

衛研発 第 2103 号

平成 13 年 2 月 6 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 ファレカルシトリオール原末、ホーネル錠 0.15、同 0.3 、フルスタン錠 0.15、同 0.3

一般名 ファレカルシトリオール

申請者名 塩野香料株式会社、大正製薬株式会社、住友製薬株式会社

申請年月日 平成 9 年 2 月 28 日

薬効分類名 311 (ビタミン A 及び D 剤)

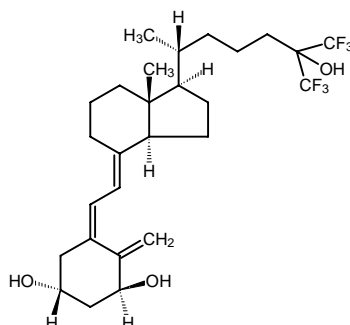
申請区分 新有効成分含有医薬品 1- (1)

化学構造式

分子式 $C_{27}H_{38}F_6O_3$

分子量 524.59

構造式



化学名

(日本名) (+)-(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-ヘキサフルオロ-9,10-セココレスタ-5,7,10(19)-トリエン-1,3,25-トリオール

(英 名) (+)-(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secosteroid-5,7,10(19)-triene-1,3,25-triol

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成13年2月6日作成

販売名 ファレカルシトリオール原末、ホーネル錠 0.15、同 0.3、フルスタン錠 0.15、同 0.3
一般名 ファレカルシトリオール
申請者名 塩野香料株式会社、大正製薬株式会社、住友製薬株式会社
申請年月日 平成9年2月28日

審査結果

有効性について

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症については評価スコアの妥当性や臨床試験の質などに問題はあるものの、個々の血中副甲状腺ホルモン（PTH）の推移より本剤による抑制効果が確認された。また、クル病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症については比較試験が実施されていないが、症例数が少ないことを考慮し、提出された臨床試験で有効性が判断された。

安全性について

高度の高カルシウム血症に対する注意喚起がなされた。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

- 効能・効果
- 慢性腎不全に伴う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
- 用法・用量
- 慢性腎不全に伴う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)の場合には補正値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)

$$= \text{血清カルシウム値(mg/dL)} - \text{血清アルブミン値(g/dL)} + 4.0$$

- (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^{1)~3)}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AI-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。
- 1) 透析と腎性骨異常栄養症、中外医学社、1994、190
- 2) 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, 1988, 252-253
- 3) Velentzas, C., et al. : Can. Med. Assoc. J., 118, 45(1978)

審査報告（１）

平成 12 年 10 月 27 日作成

1. 品目の概要

- [販 売 名] ファレカルシトリオール原末、ホーネル錠 0.15、同 0.3、同 0.45、
ファレカルシトリオール原末住友、フルスタン錠 0.15、同 0.3、
同 0.45
- [一 般 名] ファレカルシトリオール
- [申 請 者] 塩野香料株式会社、大正製薬株式会社、住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 9 年 2 月 28 日
- [申請時の効能・効果] ・慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症
・副甲状腺機能低下症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
- [申請時の用法・用量] 本剤は、患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに投与量
を調節する。
・慢性腎不全に伴う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 0.15 ~
0.3 μg を経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減す
る。
・副甲状腺機能低下症、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
 μg を経口投与する。ただし、年齢、症状、病型により適宜増減
する。
- [特記事項] なし

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

[本品目については審査センターにおける審査の他、多くの部分については新医薬品第一
調査会（平成 11 年 10 月 12 日開催）で審議されている。]

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ビタミン D は抗クル病因子としてのカルシウム（Ca）代謝調節ホルモンであり、1970 年
になって、その因子の本体が生体内で水酸化の代謝を受けた活性型ビタミン D₃ すなわちカ
ルシトリオール [1,25(OH)₂D₃] であることが解明された。

現在では 1,25(OH)₂D₃ 及びアルファカルシドール [1 (OH)D₃] の 2 種類の活性型ビタミ
ン D₃ が合成され、ビタミン D 代謝異常を伴う疾患である慢性腎不全、副甲状腺機能低下症及

びクル病・骨軟化症に対し、低Ca血症、テタニー、骨痛、骨病変等の改善を目的に使用され、また、骨粗鬆症に対する治療薬としても使用されている。

本薬、ファレカルシトリオールは、1981年に小林、池川らにより活性型ビタミンD₃の水酸化による代謝不活化の阻害と活性の増大を目指して、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新規な化合物として合成され、その薬理作用と代謝に関しては米国のウィスコンシン大学のDeLucaらとの共同研究にて活性型ビタミンD₃と比較し強力で持続的なCa代謝作用を有することが見出された化合物である。

