

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

二次性副甲状腺機能亢進症治療剤

マキサカルシトール製剤

オキサロール[®]注 2.5 μ g

オキサロール[®]注 5 μ g

オキサロール[®]注 10 μ g

OXAROL[®] for Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1アンプル（1mL中）：オキサロール注 2.5 μ g マキサカルシトール 2.5 μ g ：オキサロール注 5 μ g マキサカルシトール 5 μ g ：オキサロール注 10 μ g マキサカルシトール 10 μ g
一般名	和名：マキサカルシトール（JAN） 洋名：Maxacalcitol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2000年7月3日 薬価基準収載年月日：2000年8月25日 販売開始年月日：2000年9月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本IFは2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績..... 11

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 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 23
2. 薬物速度論的パラメータ 24
3. 母集団（ポピュレーション）解析 25
4. 吸収 25
5. 分布 25
6. 代謝 26
7. 排泄 27
8. トランスポーターに関する情報..... 28
9. 透析等による除去率..... 28
10. 特定の背景を有する患者 28
11. その他 28

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 29
2. 禁忌内容とその理由 29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 29
5. 重要な基本的注意とその理由 29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 30

7. 相互作用	31
8. 副作用	32
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	40

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	43
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	43
11. 再審査期間	44
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	44

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	48
2. その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（chronic kidney disease-mineral and bone disorder；CKD-MBD）の主要な一病態とされる二次性副甲状腺機能亢進症（secondary hyperparathyroidism；SHPT）は、副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone；PTH）分泌亢進と副甲状腺細胞増殖を主徴とし、その発症主因は活性型ビタミン D₃ の産生低下にあるとされている。活性型ビタミン D₃ 産生低下は、小腸におけるカルシウム吸収の低下、PTH の作用不応性をきたし、低カルシウム血症を生じる原因となる。低カルシウムによって二次性に副甲状腺機能が亢進し持続した状態が二次性副甲状腺機能亢進症である。

活性型ビタミン D₃ は、腸管への作用によってカルシウムの吸収を促進するとともに、副甲状腺に直接作用し、PTH の合成・分泌を抑制する。また、透析技術の進歩によって透析期間が長期化する傾向があり、低カルシウム血症を呈さないにもかかわらず PTH が異常高値を示す進展した SHPT が問題となるケースが増えている。それにともない、経口の活性型ビタミン D₃ 製剤では、高カルシウム血症の発現により十分な投与が行えないケースも増加した。

その後、1984 年に Slatopolsky らによって、活性型ビタミン D₃ を週 3 回静脈内投与し、一時的に血中ビタミン D を超生理的濃度にまで高めることで、高カルシウム血症を生じることなく PTH 分泌が抑制されることが報告された。

その中で、中外製薬株式会社は、血清カルシウム上昇作用が弱くかつ PTH 抑制作用が強い薬剤の創薬を目指し、様々なビタミン D 誘導体を合成して検討を重ね、オキサロール注（一般名 Maxacalcitol：マキサカルシトール）を見出した¹⁻⁴⁾。

オキサロール注は、直接的な PTH 合成・分泌抑制作用、線維性骨炎及び骨代謝異常の改善作用の機序により、血清 PTH 低下効果、高回転を示す骨組織及び骨マーカーの改善効果について審査され⁵⁻⁸⁾、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療薬として承認され、2000 年 9 月に発売されるに至った。

6 年間の再審査期間を経て 2006 年 9 月に再審査申請を行い、2008 年 12 月には「薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) オキサロール注は、中外製薬株式会社が独自に合成した国内初めての静注活性型ビタミン D₃ 誘導体制剤である。
- (2) 副甲状腺への直接作用により、PTH の合成・分泌を抑制した（ラット、*in vitro*）。
「VI-2（2）-1）PTH 分泌に対する作用」参照
- (3) 慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症を対象にした第Ⅲ相比較試験において、主要評価項目である PTH 改善度で有効性が示された。
「V-5（4）-1）検証的試験」参照
- (4) 慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症を対象にした第Ⅲ相一般臨床試験において、26 週間投与後の中等度改善以上の PTH 改善率は 56.3%、長期継続投与試験において、52 週間投与後は 51.6%であった。
「V-5（4）-2）安全性試験」参照
- (5) 重大な副作用として高カルシウム血症があらわれることがある。主な副作用は高カルシウム血症、そう痒症、イライラ感であった。主な臨床検査値異常は CK（CPK）上昇、血中リン増加であった。
「Ⅷ-8. 副作用」参照

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オキサロール®注 2.5µg

オキサロール®注 5µg

オキサロール®注 10µg

(2) 洋名

OXAROL® for Injection 2.5µg

OXAROL® for Injection 5µg

OXAROL® for Injection 10µg

(3) 名称の由来

慣用名：22-オキサカルシトリオール (oxacalcitriol) に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

マキサカルシトール (JAN)

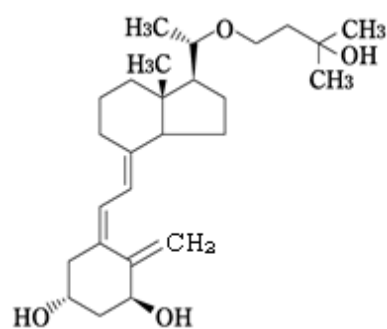
(2) 洋名 (命名法)

Maxacalcitol (JAN)、maxacalcitol (INN)

(3) ステム

Vitamin D analogues / derivatives : calci

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆H₄₂O₄

分子量：418.61

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：22-oxacalcitriol

1 α , 25-dihydroxy-22-oxavitamin D₃
開発略号：OCT

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

溶媒	マキサカルシトール 1g を溶かすのに要した溶媒量 (mL)	溶解性
メタノール	1 未満	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	1 未満～1.1	溶けやすい
ジエチルエーテル	19～21	やや溶けやすい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

109.8～112.0℃付近から融け始め、111.4～115.1℃付近で固体を認めなくなった。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない（解離基が存在しない）

(6) 分配係数

いずれの pH においても、有機層に 100% 分配された。

(7) その他の主な示性値

1) 旋光性

$$[\alpha]_D^{20} = +42 \sim +51^\circ \quad (10\text{mg}, \text{エタノール (99.5)}, 10\text{mL}, 100\text{mm})$$

2) pH

pH=6.52～6.86（本品 1mg に水 10mL を加え、振り混ぜた液の上清につき測定）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件		保存形態	保存期間		結果
苛 酷 試 験	酸素	25℃	アルゴン	褐色瓶 (密栓)	1 週間		含量：97.8%
			空気		1 週間		含量：73.4%
			酸素		3 日間		含量：35.9%
	光	光安定性 試験装置：5℃	石英セル (密栓)	積算 照度	白色光： 120 万 lx·hr	色調：微黄色結晶性の粉末 含量：34.7%	
					近紫外光： 200W·hr/m ²	色調：微黄色結晶性の粉末 含量：70.9%	
				積算 照度	白色光： 120 万 lx·hr	色調：白色結晶性の粉末 含量：101.8%	
近紫外光： 200W·hr/m ²	色調：白色結晶性の粉末 含量：99.0%						

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
温度	25℃ アルゴン	褐色瓶 (密栓)	4週間	含量：96.2%
	40℃ アルゴン		4週間	含量：94.2%
	60℃ アルゴン		2週間	含量：84.2%
長期保存試験	-80℃ アルゴン置換	褐色瓶 (密栓)	36箇月	含量：98.4～99.8%
加速試験	-20℃ アルゴン置換	褐色瓶 (密栓)	6箇月	含量：96.3～99.8%

(結果に記載以外の性状、確認試験は変化を認めなかった。)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（褐色透明アンプル）

(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.80～8.20

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オキサロール注 2.5 μ g	オキサロール注 5 μ g	オキサロール注 10 μ g
有効成分	1 アンプル（1mL）中 マキサカルシトール 2.5 μ g	1 アンプル（1mL）中 マキサカルシトール 5 μ g	1 アンプル（1mL）中 マキサカルシトール 10 μ g
添加剤	1 アンプル（1mL）中 ポリソルベート 20 0.1mg 無水エタノール 2 μ L リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム水和物 塩化ナトリウム		

(2) 電解質等の濃度

Na：196mEq/L

(3) 熱量

該当しない

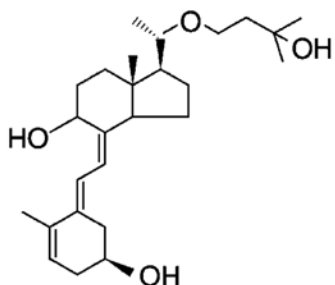
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



類縁物質Ⅷ：9-ヒドロキシ-イソ体
(5*E*,7*Z*)-(3*R*, 9*S*, 20*S*)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-1(10), 5, 7-triene-1, 9-diol

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件		期間	結 果		
				オキサロール注 2.5μg	オキサロール注 5μg	オキサロール注 10μg
苛酷試験	60℃		1 箇月	含量 88.8%	—	含量 89.5%
	80℃		1 週間	含量 80.4%	—	含量 82.4%
	光安定性 試験装置 : 5℃	積算照度 白色光： 120 万 lx・hr	紙器	含量 102.4%	—	含量 102.7%
			褐色アンプル	含量 98.8%	—	含量 101.1%
		積算照度 近紫外光： 200W・hr/m ²	紙器	含量 102.3%	—	含量 102.7%
			褐色アンプル	含量 98.0%	—	含量 99.5%
凍結融解 (3 回)			白濁した液* 含量 104.2%	—	白濁した液* 含量 104.4%	
長期 保存 試験	10℃		36 箇月	含量 99.6~100.7%	含量 98.9~100.2%	含量 100.6~102.1%
加速 試験	25℃		9 箇月	含量 98.8~101.5% 類縁物質の増加	—	含量 99.8~100.6% 類縁物質の増加
	15℃		12 箇月	含量 99.3~101.4%	—	含量 102.0~102.8%

※室温放置又は穏やかに振とうすることにより溶解
(結果に記載以外の性状、確認試験、pH については変化を認めなかった。)

オキサロール注 2.5μg を褐色アンプルのまま、室温で室内散光下 (約 1500lx) 24 時間放置後においても、含量の低下及び類縁物質の増加は認めなかった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

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

(2) 包装

〈オキサロール注 2.5 μ g〉

1mL \times 10 アンプル

〈オキサロール注 5 μ g〉

1mL \times 10 アンプル

〈オキサロール注 10 μ g〉

1mL \times 10 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、透析終了直前にマキサカルシトールとして、1回 2.5～10 μ g を週 3 回、透析回路静脈側に注入（静注）する。

なお、血清副甲状腺ホルモン（PTH）の改善効果が得られない場合は、高カルシウム血症の発現等に注意しながら、1回 20 μ g を上限に慎重に漸増する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5（3）用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 初回は血清 intact-PTH が 500pg/mL 未満 [あるいは血清高感度副甲状腺ホルモン (HS-PTH) が 40,000pg/mL 未満] では、本剤を 1 回 5 μ g、血清 intact-PTH が 500pg/mL 以上 (あるいは HS-PTH が 40,000pg/mL 以上) では、1 回 10 μ g から開始する。
- 7.2 血清 intact-PTH が 150pg/mL 以下に低下した場合は本剤の投与を中止する。[8.2、8.5 参照]

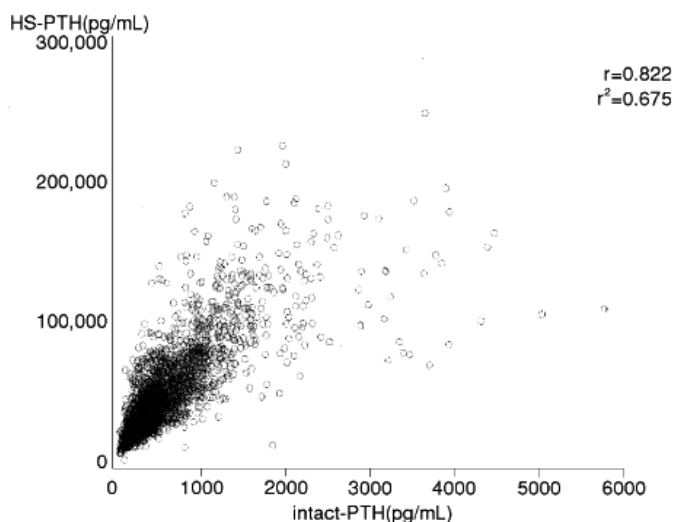
<解説>

- 7.1 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の患者を対象とした二重盲検比較試験⁹⁾（プラセボ、5、10 及び 15 μ g/回^{注)}を週 3 回透析回路静脈側より投与)において、臨床的有効性と安全性ならびに有用性を検討した。

注) 本剤の初回投与量は、マキサカルシトールとして、1回 5あるいは10 μ g である。

10 μ g/回、週 3 回、4 週間投与において intact-PTH が 500pg/mL 以上の症例群では高カルシウム血症をきたさなかったのに対し、intact-PTH が 500pg/mL 未満では高カルシウム血症の頻度が高く、5 μ g/回投与ではその頻度は低かったため、PTH が 500pg/mL 未満の患者では 5 μ g/回より投与を開始することが望ましいと考えられる。

