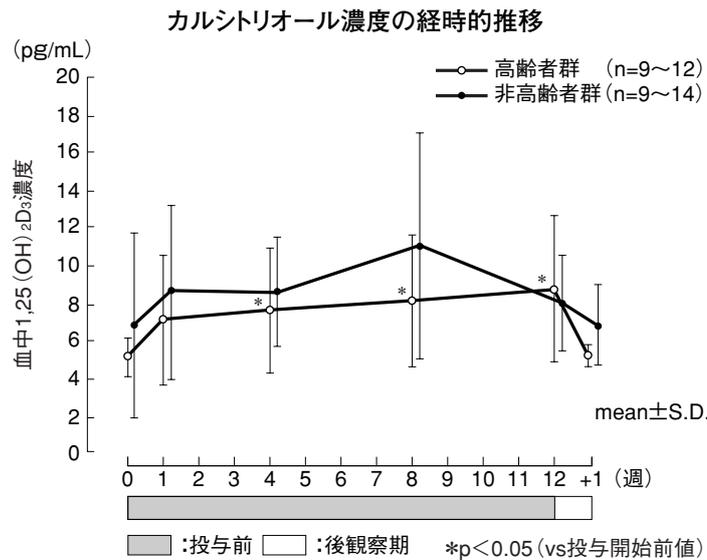
#1：p=0.004、#2：p=0.023（透析終了時投与群と比較して有意差あり、個人間誤差を考慮した t 検定）

注）本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 $\mu$ g を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1 回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

#### (2) 高齢者<sup>1)</sup>

透析期腎不全患者の高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）にカルシトリオール 1 $\mu$ g を週 3 回 12 週間各透析終了時に静脈内投与した。両群における最大透析間隔後の血中未変化体濃度（トラフ値）は、投与後 1 週間以降の上昇がわずかに認められたが、投与終了後 1 週間休薬することにより投与開始前と同様な値に復した。両群ともほぼ同様の濃度推移を示し、蓄積性は認められなかった。



カルシトリオール 1 $\mu$ g (週 3 回) 反復静脈内投与後の血中未変化体濃度 (trough 値) (透析期腎不全患者の高齢者及び非高齢者)

投与群	濃度 単位	投与開始 直前値	投与期				休薬 1 週間後	分散分析 (群 $\times$ 時間)
			1 週時	4 週時	8 週時	12 週時		
高齢者 (65~89 歳)	pg/mL	5.08 $\pm$ 1.00 (n=12)	7.08 $\pm$ 3.48 (n=12)	7.58 $\pm$ 3.37 (n=12)	7.92 $\pm$ 3.50 (n=12)	8.45 $\pm$ 3.88 (n=11)	4.89 $\pm$ 0.60 (n=9)	F=0.65
対応のある t 検定 (p 値) *			0.0617	0.0280	0.0236	0.0171	1.000	
非高齢者 (39~64 歳)	pg/mL	6.71 $\pm$ 4.91 (n=14)	8.57 $\pm$ 4.64 (n=14)	8.50 $\pm$ 2.88 (n=14)	10.8 $\pm$ 6.0 (n=12)	7.67 $\pm$ 2.50 (n=9)	6.44 $\pm$ 2.13 (n=9)	p=0.6289
対応のある t 検定 (p 値) *			0.3622	0.2374	0.0735	0.7395	0.8444	

mean $\pm$ S.D. \* : p < 0.05 投与開始直前値との検定。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 $\mu$ g を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1 回 0.5 $\mu$ g から 1.5 $\mu$ g の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

(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」の項参照

(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 :

モーメント法

(2) 吸収速度定数 :

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ :

該当しない

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) 分布容積：

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率：

健康成人、保存期腎不全患者及び透析期腎不全患者各 6 例の血清を用いた *in vitro* 試験における [26, 27-methyl-<sup>3</sup>H] カルシトリオールの人血清蛋白への結合率は、95.11～98.03%であり、健康成人及び腎不全患者に差は認められなかった（放射性標識化合物での検討）<sup>15)</sup>。

血清蛋白結合（健康成人、腎不全患者）

		血清蛋白結合率 (%)	
		50pg/mL	200pg/mL
健康成人		97.93±0.18	96.11±0.56
保存期腎不全患者		98.03±0.25	96.28±0.42
透析期腎不全患者	透析前	97.30±0.19	95.11±0.89
	透析後	97.27±0.59	95.10±0.47

n=6 mean±S.D.

3. 吸収

該当しない

4. 分布

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

組織内分布

1. 単回静脈内投与<sup>16)</sup>

雌雄ラット（SD 系）に[1β-<sup>3</sup>H]カルシトリオール（0.4μg/kg）単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに各組織に広く分布し、特に血液、肝臓、副腎、腎臓及び肺に高い放射能が認められた。投与 30 分後の未変化体が肝臓、腎臓、小腸及び骨に放射能の 60%以上を占めていた。その後、小腸での消失は緩徐であったが、その他の組織では放射能の速やかな消失が認められた。また、全身オートラジオグラフィーでは副甲状腺に比較的高い放射能の分布を認めた。

2. 隔日 7 回反復静脈内投与<sup>17)</sup>

雌雄ラットに[1β-<sup>3</sup>H]カルシトリオール（0.4μg/kg）隔日 7 回反復静脈内投与したとき、投与 3 回目で定常状態に達した。投与終了 7 日目において、未変化体は肝臓及び腎臓で若干認められたが、小腸では検出限界以下であり、代謝物はほとんど検出できなかった。未変化体及び代謝物の組織への蓄積性及び残留性は低いと考えられた。

(1) 血液－脳関門通過性：

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

雌雄ラットに [1β-<sup>3</sup>H] カルシトリオール（0.4μg/kg）単回経口静脈内投与したとき、投与 30 分後における脳の放射能の割合は、0.2～0.3%であった。投与 24 時間以降では 0.1%未満に消失した<sup>16)</sup>。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

妊娠ラットにおいて [1β-<sup>3</sup>H] カルシトリオール (0.4μg/kg) 単回静脈内投与後の放射能及び未変化体の胎児への移行は若干認められたが、その濃度は母獣血中濃度に比し非常に低く、血液胎盤関門による阻止が認められた<sup>18)</sup>。

(3) 乳汁への移行性：

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

授乳ラットにおいて [1β-<sup>3</sup>H] カルシトリオール (0.4μg/kg) 単回静脈内投与後の乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間で最高値に達し、血中濃度の 2.6 倍を示したが、投与後 72 時間では血中濃度と同じレベルにまで低下した。また、乳汁中未変化体濃度は、投与後 1 時間で最高値に達したが、血中濃度の 26% であり、その後血中濃度とほぼ比例して減少した<sup>18)</sup>。

(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：

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

血球移行

雌雄ラットにおいて [1β-<sup>3</sup>H] カルシトリオール (0.4μg/kg) 単回静脈内投与後 30 分では放射能の血球への移行はほとんど認められなかったが、その後徐々に増加し、投与後 72 時間における移行率は 24~29% であった<sup>16)</sup>。

## 5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

1. 代謝部位

主に肝臓及び腎臓と推定

2. 代謝経路

<参考>

ラット (SD 系) に <sup>3</sup>H-カルシトリオール 0.4μg/kg を単回静脈内投与したとき、血液中では 23 位、24 位あるいは 26 位が水酸化されたトリハイドロキシ体及び 1α, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンが主要な代謝物であった。また、組織中ではカルシトロイン酸が主要な代謝物であった。胆汁中にはカルシトロイン酸の抱合体が多く認められた (放射性標識化合物での検討)<sup>16)</sup>。

