

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2013に準拠して作成

劇	薬	活性型ビタミンD ₃ 製剤
劇	薬	フルスタン[®]錠 0.15
		フルスタン[®]錠 0.3
		FULSTAN[®]
		[ファレカルシトリオール製剤]

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	フルスタン錠 0.15：1錠中ファレカルシトリオール 0.15 μ g フルスタン錠 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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2001年4月4日 薬価基準収載年月日：2001年6月1日 発売年月日：2001年8月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：キッセイ薬品工業株式会社 製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日・当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://www.kissei.co.jp/di_enter/

®：登録商標

本IFは2022年4月改訂（第9版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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 IF 記載要領 2008 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 IF 記載要領 2013 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 版、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 「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）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 の利用にあたっては，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があり，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，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	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
(3) ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	5
(2) 製剤の物性	5
(3) 識別コード	5
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	5
2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5
(2) 添加物	5
(3) その他	5
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器, 外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	9
(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 臨床効果	10
(3) 臨床薬理試験	10
(4) 探索的試験	11
(5) 検証的試験	12
1) 無作為化並行用量反応試験	12
2) 比較試験	12
3) 安全性試験	12
4) 患者・病態別試験	12
(6) 治療的使用	12
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)	12
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	12
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	13
2. 薬理作用	13
(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(3) 作用発現時間・持続時間	16
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	17
(1) 治療上有効な血中濃度	17
(2) 最高血中濃度到達時間	17
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(4) 中毒域	18
(5) 食事・併用薬の影響	18
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物動態変動要因	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
(1) 解析方法	18
(2) 吸収速度定数	18
(3) バイオアベイラビリティ	19
(4) 消失速度定数	19
(5) クリアランス	19
(6) 分布容積	19

(7) 血漿蛋白結合率	19
3. 吸収	19
4. 分布	19
(1) 血液－脳関門通過性	19
(2) 血液－胎盤関門通過性	20
(3) 乳汁中への移行性	20
(4) 髄液への移行性	20
(5) その他の組織への移行性	20
5. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21
6. 排泄	21
(1) 排泄部位及び経路	21
(2) 排泄率	21
(3) 排泄速度	21
7. トランスポーターに関する情報	21
8. 透析等による除去率	21
(1) 腹膜透析	21
(2) 血液透析	21
(3) 直接血液灌流	21

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	22
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	23
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	24
(1) 副作用の概要	24
(2) 重大な副作用と初期症状	25
(3) その他の副作用	25
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	26
(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	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	31
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	32
14. 適用上の注意	32
15. その他の注意	32
16. その他	32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」 参照)	33
(2) 副次的薬理試験	33
(3) 安全性薬理試験	33
2. 毒性試験	33
(1) 単回投与毒性試験	33
(2) 反復投与毒性試験	33
(3) 生殖発生毒性試験	34
(4) その他の特殊毒性	34

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱い上の注意点	36
5. 承認条件等	36
6. 包装	36
7. 容器の材質	36
8. 同一成分・同効薬	36
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

主な外国での発売状況	40
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	40
----------	----

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) は住友製薬株式会社 (現住友ファーマ株式会社) と大正製薬株式会社が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 年より住友製薬株式会社と大正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。

2010 年 6 月には薬事法第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) のいづれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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、副甲状腺ホルモンを低下させる。
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. 副作用発現率は 11.9% (54/452 例) であり、主な副作用は、高カルシウム血症 (5.1%)、そう痒感 (2.4%) であった。また、臨床検査値異常変動の主なものは、尿沈み異常 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。(承認時)
また、市販後の特定使用成績調査における副作用発現率は 19.8% (248/1,253 例) であり、主な副作用は、高カルシウム血症 (14.3%)、高リン血症 (3.4%) であった。(再審査終了時)
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

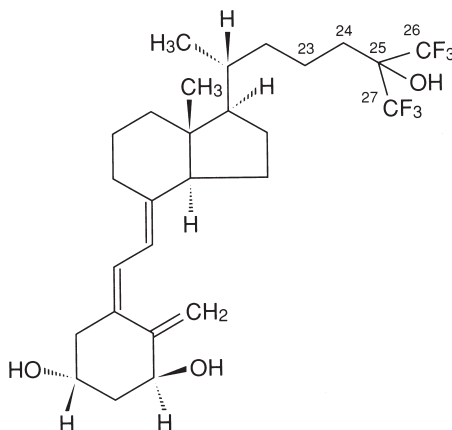
- (1) 和名：フルスタン錠 0.15
フルスタン錠 0.3
- (2) 洋名：Fulstan Tab.0.15
Fulstan Tab.0.3
- (3) 名称の由来：ファレカルシトリオール の化学名：(+)-(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secosteroida-5,7,10(19)-triene-1 α ,3 β ,25-triol に関連した語句より命名

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) ステム：ビタミン D アナログ / 誘導体：calci

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₃₈F₆O₃
分子量：524.58

5. 化学名 (命名法)

化学名：(+)-(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secosteroida-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. 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
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: $[\alpha]_D^{20} +34.5^\circ$