二次性副甲状腺機能亢進症の指標としては血清 intact-PTH を用いるのが一般的で PTH 分泌状態を最もよく反映すると考えられている。その他に、PTH 中央部構造を認識する抗体を用いた高感度 PTH 測定法 (HS-PTH)、C 末端に抗原認識部位を有する C-PTH 測定法、N 末端に抗原認識部位を有する測定法等がある。HS-PTH は測定感度が高く、血清 HS-PTH と血清 intact-PTH は高い相関を示すことが報告されている¹⁰⁾。両者を同時に測定している本剤の試験成績より検討した結果、相関係数 $r=0.822$ ($p<0.001$ 、 $n=2,468$) と高い相関性を認め、開始投与量の選択に際して、HS-PTH も十分に参考指標にできると考えられた。intact-PTH を測定できなかった場合に HS-PTH の測定値も参照できることが必要と考え記載した¹¹⁾。



intact-PTHとHS-PTHの関連

7.2 過度の PTH の抑制が骨回転の極度の低下あるいは無形成骨を引き起こすことが報告¹²⁻¹⁴⁾されている。透析患者にとって好ましい血清 PTH レベルは正常上限の 1.5~2.5 倍という報告¹⁵⁾もある。これらの報告を考慮して、本剤の長期投与試験においては intact-PTH が 200pg/mL 程度でのコントロールを推奨し、150pg/mL を中止・休薬基準としていた。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回静脈内投与时⁶⁾

健康成人 27 例にマキサカルシトールとして 0.033~6.6 μ g (6 用量) を単回静脈内投与^{*1,2,3)}した結果、本剤の影響とされる症状、異常は認められなかった。その他の生理機能検査、血液学・血液生化学的検査等で異常値や有意な変動が認められたが、いずれも生理的変動の範囲内あるいは本剤との関連性のあるものではなかった。

2) 反復静脈内投与时⁶⁾

健康成人 10 例にマキサカルシトールとして 1.1 及び 3.3 μ g を隔日 4 回静脈内投与^{*1,2,3)}した結果、本剤の影響とされる症状、異常は認められなかった。その他の生理機能検査、血液学・血液生化学的検査等で異常値や有意な変動が認められたが、いずれも生理的変動の範囲内あるいは本剤との関連性のあるものではなかった。

*1) 本剤の初回投与量は、マキサカルシトールとして、1 回 5 あるいは 10 μ g である。

*2) 本試験時マキサカルシトールの含有量としてプレ体を除いて表示していたが、製品はプレ体を含む量となったため、本試験の用量は 10%プレ体を加えた量で表示した。

*3) 本剤の用法及び用量は、通常、成人には、透析終了直前にマキサカルシトールとして、1 回 2.5~10 μ g を週 3 回、透析回路静脈側に注入(静注)する。なお、血清副甲状腺ホルモン (PTH) の改善効果が得られない場合は、高カルシウム血症の発現等に注意しながら、1 回 20 μ g を上限に慎重に漸増する。

(3) 用量反応探索試験

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者 71 例を対象に 1 回 1.1 μ g 週 1 回投与群から 1 回 5.5 μ g 週 3 回投与群まで 6 群^{*1,2)}にわけ、透析終了直前に静脈側より注入し、4 週間投与を行った。その結果、1 回 5.5 μ g 週 3 回で intact-PTH の抑制が示された⁷⁾。

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者 82 例を対象に 1 回 5.5 μ g^{*2)} 週 3 回透析終了直前静脈内投与から開始し、3 週毎に 11、16.5、22 μ g^{*3)}、週 3 回に漸増 (intact-PTH30%以上低下せず、補正カルシウム値が 10.5mg/dL 以下の場合) し、12 週間投与した。その結果、5.5~22 μ g

で intact-PTH 抑制効果が認められたが、補正カルシウムの上昇も認められた。投与量は 11 μ g までで症例数の 72.2%、16.5 μ g までで症例数の 87.5%を占めたことから投与量はこれらの範囲であることが示唆された⁸⁾。

- *1) 本剤の初回投与量は、マキサカルシトールとして、1回 5あるいは 10 μ g である。
- *2) 本試験時マキサカルシトールの含有量としてプレ体を除いて表示していたが、製品はプレ体を含む量となったため、本試験の用量は 10%プレ体を加えた量で表示した。
- *3) 本剤の用法及び用量は、通常、成人には、透析終了直前にマキサカルシトールとして、1回 2.5~10 μ g を週 3回、透析回路静脈側に注入（静注）する。なお、血清副甲状腺ホルモン（PTH）の改善効果が得られない場合は、高カルシウム血症の発現等に注意しながら、1回 20 μ g を上限に慎重に漸増する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験⁹⁾

国内第Ⅱ相試験

目的：慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺亢進症に対し、主要評価項目を intact-PTH の抑制効果としたオキサロール注群の臨床の有効性と安全性ならびに有用性をプラセボとの二重盲検比較試験にて検討する。

対象：活性型ビタミン D₃ 製剤などで十分な効果が得られていない維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者。HS-PTH が 20,000pg/mL 以上、補正カルシウム値が 9.0mg/dL 以上 10.5mg/dL 以下の患者。

投与方法：オキサロール注 5 μ g/回（5 μ g 群）、10 μ g/回（10 μ g 群）、15 μ g/回^{注)}（15 μ g 群）及びプラセボ（プラセボ群）のいずれかを週 3回透析回路静脈側より 12 週間投与した。

注) 本剤の初回投与量は、マキサカルシトールとして、1回 5あるいは 10 μ g である。

解析対象：安全性評価対象 195 例（5 μ g 群 57 例、10 μ g 群 55 例、15 μ g 群 56 例、プラセボ群 27 例）

有効性評価対象 176 例（5 μ g 群 56 例、10 μ g 群 47 例、15 μ g 群 47 例、プラセボ群 26 例）

評価項目：主要評価項目；PTH 改善度

副次的評価項目；intact-PTH の変化率、補正 Ca 値の推移

試験結果：

有効性；主要評価項目である PTH 改善度において、中等度改善以上の改善率はプラセボ群（7.7%）に対し、オキサロール注群では 77.3%と有意な改善が認められた。

PTH 改善度*

上段：例数、下段：%

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率 〔中等度改善以上〕 (95%信頼区間)	検定結果
プラセボ群	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	7 (26.9)	15 (57.7)	26	7.7 (0.9-25.1)	Wilcoxon 順位和検定 Z=7.39 p<0.001
オキサロール注群	78 (52.0)	38 (25.3)	17 (11.3)	12 (8.0)	5 (3.3)	150	77.3 (69.8-83.8)	
5 μ g 群	15 (26.8)	15 (26.8)	13 (23.2)	8 (14.3)	5 (8.9)	56	53.6 (39.7-67.0)	用量反応性 (最大対比法) 5 μ g 群<10 μ g 群 =15 μ g 群 F=40.1 p<0.001
10 μ g 群	28 (59.6)	15 (31.9)	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	47	91.5 (79.6-97.6)	
15 μ g 群	35 (74.5)	8 (17.0)	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	47	91.5 (79.6-97.6)	

*intact-PTH の変化による PTH 改善度の判定基準

PTH 改善度	評価基準（血清 intact-PTH レベル）
著明改善	低下率 50%以上、あるいは**200pg/mL 以下に維持できた
中等度改善	低下率 50%未満、30%以上
軽度改善	低下率 30%未満、10%以上
不変	10%未満の変化

悪化	10%以上の上昇
----	----------

**：長期投与試験のみ追加された基準

安全性；5μg/回の安全性評価対象例 57 例中 14 例（24.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症*8 例（14.0%）、そうよう感 4 例（7.0%）等であった。10μg/回の安全性評価対象例 55 例中 32 例（58.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症*30 例（54.5%）、そうよう感 4 例（7.3%）等であった。本試験において、投与中止にいたる重篤な副作用の発現、死亡例は認められなかった。

※：補正カルシウム値が 11.5mg/dL を超えた場合は、臨床症状の有無に関わらず高カルシウム血症とした。

②比較試験¹⁶⁾

国内第Ⅲ相試験

目的：慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺亢進症に対し、主要評価項目を intact-PTH の抑制効果としたオキサロール注群の臨床的有効性と安全性ならびに有用性をプラセボとの二重盲検比較試験にて検討する。

対象：活性型ビタミン D₃ 製剤で十分な効果の得られていない維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者。HS-PTH が 20,000pg/mL 以上かつ intact-PTH が 200pg/mL 以上、補正カルシウム値が 9.0mg/dL 以上 11.0mg/dL 以下の患者。

投与方法：オキサロール注及びプラセボのいずれかを週 3 回透析回路静脈側より 6 週間投与した。オキサロール注群では、投与前 2 週間の intact-PTH が 500pg/mL 以上の場合は 10μg/回、500pg/mL 未満の場合は 5μg/回の投与とした。

解析対象 (ITT 解析)：オキサロール注群 22 例 (5μg/回 5 例、10μg/回 17 例)、プラセボ群 12 例

評価項目：主要評価項目；PTH 改善度

副次的評価項目；intact-PTH の推移、補正 Ca 値の推移

試験結果：

有効性；主要評価項目である PTH 改善度において、中等度改善以上の改善率はプラセボ群 (8.3%) に対し、オキサロール注群では 72.7%と有意な改善が認められた。

PTH 改善度 (判定基準は「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験 ①」参照) 上段：例数、下段：%

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率 [中等度改善以上] (95%信頼区間)	検定 (オキサロール注 vs プラセボ)
プラセボ群	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	6 (50.0)	12	8.3 (0.2-38.5)	Wilcoxon 順位和検定 Z=3.96 p<0.001
オキサロール注群	9 (40.9)	7 (31.8)	5 (22.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	22	72.7 (49.8-89.3)	
5μg 群	0 (0.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	5	60.0 (14.7-94.7)	Mantel 検定 χ ² =16.3 p<0.001
10μg 群	9 (52.9)	4 (23.5)	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	17	76.5 (50.1-93.2)	

安全性；5μg/回の安全性評価対象例 5 例では副作用は認められなかった。

10μg/回の安全性評価対象例 17 例中 8 例（47.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症*7 例（31.8%）等であった。1 例が皮膚そう痒感の増強と高度の高カルシウム血症によって投与を中止した。

本試験において、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

※：補正カルシウム値が 11.5mg/dL を超えた場合は、臨床症状の有無に関わらず高カルシウム血症とした。

2) 安全性試験

①国内一般臨床試験 (長期投与試験)¹⁷⁾

目的：慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対するオキサロー

ル群の長期投与における有効性、安全性及び有用性を検討する。

対 象：活性型ビタミン D₃ 製剤などで十分な効果が得られていない維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者。HS-PTH が 20,000pg/mL 以上、補正カルシウム値 9.0mg/dL 以上 11.0mg/dL 以下の患者。

投与方法：intact-PTH で 500pg/mL 以上の症例はオキサロール注 10μg、intact-PTH で 500pg/mL 未満の症例はオキサロール注 5μg を週 3 回透析回路静脈側より 4 週間投与し、4 週以降は intact-PTH、補正カルシウム値の推移によって 2.5～15μg の範囲で投与量を適宜調節し、26 週間投与した。

解析対象 (ITT 解析)：160 例

評価項目：主要評価項目；PTH 改善度

副次的評価項目；intact-PTH の推移、骨代謝マーカーの推移、補正 Ca 値の推移
有効性；主要評価項目である PTH 改善度は以下のとおりであった。

PTH 改善度 (判定基準は「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験 ①」参照) 上段：例数、下段：%

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率 [中等度改善以上] (95%信頼区間)
59 (36.9)	31 (19.4)	25 (15.6)	15 (9.4)	25 (15.6)	5 (3.1)	160	56.3 (48.2-64.1)

安全性；安全性評価対象例 160 例中 87 例 (54.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、高カルシウム血症 77 例 (48.1%)、CPK 上昇 13 例 (8.1%)、そうよう感 9 例 (5.6%) 等であった。4 例がそうよう感、高カルシウム血症※などで休薬又は投与を中止した。重篤な副作用及び因果関係の否定できない死亡例は認められなかった。

※：補正カルシウム値が 11.5mg/dL を超えた場合は、臨床症状の有無に関わらず高カルシウム血症とした。

②長期継続投与試験¹⁸⁾

目 的：一般臨床試験の長期継続試験において慢性腎不全維持透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対するオキサロール群の維持長期投与における有効性、安全性及び有用性を検討する。

対 象：26 週間の初期投与終了後、さらに維持投与に移行することが適当とされた維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者。

投与方法：前試験終了時の 1 回投与量で開始し、intact-PTH 値の低下、補正カルシウム値の上昇等に注意し、オキサロール注の 1 回投与量は 2.5～20μg/回の範囲で適宜調節し、26 週間投与した。

解析対象：124 例

評価項目：主要評価項目；PTH 改善度

副次的評価項目；intact-PTH の推移、補正 Ca 値の推移、平均投与量の分布

有効性；主要評価項目である PTH 改善度の本試験最終時 (52 週) における中等度改善以上の改善率は 51.6%であった。

評価時期別 PTH 改善度 (判定基準は「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験 ①」参照) 上段：例数、下段：%

時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率 [中等度改善以上] (95%信頼区間)
12 週	49 (39.5)	28 (22.6)	17 (13.7)	8 (6.5)	17 (13.7)	5 (4.0)	124	62.1 (52.9-70.7)
26 週	46 (38.3)	17 (14.2)	14 (11.7)	14 (11.7)	26 (21.7)	3 (2.5)	120	52.5 (43.2-61.7)
52 週	46 (37.1)	18 (14.5)	14 (11.3)	15 (12.1)	27 (21.8)	4 (3.2)	124	51.6 (42.5-60.7)

安全性；副作用は124例中49例（39.5%）、60件に認められた。主な副作用は高カルシウム血症^{*}41件（33.1%）、CK（CPK）上昇6件（4.8%）であった。本試験において、投与中止にいたる重篤な副作用の発現、死亡例は認められなかった。

