

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

活性型ビタミンD₃製剤

劇薬 **ホーネル錠 0.15**

劇薬 **ホーネル錠 0.3**

Hornel[®] tab. 0.15 / 0.3

ファレカルシトリオール製剤

剤形	白色の素錠
規格・含量	ホーネル錠0.15： 1錠中ファレカルシトリオール0.15 μ g ホーネル錠0.3： 1錠中ファレカルシトリオール0.3 μ g
一般名	和名：ファレカルシトリオール（JAN） 洋名：falecalcitriol（JAN, INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日： ホーネル錠0.15 2001年4月4日 ホーネル錠0.3 2001年4月4日 薬価基準収載年月日： ホーネル錠0.15 2001年6月1日 ホーネル錠0.3 2001年6月1日 発売年月日： ホーネル錠0.15 2001年8月1日 ホーネル錠0.3 2001年8月1日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本IFは2019年4月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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

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）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
1. 開発の経緯	1	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
2. 製品の特徴及び有用性	1	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	23
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
2. 一般名	2	7. 相互作用	25
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	25
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	30
5. 化学名（命名法）	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	11. 小児等への投与	30
7. CAS登録番号	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
III. 有効成分に関する項目	3	13. 過量投与	30
1. 有効成分の規制区分	3	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	31
2. 物理化学的性質	3	15. その他の注意	31
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	16. その他	31
4. 有効成分の確認試験法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	32
5. 有効成分の定量法	4	1. 一般薬理	32
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性	32
1. 剤形	5	X. 取扱い上の注意に関する項目	35
2. 製剤の組成	5	1. 有効期間又は使用期限	35
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 貯法・保存条件	35
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 承認条件	35
6. 溶出試験	6	5. 包装	35
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	6. 同一成分・同効薬	35
8. 製剤中の有効成分の定量法	7	7. 国際誕生年月日	35
9. 容器の材質	7	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	35
10. その他	7	9. 薬価基準収載年月日	35
V. 治療に関する項目	8	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	35
1. 効能又は効果	8	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
2. 用法及び用量	8	12. 再審査期間	36
3. 臨床成績	9	13. 長期投与の可否	36
VI. 薬効薬理に関する項目	13	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13	15. 保険給付上の注意	36
2. 薬理作用	13	XI. 文献	37
VII. 薬物動態に関する項目	17	1. 引用文献	37
1. 血中濃度の推移・測定法	17	2. その他の参考文献	38
2. 薬物速度論的パラメータ	18	XII. 参考資料	39
3. 吸収	19	主な外国での発売状況	39
4. 分布	19	XIII. 備考	40
5. 代謝	21		
6. 排泄	22		
7. 透析等による除去率	22		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23		
1. 警告内容とその理由	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ファレカルシトリオール (falecalcitriol) は大正製薬株式会社と住友製薬株式会社 (現：大日本住友製薬株式会社) がWARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) より導入し、共同開発した活性型ビタミンD₃製剤である。

本剤は、活性型ビタミンD₃ (1,25(OH)₂D₃) の26位及び27位の水素を全てフッ素に置換した誘導体であり、生体内で24位水酸化による不活性化を受けず、主代謝物の23位水酸化体にも活性があることから強力で持続的なカルシウム代謝作用を示す。

また、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症においては、血清カルシウムを正常範囲内に保つ投与量で、副甲状腺ホルモンを低下させることが認められている。

本邦では1984年より大正製薬株式会社と住友製薬株式会社 (現：大日本住友製薬株式会社) が共同で開発に着手し、その有用性を確認して2001年4月に製造承認された。

市販後の特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2010年6月に薬事法第14条第2項3号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) の適応を持つ経口投与の活性型ビタミンD₃製剤である。

2. 維持透析下の2° HPTに対し、血清カルシウムを正常範囲内に保つ投与量で、副甲状腺ホルモンの抑制が期待できる。

3. 2° HPTモデルにおいて、類骨および線維組織量の増加等の骨病変を改善する (ラット)。

4. 承認時：安全性評価対象例452例中、54例 (11.9%) に副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症23件 (5.1%)、そう痒感11件 (2.4%) であった。

また、臨床検査値異常変動の主なものは、尿沈渣異常3.2% (3/94例)、尿pH上昇2.6% (3/114例)、ALT (GTP) 上昇1.9% (8/423例)、γ-GTP上昇1.9% (5/270例)、LDH上昇1.2% (4/334例)、好酸球の増加1.1% (4/370例) であった。

再審査終了時：市販後の特定使用成績調査における安全性評価対象例1,253例中、248例 (19.8%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症179件 (14.3%)、高リン血症42件 (3.4%) であった。

また、重大な副作用として、高カルシウム血症 (11.8%)、腎結石 (0.1%)、尿管結石 (0.1%)、肝機能障害(0.1%)、黄疸(頻度不明)が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ホーネル錠0.15

ホーネル錠0.3

(2) 洋名

Hornel tab.0.15

Hornel tab.0.3

(3) 名称の由来

骨カルシウム代謝に係る薬剤であることからホーネルと命名した。

2. 一般名

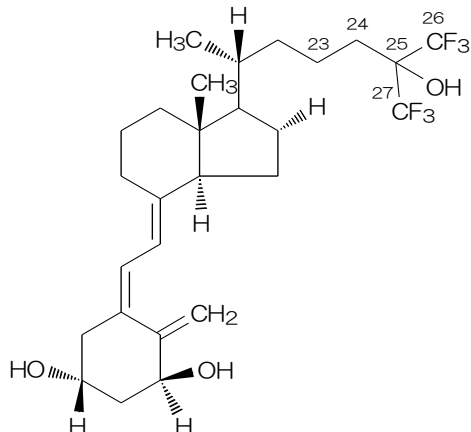
(1) 和名（命名法）

ファレカルシトリオール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

falecalcitriol（JAN、INN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₃₈F₆O₃

分子量：524.59

5. 化学名（命名法）

(+)-(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9, 10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1 α ,3 β ,25-triol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ST-630

7. CAS登録番号

83805-11-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬

2. 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

各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	本品 1gを溶かすのに 要した溶媒量 (mL)
テトラヒドロフラン	0.8
ジエチルエーテル	2
メタノール	6
アセトニトリル	7
エタノール (99.5)	8
アセトン	9
クロロホルム	20
トルエン	200
ヘキサン	10,000以上
水	10,000以上

(3) 吸湿性

吸湿性を 25℃、23～94%RH条件下における重量変化により検討した。その結果、いずれの条件下においても変化がなく、吸湿性がないことが確認された。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約143℃

(5) 酸塩基解離定数

構造上解離基を持たないので、解離定数については検討しなかった。

(6) 分配係数

$\log P=6.2$ (温度 30℃、 $\log k' = 1.06$)

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} +34.5^\circ$ エタノール (99.5)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	区別	色調	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
ホーネル錠0.15	錠剤 [素錠]	白色			
			直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
			約7	約3.5	約140
			上面	下面	側面
ホーネル錠0.3	錠剤 [素錠]	白色			
			直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
			約7	約3.5	約140
			上面	下面	側面

(2) 製剤の物性

崩壊試験：本品は日局「崩壊試験法」により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

販売名	表示部位	識別コード
ホーネル錠 0.15	本体及びPTP包装	T621
ホーネル錠 0.3	本体及びPTP包装	T622

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ホーネル錠 0.15：1錠中ファレカルシトリオール 0.15 μ gを含有

ホーネル錠 0.3：1錠中ファレカルシトリオール 0.3 μ gを含有

(2) 添加物

D-マンニトール

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

ポビドン（K30）

ジブチルヒドロキシルエン

ステアリン酸マグネシウム

3. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
60℃	8週間	褐色ガラス瓶（密栓）	含量低下
25℃、90%RH	8週間	褐色ガラス瓶（開栓）	含量低下
25℃、蛍光灯 1,000 ルクス	50日	シャーレ+ポリ塩化ビニリデン	含量低下
25℃、60%RH	36箇月	PTP(PVC)+オーバーラップ ^{a)}	変化なし
40℃、75%RH	6箇月	PTP(PVC)+オーバーラップ ^{a)}	変化なし
40℃、75%RH	6箇月	PTP(PP)+オーバーラップ ^{b)}	変化なし

a) : PTP(PVC)包装（材質：アルミ箔及びポリ塩化ビニルフィルム）したものに、オーバーラップ包装（材質：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）を施したもの。