2. 有効成分の各種条件下における安定性

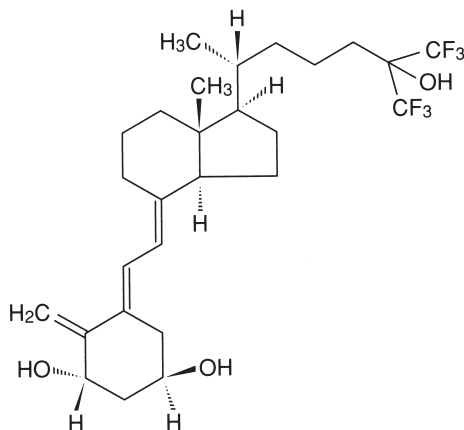
各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃	6 か月	褐色ガラス瓶 (密栓)	未知分解物が生成
5℃, 90% RH	6 か月	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
5℃, 蛍光灯 1,000 ルクス	50 日	透明ガラス瓶 (密栓)	白色から微黄白色へ変色 2 種の未知分解物が生成 副生成物が増加
- 20℃	36 か月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし

試験項目：「性状」, 「確認試験」, 「吸光度」, 「含量」, 「分解物の検索」

強制分解による生成物

光照射条件 (5℃, 蛍光灯 1,000 ルクス, 50 日) で増加した副生成物
(5E,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1β,3α,25-triol



3. 有効成分の確認試験法

- 1) 呈色反応による確認
- 2) 赤外吸収スペクトルによる確認







4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状

販売名	区別	色調	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
フルスタン錠 0.15	錠剤 [素錠]	白色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約 7	約 3.5	約 140
フルスタン錠 0.3	錠剤 [素錠]	白色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約 7	約 3.5	約 140

(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
フルスタン錠 0.15	本体及び PTP 包装	 212
フルスタン錠 0.3	本体及び PTP 包装	 213

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

フルスタン錠 0.15：1 錠中ファレカルシトリオール 0.15 μ g を含有
フルスタン錠 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
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) その他

該当資料なし

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

各種条件下における安定性

フルスタン錠 0.15

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）	変化なし
25℃, 90%RH	8週間	褐色ガラス瓶（開栓）	含量低下 錠剤表面に無色の結晶析出
25℃, 蛍光灯 1,000ルクス	50日間	シャーレ + ポリ塩化ビニリデン	含量低下
25℃, 60%RH	36か月	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{a)}	変化なし
40℃, 75%RH	6か月	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{a)}	変化なし
40℃, 75%RH	6か月	PTP (PP) + オーバーラップ ^{b)}	変化なし

フルスタン錠 0.3

40℃, 75%RH	6か月	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{a)}	変化なし
40℃, 75%RH	6か月	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 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) を施したものを。

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 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) を施したものを。

試験項目: 「性状」, 「確認試験」, 「崩壊試験」, 「含量」

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

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

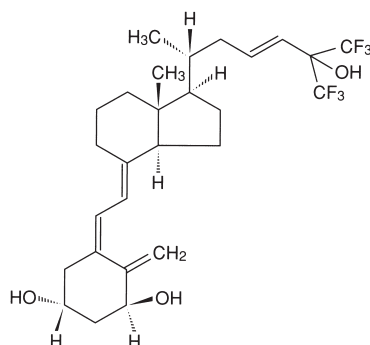
液体クロマトグラフィー

11. 力価

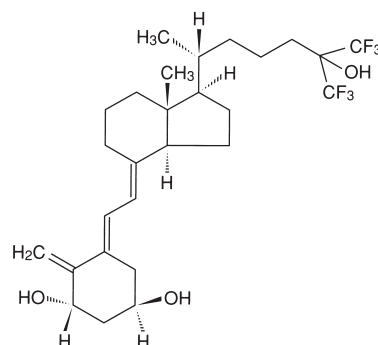
該当しない

12. 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



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

該当資料なし

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
- 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

2. 用法及び用量

- 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回ファレカルシトリオールとして0.3 μ g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、クル病・骨軟化症の場合
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 μ g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に、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。

(理由)

(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言われており^{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⁵⁾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^{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) 臨床データパッケージ
該当しない

(2) 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(5),697-721,1997.

森井浩世ほか：日本透析医学会雑誌, 30(6),895-910,1997.

森井浩世ほか：腎と透析,43(2),271-283,1997.

森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16(1),34-43,1998.

森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16(1),44-54,1998.

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床,45(6),595-608,1997.

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床,45(7),693-706,1997.

松本俊夫ほか：ホルモンと臨床,45(8),789-803,1997.

吉川靖三ほか：診療と新薬,34(4),331-357,1997.

吉川靖三ほか：診療と新薬,34(4),359-380,1997.

(3) 臨床薬理試験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 μ g ~ 2.0 μ g (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 μ g)、指先のしびれ感 (2.0 μ g) 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 μ g 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(8),1877-1906,1997.

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 μ g 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 μ g を経口投与する。」である。

(4) 探索的試験

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 μ g/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 μ g/日と推測された。

森井浩世ほか: 腎と透析, 42 (5), 697-721, 1997.

