

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2013に準拠して作成

	活性型ビタミンD₃製剤 ワンアルファ錠 0.25μg 劇薬 ワンアルファ錠 0.5μg ワンアルファ錠 1.0μg 劇薬 ワンアルファ内用液 0.5μg/mL アルファカルシドール製剤 Onealfa[®] Tablets 0.25μg, 0.5μg, 1.0μg Onealfa[®] Solution 0.5μg/mL
--	--

	ワンアルファ錠 0.25 μ g、0.5 μ g、1.0 μ g	ワンアルファ内用液 0.5 μ g/mL
剤 形	錠 剤(素錠)	液 剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇 薬	
規 格 ・ 含 量	1錠中 アルファカルシドール 0.25 μ g、0.5 μ g、1.0 μ g 含有	1mL中 アルファカルシドール 0.5 μ g 含有
一 般 名	和名:アルファカルシドール(JAN) 洋名:Alfacalcidol(JAN、INN)	
製造販売承認年月日	2009年 6月26日	2009年 6月26日
薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	2009年 9月25日 1988年 7月21日	2009年 9月25日 1987年11月 9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:帝人ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口	帝人ファーマ(株)学術情報部 TEL.0120-189-315 FAX.03-5512-6707 医療関係者向けホームページ http://www.teijin-pharma.co.jp	

本IFは2014年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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(以下、MRと略す)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)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。この変更にあわせて、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)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判、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。

- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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 2013」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、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。

(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…………… 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)…………… 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…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 6
4. 有効成分の定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 15

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…………… 19
2. 薬理作用…………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
3. 吸 収…………… 23
4. 分 布…………… 24
5. 代 謝…………… 24
6. 排 泄…………… 25
7. トランスポーターに関する情報…………… 25
8. 透析等による除去率…………… 25

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…………… 26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 26
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由…………… 26
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由…………… 26
5. 慎重投与内容とその理由…………… 26
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法…………… 26
7. 相互作用…………… 26
8. 副作用…………… 27
9. 高齢者への投与…………… 29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 29
11. 小児等への投与…………… 29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 29
13. 過量投与…………… 30
14. 適用上の注意…………… 30
15. その他の注意…………… 30
16. その他…………… 30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 31
2. 毒性試験…………… 33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包 装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
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	36
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	36
14. 再審査期間	37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
16. 各種コード	37
17. 保険給付上の注意	37

XI. 文 献

1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	44

XIII. 備 考

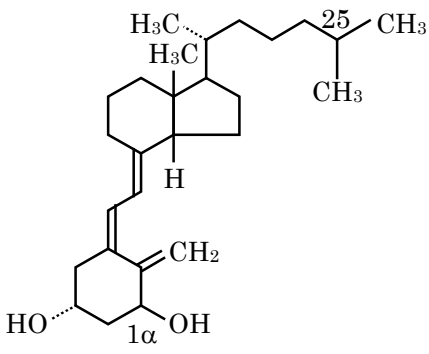
その他の関連資料	45
----------	----

1. 開発の経緯	ワンアルファは、帝人株式会社によって開発されたカルシウム代謝改善・骨形成促進剤である。 ワンアルファの主薬であるアルファカルシドールは、脂溶性であり、また熱、光、湿気により容易に分解されてしまうため、その製剤化においては油（脂肪酸グリセリンエステル）に溶かさざるを得ず、従来は軟カプセル剤あるいは液剤として供給されてきた。そのため、油に起因すると思われる副作用（消化器症状など）や患者の服用コンプライアンスを配慮する必要があった。 そのような背景の下に帝人研究所では、油を含有しない服用しやすい剤形であるとされる錠剤を鋭意研究し、10年の歳月を経て、独自の製剤技術により世界で初めてのアルファカルシドール素錠、ワンアルファ錠を開発するに至った。ワンアルファ錠は患者の服薬時の負担を軽減し、より服用コンプライアンスを向上させることが期待できる製剤と考えられる。 本剤は服用後肝臓を経て生体本来の活性発現物質となり、腸管・肝臓・副甲状腺および骨組織等に作用し血清カルシウム値の正常化や骨病変等の改善をもたらす^{1)~6)}。臨床的にも骨粗鬆症、慢性腎不全の骨病変、副甲状腺機能低下症、骨軟化症に対して本剤の有用性が確認されている^{7)~13)}。 なお、当初は、「ワンアルファ®錠0.25」「ワンアルファ®錠0.5」「ワンアルファ®錠1.0」「ワンアルファ®液」の販売名で1987年5月に承認された。その後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて（平成12年9月19日付、医薬発第935号）」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、2009年6月に承認された。これにより、「ワンアルファ®錠0.25」から「ワンアルファ®錠0.25μg」、「ワンアルファ®錠0.5」から「ワンアルファ®錠0.5μg」、「ワンアルファ®錠1.0」から「ワンアルファ®錠1.0μg」、「ワンアルファ®液」から「ワンアルファ®内用液0.5μg/mL」に販売名を変更した。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	《製剤の特徴》 ① 微量で有効である。 ② 1α位が水酸化されているため腎機能の低下している患者にも効果を発現する⁷⁾。 ③ 効果発現が速く、投与中止による作用消失も速い。 ④ Ca代謝・骨代謝を活性化することにより、症状を改善する^{7)~13)}。 ⑤ 小型錠で飲みやすい。（錠剤） ⑥ 油性溶剤を除去しているため、ワンアルファカプセル※に比し消化器系副作用が少ない。（錠剤） ⑦ 投与量の微量調節が可能である。（液剤） ⑧ 承認時及びその後の使用成績調査における副作用の発現状況は以下のとおりであった。（再審査終了時） 慢性腎不全等におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状の改善では、4,967例中285例（5.7％）471件の副作用が認められた。主な副作用はそう痒感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

I . 概要に関する項目

	(GPT)の上昇27件(0.5%)等であった。 骨粗鬆症では、14,808例中192例(1.3%)241件の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%)等であった。 また、重大な副作用として急性腎不全、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)があらわれることがある。 ※ワンアルファ錠の新規薬価収載に伴い、ワンアルファカプセルは1990年3月31日をもって、薬価基準から削除されています。
--	---

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名	(1) 和名： ワンアルファ[®] 錠0.25μg、ワンアルファ[®] 錠0.5μg、ワンアルファ[®] 錠1.0μg、ワンアルファ[®] 内用液0.5μg/mL (2) 洋名： Onealfa[®] Tablets 0.25μg, 0.5μg, 1.0μg, Onealfa[®] Solution 0.5μg/mL (3) 名称の由来： あらかじめ1α位が水酸化された化学構造を有していることより1α = ワンアルファと命名された。
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、INN) (3) ス テ ム： -calci-カルシウム(骨)代謝改善薬 Calcium metabolism regulator pharmaceutical aid.
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)	化学名: (5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1α,3β-diol(IUPAC)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	慣 用 名: ワンアルファ(錠・液) 略 号: α-HCC(錠・液) 治験番号: α-HCC錠、α-HCC液
7. CAS登録番号	41294-56-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

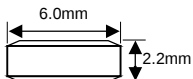
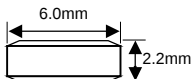
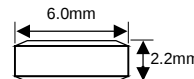
1. 物理化学的性質																												
(1) 外観・性状	白色の結晶又は結晶性の粉末。																											
(2) 溶解性	メタノール、エタノール(99.5)、クロロホルム又はジクロロメタンに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。空気又は光によって変化する。 1) 各種溶媒に対する溶解度 <table><tr><th>溶媒</th><th>1gを溶かすために要する溶媒量(mL)</th><th>「日局」による溶解性の表現</th></tr><tr><td>メタノール</td><td>7～9</td><td>溶けやすい</td></tr><tr><td>エタノール(99.5)</td><td>5～7</td><td>溶けやすい</td></tr><tr><td>クロロホルム</td><td>2～3</td><td>溶けやすい</td></tr><tr><td>ジクロロメタン</td><td>3～4</td><td>溶けやすい</td></tr><tr><td>アセトン</td><td>10～20</td><td>やや溶けやすい</td></tr><tr><td>ジエチルエーテル</td><td>20～30</td><td>やや溶けやすい</td></tr><tr><td>水</td><td>> 100,000</td><td>ほとんど溶けない</td></tr><tr><td>ヘキサン</td><td>10,000～12,000</td><td>ほとんど溶けない</td></tr></table> 2) 各種pH溶媒に対する溶解度 該当資料なし 3) 遊離酸又は塩基の溶解度 該当しない	溶媒	1gを溶かすために要する溶媒量(mL)	「日局」による溶解性の表現	メタノール	7～9	溶けやすい	エタノール(99.5)	5～7	溶けやすい	クロロホルム	2～3	溶けやすい	ジクロロメタン	3～4	溶けやすい	アセトン	10～20	やや溶けやすい	ジエチルエーテル	20～30	やや溶けやすい	水	> 100,000	ほとんど溶けない	ヘキサン	10,000～12,000	ほとんど溶けない
溶媒	1gを溶かすために要する溶媒量(mL)	「日局」による溶解性の表現																										
メタノール	7～9	溶けやすい																										
エタノール(99.5)	5～7	溶けやすい																										
クロロホルム	2～3	溶けやすい																										
ジクロロメタン	3～4	溶けやすい																										
アセトン	10～20	やや溶けやすい																										
ジエチルエーテル	20～30	やや溶けやすい																										
水	> 100,000	ほとんど溶けない																										
ヘキサン	10,000～12,000	ほとんど溶けない																										
(3) 吸湿性	認められない																											
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	融点:137～142℃																											
(5) 酸塩基解離定数	該当しない																											
(6) 分配係数	該当資料なし																											
(7) その他の主な示 性値	旋光度$[\alpha]_D^{20}$: +45.0～+53.0° (0.025g、エタノール(99.5)、5mL、100mm) 吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (265nm): 413～447 (1mg、エタノール(99.5)、100mL)																											

