

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

活性型ビタミンD₃製剤

カルミサル[®]カプセル 0.25

カルミサル[®]カプセル 0.5

CALMISAL Capsules 0.25/0.5

剤形	0.25：淡黄白色の軟カプセル剤 0.5：淡赤色の軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	0.25：1カプセル中カルシトリオール 0.25 μg 含有 0.5：1カプセル中カルシトリオール 0.5 μg 含有
一般名	和名：カルシトリオール 洋名：Calcitriol
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：1994年3月15日 薬価基準収載年月日：1994年7月7日 販売年月日：1994年7月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/

本 I F は 2011 年 3 月 改 訂 （ 第 6 版 ） の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

I F 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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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。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「IF 記載要領 2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4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2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

目 次

[I] 概要に関する項目	1
[II] 名称に関する項目	2
[III] 有効成分に関する項目	3
[IV] 製剤に関する項目	4
[V] 治療に関する項目	10
[VI] 薬効薬理に関する項目	12
[VII] 薬物動態に関する項目	13
[VIII] 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
[IX] 非臨床試験に関する項目	22
[X] 管理的事項に関する項目	23
[X I] 文 献	25
[X II] 参考資料	25
[X III] 備 考	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カルミサールカプセル 0.25/カルミサールカプセル 0.5 は、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1994年3月15日に承認を取得、1994年7月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ビタミンDは腸管におけるCaやPの吸収促進、骨における骨塩の吸収と骨形成の促進等の作用を有するビタミンであるが、その作用の発現には肝臓での25位の水酸化、腎臓での1位の水酸化が必須である。

カルシトリオールは、この2個所が水酸化された活性型ビタミンD₃であり、肝障害、腎障害のある場合にも有効で骨粗鬆症やビタミンD代謝異常に起因するテタニーや知覚異常等の症状の改善に効果を示す。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

カルミサールカプセル0.25

カルミサールカプセル0.5

2) 洋名

CALMISAL Capsules0.25/0.5

3) 名称の由来：特になし

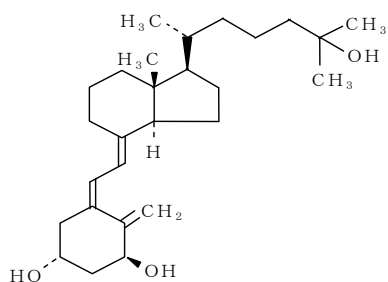
2. 一般名

1) 和名（命名法）：カルシトリオール

2) 洋名（命名法）：Calcitriol

3) ステム：

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₄₄O₃

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 α ,3 β ,25-triol

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

略名：1 α ,25(OH)₂D₃

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

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

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。

3) 吸湿性

該当資料なし

4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 118 ~122 °

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

1. 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: +41.0 ~ +51° (10mg、無水エタノール、1 mL、100mm)

2. 吸光度

$E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (265nm) : 400 ~ 440 (1mg、無水エタノール、100mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

熱、光又は酸素によって変化する。

3. 有効成分の確認試験法

(1) リーベルマン-バーチャード反応による呈色反応

(2) カール-プライス反応による呈色反応

(3) 紫外可視吸光度測定法

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) 剤形の区別及び性状

カルミサールカプセル 0.25 : 長径約 9.8mm、短径約 5.7mm、重量約 190mg の淡黄白色の軟カプセル剤で、内容物は無色の粘性を有する液体である。特有のにおいはない。

カルミサールカプセル 0.5 : 長径約 9.8mm、短径約 5.7mm、重量約 190mg の淡赤色の軟カプセル剤で、内容物は無色の粘性を有する液体である。特有のにおいはない。

2) 製剤の物性 : 該当資料なし

3) 識別コード

カルミサールカプセル 0.25 : (PTPシート) TSU149

カルミサールカプセル 0.5 : (PTPシート) TSU150

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 : 該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分 (活性成分) の含量

カルミサールカプセル 0.25 : 1 カプセル中カルシトリオール 0.25 μ g

カルミサールカプセル 0.5 : 1 カプセル中カルシトリオール 0.5 μ g

2) 添加物

カルミサールカプセル 0.25 : 中鎖脂肪酸トリグリセリド

カプセル本体中 : パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン

カルミサールカプセル 0.5 : 中鎖脂肪酸トリグリセリド

カプセル本体中 : パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、赤色 3 号、黄色 5 号、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン