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 μ g/日と推定された¹⁷⁾。

吉川靖三ほか: 診療と新薬, 34 (4), 331-357, 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 μ g を経口投与する。」である。

② ①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 μ g/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 (4), 359-380, 1997.

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 (6), 595-608, 1997.

② ①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 (7), 693-706, 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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験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：日本透析医学会雑誌,30(6),895-910,1997.

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(1),34-43,1998.

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常症の患者 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(1),44-54,1998.

4) 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・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）

○ 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

特定使用成績調査で、有効性解析対象症例 965 例において、「改善」以上の割合は 65.9%（636 例）であった。一方、安全性解析対象症例 1,152 例中、240 例に 275 件の副作用が認められ、副作用発現率は 20.8%であった。

○ 副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）

特定使用成績調査で、有効性解析対象症例 62 例において、「改善」以上の割合は 80.6%（50 例）であった。一方、安全性解析対象症例 92 例中、8 例に 14 件の副作用が認められ、副作用発現率は 8.7%であった。

○ クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）

特定使用成績調査で、有効性解析対象症例 9 例において、「改善」以上の割合は 44.4%（4 例）であった。一方、安全性解析対象症例 9 例に副作用は認められなかった。

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

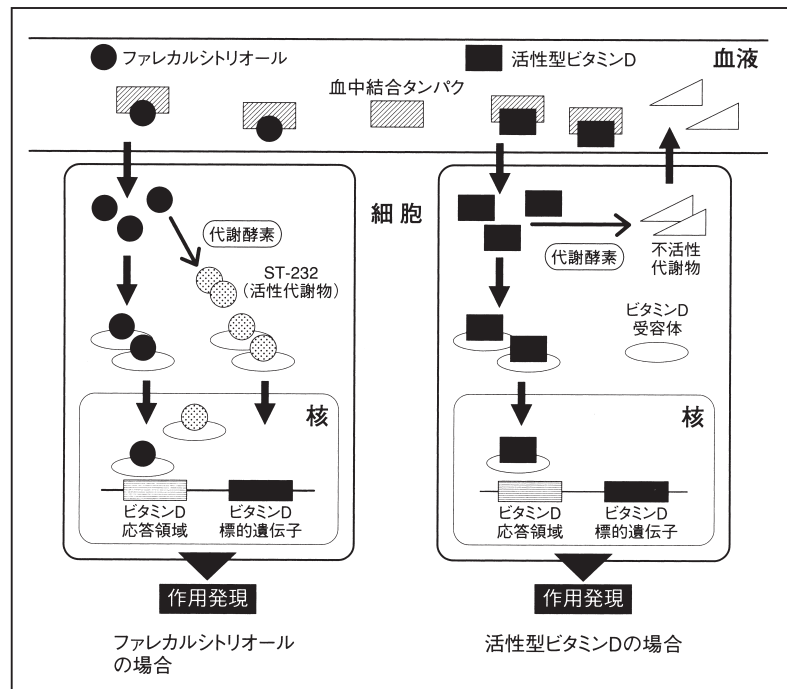
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

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

(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發揮する。



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)}

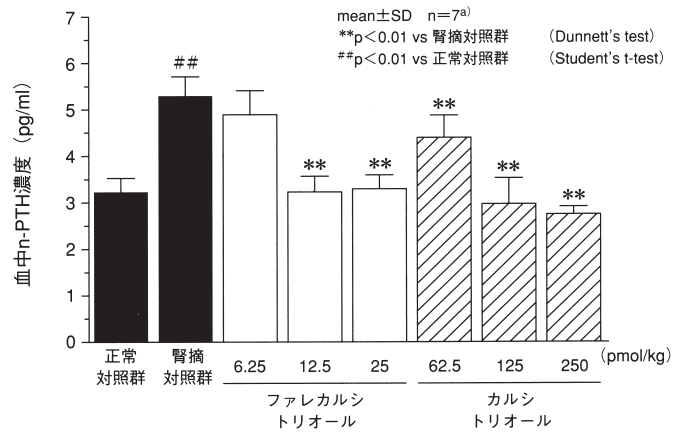
- ① ビタミンD 欠乏ラット：ファレカルシトリオール²⁰⁾の静脈内投与によって、小腸カルシウム吸収及び骨吸収（骨カルシウム動員）の促進作用が認められた。
- ② 培養骨組織：ファレカルシトリオールはマウス頭頂骨器官培養系において骨吸収促進作用を示した。

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²²⁾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

