

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

活性型ビタミンD₃製剤

アルファカルシドール錠0.25 μ g「アメル」 アルファカルシドール錠0.5 μ g「アメル」 アルファカルシドール錠1.0 μ g「アメル」

ALFACALCIDOL Tab.0.25 μ g・Tab.0.5 μ g・Tab.1.0 μ g「AMEL」

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	アルファカルシドール錠 0.25 μ g「アメル」：1 錠中、アルファカルシドール 0.25 μ g を含有する。 アルファカルシドール錠 0.5 μ g「アメル」：1 錠中、アルファカルシドール 0.5 μ g を含有する。 アルファカルシドール錠 1.0 μ g「アメル」：1 錠中、アルファカルシドール 1.0 μ g を含有する。
一般名	和名：アルファカルシドール 洋名：Alfacalcidol
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：2019 年 6 月 19 日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2019 年 12 月 13 日（販売名変更による） 発売年月日：1996 年 5 月 22 日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2021 年 8 月改訂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
<https://www.pmda.go.jp/> 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、(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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名（命名法）……………3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における
安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………5
4. 有効成分の定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する
注意……………7
4. 製剤の各種条件下における安定性……………7
5. 調製法及び溶解後の安定性……………8
6. 他剤との配合変化（物理化学的
変化）……………8
7. 溶出性……………8
8. 生物学的試験法……………8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
10. 製剤中の有効成分の定量法……………8
11. 力 価……………8
12. 混入する可能性のある夾雑物……………8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………9
14. その他……………9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………10
2. 用法及び用量……………10
3. 臨床成績……………10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は
化合物群……………12
2. 薬理作用……………12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………13
2. 薬物速度論的パラメータ……………17
3. 吸 収……………17
4. 分 布……………17
5. 代 謝……………18
6. 排 泄……………18
7. トランスポーターに関する情報……………18
8. 透析等による除去率……………18

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……………19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌
を含む）……………19
3. 効能又は効果に関連する使用上
の注意とその理由……………19
4. 用法及び用量に関連する使用上
の注意とその理由……………19
5. 慎重投与内容とその理由……………19
6. 重要な基本的注意とその理由及
び処置方法……………19
7. 相互作用……………19
8. 副作用……………20
9. 高齢者への投与……………21
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与……………21
11. 小児等への投与……………21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………21
13. 過量投与……………22
14. 適用上の注意……………22

15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	26
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	26
13. 再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

X I. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28

X III. 備考

その他の関連資料	29
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルフィーナ錠 0.25、錠 0.5、錠 1.0 は、日清製油株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(薬発第 698 号 昭和 55 年 5 月 30 日)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、錠 0.25、錠 0.5 は平成 4 年 1 月、錠 1.0 は 2 月に承認を取得して平成 8 年 7 月に上市した。共和薬品工業株式会社はカルフィーナ錠 0.25、錠 0.5、錠 1.0 を日清製油株式会社より平成 10 年 7 月に承継し、製造・販売するに至った。

なお、医療事故防止のため平成 20 年 2 月に販売名をカルフィーナ錠 0.25、錠 0.5、錠 1.0 からカルフィーナ錠 0.25 μ g、錠 0.5 μ g、錠 1.0 μ g として代替新規承認を取得し、同年 6 月に薬価収載された。

また、令和元年 6 月に販売名を「カルフィーナ錠 0.25 μ g、錠 0.5 μ g、錠 1.0 μ g」から『アルファカルシドール錠 0.25 μ g、錠 0.5 μ g、錠 1.0 μ g 「アメル」』として代替新規承認を取得し、同年 12 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) アルファカルシドール[1 α -(OH)D₃]は肝臓において速やかに 25 位が水酸化されて[1 α , 25-(OH)₂D₃]となり、Ca 並びに骨代謝に対し一連の薬理活性を発現する。

1) 低 Ca 血症に対し、腸管における Ca 吸収の促進及び腎臓での Ca 再吸収を増加することにより、Ca の血清中濃度を上昇させる。

2) ヒト骨芽細胞に直接作用して、骨形成を促進する。

(2) 重大な副作用として、急性腎不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2$

分子量：400.64

5. 化学名(命名法)