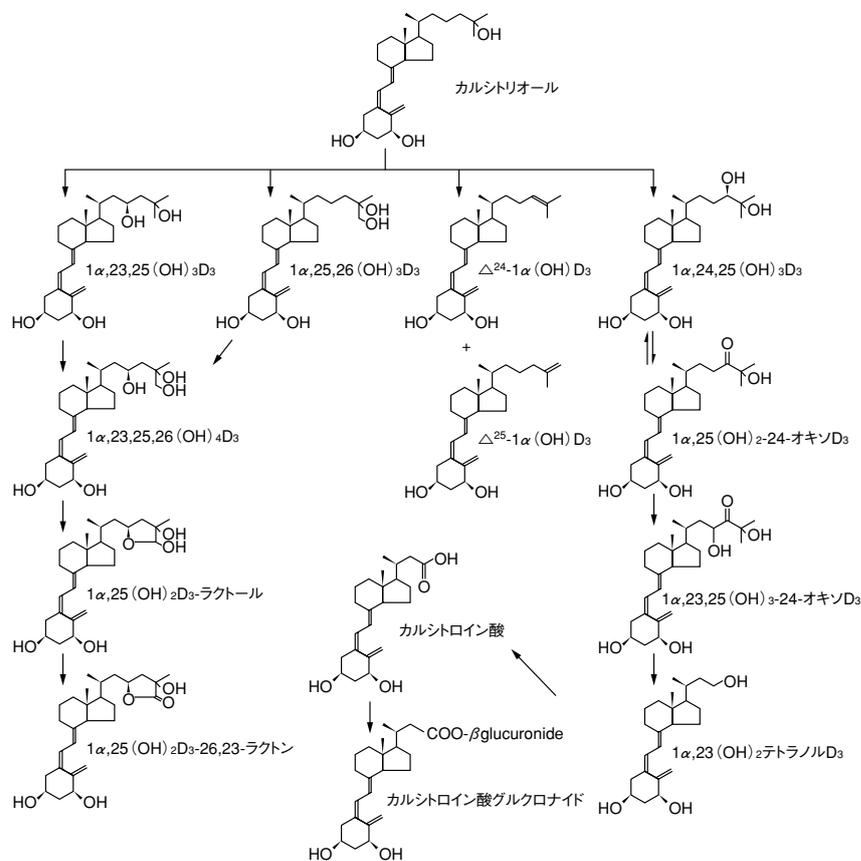
カルシトリオールの代謝については種々の報告<sup>19~25)</sup> がなされている。その代謝経路は、側鎖の酸化的代謝と抱合反応の 2 つに大別された。カルシトリオール側鎖の酸化的代謝経路では、まず 23 位、24 位あるいは 26 位が水酸化され、その後、側鎖がさらに酸化される。24 位水酸化反応は生理的条件下での主な酸化的代謝経路であり、1α, 24, 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> は、1α, 25(OH)<sub>2</sub>-24-オキソ D<sub>3</sub> に変換され、さらに 1α, 23, 25(OH)<sub>3</sub>-24-オキソ D<sub>3</sub> → 1α, 23, (OH)<sub>2</sub>-テトラノル D<sub>3</sub> → カルシトロイン酸の順に代謝

的変換を受けることが知られている。一方、26位及び薬理学的条件下（高投与量）で主な経路である23位水酸化反応により生成した $1\alpha, 25, 26(\text{OH})_3\text{D}_3$ 及び $1\alpha, 23, 25(\text{OH})_3\text{D}_3$ は、 $1\alpha, 23, 25(\text{OH})_4\text{D}_3$ に変換され、さらに $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -26, 23-ラクトール→ $1\alpha, 25(\text{OH})_3\text{D}_3$ -26, 23-ラクトンの順に代謝される。

抱合反応としては、カルシトリオール及びカルシトロイン酸のグルクロン酸抱合体が胆汁中に排泄されることが知られている。

その他の代謝物として、水酸基が脱離した $\Delta^{24}\text{-}1\alpha\text{-OH-D}_3$ 及び $\Delta^{25}\text{-}1\alpha\text{-OH-D}_3$ が見出されている。また、 $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ カルシトリオールを投与した際、トリチウム水の生成が認められたことから、1 $\alpha$ 位の水酸基が酸化的代謝を受ける可能性が示唆された<sup>16)</sup>。

### カルシトリオールの推定代謝経路



### <海外データ（放射性標識化合物での検討）>

健康成人（女性）1例に $[23, 24\text{-}^3\text{H}]$ カルシトリオール $12.1\text{ng}$ を単回静脈内投与した際の尿中放射能の大部分は、カルシトリオールよりも極性の高い化合物であり、未変化体はほとんど存在しなかった<sup>26)</sup>。

また、胆嚢切除手術後の患者（男女）10例に $[23, 24\text{-}^3\text{H}]$ カルシトリオール $8.6\sim 29.2\text{ng}$ を単回静脈内投与した際の24時間後の胆汁中には、投与量の28.8%の放射能が認められ、その多くがグルクロン酸抱合体と推定された<sup>27)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

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比率 :

該当資料なし

(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 :

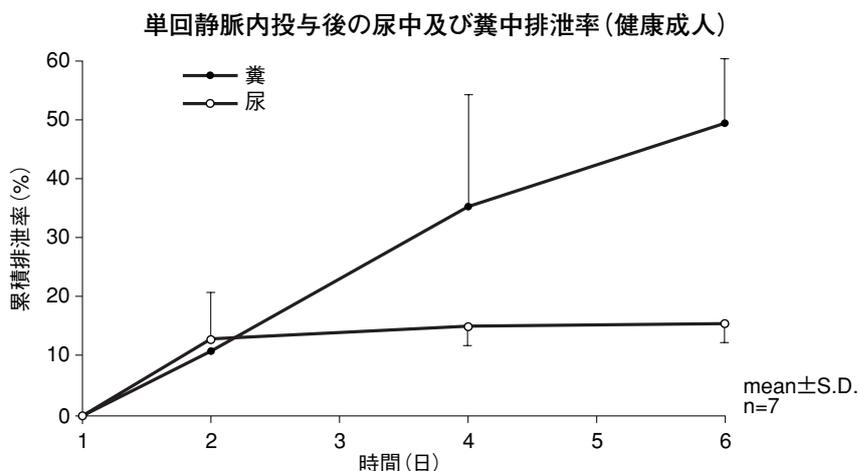
健康成人 (男性) 5 例にカルシトリオール 3 $\mu\text{g}$  を単回静脈内投与した結果、投与後 4 時間までの尿中に未変化体は検出されなかった<sup>6)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 $\mu\text{g}$  を週 2~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1 回 0.5 $\mu\text{g}$  から 1.5 $\mu\text{g}$  の範囲内で適宜増減し、週 1~3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。

< 海外データ (放射性標識化合物での検討) >

健康成人 (男女) 7 例に [23, 24-<sup>3</sup>H] 又は [26, 27-methyl-<sup>3</sup>H] カルシトリオール 0.01~0.97 $\mu\text{g}$  を単回静脈内投与したところ、投与後 6 日間の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 15.8% 及び 49.4% であった。なお、尿中の排泄は投与後 2 日間ではほぼ終了した。また、尿中排泄された放射能のほとんどはカルシトリオールよりも極性の高い化合物であった<sup>26)</sup>。



健康成人 (男性) 5 例に [23, 24-<sup>3</sup>H] カルシトリオール (7.58~11.4ng) を単回静脈内投与したところ、投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は 15.6% であった<sup>28)</sup>。