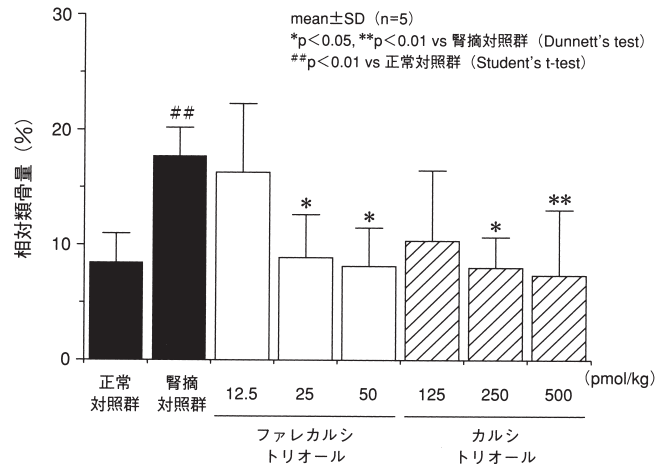
血中 n-PTH 濃度上昇抑制作用



a) 正常対照群 n=6

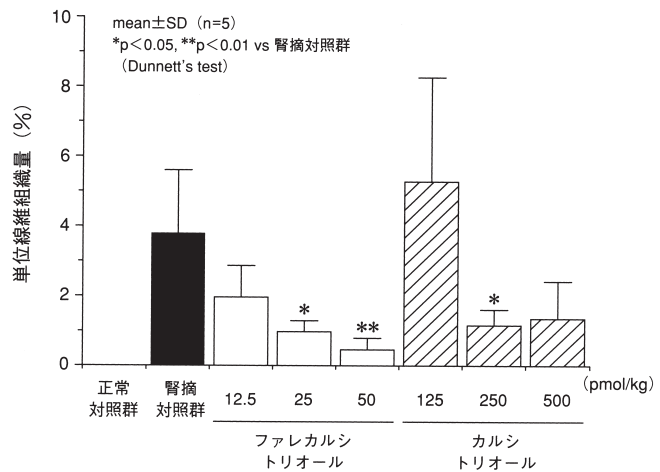
5/6腎摘除ラットにおける血中 n-PTH 濃度に対する
ファレカルシトリ奥ールの作用

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を経口投与によって、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を経口投与によって、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。

(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

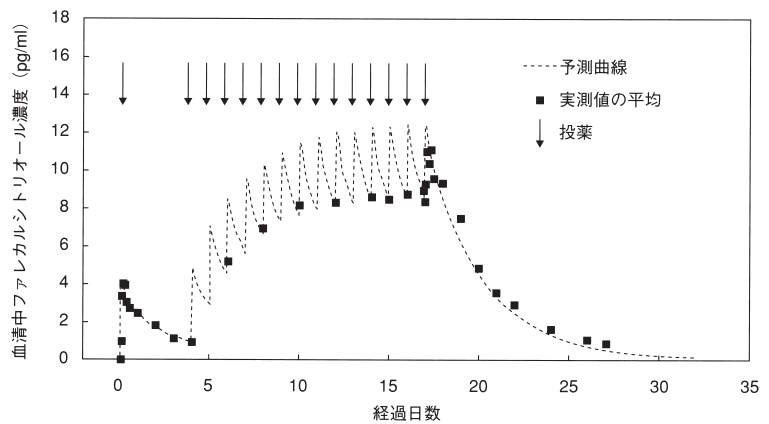
(2) 最高血中濃度到達時間²⁴⁾

約4時間後（健常成人，食後0.3 μ g単回経口投与，血清）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健常成人²⁴⁾

健常成人6例にフルスタン錠0.3 μ g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)

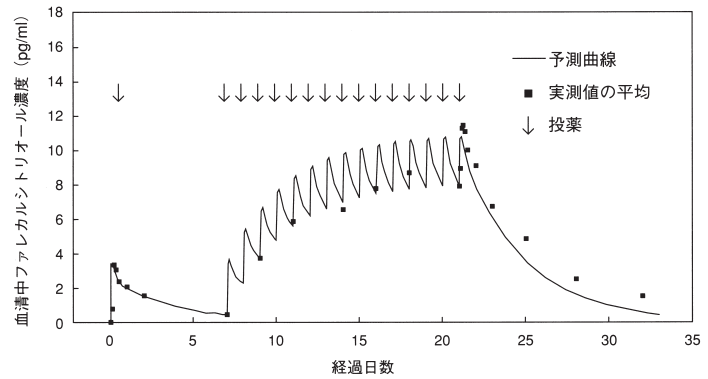
健常成人に単回及び反復経口投与した時のパラメータ

	Cmax (pg/mL)	Tmax (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 例にフルスタン錠 0.3 μ 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ものであった。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測曲線と実測値 (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

	Cmax (pg/mL)	Tmax (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~∞}
 反復投与時 AUC_{0~24}
 平均値±標準偏差 (n=5)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

健常成人男子 16 名に、ファレカルシトリオールとして 1.5 μ g (0.3 μ g × 5) をクロスオーバー法にて朝の空腹時、又は朝食後 30 分に経口投与した。

食後投与と空腹時投与の両条件で平均血清中濃度は類似した推移を示し、Cmax と AUC₀₋₉₆ に有意差は認められなかった。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健常成人 6 例にフルスタン錠 0.3 μ g を食後単回経口投与した時の平均血中濃度より、2-コンパートメントモデルにて算出した。

(2) 吸収速度定数²⁶⁾

0.655 hr⁻¹ (0.3 μ g 単回経口投与)

(3) バイオアベイラビリティ^{27, 28)}

<参考>

約 17% (0.3 μ g/kg, ラット)

約 30% (0.3 μ g/kg, イヌ)

(4) 消失速度定数²⁶⁾

0.0286 hr⁻¹ (0.3 μ g 単回経口投与)