(5*Z*,7*E*)-9,10-Seccholesta-5,7,10(19)-triene-1 α ,3 β -diol (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名：1 α -hydroxycholecalciferol

1 α -hydroxyvitamin D₃ 等

7. CAS 登録番号

41294-56-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末である。
空気又は光によって変化する。

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
メタノール エタノール (99.5) ジクロロメタン クロロホルム	溶けやすい
アセトン ジエチルエーテル	やや溶けやすい
水 ヘキサン	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：137 ～ 142℃

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+45 ～ +53° (0.025 g、エタノール(99.5)、5 mL、100 mm)

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (265 nm)：413 ～ 447(1 mg、エタノール(99.5)、100 mL)

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

- (1) 塩化アンチモン(Ⅲ)試液による呈色反応
- (2) Liebermann-Burchard 反応による呈色反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状：

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識 別 コード (表/裏)
アルファカルシ ドール錠 0.25 μ g 「アメル」	素錠	  	KW171 /0.25
	白色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.2mm 質量：約 85.1mg	
アルファカルシ ドール錠 0.5 μ g 「アメル」	素錠	  	KW172 /0.5
	白色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.2mm 質量：約 85.1mg	
アルファカルシ ドール錠 1.0 μ g 「アメル」	素錠	  	KW173 /1.0
	白色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.2mm 質量：約 85.1mg	

(2) 製剤の物性：

日局一般試験法 崩壊試験法 操作法(1) 即放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード：

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

アルファカルシドール錠 0.25 μ g 「アメル」：1 錠中、アルファカルシドール 0.25 μ g を含有する。

アルファカルシドール錠 0.5 μ g 「アメル」：1 錠中、アルファカルシドール 0.5 μ g を含有する。

アルファカルシドール錠 1.0 μ g 「アメル」：1 錠中、アルファカルシドール 1.0 μ g を含有する。

(2) 添加物：

無水乳糖、ポビドン、没食子酸プロピル、タルク、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他：

該当資料なし

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

(1) 加速試験での安定性¹⁾：

アルファカルシドール錠「アメル」(0.25 μ g、0.5 μ g、1.0 μ g)

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C、 75 $\pm$ 5%RH	PTP 包装	6 カ月	性状、確認試験、崩壊性、定量法	規格内

※ PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

(2) 無包装下での安定性²⁾：

アルファカルシドール錠 0.25 μ g 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、 75 $\pm$ 5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	60 日目に若干の変色 (黄変化)を認めたが、 90 日目まで規格内
40 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	規格内
120 万 lx・hr (光)	開放	1000 lx、 50 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	60 万 lx・hr で含量が 規格外(106.7%→ 88.1%)となった。

アルファカルシドール錠 0.5 μ g 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、 75 $\pm$ 5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	60 日目に若干の変色 (黄変化)を認めたが、 90 日目まで規格内
40 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	規格内
120 万 lx・hr (光)	開放	1000 lx、 50 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	60 万 lx・hr まで規格 内。120 万 lx・hr で 含量が規格外(102.3% →88.5%)となった。

アルファカルシドール錠 1.0 μ g「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、 75 $\pm$ 5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	60 日目に若干の変色 (黄変化)を認めたが、 90 日目まで規格内
40 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	規格内
120 万 lx $\cdot$ hr (光)	開放	1000 lx、 50 日間	性状、崩壊性、定量法、 硬度	60 万 lx $\cdot$ hr まで規格 内。120 万 lx $\cdot$ hr で 含量が規格外(105.7% →89.6%)となった。

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)

該当資料なし

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

- (1)薄層クロマトグラフィー
- (2)Liebermann-Burchard 反応による呈色反応
- (3)液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記の疾患におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状(低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等)の改善
 - ・ 慢性腎不全
 - ・ 副甲状腺機能低下症
 - ・ ビタミン D 抵抗性クル病・骨軟化症
- 骨粗鬆症

2. 用法及び用量

本剤は、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、投与量を調整する。

・ 慢性腎不全、骨粗鬆症の場合

通常、成人 1 日 1 回アルファカルシドールとして 0.5 ～ 1.0 μ g を経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