<参考：ラット、イヌ（放射性標識化合物での検討）>

雌雄ラット（SD系）に $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ カルシトリオール（ $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ ）単回静脈内投与後、放射能は主に糞中に排泄された。投与後168時間までに尿及び糞中に雄ではそれぞれ投与量の6及び72%、雌ではそれぞれ14及び80%が排泄された。このことから尿中排泄率に雌雄差のあることが示唆された。また、投与後168時間までの尿糞中排泄率の90%以上が投与後48時間までに排泄された。一方、投与後168時間において体内残存率及び尿糞中排泄率を合わせても投与量の6（雌）～16%（雄）の放射能が未回収であった。 $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ カルシトリオールからトリチウム水が生成したことより、この未回収分は呼気中に排泄されたものと考えられた<sup>16)</sup>。また、隔日7回反復静脈内投与した時の尿及び糞中累積排泄率は単回投与時と変わらなかった<sup>17)</sup>。

雄イヌに $[23, 24\text{-}^3\text{H}]$ カルシトリオール（ $0.3\mu\text{g}/\text{kg}$ ）単回静脈内投与後9日までに、投与量の約20%及び50%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。（社内資料）

胆管カニューレションを施したラット（SD系）における投与後48時間までの胆汁中排泄率は投与量の64～69%であった。また腸肝循環が認められた<sup>16)</sup>。

（「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）

(2) 排泄率：

「VII. 6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度：

「VII. 6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

## 7. トランスポーターに関する情報

*In vitro*試験（ラット脳細胞（RBE4）、ヒト脳細胞（hCMEC/D3））にてカルシトリオールにより薬剤トランスポーターのP糖蛋白質の誘導が認められた、との報告がある<sup>29)</sup>。

## 8. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：透析期腎不全患者にカルシトリオール $2\mu\text{g}$ を透析終了時もしくは透析開始時に隔日3回反復静脈内投与したところ、血中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータとも透析による影響はほとんどなかった。

（社内資料）

直接血液灌流：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. 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。]

#### 【解説】

1. 本剤の成分（カルシトリオール、添加剤：ジブチルヒドロキシトルエン、ポリソルベート 80 等）に対する過敏症の既往歴を有する患者では有害事象を発現する可能性があることから設定した。
2. ビタミン D 中毒症状を有する患者では、本剤投与により血清カルシウム値が更に上昇し、中毒症状が増悪する可能性があることから設定した。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 1. 効能・効果」の項参照

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 2. 用法・用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

妊婦、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

#### 【解説】

「VII. 4. (3) 乳汁中への移行性」「IX. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、他のビタミン D 及びその誘導体の製剤が使用されていないことを確認すること。
- (2) 連用中は、血清リン値、血清マグネシウム値、Al-P を定期的に測定することが望ましい。
- (3) 高リン血症の患者に投与する場合には、リン吸着剤（リン酸結合剤）を併用し、血清リン値を下げること。

(4)血清カルシウム値・血清リン値の積 (Ca×P) が大きくなるほど異所性石灰化を起こす危険性が高くなるので、Ca×P が高値<sup>30)</sup>にならないように注意すること。

〔解説〕

- (1)本剤投与に伴い血清カルシウム値の上昇が報告されている。他のビタミン D<sub>3</sub> 及び誘導体製剤の使用により血清カルシウムの上昇が増悪する可能性があることから設定した。  
(「V. 1. 効能・効果」の項参照)
- (2)慢性腎不全患者は腎機能低下に伴いリン、マグネシウム排泄が障害され、高リン血症、高マグネシウム血症となりうる。リンの蓄積は低カルシウム血症とカルシトリオール産生低下を誘引し、血清リン高値による PTH 合成・分泌促進により、二次性副甲状腺機能亢進症が増悪する可能性がある。本剤の主な副作用は高カルシウム血症であり、本剤投与との相互作用により腸管でのマグネシウムの吸収促進が報告されている。また、過度の PTH 低下による無形成骨に注意し、Al-P 値の変動に注意する必要がある。これらのことから、本剤投与時には、血清リン値、血清マグネシウム値、Al-P を定期的に測定することが望ましいことから設定した。
- (3)慢性腎不全患者は腎機能低下に伴いリン排泄が障害され、高リン血症となる。リンの蓄積は低カルシウム血症とカルシトリオール産生低下を誘引し、血清リン高値による PTH 合成・分泌促進により、二次性副甲状腺機能亢進症が増悪する可能性がある。血清リン値を定期的に測定し、高リン血症患者ではリン吸着剤 (沈降炭酸カルシウム等) 等を併用し、血清リン値を下げて管理する必要があることから設定した。
- (4)二次性副甲状腺機能亢進症に伴う異所性石灰化を避けるためにカルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し、血清カルシウム値・血清リン値の積が 60~70 を超えないように注意することを設定した。

## 7.相互作用

本剤と他のビタミン D 及びその誘導体の製剤の併用については、<効能・効果に関連する使用上の注意>及び「重要な基本的注意」の項を参照すること。

(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：

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
ジギタリス	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。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリス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	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。
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	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。 透析中の患者 [腎よりのマグネシウムの排泄が低下している。]
フェニトイン フェノバルビタール	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある。	代謝酵素活性を誘導し、本剤の代謝を増加させるおそれがある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	カルシウムの尿中排泄を減少させる。
PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用

〔解説〕

- ジギタリス製剤：カルシトリオール投与により血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強され、ジギタリス中毒による不整脈があらわれるおそれがある。
- カルシウム製剤：カルシトリオール投与により腸管でのカルシウムの吸収が促進され、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
- マグネシウム製剤：カルシトリオール投与により腸管でのマグネシウムの吸収が促進され、高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。特に透析患者では、腎からのマグネシウム排泄能が低下していることから注意する必要がある。
- フェニトイン、フェノバルビタール：フェニトイン、フェノバルビタール投与により薬物代謝酵素が誘導され、カルシトリオールの代謝が促進され血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。
- チアジド系利尿剤：チアジド系利尿剤投与によりカルシウムの尿中排泄が減少し、カルシトリオール併用により高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
- PTH 製剤：相加的に血清カルシウム値が上昇し高カルシウム血症があらわれるおそれがある。

8.副作用

(1) 副作用の概要：

承認時までの調査 680 例中 272 例（40.0%）に 381 件の副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症 191 件（28.1%）、癢痒感 50 件（7.4%）、血清カルシウ

ム上昇 48 件 (7.1%)、血清リン上昇 20 件 (2.9%)、好酸球増多 12 件 (1.8%) 等であった。(承認時)

市販後使用成績調査 1,198 例中 255 例 (21.3%) に 281 件の副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症 (血清カルシウム上昇を含む) 215 件 (17.9%)、高リン血症 (血清リン上昇を含む) 14 件 (1.2%)、痒感 7 件 (0.6%) 等であった。(再審査終了時)

## (2) 重大な副作用と初期症状 :

- 1) **高カルシウム血症 (24.2%)** : 本剤には血清カルシウム上昇作用が認められるので、血清カルシウム値は定期的 (少なくとも 2 週に 1 回) に測定すること。血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を 1mg/dL 超えた場合には、直ちに休薬すること。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状 (痒感、いらいら感等) の出現に注意すること。投与の再開については、休薬により血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で、休薬前の投与量を参考に、減量等も考慮して投与すること (<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)。
- 2) **ショック、アナフィラキシー (頻度不明)** : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、紅潮等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 〔解説〕

- 1) 本剤投与に伴い血清カルシウム値の上昇が報告され、承認時及び使用成績調査において高カルシウム血症 (血清カルシウム上昇を含む) は 24.2% (454 件/1,878 例) と高頻度に認められたことから重大な副作用として設定した。