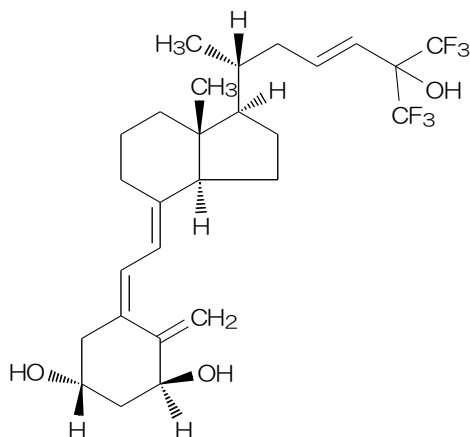
b) : PTP(PP)包装（材質：アルミ箔及びポリプロピレンフィルム）したものに、オーバーラップ包装（材質：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）を施したもの。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

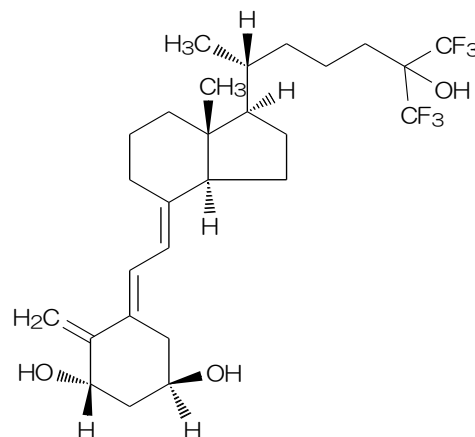
該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

(5Z,7E,23E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19),23-tetraene-1 α ,3 β ,25-triol



(5E,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1 β ,3 α ,25-triol



6. 溶出試験

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフ法

8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

9. 容器の材質

PTP：アルミニウム、ポリプロピレン（PP）

10. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果、2. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3 μgを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜減量する。
○副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善 ○クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善	通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3～0.9 μgを経口投与する。ただし、年齢、症状、病型により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤投与中にあらわれる副作用は高カルシウム血症及びそれに基づくと考えられる症状が多いので、過量投与を防ぐため、本剤投与中は、血清カルシウム値を定期的（投与初期及び増量時には少なくとも2週に1回）に測定すること。血清カルシウム値に関しては、疾患、施設の基準値等に応じた適正範囲を維持するよう、患者毎に投与量を調節すること。高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後、減量して行うこと。

低アルブミン血症（血清アルブミン値が4.0g/dL未満）の場合には補正值を指標に用いることが望ましい。

補正カルシウム値算出方法：

補正カルシウム値(mg/dL)

=血清カルシウム値(mg/dL)－血清アルブミン値(g/dL)＋4.0

- (2) 血清カルシウム値と血清リン値の積が高値の場合、異所性石灰化の増悪をきたすと報告されているので、血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し、血清カルシウム値と血清リン値の積が異常高値を認めた場合には、投与量を調節することが望ましい。
- (3) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合、血清PTH値、血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は減量するなど、投与量を調節すること。
- (4) 副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合、尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えないよう投与量を調節すること。

(解説)

- (1) 承認時までの国内臨床試験において、最も高頻度（5.1%、23/452 例）に見られた副作用は高カルシウム血症であった。また、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状（そう痒感、いらいら感等）も多く見られた。このため、血清カルシウム値上昇に対する注意を記載した。

投与初期（投与開始～用量が設定されるまで）及び増量時には、いずれの疾患についても、少なくとも2週に1回程度の測定が必要となる。

血清カルシウム値については、適正（許容）範囲が疾患毎に異なり、また、医療機関によって基準値に違いがあるので、それらを目安とし、患者毎に設定量を調節する必要がある。

なお、低アルブミン血症では、見かけ上血清カルシウム値が低くなるので補正值¹⁾を指標に用いることが望まれる。

- (2) 血清カルシウム値と血清リン値の積の上昇に伴い、骨以外の軟部組織、関節、血管などに石灰化（異所性石灰化）を引き起こすおそれがあるとされており^{2)~4)}、異常高値を認めた場合には、投与量を調整することが必要となる。
- (3) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合、血清PTH値、血清Al-P値の過度な抑制は低回転骨あるいは無形成骨を引き起こすおそれがあり⁵⁾、また、血清Al-P値の過度の低下は高カルシウム血症の前兆として注意を要すると言われている⁶⁾ことから、血清PTH値、血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は、投与量を減量するなどの調整が必要となる。
- (4) 尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えると、腎結石、尿管結石が起こりやすいと言われている^{6)~8)}ことから、副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合は、尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えないように投与量を調整する必要がある。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

国内204施設において実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の評価対象総計481例における有効性は次のとおりである。

疾患名	有効率(%) [有効以上]
維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ^{9)~13)}	51.4% (167/325)
副甲状腺機能低下症 ^{14)~16)}	90.9% (90/99)
クル病・骨軟化症 ^{17),18)}	71.9% (41/57)

森井浩世ほか：腎と透析，42，697（1997）

森井浩世ほか：日本透析医学会誌，30，895（1997）

森井浩世ほか：腎と透析，43，271（1997）

森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab.，16，34（1998）

森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab.，16，44（1998）

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床，45，595（1997）

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床，45，693（1997）

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床，45，789（1997）

吉川靖三ほか：診療と新薬，34，331（1997）

吉川靖三ほか：診療と新薬，34，359（1997）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁹⁾

健常成人男子44例に対して、ファレカルシトリオール0.0125 μg ～2.0 μg （8段階）の単回投与試験及び食事の影響試験を行った結果、頭痛（0.25 μg ）、指先のしびれ感（2.0 μg ）が各1件、血沈の亢進2件、尿潜血1件、CPKの上昇1件が認められた。しかし、いずれも一過性であり処置を行うことなく消失した。また、健常成人男子6例を対象とした1.0 μg の7日間の反復投与試験においては、本剤に起因すると思われる自覚症状や臨床検査値異常変動は認められなかった。

小椋陽介ほか：臨床医薬，13，1877（1997）

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の場合、通常、成人には1日1回0.3 μg を経口投与、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症の場合、通常、成人には1日1回0.3～0.9 μg を経口投与する。」である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症⁹⁾

慢性腎不全患者における低Ca血症、二次性副甲状腺機能亢進症、自覚症状を有するなどのカルシウム代謝異常を呈する患者 93 例を対象に、1 日 1 回食後に、原則として 0.05 μg /日投与から開始し、効果が不十分な場合には適宜増量しながら、12 週間以上を目安として投与した結果、至適投与量は 0.2～0.3 μg /日と推測された。

森井浩世ほか：腎と透析，42，697（1997）

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の場合、通常、成人には1日1回0.3 μg を経口投与する。」である。

2) クル病・骨軟化症

①クル病・骨軟化症の患者37例を対象にファレカルシトリオール（ソフトカプセル剤）を72週間投与した結果、有効性及び安全性を考慮した維持投与量は、0.25～1.0 μg /日と推定された¹⁷⁾。

吉川靖三ほか：診療と新薬，34，331（1997）

②①の試験に参加したクル病・骨軟化症の患者26例を対象に、ソフトカプセル剤から錠剤に切り替え48週間投与した結果、至適用量は0.3～0.9 μg /日で、病型、症例に応じて用量を適宜増減する必要があると推定された¹⁸⁾。

吉川靖三ほか：診療と新薬，34，359（1997）

注) 本剤の承認されている用法・用量は「クル病・骨軟化症の場合、通常、成人には1日1回0.3～0.9 μg を経口投与する。」である。

3) 副甲状腺機能低下症

①副甲状腺機能低下症の患者61例を対象にファレカルシトリオールを16週間投与した結果、効果適正例での最終投与量の平均は0.768 μ g/日であり、88.6%の症例が0.25～1.0 μ g/日の範囲内であった¹⁴⁾。

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 595 (1997)

②①の試験に引き続き47例を対象に合計52週間投与した結果、効果適正例での最終投与量の平均は「特発性+術後性」で0.865 μ g/日、「偽性」で0.540 μ g/日であり、87.9%の症例が0.25～1.0 μ g/日の範囲内であった¹⁵⁾。

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 693 (1997)

注) 本剤の承認されている用法・用量は「副甲状腺機能低下症の場合、通常、成人には1日1回0.3～0.9 μ gを経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験¹⁰⁾