3) その他

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

カルミサルカプセル 0.25 :

試験条件及び保管	試験 期間	保 存 包 装	試 験 項 目
加速試験 40°C75%RH	6 箇月	P T P 包装	①性状
苛酷試験 2000 ルクスの 光を照射	1 箇月		②確認試験 ③重量偏差試験 ④崩壊試験 ⑤定量試験

安定性に関する考察

性 状

加速試験の結果及び苛酷試験では変化は認められなかった、内容物への異常はいずれも認められなかった

確 認 試 験

いずれも変化なく陽性であった

崩 壊 試 験

いずれも変化は認められなかった

重量偏差試験

いずれも変化は認められなかった

定 量 試 験

いずれの条件でも定量値の低下は認められず安定であった

結 論

カルミサルカプセル 0.25 は加速試験及び苛酷試験の結果はほとんど変化を認めず安定であり、室温 3 年間は安定な製剤であると推定された。貯法は標準製剤と同様に「遮光した気密容器、室温保存」とする。

カルミサールカプセル0.25の経時変化試験成績表

包装	保存条件	保存期間	ロット番号	性 状			確認試験			重量偏差試験					
				1回	2回	3回	1回	2回	3回	1回	2回	3回			
P T T P 包装	40℃±2℃ 75%RH±5%	製造時	101S	淡黄白色の軟カプセル剤、内容物：無色の粘性を有する液体である	淡黄白色の軟カプセル剤、内容物：無色の粘性を有する液体である	淡黄白色の軟カプセル剤、内容物：無色の粘性を有する液体である	(1)適 (2)適 (3)適	(1)適 (2)適 (3)適	(1)適 (2)適 (3)適	平均内容物(mg) 最大偏差(%)					
			102S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	101.8 4.8	99.3 3.6	100.5 4.8		
			103S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.2 3.3	101.6 3.2	99.6 4.6		
			1箇月	101S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上				
				102S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上				
				103S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上				
			3箇月	101S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上				
				102S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上				
				103S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上				
		6箇月	101S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	101.6 5.2	98.0 4.6	99.5 5.1		
			102S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.8 3.9	99.4 5.4	99.1 5.2		
			103S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	98.4 5.7	99.9 5.7	101.3 5.6		
		2000 μs照射	1箇月	101S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	97.0 5.2	98.3 5.5	98.6 5.1		
				102S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.2 5.4	99.1 5.4	98.6 5.1		
				103S	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.6 5.5	100.2 5.5	99.9 5.2		
			40℃±2℃ 75%RH±5%	崩壊試験(分)	保存期間 ロット番号	1回	2回	3回	1回	2回	3回	平均	残存率		
						製造時	101S	6.3~7.9	6.5~7.8	6.0~7.5	98.8	98.4	99.6	98.9	100.0
							102S	6.0~7.6	6.2~7.7	6.3~7.6	98.4	100.4	100.4	99.7	100.0
	103S						6.3~7.9	6.6~7.6	6.4~7.4	101.2	100.0	98.4	99.9	100.0	
	1箇月					101S	6.2~7.8	6.0~7.8	6.4~7.7	99.6	100.8	98.4	99.6	100.7	
						102S	6.1~7.5	6.7~7.9	6.2~7.8	101.2	99.2	99.6	100.0	100.3	
		103S				6.1~7.4	6.1~7.4	6.0~7.8	100.8	101.6	100.8	101.1	101.2		
	3箇月	101S				6.4~7.8	6.8~7.9	6.3~7.9	101.2	98.4	100.8	100.1	101.2		
		102S				6.0~7.8	6.4~7.9	6.5~7.4	100.4	100.3	99.6	100.3	100.6		
		103S		6.3~7.3	6.0~7.5	6.0~7.7	100.8	99.2	100.8	100.3	100.4				
	6箇月	101S		6.0~7.8	6.6~7.9	6.0~7.9	100.3	101.5	103.9	101.9	103.0				
		102S		6.4~7.9	6.3~7.2	6.0~7.9	101.4	103.6	100.6	101.7	102.0				
		103S		6.2~7.7	6.1~7.9	6.2~7.4	99.8	100.1	103.9	101.3	101.4				
	2000 μs照射	1箇月		101S	6.6~7.6	6.2~7.5	6.1~7.3	100.2	99.6	101.8	100.5	101.6			
				102S	6.4~7.9	6.1~7.7	6.0~7.8	100.0	102.8	98.0	100.3	100.6			
103S				6.7~7.6	6.0~7.5	6.1~7.5	100.4	100.4	101.8	100.9	101.0				