血清カルシウム値上昇の主なメカニズムは、本剤の薬理作用に基づく PTH の直接的及び間接的な分泌抑制、腸管におけるカルシウムの吸収促進作用と考えられる。

一般にビタミン D<sub>3</sub> 過剰症では、初期の徴候と症状として高カルシウム血症に伴う脱力、疲労、倦怠、頭痛、悪心、嘔吐及び下痢が報告されている。

(参考) Goodman・Gilman 薬理書 (下巻) 第 8 版、ビタミン D ; p.1858 (廣川書店)

(「V. 2. 用法・用量」の項参照)

- 2) <追記 : 2018 年 11 月改訂時>

国内において、本剤投与後に「ショック、アナフィラキシー」を発現した症例が集積されたこと、及び米国におけるカルシトリオール注射剤の添付文書においてアナフィラキシーに関する報告が記載されていることを踏まえ、「ショック、アナフィラキシー」を追記し、注意喚起を行うこととした。

(2018 年 11 月 27 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 1127 第 1 号)

## 症例の概略

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・70代	低カルシウム血症 続発性副甲状腺 機能亢進症 (慢性腎臓病)	0.5 $\mu$ g 1日	<b>アナフィラキシーショック</b>	
			投与6ヵ月前	カルシトリオール(カプセル) 投与開始。
			投与3ヵ月前	大動脈弁置換手術を施行するため、カルシトリオール(カプセル) 投与中止。 内服中に発疹等のアレルギー所見なし。
			投与開始日	血液透析終了後に本剤0.5 $\mu$ gを静注にて投与開始。
			投与終了 10分後	全身そう痒、紅潮、膨疹出現。
			投与終了 18分後	血圧:76/43mmHg、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO <sub>2</sub> ):91%。 腹痛発現。 輸液、酸素吸入(2L)、ステロイド薬静注、抗ヒスタミン薬投与開始。
			投与終了 43分後	血圧:112/55mmHg、SpO <sub>2</sub> :100%。 腹痛は消失、全身そう痒は軽快。 近隣の大学病院に救急搬送され、入院観察。 ステロイド剤、H <sub>2</sub> ブロッカー、H <sub>1</sub> +H <sub>2</sub> ブロッカーが3日分処方された。
			投与翌日	退院。
			投与2ヵ月後	血液透析を継続中。

(3) その他の副作用：

本剤投与中にあらわれる以下のような副作用には、高カルシウム血症に基づくと思われる症状が多いので、定期的に血清カルシウム値を測定すること（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項を参照）。

次のような副作用があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(頻度不明は\*)

	0.5%以上又は頻度不明	0.1%～0.5%未満	0.1%未満
消化器		嘔気、嘔吐、食欲不振、便秘、膵炎の悪化	
精神神経系		いらいら感、不眠、手しびれ感、めまい、頭痛	感情鈍麻（ぼんやり）、気分不良、うつ状態悪化
循環器		高血圧、動悸、心房細動	QT延長、房室ブロック
肝臓		γ-GTP上昇、AST (GOT) 上昇	
皮膚	痒痒感、発疹*		痒疹
眼			結膜充血
筋・骨格		関節痛、筋力低下	背部痛
代謝	高リン血症	LDH 上昇	
血液	好酸球増多	リンパ球減少、血小板減少	好中球増多、単球増多
その他		不快感（四肢、腰部、肛門）	顔面潮紅、胸部圧迫感

〔解説〕

重大な副作用に設定した高カルシウム血症を除く、本剤の承認時及び使用成績調査での主な副作用及び臨床検査値異常変動は、高カルシウム血症に基づくと思われる症状が多かった。そのため本剤投与中は定期的に血清カルシウム値を測定し、副作用があらわれた場合には減量・休薬等の適切な処置をとること。

(「V. 1. 効能・効果」「V. 2. 用法・用量」の項参照)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

本剤の承認時及び使用成績調査における副作用及び臨床検査値異常変動は下記のとおりである。

	承認時	使用成績調査	合計
調査施設数	90	262	338
調査症例数	680	1,198	1,878
副作用等の発現症例数	272	255	527
副作用等の発現件数	381 <sup>注1)</sup>	281	662
副作用等の発現症例率	40.00%	21.29%	28.06%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (%)		
血液およびリンパ系障害	—	2 (0.17)	2 (0.11)
好酸球増加症	—	1 (0.08)	1 (0.05)
*腎性貧血	—	1 (0.08)	1 (0.05)

	承認時	使用成績調査	合計
内分泌障害	—	1 (0.08)	1 (0.05)
*副甲状腺機能低下症	—	1 (0.08)	1 (0.05)
代謝および栄養障害	177 (26.03)	210 (17.53)	387 (20.61)
食欲不振	2 (0.29)	—	2 (0.11)
高カルシウム血症	191 (28.09) <sup>注2)</sup>	206 (17.20)	397 (21.14)
高リン酸塩血症	—	5 (0.42)	5 (0.27)
精神障害	9 (1.32)	3 (0.25)	12 (0.64)
うつ病	1 (0.15)	—	1 (0.05)
不快気分	1 (0.15)	—	1 (0.05)
不眠症	2 (0.29)	1 (0.08)	3 (0.16)
易刺激性	6 (0.88)	—	6 (0.32)
気分変動	—	2 (0.17)	2 (0.11)
神経系障害	5 (0.74)	4 (0.33)	9 (0.48)
注意力障害	1 (0.15)	—	1 (0.05)
浮動性めまい	2 (0.29)	—	2 (0.11)
頭痛	1 (0.15)	1 (0.08)	2 (0.11)
*肝性脳症	—	1 (0.08)	1 (0.05)
感覚鈍麻	2 (0.29)	—	2 (0.11)
*末梢性ニューロパシー	—	1 (0.08)	1 (0.05)
*下肢静止不能症候群	—	1 (0.08)	1 (0.05)
眼障害	1 (0.15)	—	1 (0.05)
結膜充血	1 (0.15)	—	1 (0.05)
心臓障害	3 (0.44)	6 (0.50)	9 (0.48)
心房細動	1 (0.15)	1 (0.08)	2 (0.11)
第一度房室ブロック	1 (0.15)	—	1 (0.05)
*心不全	—	2 (0.17)	2 (0.11)
*急性心不全	—	1 (0.08)	1 (0.05)
動悸	1 (0.15)	1 (0.08)	2 (0.11)
*洞性頻脈	—	1 (0.08)	1 (0.05)
血管障害	2 (0.29)	—	2 (0.11)
高血圧	1 (0.15)	—	1 (0.05)
ほてり	1 (0.15)	—	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 (0.08)	1 (0.05)
*肺水腫	—	1 (0.08)	1 (0.05)
胃腸障害	4 (0.59)	6 (0.50)	10 (0.53)
*腹部不快感	—	1 (0.08)	1 (0.05)
*腹部膨満	—	1 (0.08)	1 (0.05)
*上腹部痛	—	1 (0.08)	1 (0.05)
便秘	1 (0.15)	1 (0.08)	2 (0.11)
*下痢	—	2 (0.17)	2 (0.11)
*胃腸出血	—	1 (0.08)	1 (0.05)
悪心	1 (0.15)	2 (0.17)	3 (0.16)
膵炎	2 (0.29)	—	2 (0.11)
*上部消化管出血	—	1 (0.08)	1 (0.05)
嘔吐	1 (0.15)	2 (0.17)	3 (0.16)
肛門不快感	1 (0.15)	—	1 (0.05)