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者139例に対し、ファレカルシトリオール0.05 μ g、0.15 μ g、0.3 μ gを12週間投与して二重盲検比較試験を実施した結果、至適用量は有効性、安全性の両面から、0.3 μ g/日付近であると推定された。

森井浩世ほか：日本透析医学会誌, 30, 895 (1997)

2) 比較試験

第Ⅲ相二重盲検試験¹²⁾

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者115例に対し、ファレカルシトリオール0.3 μ g/日群とプラセボ群にて、二重盲検試験を実施した結果、本剤の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対する有効性が認められた。

森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16, 34 (1998)

3) 安全性試験¹³⁾

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に伴う腎性骨異栄養症の患者34例を対象として48週間の長期投与を行った。その結果、長期間投与しても良好な有効性、安全性を示すことが確認された。

森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16, 44 (1998)

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 長期使用に関する特定使用成績調査

2001年8月1日～2006年7月31日の期間に中央登録方式で実施した。

①透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

安全性解析対象症例 1,152 例

副作用発現症例率 20.8% (240/1,152 例、240 例 275 件の副作用)
有効性解析対象症例 965 例
最終全般改善度* 改善以上 65.9% (636/965 例)

* 最終全般改善度は、観察期間 (52 週間) 終了時の intact-PTH の改善を中心に総合的に判定し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 5 段階 6 区分とし、改善以上を算出した。

②副甲状腺機能低下症 (腎不全におけるものを除く)

安全性解析対象症例 92 例
副作用発現症例率 8.7% (8/92 例、8 例 14 件の副作用)
有効性解析対象症例 62 例
最終全般改善度* 80.6% (50/62 例)

* 最終全般改善度は、観察期間 (52 週間) 終了時の自覚症状 (テタニー、痙攣、しびれ感、知覚異常)、血液・尿検査所見を総合的に判定し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 5 段階 6 区分とし、改善以上を算出した。

③クル病・骨軟化症 (腎不全におけるものを除く)

安全性解析対象症例 9 例
副作用発現症例率 0% (0/9 例)
有効性解析対象症例 9 例
最終全般改善度* 44.4% (4/9 例)

* 最終全般改善度は、観察期間 (52 週間) 終了時の骨 X 線所見、臨床症状 (骨痛、筋力低下)、血液・尿検査所見を総合的に判定し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 5 段階 6 区分とし、改善以上を算出した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない。

VI. 薬効薬理に関する項目

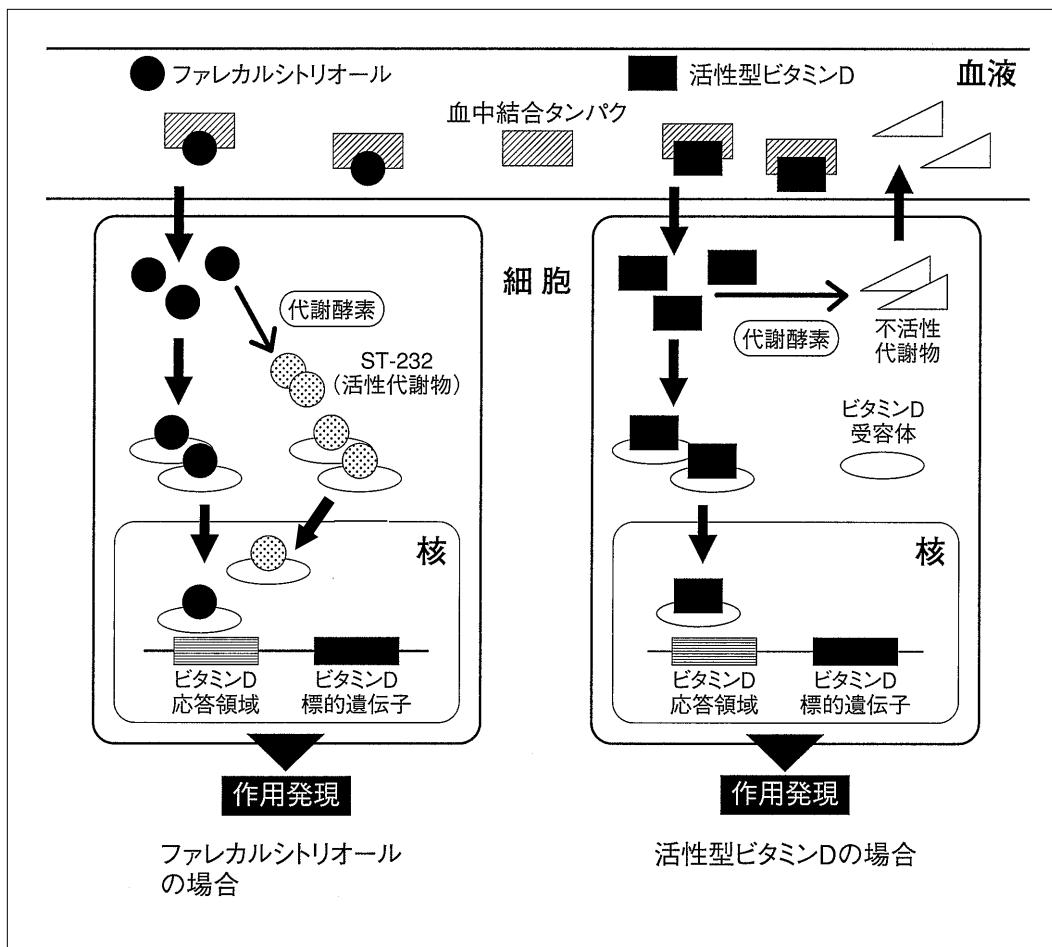
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルファカルシドール、カルシトリオール、マキサカルシトール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、活性型ビタミンD₃の誘導体であり、小腸、副甲状腺及び骨等の標的組織に分布する受容体への結合により血中カルシウム上昇作用、血中PTH上昇抑制作用、骨灰分減少抑制作用等の作用を発揮する。



ファレカルシトリオールと活性型ビタミンDの作用機序比較

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) カルシウム代謝調節作用^{20),21)}

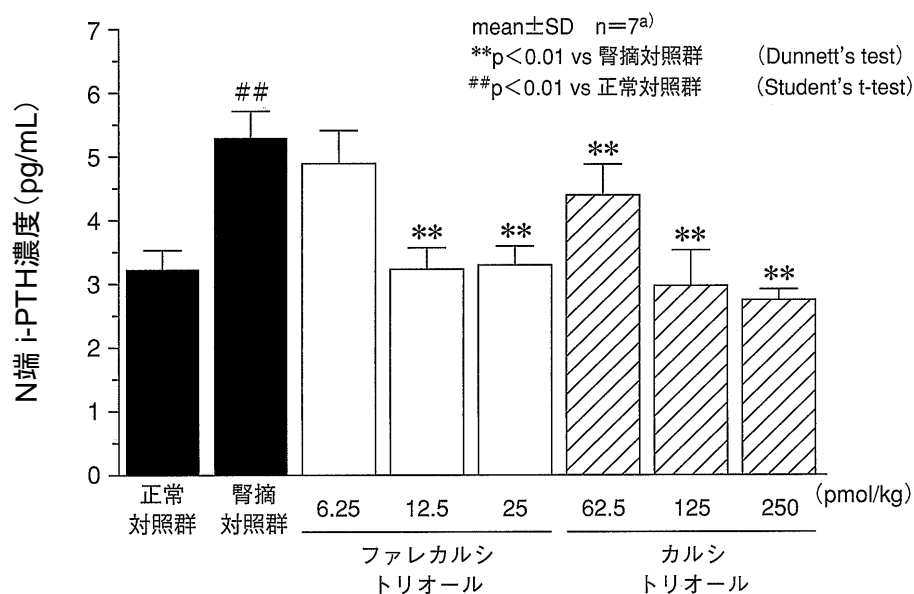
- ① ビタミンD欠乏ラット：ファレカルシトリオール[®]の静脈内投与によって、小腸カルシウム吸収及び骨吸収（骨カルシウム動員）の促進作用が認められた。
- ② 培養骨組織：ファレカルシトリオールはマウス頭頂骨器官培養系において骨吸収促進作用を示した。

2) 慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症に対する作用²²⁾

腎不全病態モデルである5/6腎摘除ラットにおいて、ファレカルシトリオール[®]の経口投与によって、血中副甲状腺ホルモン（PTH）の上昇及び副甲状腺におけるPTHのメッセンジャーRNA発現の亢進が抑制された。また、類骨の増加、線維性骨炎及び石灰化異常等の骨病変の改善が認められた。