カルミサルカプセル 0.5 :

試験条件及び保管	試験 期間	保 存 包 装	試 験 項 目
加速試験 40°C75%RH	6 箇月	P T P 包装	①性状 ②確認試験
苛酷試験 2000 ルクスの 光を照射	1 箇月		③重量偏差試験 ④崩壊試験 ⑤定量試験

安定性に関する考察

性 状

加速試験では変化は認められなかった、苛酷試験で表面の色がほんのわずかであるが褐色が認められた。内容物への異常はいずれも認められなかった

確 認 試 験

いずれも変化なく陽性であった

崩 壊 試 験

いずれも変化は認められなかった

重 量 偏 差 試 験

いずれも変化は認められなかった

定 量 試 験

いずれの条件でも定量値の低下は認められず安定であった

結 論

カルミサルカプセル 0.5 は加速試験及び苛酷試験の結果はほとんど変化を認めず安定であり、室温 3 年間は安定な製剤であると推定された。従って貯法は光により表面色の褐色がほんのわずかに認められる所より標準製剤と同様に「遮光した気密容器、室温保存」とする

カルミサルカプセル 0.5 の経時変化試験成績表

包装	保存条件	保存期間	ロット番号	性 状			確認試験			重量偏差試験				
				1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回		
P T P 包装	40°C ± 2°C	75%RH ± 5%	製造時	101	淡赤色の軟カプセル剤、内容物：無色の粘性を有する液体である	淡赤色の軟カプセル剤、内容物：無色の粘性を有する液体である	淡赤色の軟カプセル剤、内容物：無色の粘性を有する液体である	(1) 適 (2) 適 (3) 適	(1) 適 (2) 適 (3) 適	(1) 適 (2) 適 (3) 適	平均内容物 (mg) 最大偏差 (%)			
				102	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.1 5.1	100.2 3.9	97.4 4.9	
				103	同上	同上	同上	同上	同上	同上	100.3 5.7	99.5 6.4	97.4 5.6	
			1 箇月	101	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	
				102	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	
				103	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	
			3 箇月	101	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	
				102	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	
				103	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	
		6 箇月	101	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	97.3 5.6	97.8 5.9	99.8 5.4	
			102	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	96.9 5.2	100.5 4.8	100.7 5.4	
			103	同上	同上	同上	同上	同上	同上	同上	99.6 5.0	99.8 5.4	99.2 5.2	
		2000 μ/s 照射	1 箇月	101	同上 (やや褐色)	同上 (やや褐色)	同上 (やや褐色)	同上	同上	同上	99.4 5.2	97.7 6.2	100.1 4.5	
				102	同上 (やや褐色)	同上 (やや褐色)	同上 (やや褐色)	同上	同上	同上	98.4 4.4	100.5 5.8	102.0 6.3	
				103	同上 (やや褐色)	同上 (やや褐色)	同上 (やや褐色)	同上	同上	同上	98.7 4.2	98.9 5.3	100.5 3.5	
			40°C ± 2°C	75%RH ± 5%	製造時	101	6.1~7.2	6.1~7.0	6.3~7.0	102.0	98.8	98.6	99.8	100.0
						102	5.3~7.2	6.1~7.3	6.1~7.0	100.0	100.0	99.6	99.9	100.0
						103	6.3~7.0	6.2~7.2	6.2~7.1	100.8	100.4	99.4	100.2	100.0
	1 箇月			101	6.0~7.8	6.9~7.8	6.4~7.1	100.8	99.6	100.4	100.3	100.5		
				102	6.0~7.7	6.3~7.4	6.1~7.8	97.8	99.6	101.4	99.6	99.7		
				103	6.2~7.9	6.5~7.7	6.0~7.9	102.0	100.6	100.0	100.9	100.7		
	3 箇月	101	6.2~7.8	6.0~7.6	6.1~6.5	99.8	101.8	99.0	100.2	100.4				
		102	6.2~7.7	6.2~7.7	6.0~7.2	96.6	98.8	102.4	99.3	99.4				
		103	6.4~7.8	6.1~7.9	6.2~7.5	101.9	100.7	101.4	101.3	101.1				
	6 箇月	101	6.0~7.1	6.4~7.5	6.3~7.0	99.1	102.2	101.8	101.0	101.0				
		102	6.0~7.8	6.0~7.6	6.0~7.6	102.8	100.7	98.9	100.8	100.9				
		103	6.3~7.6	6.3~7.9	6.0~7.8	103.2	101.7	101.1	102.0	101.8				
	2000 μ/s 照射	1 箇月	101	6.5~7.7	6.1~7.5	6.0~7.5	99.5	101.0	100.8	100.4	100.4			
			102	6.5~7.9	6.2~7.4	6.0~7.8	102.8	101.7	102.0	102.2	101.3			
			103	6.2~7.9	6.3~7.9	6.5~7.7	100.8	102.4	98.1	100.4	100.4			