	承認時	使用成績調査	合計
肝胆道系障害	—	2 (0.17)	2 (0.11)
*胆石症	—	1 (0.08)	1 (0.05)
*肝機能異常	—	1 (0.08)	1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	42 (6.18)	8 (0.67)	50 (2.66)
ざ瘡	1 (0.15)	—	1 (0.05)
*湿疹	—	1 (0.08)	1 (0.05)
痒痒症	50 (7.35)	5 (0.42)	55 (2.93)
発疹	—	1 (0.08)	1 (0.05)
全身性痒痒症	—	2 (0.17)	2 (0.11)
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.88)	2 (0.17)	8 (0.43)
関節痛	6 (0.88)	—	6 (0.32)
*背部痛 <sup>注3)</sup>	1 (0.15)	1 (0.08)	2 (0.11)
*骨痛	—	1 (0.08)	1 (0.05)
筋力低下	2 (0.29)	—	2 (0.11)
四肢不快感	3 (0.44)	—	3 (0.16)
全身障害および投与局所様態	2 (0.29)	—	2 (0.11)
胸部不快感	1 (0.15)	—	1 (0.05)
不快感	1 (0.15)	—	1 (0.05)
臨床検査	73 (10.74)	25 (2.09)	98 (5.22)
*アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	1 (0.08)	1 (0.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.15)	1 (0.08)	2 (0.11)
血中カルシウム増加	48 (7.06) <sup>注4)</sup>	9 (0.75)	57 (3.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (0.88)	1 (0.08)	7 (0.37)
*血中マグネシウム増加	—	1 (0.08)	1 (0.05)
血圧上昇	—	1 (0.08)	1 (0.05)
心電図QT延長	1 (0.15)	—	1 (0.05)
好酸球数増加	12 (1.76)	—	12 (0.64)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.29)	2 (0.17)	4 (0.21)
リンパ球数減少	2 (0.29)	—	2 (0.11)
単球数増加	1 (0.15)	—	1 (0.05)
好中球数増加	1 (0.15)	—	1 (0.05)
血小板数減少	1 (0.15)	1 (0.08)	2 (0.11)
血中リン増加	20 (2.94)	9 (0.75)	29 (1.54)
*血中アルカリホスファターゼ増加	—	2 (0.17)	2 (0.11)

MedDRA/J9.1

MedDRA/J9.1のPTで集計した。

注1)承認時までの調査の副作用等の発現件数の集計は、1症例で同一副作用が複数回発現した場合、複数カウントしている。

注2)補正カルシウム値が11.5mg/dLを超える場合

注3)承認時までに認めた「肩痛(医師記載名)」から、添付文書上「背部痛」を記載している。第5回調査期間(平成15.1.1～平成15.12.31)に報告した症例の報告名が「腰痛」であったため予測できない副作用とした。

注4)補正カルシウム値が11.5mg/dL以下の異常変動を示した場合

\*:再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

(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：

使用成績調査収集症例のうち、安全性集計対象症例は1,198例であり、患者背景別に副作用の発現状況の検討を行った（表参照）。

患者背景別副作用発現状況一覧

全症例		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率(%)	検定結果 $\chi^2$ 検定
計		1198	255	281	21.29	
性別	男	693	146	158	21.07	P=0.885
	女	505	109	123	21.58	
年齢（歳）	< 15	0	0	0	—	P=0.004
	15 ≤ < 65	760	182	203	23.95	
	65 ≤	438	73	78	16.67	
原疾患	慢性糸球体腎炎	739	189	211	25.58	P<0.001
	糖尿病性腎症	208	26	27	12.50	
	その他	249	40	43	16.06	
	複数疾患	2	0	0	0.00	
透析歴（年）	< 5	491	56	61	11.41	P<0.001
	5 ≤	684	191	210	27.92	
	不明	23	8	10	34.78	
合併症の有無	無	290	59	62	20.34	P=0.714
	有	908	196	219	21.59	
特異体質の有無	無	1121	224	245	19.98	P<0.001
	有	77	31	36	40.26	
本剤初回投与量（ $\mu\text{g}$ ）	< 0.5	1	1	1	100.00	P<0.001
	0.5 ≤ < 1.0	424	68	78	16.04	
	1.0	745	174	190	23.36	
	1.0 < ≤ 1.5	20	9	9	45.00	
	1.5 <	8	3	3	37.50	
1回平均投与量（ $\mu\text{g}$ ）	< 0.5	2	2	3	100.00	P=0.003
	0.5 ≤ < 1.0	563	115	128	20.43	
	1.0	486	94	105	19.34	
	1.0 < ≤ 1.5	137	42	43	30.66	
	1.5 <	10	2	2	20.00	
1週平均投与量（ $\mu\text{g}$ ）	< 1.5	133	23	27	17.29	P=0.392
	1.5 ≤ < 3.0	656	151	167	23.02	
	3.0 ≤ ≤ 4.5	395	78	84	19.75	
	4.5 <	14	3	3	21.43	
総投与量（ $\mu\text{g}$ ）（累積）	< 3	1197	5	6	0.42	—
	3 ≤ < 12	1187	32	40	2.70	
	12 ≤ < 39	1137	81	85	7.12	
	39 ≤ < 78	932	92	102	9.87	
	78 ≤	476	44	47	9.24	
	不明	1	1	1	100.00	

全症例		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率(%)	検定結果 $\chi^2$ 検定
計		1198	255	281	21.29	
使用期間（累積）	< 1 週間	1197	11	15	0.92	-
	1 週間 ≤ < 1 ヶ月	1179	42	45	3.56	
	1 ヶ月 ≤ < 3 ヶ月	1118	84	89	7.51	
	3 ヶ月 ≤ < 6 ヶ月	959	100	110	10.43	
	6 ヶ月 ≤ < 9 ヶ月	666	13	16	1.95	
	9 ヶ月 ≤ < 12 ヶ月	261	4	5	1.53	
	12 ヶ月 ≤ < 14 ヶ月	138	0	0	0.00	
	14 ヶ月 ≤	78	0	0	0.00	
	不明	1	1	1	100.00	
リン吸着剤の有無	無	161	21	24	13.04	P=0.008
	有	1037	234	257	22.57	
併用薬剤の有無	無	53	19	23	35.85	P=0.013
	有	1145	236	258	20.61	

その結果、有意差を認めた項目は、年齢（P=0.004）、原疾患（P<0.001）、透析歴（P<0.001）、特異体質の有無（P<0.001）、本剤初回投与量（P<0.001）、1回平均投与量（P=0.003）、リン吸着剤の有無（P=0.008）、併用薬剤の有無（P=0.013）の8項目であった。

#### (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

##### 重大な副作用

- 2) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、紅潮等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 9. 高齢者への投与

高齢者において認められた副作用の頻度及び種類は、非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、補正カルシウム値に注意すること。

##### 【解説】

「V. 3. (5). 4) 患者・病態別試験」の項参照

#### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で胎児毒性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラッ

トで、早期胚死亡率の増加、生存胎児体重の軽度減少（0.15µg/kg/日）、授乳中及び離乳後の摂食抑制、眼瞼開裂及び精巣下降の遅延（0.45µg/kg/日）が、ウサギで、生存胎児体重の減少（0.09µg/kg/日）が報告されている。]

(2)授乳婦に投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

【解説】

「VII. 4. (3) 乳汁中への移行性」「IX. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

#### 11.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

#### 12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

#### 13.過量投与

該当しない

#### 14.適用上の注意

- (1)投与時 : 1) 本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと。  
2) 開封後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
- (2)投与速度 : 静注は約 30 秒間かけて緩徐に行うこと。
- (3)その他 : 本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

#### 15.その他の注意

該当しない

#### 16.その他

該当しない

## 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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

一般薬理試験として一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸器及び循環器、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した<sup>31)</sup>。