※：補正カルシウム値が11.5mg/dLを超えた場合は、臨床症状の有無に関わらず高カルシウム血症とした。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

使用成績調査

2000年9月7日から2004年2月29日まで使用成績調査を実施した。

調査担当医師による全般改善度「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の6区分5段階により判定し、「著明改善、改善」を有効症例としたところ、有効症例率は73.3%（2,038/2,781例）であった。また、調査により得られた本剤投与前後のPTH低下率からPTH改善度（「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の6区分5段階）を決定し、「著明改善、中等度改善」を有効症例として本剤の有効性の確認に用いたところ、有効症例率は71.5%（1,455/2,035例）であった。

副作用発現症例率は21.4%（638/2,982例）、発現件数は738件であった（「Ⅷ－8. 副作用」参照）。

投与量別のPTH改善度

試験または調査	投与量（ $\mu\text{g}/\text{週}$ ）	総症例数	有効症例数	有効症例率（%）
使用成績調査 ^{*1)}	<15	1,056	702	66.5
	15 \leq <30	1,161	813	70.0
	30 \leq	207	138	66.7
第Ⅲ相一般臨床試験 ^{*2)}	15	54	28	51.9
	30	98	60	61.2

*1) 投与期間は原則として26週間、投与量は週平均投与量

*2) 投与期間26週間時の評価、投与量は初回投与量/週（4週間は投与量を変更せず）

高齢者（65歳以上）の全般改善度の有効症例率は78.3%（691/882例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の全般改善度の有効症例率は70.9%（1,347/1,899例）であった。安全性については、高齢者のみに認められた副作用は、動悸、胃腸出血、血中アルカリフォスファターゼ増加、脳梗塞、浮動性めまい、落ち着きのなさが各1件であった。

肝機能障害を有する患者においては、全般改善度の有効症例率は71.5%（178/249例）であり、肝機能障害を有しない患者の全般改善度の有効症例率は73.5%（1,860/2,532例）であった。安全性については、肝機能障害を有する患者のみに認められた副作用は、胃不快感2件、頻脈、腹部膨満、下痢、胸部不快感、代謝性アルカローシスの各1件であった。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

長期使用（78週：休薬期間を含む）時における安全性、有効性等の適正使用情報の検出または確認を行うことを目的とし、2000年9月7日から2005年2月28日まで実施した。

有効性（評価方法は使用成績調査と同じ）は、全般改善度の有効症例率は59.9%（133/222例）、PTH改善度の有効症例率は68.2%（107/157例）であった。

安全性における副作用発現症例率は、41.2%（98/238例）、発現件数は111件であった。

評価時期別週平均投与量別 PTH 改善度

週平均投与量 (μg)	最終時	12 週	26 週	38 週	52 週	64 週	78 週
<15	67.2% (45/67)	62.0% (62/100)	72.0% (67/93)	67.5% (56/83)	70.0% (56/80)	67.1% (49/73)	62.5% (40/64)
15 \leq <30	70.5% (55/78)	64.7% (66/102)	63.2% (55/87)	60.8% (48/79)	66.2% (49/74)	61.2% (41/67)	65.0% (39/60)
30 \leq	58.3% (7/12)	16.7% (2/12)	66.7% (8/12)	54.5% (6/11)	70.0% (7/10)	— (5/9)	— (5/8)

上段：PTH 改善度 下段：有効症例数/症例数 —：症例数が 10 例未満のため算出せず

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

1) 臨床効果

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした臨床試験において以下の結果が得られた。

本剤の有効性については、PTH 改善度を有効性の主な指標とし、骨代謝改善度等も加味した全般改善度も参考までに集計した。

	PTH 改善度	全般改善度
症例数	887	888
「中等度改善」以上の例数	500	532
改善率	56.4%	59.9%

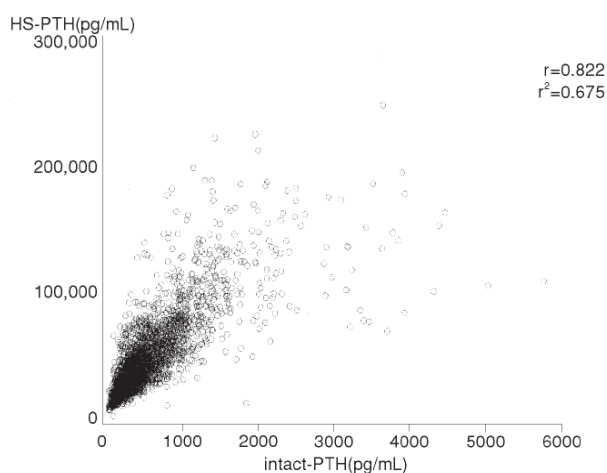
(判定基準は「V-5(4)-1) 有効性検証試験 ①」参照)

2) 骨代謝への影響

臨床薬理試験での骨生検による骨組織形態計測^{19, 20)}において、骨代謝改善効果（異常な線維組織の減少及び高代謝回転骨の低下、是正）が示された。また、マキサカルシトール投与により、骨代謝回転を反映する骨代謝マーカーの改善が認められた^{9, 21)}。

3) 血清中 intact-PTH と HS-PTH の相関

血清中 intact-PTH と血清中 HS-PTH が高い相関を示すことが報告されており¹⁰⁾、また、本剤の臨床試験成績からもこれらの指標の関連性が確認された¹¹⁾。



intact-PTHとHS-PTHの関連

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン D

ビタミン D 誘導体 (アルファカルシドール、カルシトリオール、エルデカルシトール等)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

正常ラット²²⁾及び腎不全ラット²³⁾において、マキサカルシトールは副甲状腺 pre-pro PTH mRNA の発現を抑制した。また、マキサカルシトールは骨芽細胞様細胞に作用してオステオカルシン遺伝子の発現を促進した²⁴⁾ (*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PTH 分泌に対する作用

① 正常ウシ副甲状腺細胞に対する効果 (*in vitro*)²⁵⁾

正常ウシ副甲状腺の初代培養系にマキサカルシトールあるいはカルシトリオール 10^{-11} ~ 10^{-8} mol/L を添加し、72 時間後の HS-PTH 分泌量を測定した。

マキサカルシトールはカルシトリオールと同程度で濃度依存的な HS-PTH 分泌抑制作用を発揮し、両剤とも 10^{-8} mol/L で対照 (薬物未添加細胞) 群に対し有意であった ($p < 0.05$, Dunnett 検定)。

② 副甲状腺における pre-pro PTH mRNA 発現に対する作用 (ラット)²³⁾

5/6 腎摘ラットにマキサカルシトール 0.25、1.25、6.25 μ g/kg を週 3 回 2 週間静脈内投与し、最終投与 24 時間後に副甲状腺を摘出し、ノーザンブロット解析により pre-pro PTH mRNA の発現量を検討した。

0.25 μ g/kg を除き pre-pro PTH mRNA の発現量を有意に抑制した ($p < 0.05$ あるいは $p < 0.01$, Dunnett 検定)。

③ 慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症患者由来副甲状腺細胞に対する効果 (*in vitro*)²⁵⁾

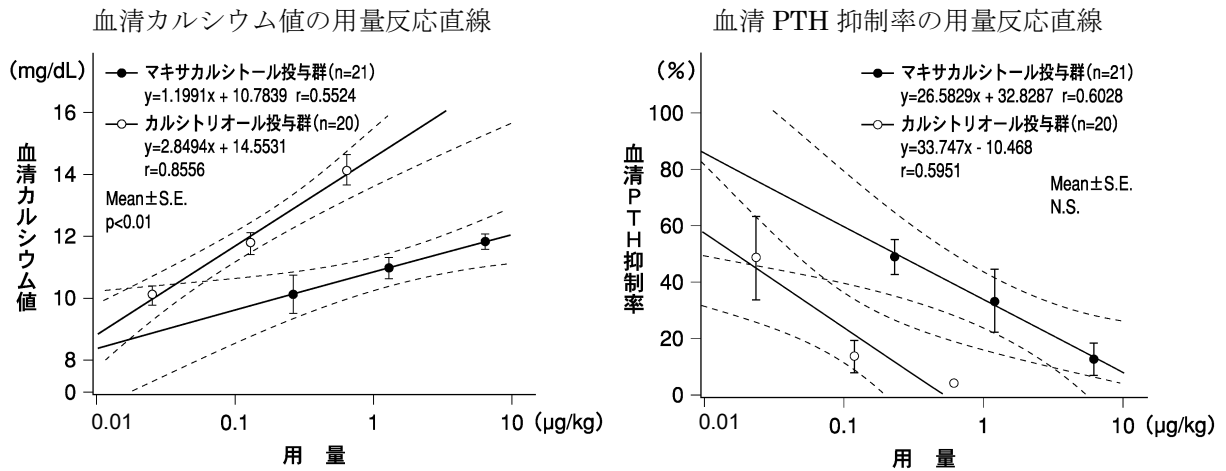
慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症患者由来副甲状腺細胞の初代培養系にマキサカルシトールあるいはカルシトリオール 10^{-12} ~ 10^{-8} mol/L を添加し、48 時間後の HS-PTH 分泌量を測定した。

マキサカルシトールはカルシトリオールと同程度で濃度依存的な HS-PTH 分泌抑制作用を示し、 10^{-11} mol/L 以上の濃度で対照 (薬物未添加細胞) 群に対して有意であった ($p < 0.05$ ~ 0.001 , Dunnett 検定)。

④ 5/6 腎摘ラットに対する効果²⁶⁾

5/6 腎摘ラットにマキサカルシトールを 0.25、1.25、6.25 μ g/kg あるいはカルシトリオールを 0.025、0.125、0.625 μ g/kg を週 3 回 15 日間静脈内投与し、血清 N-PTH 及び血清カルシウム値を測定した。

血清カルシウム値と投与量との関係では、傾きは有意に異なり ($p < 0.01$ 、一次回帰分析)、マキサカルシトールでは用量の増加に伴う血清カルシウム値上昇作用は小さいと考えられた。一方、PTH 抑制効果における抑制率と投与量との関係は、マキサカルシトールとカルシトリオールとで傾きに有意差は認められず、同様の反応関係を示した。



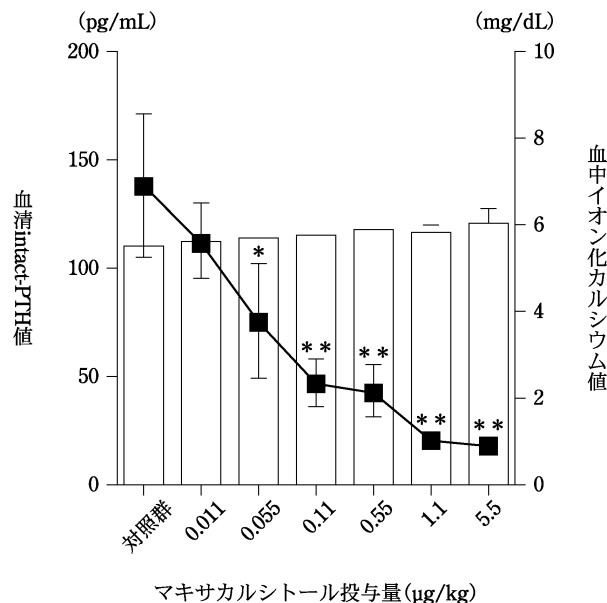
血清 N-PTH は、投与前値に対する投与後値の比率を求め、病態対照群の上昇率を 100 とした時の抑制率で示した。破線は各直線の 95%信頼区間を示した。

⑤ 腎動脈結紮イヌに対する効果 27)

a) 単回静脈内投与

犬 (雌、成犬) 腎不全モデル (n=4) にマキシカルシトール 0.011、0.055、0.11、0.55、1.1、5.5 μg/mL を単回静脈内投与した結果、0.055 μg/mL から用量依存的かつ有意な血清 intact-PTH 値の低下作用が認められ (p < 0.05、Jonckheere の傾向性検定)、血中イオンカルシウム値は 5.5 μg/mL まで有意な上昇は認められなかった。

イヌ腎不全モデルにおけるマキシカルシトール単回静脈内投与



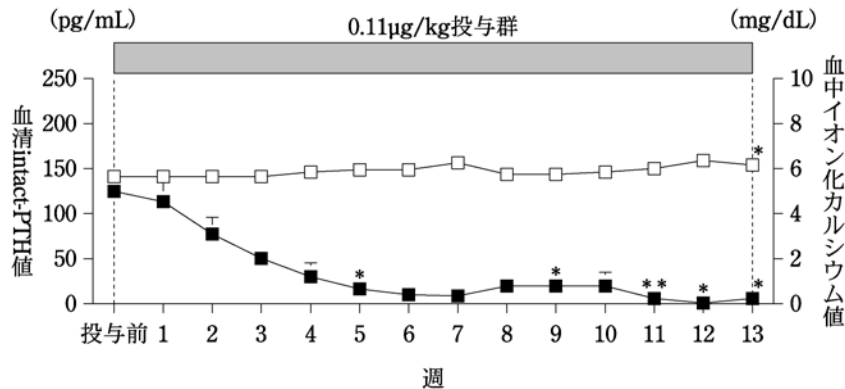
血清 intact-PTH 値及び血中イオン化カルシウム濃度は投与 24 時間後の値。線グラフ ■ は血清 intact-PTH を、棒グラフは血中イオン化カルシウム値を示す。(* : p < 0.05、** : p < 0.01、Jonckheere の傾向性検定)

b) 軽度二次性副甲状腺機能亢進症イヌにおける静脈内間歇投与

軽度 (血清 intact-PTH 値 200 pg/mL 未満) の二次性副甲状腺機能亢進症の犬 (雌、成犬) 腎不全モデル (n=3) にマキシカルシトールを 0.11 μg/kg、週 3 回、13 週間間歇静脈投与した。血清 intact-PTH 値は投与開始 5 週目に有意な低下作用が認められ (p < 0.05、