(5) クリアランス²⁶⁾

1.198 L/hr (0.3 μ g 単回経口投与)

(6) 分布容積²⁶⁾

V₁: 41.91L (0.3 μ g 単回経口投与)

V₂: 91.07L (0.3 μ g 単回経口投与)

(7) 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> [ラット]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。

4. 分布

<参考> [ラット, イヌ]^{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) 血液－胎盤関門通過性

<参考>胎児への移行性 [ラット]³²⁾

妊娠13日目ラットに³H-ファレカルシトリオールを1μg/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> [ラット]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

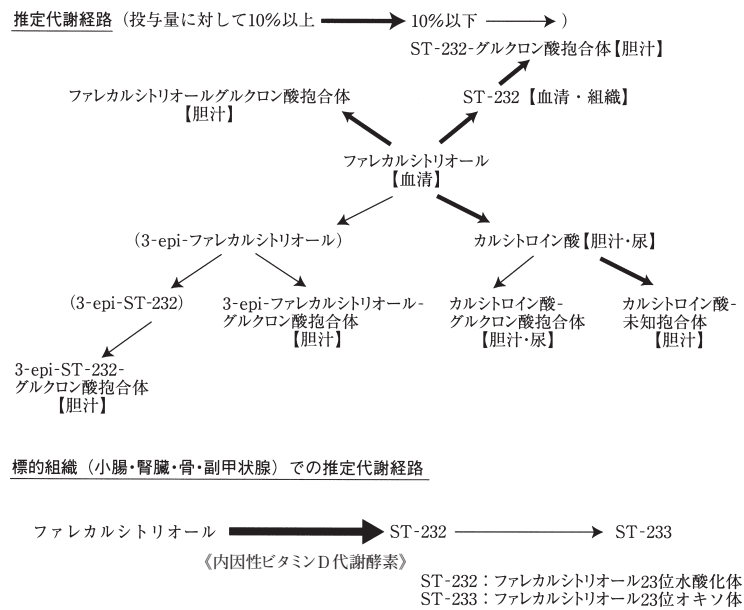
該当資料なし

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



(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

6. 排泄

(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

(1) 排泄部位及び経路

「VII-6-(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率

<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)。

(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 μ g/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AUC₀₋₂₄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

「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

慎重投与（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）
- (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）
- (3) 小児（「小児等への投与」の項参照）

(解説)

- (1) 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) 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) 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

重要な基本的注意

- (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。
- (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）

(1) 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、25(OH)D_{1α}-hydroxylase活性を抑制し、1α,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。

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

承認時までの臨床試験における安全性評価対象例 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、尿沈さ異常 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。

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。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(3) 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, 尿沈さ異常, 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。

(4) 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
調査施設数	74	23	25	104	227	13	3	238
調査症例数	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)	-	-	-	-

	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
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例（件数）率（％）							
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)	-	-	-	-
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)
けん怠感	-	-	-	-	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)
尿沈さ異常	-	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。

(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

患者背景因子別の副作用発現症例率一覧表

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（特定使用成績調査）

背景因子		症例数	副作用発現症例数 (%)
性別	男	644	127 (19.7)
	女	508	113 (22.2)
年齢 1	00～19 歳	2	0 (0.0)
	20～29 歳	12	3 (25.0)
	30～39 歳	56	6 (10.7)
	40～49 歳	119	24 (20.2)
	50～59 歳	313	74 (23.6)
	60～69 歳	328	74 (22.6)
	70～79 歳	238	47 (19.7)
80 歳～	84	12 (14.3)	
年齢 2	75 歳以上	180	32 (17.8)
	75 歳未満	972	208 (21.4)
年齢 3	65 歳以上	468	96 (20.5)
	65 歳未満	684	144 (21.1)
体重	00～40kg 未満	112	25 (22.3)
	40～50kg 未満	335	74 (22.1)
	50～60kg 未満	379	80 (21.1)
	60～70kg 未満	215	47 (21.9)
	70kg 以上	90	11 (12.2)
	不明	21	3 (14.3)
治療区分	外来	1034	213 (20.6)
	入院	36	8 (22.2)
	外来・入院	79	19 (24.1)
	不明	3	0 (0.0)
基礎疾患：糖尿病性腎症	有	260	39 (15.0)
	無	892	201 (22.5)
基礎疾患：慢性糸球体腎炎	有	635	142 (22.4)
	無	517	98 (19.0)
基礎疾患：腎硬化症	有	92	18 (19.6)
	無	1060	222 (20.9)
基礎疾患：多発性嚢胞腎	有	42	12 (28.6)
	無	1110	228 (20.5)
基礎疾患：慢性腎盂腎炎	有	17	3 (17.6)
	無	1135	237 (20.9)
基礎疾患：その他	有	113	30 (26.5)
	無	1039	210 (20.2)
既往歴有無	有	573	110 (19.2)
	無	577	130 (22.5)
	不明	2	0 (0.0)
合併症有無	有	1100	233 (21.2)
	無	50	7 (14.0)
	不明	2	0 (0.0)
過敏症有無	有	139	36 (25.9)
	無	1011	204 (20.2)
	不明	2	0 (0.0)
肝障害有無	有	63	8 (12.7)
	無	1087	232 (21.3)
	不明	2	0 (0.0)
罹病期間	12 ヶ月未満	649	116 (17.9)
	12～24 ヶ月未満	149	33 (22.1)
	24～36 ヶ月未満	92	21 (22.8)
	36～48 ヶ月未満	43	13 (30.2)
	48～60 ヶ月未満	35	11 (31.4)
	60 ヶ月以上	89	30 (33.7)
不明	95	16 (16.8)	
透析期間	12 ヶ月未満	232	37 (15.9)
	12～60 ヶ月未満	319	47 (14.7)
	60～120 ヶ月未満	292	80 (27.4)
	120 ヶ月以上	302	75 (24.8)
	不明	7	1 (14.3)