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性	試験項目：性状、確認試験、赤外吸収スペクトル測定法、紫外可視吸光度測定法、吸光度、旋光度、融点、薄層クロマトグラフィー、含量 試験結果： ① 長期安定性試験について、遮光、冷蔵保存又は遮光、窒素置換、室温保存の場合、36ヵ月間変化は認められず、安定であった。 ② 温度の影響について、室温保存の場合は21ヵ月後に、40℃保存の場合は6ヵ月後に変化が認められた。また、60℃以上の高温保存の場合は著しく不安定であった。 ③ 湿度の影響について、27℃、50％R.H.および27℃、80％R.H.保存の場合、12ヵ月間変化は認められず、安定であった。 ④ 光の影響について、室内散光下保存の場合は2ヵ月後に、サンシャインカーボンアーク灯光下保存の場合は6時間後に変化が認められた。																																																																																																											
試験結果の要約を次表に示す。 <table><tr><th colspan="7">試験結果の要約</th></tr><tr><th rowspan="2">項目 分類</th><th colspan="5">保存条件</th><th rowspan="2">試験結果</th></tr><tr><th>温度</th><th>相対湿度</th><th>光</th><th>状態</th><th>雰囲気</th></tr><tr><td rowspan="3">長期保存</td><td>4℃</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>36ヵ月間安定</td></tr><tr><td>室温</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>18ヵ月間安定 21ヵ月以降変化</td></tr><tr><td>室温</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス アンプル密封</td><td>窒素</td><td>36ヵ月間安定</td></tr><tr><td rowspan="5">温度の影響</td><td>40℃</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>3ヵ月間安定 6ヵ月以降変化</td></tr><tr><td>60℃</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>7日間安定 14日以降変化</td></tr><tr><td>80℃</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>3時間以降変化</td></tr><tr><td>100℃</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>0.5時間以降変化</td></tr><tr><td>100℃</td><td>—</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス アンプル密封</td><td>窒素</td><td>12時間安定 24時間以降変化</td></tr><tr><td rowspan="2">湿度の影響</td><td>27℃</td><td>50%</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶開栓</td><td>空気</td><td>12ヵ月間安定</td></tr><tr><td>27℃</td><td>80%</td><td>遮光</td><td>褐色ガラス瓶開栓</td><td>空気</td><td>12ヵ月間安定</td></tr><tr><td rowspan="4">光の影響</td><td>室温</td><td>—</td><td>室内散光</td><td>無色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>1ヵ月間安定 2ヵ月以降変化</td></tr><tr><td>室温</td><td>—</td><td>室内散光</td><td>無色ガラス アンプル密封</td><td>窒素</td><td>1ヵ月間安定 2ヵ月以降わずかに変化</td></tr><tr><td>35℃</td><td>—</td><td>サンシャイン カーボンアーク灯光</td><td>無色ガラス瓶密栓</td><td>空気</td><td>3時間安定 6時間以降変化</td></tr><tr><td>35℃</td><td>—</td><td>サンシャイン カーボンアーク灯光</td><td>無色ガラス アンプル密封</td><td>窒素</td><td>12時間安定 24時間以降わずかに変化</td></tr></table>		試験結果の要約							項目 分類	保存条件					試験結果	温度	相対湿度	光	状態	雰囲気	長期保存	4℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	36ヵ月間安定	室温	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	18ヵ月間安定 21ヵ月以降変化	室温	—	遮光	褐色ガラス アンプル密封	窒素	36ヵ月間安定	温度の影響	40℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	3ヵ月間安定 6ヵ月以降変化	60℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	7日間安定 14日以降変化	80℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	3時間以降変化	100℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	0.5時間以降変化	100℃	—	遮光	褐色ガラス アンプル密封	窒素	12時間安定 24時間以降変化	湿度の影響	27℃	50%	遮光	褐色ガラス瓶開栓	空気	12ヵ月間安定	27℃	80%	遮光	褐色ガラス瓶開栓	空気	12ヵ月間安定	光の影響	室温	—	室内散光	無色ガラス瓶密栓	空気	1ヵ月間安定 2ヵ月以降変化	室温	—	室内散光	無色ガラス アンプル密封	窒素	1ヵ月間安定 2ヵ月以降わずかに変化	35℃	—	サンシャイン カーボンアーク灯光	無色ガラス瓶密栓	空気	3時間安定 6時間以降変化	35℃	—	サンシャイン カーボンアーク灯光	無色ガラス アンプル密封	窒素	12時間安定 24時間以降わずかに変化
試験結果の要約																																																																																																												
項目 分類	保存条件					試験結果																																																																																																						
	温度	相対湿度	光	状態	雰囲気																																																																																																							
長期保存	4℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	36ヵ月間安定																																																																																																						
	室温	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	18ヵ月間安定 21ヵ月以降変化																																																																																																						
	室温	—	遮光	褐色ガラス アンプル密封	窒素	36ヵ月間安定																																																																																																						
温度の影響	40℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	3ヵ月間安定 6ヵ月以降変化																																																																																																						
	60℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	7日間安定 14日以降変化																																																																																																						
	80℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	3時間以降変化																																																																																																						
	100℃	—	遮光	褐色ガラス瓶密栓	空気	0.5時間以降変化																																																																																																						
	100℃	—	遮光	褐色ガラス アンプル密封	窒素	12時間安定 24時間以降変化																																																																																																						
湿度の影響	27℃	50%	遮光	褐色ガラス瓶開栓	空気	12ヵ月間安定																																																																																																						
	27℃	80%	遮光	褐色ガラス瓶開栓	空気	12ヵ月間安定																																																																																																						
光の影響	室温	—	室内散光	無色ガラス瓶密栓	空気	1ヵ月間安定 2ヵ月以降変化																																																																																																						
	室温	—	室内散光	無色ガラス アンプル密封	窒素	1ヵ月間安定 2ヵ月以降わずかに変化																																																																																																						
	35℃	—	サンシャイン カーボンアーク灯光	無色ガラス瓶密栓	空気	3時間安定 6時間以降変化																																																																																																						
	35℃	—	サンシャイン カーボンアーク灯光	無色ガラス アンプル密封	窒素	12時間安定 24時間以降わずかに変化																																																																																																						

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法	(1) 本品のエタノール(99.5)溶液(1→200) 10μLを小試験管にとり、窒素ガスを送りながら風乾する。残留物にクロロホルム0.2mLを加えてよく振り混ぜ、無水酢酸3滴および硫酸1滴を加えて振り混ぜるとき、液は黄色を呈し、直ちに黄緑色を経て緑色に変わる。 (2) 本品のエタノール(99.5)溶液(1→200) 10μLを小試験管にとり、窒素ガスを送りながら風乾する。残留物にクロロホルム0.1mLを加えてよく振り混ぜ、塩化アンチモン(Ⅲ)溶液 1mLを加えて振り混ぜるとき、液は淡紅赤色を呈する。 (3) 本品のエタノール(99.5)溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長263～267nmに吸収の極大を、226～230nmに吸収の極小を示す。
4. 有効成分の定量法	本品約25mgを精密に量り、褐色メスフラスコに入れ、エタノール(99.5)を加えて溶かし、正確に5mLとする。この液2mLを正確に量り、褐色メスフラスコに入れ、エタノール(99.5)を加えて正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、褐色メスフラスコに入れ、エタノール(99.5)を加えて正確に20mLとする。この液につき波長265nm付近の吸収の極大波長における吸光度Aを測定する。 $\text{アルファカルシドール}(\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2)\text{の量}(\text{mg}) = \frac{A}{430} \times 25,000$

1. 剤 形 (1) 剤形の区別, 外 観及び性状	《錠》				
	販売名		ワンアルファ錠0.25μg	ワンアルファ錠0.5μg	ワンアルファ錠1.0μg
	剤形		錠剤（素錠）		
	外形	表面			
		裏面			
		側面			
	質量		85mg		
	識別コード		TJN ONE:0.25 TJN ONE:0.5 TJN ONE:1.0		
	色調・性状		白色・円形の素錠で、においはない。 主薬の含有量を数字で表示している。		
	《内用液》				
販売名		剤 形	色調・性状		
ワンアルファ内用液 0.5μg/mL		液剤	無色～淡黄色澄明のわずかに粘稠な液剤である。		
(2) 製剤の物性	《錠》 日本薬局方一般試験法崩壊試験法の(1)錠剤の規定により試験するとき、これに適合する。				
(3) 識別コード	ワンアルファ錠0.25μg … TJN ONE:0.25 ワンアルファ錠0.5μg … TJN ONE:0.5 ワンアルファ錠1.0μg … TJN ONE:1.0				
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無 菌の旨及び安定 なpH域等	《錠》 該当しない 《内用液》 わずかに粘稠 比重 d_{20}^{20} :0.93～0.96				

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成 (1) 有効成分(活性成分)の含量	ワンアルファ錠0.25 μ g : 1錠中アルファカルシドール0.25 μ gを含有する。 ワンアルファ錠0.5 μ g : 1錠中アルファカルシドール0.5 μ gを含有する。 ワンアルファ錠1.0 μ g : 1錠中アルファカルシドール1.0 μ gを含有する。 ワンアルファ内用液0.5 μ g/mL : 1mL中アルファカルシドール0.5 μ gを含有する。
(2) 添加物	《錠》 無水乳糖、ポビドン、没食子酸プロピル、ステアリン酸マグネシウム 《内用液》 中鎖脂肪酸トリグリセリド
(3) その他	該当しない
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	《錠》 試験項目: 性状、硬度、崩壊性、含量 試験結果: PTP、アルミピロー包装、紙箱入りの最終包装で室温保存の場合、ワンアルファ錠0.25 μ g、0.5 μ g及び1.0 μ gでいずれも36ヵ月間、変化は認められず安定であった。また、加速試験として実施した40℃75%R.H.保存の場合もワンアルファ錠0.25 μ g、0.5 μ g及び1.0 μ gのいずれも、6ヵ月間変化は認められなかった。従って、本品は最終包装形態において、通常わが国において考えられる気候条件下では、長期間安定であると考えられる。その他の試験結果を含めてその要約を次に示す。

IV. 製剤に関する項目

試験の種類		保存条件					試験結果
		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	
長期保存試験		室温	—	遮光	PTP、 アルミピロー包装/ 紙箱入り	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH	遮光	PTP、 アルミピロー包装/ 紙箱入り	6 ヶ月	変化なし
苛酷 試験	温度	40℃	—	遮光	PTP、 アルミピロー包装	6 ヶ月	変化なし
					褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃	75%RH	遮光	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	3 ヶ月後に定量値の 低下が認められ、 6 ヶ月目で規格外と なった
	光	25℃	—	D65 蛍光ラ ンプ照射	ガラス瓶 (密栓)	総照射量: 60 万 Lux・hr	錠剤表面の着色及 び定量値の低下が 認められたが、定量 値は規格内であつ た

