

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

Ca・骨代謝改善 1 α -OH-D₃製剤

アルファカルシドール製剤

アルファロール[®]カプセル0.25 μ g

アルファロール[®]カプセル0.5 μ g

アルファロール[®]カプセル1 μ g

アルファロール[®]カプセル3 μ g

アルファロール[®]散1 μ g/g

アルファロール[®]内用液0.5 μ g/mL

ALFAROL[®] Capsules

ALFAROL[®] Powder

ALFAROL[®] Solution

剤形	軟カプセル、液剤、散剤			
製剤の規制区分	劇薬			
規格・含量	カプセル0.25 μ g 0.5 μ g 1 μ g 3 μ g 内用液0.5 μ g/mL 散 1 μ g/g	: 1カプセル中 : 1カプセル中 : 1カプセル中 : 1カプセル中 : 1mL中 : 1g中 1包(0.25g)中 1包(0.5g)中 1包(1g)中	アルファカルシドール アルファカルシドール アルファカルシドール アルファカルシドール アルファカルシドール アルファカルシドール アルファカルシドール アルファカルシドール アルファカルシドール	0.25 μ g 0.5 μ g 1 μ g 3 μ g 0.5 μ g 1 μ g 0.25 μ g 0.5 μ g 1 μ g
一般名	和名：アルファカルシドール（JAN） 洋名：Alfacalcidol（JAN）、alfacalcidol（INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	カプセル0.25、1、3 μ g	1980年10月25日	1980年12月25日	1981年1月8日
	カプセル0.5 μ g	1981年3月6日	1981年8月31日	1981年9月1日
	内用液0.5 μ g/mL	2006年1月30日 (販売名変更による)	2006年6月9日 (販売名変更による)	1981年1月8日
	散1 μ g/g	2006年2月3日 (販売名変更による)	2006年6月9日 (販売名変更による)	1994年7月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/			

本 I F は 2024 年 2 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新 の 情報 は、 独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 の 医薬 品 情報 検索 ページ で 確認 し て ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目

○カプセル剤

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

○液剤

1. 剤形 10
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
..... 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

○散剤

1. 剤形 13
2. 製剤の組成 13
3. 添付溶解液の組成及び容量 13
4. 力価 13
5. 混入する可能性のある夾雑物 13
6. 製剤の各種条件下における安定性 14
7. 調製法及び溶解後の安定性 14
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
..... 15
9. 溶出性 15
10. 容器・包装 16
11. 別途提供される資材類 16
12. その他 16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 17
2. 効能又は効果に関連する注意 17
3. 用法及び用量 17
4. 用法及び用量に関連する注意 17
5. 臨床成績 17

VI. 薬効薬理に関する項目		X. 管理的事項に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19	1. 規制区分	41
2. 薬理作用	19	2. 有効期間	41
VII. 薬物動態に関する項目		3. 包装状態での貯法	41
1. 血中濃度の推移	20	4. 取扱い上の注意	41
2. 薬物速度論的パラメータ	20	5. 患者向け資材	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21	6. 同一成分・同効薬	41
4. 吸収	21	7. 国際誕生年月日	41
5. 分布	21	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	42
6. 代謝	22	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	42
7. 排泄	24	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	42
8. トランスポーターに関する情報	25	11. 再審査期間	42
9. 透析等による除去率	25	12. 投薬期間制限に関する情報	42
10. 特定の背景を有する患者	25	13. 各種コード	43
11. その他	25	14. 保険給付上の注意	43
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		XI. 文献	
1. 警告内容とその理由	26	1. 引用文献	44
2. 禁忌内容とその理由	26	2. その他の参考文献	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26	XII. 参考資料	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26	1. 主な外国での発売状況	46
5. 重要な基本的注意とその理由	26	2. 海外における臨床支援情報	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26	XIII. 備考	
7. 相互作用	28	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	47
8. 副作用	29	2. その他の関連資料	47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33		
10. 過量投与	33		
11. 適用上の注意	33		
12. その他の注意	34		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	35		
2. 毒性試験	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1973年、金子らは、アルファロールの主成分アルファカルシドール ($1\alpha\text{-OH}\cdot\text{D}_3$) を合成した。当社では本化合物の開発を1973年より開始し、現在カプセル剤・液剤・散剤を発売している。以下に承認からの経過を示す。

- 1980年10月 製造承認 (アルファロールカプセル 0.25 μg 、同 1 μg 、同 3 μg 、アルファロール液)
承認効能又は効果：下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状 (低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等) の改善
慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症、未熟児 (液剤のみ)
- 1981年3月 製造承認 (アルファロールカプセル 0.5 μg)
- 1983年10月 骨粗鬆症の効能又は効果追加承認 (3 μg カプセルを除く)
- 1987年1月 再審査申請
- 1988年3月 カプセル剤再審査結果の通知
- 1988年9月 液剤再審査結果の通知
- 1988年10月 液剤再審査結果に基づく一部変更承認 (用法及び用量の変更)
- 1993年1月 製造承認 (アルファロール散)
- 2006年6月 医療事故防止対策としての販売名変更 (アルファロール内用液 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、アルファロール散 1 $\mu\text{g}/\text{g}$)

2. 製品の治療学的特性

1. 骨粗鬆症において骨量減少を抑制した (3 μg カプセルを除く)。
(「V-5 (4) - 1」有効性検証試験」参照)

2. 副作用の概要

重大な副作用は、急性腎障害 (頻度不明)、肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがある。

主な副作用は、食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛、AST、ALTの上昇、BUN、クレアチニンの上昇 (腎機能の低下)、そう痒感、結膜充血等が報告されている。

電子化された添付文書の副作用及び各臨床成績の安全性の結果を参照すること。

(「VIII-8. 副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要
該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アルファロール® カプセル 0.25μg
アルファロール® カプセル 0.5μg
アルファロール® カプセル 1μg
アルファロール® カプセル 3μg
アルファロール® 内用液 0.5μg/mL
アルファロール® 散 1μg/g

(2) 洋名

ALFAROL® Capsules 0.25μg
ALFAROL® Capsules 0.5μg
ALFAROL® Capsules 1μg
ALFAROL® Capsules 3μg
ALFAROL® Solution 0.5μg/mL
ALFAROL® Powder 1μg/g

(3) 名称の由来

1α-hydroxycholecalciferol より
↓
Alfa rol

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アルファカルシドール (JAN)

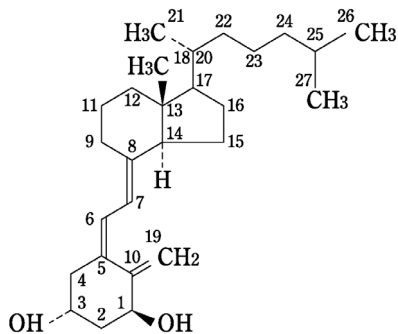
(2) 洋名 (命名法)

Alfacalcidol (JAN)
alfacalcidol (INN)

(3) ステム

Vitamin D group and calcium metabolism drugs : calci

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₇H₄₄O₂

分子量：400.64

5. 化学名（命名法）又は本質

(5Z, 7E)-9, 10-セココレスタ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 α , 3 β -ジオール (IUPAC)

(5Z, 7E)-9, 10-Secocholesta-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 -ヒドロキシコレカルシフェロール)

1 α -hydroxyvitamin D₃ 等

治験番号：液剤、カプセル剤： α -D₃

散剤：FAL-GL

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。

(2) 溶解性

溶媒	1 α -OH-D ₃ 1gを溶解するに要する溶媒量 (mL)	日局の表現
クロロホルム	3	溶けやすい
ジクロロメタン	4	溶けやすい
エタノール (99.5)	7	溶けやすい
メタノール	9	溶けやすい
アセトン	11	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	23	やや溶けやすい
ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：135～138℃（一部分解）…日本薬局方・一般試験法

137～142℃（一部分解）…日本薬局方・ビタミン D₂測定法に準ずる。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(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

$$[\alpha]_D^{20} : +45 \sim +53^\circ$$

(0.025g、エタノール (99.5)、5mL、100mm)

2) 吸光度

$$E_{1cm}^{1\%} (265nm) : 413 \sim 447$$

(1mg、エタノール (99.5)、100mL)

3) 紫外吸収スペクトル

λ_{max} 265nm、 λ_{min} 228nm

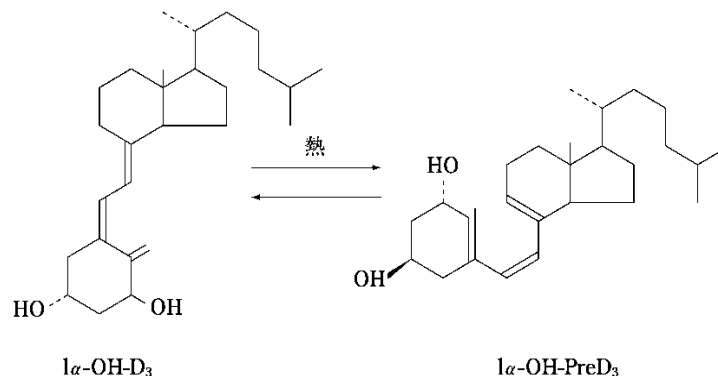
2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	残存率* (%)	外観	薄層クロマトグラフィー
40℃	3 箇月	褐色瓶	98.2	変化なし	変化なし
50℃	3 箇月	褐色瓶	95.4	変化なし	変化なし
室内散光下	3 箇月	褐色瓶	98.3	変化なし	変化なし
		無色瓶	96.5	白→極微黄色	変化なし
窓側散光下	3 箇月	褐色瓶	97.8	変化なし	変化なし

保存条件	保存期間	保存形態	残存率* (%)	外観	薄層クロマトグラフィー
	30日	無色瓶	91.2	変化なし	わずかに変化**
5℃	30箇月	褐色瓶	97.1	変化なし	変化なし
室温 (20 ~ 25℃)	30箇月	褐色瓶	97.7	変化なし	変化なし

* 含量低下は主として保存温度による $1\alpha\text{-OH}\cdot\text{D}_3$ と $1\alpha\text{-OH}\cdot\text{PreD}_3$ の熱平衡関係に基づくもので、本来の意味の分解ではないと考えられる。

** 薄層クロマトグラムの $1\alpha\text{-OH}\cdot\text{D}_3$ と異なるスポットは $1\alpha\text{-OH}\cdot\text{PreD}_3$ と考えられる。



<強制劣化品>

加熱劣化品*、光劣化品**につき急性毒性試験を行ったところ非劣化品の LD50 と有意差はなく、毒性上問題となるような物質は生成しないと考えられる。

* 加熱劣化品：沸騰水浴中、3時間加熱、含量残存率 45.0%

** 光劣化品：ウェザーメーター、6時間照射（自然日光約 90時間照射に相当）、含量残存率 91.5%

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：1) 塩化アンチモン (III) 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