背景因子		症例数	副作用発現症例数 (%)
透析液カルシウム濃度	3.0mEq 未満	485	98 (20.2)
	3.0~3.5mEq 未満	597	127 (21.3)
	3.5~4.0mEq 以下	29	11 (37.9)
	不明	41	4 (9.8)
透析頻度	CAPD	45	16 (35.6)
	その他	28	7 (25.0)
	週 2 回	62	8 (12.9)
	週 3 回	1015	209 (20.6)
	透析なし	1	0 (0.0)
	不明	1	0 (0.0)
前治療薬有無	有	564	112 (19.9)
	無	588	128 (21.8)
併用薬剤有無	有	1133	236 (20.8)
	無	19	4 (21.1)
リン吸着剤併用有無	有	965	213 (22.1)
	無	187	27 (14.4)
開始時 1 日投与量	0.15 μ g	385	66 (17.1)
	0.3 μ g	764	173 (22.6)
	0.45 μ g	1	0 (0.0)
	0.6 μ g	1	1 (100.0)
	0.9 μ g	1	0 (0.0)
開始時 intact-PTH 値	200pg/mL 未満	110	26 (23.6)
	200~400pg/mL 未満	371	66 (17.8)
	400~600pg/mL 未満	218	47 (21.6)
	600~800pg/mL 未満	61	14 (23.0)
	800~1000pg/mL 未満	23	3 (13.0)
	1000pg/mL 以上	25	5 (20.0)
	不明	344	79 (23.0)
開始時 HS-PTH 値	20000ng/mL 未満	43	16 (37.2)
	20000~40000ng/mL 未満	20	10 (50.0)
	40000~60000ng/mL 未満	4	1 (25.0)
	60000~80000ng/mL 未満	2	1 (50.0)
	不明	1083	212 (19.6)
開始時 c-PTH 値	10pg/mL 未満	26	9 (34.6)
	10~15pg/mL 未満	6	3 (50.0)
	15~20pg/mL 未満	2	1 (50.0)
	不明	1118	227 (20.3)
開始時補正カルシウム値	8mg/dL 未満	84	7 (8.3)
	8~9mg/dL 未満	292	50 (17.1)
	9~10mg/dL 未満	283	63 (22.3)
	10~11mg/dL 未満	129	44 (34.1)
	11~12mg/dL 未満	19	6 (31.6)
	12mg/dL 以上	5	0 (0.0)
	不明	340	70 (20.6)
本剤投与日数	100 日未満	187	53 (28.3)
	100~200 日未満	163	43 (26.4)
	200~300 日未満	117	22 (18.8)
	300~400 日未満	511	95 (18.6)
	400~500 日未満	146	24 (16.4)
	500~600 日未満	17	3 (17.6)
	600~700 日未満	6	0 (0.0)
	700~800 日未満	1	0 (0.0)
	800 日以上	4	0 (0.0)
最大 1 日投与量	> 0.6 μ g/ 日	2	0 (0.0)
	\leq 0.6 μ g/ 日	1150	240 (20.9)

前治療薬：ファレカルシトリオール投与開始前のビタミン D₃ 製剤

開始時 intact-PTH 値、開始時 HS-PTH 値、開始時 c-PTH 値は、ファレカルシトリオール投与開始 2 週間前までの測定値がない場合は「不明」とした。