・ 副甲状腺機能低下症、その他のビタミン D 代謝異常に伴う疾患の場合

通常、成人 1 日 1 回アルファカルシドールとして 1.0 ～ 4.0 μ g を経口投与する。ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

(小児用量)

通常、小児に対しては骨粗鬆症の場合には 1 日 1 回アルファカルシドールとして 0.01 ～ 0.03 μ g/kg を、その他の疾患の場合には 1 日 1 回アルファカルシドールとして 0.05 ～ 0.1 μ g/kg を経口投与する。ただし、疾患、症状により適宜増減する。

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：

該当資料なし

(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)：

該当しない

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 D₃、カルシトリオール[1 α ,25-(OH)₂D₃]、エルデカルシトール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

アルファカルシドール[1 α -(OH)D₃]は肝臓において速やかに 25 位が水酸化されて[1 α ,25-(OH)₂D₃]となり、Ca 並びに骨代謝に対し一連の薬理活性を発現する。

1) 低 Ca 血症に対し、腸管における Ca 吸収の促進及び腎臓での Ca 再吸収を増加することにより、Ca の血清中濃度を上昇させる。

2) ヒト骨芽細胞に直接作用して、骨形成を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(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³⁾：

アルファカルシドール錠 0.25 μ g 「アメル」

9.4 $\pm$ 0.5 時間[健常成人にアルファカルシドールとして 5 μ g(20 錠)を単回経口投与]

アルファカルシドール錠 0.5 μ g 「アメル」

9.8 $\pm$ 0.5 時間[健常成人にアルファカルシドールとして 5 μ g(10 錠)を単回経口投与]

アルファカルシドール錠 1.0 μ g 「アメル」

9.4 $\pm$ 0.5 時間[健常成人にアルファカルシドールとして 5 μ g(5 錠)を単回経口投与]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾：

アルファカルシドール製剤であるアルファカルシドール錠 0.25 μ g、錠 0.5 μ g、錠 1.0 μ g 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、アルファカルシドール錠 0.25 μ g、錠 0.5 μ g、錠 1.0 μ g 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 24 例(1 群 12 例)に単回経口投与し、活性代謝物であり、また生体内物質でもある 1 α , 25-(OH)₂D₃ 及び生体内物質 1 α , 25-(OH)₂D₂ を合算した 1 α , 25-(OH)₂D 体の血清中濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「生物学的同等性に関する試験基準(薬審第 718 号 昭和 55 年 5 月 30 日)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いる。 初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とする。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 35 日以上とする。
投与条件	<u>アルファカルシドール錠 0.25μg 「アメル」</u> 被験者に対して早朝空腹時において、1 錠中にアルファカルシドールとして 0.25μg 含有するアルファカルシドール錠 0.25μg 「アメル」 20 錠又は標準製剤 20 錠(アルファカルシドールとして 5μg)を、150 mL の水とともに単回経口投与する。 <u>アルファカルシドール錠 0.5μg 「アメル」</u> 被験者に対して早朝空腹時において、1 錠中にアルファカルシドールとして 0.5μg 含有するアルファカルシドール錠 0.5μg 「アメル」 10 錠又は標準製剤 10 錠(アルファカルシドールとして 5μg)を、150 mL の水とともに単回経口投与する。 <u>アルファカルシドール錠 1.0μg 「アメル」</u> 被験者に対して早朝空腹時において、1 錠中にアルファカルシドールとして 1.0μg 含有するアルファカルシドール錠 1.0μg 「アメル」 5 錠又は標準製剤 5 錠(アルファカルシドールとして 5μg)を、150 mL の水とともに単回経口投与する。 注) 本剤の承認用量(成人)は、慢性腎不全、骨粗鬆症の場合、1 回 0.5 ～ 1.0μg であり、副甲状腺機能低下症、その他のビタミン D 代謝異常に伴う疾患の場合、1 回 1.0 ～ 4.0μg である。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 3、6、9、12、24、36、及び 48 時間後の 8 時点とした。 採血量は 1 回につき 14 mL とした。
分析法	Radio Receptor Assay (RRA) 法