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

○カプセル剤

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アルファロールカプセル			
	0.25 μ g	0.5 μ g	1 μ g	3 μ g
色	褐色透明	黄色不透明	黄白色不透明	白色不透明
剤形	軟カプセル			
外形	○ (球形)			
直径	5.6mm			
総重量	約 100mg			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	アルファロールカプセル 0.25 μ g	アルファロールカプセル 0.5 μ g	アルファロールカプセル 1 μ g	アルファロールカプセル 3 μ g
有効成分	1 カプセル中 アルファカルシドール 0.25 μ g	1 カプセル中 アルファカルシドール 0.5 μ g	1 カプセル中 アルファカルシドール 1 μ g	1 カプセル中 アルファカルシドール 3 μ g
添加剤	内容物：中鎖脂肪酸トリグリセリド、無水エタノール カプセル：ゼラチン、グリセリン、ソルビン酸カリウム、カラメル	内容物：中鎖脂肪酸トリグリセリド、無水エタノール カプセル：ゼラチン、グリセリン、ソルビン酸カリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄		内容物：中鎖脂肪酸トリグリセリド、無水エタノール カプセル：ゼラチン、グリセリン、ソルビン酸カリウム、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本来の製造過程では生成しないが光に対して pre 体の生成の可能性が考えられる。

「Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	アルファカルシドール残存率 (%)				軟化状態	付着性
		0.25 μ g	0.5 μ g	1 μ g	3 μ g		
25 $^{\circ}$ C -60%RH 3 箇月	PTP 包装	111.1	109.7	110.3	109.9	変形なし	付着なし
	瓶包装	108.1	107.8	110.0		変形なし	3 箇月で一部のカプセルが瓶に付着したが、激しく振った後は取り出せた
	無包装 (褐色瓶開放)	108.9	109.2	110.1	109.2	指で押した場合、3 箇月でわずかに変形	3 箇月でほとんどのカプセルが瓶に付着したが、激しく振った後は取り出せた
40 $^{\circ}$ C -75%RH 3 箇月	PTP 包装	111.7	109.5	109.8	112.0	指で押した場合、2 週間 (3 μ g は 1 週間) でわずかに変形	1 箇月 (0.25 μ g/1 μ g は 3 カ月) で PTP シートに付着がみられ、3 カ月では PTP シートから押し出し落下した後、その半分が転がらなかった
	瓶包装	104.3	106.4	106.2		変形なし	1 日でほとんどのカプセルが瓶に付着したが、激しく振った後は取り出せた
	無包装 (褐色瓶開放)	113.4	113.4	114.1	115.1	指で押した場合、1 日でわずかに変形	1 日で全てのカプセルが付着し、瓶から容易に取り出せなかった
60 万 lx \cdot hr	PTP 包装*	97.4	100.2	98.7	98.5	/	/
	瓶包装	99.0	101.4	100.0			
	無包装	95.2	100.0	98.3	96.8		
120 万 lx \cdot hr	PTP 包装*	96.8	100.5	98.1	97.3		
	瓶包装	98.4	101.3	100.7			
	無包装	88.1	100.0	96.2	91.3		
室温 60 箇月	PTP 包装	90.9	93.5	92.6	91.3		

* : 3 ロットの平均値、他は 1 ロットの値

性状、確認試験 (保存条件「60 万 lx \cdot hr」「120 万 lx \cdot hr」「室温 60 箇月」のみ実施)、崩壊試験については経時変化を認めなかった。

<参考>

60 万 lx \cdot hr の光照射は室内蛍光灯下 (約 600lx) 24hr/day 照射した場合、約 40 日間放置に相当
120 万 lx \cdot hr の光照射は室内蛍光灯下 (約 600lx) 24hr/day 照射した場合、約 80 日間放置に相当

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈アルファロールカプセル 0.25 μ g〉

100 カプセル (PTP10 カプセル \times 10)

500 カプセル (PTP10 カプセル \times 50)

500 カプセル (バラ、脱臭剤入り)

700 カプセル (PTP14 カプセル \times 50)

〈アルファロールカプセル 0.5 μ g〉

100 カプセル (PTP10 カプセル \times 10)

500 カプセル (PTP10 カプセル \times 50)

500 カプセル (バラ、脱臭剤入り)

700 カプセル (PTP14 カプセル \times 50)

〈アルファロールカプセル 1 μ g〉

100 カプセル (PTP10 カプセル \times 10)

500 カプセル (PTP10 カプセル \times 50)

500 カプセル (バラ、脱臭剤入り)

700 カプセル (PTP14 カプセル \times 50)

〈アルファロールカプセル 3 μ g〉

100 カプセル (PTP10 カプセル \times 10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

剤形	包装	材質
カプセル剤	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミニウム 袋 : ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム
	バラ包装	瓶 : ガラス キャップ : ブリキ パッキン : ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

○液剤

1. 剤形

(1) 剤形の区別
液剤

(2) 製剤の外観及び性状
無色～微黄色澄明のわずかに粘稠な液

(3) 識別コード
該当しない

(4) 製剤の物性
粘度：わずかに粘稠
比重 d_{25}^{25} ：0.93～0.96

(5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アルファロール内用液 0.5 μ g/mL
有効成分	1mL 中 アルファカルシドール 0.5 μ g
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、無水エタノール

(2) 電解質等の濃度
該当資料なし

(3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

カプセル剤「IV－5. 混入する可能性のある夾雑物」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	外観	残存率 (%)
40℃	3 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	89.2
50℃	3 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	86.3
室内散光下	3 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	94.9
		無色瓶	試験開始時と変化なし	94.0

保存条件	保存期間	保存形態	外観	残存率 (%)
窓際散光下	3 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	94.0
	14 日	無色瓶	試験開始時と変化なし	92.5
	30 日		試験開始時と変化なし	86.6
-20℃	30 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	98.0
5℃	30 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	98.0
室温	60 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	96.6

<参考：開封後の安定性>

保存条件	保存方法	保存期間	保存形態	外観	残存率 (%)
25℃	「瓶の蓋を開け 5 分間放置し、蓋を閉める」を 1、2、3、4、5、14 日目に行い、以降 2 週間毎に実施。	3 箇月	褐色瓶	試験開始時と変化なし	100.8
5℃				試験開始時と変化なし	101.3

<参考：小分け後の安定性>

保存条件	保存方法	保存期間	保存形態	外観	残存率 (%)
40℃-75%RH	5mL を小分けし、蓋を閉めて保存。	3 箇月	スポイト付き褐色瓶	試験開始時と変化なし	98.7
30℃-60%RH				試験開始時と変化なし	99.2
5℃				試験開始時と変化なし	101.8

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10mL（褐色透明瓶）

スポイト（1 本）を同梱している。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

剤形	包装	材質
液剤	瓶包装	瓶：ガラス キャップ：ポリプロピレン、低密度ポリエチレン スポイト：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

液剤用として小分け用のガラス瓶及びスポイトを用意している。

請求先：中外製薬株式会社医薬情報担当者

12. その他

該当しない

○散剤

1. 剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄白色の粉末

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

粒 度 分 布	500 μ m～	0.3%
	250～500	8.8
	180～250	11.2
	150～180	7.5
	106～150	21.8
	75～106 ～ 75	23.4 27.0
安息角		39°
飛散性（分散性）		21.5%

測定機器及び測定条件

・粒度分布：ソニックシフター（ATM社製）

試料量 10g

・安息角、分散性：

パウダーテスター（ホソカワミクロン社製）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アルファロール散 1 μ g/g			
有効成分	1g 中 アルファカルシド ール 1 μ g	1包 (0.25g) 中 アルファカルシド ール 0.25 μ g	1包 (0.5g) 中 アルファカルシド ール 0.5 μ g	1包 (1g) 中 アルファカルシド ール 1 μ g
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ゼラチン、L-アルギニン			

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	内容量	外観	残存率 (%)
70℃	1 週間	褐色瓶	100g	試験開始時と変化なし	90.4
		分包品	1g	試験開始時と変化なし	89.5
40℃-75%RH	6 箇月	褐色瓶	100g	試験開始時と変化なし	96.3
	3 箇月	分包品	1g	試験開始時と変化なし	99.7
室温	60 箇月	褐色瓶	100g	試験開始時と変化なし	98.2
			250g	試験開始時と変化なし	98.8
		分包品	0.25g	試験開始時と変化なし	100.7
			0.5g	試験開始時と変化なし	99.6
			1g	試験開始時と変化なし	98.9

<光に対する安定性>

保存条件	保存形態	内容量	性状	残存率 (%)
60 万 lx・hr	無包装 (シヤーレ開放)	2g	試験開始時と変化なし	47.5
	無包装 (シヤーレ遮光)		試験開始時と変化なし	98.0
120 万 lx・hr	無包装 (シヤーレ開放)		試験開始時と変化なし	30.2
	無包装 (シヤーレ遮光)		試験開始時と変化なし	99.8

<参考：開封後の安定性>

保存条件	サンプリング方法	保存期間	保存形態	内容量	結果
25℃-60%RH	「瓶の蓋を開け、試料 7.5g をとり、蓋を閉める」サンプリング操作を、25℃-60%RH において約 1 分間で行い、この操作を 2 週間毎に実施。	12 箇月	褐色瓶	250g	水分量は増加傾向 (0.4%→1.5%) が認められた。性状、定量、類縁物質量は変化なし。
5℃ (サンプリング操作：取り出した瓶を 25℃-60%RH で 1 時間静置後に実施)					水分量は増加傾向 (0.4%→1.1%) が認められた。性状、定量、類縁物質量は変化なし。
5℃ (サンプリング操作：瓶を取り出し速やかに実施)					水分量は変動 (0.4%~0.8%) が認められた。性状、定量、類縁物質量は変化なし。

<参考：小分け後の安定性>

保存条件	保存形態	内容量	性状*	残存率 (%)				
				開始時	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後
25℃-75%RH	グラシン紙にて包装の上、チャック付きビニール袋に入れて保存。	1g	試験開始時と変化なし	100	90.9	88.9	84.3	84.9
5℃			試験開始時と変化なし	100	92.8	94.0	93.9	89.5

*：観察時期は試験開始より 2 週後、4 週後、8 週後及び 12 週後

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）¹⁾

アルファロール散と各種薬剤を配合し、日本薬学会病院薬局協議会の報告に従い 25°C-75%RH および 5°Cの2条件で保存した。

<外観変化>

配合薬剤名	配合比 (単位:g) (アルファロール散 : 配合薬剤)	5°C				25°C-75%RH			
		直後	2週	4週	8週	直後	2週	4週	8週
アルファロール散単独		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
乳糖細粒	1 : 1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
沈降炭酸カルシウム末	0.5 : 2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
乳酸カルシウム末	0.5 : 1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
カルチコール末	1 : 4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
アルサルミン	0.5 : 1.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
マーズレンS顆粒	0.5 : 0.75	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
重カマ細粒	0.5 : 0.75	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
タガメット細粒	0.5 : 1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
ガスター散	0.5 : 0.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
コランチル顆粒	1 : 1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
アセナリン細粒	1 : 2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
テルネリン顆粒	1 : 0.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	淡黄	黄	*
リーゼ顆粒	1 : 0.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
ロキソニン細粒	1 : 2.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	黄
ソランタール細粒	1 : 0.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
アルナート顆粒	0.5 : 0.75	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
パナルジン細粒	0.5 : 1.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-) : 外観変化なし、* : 観察終了