対応のある t 検定)、これ以降 80%以上の抑制作用が認められた。血中イオン化カルシウム値はマキサカルシトール投与後 13 週目に投与前値と比較して有意な上昇を示した ($p < 0.05$)。

イヌ軽度二次性副甲状腺機能亢進症モデルにおけるマキサカルシトール静脈内間歇投与

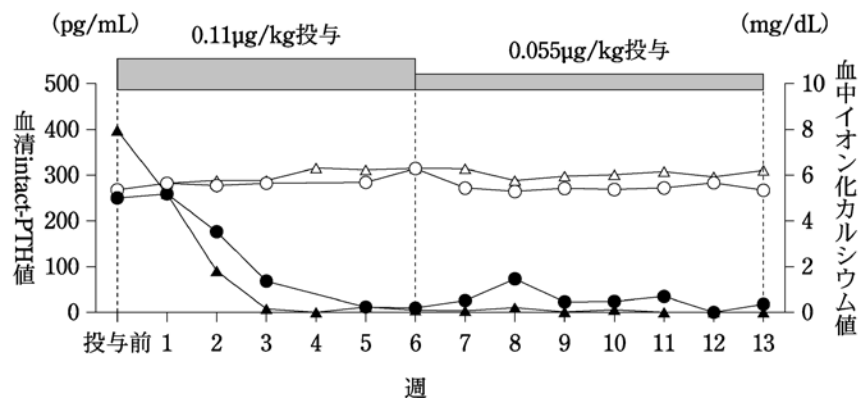


■ : 血清 intact-PTH、□ : 血中イオン化カルシウム値 (* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、対応のある t 検定)

c) 中等度二次性副甲状腺機能亢進症イヌにおける静脈内間歇投与

中等度 (血清 intact-PTH 値 200pg/mL 以上) の二次性副甲状腺機能亢進症の犬 (雌、成犬) 腎不全モデル (n=2) にマキサカルシトールを 0.11µg/kg、週 3 回、13 週間間歇静脈投与した。投与 3 週目に血清 intact-PTH 値は、253.8、404.4pg/mL から 72.9、9.0pg/mL へ低下した。4 週目より、1 例で血中イオン化カルシウム値の軽微な上昇が認められた。6 週目では両個体に血中イオン化カルシウム値の上昇が認められたので、用量を 0.055µg/kg に減量して投与を継続した。その結果、血清 intact-PTH 値は低値のまま推移し、血中イオン化カルシウム値を上昇させることなく経過した。

イヌ中等度二次性副甲状腺機能亢進症モデルにおけるマキサカルシトール静脈内間歇投与



●、▲ : 血清 intact-PTH、○、△ : 血中イオン化カルシウム値

2) 骨に対する作用

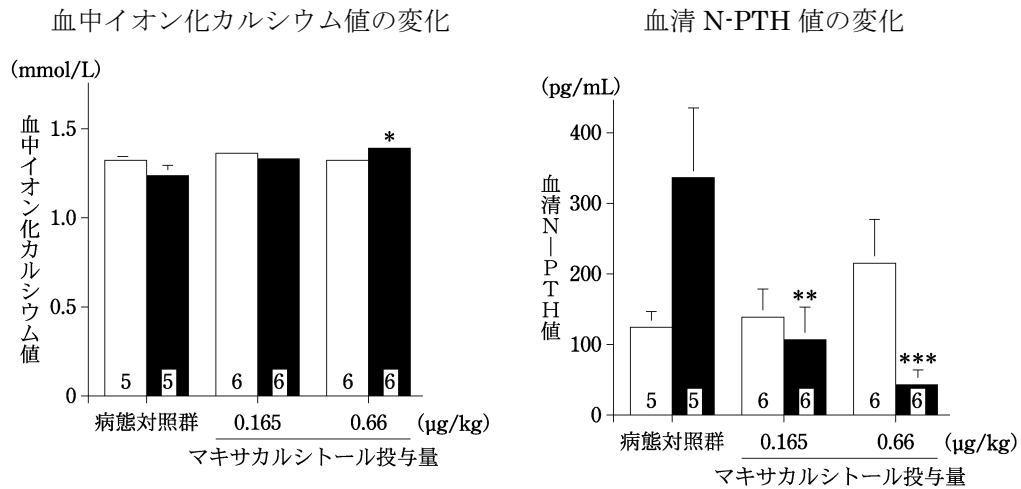
① 柴田腎炎ラットに対する効果²⁸⁾

PTH 低下作用及び血中イオン化カルシウム値に対する作用

柴田腎炎ラット*にマキサカルシトール 0.165µg/kg あるいは 0.66µg/kg を週 3 回計 8 回静脈内投与し、血清 N-PTH 値、血中イオン化カルシウム値を測定した。

※ : 腎炎が慢性的に進行し、ヒトでの腎不全における腎性骨異常栄養症に近い病態を呈する。

マキサカルシトール 0.165µg/kg 投与群では血中イオン化カルシウム値を上昇させずに血清 N-PTH 値を有意に低下させた ($p < 0.01$ 、Dunnett 検定)。



PTHでは投与前値と投与後値の比率の対数値をカルシウムでは投与後値での病態対照群と各投与群間のDunnnett検定を行った。カラム内の数値は動物数を示す。

副甲状腺及び骨組織の病理組織学的所見

腎不全初期のラット(血清N-PTH値:13.0~200pg/mL)にマキシカルシトール0.033μg/kgまたは0.165μg/kgを週3回15週間静脈内投与した。病態対照群ではほぼ全例に副甲状腺の過形成が認められたのに対して、マキシカルシトール0.165μg/kg投与群では過形成が有意に抑制された(p<0.05、Jonckheereの傾向性検定)。線維性骨炎(脛骨及び腰椎)は病態対照群で66.7%に認められたが、マキシカルシトール0.033μg/kg投与群では57.1%、0.165μg/kg投与群では37.5%であった。

骨組織形態計測による評価

マキシカルシトール0.033μg/kgあるいは0.165μg/kgを週3回15週間静脈内投与し、第3腰椎について骨組織形態計測を行った。マキシカルシトール0.165μg/kg投与群では増加した破骨細胞数(p<0.05、Dunnnett検定)、骨形成率(p<0.01、Dunnnett検定)、及びテトラサイクリンによる二重標識面(p<0.01、Dunnnett検定)の有意な低下が認められた。

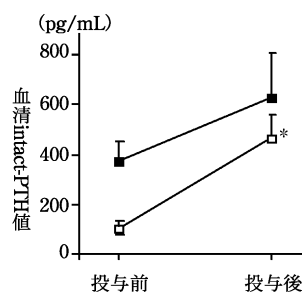
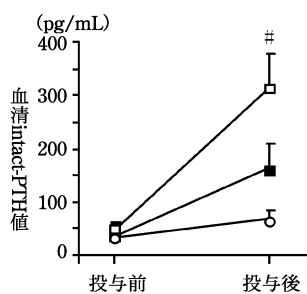
②イヌ腎不全モデルに対する効果²⁹⁾

- [I] イヌに腎結紮手術を施しイヌ慢性腎不全モデル作成、2群に分け、一方には血清カルシウム値が11.5mg/dLを超えないようにマキシカルシトールを0.011~0.33μg/kgに調整しながら、週3回1年間、間歇的に静脈内投与した(A群)。他方には溶媒を投与した(B群)。実験開始時(腎不全モデル作成時)と1年間の投与終了時に骨生検を行った。溶媒投与群(B群)では線維性類骨面(Wo.OS/BS)の異常な増加が認められたが、マキシカルシトール投与群(A群)では有意に低下した(p<0.05、対応のないt検定)。
- [II] 次に、A群には溶媒を、B群にはマキシカルシトール0.033~0.33μg/kgをそれぞれ週3回8カ月間投与し、前後で骨生検を行った。マキシカルシトール投与を行った群(B群)では、線維性類骨面(Wo.OS/BS)の変化は、2.78±0.63から0.31±0.16となった。一方、溶媒投与に切換えた群(A群)ではマキシカルシトール投与中止後、線維性類骨面(Wo.OS/BS)の変化は、0.28±0.18から0.61±0.27であった。

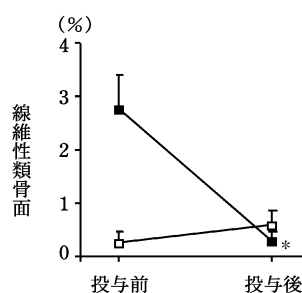
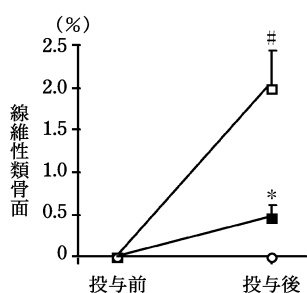
[I]

[II]

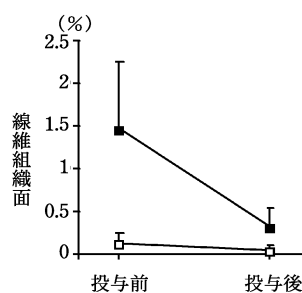
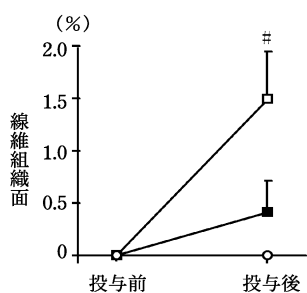
血清 intact-PTH 値の変化



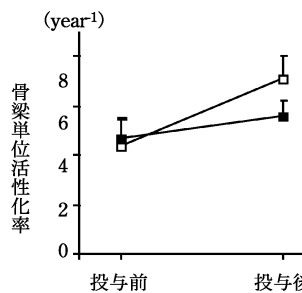
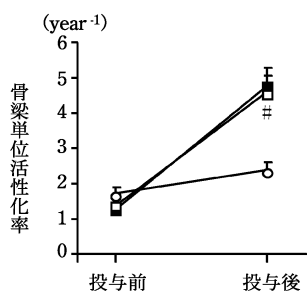
線維性類骨面 (Wo.OS/BS) の変化



線維組織面 (Fb.S/BS) の変化



骨梁単位活性化率 (Ac.f) の変化



[I] ○ : 正常対照群 □ : 病態対照群 ■ : マキシカルシトール投与群

[II] □ : 病態対照群 ■ : マキシカルシトール投与群

各値は Mean±S.E. で示した。[I] では正常対照群と溶媒投与群 (B 群) で対応のない t 検定を行った (# : $p < 0.05$)。また、マキシカルシトール投与群 (A 群) と溶媒投与群 (B 群) 間で対応のない t 検定を行った (* : $p < 0.05$)。[II] では開始前値と終了後値間で対応のある t 検定を行った (* : $p < 0.05$)。

③骨組織に及ぼす影響 19, 20)

[I]

対 象：二次性副甲状腺機能亢進症の所見を認め、HS-PTH \geq 40,000pg/mL、補正カルシウム値 \geq 9.0mg/dL、ALP \geq 240IU/Lの血液透析施行中の患者。

投与方法：透析毎に週3回、オキサロール注1回5 μ gで投与を開始し、1回20 μ g以下の範囲で投与量を増減し、48週間投与した。

骨組織形態計測：テトラサイクリンによる二重標識（投与前及び24週後）

骨組織形態計測パラメータの変動

高反応群、低反応群ともに、線維組織量（Fb.V/TV）の減少、骨形成速度（BFR/BS）など動的パラメータの低下が認められた。

[II]

対 象：骨 X 線上骨膜下骨吸収像などの明らかな二次性副甲状腺機能亢進症の所見を認め、HS-PTH \geq 30,000pg/mLあるいはC-PTH \geq 10ng/mL、補正カルシウム値 \geq 9.0mg/dL、ALP \geq 270mU/mL（骨型ALP \geq 150mU/mL）の血液透析施行中の患者。線維性骨炎型3例、軽度変化型2例、骨軟化症型、無形成型各1例（組織形態計測診断による）。

投与方法：透析毎に週3回、オキサロール注1回5 μ gで投与を開始し、投与4週後補正カルシウム値が10.5mg/dL以下の場合には10 μ gに増量した。

Intact-PTHが200~300pg/mLとなるように補正カルシウムの値上昇などに注意しながら、1回15 μ g以下の範囲で投与量を選択し48週間投与した。

骨組織形態計測：テトラサイクリンによる二重標識（投与前後）

骨組織形態計測パラメータの変動

高回転骨である線維性骨炎型の症例では、皮質骨部において骨吸収・形成パラメータが減少し、骨形成速度（BFR/Ct.Ar）、骨石灰化速度（MAR）が低下した。

軽度変化型の症例では皮質骨部において代謝回転の変化は認められなかった。

また、PTH高値にもかかわらず低回転骨と診断された無形成型の症例では皮質骨部でBFR/Ct.Ar、MARの増加がみられ骨形成の促進を認め、骨軟化症型の症例では海綿骨部、皮質骨部ともにMAR、BFR/Ct.Arの増加がみられ低回転骨を進展させなかった。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人⁶⁾