アルファカルシドール錠 0.25 μ g 「アメル」

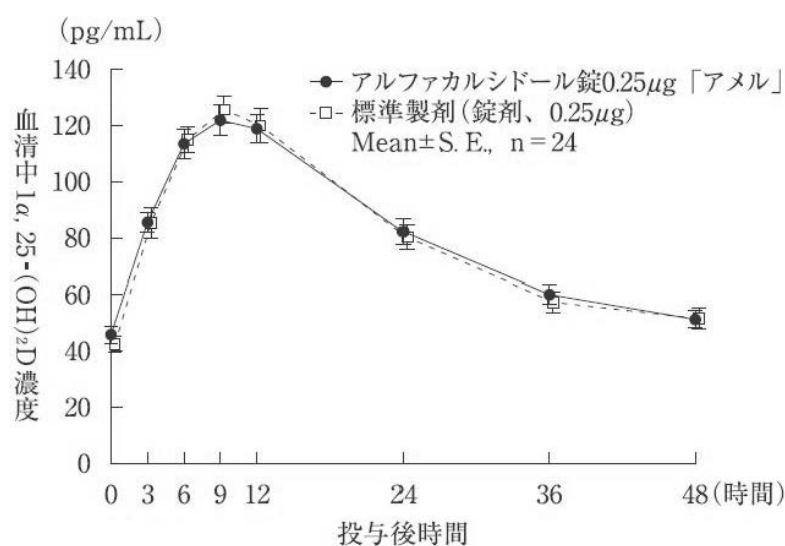
＜薬物動態パラメータ＞

	AUC _(0→48) (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アルファカルシドール 錠 0.25 μ g 「アメル」	3939.3 $\pm$ 172.0	129.8 $\pm$ 5.3	9.4 $\pm$ 0.5	47.0 $\pm$ 7.0
標準製剤 (錠剤、0.25 μ g)	3903.8 $\pm$ 184.3	134.0 $\pm$ 6.2	8.8 $\pm$ 0.5	55.0 $\pm$ 10.3

(Mean $\pm$ S.E.,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC_(0→48)、Cmax とともに標準製剤の平均値の $\pm$ 20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→48)	Cmax
95%信頼区間(%)	-10.73 ～ + 8.92	-5.98 ～ + 12.34



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

アルファカルシドール錠 0.5 μ g 「アメル」

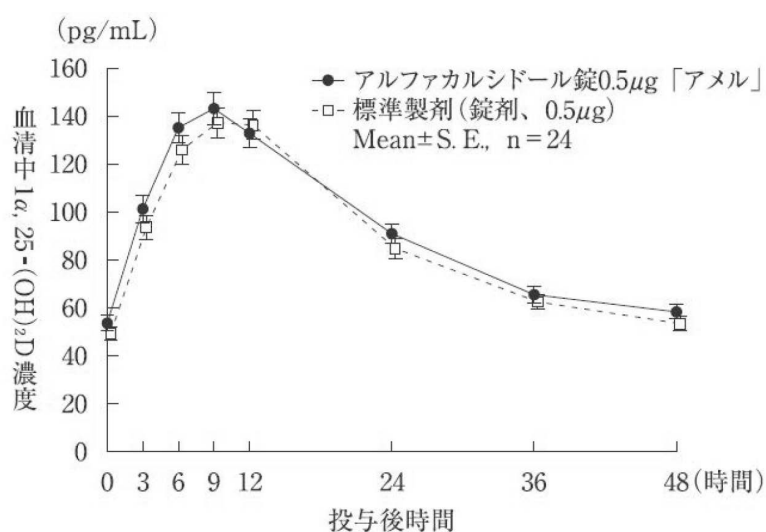
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→48) (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アルファカルシドール 錠 0.5 μ g 「アメル」	4448.8 $\pm$ 161.7	151.6 $\pm$ 6.5	9.8 $\pm$ 0.5	47.4 $\pm$ 6.1
標準製剤 (錠剤、0.5 μ g)	4257.5 $\pm$ 162.2	148.1 $\pm$ 6.5	9.5 $\pm$ 0.5	56.8 $\pm$ 10.7