(社内資料)

一般薬理試験一覧表

試験項目	実験方法	動物(例数)	投与経路	投与量(μg/kg) 処置濃度	試験結果
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響					
一般症状・行動の観察	Irwin 法	マウス (10) ラット (9)	静脈内 静脈内	0.5、5、50 0.5、5、50	影響なし ほとんど影響なし (50μg/kg 投与 1日後でのみ体重 増加抑制)
2. 中枢神経系に及ぼす影響					
自発運動能に及ぼす影響	自発運動測定装置	マウス (5)	経口	50	影響なし
麻酔及び麻酔拮抗作用	メチルヘキサピタール睡眠	マウス (10)	静脈内	0.5、5、50	影響なし
痙攣及び抗痙攣作用	メトラゾール痙攣	マウス (10)	静脈内	0.5、5、50	影響なし
痛覚に及ぼす影響	Hot plate 法	マウス (7)	経口	50	影響なし
体温に及ぼす影響	直腸温測定	マウス (9)	静脈内	0.5、5、50	影響なし
3. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響					
摘出回腸収縮能	アセチルコリン及びヒスタミン収縮 (in vitro)	モルモット (4)	—	2.5、 25μM	25μM で収縮抑制
摘出気管収縮能	イソプロテレノール弛緩及びアセチルコリン収縮 (in vitro)	モルモット (4)	—	2.5、 25μM	影響なし
摘出子宮収縮能	自動収縮能測定 (in vitro)	非妊娠及び妊娠ラット (5~8)	—	2.5、 25μM	25μM で非妊娠ラット子宮で律動振幅軽度減少
瞬膜収縮に及ぼす影響	上顎交感神経節前線維の電気刺激による収縮	ネコ (2)	静脈内	10、50	影響なし
4. 呼吸器及び循環器に及ぼす影響					
呼吸器及び循環器動態	麻酔下での左室内圧及び拡張末期圧、最大内圧上昇速度、並びに血圧、心拍出量、心電図、呼吸数への影響を観察	イヌ (4)	静脈内	10、50	影響なし

試験項目	実験方法	動物(例数)	投与経路	投与量(μg/kg) 処置濃度	試験結果
5.消化器系に及ぼす影響					
胃排出能及び腸管輸送能	胃内容物量及び腸管内色素移動距離の測定	マウス(10)	経口	50	影響なし
6.水及び電解質代謝に及ぼす影響					
腎機能に及ぼす影響	麻酔下で糸球体濾過量、濾過率、尿量、尿中電解質(Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> )を測定	イヌ(10)	静脈内	10、50	影響なし

(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：

ラット (SD 系) を用いた単回静脈内投与試験<sup>32)</sup>、イヌ (ビーグル) を用いた静脈内漸増投与試験にて検討した。ラットでは 10μg/kg までの投与で死亡例はみられなかったが、イヌでは 3.0μg/kg で死亡例がみられた。ラットでは 5μg/kg 以上で投与翌日に軽度の体重減少がみられ、数例の眼球角膜に白色点 (石灰沈着) が認められた。イヌでは 0.3μg/kg 以上で血清カルシウム値増加、1.0μg/kg 以上の投与で体重減少、食欲不振、嘔吐が認められた。

(社内資料)

単回投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路・期間	投与量 (μg/kg/日)	試験結果：致死量 (μg/kg/日)
ラット	静脈内・単回	5、10	> 10
イヌ	静脈内・漸増	0.03、0.10、0.30、1.0、3.0	3.0

(2) 反復投与毒性試験：

ラット (SD 系) を用いた静脈内投与による 4 週間 (週 3 回間歇)、13 週間<sup>33)</sup> 及び 26 週間 (週 3 回間歇)<sup>34)</sup>、イヌ (ビーグル) を用いた静脈内投与による 4 週間 (週 3 回間歇)、13 週間<sup>35)</sup> 及び 52 週間 (週 3 回間歇)<sup>36)</sup> 投与試験にて検討した。ラットのいずれの試験においても、薬物に起因する死亡例はみられなかった。一般症状として脱毛、被毛の薄化が 13、26 週間投与試験の中・高用量群に散見された以外、特に著変はみられなかった。摂餌抑制及びそれに関連した体重増加抑制がみられ、間歇投与に比べ連日投与の方がより顕著な抑制がみられた。臨床検査及び病理組織学的検査での主な変化は、本薬の薬理作用に基づく高カルシウム血症の誘発とそれに伴う諸臓器への石灰沈着であった。さらに 13、26 週間試験の中・高用量群では高カルシウム血症、諸臓器の石灰沈着に続発した二次的变化 (主に腎臓障害に伴う諸変化) 及び大腿骨・胸骨増生、大腿骨破骨細胞増加、上皮小体主細胞萎縮、雄生殖器の発育不全性変化、雌生殖器の低機能性変化等がみられた。これらの変化は休薬後速やかに回復又は回復傾向を

示した。無毒性量は、4週間試験では0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、26週間試験では0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が無毒性量と推定された。

イヌの試験において薬物に起因する死亡例が13週間試験の高用量群でみられた。一般症状として消瘦が13、52週間投与試験の中・高用量群にみられた以外、特に著変はみられなかった。摂餌抑制及びそれに関連した体重減少がみられ、連日投与の方が間歇投与より著明な変化であった。臨床検査及び病理学組織学的検査での変化はラットと同様であった。これらの変化は、休薬後速やかに回復又は回復傾向を示した。無毒性量は、4週間試験、52週間試験ともに0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

(社内資料)

反復投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路・期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	試験結果：無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )
ラット	静脈内・4週(間歇)	0.05、0.15、0.45、0.9	0.15
ラット	静脈内・13週	0.05、0.15、0.45	< 0.05
ラット	静脈内・26週(間歇)	0.05、0.15、0.45、0.9	0.05
イヌ	静脈内・4週(間歇)	0.02、0.08	0.02
イヌ	静脈内・13週	0.025、0.05、0.1	< 0.025
イヌ	静脈内・52週(間歇)	0.01、0.02、0.04/0.06*	0.02

\*投与92日まで0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ の用量で投与

### (3) 生殖発生毒性試験：

#### 1. 妊娠前、妊娠及び授乳期投与試験<sup>37)</sup>〈Segment I〉

ラット (SD系) に静脈内投与したとき、中・高用量群の親動物では0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で体重増加抑制、摂餌量減少がみられ、早期死亡数(吸収胚)の増加、生存胎児数の減少及び体重減少、出生児数の減少がみられたが、薬物関連の奇形はなく、出生児の聴覚、視覚等の機能検査、発育、水迷路による学習試験、生殖能は正常であった。なお、高用量群では雌雄交尾率及び雌妊娠率に有意な減少がみられ、全例で生存胎児は認められなかったが、2週間の休薬により生殖能に回復が認められた。無毒性量は雌雄親動物、胎児、出生児ともに0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

#### 2. 胎児の器官形成期投与試験<sup>38)</sup>〈Segment II〉

ラット (SD系) に静脈内投与したとき、中・高用量群の母動物に体重増加抑制、摂餌量減少がみられたが、妊娠及び分娩に影響は認められず、催奇形作用もなかった。高用量群で生存胎児体重の軽度減少がみられたが、出生児では薬物関連の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物で0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児で0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、出生児で0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

ウサギ (日本白色在来種) に静脈内投与したとき、中・高用量群の母動物に体重増加抑制、摂餌量減少がみられた。高用量群で生存胎児体重の減少がみられたが、催奇形作用は認められなかった。無毒性量は、母動物で0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児で0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

(社内資料)