血中副甲状腺ホルモン（PTH）濃度に対する作用

- ・ 血中n-PTH濃度上昇抑制作用

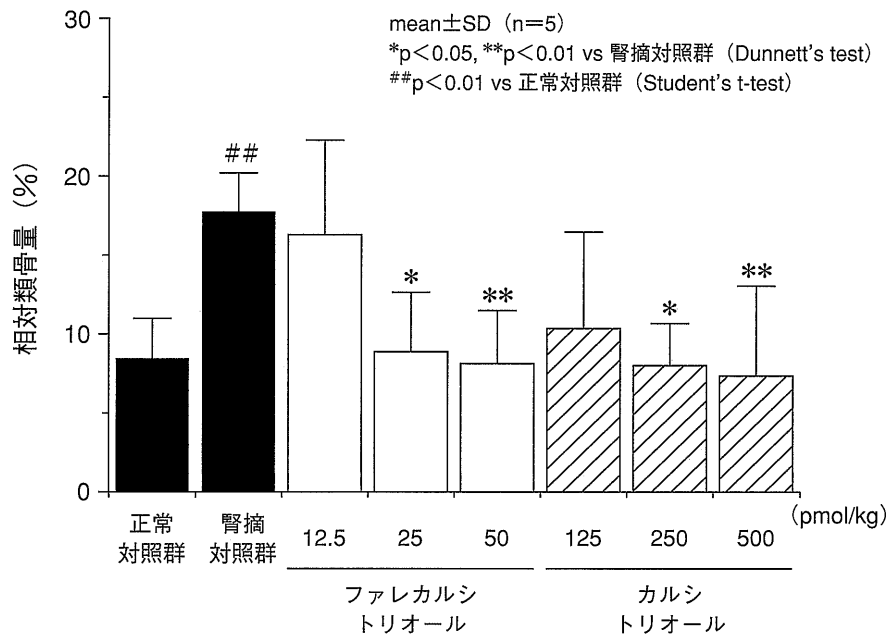


a) 正常対照群 n=6

5/6腎摘除ラットにおける血中n-PTH濃度に対する
 ファレカルシトリオール[®]の作用

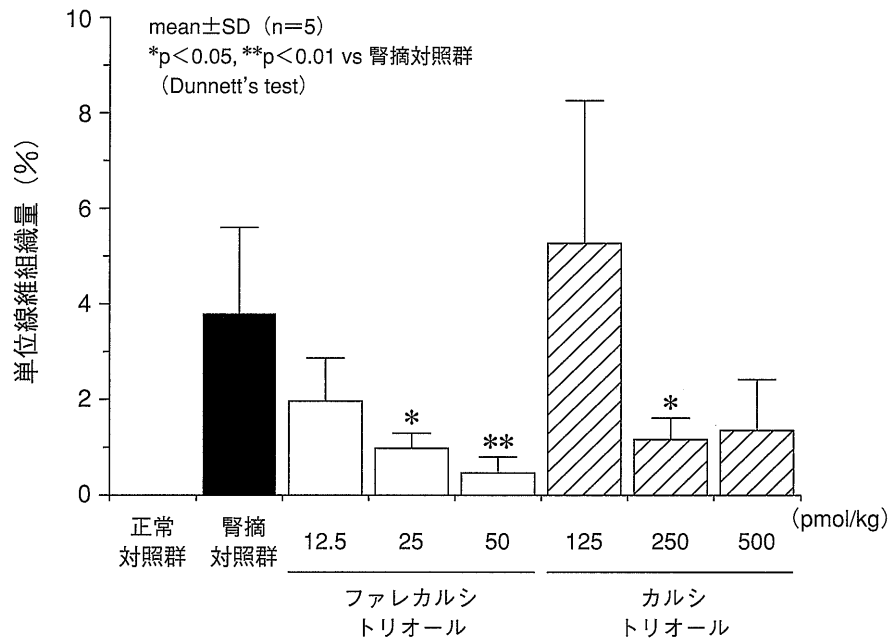
骨病変に対する改善作用

・ 相対類骨量抑制作用



5/6腎摘除ラットにおける相対類骨量に対する
ファレカルシトリオールの作用

・ 単位線維組織量抑制作用



5/6腎摘除ラットにおける単位線維組織量に対する
ファレカルシトリオールの作用

3) 副甲状腺機能低下症に対する作用²⁰⁾

副甲状腺機能低下症の病態モデルである副甲状腺摘出ラットにおいて、ファレカルシトリオール[®]の静脈内投与によって、低下した血中カルシウムの上昇が認められた。

4) 抗クル病作用²³⁾

①ビタミンD欠乏性クル病ラット：ファレカルシトリオール[®]の経口投与によって、ビタミンD欠乏性クル病ラットの骨灰分減少が改善され、またその発症が抑制された。

②低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病マウス：家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病のモデルと考えられるHypophosphatemicマウスにおいて、ファレカルシトリオール[®]の皮下投与によって、低下したリン濃度の上昇が認められた。