IV. 製剤に関する項目

<参考> 裸錠(無包装状態)での安定性

ワンアルファ錠0.25 μ g

分類	保存条件			試験項目	試験結果				
	温度	湿度	光		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	60万 Lux・hr
温度 の影響	40℃	遮湿	遮光	性状	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	—	
				含量 ^{*2}	104.4%	104.1%	102.5%	—	
湿度 の影響	25℃	75%RH	遮光	性状	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	
				含量 ^{*2}	104.4%	104.2%	96.3%	82.4%	
光の影響	25℃	遮湿	60万 Lux・hr	性状	適合 ^{*1}				帯微黄 白色
				含量 ^{*2}	104.4%				93.1%

*1: 白色の円形の素錠

斜線部: 該当しない、—: 該当資料なし

*2: 対表示量

ワンアルファ錠0.5 μ g

分類	保存条件			試験項目	試験結果				
	温度	湿度	光		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	60万 Lux・hr
温度 の影響	40℃	遮湿	遮光	性状	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	—	
				含量 ^{*2}	100.8%	102.3%	102.7%	—	
湿度 の影響	25℃	75%RH	遮光	性状	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	
				含量 ^{*2}	100.8%	102.7%	96.2%	83.9%	
光の影響	25℃	遮湿	60万 Lux・hr	性状	適合 ^{*1}				帯微黄 白色
				含量 ^{*2}	100.8%				95.4%

*1: 白色の円形の素錠

斜線部: 該当しない、—: 該当資料なし

*2: 対表示量

ワンアルファ錠1.0 μ g

分類	保存条件			試験項目	試験結果				
	温度	湿度	光		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	60万 Lux・hr
温度 の影響	40℃	遮湿	遮光	性状	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	—	
				含量 ^{*2}	100.9%	102.9%	103.7%	—	
湿度 の影響	25℃	75%RH	遮光	性状	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	適合 ^{*1}	
				含量 ^{*2}	100.9%	103.2%	97.7%	86.9%	
光の影響	25℃	遮湿	60万 Lux・hr	性状	適合 ^{*1}				帯微黄 白色
				含量 ^{*2}	100.9%				97.4%

*1: 白色の円形の素錠

斜線部: 該当しない、—: 該当資料なし

*2: 対表示量

《内用液》

試験項目：性状、透過率、比重、確認試験、液体クロマトグラフィー、含量

試験結果：①長期安定性について、褐色ガラス瓶密栓・紙箱入りの最終包装で室温で36ヵ月間、25℃で24ヵ月間ほとんど変化は認められず、安定であった。

②熱の影響について、最終包装で40℃保存の場合、6ヵ月間ほとんど変化は認められず、安定であった。

③光の影響について、褐色ガラス瓶密栓の包装形態で室内散光下保存の場合、6ヵ月間ほとんど変化は認められず、安定であった。

試験結果の要約を次表に示す。

項目		保存条件			試験結果
		温度	光	包装形態	
長期保存試験		室温	—	最終包装	36ヵ月間安定
		25℃	—	最終包装	24ヵ月間安定
苛酷試験	加温試験	40℃	—	最終包装	6ヵ月間安定
	曝光試験	室温	室内散光	褐色ガラス瓶密栓	6ヵ月間安定

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

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

《錠》

液体クロマトグラフィーにより確認する。

<試験条件>

検出器：フォトダイオードアレイ検出器

測定波長：液体クロマトグラムは254nm、紫外吸収スペクトルは210～400nm

カラム：内径4.6mm、長さ5cmのステンレス管に3μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル・0.1mol/L酢酸試液・テトラヒドロフラン混液(43:29:28)

流量：アルファカルシドールの保持時間が約6分になるように調整する。

IV. 製剤に関する項目

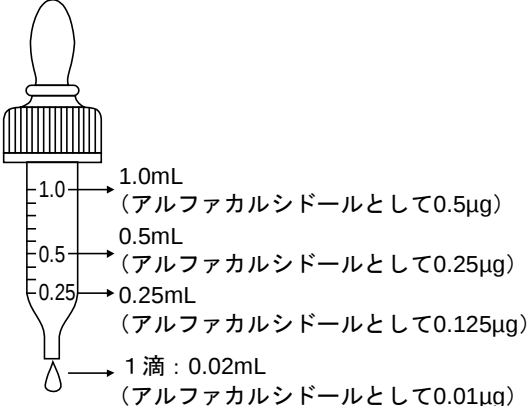
	《内用液》 液体クロマトグラフィーにより確認する。 ＜試験条件＞ 検 出 器: 紫外吸光光度計(測定波長:265nm) カ ラ ム: 内径4mm、長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー用シリカゲルを充てんする。 カラム温 度: 25℃付近の一定温度 移 動 相: ヘキサン・酢酸エチル・イソプロパノール混液(28:12:3) 流 量: アルファカルシドールの保持時間が約5分になるように調整する。 システムの性能: 標準溶液150μLにつき、上記の条件で操作するとき、中鎖脂肪酸トリグリセリド、アルファカルシドールの順に溶出し、それぞれのピークが完全に分離する。ただし、中鎖脂肪酸トリグリセリドのピークのテーリングの上にアルファカルシドールのピークが乗っても差し支えない。
10. 製剤中の有効成分の定量法	《錠》 液体クロマトグラフィー（内部標準法）により定量する。 ＜試験条件＞ 検 出 器: 紫外吸光光度計(測定波長:254nm) カ ラ ム: 内径4.6mm、長さ5cmのステンレス管に3μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。 カラム温 度: 25℃付近の一定温度 移 動 相: アセトニトリル・0.12mol/L酢酸試液・テトラヒドロフラン混液(43:29:28) 流 量: アルファカルシドールの保持時間が約6分になるように調整する。 システムの性能: 標準溶液70μLにつき、上記の条件で操作するとき、アルファカルシドール、フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの順に溶出し、その分離度は3.5以上である。 《内用液》 液体クロマトグラフィー（内部標準法）により定量する。 ＜試験条件＞ 検 出 器: 紫外吸光光度計(測定波長:265nm) カ ラ ム: 内径4mm、長さ15cmのステンレス管に充てん剤として平均粒子径5μmの液体クロマトグラフィー用多孔性シリカゲルを充てんする。 カラム温 度: 25℃付近の一定温度 移 動 相: ジクロロメタン・メタノール混液(49:1) 流 量: アルファカルシドールの保持時間が約5分になるように調整する。 システムの性能: 上記の条件で操作し、p-キシリレングリコールの保持時間に対するアルファカルシドール及びアルファカルシドールのプレ体の保持時間比を求めるとき、それぞれ約0.7及び0.9である。またアルファカルシドールのプレ体とp-キシリレングリコールの分離度は、1.5以上である。

IV. 製剤に関する項目

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	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	《錠》 1. 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 2. 骨粗鬆症 《内用液》 1. 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 - 未熟児 - ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症 2. 骨粗鬆症
2. 用法及び用量	《錠》 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0.5～1.0μg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1.0～4.0μg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0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、疾患、症状により適宜増減する。 《内用液》 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0.5～1.0μg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1.0～4.0μg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0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを、また未熟児には1日1回0.008～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、疾患、症状により適宜増減する。 —ご使用にあたって— 投与は下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0.01μgに相当し、目盛0.25、0.5、1.0はそれぞれ約0.125μg、0.25μg、0.5μgに相当する。(「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. 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	《錠》 国内22施設(延べ30施設)において実施された一般臨床試験の有効率は下記のとおりであった^{7)～11)}。 <table border="1"> <tr> <th>疾患名 \ 有効率(%)</th><th>有効以上</th></tr> <tr> <td>慢性腎不全等</td><td>70.9% (90/127)</td></tr> <tr> <td>骨粗鬆症</td><td>51.4% (95/185)</td></tr> </table> なお、ワンアルファカプセルにおいて実施された骨粗鬆症、慢性腎不全を対象とした二重盲検試験で有用性が認められた^{14),15)}。ワンアルファ錠はワンアルファカプセルと生物学的同等性が認められている。	疾患名 \ 有効率(%)	有効以上	慢性腎不全等	70.9% (90/127)	骨粗鬆症	51.4% (95/185)
疾患名 \ 有効率(%)	有効以上						
慢性腎不全等	70.9% (90/127)						
骨粗鬆症	51.4% (95/185)						

V. 治療に関する項目

	《内用液》 国内延べ18施設において実施された一般臨床試験の有効率は下記のとおりであった^{12),13)}。 <table border="1"> <tr> <th>疾患名 \ 有効率(%)</th><th>有効以上</th></tr> <tr> <td>未熟児、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症</td><td>47.8% (66/138)</td></tr> <tr> <td>骨粗鬆症、慢性腎不全等</td><td>77.4% (24/31)</td></tr> </table> なお、ワンアルファカプセルにおいて実施された骨粗鬆症、慢性腎不全を対象とした二重盲検試験で有用性が認められた^{14),15)}。	疾患名 \ 有効率(%)	有効以上	未熟児、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症	47.8% (66/138)	骨粗鬆症、慢性腎不全等	77.4% (24/31)
疾患名 \ 有効率(%)	有効以上						
未熟児、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症	47.8% (66/138)						
骨粗鬆症、慢性腎不全等	77.4% (24/31)						
(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験、薬力学的試験、QT/QTc 評価試験	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) 無作為化並行用量反応試験	該当資料なし						
2) 比較試験	<参考> 錠剤としての比較臨床試験データはないが、生物学的同等性を有するカプセルでの比較試験によれば、次の有用性が確認されている。 (1) 血液透析患者の低カルシウム血症を対象とした多施設二重盲検群間比較試験によるビタミンD₂との比較 腎不全による血液透析患者の低カルシウム血症に対し、ビタミンD₂ (2万単位/日) を比較対照薬として、ワンアルファカプセル (1μg/日) の効果を二重盲検群間比較試験法により検討した。4週間ごとの血清カルシウム値を中心とする測定により効果を判定し、必要に応じ3倍量まで増量する方法で14週間経口投与した。効果判定症例数はワンアルファカプセル群97例、ビタミンD₂群99例であった。試験の結果、血清カルシウム値の変化を中心として他の血液生化学値の変化、自覚症状の改善などを参考として判定した最終全般改善度および中央判定において、ワンアルファカプセルはビタミンD₂より有意に優れており、血清カルシウム上昇効果においても優れていた¹⁴⁾。						