<含量変化>

5°Cではガスター散配合品が2週後からやや低下がみられ8週後には90%以下の残存率であった。それ以外の配合品は8週後においても90%以上の残存率を保っていた。一方、25°C-75%RHでは4週後に明らかな外観変化が認められたテルネリン顆粒配合品の残存率は90%以上であり含量低下は認められなかった。乳糖、乳酸カルシウム末、カルチコール末、マーズレンS顆粒、アルナート顆粒、パナルジン細粒との配合品は8週後でも残存率は90%以上であった。また重カマ細粒、アセナリン顆粒との配合品は4週後まで、コランチル顆粒、ロキソニン顆粒、ソランタール細粒との配合品は2週後まで90%以上であったが、それ以後の測定時期では90%以下の残存率であった。しかし、沈降炭酸カルシウム末、アルサルミン細粒、タガメット細粒、ガスター散、リーゼ顆粒との配合品は、2週後には残存率90%以下であった。

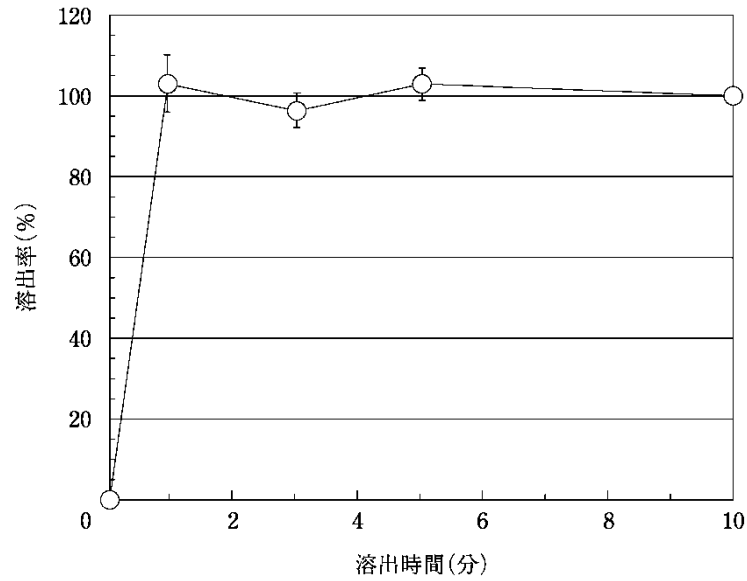
9. 溶出性

(方法)

日本薬局方溶出試験法 (パドル法)

条件 : 回転数 100rpm 試験液 : 水 (37°C)

(結果)



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

- 100g (瓶、乾燥剤入り)
- 0.25g (分包) × 120 包 (3 包 × 40)
- 0.5g (分包) × 120 包 (3 包 × 40)
- 1g (分包) × 120 包 (3 包 × 40)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

剤形	包装	材質
散剤	分包	紙、ポリエチレン、アルミニウム、ポリ塩化ビニリデン
	瓶包装	瓶：ガラス キャップ：ブリキ パッキン：ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記疾患におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等）の改善
 - 慢性腎不全
 - 副甲状腺機能低下症
 - ビタミン D 抵抗性クル病・骨軟化症
 - 未熟児（液剤のみ）
- 骨粗鬆症（3 μ g カプセルを除く）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈効能共通〉

本剤は、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに、投与量を調整する。

〈慢性腎不全、骨粗鬆症（3 μ g カプセルを除く）〉

通常、成人 1 日 1 回アルファカルシドールとして 0.5～1.0 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〉

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（3 μ g カプセルを除く）の場合には 1 日 1 回アルファカルシドールとして 0.01～0.03 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、また未熟児（液剤のみ）には 1 日 1 回 0.008～0.1 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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5（7）その他」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 3 月以前の承認であるため）

（2）臨床薬理試験

健康成人 16 名に散剤 5g（アルファカルシドールとして 5 μ g）^{注1}を単回経口投与した。投薬後 1 例に中程度の頭痛（因果関係不明）の出現を認めた他には自覚症状の発現は何ら認めなかった。投与前後の血液生化学的検査値はいずれの検査項目においても変化は小さく、正常範囲内での変動であった。

また試験全期間を通じて、全被験者の生理学的検査、他覚的所見、血液検査、尿検査その他の所見においても臨床上問題となる所見を認めなかった²⁾。

注) 本剤の成人に対して承認されている用法及び用量は慢性腎不全、骨粗鬆症の場合 0.5～1.0µg、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 1.0～4.0µg、1日1回である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

老人性又は閉経後骨粗鬆症で慢性の腰背痛あるいは圧迫骨折を有する患者を対象とした多施設(63施設)二重盲検試験を実施した。投与量は0.75µg/日、対照薬はプラセボ、投与期間は28週間であった。

X線フィルムにより第二中手骨量を判定するMD(Microdensitometry)法を行った結果、各パラメータ測定値の変化より骨量の減少阻止あるいは増加を認めた。また腰背痛においてはアルファロール投与群はプラセボ投与群に比べて改善がみられ、その程度は時間とともに明瞭になり、有意差($p < 0.05$)は20週以後明らかとなった。主治医判定による最終全般改善度はアルファロール投与群がプラセボ群に比べて有意($p < 0.05$)に優れ、概括安全度については有意差はなかった。

本試験中アルファロール投与群に食欲不振3例、下痢2例、嘔気2例等が認められた³⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

○カプセル剤・液剤

二重盲検法により、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症及び骨粗鬆症に対する比較試験が行われ、いずれも有用性が認められた³⁻⁵⁾。

○散剤

一般臨床試験において、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・骨軟化症に対し、いずれも有用性が認められた⁶⁻⁹⁾。

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（カルシトリオール、マキサカルシトール、エルデカルシトール等）等
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

経口投与後、血中に吸収され、肝の 25-hydroxylase によって側鎖の 25 位が水酸化され、速やかに $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ に代謝される¹⁰⁾。この肝での 25 位水酸化反応は四塩化炭素又はガラクトサミン投与の肝障害時にも保持されている（ラット）¹¹⁾。 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ は骨、小腸に作用し、骨形成促進作用、骨代謝改善作用、小腸からの Ca 吸収促進作用等を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

骨石灰化促進作用

ビタミン D 欠乏あるいは低リン・高 Ca 食飼育ラットに対し、抗クル病作用、骨石灰化前線形成の促進作用を示す¹²⁾。

骨吸収作用・再構成作用

アルファカルシドールの活性型代謝産物 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ は骨吸収作用及び骨再構成作用（軟骨細胞の骨細胞への増殖・分化）を有する（*in vitro*）¹³⁾。

骨形成促進作用

骨形態計測においてアルファロール投与により、骨芽細胞を有する類骨面比率が増加し、骨芽細胞に直接作用して骨形成を促進することが示唆されている（ヒト骨粗鬆症）¹⁴⁾。

腸管における Ca 吸収作用

連日投与により、血清 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 値の上昇とともに低下している小腸での Ca 吸収率を改善する（ヒト骨粗鬆症）¹⁵⁾。

血清 Ca 上昇作用

低 Ca 血症に対し、小腸からの Ca 吸収促進作用（ヒト慢性腎不全、副甲状腺機能低下症）と骨塩溶出作用（腎あるいは副甲状腺摘出ラット）により血清 Ca を上昇させる^{12, 16-18)}。投与中止後の血清 Ca 値は速やかな低下を示し、血清 Ca の推移による半減期は 3.4 日と報告されている（ヒト）¹⁹⁾。

腎不全時の骨代謝改善作用

腎性骨ジストロフィーの骨吸収窩面、肥厚した類骨層を改善する（ヒト慢性腎不全¹⁷⁾、柴田腎炎ラット）^{20, 21)}。また、肥大した副甲状腺重量及び血中副甲状腺ホルモンを低下させ、続発性の副甲状腺機能亢進を抑制する^{17, 20, 22)}。

$1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ との作用比較

経口投与されたアルファカルシドールの働きは、 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ のそれと同等、ないしそれ以上であることが示唆されている（ヒト、柴田腎炎ラット）²⁰⁻²²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

健康人の血中 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 濃度は約 20~70pg/mL といわれている²³⁾。

理論的にはアルファロールを投与することにより血中の $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ のレベルを正常レベルまで上げることが必要であると考えられるが、疾患や個人により $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 必要量が異なることから治療上有効な血中濃度は特定できない²⁴⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

○カプセル剤

単回投与

健康成人にアルファカルシドールとして $5\mu\text{g}$ ^{注)} 単回経口投与した場合、血漿 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 濃度は速やかに上昇し 9 時間後に最高値 (141.9pg/mL) となり以後漸減した。その半減期は 17.6 時間であった²⁵⁾。

反復投与

慢性腎不全患者に 30 日間連続経口投与 ($1\mu\text{g}/\text{日}$) した時の血漿中 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 濃度は 26.1pg/mL で投与中止により 14 日後 21.3pg/mL 、18 日後 3.1pg/mL に減少した²⁶⁾。

○散剤

健康成人 16 名にアルファカルシドールとして $5\mu\text{g}$ ^{注)} 経口投与した場合、血清中 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ 濃度は 8.8 時間後にピークに達し、最高血中濃度は 111.6pg/mL であった。また、濃度・時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-48\text{h}}$) は $2875.4\text{pg}\cdot\text{hr/mL}$ であった²⁾。

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

(3) 中毒域

該当資料なし。

なお高カルシウム血症を予防するため血清カルシウム値のチェックを行うこと。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」参照)

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

JCL-S.D.系ラットに ^3H -アルファカルシドールを経口投与し、吸収経路について調べた。門脈血中濃度測定実験 ($0.08\mu\text{g}/0.8\mu\text{Ci}$ /匹) では門脈からの吸収が認められ、リンパ液中濃度の測定実験 ($0.44\mu\text{g}/4.64\mu\text{Ci}$ /匹) では、24 時間後までに 8.0%が小腸リンパ系を介して吸収された。投与後 2～8 時間に採取したリンパ液 1mL 中には 939pg の ^3H -アルファカルシドールが検出され、投与 3 時間後の門脈血 1mL 中には ^3H -アルファカルシドール 9.2pg、 ^3H - $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 5.6pg が検出された。

このように門脈を介しての吸収も若干存在するが、小腸リンパ系を介する吸収も大きいものがある²⁷⁾。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉²⁷⁾

JCL-S.D.系ラットに ^3H -アルファカルシドールを経口投与した場合の投与放射能に対する組織中放射能の割合 (% of dose) はそれぞれ 0.023 ± 0.002 (2 時間後)、 0.047 ± 0.004 (6 時間後)、 0.046 ± 0.004 (12 時間後)、 0.051 ± 0.013 (24 時間後)、 0.048 ± 0.004 (48 時間後) であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉²⁸⁾

妊娠 18 日目の JCL-S.D.系ラットに ^3H -アルファカルシドール $0.55\mu\text{g}/5.82\mu\text{Ci}/0.05\text{mL}$ (エタノール) /匹を静脈内投与したところ、投与後 2 時間の分布は投与放射能の 24%が母体の肝に見出され、胎盤には 2.5%、胎仔には 2.3%が検出された。24 時間後の分布は母体の肝に 4.4%、胎盤に 0.7%と 2 時間後より減少していたが胎仔中の放射能分布は 2.8%と減少はみられなかった。肝、肺、腎、副腎等に比べて胎仔への組織単位重量当たりの放射能分布は少なかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉²⁸⁾