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

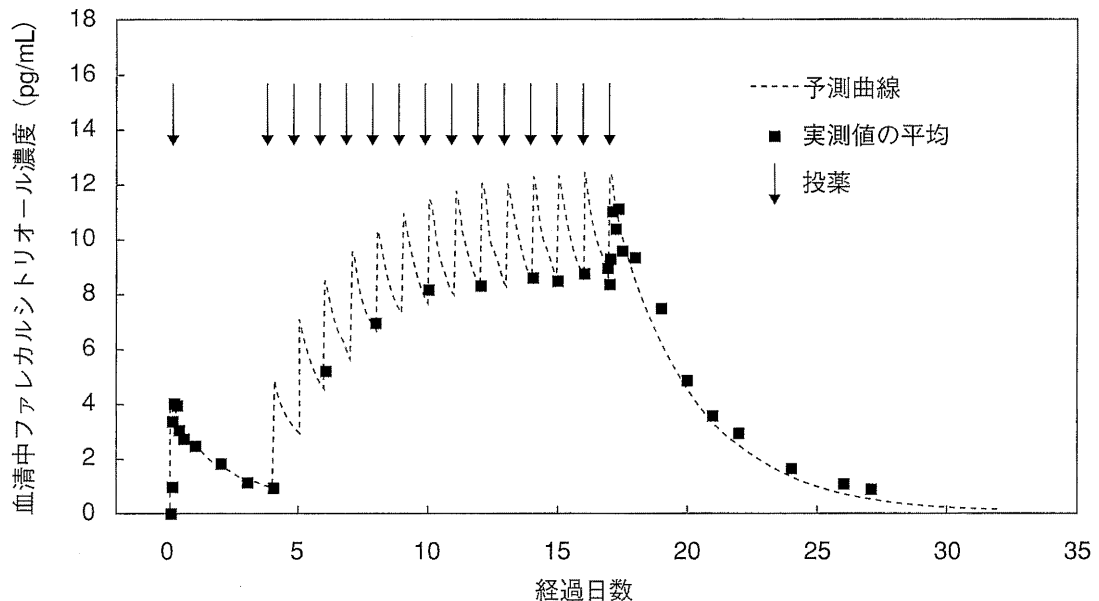
(2) 最高血中濃度到達時間²⁴⁾

約4時間後（健常成人、食後0.3 μg単回経口投与、血清）

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健常成人²⁴⁾

健常成人6例にホーネル錠0.3 μgを1日1回、食後経口にて単回及び14日間反復投与したときの平均血中濃度推移及び各パラメータ値は以下のものであった。



血清中ファレカルシトリオール濃度の予測曲線と実測値（n=6）

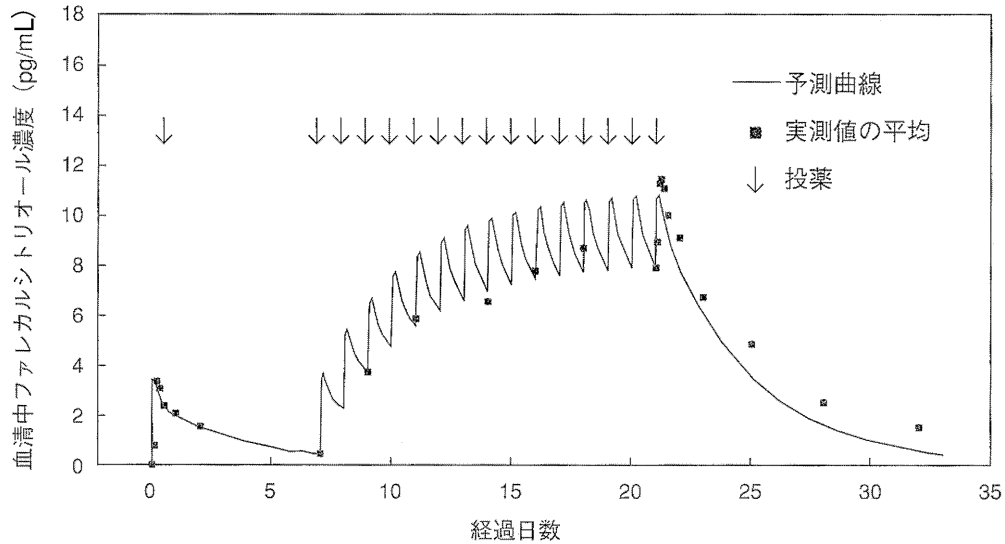
健常成人に単回及び反復経口投与した時のパラメータ

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (pg · hr/mL)
単回	4.98 ± 1.09	4.0 ± 1.8	52.7	248.5 ± 32.0
反復14日目	11.67 ± 1.44	5.7 ± 2.0	62.2	235.8 ± 28.0

AUC：単回投与時 AUC_{0~∞}
 反復投与時 AUC_{0~24}
 平均値 ± 標準偏差（n=6）

2) 血液透析患者²⁵⁾

血液透析患者5例にホーネル錠 $0.3\mu\text{g}$ を1日1回、食後経口にて単回及び15日間反復投与した時の平均血中濃度推移及び各パラメータ値は以下のようであった。また、透析による除去は認められなかった。



血清中ファレカルシトリオール濃度の予約曲線と実測値 (n=5)

血液透析患者に単回及び反復経口投与した時のパラメータ

	C_{\max} (pg/mL)	T_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg · hr/mL)
単回	3.84 ± 0.90	5.2 ± 1.8	61.1	237.1 ± 40.3
反復15日目	12.70 ± 2.37	6.0 ± 2.3	87.5	236.6 ± 40.8

AUC : 単回投与時 $AUC_{0 \sim \infty}$
 反復投与時 $AUC_{0 \sim 24}$
 平均値 ± 標準偏差 (n=5)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数²⁶⁾

0.655 hr^{-1} ($0.3\mu\text{g}$ 単回経口投与)

(2) バイオアベイラビリティ^{27),28)}

[参考]

約17% ($0.3\mu\text{g/kg}$ 、ラット)

約30% ($0.3\mu\text{g/kg}$ 、イヌ)

(3) 消失速度定数²⁶⁾

0.0286 hr⁻¹ (0.3 μg単回経口投与)

(4) クリアランス²⁶⁾

1.198 L/hr (0.3 μg単回経口投与)

(5) 分布容積²⁶⁾

V₁ : 41.91L (0.3 μg単回経口投与)

V₂ : 91.07L (0.3 μg単回経口投与)

(6) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

動物種	蛋白結合率 (%)	
	ファレカルシトリオール添加濃度	
	1ng/mL	10ng/mL
ラット	97.4±2.95	99.5±0.55
イヌ	98.7±0.57	99.1±1.10
マウス	93.2±7.48	98.5±1.85
サル	97.6±0.50	99.5±0.23
ヒト	98.6±0.35	99.8±0.05

平均値±標準偏差 (n=3)

3. 吸収

[参考] ³⁰⁾

³H-ファレカルシトリオールを単回経口投与した場合、少なくとも19%が吸収された(ラット)。

4. 分布

[参考] ^{28),30),31)}

³H-ファレカルシトリオールを単回投与した場合、組織中放射能は小腸及び腎臓などの標的組織に高く分布し、血清中濃度より持続的な推移を示した(ラット、イヌ、マウス)。また、経口投与したときのイヌの副甲状腺、静脈内投与時のラットの骨幹端部及び副甲状腺に局所的で持続的な分布が見られた。標的組織におけるこのような分布に雌雄の差はなく(ラット)、反復投与時にはいずれの組織においても著しい蓄積性は見られなかった(ラット、イヌ)。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

[参考]³²⁾

妊娠13日目ラットに³H-ファレカルシトリアルを1 μ g/kg単回経口投与した場合、胎児中放射能 (dry) 濃度は、投与後6時間に最高濃度を示した後、72時間後には最高濃度の41%に低下した。いずれの測定時点においても胎児中放射能 (dry) 濃度は、母胎血清及び胎盤中放射能 (dry) 濃度の1/2以下であった。

(3) 乳汁中への移行性

[参考]³²⁾

動物実験 (ラット) で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

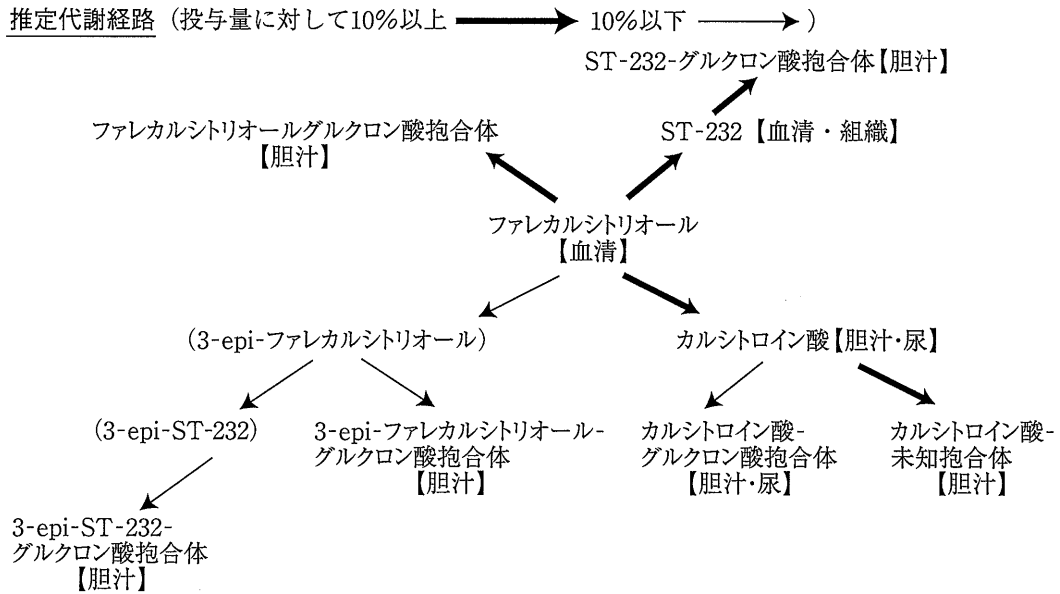
該当資料なし

5. 代謝

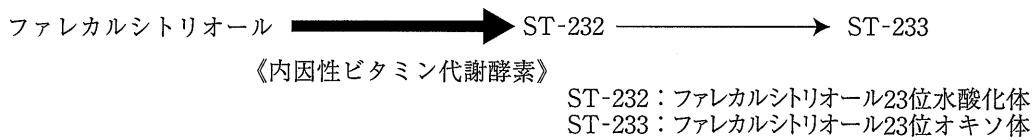
(1) 代謝部位及び代謝経路

[参考] 28), 33) ~ 35)

ファレカルシトリオール のラット及びイヌにおける推定代謝経路



標的組織 (小腸・腎臓・骨・副甲状腺) での推定代謝経路



(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^{36), 37)}

ファレカルシトリオールの23位水酸化体 (ST-232) はビタミンD活性を有する。

(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・排泄率・排泄速度

[参考] ^{27),28),30),31),38)}

雌雄ラット、イヌ及びマウスに³H-ファレカルシトリオールを単回経口投与した結果、いずれの動物でも、投与した放射能は主として糞中に排泄され、尿中排泄は3～5%程度であり、呼気中排泄はごくわずかで、168時間後にわずかに残存した放射能はそれ以降引き続き排泄されるものと考えられた。