	(2)骨粗鬆症を対象とした多施設二重盲検法によるプラセボとの比較 骨粗鬆症患者に対し、プラセボを対照薬として、ワンアルファカプセル(0.75μg/日)を28週間経口投与する多施設二重盲検試験を実施した。効果判定症例数はワンアルファカプセル群234例、プラセボ群242例であった。試験の結果、最終全般改善度は中等度改善以上でワンアルファカプセル41%、プラセボ31%であり、ワンアルファカプセルが有意に優れていた。また、MD法による骨改善効果および疼痛改善効果においてもワンアルファカプセルが有意に優れていた。副作用については有意差が認められなかった¹⁵⁾。
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	《錠》 (1)透析患者のカルシウム代謝に対する効果 安定期透析患者114例に対し、本剤0.25～2.0μg/日を12週間経口投与した。その結果、効果判定症例106例における全般改善度が中等度改善以上の有効率は68.9%(73/106例)であり、副作用は認められなかった⁷⁾。 (2)小児副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病に対する効果 ビタミンD抵抗性クル病13例、先天性腎症1例および副甲状腺機能低下症7例に対し、本剤0.5～8μg/日を10～29週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で61.9%(13/21例)であり、副作用は認められなかった⁸⁾。 (3)小児慢性腎不全、ステロイド性骨粗鬆症に対する効果 慢性腎不全患児7例、ステロイド性骨粗鬆症患児14例に対し、本剤0.25～1.5μg/日を7～24週間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で42.9%(9/21例)であり、副作用は認められなかった⁹⁾。 (4)骨粗鬆症に対する効果 骨粗鬆症患者133例に対し、本剤0.5～1.0μg/日を3～8ヵ月間経口投与した。その結果、効果判定症例127例における全般改善度が中等度改善以上の有効率は52.8%(67/127例)であった。副作用は133例中1例(0.8%)に湿疹が認められた¹⁰⁾。 (5)骨粗鬆症に対する効果 骨粗鬆症患者44例に対し、本剤1.0μg/日を3～9ヵ月間経口投与した。その結果、全般改善度は中等度改善以上で54.5%(24/44例)であり、副作用は認められなかった¹¹⁾。

V. 治療に関する項目

	《内用液》 (1)未熟児、新生児低カルシウム血症、クル病、小児腎不全、小児副甲状腺機能低下症等40例を対象として臨床試験を実施した。クル病、小児腎不全、小児副甲状腺機能低下症には0.05～0.1μg/kg/日にて3ヵ月間、未熟児には0.008～0.018μg/kg/日にて2～3週間投与した。その結果、有効率は改善以上で70.5% (28/40例)であり、副作用は認められなかった¹²⁾。 (2)低出生体重児33例を対象に、日齢14より退院時まで0.05μg/kg/日を1日1回投与した。その結果、全般改善度が改善以上の有効率は63.6% (21/33例)であった¹³⁾。
(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

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	カルシトリオール、ファレカルシトリオール、カルシトニン製剤、蛋白同化ホルモン剤、卵胞ホルモン剤(エストロゲン製剤)、ビスホスホネート製剤、ビタミンK製剤、副甲状腺ホルモン製剤
2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序	作用部位:腸管、腎臓、副甲状腺および骨組織 作用機序:ワンアルファは経口投与後、肝臓で代謝され、生体本来の活性型ビタミンD₃〔1α,25-(OH)₂D₃〕となる¹⁾。1α,25-(OH)₂D₃は、標的組織である腸管、腎臓、副甲状腺および骨組織に分布し、レセプターに結合することにより作用を発現する。すなわち、腸管からのカルシウム吸収促進作用²⁾、血中カルシウム上昇作用²⁾、副甲状腺ホルモンの分泌抑制作用³⁾および骨形成作用⁴⁾などがそれである。活性型ビタミンD₃の骨組織に対する作用としては、これまで骨吸収作用として認識されてきたが、直接骨形成促進効果のあることが、骨組織培養⁵⁾あるいは骨の電顕⁶⁾による観察により確認されている。 ワンアルファの作用 The diagram illustrates the metabolic pathway of Vitamin D₃ to its active form, 1,25-(OH)₂D₃. It shows the conversion of Vitamin D₃ to 25-OH-D₃ in the liver (肝) and then to 1,25-(OH)₂D₃ in the kidney (腎). The active form, 1,25-(OH)₂D₃, acts on the small intestine (小腸) to increase calcium absorption (骨吸収) and on the bone (骨) to stimulate bone formation (骨形成). It also inhibits parathyroid hormone (PTH) secretion from the parathyroid glands (副甲状腺), which in turn affects calcium levels (低Ca) and thyroid function (甲状腺). The diagram also shows the effect of PTH on the thyroid gland and the resulting low calcium levels (低Ca) which stimulate the parathyroid glands.

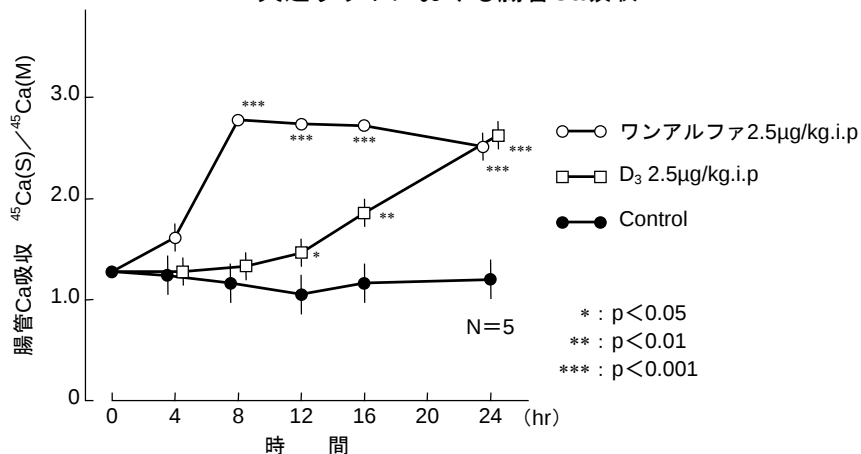
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

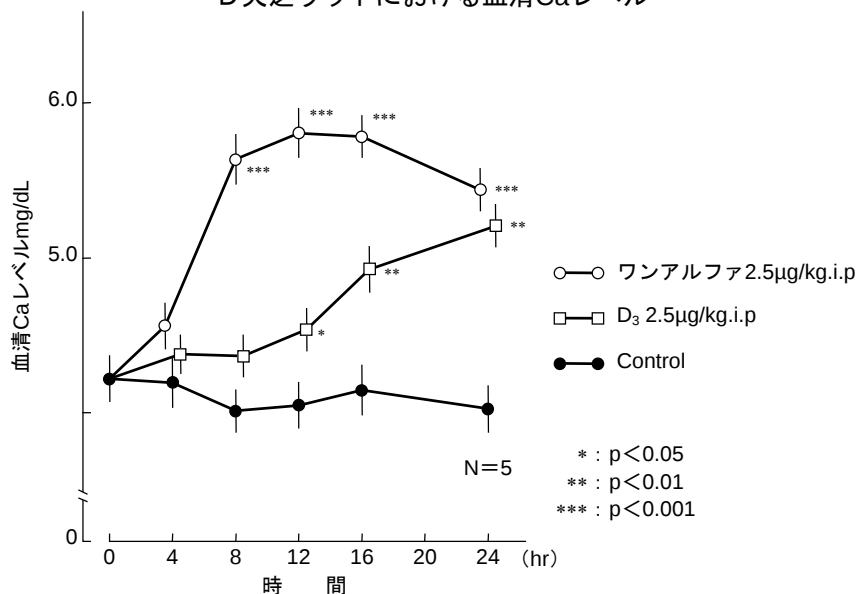
1. 腸管からのカルシウム吸収能および血清のカルシウムレベル

ビタミンD欠乏ラットにワンアルファおよびビタミンD₃を腹腔内投与し、反転腸管法で腸管よりのカルシウム吸収能および血清カルシウム値の上昇作用を経時的に調べた。その結果、ワンアルファはビタミンD₃に比べて速やかなカルシウム吸収効果を発現した¹⁶⁾。