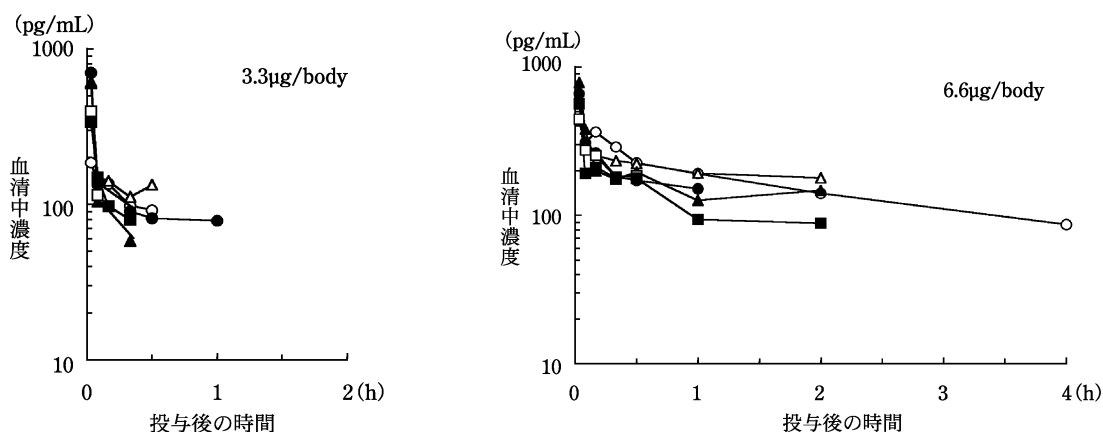
① 単回静脈内投与時

健康成人男子各 6 例における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータを示す。

パラメータ	AUC _{inf} (pg・h/mL)	半減期		MRT(h)	CL(mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
		T _{1/2α} (min)	T _{1/2β} (min)			
3.3μg	354±135	0.71±0.16	108.1±45.9	0.70±0.38	237±70	259±48
6.6μg	795±192	2.08±0.81	138.7±39.9	2.45±0.67	174±50	362±32

平均±標準誤差

単回静脈内投与時の血清中マキサカルシトール濃度の推移 (健康成人)



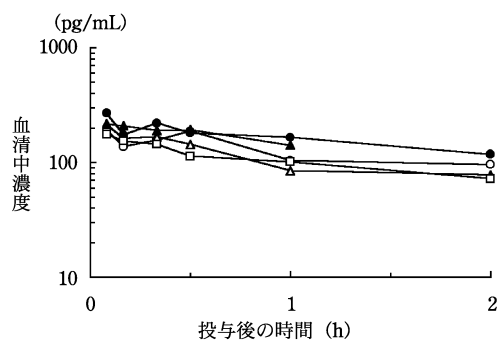
② 反復静脈内投与時⁶⁾

健康成人男子 5 例にマキサカルシトールとして 3.3μg/回を 1 日 1 回、隔日 4 回^{注)} 静脈内投与し、1 回目投与時と 4 回目投与時の血清中マキサカルシトール濃度推移を検討した結果を示す。

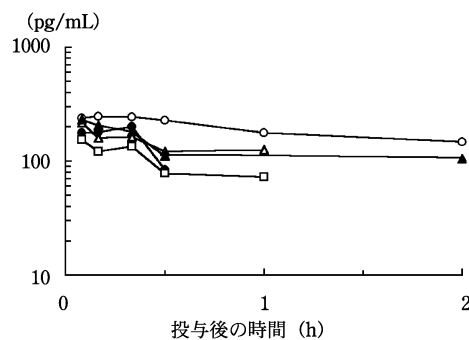
その結果、投与 5 分後に 1 回目、4 回目それぞれ平均 214.6、203.8pg/mL の濃度を示し、その後平均で 103.8、99.4 分とほぼ同様の半減期 (T_{1/2}) で消失し、その他の薬物動態パラメータを 1 回目と 4 回目投与で同様な値を示した。

注) 承認用法は、週 3 回、透析回路静脈側に注入 (静注) である。

血清中濃度の推移 (マキサカルシトール 3.3μg 1 回目投与後)



血清中濃度の推移 (マキサカルシトール 3.3μg 4 回目投与後)



血清マキサカルシトール濃度 50pg/mL 以下は測定限界以下であるため未記載

血清中薬物動態パラメータ

投与回数	AUC(pg・h/mL)	T _{1/2} (min)	MRT(h)	CL(mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1回目	483±59	103.8±8.8	2.54±0.21	118±14	290±23
4回目	456±121	99.4±21.0	2.47±0.52	159±46	300±31

平均±標準誤差

2) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進患者³⁰⁾

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う患者 14 例を対象にオキサロール注 10~17.5μg (初回、最終は 10μg) を初回投与後と 25 週目の最終投与後 (途中中止、休薬例を除いた 11 例) の血清中濃度推移を検討した。

その結果、投与後最初の採血点 (5 分後) にそれぞれ 758.4、557.5pg/mL の濃度を示し、その後それぞれ 62.2、39.3 分の半減期 (T_{1/2}) で消失した。

血清中薬物動態パラメータ

投与回数	AUC(pg・h/mL)	T _{1/2} (min)	MRT(h)	CL(mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
初回投与時	922±222	62.2±20.8	1.50±0.50	311±37	321±30
最終投与時	553±59	39.3±2.5	0.95±0.06	454±80	420±67

平均±標準誤差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

下記における薬物動態パラメータをモデルに依存しない方法で算出した。

- ・健康成人男子 12 例を対象とし、本剤 3.3μg または 6.6μg を単回静脈内投与したとき
- ・健康成人男子 5 例を対象とし、本剤 3.3μg /回を隔日 4 回静脈内投与^{注)}としたとき
- ・維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進患者 15 例を対象とし、本剤 10~17.5μg (初回、最終は 10μg) を 26 週間にわたり 3 回/週、静脈内投与したとき

注) 承認用法は、週 3 回、透析回路静脈側に注入 (静注) である。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅷ-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5) 分布容積

「Ⅷ-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収
該当しない

5. 分布
該当資料なし

〈参考〉

ラットに[2β-³H]マキサカルシトール 1μg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 30 分後に最高組織内濃度に達し、特に消化管、副腎、肝臓、副甲状腺を含む甲状腺に高濃度の分布がみられ、最高濃度に達した後の放射能消失は速やかであった。また、性差は認められなかった。反復投与の場合組織への放射能の蓄積は認められなかった^{31, 32)}。

- (1) 血液—脳関門通過性
該当資料なし

- (2) 血液—胎盤関門通過性
該当資料なし

〈参考〉

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに[2β-³H]マキサカルシトール 1μg/kg を静脈内単回投与したとき、投与 30 分後の血漿中不揮発性放射能濃度比（胎児/母獣）は 0.46 以下で胎児への移行は低かった。母獣、胎児からの放射能消失は速やかで 24 時間までにほとんど消失していた³³⁾。

- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし

〈参考〉

分娩 10 日目の哺育中のラットに[2β-³H]マキサカルシトール 1μg/kg を単回静脈内投与したとき、不揮発性放射能の血漿中濃度の AUC に対する乳汁中濃度の AUC の比は、87.1%であり、乳汁中移行が示唆された³⁴⁾。

- (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

- (6) 血漿蛋白結合率³⁵⁾

ラット、イヌ及びヒトの各血漿タンパクに対するマキサカルシトールの結合率を以下に示す。

	血漿タンパク結合率 (%)		
	0.2ng/mL	2ng/mL	20ng/mL
ヒト	98.8±0.2	98.8±0.1	98.9±0.1

	血漿タンパク結合率 (%)		
	0.2ng/mL	2ng/mL	20ng/mL
ラット	98.2±0.0	98.0±0.1	97.8±0.0
イヌ	97.1±0.1	98.9±0.0	98.9±0.0

各値は平均値±標準誤差 (n=4) を示す。

臨床血中濃度での蛋白結合相互作用試験 (*in vitro*) において、マキサカルシトールと種々の蛋白、結合部位に結合する薬物との間で、互いにヒト血漿蛋白結合率に影響を与えなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{36, 37)}

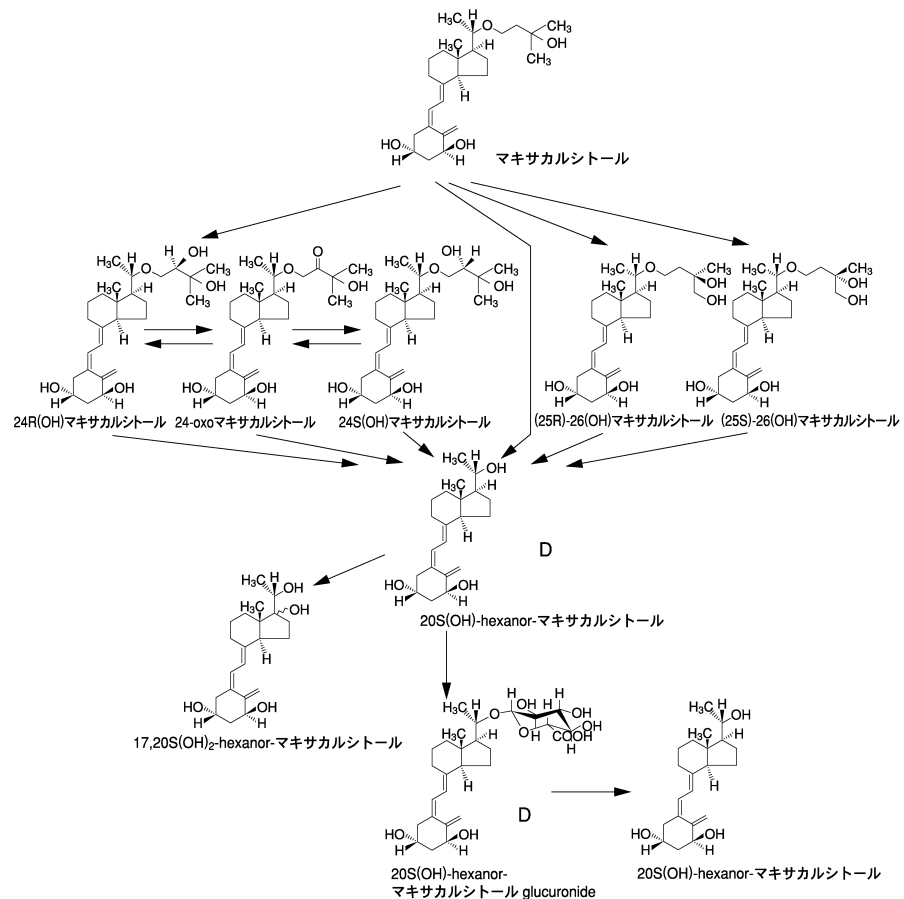
該当資料なし

〈参考〉

代謝部位：主に肝臓

代謝経路 (推定)：

ラット及びイヌの静脈内に投与されたマキサカルシトールは、直接 22 位で開裂し 20*S*(OH)-hexanor-マキサカルシトールへと代謝されるか、あるいは側鎖が酸化され、24*R*(OH)マキサカルシトール、24*S*(OH)マキサカルシトール、(25*R*)-26(OH)マキサカルシトールあるいは(25*S*)-26(OH)マキサカルシトールとなった後 22 位で開裂し、20*S*(OH)-hexanor-マキサカルシトールへと代謝されると推定した。さらに 20*S*(OH)-hexanor-マキサカルシトールはそのグルクロン酸抱合体に代謝され、ラットでは主に胆汁中に、イヌでは胆汁及び尿中に排泄されるものと考えられた。さらに、ラットでは胆汁中に排泄された 20*S*(OH)-hexanor-マキサカルシトールのグルクロン酸抱合体は消化管内で加水分解を受け、20*S*(OH)-hexanor-マキサカルシトールとして糞中に排泄されるものと考えられた。



ラット及びイヌにおけるマキシカルシトールの推定代謝経路

ラットでは上記代謝物すべて同定。イヌでは D を付した 2 つの代謝物について同定。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

〈参考〉

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験 (*in vitro*) において、マキシカルシトールは活性型ビタミン D₃ の代謝酵素である CYP24 により代謝されると考えられた。

ヒト P450 発現系を用いた代謝試験 (*in vitro*) において、マキシカルシトールは CYP3A4 によって代謝された³⁸⁾。

ヒト肝ミクロゾームを用いた薬物代謝阻害試験 (*in vitro*) において、マキシカルシトールは 1 μ mol/L においても P450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) による薬物代謝反応に対して阻害作用を示さなかった²¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男子 6 例に 6.6 μ g を単回静脈内投与した時、尿中濃度は定量限界未満であった。⁶⁾

〈参考〉

ラットに [2 β -³H]マキシカルシトール 1 μ g/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 7 日間に投与量

の 74～90%の放射能が糞中に排泄された³⁹⁾。また、胆汁中へは投与後 24 時間までに投与量の 78～98%の放射能が排泄されたが、未変化体は検出されなかった⁴⁰⁾。イヌにおいても尿中に未変化体として排泄されなかった⁴¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は従来の経口活性型ビタミン D 剤により効果が十分に得られない症例に対して経口活性型ビタミン D 剤から切り換えて投与すること。また、本剤により改善、維持された場合には、経口活性型ビタミン D 剤への切り換えも考慮すること。

8.2 本剤の投与量については、血清 PTH レベル、血清カルシウム及び無機リン値に注意しながら、減量・休薬を考慮すること。[7.2、8.3-8.5、9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

8.3 本剤は血清カルシウム上昇作用を有するので、本剤投与中、血清カルシウム値を定期的（少なくとも 2 週に 1 回）に測定し、血清カルシウム値が 11.5mg/dL (5.75mEq/L) を超えないよう投与量を調節し、超えた場合には投与を中止（休薬）すること。