その後の検討で、本薬は動物においては従来のCa代謝作用に加え、その化学構造にフッ素を導入したことで、1,25(OH)₂D₃の生体内での通常の代謝である24位の水酸化による不活化を受けにくく、活性を有する23位の水酸化体に代謝され、この代謝物が副甲状腺、小腸、腎臓などの標的組織に長く存在することが判明した。このことから本薬は既存の同種同効薬にない新たな特徴を持つ新規化合物であると考えられた。

大正製薬と住友製薬はそれぞれ独立して、ウィスコンシン大学の知的所有権を管理する Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) より1984年11月に本薬を導入し、国内の開発に関しては新規活性型ビタミンD₃製剤として共同開発を行った。

なお、ファレカルシトリオール原薬については、塩野香料株式会社と共同開発契約を結び、製造することとした。

大正製薬と住友製薬はファレカルシトリオールの共同開発を1984年に開始したが、当時は既に同種同効薬であるアルファカルシドールが骨粗鬆症に対する効能・効果の承認を得ており、またカルシトリオールも骨粗鬆症の効能取得を目的に開発中であった。本薬は骨粗鬆症モデルに対しても、臨床的有用性を示す可能性が期待された。そこで骨粗鬆症に関連した薬効を主体とする薬理試験を実施したが、同時に同種同効薬が効能・効果を有する疾患である慢性腎不全、クル病・骨軟化症及び副甲状腺機能低下症に関して各種モデル動物での薬理作用を検討し、Ca代謝に対する薬理作用を確認した。また、経口急性毒性と経口垂急性毒性試験等での安全性及び暫定規格を設定した製剤の予備的安定性試験により安定性が確認された。そこで健常成人男子を対象とした第Ⅰ相試験を 年より開始した。

ファレカルシトリオールは外国においては承認されていないので市販薬としては使用されていない。

なお、ファレカルシトリオール原末住友については、平成12年4月5日に取下げ願が提出された。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

ファレカルシトリオールは 1,25(OH)₂D₃ の誘導体であり、その 26 及び 27 位の水素が全てフッ素で置換されている。

を出発原料とし、工程を経て合成される。本薬の構造は各種スペクトルデータ及び元素分析によって支持された。本薬の物理的・化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、分配係数、粉末 X 線回折、結晶多形及び旋光性が検討された。種の異なる再結晶溶媒から得られた結晶の赤外吸収スペクトル及び粉末 X 線回折を検討したところ、結晶多形は存在しないと考えられた。

原薬規格としては性状、確認試験及び吸光度、旋光度、純度試験及び定量が設定された。

本薬を製剤化するにあたっては服用性の容易さ、コンプライアンスを考慮し、剤形として錠剤が選択された。また、本薬の安定化をはかるため、の添加を検討した結果、が添加物として選択された。

製剤の規格としては性状、確認試験、含量均一性試験、崩壊試験及び定量が設定された。なお、本剤中の本薬含量が 1 錠あたり 0.15 ~ 0.45 µg と極微量であり、定量するためには煩雑な操作を必要とすること及び本剤の溶出はであり、3 年間の長期保存試験によっても、溶出性は変化しないことが確認されたことから、溶出試験は設定されていない。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は本薬の立体化学が合成原料によって決定されるにもかかわらず、合成原料の光学活性体としての性質が明らかにされていなかったため、資料中に記載することを求めた。また、粉末 X 線回折結果から結晶多形が存在しないとした理由の説明、分析バリデーションのデータ提出、個別に規格設定した原薬中の不純物の規格限度値における安全性に関する説明、原薬の不純物総量の設定検討、重金属の規格設定検討等を求めた。さらに、製剤の規格として類縁物質、水分含量を設定しなかった理由について説明を求めた。

その結果、不純物総量が実測値に基づき設定された。重金属に関しては、製剤 1 錠あたりに含まれる本薬含量が 0.15 ~ 0.45 µg と極微量であり、製法上も重金属を使用しないことから、重金属の混入の危険性は考えがたいことなどから規格設定の必要は無いと考えると申請者は回答した。原薬の純度試験ならびに定量に関する分析バリデーションに関しては、当初提出されたデータでは適切な室内再現精度の評価が行われていなかったことから、申請者は再試験を実施し、室内再現性に関する分析バリデーションを評価した。その他、説明を求めた事項に関して回答がなされ、適切な修正が行われた。