D欠乏ラットにおける腸管Ca吸収



D欠乏ラットにおける血清Caレベル



	2. 骨形成促進作用 (1) 骨組織培養⁵⁾ 9日鶏卵 (White leghorn) からとりだした胎児の大腿骨の組織培養の研究により、正常な骨形成には$1\alpha,25-(OH)_2D_3$が必須であることが証明された。 (2) 腎摘ラット¹⁷⁾ 腎垂全摘 (5/6を摘除) により、多数の骨吸収腔と類骨層、低石灰化層が著明に増加したラットに、アルファカルシドール$0.025\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$、30日間投与した実験において、骨新生が認められている。 (3) 骨粗鬆症モデルラット (卵巣摘出ラット)¹⁸⁾ 卵巣摘出長期飼育により血中$1\alpha,25-(OH)_2D_3$値の低下や海綿骨梁および石灰沈着率の減少がおこるが、これらの変化はアルファカルシドール$0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$、6か月間投与により改善した。 (4) 骨粗鬆症モデルラット (ハイドロコチゾン投与ラット)¹⁹⁾ ハイドロコチゾン長期間投与により海綿骨梁、骨皮質幅、骨成分の減少がおこるが、これらの変化はアルファカルシドール$0.02\sim 0.10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$、12週間投与により改善した。 (5) 老人性骨粗鬆症 (ヒト、電顕的・光顕的観察)⁶⁾ ワンアルファカプセル (アルファカルシドール$0.5\sim 0.75\mu\text{g}/\text{日}$、6か月以上) 投与前後で腸骨骨生検を実施し、電顕的・光顕的観察を行ったところ、活動性骨芽細胞・骨細胞・石灰化骨小腔の増加等、骨組織学的な改善が認められた。 (6) Ca摂取量と骨吸収・骨形成作用¹⁶⁾ ビタミンD欠乏ラットの飼料中のCa含量を変え、アルファカルシドールを投与した実験において、Ca含量が少ない場合には骨吸収があらわれ、Ca含量が十分である場合には骨形成が顕著にあらわれた。 (7) 慢性腎不全患者 (ヒト、光顕的観察)²⁰⁾ アルファカルシドール$1.0\mu\text{g}/\text{日}$、39週間投与前後で腸骨骨生検を実施し、光顕的観察を行ったところ、骨組織学的な改善が認められた。
(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	本剤は小腸で吸収され、肝臓で速やかに代謝されて$1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$となる²¹⁾。健康成人14例に対してワンアルファ錠$4.0\mu\text{g}$ ($1.0\mu\text{g} \times 4$錠)を経口投与した場合、血中$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$濃度は、投与後4～24時間(平均11.0時間)で最高値(平均94.6pg/mL)に達し、48～72時間ではほぼ投与前値に復した²²⁾。 ワンアルファ錠あるいはワンアルファカプセルを経口投与した場合の血中$1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}$濃度 <table><thead><tr><th>時間 (hr)</th><th>錠 ($1.0\mu\text{g} \times 4$錠) (pg/mL)</th><th>カプセル ($1.0\mu\text{g} \times 4$カプセル) (pg/mL)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>32.00</td><td>32.00</td></tr><tr><td>12</td><td>80.00</td><td>80.00</td></tr><tr><td>24</td><td>64.00</td><td>64.00</td></tr><tr><td>48</td><td>48.00</td><td>56.00</td></tr><tr><td>72</td><td>40.00</td><td>48.00</td></tr><tr><td>168</td><td>32.00</td><td>36.00</td></tr></tbody></table>	時間 (hr)	錠 ($1.0\mu\text{g} \times 4$ 錠) (pg/mL)	カプセル ($1.0\mu\text{g} \times 4$ カプセル) (pg/mL)	0	32.00	32.00	12	80.00	80.00	24	64.00	64.00	48	48.00	56.00	72	40.00	48.00	168	32.00	36.00
時間 (hr)	錠 ($1.0\mu\text{g} \times 4$ 錠) (pg/mL)	カプセル ($1.0\mu\text{g} \times 4$ カプセル) (pg/mL)																				
0	32.00	32.00																				
12	80.00	80.00																				
24	64.00	64.00																				
48	48.00	56.00																				
72	40.00	48.00																				
168	32.00	36.00																				
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし																					
(4) 中毒域	該当資料なし																					
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし																					
(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																					

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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	<参考> イヌにワンアルファ錠(1.0μg×4錠)、またはワンアルファカプセル(1.0μg×4カプセル)を経口投与し、両剤の主代謝物である1α,25-(OH)₂Dの血中濃度の推移を検討した結果、両剤は生物学的に同等であると考えられた²³⁾。 α-HCC錠投与後、ワンアルファカプセル投与後の血清中1α,25(OH)₂D値の推移 α-HCC錠投与後およびワンアルファカプセル投与後の 血清1α,25(OH)₂D値 (pg/mL)、AUC (pg・h/mL)、C_{max} (pg/mL)、T_{max} (h) <table><tr><th>投与後 時間 薬 剤</th><th>0</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>12</th><th>24</th><th>48</th><th>72</th><th>AUC</th><th>C_{max}</th><th>T_{max}</th></tr><tr><td>α-HCC錠</td><td>21.3</td><td>84.8</td><td>106.2</td><td>97.1</td><td>86.9</td><td>67.3</td><td>43.6</td><td>22.3</td><td>15.7</td><td>2905.67 ±569.95</td><td>110.12 ±25.04</td><td>4.67 ±1.37</td></tr><tr><td>ワンアルファ カプセル</td><td>22.8</td><td>56.5</td><td>92.1</td><td>93.5</td><td>90.1</td><td>69.7</td><td>46.4</td><td>23.1</td><td>16.4</td><td>2920.60 ±526.55</td><td>102.86 ±25.53</td><td>5.58 ±1.53</td></tr></table>	投与後 時間 薬 剤	0	2	4	6	8	12	24	48	72	AUC	C _{max}	T _{max}	α-HCC錠	21.3	84.8	106.2	97.1	86.9	67.3	43.6	22.3	15.7	2905.67 ±569.95	110.12 ±25.04	4.67 ±1.37	ワンアルファ カプセル	22.8	56.5	92.1	93.5	90.1	69.7	46.4	23.1	16.4	2920.60 ±526.55	102.86 ±25.53	5.58 ±1.53
投与後 時間 薬 剤	0	2	4	6	8	12	24	48	72	AUC	C _{max}	T _{max}																												
α-HCC錠	21.3	84.8	106.2	97.1	86.9	67.3	43.6	22.3	15.7	2905.67 ±569.95	110.12 ±25.04	4.67 ±1.37																												
ワンアルファ カプセル	22.8	56.5	92.1	93.5	90.1	69.7	46.4	23.1	16.4	2920.60 ±526.55	102.86 ±25.53	5.58 ±1.53																												

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分 布	
(1) 血液－脳関門通過性	<参考> ラットに経口投与後、極めて少量であるが脳に移行することが認められた²⁴⁾。
(2) 血液－胎盤関門通過性	<参考> 妊娠20日目のラットを用いた実験で、投与されたワンアルファは、ごく一部がワンアルファまたはその代謝物として胎児に移行することが認められた²⁵⁾。
(3) 乳汁への移行性	<参考> 授乳中のラットを用いた実験で、ワンアルファおよびその代謝物が、少量ながら乳汁を介して新生児に移行することが認められた²⁵⁾。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	<参考> ラットにワンアルファを経口投与後未変化体およびその代謝物は、主として血漿、肝および小腸組織に分布した²⁶⁾。さらに、14日間の連続投与によっても、主要臓器への蓄積傾向は観察されなかった²⁴⁾。
5. 代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	ワンアルファは、<i>in vitro</i>(肝ホモジェネート)²¹⁾、<i>in situ</i>(肝灌流)²¹⁾、<i>in vivo</i>(経口、静脈内投与)^{26)~28)}のいずれにおいても、$1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$への代謝は極めて速やかであり、その大部分が肝で代謝されることが示された。 ワンアルファから生成した$1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$は主として血漿および標的組織と考えられている小腸粘膜に分布し、特に、小腸粘膜ではレセプターが存在するとされている細胞質画分および核画分に主として分布した²⁶⁾。
(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	本剤はプロドラッグであるため、経口吸収後、ほぼ100%が速やかに活性体 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ に変換される ^{21)、26)~28)} 。
(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	＜参考＞ ビタミンD欠乏ラットに0.4μg/kg経口投与したときの尿・糞中排泄は緩慢で14日間で尿・糞あわせて約40%が排泄されたにすぎなかった。 正常ラットに0.4μg/kg経口投与したときの排泄は比較的すみやかであり、尿・糞あわせて48時間以内に約72%が排泄され、投与後7日間でほぼ100%（尿中排泄：約35%、糞中排泄：約67%）が排泄された²⁹⁾。 イヌにおける排泄は正常ラットと同様であった²⁷⁾。 この時、尿および糞中の代謝物の大部分は、水溶性代謝物として存在した。このものの放射能の大部分は、窒素気流下に蒸発乾固することにより失われることから、このものは側鎖に由来する揮発性代謝物と推察された。 また、胆汁排泄および腸管循環の存在が示された²⁹⁾。
(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	(1)腹膜透析 該当資料なし (2)血液透析 該当資料なし (3)直接血液灌流 該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない																		
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	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	(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。 (解説) 本剤は腸管からのカルシウム吸収促進作用及び血清カルシウム上昇作用を有する。																		
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) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>高マグネシウム血症が起きたとの報告がある。</td><td>不明。</td></tr><tr><td>ジギタリス製剤 ジゴキシン等</td><td>不整脈があらわれるおそれがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>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</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。</td></tr><tr><td>ビタミンD及びその誘導体 カルシトリオール等</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>相加作用。</td></tr><tr><td>PTH製剤 テリパラチド</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>相加作用。</td></tr></table>	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。
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。																	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用 (1)副作用の概要	承認時及びその後の使用成績調査における副作用の発現状況は以下のとおりであった。(再審査終了時) 1)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件の副作用が認められた。主な副作用はそう痒感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%)等であった。 2)骨粗鬆症 14,808例中192例(1.3%)241件の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%)等であった。																														
(2) 重大な副作用と初期症状	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、血清カルシウム値およ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。																														
(3) 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。 <table><tr><td>頻度 種類</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振、悪心・嘔気、 下痢、便秘、胃痛</td><td>嘔吐、腹部膨満感、胃部不快感、 消化不良、口内異和感、口渇等</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>軽度の血圧上昇、動悸</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇</td><td>LDH、γ-GTPの上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>BUN、クレアチニンの上昇 (腎機能の低下)</td><td>腎結石</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒感</td><td>発疹、熱感</td></tr><tr><td>眼</td><td>結膜充血</td><td></td></tr><tr><td>骨</td><td></td><td>関節周囲の石灰化(化骨形成)</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>嗄声、浮腫</td></tr></table>	頻度 種類	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・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	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
頻度 種類	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・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	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																													

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

適応症	骨粗鬆症	慢性腎不全、 副甲状腺機能低下症、 ビタミンD抵抗性クル病・ 骨軟化症	合計
副作用評価症例数	191	142	333
副作用発現例数	1	0	1
副作用の内容	湿疹	—	—
副作用発現率	0.5%	0%	0.3%

[ワンアルファ錠承認申請時集計結果]