○副甲状腺機能低下症（特定使用成績調査）

背景因子		症例数	副作用発現症例数 (%)
性別	男	37	5 (13.5)
	女	55	3 (5.5)
年齢 1	00～19 歳	2	1 (50.0)
	20～29 歳	4	0 (0.0)
	30～39 歳	6	1 (16.7)
	40～49 歳	12	2 (16.7)
	50～59 歳	22	1 (4.5)
	60～69 歳	24	2 (8.3)
	70～79 歳	17	1 (5.9)
	80 歳～	5	0 (0.0)
年齢 2	75 歳以上	11	0 (0.0)
	75 歳未満	81	8 (9.9)
年齢 3	65 歳以上	35	2 (5.7)
	65 歳未満	57	6 (10.5)
体重	00～40kg 未満	4	0 (0.0)
	40～50kg 未満	21	1 (4.8)
	50～60kg 未満	31	1 (3.2)
	60～70kg 未満	11	2 (18.2)
	70kg 以上	14	4 (28.6)
	不明	11	0 (0.0)
治療区分	外来	35	2 (5.7)
	入院	6	1 (16.7)
	外来・入院	51	5 (9.8)
病型：特発性	有	5	0 (0.0)
	無	87	8 (9.2)
病型：偽性	有	1	1 (100.0)
	無	91	7 (7.7)
病型：術後性	有	77	7 (9.1)
	無	15	1 (6.7)
病型：その他	有	9	0 (0.0)
	無	83	8 (9.6)
既往歴有無	有	81	7 (8.6)
	無	11	1 (9.1)
合併症有無	有	40	3 (7.5)
	無	52	5 (9.6)
過敏症有無	有	4	0 (0.0)
	無	88	8 (9.1)
肝障害有無	有	4	0 (0.0)
	無	88	8 (9.1)
腎障害有無	有	3	0 (0.0)
	無	89	8 (9.0)
罹病期間	12 ヶ月未満	70	5 (7.1)
	12～24 ヶ月未満	3	1 (33.3)
	24～36 ヶ月未満	3	0 (0.0)
	36～48 ヶ月未満	1	0 (0.0)
	48～60 ヶ月未満	3	0 (0.0)
	60 ヶ月以上	9	2 (22.2)
	不明	3	0 (0.0)
前治療薬有無	有	32	3 (9.4)
	無	60	5 (8.3)
併用薬剤有無	有	91	8 (8.8)
	無	1	0 (0.0)
開始時 1 日投与量	0.15 μ g	8	0 (0.0)
	0.3 μ g	47	4 (8.5)
	0.45 μ g	4	0 (0.0)
	0.6 μ g	17	2 (11.8)
	0.9 μ g	16	2 (12.5)
開始時補正カルシウム値	8mg/dL 未満	19	4 (21.1)
	8～9mg/dL 未満	21	1 (4.8)
	9～10mg/dL 未満	10	2 (20.0)
	10～11mg/dL 未満	1	1 (100.0)
	不明	41	0 (0.0)

背景因子		症例数	副作用発現症例数(%)
本剤投与日数	100 日未満	11	1 (9.1)
	100～200 日未満	8	0 (0.0)
	200～300 日未満	8	2 (25.0)
	300～400 日未満	28	3 (10.7)
	400～500 日未満	25	2 (8.0)
	500～600 日未満	4	0 (0.0)
	600～700 日未満	2	0 (0.0)
	700～800 日未満	1	0 (0.0)
	800 日以上	5	0 (0.0)
最大 1 日投与量	> 0.6 μ g/ 日	29	3 (10.3)
	\leq 0.6 μ g/ 日	63	5 (7.9)

前治療薬：ファレカルシトリオール投与開始前のビタミン D₃ 製剤

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」及び
「Ⅷ-8-(3) その他の副作用」の項参照

試験法：該当資料なし

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していない。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. 適用上の注意

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

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

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。^{39, 40)}

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{41, 42)}

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 ($\text{ng}/\text{kg}/\text{日}$)
亜急性毒性	ラット	経口3ヶ月	3, 30, 300	3
	イヌ	経口3ヶ月	3, 30, 300	30
慢性毒性	ラット	経口12ヶ月	0.1, 2.74, 75	0.1
	イヌ	経口12ヶ月	0.8, 8, 80	8

1) ラット^{43, 44)}

3ヶ月間経口投与した結果， $30\text{ng}/\text{kg}$ 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， $2.74\text{ng}/\text{kg}$ 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、削瘦、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、削瘦がみられ、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4ng/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4ng/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、フェ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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：フルスタン錠 0.15, 錠 0.3 劇薬 有効成分：ファレカルシトリオール 毒薬
2. 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）
3. 貯法・保存条件	遮光，気密容器，室温保存
4. 薬剤取り扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 該当しない (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照 くすりのしおり：有 (3) 調剤時の留意点について 含量の異なる製剤がある。 「Ⅳ-1-(1) 剤形の区別，外観及び性状」の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	PTP 包装 0.15 μ g 100 錠 0.3 μ g 100 錠
7. 容器の材質	PTP の材質：ポリプロピレン，アルミニウム箔
8. 同一成分・同効薬	ホーネル錠 0.15 ホーネル錠 0.3
9. 国際誕生年月日	2001 年 4 月 4 日（国内開発）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：2001 年 4 月 4 日 製造承認番号：フルスタン錠 0.15：21300AMZ00392000 フルスタン錠 0.3：21300AMZ00391000
11. 薬価基準収載年月日	2001 年 6 月 1 日
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	該当しない
13. 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 再審査結果の内容： 薬事法第 14 条第 2 項第 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。

14. 再審査期間

2001年4月4日～2009年4月3日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	HOT 番号	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
フルスタン錠 0.15	11416890	3112005F1029	610451004
フルスタン錠 0.3	11417020	3112005F2025	610451005