出産 7 日目 JCL-S.D.系ラットおよび新生仔ラットを用いて、母親に ^3H -アルファカルシドール $0.55\mu\text{g}/5.82\mu\text{Ci}/0.05\text{mL}$ (エタノール) /匹を静脈内投与した後の放射能の乳汁中移行を調べた。その結果、母乳中への放射能の移行は自然計数値のバラツキを上回る量でなく、 ^3H -アルファカルシドール投与後の新生仔中の放射能の計数値に増大はほとんどないが、あったとしても極めてわずかなものである。

(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

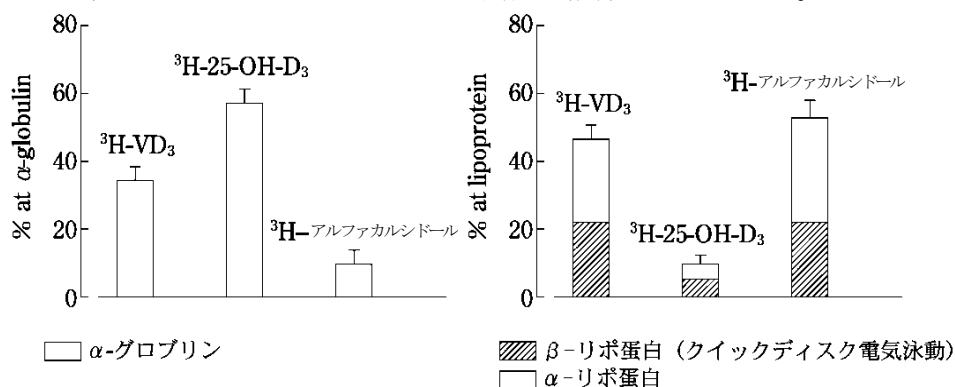
〈参考〉

JCL-S.D.系ラットに ^3H -アルファカルシドール $1.25\mu\text{g}/13.1\mu\text{Ci}$ /匹を経口投与した。組織単位重量あたりの放射能分布は消化管以外では投与後 6 時間で最高に達し肝、副腎、腎の順に高かった²⁷⁾。

1 回投与に比して 15 日間連続投与では、血液および各臓器への放射能は 3~5 倍に増大したが、30 日間連続投与でさらに増大する傾向はみられなかった (ラット)。

(6) 血漿蛋白結合率

アルファカルシドールは主としてリポ蛋白と結合している^{29, 30)}。



ヒト血漿中 α -グロブリン、リポ蛋白への $^3\text{H-VD}_3$,
 $^3\text{H-25-OH-D}_3$, $^3\text{H-アルファカルシドール}$ の結合率

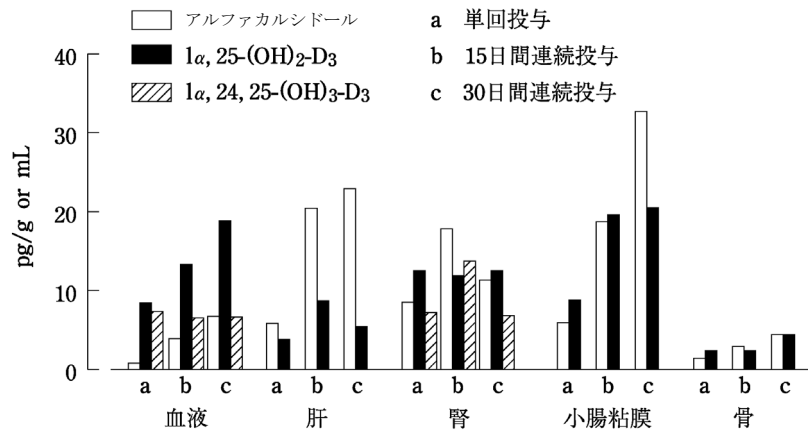
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

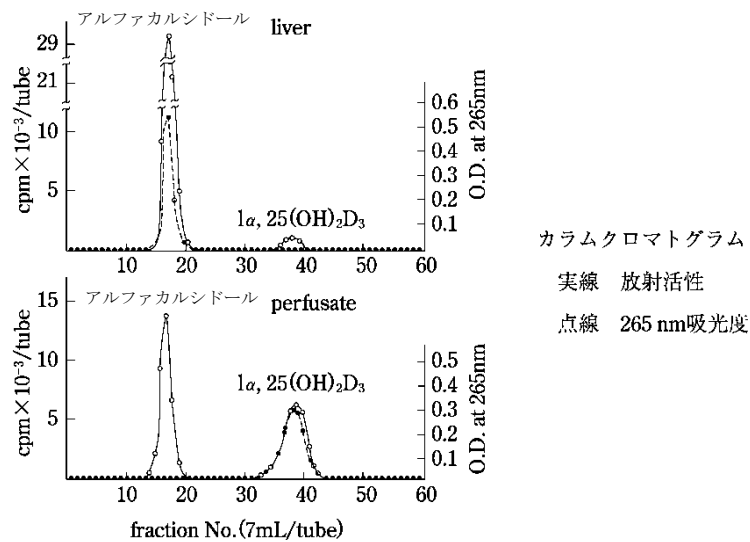
①JCL-S.D.系ラットに ^3H -アルファカルシドール $1\mu\text{g}/10\mu\text{Ci}$ /匹を経口投与、および $0.5\mu\text{g}/5\mu\text{Ci}$ /匹を静脈内投与後の血液、肝および小腸、腎、骨等の組織中には ^3H -アルファカルシドール、 $^3\text{H-1}\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ とともに検出され、アルファカルシドールから $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ への変換が速やかに行なわれていることが示された。また血液中には ^3H -アルファカルシドール由来の $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ が多く、肝にはアルファカルシドールが多く存在した。その他の代謝産物としては $1\alpha, 24, 25\text{-(OH)}_3\text{D}_3$ も存在する可能性が示された²⁷⁾。



正常ラットにおける ^3H -アルファカルシドール連続経口投与後の血液、臓器、組織中のアルファカルシドールとその代謝産物の割合 (ラット 0.22 μg /匹/日 経口投与)

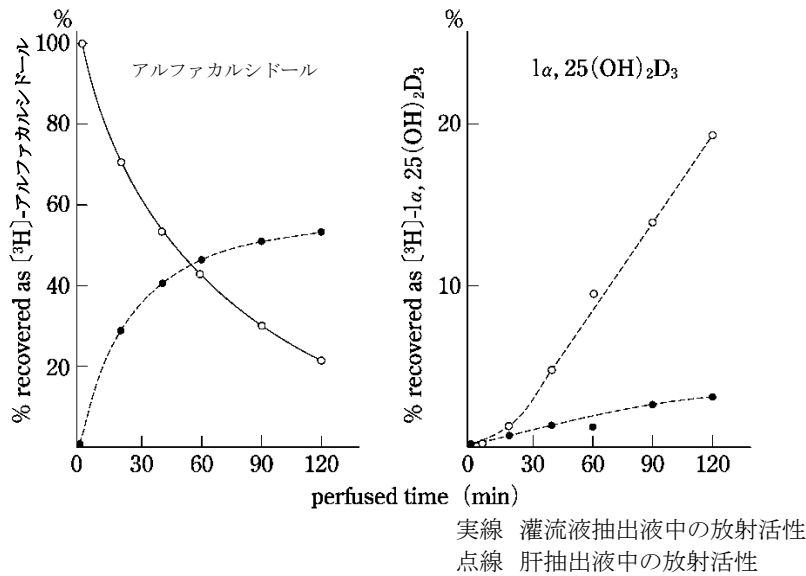
②D 欠乏ラットの摘出肝を用いた肝灌流法によって、アルファカルシドールの $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ への代謝を検討した。添加された ^3H -アルファカルシドールは肝細胞にすみやかに取り込まれて 25 位の水酸化を受け、ただちに放出されて 20 分後には灌流液中に $^3\text{H}\text{-}1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ がみられた。

$^3\text{H}\text{-}1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 生成速度は 17ng/hr/g 肝で、産生量は 120 分まで直線的に増加した¹⁰⁾。



120 分灌流後の肝および灌流液のクロマトグラフィーパターン (Sephadex LH-20 カラム)

(カラムに入れる前に肝抽出液には 200 μg のアルファカルシドール、灌流液抽出液には 200 μg の合成 $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ を添加して展開)



回収総放射活性に対する ^3H -アルファカルシドールおよび ^3H - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の経時変化

また正常ラットへ ^3H -アルファカルシドールを静脈内投与した場合、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ への代謝速度は D 欠乏ラットと同様であった³¹⁾。

③アルファカルシドールの肝における 25 位水酸化反応は Feed back regulation を受けない $K_m = 2\mu\text{M}$ の 1 段階反応である。一方、V.D の肝 25 位水酸化反応は $K_m = 5.6\text{nM}$ (High-affinity-Low-capacity reaction) と $K_m = 1\mu\text{M}$ (Low-affinity-High capacity reaction) の 2 段階反応で regulation を受けている^{32, 33)}。

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考〉

ラット・パラビオシス実験において一方のラットに ^3H -アルファカルシドールを経口投与後、他方ラットの胆汁中に検出されたことから腸肝循環が成立していることが認められた¹¹⁾。

- (2) 排泄率

該当資料なし

〈参考〉

JCL-S.D.系正常ラット (7~8 週齢、雄) およびビタミン D 欠乏飼育ラット (3 週齢、雄) にそれぞれ ^3H - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を経口 ($0.96\mu\text{g}/10.1\mu\text{Ci}/0.2\text{mL}/\text{匹}$, $0.57\mu\text{g}/5.99\mu\text{Ci}/0.2\text{mL}/\text{匹}$) 又は静脈内 ($0.50\mu\text{g}/5.29\mu\text{Ci}/0.05\text{mL}/\text{匹}$, $0.51\mu\text{g}/5.34\mu\text{Ci}/0.05\text{mL}/\text{匹}$) 投与した後の尿および糞中への放射能の累積排泄率を下記に示す^{27, 34)}。

投与経路		正常ラット			ビタミンD欠乏食ラット		
		累積排泄率 (%) mean±S.E.			累積排泄率 (%) mean±S.E.		
		0~24	0~48	0~72(h)	0~24	0~48	0~72(h)
経口	尿	1.17±0.03	1.71±0.09	2.17±0.06	4.44±1.19	6.04±1.25	7.76±1.32
	糞	55.4±1.50	66.6±0.40	71.6±1.10	31.4±4.90	52.7±5.50	58.9±3.70
静注	尿	1.73±0.11	4.06±0.36	6.26±0.62	3.41±0.57	8.71±1.14	12.1±1.50
	糞	35.4±1.60	62.2±1.20	68.8±1.50	8.56±2.52	27.5±4.00	37.0±6.80

8. トランスポーターに関する情報³⁵⁾

in vitro 試験（ヒト結腸がん由来細胞（Caco-2））においてアルファカルシドール、若しくは代謝物 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ により MDR1, MRP2 及び MRP4 のタンパク質発現が誘導されたとの報告がある。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