(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

<参考>

国内のべ1,356施設で総計9,802例(承認申請時及び承認後6年間の使用成績調査集計を含む)のワンアルファカプセルの安全性については次のとおりである。

区 分 症 状		承認申請時				再審査期間			
		骨粗鬆症		慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、 ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症		骨粗鬆症		慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、 ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症	
		発現件数 (件)	発現率 (%)	発現件数 (件)	発現率 (%)	発現件数 (件)	発現率 (%)	発現件数 (件)	発現率 (%)
消化器	食欲不振	5	(1.04)	10	(1.41)	6	(0.08)	3	(0.25)
	悪心・嘔気・嘔吐	4	(0.83)	10	(1.41)	10	(0.14)	10	(0.83)
	下痢	2	(0.41)	7	(0.99)	2	(0.03)	5	(0.41)
	胃痛	0		2	(0.28)	5	(0.07)	0	
	便秘	0		1	(0.14)	4	(0.05)	1	(0.08)
	胃部不快感	0		0		7	(0.09)	2	(0.17)
	その他	1	(0.21)	6	(0.85)	6	(0.08)	7	(0.58)
精神・神経系	頭痛・頭重	2	(0.41)	2	(0.28)	0		3	(0.25)
	倦怠感	2	(0.41)	7	(0.99)	0		0	
	イライラ感・不眠	0		6	(0.85)	0		2	(0.17)
	その他	6	(1.24)	2	(0.28)	4	(0.05)	1	(0.08)
腎・循環器	BUN・クレアチニンの上昇	2	(0.41)	0		22	(0.30)	1	(0.08)
	動悸	0		1	(0.14)	1	(0.01)	0	
	血圧上昇	0		4	(0.57)	1	(0.01)	1	(0.08)
	その他	0		0		5	(0.07)	0	
肝臓・胆道系	AST(GOT)上昇	1	(0.21)	0		13	(0.18)	7	(0.58)
	ALT(GPT)上昇	0		0		11	(0.15)	8	(0.66)
	γ-GTP上昇	0		0		8	(0.11)	1	(0.08)
	その他	0		0		6	(0.08)	2	(0.17)
皮膚	そう痒感	1	(0.21)	33	(4.67)	3	(0.04)	20	(1.66)
	発疹	1	(0.21)	3	(0.42)	5	(0.07)	4	(0.33)
	その他	0		0		0		3	(0.25)
眼	結膜充血	0		3	(0.42)	0		4	(0.33)
	骨 関節周囲の石灰化	0		1	(0.14)	0		3	(0.25)
その他		2	(0.41)	0		6	(0.08)	1	(0.08)
発現件数合計		29/483	(6.00)	98/707	(13.86)	125/7405	(1.69)	89/1207	(7.37)
発現例数合計		20/483	(4.14)	66/707	(9.34)	100/7405	(1.35)	62/1207	(5.14)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	ときにそう痒感、まれに発疹、熱感があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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、胎児の発育抑制およ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	《錠》 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。〕 《内用液》 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 過量投与	アルファカルシドールの使用に際しては、一般的には下記のことが考えられる。 1) 過量投与により高カルシウム血症を起こす。 2) 血清カルシウム値が15mg/dLを超える著明な高カルシウム血症ではクレーゼを起こし、意識障害や急性腎不全をきたすおそれがある。 3) 万一、高カルシウム血症性クレーゼを起こした場合には次のような処置を行う。 ① 生食1000mLにフロセミド100mgを加えて点滴静注する(腎からのカルシウムの排泄を促進する方法)。 ② 低カルシウム透析液(2.5mg/dL)で透析する(血中のカルシウムを除去する方法)。 ③ ヒドロコチゾン100mgを静注する(腸管からのカルシウムの吸収抑制と骨吸収の抑制)。 ④ 中性リン製剤4～8gを経口投与する(血中のカルシウムと結合して、血清カルシウム値を下げ、PTHの骨作用を抑制し、CTの作用を増強する)。 ⑤ ブタカルシトニン(CT) 80～160MRCまたはウナギカルシトニン(CT) 40～80MRCを投与する(骨吸収抑制作用とカルシウム排泄作用)。
14. 適用上の注意	《錠》 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。) (解説) 本剤にはPress Through(以下PTP)包装の仕様があるので、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。 《内用液》 投与時: 投与量は、添付のスポイトを用い、目盛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0.01μgに相当)を正確に量ること。
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。
16. その他	該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 (1) 薬効薬理試験	「VI. 薬効薬理に関する項目」参照																																																																			
(2) 副次的薬理試験	該当資料なし																																																																			
(3) 安全性薬理試験	1) 中枢神経系に及ぼす影響³⁰⁾ <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験項目</th><th>動物種</th><th>投与量(μg/kg) 及び投与経路</th><th>成績</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般症状</td><td>マウス</td><td>50、250、500 p.o.</td><td>250μgではほとんど影響を及ぼさなかった。500μgでは衰弱、立毛、運動抑制などを示した。</td></tr> <tr> <td>自発運動量、体温 ペントバルビタール睡眠 筋弛緩作用</td><td>マウス</td><td>50、250 p.o.</td><td>有意な作用を示さなかった。</td></tr> <tr> <td>薬物誘発痙攣及び 電撃痙攣</td><td>マウス</td><td>50、250 p.o.</td><td>ペンテトラゼール、ストリキニーネ及び電撃ショックによる痙攣と死亡に対し有意な影響を及ぼさなかった。</td></tr> <tr> <td rowspan="2">疼痛反応</td><td>マウス</td><td>50、250 p.o.</td><td>酢酸Writhing反応に対し、有意な作用を示さなかった。</td></tr> <tr> <td>ラット</td><td>250 p.o.</td><td>Randall-Selitto法による疼痛反応に対して、炎症足の疼痛閾値を有意に低下させた。</td></tr> <tr> <td>条件回避反応</td><td>ラット</td><td>2.5(6日間) p.o.</td><td>有意な作用を示さなかった。</td></tr> <tr> <td>脳波</td><td>ウサギ</td><td>2.5(6日間) p.o.</td><td>有意な作用を示さなかった。</td></tr> <tr> <td>脊髄反射活動電位</td><td>ネコ</td><td>250 i.v.</td><td>有意な作用を示さなかった。</td></tr> </tbody> </table> 2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響³¹⁾ <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験項目</th><th>動物種</th><th>投与量(μg/kg) 及び投与経路</th><th>成績</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">呼吸、血圧、 心拍数、心電図、 血流量</td><td>イヌ</td><td>4、40、400 i.v.</td><td>有意な作用を示さなかった。</td></tr> <tr> <td>イヌ</td><td>0.25、1(14日間) 10(4～9日間) p.o.</td><td>ペントバルビタール麻酔下での呼吸、血圧、心拍数、心電図、血流量に対して影響は認められなかった。</td></tr> <tr> <td rowspan="2">心電図</td><td>ラット</td><td>12.5(9日間) p.o.</td><td>心電図に異常は認められなかった。</td></tr> <tr> <td>モルモット</td><td>2.5、25(9日間) p.o.</td><td>心電図に異常は認められなかった。</td></tr> <tr> <td rowspan="2">摘出心房</td><td rowspan="2">モルモット</td><td>10⁻⁶、10⁻⁵g/mL (in vitro)</td><td>有意な影響は認められなかった。</td></tr> <tr> <td>2.5(15日間) 25(7日間) i.p.</td><td>有意な影響は認められなかった。</td></tr> <tr> <td rowspan="2">摘出気管平滑筋</td><td rowspan="2">モルモット</td><td>10⁻⁶、10⁻⁵g/mL (in vitro)</td><td>有意な影響は認められなかった。</td></tr> <tr> <td>1.25、2.5(15日間) 2.5、25(7日間) i.p.</td><td>イソプロテレノール及びアセチルコリンに対する感受性が用量依存的に亢進し、前者では25μgで、後者では2.5μg以上でコントロールとの間に有意差が認められた。</td></tr> </tbody> </table>			試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績	一般症状	マウス	50、250、500 p.o.	250μgではほとんど影響を及ぼさなかった。500μgでは衰弱、立毛、運動抑制などを示した。	自発運動量、体温 ペントバルビタール睡眠 筋弛緩作用	マウス	50、250 p.o.	有意な作用を示さなかった。	薬物誘発痙攣及び 電撃痙攣	マウス	50、250 p.o.	ペンテトラゼール、ストリキニーネ及び電撃ショックによる痙攣と死亡に対し有意な影響を及ぼさなかった。	疼痛反応	マウス	50、250 p.o.	酢酸Writhing反応に対し、有意な作用を示さなかった。	ラット	250 p.o.	Randall-Selitto法による疼痛反応に対して、炎症足の疼痛閾値を有意に低下させた。	条件回避反応	ラット	2.5(6日間) p.o.	有意な作用を示さなかった。	脳波	ウサギ	2.5(6日間) p.o.	有意な作用を示さなかった。	脊髄反射活動電位	ネコ	250 i.v.	有意な作用を示さなかった。	試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績	呼吸、血圧、 心拍数、心電図、 血流量	イヌ	4、40、400 i.v.	有意な作用を示さなかった。	イヌ	0.25、1(14日間) 10(4～9日間) p.o.	ペントバルビタール麻酔下での呼吸、血圧、心拍数、心電図、血流量に対して影響は認められなかった。	心電図	ラット	12.5(9日間) p.o.	心電図に異常は認められなかった。	モルモット	2.5、25(9日間) p.o.	心電図に異常は認められなかった。	摘出心房	モルモット	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	有意な影響は認められなかった。	2.5(15日間) 25(7日間) i.p.	有意な影響は認められなかった。	摘出気管平滑筋	モルモット	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	有意な影響は認められなかった。	1.25、2.5(15日間) 2.5、25(7日間) i.p.	イソプロテレノール及びアセチルコリンに対する感受性が用量依存的に亢進し、前者では25μgで、後者では2.5μg以上でコントロールとの間に有意差が認められた。
試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績																																																																	
一般症状	マウス	50、250、500 p.o.	250μgではほとんど影響を及ぼさなかった。500μgでは衰弱、立毛、運動抑制などを示した。																																																																	
自発運動量、体温 ペントバルビタール睡眠 筋弛緩作用	マウス	50、250 p.o.	有意な作用を示さなかった。																																																																	
薬物誘発痙攣及び 電撃痙攣	マウス	50、250 p.o.	ペンテトラゼール、ストリキニーネ及び電撃ショックによる痙攣と死亡に対し有意な影響を及ぼさなかった。																																																																	
疼痛反応	マウス	50、250 p.o.	酢酸Writhing反応に対し、有意な作用を示さなかった。																																																																	
	ラット	250 p.o.	Randall-Selitto法による疼痛反応に対して、炎症足の疼痛閾値を有意に低下させた。																																																																	
条件回避反応	ラット	2.5(6日間) p.o.	有意な作用を示さなかった。																																																																	
脳波	ウサギ	2.5(6日間) p.o.	有意な作用を示さなかった。																																																																	
脊髄反射活動電位	ネコ	250 i.v.	有意な作用を示さなかった。																																																																	
試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績																																																																	
呼吸、血圧、 心拍数、心電図、 血流量	イヌ	4、40、400 i.v.	有意な作用を示さなかった。																																																																	
	イヌ	0.25、1(14日間) 10(4～9日間) p.o.	ペントバルビタール麻酔下での呼吸、血圧、心拍数、心電図、血流量に対して影響は認められなかった。																																																																	
心電図	ラット	12.5(9日間) p.o.	心電図に異常は認められなかった。																																																																	
	モルモット	2.5、25(9日間) p.o.	心電図に異常は認められなかった。																																																																	
摘出心房	モルモット	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	有意な影響は認められなかった。																																																																	
		2.5(15日間) 25(7日間) i.p.	有意な影響は認められなかった。																																																																	
摘出気管平滑筋	モルモット	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	有意な影響は認められなかった。																																																																	
		1.25、2.5(15日間) 2.5、25(7日間) i.p.	イソプロテレノール及びアセチルコリンに対する感受性が用量依存的に亢進し、前者では25μgで、後者では2.5μg以上でコントロールとの間に有意差が認められた。																																																																	