また、投与後72時間までの胆汁中排泄率は投与量の約16%であり、吸収量の約39%の腸肝循環が認められた（ラット）。

7. 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 ²⁵⁾

慢性腎不全のため血液透析を受けている患者5例を対象に、本薬の0.3 μg/日を単回投与した後、引き続き15日間反復投与し、薬物動態について検討した。その結果、単回投与時の薬物動態パラメータに基づく反復投与時の予測曲線と反復投与時実測値の推移はほぼ一致した。また、単回投与時のAUC_{0～∞}と反復投与最終投与時のAUC_{0～24}値に差はみられず、反復投与による薬物動態の変化は健常成人の場合と同様に少ないものと考えられた。

また、透析時においてファレカルシトリオールは血液から除去されなかったが、これは本薬の蛋白結合率が高いことが一因と考えられた。

(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)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、過敏症の再発や、より重篤な過敏症状の発現の可能性が高いと考えられることから設定した。承認時までの国内臨床試験において、過敏症と思われる肝機能障害1例 (0.2%)、蕁麻疹1例 (0.2%) 及び皮疹1例(0.2%) が認められている。

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

[次の患者には慎重に投与すること]

(1) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、65歳以上の高齢者は総症例526例中51例 (9.7%) であった。

高齢者 (65歳以上) と非高齢者 (16~64歳) における副作用発現率はそれぞれ維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症で17.9% (7例/39例)、10.9% (35例/322例)、クル病・骨軟化症で0% (0例/8例)、5.4% (2例/37例)、副甲状腺機能低下症で25.0% (1例/4例)、10.6% (10例/94例) であった。

全症例における安全性については、検討症例数が多かった維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の結果を反映し、高齢者 (65歳以上) では15.7% (8例/51例)、非高齢者 (16~64歳) では10.4% (47例/453例) と高齢者の方が副作用の発現率が高い値を示した。また、高カルシウム血症の発現率が各々9.8% (5例/51例)、4.0% (18例/453例) と、高齢者の方が高い値を示した。

高齢者における代謝に関する試験等を行っていないが、一般的には高齢者では、生理機能の低下により、代謝能の低下等が考えられる。

以上のことから、高齢者に使用する場合には、低用量から開始するなど、患者の状態

を観察しながら慎重に投与することが必要となる。

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

(3) 小児 [「小児等への投与」の項参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児への使用経験はなく、安全性は確立されていない。

承認時までの国内臨床試験において、小児に対する使用経験は、安全性評価対象例として、クル病で18例、副甲状腺機能低下症で4例であった。

副作用について年齢で層別し、小児とそれ以外での副作用発現率及び小児で発現した副作用と使用上の注意で注意喚起している副作用の発現率及び種類について検討したところ、小児の副作用の発現率は小児以外と同程度であった。また、小児に特異的な副作用の発現は認められなかった。

しかし、小児に対する使用経験は少なく、安全性情報は十分ではないため、血清カルシウム値等の観察を十分に行い、少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないように慎重に投与することが必要となる。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

(解説)

慢性腎不全患者においては、腎実質細胞の退縮に伴うビタミンD活性化酵素の欠乏が体内の活性型ビタミンD₃の生成を減少させ、消化管におけるカルシウム吸収の低下や、遠位尿細管でのカルシウム再吸収の低下を引き起こす。また、腎機能の低下によりリン排泄が低下し、高リン血症が発現する。血清リン高値は直接PTH合成・分泌を促進したり、 1α -hydroxylase活性を抑制し、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の産生を低下させるため、二次性副甲状腺機能亢進症を増悪させる可能性がある。

従って、高リン血症のある患者に投与する場合には、リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げる必要がある。また、本剤投与中においては、定期的に血清無機リン値を測定し、コントロールを行うことが必要となる。

(2) 本剤の使用に際しては、他のビタミンD及びその誘導体の製剤の併用の有無を確認し、本剤と併用する場合には注意すること。[「相互作用」の項参照]

(解説)

本剤と他のビタミンD及びその誘導体の製剤を併用する場合には、注意が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム製剤 〔乳酸カルシウム 炭酸カルシウム等〕	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミンD及びその誘導体 〔アルファカルシドール 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
マグネシウム含有製剤 〔酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム等〕	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる。透析中の患者〔腎からのマグネシウムの排泄が低下している。〕
ジギタリス製剤 〔ジゴキシン等〕	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時：安全性評価対象例452例中、54例（11.9％）に副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症23件（5.1％）、そう痒感11件（2.4％）であった。また、臨床検査値異常変動の主なものは、尿沈渣異常3.2％（3/94例）、尿pH上昇2.6％（3/114例）、ALT（GPT）上昇1.9％（8/423例）、 γ -GTP上昇1.9％（5/270例）、LDH上昇1.2％（4/334例）、好酸球の増加1.1％（4/370例）であった。

再審査終了時：市販後の特定使用成績調査における安全性評価対象例1,253例中、248例（19.8％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症179例（14.3％）、高リン血症42件（3.4％）であった。

1) 重大な副作用

1) **高カルシウム血症（11.8％）：**本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため、高カルシウム血症があらわれることがある。
高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に、減量して行うこと。
また、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状（そう痒感、いらいら感等）の発現にも注意すること。

- 2) 腎結石 (0.1%)、尿管結石 (0.1%) : 腎結石、尿管結石があらわれることがある。
- 3) 肝機能障害 (0.1%)、黄疸 (頻度不明) : AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP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、観察を十分にいき、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。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	1.0%以上	1.0%未満
精神神経系		頭痛、眠気、いらいら感、パーキンソニズム
消化器		下痢、下血、嘔気、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、口渇感
循環器		胸部違和感、徐脈
血液		好酸球の増加、白血球数増多、単球の増加、桿状核球の増加、好中球の増加、好中球の減少、リンパ球の減少
代謝異常	高リン血症	尿酸上昇、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、総タンパク低下、アルブミン低下
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、皮疹
肝臓		ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、AST(GOT)上昇
腎臓		尿pH上昇、尿沈渣異常、BUN上昇、尿タンパク異常、尿潜血
骨		関節周囲又は皮下の石灰化、骨痛、関節痛
その他		肩こり、女性型乳房、顔面紅潮

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の特定使用成績調査の合算に基づく。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時				特定使用成績調査			
	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計
症例数	289	102	61	452	1152	92	9	1253
副作用等の発現症例数(%)	51 (17.6)	21 (20.6)	7 (11.5)	79 (17.5)	240 (20.8)	8 (8.7)	0 (0.0)	248 (19.8)
副作用等の発現件数	74	32	10	116	275	14	0	289
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例(件数)率(%)							
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
骨転移	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
内分泌障害	-	-	-	-	3 (0.3)	-	-	3 (0.2)
副甲状腺機能低下症	-	-	-	-	3 (0.3)	-	-	3 (0.2)
代謝および栄養障害	24 (8.3)	3 (2.9)	-	27 (6.0)	199 (17.3)	4 (4.3)	-	203 (16.2)
食欲不振	-	-	-	-	4 (0.3)	1 (1.1)	-	5 (0.4)
高カルシウム血症	22 (7.6)	1 (1.0)	-	23 (5.1)	169 (14.7)	3 (3.3)	-	172 (13.7)
高リン酸塩血症	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	37 (3.2)	1 (1.1)	-	38 (3.0)
低アルブミン血症	-	-	-	-	2 (0.2)	-	-	2 (0.2)
異栄養性石灰化	-	2 (2.0)	-	2 (0.4)	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
高アルカリホスファターゼ血症	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
高クレアチニン血症	-	-	-	-	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
精神障害	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
気分変化	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.3)	2 (2.0)	-	3 (0.7)	5 (0.4)	1 (1.1)	-	6 (0.5)
脳幹梗塞	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
脳出血	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
浮動性めまい	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
味覚異常	-	-	-	-	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
ジスキネジー	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
頭痛	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	-	-	-	-
パーキンソンニズム	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
傾眠	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	-	-	-	-
血栓性脳卒中	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
徐脈	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
血管障害	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
潮紅	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	-	-	-	-
ほてり	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
喘息	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
胃腸障害	5 (1.7)	1 (1.0)	-	7 (1.5)	10 (0.9)	1 (1.1)	-	11 (0.9)
腹部不快感	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
便秘	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
下痢	3 (1.0)	-	-	3 (0.7)	3 (0.3)	-	-	3 (0.2)
おくび	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
メレナ	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
悪心	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (1.1)	-	5 (0.4)
逆流性食道炎	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
胃不快感	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
嘔吐	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	2 (0.2)	-	-	2 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
肝機能異常	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.1)	2 (2.0)	2 (3.3)	13 (2.9)	6 (0.5)	-	-	6 (0.5)
そう痒症	7 (2.4)	2 (2.0)	-	9 (2.0)	6 (0.5)	-	-	6 (0.5)
発疹	-	-	1 (1.6)	1 (0.2)	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	1 (1.6)	1 (0.2)	-	-	-	-
全身性そう痒症	2 (0.7)	-	-	2 (0.4)	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)	1 (1.0)	-	3 (0.7)	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
関節痛	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
骨痛	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
筋骨格硬直	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	-	-	-	-