〈参考〉

$25\text{OH}\cdot\text{D}_3$ はグロブリンと結合しているため腹膜透析液中に漏出するが³⁶⁾、アルファカルシドールは主としてリポタンパクと結合しているため^{29,30)}、その可能性は少ないと考えられる。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.2 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調整すること。[8.1、8.3、9.7、10.2、11.1.1 参照]

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

<解説>

本剤は、小腸でのカルシウム吸収を促進する作用があるため、高カルシウム血症が発現する可能性がある。

8.1 「VIII-8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」参照

8.2 過量投与を防ぐため、本剤の使用中は、血清カルシウム値を定期的に測定し、正常値を超えないよう適宜投与量を調整すること。

8.3 高カルシウム血症が発現した場合は、直ちに本剤を休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常値に達したら、減量して投与を再開すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高リン血症のある患者

リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。

<解説>

本剤は、腸管でリン酸の能動輸送を促進する作用があるため、高リン血症が悪化するおそれがある。本剤による治療を開始する前に、腎機能低下患者や副甲状腺機能低下患者等、高リン血症の病態が疑われる患者においては、血清リン濃度を確認し、必要な場合はリン酸結合剤（沈降炭酸カルシウム、塩酸セベラマー等）を併用し血清リン値を下げるよう注意すること。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で大量投与の場合、胎児化骨遅延等がみられている。

<解説>

承認時まで実施された臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されており、使用経験がなく安全性に関する成績がないことから設定した。ラットを用いた器官形成期投与試験で、胎児化骨遅延等が認められたとの報告がある³⁷⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で授乳による新生児への移行率は、母動物投与量の1/20に相当する。

<解説>

ラットを用いた非臨床試験において、アルファカルシドールの乳汁を介した新生児への移行が認められており³⁸⁾授乳婦への注意喚起のため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

【カプセル 0.25 μ g・0.5 μ g・1 μ g・3 μ g・散 1 μ g/g】

血清カルシウム値等の観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならぬよう慎重に投与すること。幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。[8.2 参照]

【内用液 0.5 μ g/mL】

小児、未熟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、漸増投与するなど、過量投与にならぬよう慎重に投与すること。幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。[8.2 参照]

<解説>

承認時まで実施された臨床試験において、小児、未熟児への使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。ラットを用いた非臨床試験において、幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者にみられる生理機能の低下に対する一般的注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等	高マグネシウム血症が起きたとの報告がある。	他のビタミン D 誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。
	ミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）があらわれるおそれがある。	血中マグネシウムの増加により代謝性アルカローシスが持続するため、尿細管でのカルシウム再吸収が増加する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [8.1-8.3 参照]	不整脈があらわれるおそれがある。	本剤により高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物、炭酸カルシウム等 [8.1-8.3 参照]	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミン D 及びその誘導体 カルシトリオール等 [8.1-8.3 参照]		相加作用による。
PTH 製剤 テリパラチド等 PTHrP 製剤 アバロパラチド酢酸塩 [8.1-8.3 参照]		

<解説>

【マグネシウムを含有する製剤】

慢性腎不全患者にマグネシウム含有制酸剤をアルファカルシドールと同時に投与したところ、高マグネシウム血症を起こしたとの報告³⁹⁾があるため、設定した。

また血中マグネシウムの増加によりミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカローシス等）を発現する可能性がある。

【ジギタリス製剤】

高カルシウム血症が生じた場合、ジギタリス製剤の作用を増強しジギタリス中毒（不整脈等）を起こす可能性があるため、設定した。

【カルシウム製剤、ビタミン D 及びその誘導体、PTH 製剤、PTHrP 製剤】

本剤は薬理作用として血清カルシウムを上昇させる作用があり、これらの薬剤との併用により高カルシウム血症があらわれる可能性があるため、設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害（頻度不明）

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

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

〈解説〉

11.1.1 血清カルシウム上昇を伴った急性腎障害があらわれることがあるため、血清カルシウム値のみでなく腎機能についても定期的に観察すること。血清カルシウム値上昇があった場合は、その値が正常域内であっても上限に近い場合は、尿量の変化や患者の状態に注意をするとともに腎機能検査を実施すること。

11.1.2 AST、ALT、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるため、本剤投与患者においては、肝機能検査、自覚症状・他覚症状を観察し、異常が認められた場合は本剤を中止すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

【カプセル 0.25 μ g・0.5 μ g・1 μ g・内用液 0.5 μ g/mL・散 1 μ g/g】

	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	食欲不振、悪心・嘔気、下痢、便秘、胃痛	嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、消化不良、口内異和感、口渇等
精神神経系		頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・けん怠感、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、ALTの上昇	LDH、 γ -GTPの上昇
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇（腎機能の低下）	腎結石
皮膚	そう痒感	発疹、熱感
眼	結膜充血	
骨		関節周囲の石灰化（化骨形成）
その他		嗄声、浮腫

注）副作用の発現頻度は使用成績調査を含む

【カプセル 3 μ g】

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、悪心・嘔気、嘔吐、腹部膨満感、下痢、便秘、胃痛	胃部不快感、口渇等	消化不良、口内異和感
精神神経系	頭痛・頭重、不眠・いらいら感、脱力・けん怠感	しびれ感、眠気、記憶力・記銘力の減退、肩こり、胸痛等	めまい、耳鳴り、老人性難聴、背部痛、下肢のつっぱり感
循環器	軽度の血圧上昇	動悸	

肝臓	AST、ALTの上昇	LDH、 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

注）副作用の発現頻度は使用成績調査を含む

<参考情報>

○カプセル剤・液剤

安全性の解析を行った結果、承認時までの副作用発現症例数は 1894 例中 134 例 (7.07%)、また承認後 6 年間 (骨粗鬆症については 3 年間) では 8093 例中 107 例 (1.32%) であった。

症 状	承認まで の調査*	承認後 6 年間：1980 年 10 月～1986 年 10 月 (骨粗鬆症については 3 年間 1983 年 10 月～1986 年 10 月)						合計 発現件数 (%)
	合計 発現件数 (%)	骨粗鬆症	慢性 腎不全	VD抵抗性 クル病・ 骨軟化症	副甲状腺機 能低下症	未熟児	その他	
調査症例数	1894	6145	1279	135	139	80	315	8093
副作用発現症例数	134	51	47	3	4	0	2	107
副作用発現件数	258	57	59	8	4	0	3	131
副作用発現症例率 (%)	7.07	0.83	3.67	2.22	2.88	0	0.63	1.32
消化器	122(6.44)	47	16	6	3		1	73(0.90)
胃炎	0	1						1(0.01)
胃出血	0		1					1(0.01)
嘔気(悪心・むかつきを含む)	26(1.37)	8	8	1				17(0.21)
嘔吐	7(0.37)	2		1	1			4(0.05)
下痢	21(1.11)	3		1				4(0.05)
口内異和感	1(0.05)							0
口渇	3(0.16)							0
消化不良	0	4						4(0.05)
食欲不振	37(1.95)	8	2	2				12(0.15)
舌炎	1(0.05)							0
胃痛	12(0.63)	13	1		2		1	17(0.21)
便秘	12(0.63)	2		1				3(0.04)
腹部膨満感	2(0.11)	1						1(0.01)
胃腸障害	0	5	4					9(0.11)
皮膚	42(2.22)	5	22				1	28(0.35)
そう痒感	37(1.95)	4	22				1	27(0.33)
発疹	5(0.26)	1						1(0.01)
肝臓	29(1.53)	1	9					10(0.12)
肝機能異常	0	1	3					4(0.05)
AST(GOT)上昇	13(0.69)		3					3(0.04)
ALT(GPT)上昇	16(0.84)		3					3(0.04)
中枢・末梢神経	12(0.63)	1	1		1		1	4(0.05)
嗄声	1(0.05)							0
頭痛	5(0.26)				1		1	2(0.02)
舌しびれ感	1(0.05)							0
口唇しびれ感	0		1					1(0.01)
下肢しびれ感	2(0.11)							0
めまい	3(0.16)	1						1(0.01)
代謝	3(0.16)		6					6(0.07)
LDH 上昇	1(0.05)							0
関節周囲石灰化	2(0.11)							0
石灰沈着	0		6					6(0.07)
精神	5(0.26)	1	3					4(0.05)
眠気	1(0.05)							0
記憶力減退	1(0.05)							0
いらいら感	0		1					1(0.01)
不安	0		1					1(0.01)
不眠症	3(0.16)	1	1					2(0.02)
心血管	4(0.21)			2				2(0.02)
血圧上昇	4(0.21)			2				2(0.02)
腎臓	15(0.79)	1						1(0.01)
血中クレアチニン上昇	7(0.37)							0

症 状	承認まで の調査*	承認後 6 年間：1980 年 10 月～1986 年 10 月 (骨粗鬆症については 3 年間 1983 年 10 月～1986 年 10 月)						合計 発現件数 (%)
	合計 発現件数 (%)	骨粗鬆症	慢性 腎不全	VD抵抗性 クル病・ 骨軟化症	副甲状腺機 能低下症	未熟児	その他	
腎結石	1(0.05)							0
BUN 上昇	7(0.37)	1						1(0.01)
眼	12(0.63)		1					1(0.01)
結膜充血	12(0.63)		1					1(0.01)
耳	2(0.11)							0
耳鳴り	1(0.05)							0
老人性難聴	1(0.05)							0
その他	12(0.63)	1	1					2(0.02)
胸痛	2(0.11)							0
背部痛	1(0.05)							0
けん怠感	7(0.37)		1					1(0.01)
熱感	2(0.11)							0
下腿浮腫	0	1						1(0.01)

*カプセル剤、液剤申請時および骨粗鬆症追加承認時の調査の合計

○散剤

承認時の副作用発現状況調査より 11 施設、総症例 136 例を対象として安全性の解析を行った。その結果、副作用発現症例数は 136 例中 7 例 (5.15%) であった。

	骨粗鬆症	慢性腎不全	副甲状腺 機能低下症・ ビタミンD抵抗 性骨軟化症	小児科領域 副甲状腺機能 低下症・ ビタミンD抵抗 性クル病	合計 発現件数 (%)
調査症例数	50	48	17	21	136
副作用発現症例数	4	3	0	0	7
副作用発現件数	5	5	0	0	10
副作用発現症例率 (%)	8.00	6.25	0	0	5.15
血液	1				1(0.74)
血小板減少	1				1(0.74)
消化器	1	1			2(1.47)
下痢	1				1(0.74)
むかつき		1			1(0.74)
精神		2			2(1.47)
いらいら		1			1(0.74)
不眠		1			1(0.74)
肝臓		2			2(1.47)
AST(GOT)の上昇		1			1(0.74)
ALT(GPT)の上昇		1			1(0.74)
腎臓	2				2(1.47)
BUN の上昇	1				1(0.74)
TG の上昇	1				1(0.74)
その他	1				1(0.74)
尿酸の上昇	1				1(0.74)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

ただし重要な基本的注意に以下の記載がある。

8.2 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常値を超えないよう投与量を調整すること。[8.2、8.3、9.7、10.2 参照]