17. 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. : Br. Med. J., 4 (5893), 643-646, 1973. ID : 34587
- 2) 掛場和子 : "異所性石灰化", 透析と腎性骨異常栄養症, 中外医学社, 176-192, 1994. ID : 33532
- 3) 井上聖士ほか : "異所性石灰化症の治療" 透析患者の骨病変—その見方と考え方—, 日本メディカルセンター, 249-258, 1988. ID : 33533
- 4) Velentzas, C. et al. : Can. Med. Assoc. J., 118 (1), 45-50, 1978. ID : 33534
- 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, 721-745, 1994. ID : 34588
- 6) 水梨一利ほか : 内科, 69 (4), 665-668, 1992. ID : 34589
- 7) 松本俊夫 : Med. Pract., 6 (臨増), 702-705, 1989. ID : 34590
- 8) 土屋 裕 : 内科, 69 (4), 687-690, 1992. ID : 34591
- 9) 森井浩世ほか : 腎と透析, 42 (5), 697-721, 1997. ID : 33421
- 10) 森井浩世ほか : 日本透析医学会雑誌, 30 (6), 895-910, 1997. ID : 33423
- 11) 森井浩世ほか : 腎と透析, 43 (2), 271-283, 1997. ID : 33420
- 12) 森井浩世ほか : J. Bone Miner. Metab., 16 (1), 34-43, 1998. ID : 33418
- 13) 森井浩世ほか : J. Bone Miner. Metab., 16 (1), 44-54, 1998. ID : 33417
- 14) 松本俊夫ほか : ホルモンと臨床, 45 (6), 595-608, 1997. ID : 33429
- 15) 松本俊夫ほか : ホルモンと臨床, 45 (7), 693-706, 1997. ID : 33428
- 16) 松本俊夫ほか : ホルモンと臨床, 45 (8), 789-803, 1997. ID : 33422
- 17) 吉川靖三ほか : 診療と新薬, 34 (4), 331-357, 1997. ID : 33431
- 18) 吉川靖三ほか : 診療と新薬, 34 (4), 359-380, 1997. ID : 33430
- 19) 小椋陽介ほか : 臨床医薬, 13 (8), 1877-1906, 1997. ID : 33426
- 20) 勝又 隆ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2955-2962, 1996. ID : 33439
- 21) 原田真宏ほか : Bone Miner., 18 (1), 41-49, 1992. ID : 33518
- 22) 津島直美ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2963-2974, 1996. ID : 33438
- 23) 勝又 隆ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2975-2982, 1996. ID : 33437
- 24) 角尾道夫 : 臨床医薬, 13 (8), 1907-1919, 1997. ID : 33425
- 25) 浅野 泰ほか : 臨床医薬, 13 (10), 2559-2571, 1997. ID : 33424
- 26) 社内資料. ID : 39459
- 27) 小室勢津子ほか : 薬物動態, 11 (5), 530-540, 1996. ID : 33447
- 28) 小室勢津子ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2915-2932, 1996. ID : 33451
- 29) 赤尾恭子ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2945-2953, 1996. ID : 33449
- 30) 小室勢津子ほか : 薬物動態, 11 (5), 505-517, 1996. ID : 33448
- 31) 小室勢津子ほか : 社内資料. (吸収, 分布, 排泄に関する資料) ID : 33569
- 32) 小室勢津子ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2885-2904, 1996. ID : 33453
- 33) 小室勢津子ほか : 薬物動態, 11 (5), 518-529, 1996. ID : 33434
- 34) 小室勢津子ほか : 社内資料. (胆汁中代謝物に関する資料) ID : 33573
- 35) 佐藤雅之ほか : 社内資料. (in vitro 代謝に関する資料) ID : 33575
- 36) 石橋恵美子ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2983-2990, 1996. ID : 33436
- 37) 勝又 隆ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2991-2996, 1996. ID : 33435
- 38) 小室勢津子ほか : 基礎と臨床, 30 (11), 2821-2837, 1996. ID : 33457
- 39) 飯塚宏美ほか : 薬理と治療, 25 (2), 423-458, 1997. ID : 33433
- 40) 山崎隆三郎ほか : 社内資料. (一般薬理に関する資料) ID : 33566

- 41) 山田久陽ほか：基礎と臨床, 30(11),2695-2707,1996. ID：33446
42) 大島 隆ほか：社内資料. (単回投与毒性試験に関する資料) ID：33537
43) 八木健一ほか：基礎と臨床, 30(11),2709-2738,1996. ID：33445
44) 八木健一ほか：基礎と臨床, 30(11),2759-2789,1996. ID：33443
45) 中村 勇ほか：基礎と臨床, 30(11),2739-2757,1996. ID：33444
46) 中村 勇ほか：基礎と臨床, 30(11),2791-2809,1996. ID：33442
47) 山田 隆ほか：応用薬理, 52(1),1-10,1996. ID：33462
48) 山田 隆ほか：応用薬理, 52(1),11-25,1996. ID：33461
49) 山田 隆ほか：応用薬理, 52(1),27-35,1996. ID：33460
50) 山田 隆ほか：応用薬理, 52(1),37-48,1996. ID：33459
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)
ID：33550
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) ID：33551
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) ID：33552
54) 鈴木 洋ほか：基礎と臨床, 30(11),2811-2819,1996. ID：33441
55) Aughton, P.：社内資料. (マウスがん原性試験に関する資料) ID：33553
56) Aughton, P.：社内資料. (ラットがん原性試験に関する資料) ID：33555

ID：文献参照番号

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