審査センターはこれらの回答を概ね了解した。ただし、原薬中の不純物の規格限度における安全性がイヌあるいはラットを用いて評価されており、安全性確認の不純物レベルがヒトに対して想定される暴露量と接近していたことから、試験動物による安全性評価に際して種差をどのように評価したか説明を求めている。また、室内再現精度に関しては、今後は製剤に関しても適切な試験を計画し、評価するよう指導することとした。

ハ. 安定性に関する資料

原薬の安定性試験に関しては、苛酷試験として加温条件（ 6カ月）、加湿条件（ 6カ月）及び光照射条件（ 蛍光灯 1,000Lux、50日）における安定性試験及び長期保存試験（ -20°C 、36カ月）が実施された。その結果、加温条件、光条件では分解物の増加を認めしたが、加湿条件では安定であった。また3年間の長期保存試験では、全ての測定項目で変化を認めず、原薬は -20°C で安定であることが確認された。

製剤の安定性試験の予備試験として、臨床用製剤として予想された製剤中、最低含量の $0.15\mu\text{g}$ 錠と最高含量の $0.5\mu\text{g}$ 錠を用いてPTP包装下、予備安定性試験（ 40°C 、75%RH、3カ月）を実施した。両剤はいずれの条件においても安定であったので、長期安定性試験及び苛酷試験は、より不安定と推定される $0.15\mu\text{g}$ 錠を用いて実施された。

苛酷試験としては加温条件（ 60°C 、8週）、加湿条件（ 25°C 、90%RH及び60%RH、各8週）及び光照射条件（ 25°C 、蛍光灯 1,000Lux、50日）が実施され、含量の低下等が認められたことから、本剤の保存には遮光気密容器が必要と判断された。長期保存試験（ 25°C 、60%RH、36カ月）では定量値及び 含量にわずかな変化を認めたのみであった。申請製剤（ 0.15 、 0.3 、 $0.45\mu\text{g}$ 錠）を対象とした加速試験〔 40°C 、75%RH、ポリ塩化ビニル（PVC）製PTP包装+オーバーラップ包装〕では6カ月後に定量値及び 含量がそれぞれ約3及び4%低下したものの他の測定項目には変化がなく、本剤は長期間安定と考えられた。さらにポリプロピレン（PP）製のPTP包装も、PVC製PTP包装と同様の安定性を示すことが相対比較試験の結果確認された。以上より、申請の製剤はPVCあるいはPP製のPTP包装+オーバーラップ包装で長期間安定であることが確認された。

ニ. 毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて経口投与で実施されており、 LD_{50} 値はマウスで $55.0\sim 71.2\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ラットで $41.7\sim 43.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 、若齢ラットで $40.6\sim 53.6\mu\text{g}/\text{kg}$ 、イヌの概略の致死量は $1.25\sim 5.0\mu\text{g}/\text{kg}$ と判断された。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて3及び12カ月経口投与で実施されている。ラット及びイヌ3カ月投与試験で血中Caの上昇に関連すると考えられる組織への石灰沈着、骨組織増生等の変化が観察されており、12カ月投与試験においてはこれに加え、貧血性変化が観察された。さらに、ラット12カ月投与試験においては副腎髄質の結節性過形成及び褐色細胞腫の発生頻度の増加が認められている。長期投与試験における無毒性量はラットで雌雄とも $0.1\text{ng}/\text{kg}/\text{日}$ 、イヌで雌雄とも $8\text{ng}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されている。若齢ラットにおいては1カ月投与試験が実施され、無毒性量は雌雄とも $20\text{ng}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されており、毒性は成熟ラットに比して弱い、質的な差は認められていない。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて経口投与で実施されている。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験では $250\text{ng}/\text{kg}/\text{日}$ で着床数、黄体数に減少がみられ、無毒性

量は親動物の生殖能に対して 32ng/kg/日、胎児に対して 250ng/kg/日と判断されている。ラット及びウサギを用いた器官形成期投与試験ではラットで胎児及び出生児の体重に、ウサギで胎児の体重及び骨化に影響がみられている。無毒性量はラットで胎児及び出生児に対して 55ng/kg/日、ウサギで胎児に対して 10ng/kg/日と判断されている。ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験では出生児の体重に増加抑制が観察され、無毒性量は出生児に対して 55ng/kg/日と判断されている。