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

【カプセル 0.25 μ g・0.5 μ g・1 μ g】

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。

【カプセル 3 μ g】

14.1 薬剤交付時の注意

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

【散 1 μ g/g】

14.1 薬剤交付時の注意

瓶入り包装品を分包する場合、服用時以外薬袋から薬を出さないよう、及び直接光の当たる場所に薬を置かないよう指導すること。なお、2 週間を超える投薬を行う場合、必ず冷蔵庫に保管することを併せて指導すること。

【内用液 0.5 μ g/mL】

14.1 薬剤投与時の注意

投与量は、添付のスポイトを使用し、目盛（目盛 0.5、1.0 はそれぞれ約 0.25 μ g、0.5 μ g に相当）により正確に量るか、滴数（通常本剤 1 滴はアルファカルシドール約 0.01 μ g に相当）を正確に量ること。

<解説>

【カプセル 0.25 μ g・0.5 μ g・1 μ g(14.1.1)】【カプセル 3 μ g(14.1)】

本剤は、PTP シートから取り出して服用するよう、患者を指導すること。

PTP 包装の薬剤一般に共通する注意事項である。業界自主申し合せ事項*として記載した。

*日本製薬団体連合会 日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付)

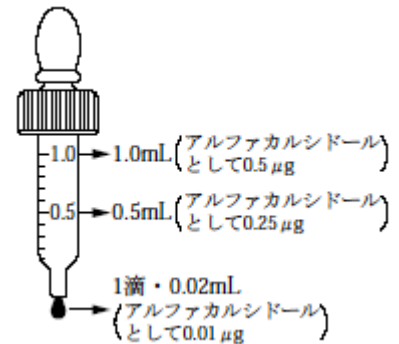
【カプセル 0.25 μ g・0.5 μ g・1 μ g(14.1.2)】【散 1 μ g/g(14.1)】

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

【内用液 0.5 μ g/mL(14.1)】

液剤の投与は右図のような添付したスポイトを使用する。

1 滴はアルファカルシドール約 0.01 μ g に相当し、目盛 0.5、1.0 はそれぞれ約 0.25 μ g、0.5 μ g に相当する。



12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁰⁾

アルファカルシドール的一般薬理作用は、血漿 Ca 濃度に影響をおよぼさない時点における作用と、高 Ca 血症にある時点における作用に分けて考える必要がある。

諸種正常動物にアルファカルシドールを 1 回経口投与あるいは静脈内投与した後の血漿値を経時的に測定したところ、投与量変動を行ったどの範囲内でも 6 時間後まではどの被験動物においても血漿 Ca 値の上昇が認められなかったため、1 回投与による一般薬理試験は 6 時間までの観察結果によって行われた。投与量は原則として無作用量より明らかな作用のあらわれる量までとしたが、その上限は経口投与の場合急性毒性量のほぼ半量 (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) とし、静脈内投与では 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とした。

1 回投与における一般薬理作用のうち影響の現れたもの

試験項目	動物	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	結果
鎮痛作用	マウス	p.o.	250	あり (軽度)
摘出腸管自動運動	モルモット	<i>in vitro</i>	2.5 $\times 10^{-5}\text{mol/L}$	軽度に緊張上昇
生体子宮自動運動	ラット	i.v.	400	軽度に律動振幅減少

ここに用いられた投与量は臨床において通常用いられる用量に比較して極めて大量であり、アルファカルシドールが血漿 Ca 濃度に影響をおよぼさない時点においては、生体諸機能への急性的な作用が極めて少ない薬物であると考えられる。また、アルファカルシドールを原則として 7 日間以上連日経口投与して血漿中 Ca 濃度が上昇した時点における各種の一般薬理作用を試験した。この時の投与量は血漿中 Ca 濃度に影響を与えない用量から、明らかな上昇が認められる用量までとした。

マウス、ラットおよびモルモットでは 2~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ネコおよびイヌでは 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を最大投与量とした。

連日投与における一般薬理作用のうち影響の現れたもの

試験項目	動物	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	試験項目
一般症状	マウス	p.o.	2	体重 \downarrow (軽度)
	ラット	p.o.	2	体重 \downarrow (軽度)
	モルモット	p.o.	10	体重 \downarrow (軽度)
	ネコ	p.o.	2	体重 \downarrow 摂餌量 \downarrow 嘔吐例有
	イヌ	p.o.	0.4 2	体重 \downarrow 摂餌量 \downarrow 体重 \downarrow 摂餌量 \downarrow
脳波と行動	ラット	p.o.	2	自発行動 \downarrow (軽度)
脊髄反射	ネコ	p.o.	2	単シナプス反射電位 \uparrow
尿量、尿中電解質排泄量 (24 時間尿)	ラット	p.o.	0.4	尿量 \uparrow
			2	尿量 \uparrow K $^{+}$ \uparrow
瞬膜収縮電気刺激	ネコ	p.o.	2	増強作用
摘出気管 イソプロテレノール弛緩	モルモット	<i>in vitro</i>	10	増強作用 (軽度)
摘出子宮自動運動	ラット	p.o. <i>in vitro</i>	2	律動振幅減少 (軽度)

これらの投与量は最小有効量 0.006 $\mu\text{g}/\text{kg}$ および予想される臨床用量に比較して極めて大量である。アルファカルシドールの連日経口投与により認められた作用は、その大部分が血漿 Ca 濃度の上昇に関連して起こったものであると考えることができる。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{41,42)}

アルファカルシドール LD₅₀ (μg/kg)

動物	性	経口	静脈内	皮下
マウス ddY系 5週齢	♂	680 (552~837)	130 (72~234)	55 (39~77)
	♀	710 (600~838)	103 (62~170)	58 (36~93)
ラット JCL-SD系 5週齢	♂	620 (504~763)	110 (68~176)	56 (41~76)
	♀	743 (635~869)	105 (69~160)	40 (26~60)

Litchfield-Wilcoxon 法により算出 (95%信頼限界)

10日齢ラットの急性毒性は5週齢ラットに比べ強くあらわれている。

中毒症状：マウス、ラットともに、一般に自発運動の抑制、削瘦、被毛粗ごうを呈し、経口投与例の一部のものでは出血性の鼻汁排出および流涙が観察された。

剖検所見：マウス、ラットともに死亡例では肺の充血、心の灰白色斑、腎皮質の退色、胃腸管漿膜面の灰白色斑などの変化のすべてあるいは一部が各投与経路に共通して認められ、生存例でも同様に心、腎および胃腸管粘膜の変化が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

長期投与毒性試験における最大無作用量

動物種	投与経路	投与期間	最大無作用量 (μg/kg)
ラット	経口	1カ月	0.4
		3カ月	0.08
		26週 (6カ月)	0.016
イヌ	経口	1カ月	0.1
		26週 (6カ月)	0.004

1) ラットを使用した試験

①ラット (SD-JCL系、5週齢、雌雄) に、アルファカルシドールを1日1回、1カ月間、0.016、0.08、0.4、2、10 および 50μg/kg ずつ連続経口投与した。なお、コントロールとして無処置および溶媒 (MCT) 投与群を設定した。

[結果]

- 最高投与量の 50μg/kg 群で、一般症状として食欲の減退、自発運動の抑制、全身の衰弱などが目立ち、10μg/kg 以上の投与群で摂餌量の減少が 2μg/kg 以上の投与群で dose-dependent な体重の増加抑制または減少がそれぞれみられたが、死亡する例はなかった。
- 血液学的性状では、50μg/kg 群で赤血球数および血色素量の減少、正染性赤芽球の軽度の出現、ならびに白血球数の減少をきたした。
- 臨床生化学的性状については、0.4μg/kg 以上の投与群で血中総 Ca 量が dose-dependent に増加し、10μg/kg 以上の投与群で無機 P 量が減少し、50μg/kg 群では血漿蛋白量が減少し、BUN が増加した。GOT、GPT、Al-P 活性などには著変がみられなかった。
- 尿症状については、0.4μg/kg 以上の投与群の多くの例で pH が酸性に傾いたほか、50μg/kg 群で尿蛋白が増量した。
- 剖検では、10μg/kg 以上の投与群で脊柱の彎曲、肋軟骨結合部の肥大、骨の脆弱化、腎の退色などがみられ、50μg/kg 群では胸腺および精巣の萎縮、動脈壁の部分的な灰白色化および硬化、消化管漿膜面の粗造ないしは灰白色化などの変化が認められた。

- ・病理組織学的には、 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で尿細管腔の拡張、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で化骨形成の抑制像がみられた。 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では腎尿細管、心筋、血管（動脈）壁、肺胞壁、消化管の粘膜、筋層などにおける変性（主に石灰変性）、胸腺および精巣における萎縮性変化などが観察された。

以上、観察された異常変化はアルファカルシドールの主作用、およびそれに随伴する高 Ca 血症に起因するものと考えられる。なお、 $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の投与群では異常変化は認められておらず、アルファカルシドールのラットにおける最大無作用量は $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ と考えられる⁴³⁾。

- ②ラット（SD-JCL系、6週齢、雌雄）にアルファカルシドールを1日1回、3カ月間、0.016、0.08、0.4、2 および $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ連続経口投与した。なお、コントロールとして無処置および溶媒（MCT）投与群を設定した。また、一部のラットについては連続投与後に8週の休薬期間を設けて、投与によって生じた症状・病変の回復状況を観察した。

〔結果〕

- ・ $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群は、投与開始後食欲が減退し、体重増加が著明に抑制された。投与後期には著明な削瘦、脊柱の彎曲、自発運動の抑制などを呈する例がみられた。また、雄の $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でも体重増加が軽度に抑制された。しかし、休薬した動物（回復試験）では急速に食欲が旺盛となり、摂餌量は群間に差がなくなり、自発運動も活発となり、体重は著明に増加するのが観察された。休薬5～6週間後では脊柱の彎曲も目立たなくなった。なお、薬物投与による毒性死はみられなかった。
- ・血液学的には、赤血球数は雌の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で軽微に増加した。白血球数も雌雄の $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ および雄の $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で軽微に増加した。雄の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では白血球数が軽微に減少し、それに相応してリンパ球数も減少する例がみられた。
- ・臨床生化学的には、血漿カルシウム量は雄の $0.016\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上、雌の $0.08\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上でそれぞれ上昇し、無機リン量は雌の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で若干上昇した。総蛋白量は雌の $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で、また、血糖量も雄の $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でそれぞれ軽微に減少した。BUN量は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄1例にのみ軽微に増加した。休薬した動物では上記の異常値はみられなくなったが、Al-P値は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ で逆に高値を示す傾向が認められた。その他、GOT活性、GPT活性、総コレステロール量には薬物の影響はみられなかった。
- ・一般尿検査では薬物投与による影響はとくに認められなかった。
- ・ $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の剖検では脂肪織の発育が乏しく、胸腺の軽度の萎縮、腎の退色、胃および直腸壁の灰白斑、肋骨軟骨結合部の肥大、脊柱の彎曲、骨の軽度の脆弱化などが観察され、休薬した動物では上記の程度が軽減または消失したが、骨の退色と脊柱の彎曲は休薬8週間後でもわずかにみられた。 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の投与群では薬物投与による異常所見は認められなかった。
- ・臓器重量では、体重の増加抑制が著しかった投与群、とくに $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で湿重量が軽くなり相対重量（体重100g当りの臓器重量）においては逆に増大する臓器がみられた。このような傾向は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の8週間休薬した動物でも認められた。
- ・病理組織学的には、 $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で腎の石灰円柱の形成が、 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群で尿細管腔の拡張、血管壁の石灰沈着が、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では腎尿細管の変性（石灰沈着）、肝細胞の萎縮性変化、胸腺の皮質および髄質の萎縮、脾リンパ濾胞の萎縮、胃粘膜および直腸筋層の石灰沈着、大腿筋の変性および化骨形成の抑制像などがみられた。上皮小体の主細胞は $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で若干小型化を示唆する像がみられた。休薬した動物では、上記の異常変化は軽減または消失してみられなくなったが、 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群では腎の石灰円柱、血管壁の石灰沈着が、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では骨異常像が休薬8週間後でも軽度ながらそれぞれ認められた。