(Mean $\pm$ S.E.,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC_(0→48)、Cmax とともに標準製剤の平均値の $\pm 20\%$ 以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→48)	Cmax
95%信頼区間(%)	-11.93 ~ + 2.95	-10.23 ~ + 5.47



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

アルファカルシドール錠 1.0 μ g「アメル」

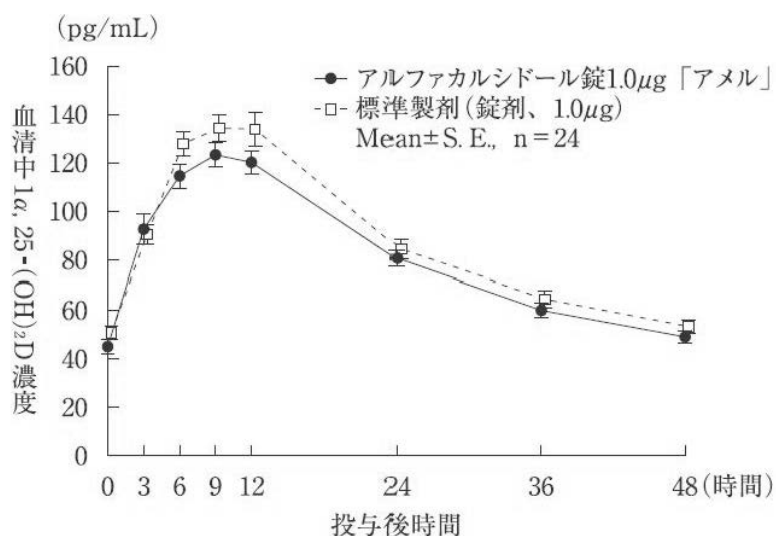
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→48) (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アルファカルシドール 錠 1.0 μ g「アメル」	3951.3 $\pm$ 148.8	133.3 $\pm$ 5.4	9.4 $\pm$ 0.5	42.7 $\pm$ 5.4
標準製剤 (錠剤、1.0 μ g)	4256.0 $\pm$ 157.1	145.3 $\pm$ 6.5	9.3 $\pm$ 0.5	42.9 $\pm$ 4.2

(Mean $\pm$ S.E.,n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両製剤の生物学的利用性の平均値の差は AUC_(0→48)、Cmax とともに標準製剤の平均値の $\pm$ 20%以内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→48)	Cmax
95%信頼区間(%)	-0.91 ~ + 15.23	-0.45 ~ + 16.95



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

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 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

該当資料なし

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：

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

〈参考〉

動物実験(ラット)で大量投与の場合、胎児化骨遅延、性腺への影響がみられ、妊娠率の低下、胎児死亡率の上昇、胎児の発育抑制及び授乳力の低下等が認められている。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

〈参考〉

動物実験(ラット)で授乳による新生児への移行率は、母動物投与量の 1/20 に相当する。

(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：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(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)

該当しない

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

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) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調整すること。
- (2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬する。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投薬を再開する。

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：

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等	高マグネシウム血症が起きたとの報告がある。	不明。

ジギタリス製剤 ジゴキシン等	不整脈があらわれるおそれがある。	本剤により高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物、炭酸カルシウム等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミンD 及びその誘導体 カルシトリオール等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用。
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

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。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

- 1) 急性腎不全：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬等適切な処置を行うこと。

	頻度不明
消化器	食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛、嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等
精神神経系	頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・倦怠感、めまい、しびれ感、眠気、記憶力・記銘力の減退、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、肩こり、下肢のつっぱり感、胸痛等
循環器	軽度の血圧上昇、動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP の上昇
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇(腎機能の低下)、腎結石
皮膚	そう痒感、発疹、熱感

眼	結膜充血
骨	関節周囲の石灰化(化骨形成)
その他	嘔声、浮腫

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(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：