	承認時				特定使用成績調査			
	維持透析下の二次性副甲状腺機能低下症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計	維持透析下の二次性副甲状腺機能低下症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計
腎および尿路障害	-	-	2 (3.3)	2 (0.4)	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
尿管結石	-	-	1 (1.6)	1 (0.2)	-	-	-	-
腎炎	-	-	-	-	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
腎結石症	-	-	1 (1.6)	1 (0.2)	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
女性化乳房	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-	-	-
全身障害および投与局所様態	1 (0.3)	1 (1.0)	-	2 (0.4)	1 (0.1)	1 (1.1)	-	2 (0.2)
無力症	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
胸部不快感	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
倦怠感	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
口渇	-	1 (1.0)	-	1 (0.2)	-	-	-	-
臨床検査	17 (5.9)	13 (12.7)	4 (6.6)	34 (7.5)	24 (2.1)	3 (3.3)	-	27 (2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1 /287	0 /86	0 /50	1 /423	-	-	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 /287	2 /86	3 /50	8 /423	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 /287	0 /86	0 /51	1 /424	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 /287	1 /86	1 /5	4 /378	-	-	-	-
血中アルブミン減少	-	1 /101	0 /47	1 /148	-	-	-	-
血中カルシウム減少	-	-	-	-	-	1 (1.1)	-	1 (0.1)
血中カルシウム増加	-	-	-	-	7 (0.6)	-	-	7 (0.6)
血中コレステロール増加	1 /284	-	-	1 /284	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	4 /284	-	0 /50	4 /334	-	-	-	-
血中副甲状腺ホルモン減少	-	-	-	-	3 (0.3)	1 (1.1)	-	4 (0.3)
血中副甲状腺ホルモン増加	-	-	-	-	2 (0.2)	-	-	2 (0.2)
血中トリグリセリド増加	2 /275	-	-	2 /275	-	-	-	-
血中尿素増加	0 /287	2 /89	0 /48	2 /424	-	-	-	-
血中尿酸増加	0 /286	3 /88	-	3 /374	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 /270	-	-	5 /270	-	-	-	-
尿中血陽性	0 /289	2 /102	0 /61	2 /452	-	-	-	-
尿pH上昇	-	2 /82	1 /32	3 /114	-	-	-	-
総蛋白減少	1 /287	1 /100	0 /48	2 /435	-	-	-	-
白血球数増加	2 /287	0 /94	0 /42	2 /423	-	-	-	-
血中リン減少	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
血中リン増加	-	-	-	-	4 (0.3)	-	-	4 (0.3)
好酸球百分率増加	3 /245	1 /86	0 /39	4 /370	-	-	-	-
好中球百分率減少	0 /245	1 /86	0 /39	1 /370	-	-	-	-
好中球百分率増加	1 /245	0 /86	0 /39	1 /370	-	-	-	-
単球百分率増加	1 /245	0 /86	0 /39	1 /370	-	-	-	-
リンパ球百分率減少	1 /245	0 /86	0 /39	1 /370	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	1 /86	0 /44	1 /130	-	-	-	-
杆状核好中球百分率増加	0 /245	1 /86	0 /39	1 /370	-	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ減少	-	-	-	-	2 (0.2)	-	-	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	5 (0.4)	1 (1.1)	-	6 (0.5)
尿沈渣異常	-	2 /66	1 /28	3 /94	-	-	-	-
カルシウム・リン積増加	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)
処置による低血圧	-	-	-	-	1 (0.1)	-	-	1 (0.1)

MedDRA/J(Ver.11.1)により、器官別大分類はSOCで、副作用等の種類はPTで記載。
「臨床検査」の承認時の表記は、異常変動例数/評価例数。

(3) 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

1) 特定使用成績調査（長期使用に関する調査『維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症』）
安全性評価対象症例 1,152 例の特別な背景を有する症例について検討を行った。

① 高齢者（65 歳以上）

	症例数	副作用発現症例数 (%)
高齢者	468	96 (20.5)
非高齢者	684	144 (21.1)

② 肝機能障害を有する患者

	症例数	副作用発現症例数 (%)
肝機能障害	有	8 (12.7)
	無	232 (21.3)

③ 小児（15 歳未満）または妊産婦

該当症例はなかった。

2) 特定使用成績調査（長期使用に関する調査『副甲状腺機能低下症』）

安全性評価対象症例 92 例の特別な背景を有する症例について検討を行った。

① 高齢者（65 歳以上）

	症例数	副作用発現症例数 (%)
高齢者	35	2 (5.7)
非高齢者	57	6 (10.5)

② 肝機能障害・腎機能障害を有する患者

	症例数	副作用発現症例数 (%)
肝機能障害	4	0 (0)
腎機能障害	3	0 (0)

③ 小児（15 歳未満）

	症例数	副作用発現症例数 (%)
小児	1	0 (0)

3) 特定使用成績調査（長期使用に関する調査『クル病・骨軟化症』）

安全性評価対象症例 9 例の特別な背景を有する症例について検討を行った。

① 高齢者（65 歳以上）に該当症例はなかった。

② 肝機能障害を有する患者

	症例数	副作用発現症例数 (%)
肝機能障害	1	0 (0)

③ 小児（15 歳未満）

	症例数	副作用発現症例数 (%)
小児	4	0 (0)

9. 高齢者への投与

低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[承認時までの臨床試験において、高齢者に高カルシウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。]

「5. 慎重投与内容とその理由」を参照すること。

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。[胎児及び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、ウサギ）で胎盤移行、胎児化骨遅延等が認められている。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[乳児に対する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。]

「5. 慎重投与内容とその理由」を参照すること。

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児への安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2) 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行い、少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。[使用経験が少ない。]

「5. 慎重投与内容とその理由」を参照すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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

15. その他の注意

- (1) ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた。
- (2) ラット（F344系）に5～20ng/kgを104週間経口投与したがん原性試験において、雌の高用量（20ng/kg）で良性の副腎髄質褐色細胞腫が6/55例に見られた。
（対照群：2/55例）

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{39),40)}

中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環系、消化器系、体性神経系及びその他に及ぼす影響を検討した。中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環系及び消化器系に対しては特に影響を及ぼさなかった。体性神経系ではラットで0.075 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上、7日間経口投与で尿量増加及び尿中カルシウム量増加が認められた。また、ウサギで0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を7日間経口投与したところ、血液凝固における活性化部分thromboplastin時間を短縮した。しかし、いずれも再試験において再現されないことから作用は弱いものと考えられた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{41),42)}

LD₅₀ ($\mu\text{g}/\text{kg}$) は下表のとおりである。

投与経路	使用動物	LD ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
経口	マウス雄	71.2
	マウス雌	55.0
	ラット雄	43.5
	ラット雌	41.7
	若齢ラット (22日齢) 雄	40.6
	若齢ラット (22日齢) 雌	53.6

(2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種	投与期間	投与量 (ng/kg)	無毒性量 (ng/kg/日)
亜急性毒性	ラット	経口 3ヶ月	3、30、300	3
	イヌ			30
慢性毒性	ラット	経口 12ヶ月	0.1、2.74、75 0.8、8、80	0.1
	イヌ			8

1) ラット^{43),44)}

3ヶ月間経口投与した結果、30ng/kg群では、雌雄に血清カルシウム、総コレステロール、無機リン及び尿中カルシウム総排泄量の増加、尿pHの低下、腎臓尿細管の石灰沈着が認められたほか、雄で上皮小体腺細胞の萎縮、雌で摂水量、尿量及び大腿骨重量の増加、腎臓尿細管の拡張等の変化が認められた。

12ヶ月間経口投与した結果、2.74ng/kg群では雌雄に尿中カルシウム総排泄量の増加、尿pHの低下、血清無機リンの増加、雌に尿量の増加、尿色調の淡明化、尿比重の低下、全身の骨硬化、副腎重量の増加、腎臓乳頭部の石灰沈着が認められた。