また、目安として血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超えたときには、さらに測定頻度を高くし（週に 1 回以上）、減量あるいは中止すること。投与の再開については、血清カルシウム値が 11.0mg/dL (5.5mEq/L) 未満に回復したことを確認した後に投与量を減じて行うことが望ましい。

低アルブミン血症（血清アルブミン量が 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。[8.2、9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

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

8.4 慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症においては、しばしば高度の高リン血症を呈し、これが増悪因子のひとつとなることがあるので、定期的に血清無機リン値を測定し、そのコントロールを行うこと。[8.2 参照]

8.5 本剤の長期投与により血清カルシウム値の上昇頻度が高くなることが認められている。これは、本剤の効果により血清 PTH の低下に伴って骨代謝が正常化しやすくなることによると考えられる。[7.2、8.2、9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

<解説>

8.1 既存治療薬（経口活性型ビタミン D 剤）との適用範囲を区別した。また、本剤により二次性副甲状腺機能亢進症の良好な改善が得られ、既存治療薬でも維持管理できると考えられる場合には、経口活性型ビタミン D 剤への切り換えも考慮すること。

8.2 二次性副甲状腺機能亢進症治療のための本剤の投与量は、本症の重症度すなわち PTH レベルによって異なるため、投与量を調節すること（場合によっては休薬すること）が必要となる。また、下記の点から血清 PTH レベル、血清カルシウム及び無機リン値に注意する必要があることから記載した。

- ・PTH 抑制により骨代謝回転が改善することによって血清カルシウム値が上昇する傾向が認められること。
- ・高カルシウム血症が副作用の中でもっとも高頻度であったこと。
- ・二次性副甲状腺機能亢進症による異所性石灰化を避けるため血清 PTH レベルに加えカルシウム値と無機リン値に注意することが重要であること。

PTH については「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、血清カルシウム値については「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」、無機リン値については「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の関連する注意事項を参照すること。

- 8.3 本剤の承認までの臨床試験においてもっとも高頻度にみられた副作用は高カルシウム血症であったため、血清カルシウム値上昇に対する注意を記載した。
血清カルシウム値の上昇は用量依存的なので、血清カルシウム値を定期的（少なくとも 2 週に 1 回）に測定し、本剤の投与量を調節する必要がある。
また、血清カルシウム値が 11.0mg/dL を超えた場合には特に注意し、週に 1 回以上の血清カルシウム値の測定を行い、本剤の投与量を調節（減量あるいは休薬）する必要がある。
低アルブミン血症（血清アルブミン量が 4.0g/dL 未満）の患者では、見かけ上血清カルシウム値が低くなり、実測値では高カルシウム血症を見のがすおそれがあるため、Payne の式⁴²⁾を用いて補正することが望ましいと考えられる。
- 8.4 慢性腎不全では不可逆的な腎実質崩壊の進行に伴い、リン酸の貯留が起こる。血清リン高値は直接 PTH 合成・分泌を促進したり、25(OH)D1 α -hydroxylase 活性を抑制し、1 α ,25(OH)₂D₃ 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。よって、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。
- 8.5 本剤の長期投与により、血清 PTH の低下に伴って骨代謝回転が正常化し骨の緩衝能が低下、血清カルシウム値が上昇しやすくなることが考えられる。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カルシウム血症の患者

本剤の投与によりさらに血清カルシウムを上昇させるおそれがある。[8.2、8.3、8.5、10.2、11.1.1 参照]

<解説>

9.1.1 本剤投与により血清カルシウム値がさらに上昇し、高カルシウム血症が悪化する可能性があることから記載した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者

本剤の投与に際しては心電図検査等の観察を十分に行うこと。心疾患の合併がみられることが多く、また、透析時には体外循環及び除水などによる心機能への影響が大きいことなどから、心電図異常を発現しやすい。[15.1 参照]

<解説>

透析患者では心疾患の合併がみられることが多く、また、透析時には体外循環及び除水などによる心機能への影響が大きいことなどから、心電図異常を発生しやすいと考えられる。このため、心電図検査等の観察を十分に行うことが必要となる。なお、これまでの本剤の臨床試験において発現した心電図異常は、このような透析療法あるいは合併症による影響などそれまでの治療経過から判断して、本剤との因果関係は否定されている。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[16.3.2 参照]

<解説>

妊娠ラットへ [³H] マキサカルシトールを投与したとき、胎児への移行が認められていることから記載した。

「VII-5 (2) 血液-胎盤関門通過性」参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）で、1.1µg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制がみられた。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。[16.5.2 参照]

<解説>

分娩後哺乳中のラットへ [³H] マキサカルシトールを投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告があることから記載した。

「VII-5 (3) 乳汁への移行性」参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立されていないため、記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

9.8.2 本剤を65歳以上の高齢者に投与したとき、副作用発現による投与中止は、96例中12例（12.5%）であり、64歳以下の成人の場合は881例中83例（9.4%）であった。

<解説>

9.8.1 高齢者に対する一般的な注意である。高齢者では一般的に肝機能等生理機能の低下により、代謝能の低下等が考えられる。

9.8.2 本剤の臨床試験において65歳以上の高齢者は977例中96例（9.8%）であった。64歳以下の成人と比較し、65歳以上の高齢者における副作用発現率がやや上回ったため記載した。

65歳以上の高齢者における中止に至った副作用は高カルシウム血症10例、そう痒感2例（計12例）であった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルファカルシドール カルシトリオール [8.2、8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照]	高カルシウム血症があらわ れるおそれがある。	両剤ともに血清カルシウム 値を上昇させる可能性があ る。
PTH 製剤 テリパラチド [8.2、8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照]		相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [8.2、8.3、8.5、9.1.1、11.1.1 参照]	不整脈があらわれるおそれ がある。	本剤により高カルシウム血 症が発症した場合、ジギタリ ス製剤の作用が増強するこ とが考えられる。

<解説>

○アルファカルシドール、カルシトリオール

これらの薬剤には血清カルシウム上昇作用があり、過量投与などにより高カルシウム血症をきたすことが知られている。本剤も血清カルシウム値の上昇作用を有するため、併用により高カルシウム血症あるいは血清カルシウム値上昇に伴う症状が早く発現する、またはその発現率が高くなる可能性のあることから記載した。

○PTH 製剤

骨粗鬆症治療剤「一般名：テリパラチド（遺伝子組換え）」承認に際し、併用注意にマキサカルシトールを含む活性型ビタミン D 製剤が記載されたことから、本剤においても併用注意薬剤として「PTH 製剤：テリパラチド」を記載した。

○ジギタリス製剤

本剤の副作用に高カルシウム血症がある。高カルシウム血症発現によりジギタリス製剤の作用が増強され不整脈があらわれるおそれのあることから記載した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症（22.2%）

本剤には血清カルシウム上昇作用が認められるので、高カルシウム血症によることが考えられる臨床症状（そう痒感、いらいら感など）の出現に注意すること。[8.2、8.3、8.5、9.1.1、10.2 参照]

<解説>

承認までの臨床試験において高カルシウム血症と報告された症例及び、透析前の補正カルシウム値が 11.5mg/dL 以上となった症例を高カルシウム血症として集計した。

本剤の作用として血清カルシウム値の上昇作用が認められ、本剤の臨床試験において高頻度に発現していることから重大な副作用の項に記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1%以上	0.1%未満
皮膚	そう痒症、発疹	脱毛症
精神神経系	いらいら感、不眠症、頭痛	不穏、興奮、焦躁感
消化器		胃・腹部不快感、食欲不振
肝臓	AST 上昇	ALT 上昇
代謝異常	CK 上昇、血中リン増加、血中ミオグロビン上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	総蛋白減少、血中尿酸増加、血中アルミニウム上昇
呼吸器		胸部 X 線異常
心・血管系	高血圧	
血液	白血球分画異常（リンパ球、好酸球等）	白血球減少
その他	四肢不快感、けん怠感	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む

<参考情報>

時期	承認時迄の状況	使用成績調査/ 特定使用成績調査			合計
		使用成績調査	特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	累計	
調査施設数	92	654	87	682	724
調査症例数	977	2,982	238	3,220	4,196
副作用等の発現症例数	379	638	98	736	1,115
副作用等の発現件数	467	738	111	849	1,316
副作用等の発現症例率(%)	38.79	21.40	41.18	22.86	26.57
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(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(0.42)	1(0.03)	1(0.02)
乳癌			1(0.42)	1(0.03)	1(0.02)
血液およびリンパ系障害			2(0.84)	2(0.06)	2(0.05)
貧血			2(0.84)	2(0.06)	2(0.05)
内分泌障害		1(0.03)	1(0.42)	2(0.06)	2(0.05)
副甲状腺機能低下症		1(0.03)	1(0.42)	2(0.06)	2(0.05)
代謝および栄養障害	303(31.01)	564(18.91)	82(34.45)	646(20.06)	949(22.62)
食欲不振	1(0.10)	2(0.07)		2(0.06)	3(0.07)
高カルシウム血症	303(31.01)	542(18.18)	78(32.77)	620(19.25)	923(22.00)
高リン酸塩血症		27(0.91)	6(2.52)	33(1.02)	33(0.79)
高尿酸血症			1(0.42)	1(0.03)	1(0.02)
代謝性アルカローシス		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
食欲減退		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
高脂血症			1(0.42)	1(0.03)	1(0.02)
精神障害	18(1.84)	13(0.44)	3(1.26)	16(0.50)	34(0.81)
うつ病		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
易興奮性	1(0.10)				1(0.02)
不眠症	3(0.31)	5(0.17)	2(0.84)	7(0.22)	10(0.24)
気分変動	15(1.54)	9(0.30)	1(0.42)	10(0.31)	25(0.60)
落ち着きのなさ	1(0.10)	1(0.03)		1(0.03)	2(0.05)
神経系障害	1(0.10)	13(0.44)		13(0.40)	14(0.33)
脳出血		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
脳梗塞		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
浮動性めまい		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
頭痛	1(0.10)	6(0.20)		6(0.19)	7(0.17)
感覚減退		2(0.07)		2(0.06)	2(0.05)
下肢静止不能症候群		3(0.10)		3(0.09)	3(0.07)
眼障害		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
光視症		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
心臓障害		7(0.23)	1(0.42)	8(0.25)	8(0.19)
心房細動		2(0.07)	1(0.42)	3(0.09)	3(0.07)
心筋虚血		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
動悸		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)

副作用等の種類	承認時迄 の状況	使用成績調査/ 特定使用成績調査			合計
		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期使用に 関する調査)	累計	
洞性頻脈		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
頻脈		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
心室性期外収縮		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
血管障害		5(0.17)	2(0.84)	7(0.22)	7(0.17)
高血圧		5(0.17)	1(0.42)	6(0.19)	6(0.14)
血栓症			1(0.42)	1(0.03)	1(0.02)
呼吸器、胸部および縦隔障害		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
咳嗽		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
胃腸障害	2(0.20)	12(0.40)	1(0.42)	13(0.40)	15(0.36)
腹部不快感	1(0.10)	2(0.07)		2(0.06)	3(0.07)
腹部膨満		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
上腹部痛		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
便秘		2(0.07)	1(0.42)	3(0.09)	3(0.07)
下痢		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
胃腸出血		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
悪心		5(0.17)		5(0.16)	5(0.12)
急性膵炎		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
胃不快感	1(0.10)	2(0.07)		2(0.06)	3(0.07)
嘔吐		2(0.07)		2(0.06)	2(0.05)
肝胆道系障害		4(0.13)		4(0.12)	4(0.10)
肝機能異常		3(0.10)		3(0.09)	3(0.07)
肝障害		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
皮膚および皮下組織障害	53(5.42)	34(1.14)	5(2.10)	39(1.21)	92(2.19)
脱毛症	2(0.20)	1(0.03)		1(0.03)	3(0.07)
過角化			1(0.42)	1(0.03)	1(0.02)
そう痒症	49(5.02)	26(0.87)	4(1.68)	30(0.93)	79(1.88)
発疹	1(0.10)	3(0.10)		3(0.09)	4(0.10)
全身性そう痒症	1(0.10)	5(0.17)		5(0.16)	6(0.14)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.31)	10(0.34)		10(0.31)	13(0.31)
関節痛		3(0.10)		3(0.09)	3(0.07)
関節石灰沈着		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
背部痛		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
骨痛		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
筋痛		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
肩部痛		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
筋骨格不快感		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
四肢不快感	3(0.31)	3(0.10)		3(0.09)	6(0.14)
全身障害および投与局所様態	2(0.20)	8(0.27)	2(0.84)	10(0.31)	12(0.29)
無力症			1(0.42)	1(0.03)	1(0.02)
石灰沈着症		2(0.07)		2(0.06)	2(0.05)
胸部不快感		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)