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) リーベルマン-バーチャード反応による呈色反応

(2) カール-プライス反応による呈色反応

(3) 薄層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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

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節する。

骨粗鬆症の場合：通常成人にはカルシトリオールとして1日0.5 μ gを2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

慢性腎不全の場合：通常成人1日1回カルシトリオールとして0.25～0.75 μ gを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

副甲状腺機能低下症、その他のビタミンD代謝異常に伴う疾患の場合：通常成人1日1回カルシトリオールとして0.5～2.0 μ gを経口投与する。ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- ・活性型ビタミン D₃ の主な作用はカルシウムとリン酸の腸管吸収を促進させることであり、血中カルシウム濃度を上昇させるとともに骨のコラーゲン線維上に沈着するために必要なカルシウムとリン酸の濃度を維持する。
- ・ビタミン D 欠乏ラットの骨病変を改善することが認められており、また、実験的肝障害ラット、腎摘出ラットに経口投与した場合も腸管での Ca 吸収を増加させることが報告されている。

(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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性²⁾

カルミサルカプセル0.25 :

カルミサルカプセル0.25と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血清中カルシトリオール濃度増加量を、ラジオレセプターアッセイ法を用いて測定し比較した。

実験方法

(1) 使用薬剤

カルミサルカプセル0.25

標準製剤

(2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し異常の認められなかった成人男子で、事前に文書による同意を得られた12名を対象とした。

(3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤8カプセルずつ(それぞれカルシトリオールとして2 μ g含有)を経口投与した。

(4) 投与方法

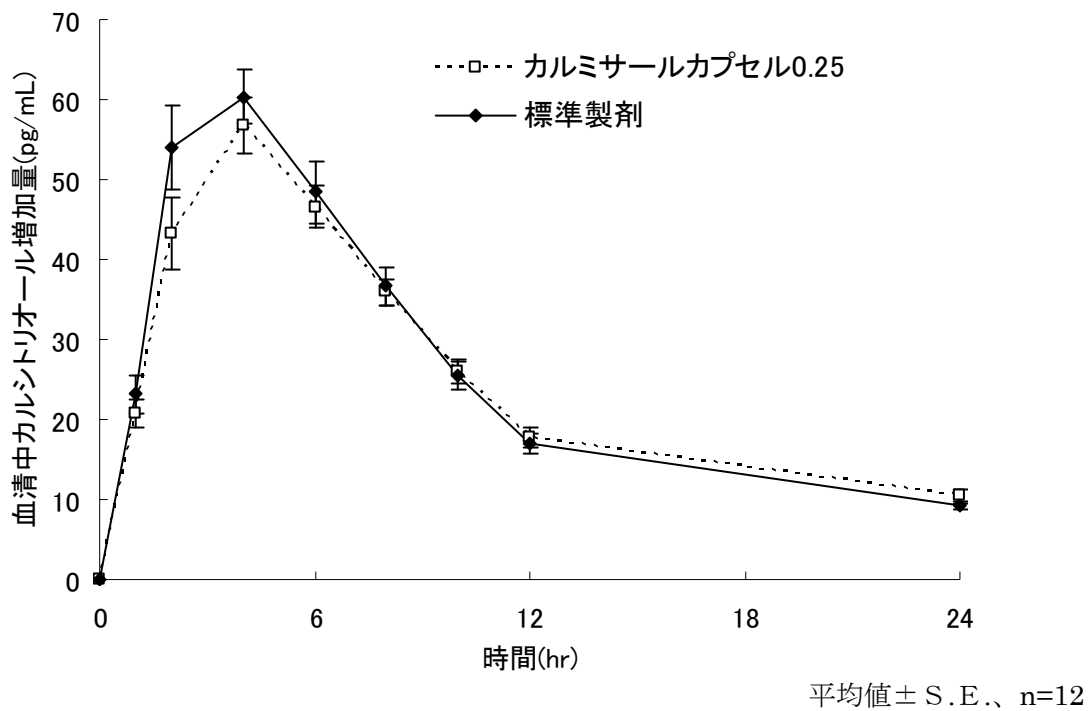
健康成人男子志願者で12名を2群に分けクロスオーバー法を用いて行った。薬剤の投与間隔は1週間とし、それぞれ医師の問診を受け空腹時に1群にはカルミサルカプセル0.25、他群には標準製剤を経口投与した。