#### 3. 周産期及び授乳期投与試験〈Segment III〉

ラット (SD系) に静脈内投与したとき、中・高用量群の母動物に軽度の体重増加抑制、摂餌量減少がみられたが、妊娠及び分娩は正常であった。出生児では高用量群で体重増加抑制、摂餌量減少、眼瞼開裂・精巣下降の遅延が認められたが、学習能

及び生殖能に影響は認められなかった。無毒性量は、母動物で 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、出生児で 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

(社内資料)

生殖発生毒性試験一覧表

試験区分	動物種	投与経路	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	試験結果：無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )
Seg I.	ラット	静脈内	0.05、0.15、0.45	親動物：0.05 胎児：0.05 出生児：0.05
Seg. II	ラット	静脈内	0.05、0.15、0.45	母動物：0.05 胎児：0.15 出生児：0.45
	ウサギ	静脈内	0.01、0.03、0.09	母動物：0.01 胎児：0.03
Seg. III	ラット	静脈内	0.05、0.15、0.45	母動物：0.05 出生児：0.15

(4) その他の特殊毒性：

その他の毒性試験一覧表

試験項目	動物種	投与経路・期間・試験方法	投与量・処置濃度	試験結果	
抗原性 <sup>39)</sup>	モルモット	能動感作試験	—	陰性	
	マウス	受身感作試験	—	陰性	
変異原性	復帰突然変異	ネズミチフス菌大腸菌	プレート法	1.25~20 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性
	染色体異常	CHL細胞	直接法	0.25、0.5、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
			代謝活性化法	0.25、0.5、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
	小核試験	マウス	経口・単回	175、350、700 $\mu\text{g}/\text{kg}$	陰性
経口・4回			700 $\mu\text{g}/\text{kg}$	陰性	
がん原性	ラット	経口	0.005、0.01、0.02 (投与 18 週目に終結)		
局所刺激性 <sup>40)</sup>	ウサギ	眼粘膜一次刺激性	2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	
		皮内投与刺激性 (色素透過・7日間観察)	2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	
溶血性 <sup>40)</sup>	ヒト血液	肉眼的観察 吸光度測定	0.5、1、1.5、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	
熱分解物毒性 (ピロ-D)	ラット	静脈内・単回	60 $\text{ng}/\text{kg}$	致死量 > 60 $\text{ng}/\text{kg}$	

(社内資料)

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品\*

\*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示の期限内に使用すること）

（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

しゃ光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項も参照すること。

#### (1) 薬局での取扱上の留意点について：

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

#### (3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

剤形及び含量別ラベル色調

「Ⅳ. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ロカルトロール注 0.5：10 アンプル

ロカルトロール注 1：10 アンプル

### 7. 容器の材質

アンプル：褐色のガラス

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：ロカルトロールカプセル（製造販売元：中外製薬株式会社）

同効薬：マキサカルシトール、ファレカルシトリオール

9.国際誕生年月日

1978年1月1日

10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ロカルトロール注0.5	2001年4月4日	21300AMY00126000
ロカルトロール注1		21300AMY00127000

11.薬価基準収載年月日

2001年6月1日

12.効能・効果追加，用法・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

再審査結果通知年月日：2009年6月19日

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14.再審査期間

2001年4月4日～2007年4月3日（終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT(9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
ロカルトロール注0.5	114172602	3112402A1020	640451015
ロカルトロール注1	114173302	3112402A2027	640451016

17.保険給付上の注意

該当しない

## 1. 引用文献

- |   | 文献請求 No   |
|---|-----------|
| 1)越川昭三他、Clinical Calcium 9 (1) 134-157, 1999                  | [017-917] |
| 2)越川昭三他、腎と透析 46 (3) 415-435, 1999                             | [018-041] |
| 3)越川昭三他、臨床医薬 18 (5) 663-703, 2002                             | [018-099] |
| 4)越川昭三他、腎と透析 46 (1) 123-144, 1999                             | [018-040] |
| 5)越川昭三他、腎と透析 48 (5) 723-740, 2000                             | [018-042] |
| 6)平賀興吾他、薬理と治療 25 (10) 105-126, 1997                           | [018-085] |
| 7)深川雅史他、腎と骨代謝 3, 29-34, 1990                                  | [018-032] |
| 8)Silver J. 他、Proc. Natl. Acad. Sci. 82, 4270-4273, 1985      | [017-968] |
| 9)Naveh-Many T. 他、Endocrinology 133, 2724-2728, 1993          | [017-919] |
| 10)Reichel H. 他、Kidney Int. 44, 1259-1265, 1993               | [017-952] |
| 11)Chertow B. S. 他、J. Clin. Invest. 56, 668-678, 1975         | [017-937] |
| 12)Oldham S. B. 他、Endocrinology 104, 248-254, 1979            | [017-920] |
| 13)Delmez J. A. 他、J. Clin. Invest. 83, 1349-1355, 1989        | [017-936] |
| 14)Naveh-Many T. 他、J. Clin. Invest. 86, 1968-1975, 1990       | [017-939] |
| 15)黒山政一他、透析会誌 26 (12) 1771-1775, 1993                         | [018-051] |
| 16)中山幸子他、薬理と治療 23, S-1457-S-1484, 1995                        | [018-082] |
| 17)中山幸子他、薬理と治療 23, S-1485-S-1501, 1995                        | [018-083] |
| 18)中山幸子他、薬理と治療 23, S-1503-S-1513, 1995                        | [018-084] |
| 19)Ishizuka S. 他、J. Biol. Chem. 262, 7165-7170, 1987          | [017-933] |
| 20)Kumar R. 、Physiol. Rev. 64, 478-504, 1984                  | [017-966] |
| 21)DeLuca H. F. 他、Ann. Rep. Med. Chem. 19, 179-190, 1984      | [017-905] |
| 22)Kumar R.、Kidney Int. 30, 793-803, 1986                     | [017-951] |
| 23)Reddy G. S. 他、Biochemistry 26, 324-331, 1987               | [017-909] |
| 24)Makin G. 他、Biochem. J. 262, 173-180, 1989)                 | [017-908] |
| 25)石塚誠一、腎と骨代謝 9, 385-396, 1996                                | [018-031] |
| 26)Gray R. W. 他、J. Clin. Endocrinol. Metab. 46, 756-765, 1978 | [017-935] |
| 27)Ledger J. E. 他、Gut 26, 1240-1245, 1985                     | [017-925] |
| 28)Wiesner R. H. 他、J. Lab. Clin. Med. 96, 1094-1100, 1980     | [017-944] |
| 29)Durk M. R.他、J. Neurochem. 123, 944-953, 2012               | [029-730] |
| 30)川口良人他、透析骨病変ー新しい考え方. 日本メディカルセンター, 東京 : 203,1999             |           |
| 31)矢島孝他、応用薬理 27, 481-510, 1984                                | [017-987] |
| 32)川島明他、薬理と治療 23, S-1193-S-1198, 1995                         | [018-074] |
| 33)小林和子他、薬理と治療 23, S-1199-S-1249, 1995                        | [018-075] |
| 34)小林和子他、薬理と治療 23, S-1309-S-1345, 1995                        | [018-077] |
| 35)久保田隆他、薬理と治療 23, S-1251-S-1307, 1995                        | [018-076] |
| 36)久保田隆他、薬理と治療 23, S-1347-S-1411, 1995                        | [018-078] |
| 37)滝沢節子他、薬理と治療 23, S-1413-S-1433, 1995                        | [018-079] |