副作用等の種類	承認時迄 の状況	使用成績調査/ 特定使用成績調査			合計
		使用成績 調査	特定使用 成績調査 (長期使用に 関する調査)	累計	
冷感		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
易刺激性	1(0.10)				1(0.02)
けん怠感	1(0.10)	3(0.10)	1(0.42)	4(0.12)	5(0.12)
疼痛		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
臨床検査	62(6.35)	40(1.34)	5(2.10)	45(1.40)	107(2.55)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [※] 増加	2(0.20)	1(0.03)		1(0.03)	3(0.07)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [※] 増加	2(0.20)	3(0.10)		3(0.09)	5(0.12)
血中アルミニウム増加	1(0.10)				1(0.02)
血中カルシウム増加	1(0.10)	8(0.27)	1(0.42)	9(0.28)	10(0.24)
血中クレアチンホスホキナーゼ [※] 増加	43(4.40)	18(0.60)	3(1.26)	21(0.65)	64(1.53)
血中乳酸脱水素酵素増加	4(0.41)	1(0.03)		1(0.03)	5(0.12)
血圧上昇	1(0.10)	2(0.07)		2(0.06)	3(0.07)
血中尿酸増加	1(0.10)				1(0.02)
胸部X線異常	2(0.20)				2(0.05)
白血球百分率数異常		2(0.07)		2(0.06)	2(0.05)
心電図異常		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
好酸球数増加	1(0.10)				1(0.02)
リンパ球数異常	2(0.20)				2(0.05)
リンパ球数減少	1(0.10)				1(0.02)
血中ミオグロビン増加	6(0.61)				6(0.14)
好中球数増加	1(0.10)				1(0.02)
総蛋白減少	2(0.20)				2(0.05)
白血球数減少	1(0.10)				1(0.02)
白血球数増加		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
血中リン増加	4(0.41)	4(0.13)	1(0.42)	5(0.16)	9(0.21)
杆状核好中球数減少	1(0.10)				1(0.02)
血中アルカリフォスファターゼ [※] 増加	2(0.20)	1(0.03)	1(0.42)	2(0.06)	4(0.10)
好酸球数異常	2(0.20)				2(0.05)
好中球数異常	2(0.20)				2(0.05)
傷害、中毒および処置合併症		1(0.03)	1(0.42)	2(0.06)	2(0.05)
シャント閉塞		1(0.03)		1(0.03)	1(0.02)
処置による低血圧			1(0.42)	1(0.03)	1(0.02)

MedDRA/J Ver.(8.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

<解説>

他剤と混和したときの配合変化及び混注したときの薬物相互作用については十分な検討を行っていないため、混注を避けること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の承認時までの臨床試験において投与された維持透析患者 977 例中、34 例 (3.5%)、38 件に心電図異常が認められた。その主なものは左室肥大 15 件、I 度 AV Block、T 波異常の各 6 件、心室性期外収縮、心房細動の各 3 件であった。[9.2.1 参照]

<解説>

「Ⅷ-6 (2) 腎機能障害患者」参照

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

がん原性について、ラット (F344/DuCrj) に週 1 回 24 カ月間静脈内投与した結果、副腎において F344 ラットに好発する良性の褐色細胞腫の発現頻度が増加した。ラットでは血清カルシウム値の上昇に伴って発生が増加すると考えられている。マウスでは週 1 回 18 カ月間投与で発がん性は認められなかった。

<解説>

副腎髄質腫瘍の発生はラットに多くみられ、がん原性試験に用いた F344 系ラットは好発系とされている⁴³⁾。血清カルシウム値を上昇させる酢酸レチノールやキシリトールを 2 年間ラットに投与することにより、褐色細胞腫あるいは副腎髄質細胞の過形成の発生が増加することが報告されている^{44, 45)}。本剤のラットがん原性試験において観察された副腎の褐色細胞腫及び髄質細胞の過形成の発生例数の増加は、ビタミン D 誘導体である本剤により血清カルシウム値が上昇したためと考えられる。このような所見は本系統のラットに特異的に発症しやすいものと考えられる。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁶⁾

試験項目	動物種 (n)	投与経路	用量	結果
一般症状および行動に及ぼす影響				
一般症状・行動 (Irwin 法)	マウス (5)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	影響なし
中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動量 (Animex 法)	マウス (10)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	影響なし
Barbital 睡眠	マウス (10)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	影響なし
抗痙攣作用 (最大電撃痙攣法)	マウス (10)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	作用なし
鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	マウス (10)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	作用なし
体温	マウス (10)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	影響なし
自律神経系および平滑筋に及ぼす影響				
摘出回腸				
単独作用	モルモット (8)	<i>in vitro</i>	1, 3, 10, 30µmol/L	≥10µmol/L で自発痙攣の抑制
回腸縦走筋				
Acetylcholine 収縮	モルモット (8)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	≥10µmol/L で抑制
Histamine 収縮	モルモット (7~8)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	≥10µmol/L で抑制
BaCl ₂ 収縮	モルモット (8)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	≥10µmol/L で抑制
KCl 収縮	モルモット (7~8)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	≥10µmol/L で抑制
Caffeine 収縮	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	30µmol/L	抑制
CaCl ₂ 収縮	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	30µmol/L	抑制
胸部大動脈標本				
単独作用	モルモット (7)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	作用なし
Norepinephrine 収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	影響なし
KCl 収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	影響なし
気管標本				
単独作用	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	作用なし
呼吸・循環器系に及ぼす影響				
血圧 心拍数 左心室内圧 左心室内圧最大上昇速度 大動脈血流量 腎血流量 大腿動脈血流量 呼吸数 心電図	麻酔イヌ (5)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	影響なし
消化器系に及ぼす影響				
小腸輸送能 (BaSO ₄ 輸送能)	マウス (10)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	影響なし
水および電解質代謝に及ぼす影響				
尿量	ラット (10)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	100µg/kg で増加
尿 pH				影響なし
尿浸透圧				≥10µg/kg で低下
尿中 Na 排泄量				100µg/kg で増加
尿中 K 排泄量				影響なし
尿中 Cl 排泄量				≥10µg/kg で増加
尿中 Ca 排泄量				≥1µg/kg で増加
尿中 IP 排泄量				≥1µg/kg で減少
その他				
血小板凝集				
凝集惹起作用	イヌ (6)、ヒト (4)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	作用なし
Collagen 凝集	イヌ (7)、ヒト (4)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	影響なし
ADP 凝集	イヌ (9)、ヒト (4)	<i>in vitro</i>	3, 10, 30µmol/L	影響なし
血液凝固				
血小板数	ラット (6)	i.v.	1, 10, 100µg/kg	影響なし
プロトロンビン時間				
活性化部分トロンボプラスチン時間				

試験項目	動物種 (n)	投与経路	用 量	結 果
ユーグロブリン溶解時間				
血漿プラスミン活性				
炎症				
カラゲニン足浮腫	ラット (8)	i.v.	0.01, 0.1, 1, 10, 100µg/kg	影響なし

(3) その他の薬理試験

① ビタミン D レセプターに対する親和性 (*in vitro*)⁴⁷⁾

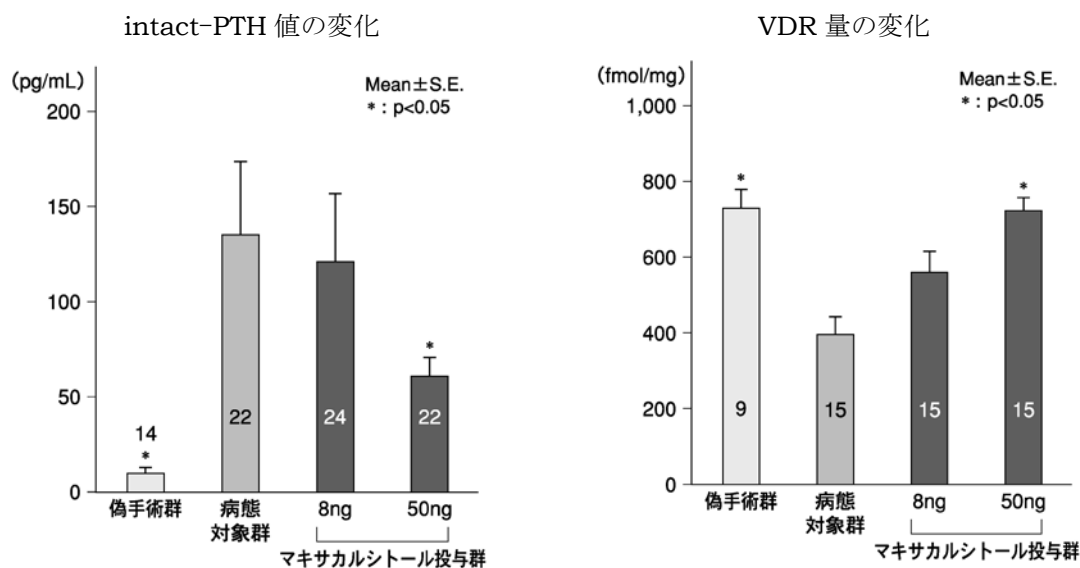
ビタミン D レセプター (VDR) とマキサカルシトールとの親和性をラット小腸、ラット腎臓、ウシ腎臓、ウシ副甲状腺及び骨芽細胞様細胞株 (ROS17/2.8 細胞) を用いて競合的反応により求め、カルシトリオールと比較した。

マキサカルシトールの VDR との親和性はカルシトリオールに比べ、1/4~1/12 であった。

② 副甲状腺におけるビタミン D レセプター量に対する効果 (5/6 腎摘ラット)⁴⁸⁾

5/6 腎摘ラットを 3 群に分け、マキサカルシトール 8ng、50ng、あるいは溶媒をそれぞれ週 3 回 8 週間腹腔内投与した後、血清 intact-PTH 値、副甲状腺のビタミン D レセプター (VDR) 量を測定した。

intact-PTH 値は病態対照群 (溶媒投与) で上昇したが、マキサカルシトール 50ng 投与群において有意に低下した ($p < 0.05$)。また、病態対照群では VDR 量が減少したが、マキサカルシトール 50ng 投与群では、VDR 量の減少は有意に回復した ($p < 0.05$)。



病態対照群と各群間での一元配置分散分析を行った。
カラム内の数値は動物数を示す。

③ 骨芽細胞に対する作用 (*in vitro*)²⁴⁾

骨芽細胞様細胞株 ROS 17/2.8 細胞にマキサカルシトールまたはカルシトリオール (10^{-11} ~ 10^{-7} mol/L) を添加し、24 時間後のオステオカルシン (BGP) mRNA 発現量を測定した。

マキサカルシトールは骨芽細胞様細胞に作用して BGP mRNA 発現を促進した。

④ 小腸カルシウム結合蛋白遺伝子に対する作用⁴⁹⁾

ビタミン D 欠乏ラットにマキサカルシトールまたはカルシトリオールを 0.13µg/kg 単回腹腔内投与し、小腸での Ca 結合蛋白であるカルビンディン D_{9K} mRNA 発現の経時変化を観察した。

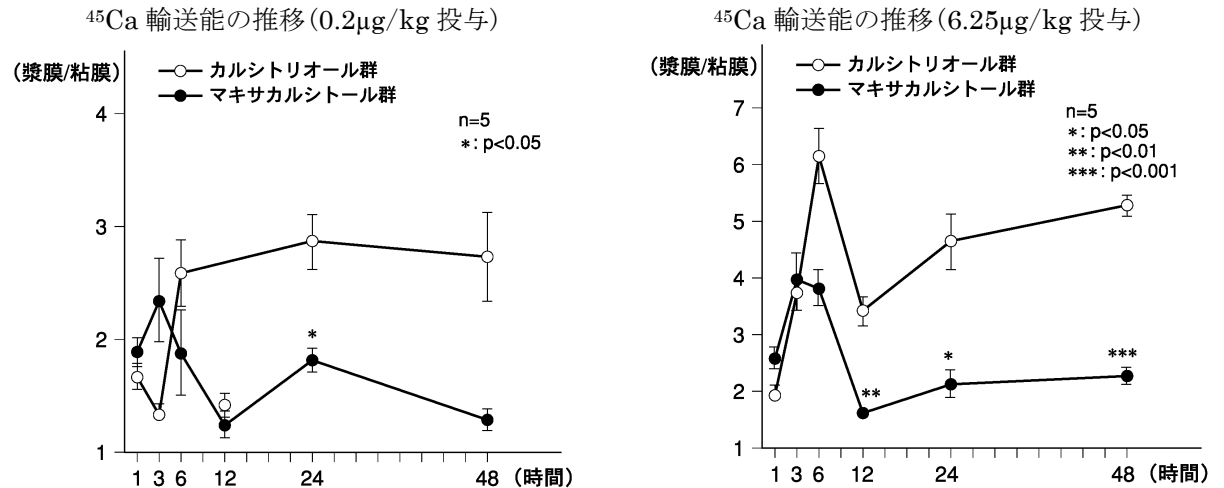
マキサカルシトールでは 8 時間後からカルビンディン D_{9K} mRNA の発現が亢進し、16 時間に最高値となった後減少し、48 時間後では正常群と同じレベルまで低下した。カルシトリオール

ルでは、8時間後から同様の現象が認められ、48時間後でも持続した。

⑤小腸カルシウム吸収能に対する作用⁵⁰⁾

ビタミン D 欠乏ラットにマキサカルシトールまたはカルシトリオールを 0.2 あるいは 6.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、1、3、6、12、24、48 時間後に、十二指腸を摘出しカルシウム輸送能を測定した。

カルシトリオールにより誘導される能動的腸管カルシウム輸送は明らかな 2 相性を示したが、マキサカルシトール投与では第一相は認められるものの、第二相の発現は有意に弱かった。



各ポイントにおけるカルシトリオール投与群とマキサカルシトール投与群間の対応のない t 検定を行い、時点について Bonferroni の方法により多重性の調整を行った。

⑥ビタミン D 結合蛋白に対する親和性その他の作用⁵¹⁾ (*in vitro*)

ラット血漿由来ビタミン D 結合蛋白 (DBP) に³H]-カルシフェジオール (25-OH-D₂) を添加し、マキサカルシトール、カルシトリオールを加え競合反応曲線を求めた。

マキサカルシトールの DBP に対する親和性は、カルシトリオールの 1/600 であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{52, 53)}