(5) 採血時間

投与前、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間

結果：血清中カルシトリオール濃度をラジオレセプターアッセイ法により測定し、投与前値からの増加量を算出した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法により統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

以上の結果よりカルミサルカプセル0.25と標準製剤は生物学的同等性を有する製剤であると推測される。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (pg · hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルミサール カプセル 0.25	603±37	58.8±3.9	4.0±0.3	4.5±0.3
標準製剤 (カプセル、0.25 μg)	621±30	61.8±3.6	3.5±0.3	3.9±0.3

(mean±S.E.、n=12)

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。

カルミサルカプセル0.5 :

カルミサルカプセル0.5と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血清中カルシトリオール濃度増加量をラジオリセプターアッセイ法を用いて測定し比較した。

実験方法

(1) 使用薬剤

カルミサルカプセル0.5

標準製剤

(2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し異常の認められなかった成人男子で、事前に文書による同意を得られた12名を対象とした。

(3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤4カプセルずつ（それぞれカルシトリオールとして2 μ g含有）を経口投与した。

(4) 投与方法

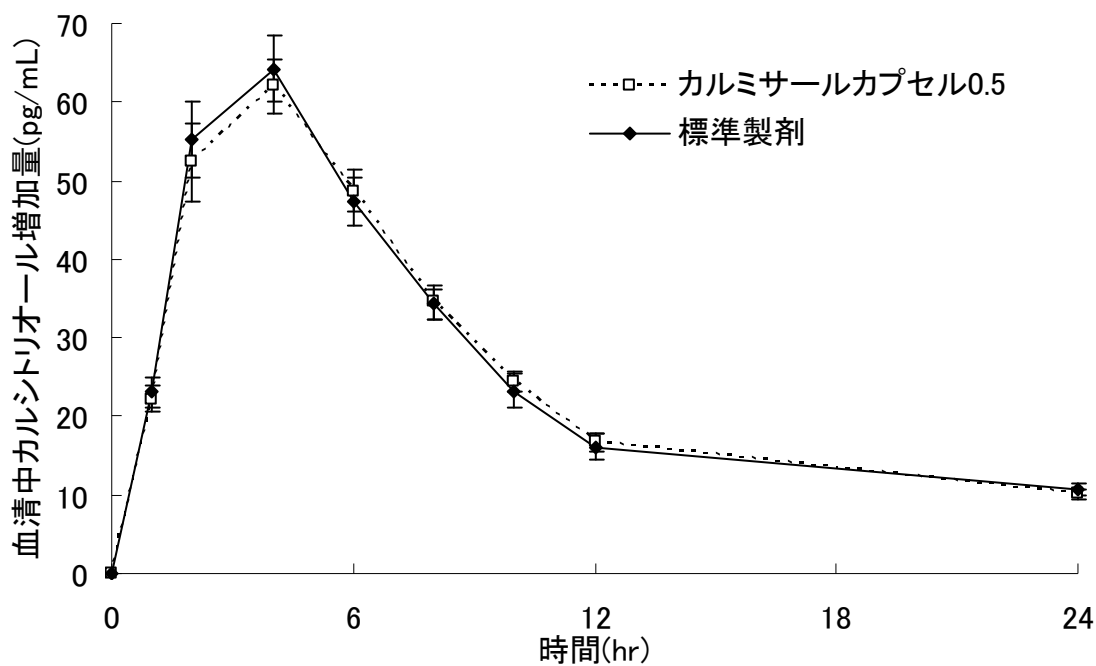
健康成人男子志願者で12名を2群に分けクロスオーバー法を用いて行った。薬剤の投与間隔は1週間とし、それぞれ医師の問診を受け空腹時に1群にはカルミサルカプセル0.5、他群には標準製剤を経口投与した。