- |   |           |
|---|-----------|
| 38) 滝沢節子他、薬理と治療 23, S-1435-S-1446, 1995 | [018-080] |
| 39) 小田島寿子他、薬理と治療 11, 4253-4257, 1983    | [018-073] |
| 40) 磯部竹雄他、薬理と治療 23, S-1447-S-1456, 1995 | [018-081] |

## 2. その他の参考文献

文献請求 No

薬効薬理に関する項目

- |   |           |
|---|-----------|
| a) Okazaki T. 他、J. Biol. Chem. 263, 2203-2208, 1988 | [017-934] |
| b) 尾形悦郎、日内分泌会誌 68, 119-127, 1992                    | [018-056] |
| c) Brown E. M. 他、Nature 366, 575-580, 1993          | [017-956] |

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国で販売されている（2019年6月）。

なお、本邦における承認された効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

	本邦における承認状況
効能・効果	<p><b>【効能・効果】</b> 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</p> <p><b>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の投与は、投与開始前の血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値上限以下の患者とすること。</li> <li>2. 本剤投与中は、他のビタミンD及びその誘導体の製剤を使用しないよう注意すること。</li> </ol>
用法・用量	<p><b>【用法・用量】</b> 通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1回1<math>\mu</math>gを週2～3回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウム値の十分な管理のもと、1回0.5<math>\mu</math>gから1.5<math>\mu</math>gの範囲内で適宜増減し、週1～3回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。</p> <p><b>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</b> 過量投与を防ぐため、以下に注意して投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血清カルシウム値は、定期的（少なくとも2週に1回）に測定する。ただし、血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を0.5mg/dL超えた場合には、さらに測定頻度を高くし（週に1回以上）、減量等も考慮して慎重に投与すること。また血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を1mg/dL超えた場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で、休薬前の投与量を参考に、減量等も考慮して投与を再開すること。</li> <li>低アルブミン血症（血清アルブミン量が4.0g/dL未満）の場合には、補正値を指標に用いることが望ましい。 補正カルシウム値算出方法： 補正カルシウム値（mg/dL）＝ 血清カルシウム値（mg/dL）－血清アルブミン値（g/dL）＋4.0</li> <li>2. 過度に副甲状腺ホルモン（PTH）が低下した場合には、高カルシウム血症が発現しやすくなるおそれがあるので、PTHは少なくとも4週に1回測定し、intact-PTH値が150pg/mL以下に低下した場合には、減量又は休薬すること。</li> <li>3. 投与回数は、週3回を限度とする。</li> </ol>

以下に、米国での効能・効果、用法・用量を示す。

	米国添付文書（CALCITRIOL INJECTION, USP：2017年11月改訂）
効能・効果	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b> Calcitriol injection is indicated in the management of hypocalcemia in patients undergoing chronic renal dialysis. It has been shown to significantly reduce elevated parathyroid hormone levels. Reduction of PTH has been shown to result in an improvement in renal osteodystrophy.</p>
用法・用量	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Calcitriol injection is for intravenous injection only.</p>

米国添付文書（CALCITRIOL INJECTION, USP : 2017 年 11 月改訂）													
用法・用量	<p>The optimal dose of calcitriol injection must be carefully determined for each patient.</p> <p>The effectiveness of calcitriol injection therapy is predicated on the assumption that each patient is receiving an adequate and appropriate daily intake of calcium. The RDA for calcium in adults is 800 mg. To ensure that each patient receives an adequate daily intake of calcium, the physician should either prescribe a calcium supplement or instruct the patient in proper dietary measures.</p> <p>The recommended initial dose of Calcitriol Injection, depending on the severity of the hypocalcemia and/or secondary hyperparathyroidism, is 1 mcg (0.02 mcg/kg) to 2 mcg administered intravenously three times weekly, approximately every other day. Doses as small as 0.5 mcg and as large as 4 mcg three times weekly have been used as an initial dose. If a satisfactory response is not observed, the dose may be increased by 0.5 to 1 mcg at two to four week intervals. During this titration period, serum calcium and phosphorus levels should be obtained at least twice weekly. If hypercalcemia or a serum calcium times phosphate product greater than 70 is noted, the drug should be immediately discontinued until these parameters are appropriate. Then, the calcitriol injection dose should be reinitiated at a lower dose. Doses may need to be reduced as the PTH levels decrease in response to the therapy. Thus, incremental dosing must be individualized and commensurate with PTH, serum calcium and phosphorus levels. The following is a suggested approach in dose titration:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PTH Levels</th> <th>Calcitriol Injection Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>the same or increasing</td> <td>increase</td> </tr> <tr> <td>decreasing by &lt; 30%</td> <td>increase</td> </tr> <tr> <td>decreasing by &gt; 30%, &lt; 60%</td> <td>maintain</td> </tr> <tr> <td>decreasing by &gt; 60%</td> <td>decrease</td> </tr> <tr> <td>one and one-half to three times the upper limit of normal</td> <td>maintain</td> </tr> </tbody> </table> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard unused portion.</p>	PTH Levels	Calcitriol Injection Dose	the same or increasing	increase	decreasing by < 30%	increase	decreasing by > 30%, < 60%	maintain	decreasing by > 60%	decrease	one and one-half to three times the upper limit of normal	maintain
PTH Levels	Calcitriol Injection Dose												
the same or increasing	increase												
decreasing by < 30%	increase												
decreasing by > 30%, < 60%	maintain												
decreasing by > 60%	decrease												
one and one-half to three times the upper limit of normal	maintain												

米国添付文書（CALCITRIOL INJECTION, USP : 2017 年 11 月改訂）の詳細は下記を参照のこと  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4d6046c2-4a28-47b1-9bb4-51fadeded2d2>  
(2019 年 6 月 3 日アクセス)

## 2.海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1)動物実験で胎児毒性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラットで、早期胚死亡率の増加、生存胎児体重の軽度減少 (0.15µg/kg/日)、授乳中及び離

乳後の摂食抑制、眼瞼開裂及び精巣下降の遅延（0.45µg/kg/日）が、ウサギで、生存胎児体重の減少（0.09µg/kg/日）が報告されている。]

(2)授乳婦に投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2017年11月米国添付文書)
オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2018年12月 database)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category Definitions

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.

オーストラリアの分類 : ( An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

### 【使用上の注意】「7. 小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年11月)	<p><b>Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of calcitriol injection were examined in a 12-week randomized, doubleblind, placebo-controlled study of 35 pediatric patients, aged 13 to 18 years, with end-stage renal disease on hemodialysis. Sixty-six percent of the patients were male, 57% were African-American, and nearly all had received some form of vitamin D therapy prior to the study. The initial dose of calcitriol was 0.5 mcg, 1.0 mcg, or 1.5 mcg, 3 times per week, based on baseline iPTH level of less than 500 pg/mL, 500-1000 pg/mL, or greater than 1000 pg/mL, respectively. The dose of calcitriol was adjusted in 0.25 mcg increments based on the levels of serum iPTH, calcium, and Ca x P. The mean baseline levels of iPTH were 769 pg/mL for the 16 calcitriol-treated patients and 897 pg/mL for the 19 placebo-treated subjects. The mean weekly dose of calcitriol ranged from 1.0 mcg to 1.4 mcg. In the primary efficacy analysis, 7 of 16 (44%) subjects in the calcitriol group had 2 consecutive 30% decreases from baseline iPTH compared with 3 to 19 (16%) patients in the placebo group (95% CI for the difference between groups -6%, 62%). One calcitriol-treated patient experienced transient hypercalcemia (&gt;11.0 mg/dL), while 6 of 16 (38%) calcitriol-treated patients vs. 2 of 19 (11%) placebo-treated patients experienced Ca x P&gt;75.</p>

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし



協和キリン株式会社

ROC0002IGA19G