

Ca・骨代謝改善 1 α -OH-D₃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
ALFAROL[®]
アルファカルシドールカプセル

* 規制区分：劇薬
貯 法：遮光した気密容器、室温保存
使用期限：5年(外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること)

	カプセル0.25 μ g	カプセル0.5 μ g
承認番号	15500AMZ01594	15600AMZ00227
薬価収載	1980年12月	1981年8月
販売開始	1981年1月	1981年9月
効能追加	1983年10月	1983年10月
再審査結果	1988年3月	1988年3月

	カプセル1 μ g
承認番号	15500AMZ01595
薬価収載	1980年12月
販売開始	1981年1月
効能追加	1983年10月
再審査結果	1988年3月



【組成・性状】

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
有効成分・含有量	アルファカルシドール 0.25 μ g	アルファカルシドール 0.5 μ g	アルファカルシドール 1 μ g
成分(1カプセル中)	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		
色・剤形	褐色透明軟カプセル	黄色不透明軟カプセル	黄白色不透明軟カプセル
外形	○(球形)		
直径	5.6mm		
総重量	約100mg		

【効能・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
- 骨粗鬆症

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 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。

2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

3. 副作用

- 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、未熟児におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状の改善
4,967例中285例(5.7%)471件に副作用が認められた。主な副作用は、痒痒感112件(2.3%)、食欲不振48件(1.0%)、嘔気47件(0.9%)、下痢28件(0.6%)、ALT(GPT)の上昇27件(0.5%)であった。(散剤追加承認(1993.1)時まで)
 - 骨粗鬆症
14,808例中192例(1.3%)241件に副作用が認められた。主な副作用は、BUNの上昇24件(0.2%)、嘔気23件(0.2%)、食欲不振21件(0.1%)、胃痛19件(0.1%)、AST(GOT)の上昇14件(0.09%)であった。(散剤追加承認(1993.1)時まで)
- (1)重大な副作用
- 1)急性腎不全(頻度不明)：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(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、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。
- (2)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・休薬など適切な処置を行うこと。

	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

	0.1～5%未満	0.1%未満
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)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	痒痒感	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

4. 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。

5. 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。[ヒト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、胎児化骨遅延等がみられている。]

(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。]

6. 小児等への投与

小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分にし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。]

7. 適用上の注意

薬剤交付時

(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報告されている。]

(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。

8. 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。

【薬物動態】

ヒトに5 μ g単回経口投与した場合、血漿1 α ,25-(OH) $_2$ 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¹⁾。

30日間連続経口投与(1 μ g/日)した時の血漿1 α ,25-(OH) $_2$ 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(ヒト慢性腎不全)²⁾。

(注)本剤の5 μ g単回投与は承認外用量である。

【臨床成績】

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⁾。

【薬効薬理】

1. 作用の発現(アルファカルシドールの25位水酸化)

ラット肝灌流により、速やかに1 α ,25-(OH) $_2$ D $_3$ に代謝される⁶⁾。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)⁷⁾。

2. 作用・効果

(1)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⁸⁾。

(2)アルファカルシドールの活性型代謝産物1 α ,25-(OH) $_2$ 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*)⁹⁾。

(3)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)¹⁰⁾。

(4)連日投与により、血清1 α ,25-(OH) $_2$ 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)¹¹⁾。

(5)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^{8,12-14)}。

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)¹⁵⁾。

(6)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¹²⁾、柴田腎炎ラット^{16,17)})。

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^{12,16,17)}。

(7)経口投与されたアルファカルシドールの働きは、1 α ,25-(OH) $_2$ 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)¹⁶⁻¹⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的見解】

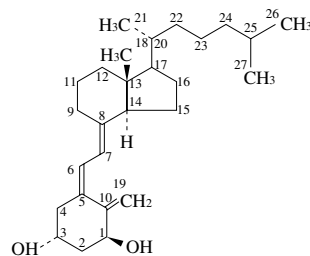
一般名: Alfacalcidol(JAN)

化学名: (5Z,7E)-9,10-Secosterolestr-5,7,10(19)-triene-1 α ,3 β -diol

慣用名: 1 α -hydroxycholecalciferol

1 α -hydroxyvitamin D $_3$

構造式:



分子式: C $_27$ H $_44$ O $_2$
分子量: 400.64

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール、エタノール(99.5)、クロロホルム又はジクロロメタンに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水又はヘキサンにはほとんど溶けない。

空気又は光によって変化する。

融点(一部分解): 135～138 $^{\circ}$ C(日局 一般試験法)

137～142 $^{\circ}$ C(日局 ビタミンD $_2$ 測定法)

【包装】

0.25 μ g: 100(PTP)、500(PTP、バラ)、700(PTP)カプセル

0.5 μ g: 100(PTP)、500(PTP、バラ)、700(PTP)カプセル

1 μ g: 100(PTP)、500(PTP、バラ)、700(PTP)カプセル

【主要文献】

- 1) 東平靖雄, 他: 骨代謝, 12: 152(1979)
- 2) Ogura, Y. et al.: Contr. Nephrol., 22: 18(1980)
- 3) 藤田拓男, 他: 腎と透析, 5: 583(1978)
- 4) 藤田拓男, 他: ホルモンと臨床, 27: 99(1979)
- 5) 伊丹康人, 他: 医学のあゆみ, 123: 958(1982)
- 6) Fukushima, M. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 66: 632(1975)
- 7) 須田立雄, 他: 診療と新薬, 15: 1295(1978)
- 8) 須田立雄, 他: 診療と新薬, 13: 1595(1976)
- 9) 鈴木不二男: ビタミン, 56: 457(1982)
- 10) 渡辺正美, 他: 整形外科基礎科学, 10: 175(1983)
- 11) 滋野長平, 他: 日本内分泌学会雑誌, 58: 1473(1982)
- 12) 鈴木正司, 他: 診療と新薬, 15: 1355(1978)
- 13) 福永仁夫, 他: 診療と新薬, 15: 1521(1978)
- 14) Kaneko, C. et al.: Steroids, 23: 75(1974)
- 15) Kanis, J. et al.: Br. Med. J., 1: 78(1977)
- 16) Nishii, Y. et al.: Endocrinol., 107: 319(1980)
- 17) Fukushima, M. et al.: Endocrinol., 107: 328(1980)
- 18) 須田立雄: ビタミン, 54: 407(1980)

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話: 0120-189706

Fax: 0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標
84009772