(5) 採血時間

投与前、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間

結果：血清中カルシトリオール濃度をラジオリセプターアッセイ法により測定し、投与前値からの増加量を算出した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法により統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

以上の結果よりカルミサルカプセル0.5と標準製剤は生物学的同等性を有する製剤であると推測される。



平均値 ± S.E., n=12

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (pg · hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カルミサルカプセル 0.5	618 ± 41	62.4 ± 4.2	3.8 ± 0.2	4.1 ± 0.3
標準製剤 (カプセル、0.5 μg)	621 ± 33	64.5 ± 3.4	3.7 ± 0.2	4.0 ± 0.4

(mean ± S.E., n=12)

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」の項を参照のこと)

(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ー

(1) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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. 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

記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

高カルシウム血症又はビタミンD中毒症状を伴う患者〔血清カルシウム値を更に上昇させる。〕

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

- 1) 妊婦、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 2) 小児（「小児等への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

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
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール等	高カルシウム血症があら われるおそれがある。	作用が相互に増強される。
PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があら われるおそれがある。	相加作用
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。〕
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。	血清カルシウムの濃度が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

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

該当しない

(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、このような症状があらわれた場合には、血清カルシウム値を測定することが望ましい。

	頻 度 不 明
消 化 器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感、胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口内炎
精神神経系	いらいら感、不眠、頭痛
循 環 器	動悸
肝 臓	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、LDH の上昇
腎 臓	BUN の上昇、クレアチニンの上昇、血中尿酸の上昇
皮 膚	掻痒感、蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥
眼	結膜充血
骨	関節周囲の石灰化（化骨形成）
そ の 他	脱力感、倦怠感、背部痛、カルシウム沈着、熱感、発熱、胸痛、月経不順、鼻出血、尿路結石、顔面潮紅、腰痛、下肢痛、四肢の冷え、浮腫

(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

該当資料なし

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) 動物実験で催奇形作用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、胎児の化骨遅延 (5.0 μ g/kg/日)、新生児の骨格異常 (0.02 μ g/kg/日)、骨格変異 (0.3 μ g/kg/日) が、ウサギで、胎児の臍ヘルニア (0.04 μ g/kg/日以上)、四肢異常等の複合奇形 (0.08 μ g/kg/日以上) が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) でわずかに乳汁中に移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

- 1) 小児に投与する場合には、血清カルシウム値など観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。〔幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。]
- 2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

記載事項なし

13. 過量投与

記載事項なし

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、更には穿孔を起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には、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

記載事項なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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

- 1) 製剤：毒薬
- 2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光気密容器保存
吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと）

5. 承認条件等

なし

6. 包装

100カプセル（PTP）、600カプセル（PTP）

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロカルトロールカプセル0.25、ロカルトロールカプセル0.5（中外製薬株式会社）

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造承認年月日	承認番号
カルミサルカプセル0.25	1994年3月15日	20600AMZ00843
カルミサルカプセル0.5	1994年3月15日	20600AMZ00845

11. 薬価基準収載年月日

1994年7月7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

なし

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. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

製品名	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
カルミサルカプセル 0.25	106781114	3112004M1015	610406094
カルミサルカプセル 0.5	106787314	3112004M2089	610406095

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) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 2) 鶴原製薬株式会社 社内資料

2. その他の参考文献

なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III . 備 考

1. その他の関連資料

なし



製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部