そう痒感、発疹、熱感等が認められた場合には、減量・休薬等適切な処置を行うこと。

9. 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用量に注意すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で大量投与の場合、胎児化骨遅延、性腺への影響がみられ、妊娠率の低下、胎児死亡率の上昇、胎児の発育抑制及び授乳力の低下等が認められている。]
- (2) 授乳中は投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で授乳による新生児への移行率は、母動物投与量の 1/20 に相当する。]

11. 小児等への投与

小児に投与する場合には、血清カルシウム値、尿中カルシウム・クレアチニン比值等の観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与する等、過量投与にならぬよう慎重に投与すること。[幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15.その他の注意

高リン血症のある患者に投与する場合はリン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。

16.その他

該当資料なし

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 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

有効成分：アルファカルシドール 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光した気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

- 1) 開封後は遮光して保存すること。
- 2) 開封後は湿気を避けて保存すること。
- 3) 安定性試験¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、アルファカルシドール錠 0.25 μ g「アメル」・錠 0.5 μ g「アメル」・錠 1.0 μ g「アメル」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(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

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

アルファカルシドール錠 0.25 μ g「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

アルファカルシドール錠 0.5 μ g「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

アルファカルシドール錠 1.0 μ g「アメル」：PTP100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

7. 容器の材質

PTP 包装 : ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋

PTP サイズ : 31×83 (mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : アルファロールカプセル 0.25 μ g・カプセル 0.5 μ g・カプセル 1 μ g・カプセル 3 μ g・内用液 0.5 μ g/mL・散 1 μ g/g(中外製薬)

ワンアルファ錠 0.25 μ g・錠 0.5 μ g・錠 1.0 μ g・内用液 0.5 μ g/mL(帝人ファーマ)

同効薬 : カルシトリオール、エルデカルシトール

9. 国際誕生年月日

1980 年 10 月 25 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 カルフィーナ錠 0.25 ^{注1}	1992 年 1 月 30 日	(04AM)第 0112 号	1992 年 7 月 10 日	1996 年 5 月 22 日
旧販売名 カルフィーナ錠 0.5 ^{注1}	1992 年 1 月 30 日	(04AM)第 0114 号	1992 年 7 月 10 日	1996 年 5 月 22 日
旧販売名 カルフィーナ錠 1.0 ^{注1}	1992 年 2 月 1 日	(04AM)第 0147 号	1992 年 7 月 10 日	1996 年 5 月 22 日
旧販売名 カルフィーナ錠 0.25 μ g ^{注2}	2008 年 2 月 14 日	22000AMX00042	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日
旧販売名 カルフィーナ錠 0.5 μ g ^{注2}	2008 年 2 月 14 日	22000AMX00043	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日
旧販売名 カルフィーナ錠 1.0 μ g ^{注2}	2008 年 2 月 14 日	22000AMX00044	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日
代替新規承認 アルファカルシドール錠 0.25 μ g「アメル」	2019 年 6 月 19 日	30100AMX00033	2019 年 12 月 13 日	2020 年 3 月
代替新規承認 アルファカルシドール錠 0.5 μ g「アメル」	2019 年 6 月 19 日	30100AMX00034	2019 年 12 月 13 日	2020 年 3 月
代替新規承認 アルファカルシドール錠 1.0 μ g「アメル」	2019 年 6 月 19 日	30100AMX00035	2019 年 12 月 13 日	2020 年 4 月

注 1.経過措置期限 2009 年 3 月 31 日

注 2.経過措置期限 2020 年 9 月 30 日

11.薬価基準収載年月日

X-10 参照

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

2006 年 3 月 24 日：用法及び用量の変更及び追加

小児用量の追加（V-2.参照）

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（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
アルファカルシドール錠 0.25 μ g「アメル」	106754501	3112001F1012	620675401
アルファカルシドール錠 0.5 μ g「アメル」	106756901	3112001F2019	620675601
アルファカルシドール錠 1.0 μ g「アメル」	106758301	3112001F3015	620675801

17.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ. 備考

その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

アルファカルシドール錠 0.25 μ g「アメル」：破壊後、水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

アルファカルシドール錠 0.5 μ g「アメル」：破壊後、水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

アルファカルシドール錠 1.0 μ g「アメル」：破壊後、水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。