以上の異常変化はアルファカルシドールの過剰投与で生じたものであり、アルファカルシドールの主作用ならびにそれに随伴する高 Ca 血症に起因するものと考えられ、しかも休薬によってこれらの変化は軽減あるいは消失することが確認された。本試験では、アルファカルシドールのラットに対する最大無作用量は $0.08\mu\text{g}/\text{kg}$ と考えられる⁴⁴⁾。

③ラット (SD-JCL 系、5 週齢、雌雄) にアルファカルシドールを 1 日 1 回、26 週 (6 カ月) 間、0.016、0.08、0.4、2 および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ連続経口投与した。なお、コントロールとして無処置および溶媒 (MCT) 投与群を設定した。また、一部のラットについては連続投与後に 8 週の休薬期間を設けて、投与によって生じた症状・病変の回復状況を観察した。

[結果]

- 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群は投与開始後 1 週間目より食欲不振に陥り、摂餌量の減少、体重の著明な増加抑制をきたし、投与中期頃より脊柱の彎曲、自発運動の抑制などがみられ、雄では全身衰弱が著明となり毒性死する例が散見された。0.4 および 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では体重の増加抑制が軽度のみられた。
- 血液学的には赤血球数および血色素量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄で若干減少し雌で増加した。白血球数は雄の 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で一時的減少し、百分比で好中球が増加した。
- 臨床生化学的には、血漿 Ca 量は 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で dose-dependent に上昇し、無機 P 量も 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で軽微に上昇した。Al-P 活性および BUN 量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でともに上昇し、一方血糖量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群と雄の 0.4 mg/kg 群で軽度に、総蛋白量は雌の 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の各投与群でそれぞれ低下した。その他、GPT 活性、総コレステロール量に異常はみられなかった。
- 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の剖検では、斃死例も含めて消瘦、腎の退色、動脈系血管壁の白色・硬化、胃および直腸壁の灰白色・粗造化、肋軟骨結合部の肥大、脊柱の湾曲などの骨変化、胸腺の著明な退縮、精巣および卵巣の発育抑制などが観察された。

その他、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で胃と動脈系に上記の変化が軽度に散見された以外、アルファカルシドールの影響はみられなかった。

- 臓器重量では、体重の増加抑制が著しかった 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で湿重量が減少し、相対重量では逆に増大する傾向が多く臓器でみられた。
- 病理組織学的には、0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で腎尿細管の変性、尿細管腔の拡張、動脈壁の石灰沈着、0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上では腎の石灰円柱形成、胃壁の石灰沈着、骨細胞核への染色性の低下、化骨形成の抑制、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で冠動脈周囲の心筋線維の変性、黄体形成の抑制、そして 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では肝細胞の萎縮が観察された。
- 椎骨、肋骨、胸骨および大腿骨のレ線像、ならびに大腿骨未脱灰骨のテトラクローム染色による骨組織におよぼす影響を観察したところ、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で石灰化骨量の増加 (レ線像による)、テトラクローム染色性の吸収腔の表面での増加 (類骨組織の増加) がみられたが、0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の投与群では影響は認められなかった。

以上の異常変化はラットの亜急性および亜慢性毒性試験でみられた結果と本質的に何ら異なることはなかった。なお、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群における死亡のほかは無処置群および対照群を含む各群において死亡例がみられたが、これらは主として肺に限局する化膿性壊死性病変の発生を特徴とする自然感染に起因するものであった。

以上、本試験の成績に基づくアルファカルシドールの最大無作用量は 0.016 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と考えられる。なお、8 週間の休薬期間を設けて、アルファカルシドールの投与によって生じた症状・病変の回復状況を観察したところ、多くの変化は消失していた。一部血管壁などへの石灰沈着像などわずかながら認められたが、いずれも休薬することによって軽減されており、各変化とも回復し得るものと考えられた⁴⁵⁾。

2) イヌを使用した試験

①イヌ (ビーグル種、雄 9.7~11.2 kg 、雌 7.9~11.7 kg) にアルファカルシドールを 1 カ月間、1 日 0.02、0.1、0.5 および 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつを連続経口投与した、なお、コントロールとして溶媒 (MCT) 投与群を設定した。

[結果]

- 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与で体重は著しく減少し、それと並行して摂餌量の減少が認められ、著しい衰弱を呈した。
- 血液学的には、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与で、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値に軽

度の増加が認められたが、白血球数およびその分画には異常はみられなかった。

- 生化学的には、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与で、血漿総Ca量の増加、血漿総蛋白量の減少が観察され、BUN量の増加傾向もみられたが、Al-P活性値、GOT活性値、血糖量、総コレステロール量および無機P量に異常変動はみられなかった。
- 尿性状(pH、潜血、ケトン体、糖および蛋白)については特異的な投与の影響はなかった。
- 組織学的には、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与で、腎尿細管上皮および基底膜の石灰沈着ならびに尿細管腔内の石灰円柱形成が観察された。さらに、2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与では、冠状動脈および腸間膜動脈の内膜にかけての軽微な変性あるいは肥厚の像がみられ、消化管粘膜に軽度の炎症像が観察された例もあった。

以上の如く、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の投与では、アルファカルシドールの影響と考えられる異常変化はとくに認められておらず、最大無作用量は0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と考えられている⁴⁶⁾。

②イヌ(ビーグル種、雄8.1~12.7kg、雌9.6~11.7kg)にアルファカルシドールを26週間(6カ月)1日0.004、0.02および0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつ連続経口投与した。0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では26週間の投与に耐えられないことが予測されたので6週間の投与にとどめた。なお、コントロールとして溶媒(MCT)投与群を設定した。

また、コントロール、0.004、0.02および0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では12週、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では11週の休薬期間を設け、回復試験を実施した。

[結果]

- 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では投与開始直後より摂餌量は著明に減少し、それに相応した体重の減少、全身衰弱をきたしたが、休薬することにより速やかに回復した。0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でも摂餌量の減少をきたしたが、投与期間中に回復傾向がみられ、休薬することにより元の状態にまで回復した。0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の投与群では一般症状に影響は認められなかった。死亡例はいずれの投与群にもみられなかった。
- 血液学的には、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の赤血球系パラメータが体重の著明な減少に伴い多少変動した以外には赤血球系に対する影響は各投与群とも認められなかった。また、その他の白血球数、白血球百分比および血小板数に対しても薬物の影響は認められなかった。
- 全血凝固時間、Ca再加凝固時間およびプロトロンビン時間に異常値はみられず、血液凝固能には影響が認められなかった。
- 臨床生化学的には、BUN量が0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で軽度に上昇した。休薬後0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群は正常範囲に復帰したが、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群は11週間の休薬でも回復しなかった。血漿総Ca量は0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で投与開始後急速に上昇したが、休薬により速やかに正常範囲に復帰した。0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では軽微な上昇がみられた。無機P量にはとくに著しい変動はみられなかった。その他、Al-P活性、GOT活性、LDH活性、コリンエステラーゼ活性、クレアチニン量、血糖量、総蛋白量、尿酸量などには影響がみられなかった。
- 肝および心の機能検査ではとくに異常がみられなかった。一般的な尿検査では異常所見は認められなかったが、腎機能検査でPSP色素排泄能の軽度の低下を示す例が0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でみられた。
- 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の剖検では、腎の軽微な退色、心内膜の軽度の粗造化、動脈壁の灰白色結節、精巣の萎縮などが観察され、組織学的には腎尿細管の変性、心内膜の変性、血管壁中膜の石灰沈着などがみられた。0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では組織学的に大動脈起始部の一部に限局性の石灰沈着が観察されたほかには異常所見は認められなかった。6週間投与の0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群ではそのほかに、肝細胞の萎縮、腎尿細管の石灰沈着、石灰円柱、小腸粘膜の充血、骨変化像などが軽度に観察された。これらの異常変化は休薬することにより軽減ないしは消失した。とくに、腎、心、血管および精巣における変化像は休薬11~12週間後でも観察されたが、修復像がみられ、狭小化傾向が認められた。アルファカルシドール投与によって発現した異常変化は可逆的であると考えられる。以上の異常所見はアルファカルシドールの過剰投与によるものであり、その主作用ならびにそれにもとづく高Ca血症に起因した変化であると考えられる。本試験における最大無作用量は0.004 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と考えられた⁴⁷⁾。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁸⁾

毒性試験ガイドライン施行前に実施したネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において、一部の菌株 (TA1535) の代謝活性化系存在下で陽性反応が認められたが、他のすべての菌株では変異原性は認められなかった。また、TA1535 株を用いて現行の試験法で実施した試験では、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前・妊娠初期⁴⁹⁾ (ラット 0.2~1.6 μ g/kg)、器官形成期 (ラット 0.4~3.2 μ g/kg⁵⁰⁾、ウサギ 0.05~0.4 μ g/kg) および周産期・授乳期⁵¹⁾ (ラット 0.4~1.6 μ g/kg) 経口投与試験の結果、大量投与群の親動物で摂餌量の減少、体重増加抑制 (ウサギではさらに心・脈管、腎等の変化) と、それに伴う胎児・胎盤重量の減少等の影響がみられた以外、生殖への影響はみられなかった。その他、ラットの 2.5 μ g/kg 器官形成期投与試験で、胎児化骨遅延等が認められたとの報告がある³⁷⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

① 抗原性試験⁵²⁾

アルファカルシドールの抗原性の有無についてモルモットを用いた能動性全身アナフィラキシーショック試験により検討した。すなわち、アルファカルシドールを 1 μ g/kg あるいは 10 μ g/kg ずつ、隔日 3 回、腹腔内注射して感作を行い、14 日後に 20 μ g/kg のアルファカルシドールを後肢静脈内に惹起注射した。その結果、ショック症状の発現はもとより、ショック死するものもまったく観察されなかった。

アルファカルシドールの分子量は 400.64 と小さく、しかもその類似体の 25-OH-D₃ あるいは 1 α ,25-(OH)₂D₃ などは生体内に代謝産物として存在することから考えてもアルファカルシドールそれ自体が抗原性を発揮することはまずないと思われる。