ラット及びイヌを用いて静脈内投与で検討した。その結果、ラットでは 6mg/kg 以上で死亡例がみられた。50%致死量は雄 8mg/kg、雌 12mg/kg であった。イヌでは 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で嘔吐、多尿及び体重減少がみられ、800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の雌は死亡した。死亡例には血清カルシウム、無機リン、尿素窒素及びクレアチニンの増加がみられ、組織学的には諸臓器の石灰沈着、尿細管の拡張、肝臓及び肺のうっ血、消化管出血が認められた。

動物種等	投与経路、期間	投与量	試験結果
ラット	静脈内、単回	6, 9, 13, 20, 30 (mg/kg)	LD ₅₀ ♂ : 8、♀ : 12 (mg/kg)
イヌ		200, 400, 800 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で雌死亡

(2) 反復投与毒性試験⁵⁴⁻⁵⁷⁾

ラット、イヌを用いて静脈内投与で検討した。ラットにおいては、摂水量の増加、尿量の増加、尿中カルシウム、無機リンの排泄が増加した。また生化学的検査において血清カルシウムの上昇が認められ、無機リンも投与期間の延長により増加した。病理学的検査では諸臓器の石灰沈着や腎の尿細管拡張が主な毒性として認められた。これらの変化の多くは休薬により回復性を示した。無毒性量は 3 カ月間投与試験では 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、12 カ月間投与試験では 0.011 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

イヌでは、一般状態における嘔吐や自発運動量の減少、摂餌量及び体重の減少が観察され、尿中カルシウム排泄は増加した。また生化学的検査において血清カルシウムの上昇が認められ、尿素窒素、クレアチニンも増加した。その他、グルコースの減少など低栄養状態を示す変化もみられ、投与期間中死亡例も発現した。病理学的検査では持続的血清カルシウム上昇による全身諸臓器への石灰沈着や腎臓での尿細管の拡張、石灰沈着が認められ、そのための組織障害の結果と考えられる動脈内膜の肥厚、腎臓における間質の線維化がみられた。また、骨梁の菲薄化や成長軟骨骨端板の萎縮が認められた。これらの変化の多くは休薬により回復性を示した。以上より、無毒性量は3カ月間投与試験で0.03µg/kg/日、12カ月間投与試験で0.011µg/kg/日と判断された。

動物種等	投与経路、期間	投与量	無毒性量 (µg/kg/日)
ラット	静脈内、3カ月	0.1, 3, 90 (µg/kg/日)	0.1
イヌ		0.006, 0.03, 0.15 (µg/kg/日)	0.03
ラット	静脈内、12カ月	0.011, 0.11, 1.1, 3.3, 22 (µg/kg/週)	0.011
イヌ		0.011, 0.033, 0.11, 0.66 (µg/kg/週)	0.011

(3) 遺伝毒性試験⁵⁸⁾

試験項目	動物種等	投与(処置)経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
変異原性	復帰突然変異	サルモネラ菌	直接法	3.1~750 (µg/plate)
			代謝活性化法	
	大腸菌	直接法	46.9~1500 (µg/plate)	
		代謝活性化法		
	染色体異常	CHL/IU	直接法	1.9~15 (µg/mL)
			代謝活性化法	
小核	マウス	腹腔内、単回	1.25~10 (mg/kg)	

CHL/IU：チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞

(4) がん原性試験^{59, 60)}

試験項目	動物種等	投与(処置)経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
がん原性	マウス	静脈内、18カ月	3.3, 11, 33 (µg/kg/週)	陰性
	ラット	静脈内、24カ月	1.1, 3.3, 11 (µg/kg/週)	良性褐色細胞腫

(5) 生殖発生毒性試験⁶¹⁻⁶⁴⁾

ラットを用いて静脈内投与で検討したところ、親動物に一般毒性学的変化として、摂水量の増加や、体重、摂餌量の減少が認められた。生殖機能に関しては、妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験及び周産期及び授乳期投与試験では影響は認められなかったことより、無毒性量は最高投与量であった100µg/kg/日と判断された。胎児及び出生児においては、妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験で影響は認められなかったが、周産期及び授乳期投与試験では1.1µg/kg以上で出生児体重の増加抑制がみられた。したがって、胎児及び出生児への無毒性量はそれぞれ100µg/kg/日及び0.11µg/kg/日と判断された。

一方、ウサギにおける静脈内投与による器官形成期投与試験では、1µg/kgの投与群で、母動物の摂餌量、摂水量及び体重減少が認められた。しかし、母動物の生殖機能及び胎児には投薬の影響は認められなかった。したがって、母動物の生殖機能及び胎児に対する無毒性量は、いずれも1µg/kg/日と判断された。

動物種等	投与経路、期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
ラット (Seg. I)	静脈内	1, 10, 100	親 : 100、児 : 100
ラット (Seg. II)		1, 10, 100	母 : 100、児 : 100
ウサギ (Seg. II)		0.04, 0.2, 1	母・児 : 1
ラット (Seg. III)		0.011, 0.11, 1.1, 11, 110	母 : 110、児 : 0.11

(6) 局所刺激性試験⁶⁵⁾

試験項目	動物種等	投与 (処置) 経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
局所障害性	ウサギ	筋肉内、単回	4.4 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性

(7) その他の特殊毒性⁶⁶⁻⁶⁸⁾

試験項目	動物種等	投与 (処置) 経路、期間	投与量又は処置濃度	試験結果
抗原性	モルモット	皮下 (+CFA)	0.1, 1 ($\mu\text{g}/\text{匹}$)	ASA、PCA、 皮内反応 : 陰性
	マウス	腹腔内 (+Alum)	1, 10 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	陰性
強制劣化品 亜急性毒性	ラット	静脈内、1 カ月	300 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	原薬との差認めない
強制劣化品 復帰突然変異	サルモネラ菌	直接法	0.78~100 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰性
		代謝活性化法		
強制劣化品 染色体異常	CHL/IU	直接法	3.75~60 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	

CFA : Complete Freund's Adjuvant

ASA : 能動性全身アナフィラキシー

PCA : 受動性皮膚アナフィラキシー

Alum : 水酸化アルミニウムゲル

CHL/IU : チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：オキサロール注 2.5 μ g
 オキサロール注 5 μ g
 オキサロール注 10 μ g

劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：マキサカルシトール 毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避け、10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

<解説>

「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し
 くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2000年7月3日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オキサロール注 2.5 μ g	2000年7月3日	21200AMZ00458	2000年8月25日	2000年9月7日
オキサロール注 5 μ g	2000年7月3日	21200AMZ00459	2000年8月25日	2000年9月7日
オキサロール注 10 μ g	2000年7月3日	21200AMZ00460	2000年8月25日	2000年9月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2008年12月19日

薬事法第14条第2項第3号イからハまで（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。

11. 再審査期間

2000年7月3日～2006年7月2日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
オキサロール注 2.5μg	3112401A1026	3112401A1026	113009601	640443023
オキサロール注 5μg	3112401A2022	3112401A2022	113010201	640443024
オキサロール注 10μg	3112401A3029	3112401A3029	113011901	640443025

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Murayama E, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1986;34(10):4410-3. (PMID : 3829173)
- 2) Abe J, et al. FEBS Lett. 1987;226(1):58-62. (PMID : 2826255)
- 3) 薬理作用試験 (ラット腎不全モデルにおける効果) (2000年7月3日承認、申請資料概要ホ. 1(2)1)
- 4) Slatopolsky E, et al. J Clin Invest. 1984;74(6):2136-43. (PMID : 6549016)
- 5) Kurokawa K, et al. Nephrol Dial Transplant. 1996;11(Suppl.3):121-4. (PMID : 8840326)
- 6) 角尾道夫, 他. 臨牀透析. 1999;15(8):1193-217.
- 7) 黒川清, 他. 臨牀透析. 1999;15(9):1333-53.
- 8) 黒川清, 他. 腎と透析. 1999;47(5):715-37.
- 9) 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 (2000年7月3日承認、申請資料概要ト. 4(3))
- 10) 福澤良彦, 他. 透析会誌. 1993;26(10):1585-91.
- 11) 血清中 intact-PTH と HS-PTH の相関 (2000年7月3日承認、申請資料概要 ト.5(1)2))
- 12) 秋澤忠男, 他 : 長期透析患者における副甲状腺機能低下に関する実態の調査と対策. 厚生省 (監) 平成6年度厚生科学研究費補助金腎不全医療研究事業研究報告書. 1995;56-61.
- 13) Goodman WG, et al. Kidney Int. 1994;46(4):1160-6. (PMID : 7861712)
- 14) Hercz G, et al. Kidney Int. 1993;44(4):860-6. (PMID : 8258962)
- 15) Quarles LD, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(1):145-50. (PMID : 1619003)
- 16) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (2000年7月3日承認、申請資料概要ト. 4(4))
- 17) 黒川清, 他. 腎と透析. 2000;48(6):875-97.
- 18) 社内資料 : 長期継続投与試験
- 19) Tsukamoto, Y, et al. Am. J Kidney Dis. 2000;35(3):458-64. (PMID : 10692271)
- 20) 栗原怜, 他. 腎と透析. 1999;47(4):559-72.
- 21) 薬物動態試験 (代謝酵素阻害、*in vitro*) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(3)9))
- 22) Brown, AJ, et al. J Clin Invest. 1989;84(3):728-32. (PMID : 2760211)
- 23) Ichikawa, F, et al. Nephrology. 1998;4(5-6):391-5.
- 24) 薬理作用試験 (骨芽細胞に対する作用、*in vitro*) (2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.2(7))
- 25) Sato, K, et al. Nephrology. 1998;4(3):177-82.
- 26) 薬理作用試験 (腎不全ラットにおける PTH 低下作用) (2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1(2)1))
- 27) 薬理作用試験 (腎不全イヌにおける PTH 低下作用) (2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1(2)3))
- 28) 薬理作用試験 (柴田腎炎ラットの副甲状腺・骨に対する作用) (2000年7月3日承認、申請資料概要ホ.1(3))
- 29) Monier-Faugere, M-C, et al. Kidney Int. 1999;55(3):821-32. (PMID : 10027919)
- 30) 二次性副甲状腺機能亢進症患者における薬物動態 (2000年7月3日承認、申請資料概要へ.3(1)3))
- 31) 薬物動態試験 (雄性ラットにおける組織内分布) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(2)1)i))
- 32) 薬物動態試験 (雌性ラットにおける組織内分布) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(2)1)ii))
- 33) 薬物動態試験 (胎盤, 胎児移行性) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(2)5))
- 34) 薬物動態試験 (乳汁移行性) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(4)6))
- 35) 薬物動態試験 (ヒト血漿蛋白結合率、*in vitro*) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(2)6))
- 36) Ishigai M, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 1998;66(5-6):281-93. (PMID : 9749834)
- 37) 薬物動態試験 (イヌにおける代謝) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(3)4))
- 38) 社内資料 : 薬物相互作用試験 (*in vitro*)
- 39) 薬物動態試験 (ラットにおける尿中・糞中・呼気中排泄) (2000年7月3日承認、申請資料

概要へ. 2(4)1))

- 40) 薬物動態試験 (ラットにおける胆汁中排泄) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(4)4))
- 41) 薬物動態試験 (イヌにおける尿中排泄) (2000年7月3日承認、申請資料概要へ. 2(4)3))
- 42) Payne RB, et al. Br Med J. 1973;4(5893):643-6. (PMID : 4758544)
- 43) Standberg JD. Endocrine System. Springer - Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo ;1983. p.18-22.
- 44) Kurokawa Y, et al. J Natl Cancer Inst. 1985;74(3):715-23. (PMID : 3856073)
- 45) Roe FJ, et al. Hum Toxicol. 1985;4(1):27-52. (PMID : 3988303)
- 46) 倉田昌明, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S239-54.
- 47) 薬理作用試験 (ビタミン D レセプターに対する親和性、*in vitro*) (2000年7月3日承認、申請資料概要ホ. 2(2))
- 48) Denda M, et al. Kidney Int. 1996;50(1):34-9. 一部改変 (PMID : 8807569)
- 49) Brown AJ, et al. Endocrinology. 1993;133(3):1158-64. (PMID : 8396012)
- 50) 薬理作用試験 (ビタミン D 欠乏ラットにおける小腸カルシウム吸収能に対する作用) (2000年7月3日承認、申請資料概要ホ. 2(5))
- 51) Okano T, et al. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1989;35(5):529-533. (PMID : 2561133)
- 52) 渡部一人, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S5-9.
- 53) 渡部一人, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S11-20.
- 54) 渡部一人, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S21-43.
- 55) 三沢保幸, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S45-79.
- 56) 渡部一人, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S81-118.
- 57) 三沢保幸, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S119-73.
- 58) 井上誠, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S231-7.
- 59) がん原性試験 (マウス) (2000年7月3日承認、申請資料概要二. 7(1))
- 60) がん原性試験 (ラット) (2000年7月3日承認、申請資料概要二. 7(2))
- 61) 原洋明, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S175-86.
- 62) 原洋明, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S187-200.
- 63) 原洋明, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S201-8.
- 64) 溝口啓二, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S209-24.
- 65) 局所障害性試験 (ウサギ) (2000年7月3日承認、申請資料概要二. 8(1))
- 66) 丸谷清, 他. 薬理と治療. 1998;26(Suppl.1):S225-30.
- 67) 強制劣化品の反復投与毒性試験 (ラット) (2000年7月3日承認、申請資料概要二. 9(1))
- 68) 強制劣化品の変異原性試験 (*in vitro*) (2000年7月3日承認、申請資料概要二. 9(2))

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

OXAROL Injection 5 μ g (台湾中外製薬、台湾、2018年発売)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