IX. 非臨床試験に関する項目

3) 消化器系に及ぼす影響³¹⁾

試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績
摘出モルモット回腸	モルモット	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL (in vitro) 1.25、2.5(15日間) 2.5、25(7日間) i.p.	自動運動ならびに筋に対する直接作用は認められなかった。また、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムによる回腸の収縮には影響は認められなかった。
胃液分泌	ラット	50 0.25、2.5(14日間) p.o.	単回投与では変化なし。 連続投与では2.5μgで胃酸度の増大が認められた。
胃粘膜	ラット	5、50 0.25、2.5(14日間) p.o.	影響は認められなかった。
炭末輸送	ラット	5、50 0.25、2.5(14日間) p.o.	単回投与では有意な変化なし。 連続投与では2.5μgで炭末輸送能の有意な亢進が認められた。

4) 腎機能に対する作用³²⁾

試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績
尿量、尿中Ca、P、 GFR、TRP等	ラット	0.25、2.5、25 p.o.	2.5μg以上で利尿作用を示した。尿中Caは増加、Pは減少した。0.25μgでGFR、25μgでTRPが増加した。
GFR、TRP、腎血流量 等	イヌ	0.25(3週間) p.o.	影響はみられなかった。

5) 血液に対する作用³⁰⁾

試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績
血液凝固	ウサギ	0.1μg/mL (in vitro) 0.25(14日間) p.o.	カルシウム再加時間及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった。 全血凝固時間に影響を及ぼさなかった。
溶血作用	ウサギ	0.1、1μg/mL (in vitro)	溶血作用をほとんど示さなかった。

6) 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響³³⁾

試験項目	動物種	投与量(μg/kg) 及び投与経路	成績
肝ミクロゾーム蛋白量、 チトクロームP-450量 等	ラット	10 ⁻⁸ ～10 ⁻⁵ M (in vitro)	影響はみられなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

	7) その他 ^{30), 31)}							
	試験項目		動物種		投与量(μg/kg) 及び投与経路		成績	
	血糖値		ラット		5、50 2.5(14日間) p.o.		影響はみられなかった。	
	瞬膜収縮		ネコ		250 i.v.		頸部交感神経電気刺激による瞬膜収縮に対して影響はみられなかった。	
	局所麻酔作用		ウサギ		10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/mL (in vitro)		角膜反射に影響はみられなかった。	
	摘出子宮		ラット		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)		子宮筋のオキシトシン、セロトニンによる収縮には影響が認められなかった。	
非妊娠子宮: 2.5、12.5(9日間) 妊娠子宮: 0.25(21日間) 2.5(末期7日間) p.o.					非妊娠子宮では12.5μgでセロトニンに対する感受性の抑制が認められた。 妊娠子宮では2.5μgでオキシトシン及びセロトニンに対する感受性、自動運動が亢進する傾向が認められた。			
	摘出横隔膜神経筋		ラット		10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)		神経及び筋直接刺激による横隔膜の収縮に影響は認められなかった。	
12.5 p.o.					横隔膜のフィズスチグミン、d-ツボクラリン、プロカインに対する感受性に影響は認められなかった。			
(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	ワンアルファの急性毒性(LD ₅₀ μg/kg)は次表に示す通りである ^{34)~36)} 。							
	動物性 投与経路		マウス		ラット		イヌ	
			♂	♀	♂	♀	♂	♀
	経口		476	440	340	720	500~700	500~700
	皮下		96	85	62	100	—	—
	静脈内		71	56	101	155	200~400	—
	尚、幼若ラット(5日齢)に対する急性毒性は、成熟ラット(6週齢)の雄に比較して約10倍、雌に比較して約20倍高かった ³⁶⁾ 。							
(2)反復投与毒性試験	Wistar系ラットに50μg/kgまでの量を1ヵ月間 ³⁷⁾ 、5.0μg/kgまでの量を3ヵ月間 ³⁴⁾ 、2.5μg/kgまでの量を6ヵ月間 ³⁸⁾ 、ビーグル犬に10μg/kgまでの量を1ヵ月間 ³⁵⁾ 、0.08μg/kgまでの量を12ヵ月間 ³⁹⁾ 、それぞれ経口投与した試験において、ラットでは2.5μg/kg 1ヵ月間、0.1μg/kg 3ヵ月間~6ヵ月間、ビーグル犬では0.04μg/kg 1ヵ月間、0.02μg/kg 12ヵ月間の投与で特記すべき異常は認められていない。なお、大量投与群ではアルファカルシドールの過剰投与による二次変化として、胸腺、性腺の萎縮、心筋および腎尿細管などの変性像がみられたが、これらの所見は投与中止により回復している。							

IX. 非臨床試験に関する項目

	亜急性および慢性毒性試験の最大無作用量 <table><tr><th>検体</th><th>試験</th><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>最大安全量</th></tr><tr><td rowspan="6">ワンアルファ</td><td>亜急性</td><td>ラット</td><td>30日</td><td>0.5μg/kg/日</td></tr><tr><td>亜急性</td><td>ラット</td><td>90日</td><td>0.02μg/kg/日</td></tr><tr><td>亜急性</td><td>イヌ(幼犬)</td><td>30日</td><td>0.2μg/kg/日以下</td></tr><tr><td>亜急性</td><td>イヌ(成犬)</td><td>30日</td><td>0.04μg/kg/日</td></tr><tr><td>慢性</td><td>ラット</td><td>180日</td><td>0.02μg/kg/日</td></tr><tr><td>慢性</td><td>イヌ</td><td>1年</td><td>0.02μg/kg/日</td></tr></table>	検体	試験	動物種	投与期間	最大安全量	ワンアルファ	亜急性	ラット	30日	0.5μg/kg/日	亜急性	ラット	90日	0.02μg/kg/日	亜急性	イヌ(幼犬)	30日	0.2μg/kg/日以下	亜急性	イヌ(成犬)	30日	0.04μg/kg/日	慢性	ラット	180日	0.02μg/kg/日	慢性	イヌ	1年	0.02μg/kg/日
検体	試験	動物種	投与期間	最大安全量																											
ワンアルファ	亜急性	ラット	30日	0.5μg/kg/日																											
	亜急性	ラット	90日	0.02μg/kg/日																											
	亜急性	イヌ(幼犬)	30日	0.2μg/kg/日以下																											
	亜急性	イヌ(成犬)	30日	0.04μg/kg/日																											
	慢性	ラット	180日	0.02μg/kg/日																											
	慢性	イヌ	1年	0.02μg/kg/日																											
(3)生殖発生毒性試験	ラットでの妊娠前および妊娠初期 ⁴⁰⁾ 、器官形成期 ⁴¹⁾ 、周産期および授乳期 ⁴²⁾ に2.5μg/kgまでの量を、ウサギでの器官形成期 ⁴³⁾ に0.5μg/kgまでの量をそれぞれ経口投与した試験において、ラットでは0.5μg/kg、ウサギでは0.02μg/kgの投与で特記すべき異常は認められていない。なお、大量投与群では化骨遅延、性腺への影響がみられ、妊娠率の低下、胎仔死亡率の上昇、胎仔の発育抑制および授乳力の低下などが認められている。																														
(4)その他の特殊毒性	1)溶血作用(ウサギ:New Zealand) 一般試験法輸液用プラスチック容器試験法に準じてワンアルファの溶血作用を調べたが、1μg/mLの濃度においても影響は認められなかった³⁰⁾。 2)眼粘膜刺激作用(ウサギ:New Zealand) Draize法によりワンアルファの眼粘膜刺激作用を調べたが、10⁻⁴g/mLの濃度においても刺激作用は全く認められなかった³⁰⁾。 3)変異原性 微生物を用いたAmes testを実施したが、突然変異原性は認められなかった⁴⁴⁾。 4)抗原性 モルモットにおける能動感作反応、Schultz-Dale反応、PCA反応のいずれにおいても抗原性は認められなかった⁴⁴⁾。																														

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤（ワンアルファ錠0.25、0.5、1.0μg・ワンアルファ内用液0.5μg/mL）：劇薬 有効成分（アルファカルシドール）：毒薬（ただし、1個中 3μg以下を含有する内用剤、1mL中 0.5μg以下を含有する内用液剤であって1容器中 5μg以下を含有するものは劇薬）
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：製造後3年（外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	遮光した気密容器にて室温保存 《錠》 「X. 管理的事項に関する項目 4. 薬剤取扱い上の注意点」参照
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取扱い上の留意点について	《錠》 1. 光により変色することがあるので、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。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（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」参照 くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	《錠》 PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（10錠×100） 700錠（14錠×50） 瓶：500錠（褐色ガラス瓶入り） 《内用液》 10mL（褐色ガラス瓶入り）
7. 容器の材質	《錠》 PTP：アルミニウム、ポリ塩化ビニル（防紫外線、防湿） 瓶：褐色ガラス瓶、キャップ：鉄 《内用液》 褐色ガラス瓶、キャップ：ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：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1.0μg、アルファロール内用液0.5μg/mL 同 効 薬：カルシトリオール、エルカトニン、メナテトレノン、エストリオール、