② 依存性

一般薬理試験における少量または大量のアルファカルシドール連続投与時に際し中枢神経系への直接作用はみられず、また連投による蓄積性もなく、耐性発現を思わせる所見も全く認められていない。また、临床上、長期投与例においても依存性を思わせる症状はみられておらず、さらにアルファカルシドールが肝で水酸化を受け、ヒト体内の生理的成分である 1 α ,25-(OH)₂D₃ へ転換されることなどからみて、本剤が依存性につながる可能性をもつ薬物であるとは考えられない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アルファロールカプセル 0.25 μ g	劇薬
アルファロールカプセル 0.5 μ g	劇薬
アルファロールカプセル 1 μ g	劇薬
アルファロールカプセル 3 μ g	劇薬
アルファロール内用液 0.5 μ g/mL	劇薬
アルファロール散 1 μ g/g	劇薬
有効成分：アルファカルシドール	毒薬

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

【カプセル 0.25 μ g・0.5 μ g・1 μ g】

アルミピロー包装開封後又はバラ包装外箱開封後は遮光して保存すること。

【カプセル 3 μ g】

アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

【内用液 0.5 μ g/mL】

外箱開封後は遮光して保存すること。

<解説>

「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

アルファロール®内用液 0.5 μ g/mL ー服用方法・保管方法ー

「XIII－2. その他の関連資料」参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1980年10月25日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	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
アルファロール カプセル 0.25 μ g	1980年10月25日	15500AMZ01594	1980年12月25日	1981年1月8日
アルファロール カプセル 0.5 μ g	1981年3月6日	15600AMZ00227	1981年8月31日	1981年9月1日
アルファロール カプセル 1 μ g	1980年10月25日	15500AMZ01595	1980年12月25日	1981年1月8日
アルファロール カプセル 3 μ g	1980年10月25日	15500AMZ01596	1980年12月25日	1981年1月8日
アルファロール 内用液 0.5 μ g/mL*1	2006年1月30日 (販売名変更による)	21800AMX10076	2006年6月9日	1981年1月8日
アルファロール 散 1 μ g/g*2	2006年2月3日 (販売名変更による)	21800AMX10206	2006年6月9日	1994年7月26日

*1：旧販売名：アルファロール液 製造販売承認年月日：1980年10月25日
薬価基準収載年月日：1980年12月25日
経過措置期間満了年月日：2007年3月31日

*2：旧販売名：アルファロール散 製造販売承認年月日：1993年1月19日
薬価基準収載年月日：1994年7月8日
経過措置期間満了年月日：2007年3月31日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

剤形	変更年月日	変更内容
カプセル剤 (0.25、0.5、1 μ g)	1983年10月24日	骨粗鬆症の効能又は効果追加承認
液剤	1988年10月12日	再審査結果に基づく一部変更承認
カプセル剤 (0.5、1、3 μ g)	2000年11月28日	カプセルの色調変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

剤形	再審査結果通知年月日	再審査結果内容
カプセル剤	1988年3月15日	薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない
液剤	1988年9月6日	製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

剤形	再審査期間
液剤 カプセル剤 (0.25、1、3 μ g)	1980年10月25日から1986年10月24日(終了)
カプセル剤 (0.5 μ g)	1981年3月6日から1986年10月24日(終了)
散剤	該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アルファロール カプセル 0.25 μ g	3112001M1046	3112001M1046	106760601	613110001
アルファロール カプセル 0.5 μ g	3112001M2069	3112001M2069	106765101	613110002
アルファロール カプセル 1 μ g	3112001M3065	3112001M3065	106770501	613110003
アルファロール カプセル 3 μ g	3112001M4037	3112001M4037	106773601	613110004
アルファロール 内用液 0.5 μ g/mL	3112001S1045	3112001S1045	106774301	620003509
アルファロール 散 1 μ g/g	3112001B4036	3112001B4036	106752101	620003508

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 三溝和男, 他. 病院薬学. 1998;24(6):750-8.
- 2) 社内資料: 東平靖雄, 他: 健康成人における体内動態(1990)
- 3) 伊丹康人, 他. 医学のあゆみ. 1982;123(10):958-73.
- 4) 藤田拓男, 他. 腎と透析. 1978;5(5):583-611.
- 5) 藤田拓男, 他. ホルモンと臨床. 1979;27(1):99-113.
- 6) 平沢由平, 他. 臨牀透析. 1992;8(10):1593-604.
- 7) 古川洋太郎, 他. ホルモンと臨床. 1992;40(10):1075-83.
- 8) 土屋裕, 他. 診療と新薬. 1992;29(8):1925-35.
- 9) 林泰史, 他. 新薬と臨牀. 1992;41(9):2043-59.
- 10) Fukushima M, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1975;66(2):632-8. (PMID : 1180928)
- 11) 須田立雄, 他. 診療と新薬. 1978;15(6)(Suppl.):1295-306.
- 12) 須田立雄, 他. 診療と新薬. 1976;13(8):1595-617.
- 13) 鈴木不二男. ビタミン. 1982;56(9-10):457-68.
- 14) 渡辺正美, 他. 整形外科基礎科学. 1983;10:175-80.
- 15) 滋野長平, 他. 日本内分泌学会雑誌. 1982;58(12):1473-81.
- 16) Kaneko C, et al. Steroids. 1974;23(1):75-92. (PMID : 4813304)
- 17) 鈴木正司, 他. 診療と新薬. 1978;15(6)(Suppl.):1355-74.
- 18) 福永仁夫, 他. 診療と新薬. 1978;15(6)(Suppl.):1521-4.
- 19) Kanis JA, et al. Br Med J. 1977;1(6053):78-81. (PMID : 832019)
- 20) Fukushima M, et al. Endocrinology. 1980;107(1):328-33. (PMID : 6247140)
- 21) 須田立雄. ビタミン. 1980;54(11):407-21.
- 22) Nishii Y, et al. Endocrinology. 1980;107(1):319-27. (PMID : 7379753)
- 23) 小林正, 他. ビタミンDのすべて. 東京. 講談社; 1993. p.37-9.
- 24) Brumbaugh PF, et al. Science. 1974;183(4129):1089-91. (PMID : 4812038)
- 25) 東平靖雄, 他. 骨代謝. 1979;12:152-62.
- 26) Ogura Y, et al. Contrib Nephrol. 1980;22:18-27. (PMID : 6995016)
- 27) 東平靖雄, 他. ビタミン. 1978;52(8):341-52.
- 28) 社内資料: ラットにおける ^3H - 1α -hydroxycholecalciferol の胎仔移行と乳汁中移行
- 29) 日野原好和, 他. ビタミン. 1978;52(9-10):431-2.
- 30) Nishii Y, et al. Vitamin D(Basic Res Clin Appl.). 1979;885-92.
- 31) Fukushima M, et al. FEBS Lett. 1976;65(2):211-4. (PMID : 1278424)
- 32) Fukushima M, et al. Biochem J. ;1978:170(3):495-502. (PMID : 206262)
- 33) 鈴木ミチ子, 他. 骨代謝. 1977;10(1):126-31.
- 34) 東平靖雄, 他. ビタミン. 1978;52(8):353-61.
- 35) Fan J, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(2):389-402. (PMID : 19414624)
- 36) 木村靖夫, 他. 人工透析研究会会誌. 1979;12(3):953-4.
- 37) 加藤正夫, 他. 基礎と臨床. 1978;12(1):32-45.
- 38) 大沼規男, 他. 応用薬理. 1978;15(3):459-67.
- 39) Sørensen E, et al. Br Med J. 1976;2(6029):215. (PMID : 974498)
- 40) 西井易穂, 他. 新しいホルモン活性型ビタミンD. 東京. 新宿書房; 1979. p.107-30.
- 41) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol のマウスにおける急性毒性試験成績
- 42) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol のラットにおける急性毒性試験成績
- 43) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol の亜急性毒性試験成績 (ラット経口投与)
- 44) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol の亜慢性毒性試験 (ラット経口投与; 含回復試験)
- 45) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol のラットにおける慢性毒性試験 (26週間経口投与)
- 46) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol の亜急性毒性試験成績 (イヌ経口投与)
- 47) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol のイヌにおける慢性毒性試験成績 (含回復試験)
- 48) 社内資料: 1α -hydroxycholecalciferol の細菌を用いた復帰突然変異試験成績

- 49) 社内資料：1 α -hydroxycholecalciferol の生殖におよぼす影響；ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験
- 50) 社内資料：1 α -hydroxycholecalciferol の生殖におよぼす影響；ラットにおける器官形成期投与試験（生後観察も含む）
- 51) 社内資料：1 α -hydroxycholecalciferol の生殖におよぼす影響；ラットにおける周産期および授乳期投与試験
- 52) 社内資料：1 α -hydroxycholecalciferol の抗原性

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

軟カプセル：該当資料なし
散剤、液剤：該当しない

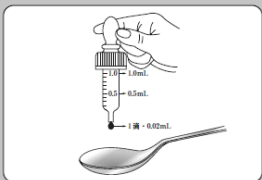
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

軟カプセル：該当資料なし
散剤、液剤：該当しない

2. その他の関連資料

<患者向け資料>

アルファロール®内用液 0.5µg/mL ー服用方法・保管方法ー

<p>アルファロール®内用液 0.5µg/mL 服用方法・保管方法</p> <p>中外製薬株式会社 TEL: 03-6747-1100 FAX: 03-6747-1101 ALF0129.07 (2020/03)</p>	<p>医療関係者の方へ ＜アルファロール®内用液0.5µg/mL 適正使用のお願い＞ アルファロール®内用液0.5µg/mLの 投与方法・保管方法にご注意ください</p> <p>■プラスチック製の医療機器等を用いた投与は避ける</p> <p>■別の容器へ移し替える際はプラスチック製の小分け容器等を使用しない</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤を移し替える際は、遮光のガラス瓶をご使用ください。プラスチック製の小分け容器等は使用しないでください。・小分け用のガラス瓶とスポイトをご用意しております。弊社担当者までお問い合わせください。 <p>アルファロール®内用液0.5µg/mLは、添加物に食用油の一種である「中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)」を使用しております。MCTの性質として、一部のプラスチックを変質・脆化させる恐れがあります。従って、本剤のお取り扱いの際には、プラスチックとの接触を避けた投与、保管を行ってください。</p> <p>今後も、本剤を適正にご使用いただきますよう、 お願い申し上げます。</p>	<p>アルファロール®内用液0.5µg/mLを服用される患者さんへ アルファロール®内用液 0.5µg/mL 服用方法・保管方法</p> <ul style="list-style-type: none">○このおくすりを1回 (滴・mL) 服用してください。○滴下指示で服用する場合は下図のようにスプーンの上にスポイトで滴下後、服用してください。  <ul style="list-style-type: none">○mL指示で服用する場合はスポイトの目盛りをご利用ください。○おくすりは使用後栓をしっかりと締め、日の当たらない所に室温で保管してください。○誤飲を避けるため、子供の手の届かない所で保管してください。 <p>ご注意：眼に入れないでください。</p> <p>中外製薬株式会社 TEL: 03-6747-1100 FAX: 03-6747-1101 ALF0129.07 (2020/03)</p>
--	---	--