2) イヌ^{45),46)}

3ヶ月間経口投与試験において、300ng/kg群では食欲不振、消瘦、元気消失、血様便、横臥姿勢、皮膚温の低下等の症状が発現し、投与30日から84日までの間に雌雄全例が死亡した。また雌雄に体重、摂餌量の減少、摂水量の増加（投与初期）及び減少（投与1ヶ月）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の増加が認められた。

12ヶ月間経口投与試験において、80ng/kg群では食欲不振、消瘦がみられ、沈うつ又は衰弱等を呈して雄2/6例、雌1/6例が投与102日から241日の間に死亡した。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期経口投与試験（ラット）⁴⁷⁾

ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験において、親動物に毒性があらわれる投与量（250ng/kg）で、着床数、黄体数に減少がみられたが、交尾率、受胎率、胚・胎児への生存・発育への影響は認められなかった。無毒性量は親動物で一般毒性に対して4 ng/kg、生殖能に対して32ng/kg、胎児で250ng/kgと考えられた。

2) 器官形成期経口投与試験（ラット、ウサギ）^{48),49)}

ラット及びウサギの器官形成期経口投与試験において、親動物に毒性があらわれる投与量（ラット：55ng/kg、ウサギ：50ng/kg）でも、催奇形作用、胎児致死作用はみられず、ラットでは、出生児の生存、行動、生殖能等への影響も認められなかった。無毒性量はラットにおいて親動物で4 ng/kg、胎児で55ng/kg、ウサギでは親動物、出生児ともに10ng/kgと考えられた。

3) 周産期及び授乳期経口投与試験（ラット）⁵⁰⁾

ラットの周産期及び授乳期経口投与試験において、親動物に毒性があらわれる投与量（750ng/kg）で、出生児の体重に増加抑制はみられたが、出生児の生存、行動、生殖能等への影響は認められなかった。無毒性量は親動物、出生児ともに55ng/kgと考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性^{51)~53)}

モルモットによる全身性アナフィラキシー反応及び同種PCA反応、ウサギによるアルサス反応、異種PCA反応及び受身赤血球凝集反応並びにマウスによる異種PCA反応においていずれも陰性であった。

2) 変異原性⁵⁴⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陰性であった。

3) がん原性^{55),56)}

マウスの84週間経口投与がん原性試験では、ファレカルシトリオール投与に起因した腫瘍性変化は認められなかった。

ラットの104週間経口投与試験では、投与に起因した腫瘍性変化として、良性の副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度の増加が高用量群にみられた。なお、ラットにおいて血中カルシウムを上昇させる化合物で二次的に褐色細胞腫の発生頻度が増加したとの報告がある。その他の臓器組織には投与に起因した腫瘍性変化は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

気密容器、しゃ光・室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ホーネル錠 0.15：PTP100錠

ホーネル錠 0.3：PTP100錠

6. 同一成分・同効薬

フルスタン錠 0.15

フルスタン錠 0.3

7. 国際誕生年月日

2001年4月4日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日

ホーネル錠 0.15：2001年4月4日

ホーネル錠 0.3：2001年4月4日

承認番号

ホーネル錠 0.15：21300AMZ00378000

ホーネル錠 0.3：21300AMZ00379000

9. 薬価基準収載年月日

2001年6月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年6月29日

再審査結果：薬事法第14条第2項3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

8年間（2001年4月4日から2009年4月3日終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ホーネル錠 0.15：3112005F1037

ホーネル錠 0.3：3112005F2033

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Payne, R.B. et al. : Brit. Med. J., 4, 643 (1973)
- 2) 掛場和子：“14.異所性石灰化”，透析と腎性骨異常栄養症，森井浩世・井上隆 監修，中外医学社， p.176-192 (1994)
- 3) 井上聖士ほか：“第X XI章 異所性石灰化症の治療”．透析患者の骨病変ーその見方と考え方ー，前田貞亮ほか編．日本メディカルセンター， p.249-258 (1988)
- 4) Velentzas,C. et al. : Can.Med.Assoc.J., 118, 45 (1978)
- 5) Coburn, J.W. et al.: “Hyperparathyroidism in renal failure: Clinical features, diagnosis, and management”. In: Bilezikian,J.P., Marcus,R., Levine,M.A. eds., The parathyroids: basic and clinical concepts , Raven Press, New York, p.721-745 (1994)
- 6) 水梨一利ほか：内科, 69, 665 (1992)
- 7) 松本俊夫：Med. Pract., 6(臨増), 702 (1989)
- 8) 土屋裕：内科, 69, 687 (1992)
- 9) 森井浩世ほか：腎と透析, 42, 697 (1997)
- 10) 森井浩世ほか：日本透析医学会雑誌, 30, 895 (1997)
- 11) 森井浩世ほか：腎と透析, 43, 271 (1997)
- 12) 森井浩世ほか：J.Bone Miner. Metab.,16, 34 (1998)
- 13) 森井浩世ほか：J.Bone Miner. Metab.,16, 44 (1998)
- 14) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 595 (1997)
- 15) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 693 (1997)
- 16) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床, 45, 789 (1997)
- 17) 吉川靖三ほか：診療と新薬, 34, 331 (1997)
- 18) 吉川靖三ほか：診療と新薬, 34, 359 (1997)
- 19) 小椋陽介ほか：臨床医薬, 13, 1877 (1997)
- 20) 勝又隆ほか：基礎と臨床, 30, 2955 (1996)
- 21) Harada M. et al. : Bone Miner., 18, 41 (1992)
- 22) 津島直美ほか：基礎と臨床, 30, 2963 (1996)
- 23) 勝又隆ほか：基礎と臨床, 30, 2975 (1996)
- 24) 角尾道夫：臨床医薬, 13, 1907 (1997)
- 25) 浅野泰ほか：臨床医薬, 13, 2559 (1997)
- 26) 社内資料（薬物速度論的パラメータに関する資料）
- 27) 小室勢津子ほか：薬物動態, 11, 530 (1996)
- 28) 小室勢津子ほか：基礎と臨床, 30, 2915 (1996)
- 29) 赤尾恭子ほか：基礎と臨床, 30, 2945 (1996)
- 30) 小室勢津子ほか：薬物動態, 11, 505 (1996)
- 31) 小室勢津子ほか：社内資料（吸収、分布、排泄に関する資料）
- 32) 小室勢津子ほか：基礎と臨床, 30, 2885 (1996)
- 33) 小室勢津子ほか：薬物動態, 11, 518 (1996)
- 34) 小室勢津子ほか：社内資料（胆汁中代謝物に関する資料）

- 35) 佐藤雅之ほか：社内資料 (in vitro 代謝に関する資料)
- 36) 石橋恵美子ほか：基礎と臨床, 30, 2983 (1996)
- 37) 勝又隆ほか：基礎と臨床, 30, 2991 (1996)
- 38) 小室勢津子ほか：基礎と臨床, 30, 2821 (1996)
- 39) 飯塚宏美ほか：薬理と治療, 25, 423 (1997)
- 40) 山崎隆三郎ほか：社内資料 (一般薬理に関する資料)
- 41) 山田久陽ほか：基礎と臨床, 30, 2695 (1996)
- 42) 大島隆ほか：社内資料 (単回投与毒性試験に関する資料)
- 43) 八木健一ほか：基礎と臨床, 30, 2709 (1996)
- 44) 八木健一ほか：基礎と臨床, 30, 2759 (1996)
- 45) 中村勇ほか：基礎と臨床, 30, 2739 (1996)
- 46) 中村勇ほか：基礎と臨床, 30, 2791 (1996)
- 47) 山田隆ほか：応用薬理, 52, 1 (1996)
- 48) 山田隆ほか：応用薬理, 52, 11 (1996)
- 49) 山田隆ほか：応用薬理, 52, 27 (1996)
- 50) 山田隆ほか：応用薬理, 52, 37 (1996)
- 51) 岩城理進ほか：社内資料 (モルモット抗原性試験に関する資料)
- 52) 岩城理進ほか：社内資料 (ウサギ抗原性試験に関する資料)
- 53) 岩城理進ほか：社内資料 (マウス抗原性試験に関する資料)
- 54) 鈴木洋ほか：基礎と臨床, 30, 2811 (1996)
- 55) Aughton,P.ほか：社内資料 (マウスがん原性試験に関する資料)
- 56) Aughton,P.ほか：社内資料 (ラットがん原性試験に関する資料)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

XIII. 備考



大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>