X. 管理的事項に関する項目

	イブリフラボン、アレンドロン酸ナトリウム、エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム水和物、ミノドロン酸水和物、塩酸ラロキシフェン、バゼドキシフェン酢酸塩、テリパラチド、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	《錠》 1987年5月29日 16200AMZ00871000 (ワンアルファ錠0.25として) 16200AMZ00872000 (ワンアルファ錠0.5として) 16200AMZ00873000 (ワンアルファ錠1.0として) 2009年6月26日 22100AMX01238000 (ワンアルファ錠0.25μgとして) 22100AMX01237000 (ワンアルファ錠0.5μgとして) 22100AMX01236000 (ワンアルファ錠1.0μgとして) 《内用液》 1987年5月29日 16200AMZ00874000 (ワンアルファ液として) 2009年6月26日 22100AMX01298000 (ワンアルファ内用液0.5μg/mLとして)
11. 薬価基準収載年月日	《錠》 1988年7月15日 (ワンアルファ錠0.25、ワンアルファ錠0.5、ワンアルファ錠1.0として) 2009年9月25日 (ワンアルファ錠0.25μg、ワンアルファ錠0.5μg、ワンアルファ錠1.0μgとして) 《内用液》 1987年10月1日 (ワンアルファ液として) 2009年9月25日 (ワンアルファ内用液0.5μg/mLとして)
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	1983年10月24日 ワンアルファカプセル 骨粗鬆症への適応追加 1988年10月12日 ワンアルファ液 未熟児への適応追加 1990年 2月21日 ワンアルファカプセル 小児用量追加 1991年 5月21日 ワンアルファ錠 小児用量追加(1.0μg) 1991年 6月 4日 ワンアルファ錠 小児用量追加(0.25μg、0.5μg)
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<参考> 再審査結果公表年月 《ワンアルファカプセル》 :1988年3月 内 容:薬事法(昭和35年法律第145号)第4章14条2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

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(あるいは投与)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	規格容量	JANコード	HOT(13桁)番号	GSI-RSSコード (販売包装単位)	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
ワンアルファ錠 0.25μg	0.25μg × 100	49-87-294-31150-9	1067538020204	(01) 14987294311506	3112001F1055	620675301
	0.25μg × 500	49-87-294-31151-6	1067538020205	(01) 14987294311513		
	0.25μg × 700	49-87-294-31152-3	1067538020302	(01) 14987294311520		
	0.25μg × 1000	49-87-294-31153-0	1067538020206	(01) 14987294311537		
	0.25μg × 500 パラ	49-87-294-31154-7	1067538020102	(01) 14987294311544		
ワンアルファ錠 0.5μg	0.5 μg × 100	49-87-294-31160-8	1067552020204	(01) 14987294311605	3112001F2051	620675501
	0.5 μg × 500	49-87-294-31161-5	1067552020205	(01) 14987294311612		
	0.5 μg × 700	49-87-294-31162-2	1067552020302	(01) 14987294311629		
	0.5 μg × 1000	49-87-294-31163-9	1067552020206	(01) 14987294311636		
	0.5 μg × 500 パラ	49-87-294-31164-6	1067552020102	(01) 14987294311643		
ワンアルファ錠 1.0μg	1.0 μg × 100	49-87-294-31170-7	1067576020204	(01) 14987294311704	3112001F3058	620675701
	1.0 μg × 500	49-87-294-31171-4	1067576020205	(01) 14987294311711		
	1.0 μg × 700	49-87-294-31172-1	1067576020302	(01) 14987294311728		
	1.0 μg × 1000	49-87-294-31173-8	1067576020206	(01) 14987294311735		
	1.0 μg × 500 パラ	49-87-294-31174-5	1067576020102	(01) 14987294311742		
ワンアルファ 内用液 0.5μg/mL	0.5 μg × 10 mL	49-87-294-31122-6	1067750020102	(01) 14987294311223	3112001S1053	620677501
17. 保険給付上の注意	該当しない					

1. 引用文献	1) 貴田嘉一:蛋白質・核酸・酵素 別冊88,1977	[D-03-1977-034]
	2) 田中洋子:ファルマシア 10(5)345,1974	[D-03-1974-002]
	3) 須田立雄ほか:ビタミンD—その新しい流れ—96~97, (講談社、サイエンスティフィク,1982)	[D-03-1982-223]
	4) 須田立雄ほか:蛋白質・核酸・酵素 21(10)844,1976	[D-03-1976-036]
	5) 清木 護ほか:組織培養 8(3)79, 1982	[D-03-1982-151]
	6) 須田昭男ほか:Progress in Medicine 2(7)1098,1982	[D-03-1982-076]
	7) 越川昭三ほか:臨床水電解質 5(6)645,1986	[D-03-1986-124]
	8) 清野佳紀ほか:小児科臨床 39(7)1691,1986	[D-03-1986-125]
	9) 西山宗六ほか:小児科臨床 39(8)2029,1986	[D-03-1986-126]
	10) 井上哲郎ほか:新薬と臨床 35(6)1234,1986	[D-03-1986-122]
	11) 白旗敏克ほか:新薬と臨床 35 (6)1243,1986	[D-03-1986-123]
	12) 清野佳紀ほか:小児科臨床 39(4)991,1986	[D-03-1986-038]
	13) 津越智子ほか:診療と新薬 24(1)167,1987	[D-03-1987-011]
	14) 上田 泰ほか:臨床評価 7(1)137,1979	[D-03-1979-020]
	15) 伊丹康人ほか:医学のあゆみ 123(10)958,1982	[D-03-1982-145]
	16) 川島博行ほか:日本薬理学雑誌 74(2)267,1978	[D-03-1978-054]
	17) K.Ueno et al:Vitamin D Basic Research And Its Clinical Application 901,1979	[F-03-1979-111]
	18) 伊沢義弘ほか:Progress in Medicine 2(7)1071,1982	[D-03-1982-073]
	19) 伊沢義弘ほか:Progress in Medicine 2(7)1080,1982	[D-03-1982-074]
	20) 鳥越紘二ほか:基礎と臨床 12(9)2181,1978	[D-03-1978-094]
	21) 社内報告:代謝(ラット肝ホモジェネート、肝還流),1978	
	22) 社内報告:薬物動態(健康成人),1986	
	23) 一木彦三:日本獣医畜産大学第二外科報告(未発表):錠とカプセルの生物学的 同等性試験(イヌ),1986	
	24) 清木 護ほか:応用薬理 16(6)1137,1978	[D-03-1978-064]
	25) 大沼規男ほか:応用薬理 15(3)459,1978	[D-03-1978-057]
	26) 大沼規男ほか:応用薬理 16(6)1103,1978	[D-03-1978-062]
	27) 清木 護ほか:応用薬理 16(6)1145,1978	[D-03-1978-065]
	28) 社内報告:代謝(ラット組織ホモジェネート),1978	
	29) 大沼規男ほか:応用薬理 16(6)1123,1978	[D-03-1978-063]
	30) 森 俊郎ほか:応用薬理 16(5)831,1978	[D-03-1978-060]
	31) 保科憲二ほか:応用薬理 15(4)683,1978	[D-03-1978-059]
	32) 川島博行ほか:日本薬理学雑誌 75,617,1979	[D-03-1979-055]
	33) 加藤隆一:慶應義塾大学医学部薬理学教室報告(未発表):代謝(ラット肝ミクロ ゾーム),1978	
	34) 伊沢義弘ほか:応用薬理 15(4)653,1978	[D-03-1978-058]
	35) 蒔田徳太郎ほか:医薬品研究 9(1)103,1978	[D-03-1978-053]

	36)社内報告:急性毒性(幼若ラット),1985 37)蒔田徳太郎ほか:医薬品研究 8(4)560,1977 [D-03-1977-012] 38)蒔田徳太郎ほか:医薬品研究 8(4)589,1977 [D-03-1977-013] 39)伊沢義弘ほか:医薬品研究 11(1)14,1980 [D-03-1980-091] 40)加藤正夫ほか:基礎と臨床 12(2)203,1978 [D-03-1978-080] 41)加藤正夫ほか:基礎と臨床 12(1)32,1978 [D-03-1978-079] 42)加藤正夫ほか:基礎と臨床 12(4)716,1978 [D-03-1978-084] 43)蒔田徳太郎ほか:医薬品研究 8(4)615,1977 [D-03-1977-014] 44)保科憲二ほか:基礎と臨床 12(2)214,1978 [D-03-1978-081]
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

本邦における用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

剤形	含量	用法・用量
錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μg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1.0～4.0μg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0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、疾患、症状により適宜増減する。
	0.5μg	
	1.0μg	
内用液	0.5μg	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0.5～1.0μg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1.0～4.0μg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0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを、また未熟児には1日1回0.008～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、疾患、症状により適宜増減する。

国名	販売名	許可年月日	剤形	含量	用法・用量
韓国	Onealfa	1990.6.11	錠剤	0.5μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児: 通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
中国	Bon-One	1995.8.29	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児: 通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		1992.6.11		0.5μg	小児: 通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
台湾	Onealfa	2001.3.5	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児: 通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2000.10.23		0.5μg	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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児: 通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2000.10.23		1.0μg	小児: 通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。

XII. 参考資料

国 名	販売名	許可年月日	剤形	含量	用法・用量
香 港	Bon-One	2002.2.26	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2002.2.26		1.0μg	
タ イ	Bon-One	2008.12.4	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2008.12.4		0.5μg	
パキスタン	Bon-One	1998.5.29	錠剤	0.5μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
シンガポール	Bon-One	1998.10.5	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		1998.8.19		0.5μg	
		1998.8.19		1.0μg	

国名	販売名	許可年月日	剤形	含量	用法・用量
マレーシア	Bon-One	1999.2.25	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		1999.2.25		0.5μg	
		1999.2.25		1.0μg	
インドネシア	Bon-One	2002.7.15	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2002.7.15		0.5μg	
		2002.7.15		1.0μg	
ミャンマー	Bon-One	2005.5.24	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2005.5.24		0.5μg	
ベトナム	Bon-One	2005.7.10	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2005.12.23		0.5μg	

XII. 参考資料

国 名	販売名	許可年月日	剤形	含量	用法・用量
エジプト	Bon-One	2002.7.30	錠剤	0.25μg	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0.5～1.0μgを経口投与すること。ただし、年齢、症状により適宜軽減する。 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1.0～4.0μgを経口投与する。 小児：通常、小児に対して骨粗鬆症の場合は1日1回アルファカルシドールとして0.01～0.03μg/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0.05～0.1μg/kgを経口投与する。ただし、症状により適宜増減する。
		2002.7.30		0.5μg	
		2002.7.30		1.0μg	

2. 海外における臨床支援情報	該当資料なし
-----------------	--------

その他の関連資料	
----------	--

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
【資料請求先】学術情報部 ☎ 0120-189-315