抗原性試験はモルモット、ウサギ及びマウスを用いて検討され、いずれも陰性の結果が得られている。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験においていずれも陰性の結果が得られている。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて経口投与で実施されている。マウスの 84 週間投与試験では、本薬に起因する腫瘍性変化は認められなかった。ラットの 104 週間投与試験では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認められた。

本薬の代謝物、不純物は本薬の毒性にほとんど寄与しないものとされており、細菌を用いた復帰突然変異試験でも陰性の結果が得られている。強制劣化品においては劣化に起因した毒性変化は認められず、マウスを用いた小核試験においても陰性の結果が得られている。

審査センター及び調査会では毒性に関して特にコメントを求めている。

ホ．薬理作用に関する資料

本薬のビタミンD受容体に対する結合能はカルシトリオール約1/4、血中結合たん白に対する結合能は、カルシトリオール約1/3であった。ビタミンD欠乏ラットへの3,400ng/kg 静脈内単回投与では投与2日後をピークとする血中Ca濃度の上昇が確認された。また、マウス頭頂骨器官培養系において、0.01nM以上で培地中へのCa遊離を増加させ、骨吸収促進作用が確認された。

腎不全病態モデルである5/6腎摘除ラットに6週後から本薬を6日間経口投与した結果、6.6 ng/kg以上の用量において血中副甲状腺ホルモン (PTH) の上昇及び副甲状腺細胞におけるPTHのmRNAの発現を抑制し、13ng/kg以上の用量で類骨、線維組織の増加及び石灰化異常等の骨病変の改善作用が認められた。

また、離乳ラットをビタミンD欠乏・低リン高Ca飼料にて飼育して作製したビタミンD欠乏性クル病モデルにおいても、本薬を14日間経口投与を行った結果、34ng/kg以上の用量で骨灰分減少を改善した。また本モデルにおいて離乳時から3週間経口投与すると、34ng/kg以上の用量で骨灰分減少に対する予防効果が確認された。組織学的には、石灰化の異常及び一次海綿骨の骨梁構造異常の改善像が認められた。さらに、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ているHypマウスに本薬を3日に1回、4回皮下投与したところ、10ng/頭以上の用量で血中無機リン濃度を正常レベルまで上昇させた。

また、副甲状腺機能低下症のモデルである副甲状腺摘出ラットにおいても、本薬を21日

間経口投与した結果、34ng/kg以上の用量でPTHの欠乏により低下した血中Caを上昇させることが示された。

本薬のラット及びイヌでの主要な代謝物である23S位水酸化体（ST-232）の薬理作用についても検討を行った。ST-232のビタミンD受容体に対する結合能は本薬と同程度であったが、血中結合たん白に対する結合能は約1/14であった。また、ビタミンD欠乏ラットにおいて、ST-232は小腸Ca吸収促進活性に関しては本薬の約10倍用量、骨吸収促進活性に関しては約100倍用量必要とした。なお、骨芽細胞様ヒト骨肉腫細胞（MG-63）においては、0.1nM以上の濃度でオステオカルシン分泌促進作用を示し、その活性は本薬と同程度であった。

同種同効薬との比較において、本薬はビタミンD欠乏ラットへの静脈内単回投与による骨吸収促進作用の検討等実験系によってはカルシトリオールやアルファカルシドールより強力で、持続的な作用を示す場合があった。その理由としては、本薬が24位の水酸化による不活化を受けにくく、主として23位の水酸化体（ST-232）に代謝され、この代謝物もある程度の薬理活性を有することで説明できるとされている。

一般薬理試験において、本薬及び代謝物であるST-232には、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、循環器系、消化器系、体性神経系等に対して問題視すべき作用は特に認められなかった。

審査センターは各試験により有効用量が異なる理由、また各試験毎に有効用量が異なっていることが臨床用量と比較してどういう意義があるのか説明を求めた。その結果、各病態により本薬の作用部位及び作用が異なるため必要とされる有効用量が異なってくるとの説明がなされた。すなわち、慢性腎不全における副甲状腺機能亢進症に対しては、副甲状腺にてPTH産生を抑制することが期待され、副甲状腺機能低下症では小腸でのCa吸収促進による血中Ca正常化作用が期待される。また、クル病・骨軟化症に対しては骨石灰化正常化作用、腸管でのリン吸収促進作用が期待されるとのことであった。結果として腎不全病態モデルにおける有効用量は他モデルに比べ低くなっているが、この傾向は臨床用量においても同じであるとの回答がなされた。

へ．吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

放射標識した本薬を単回経口投与した場合、少なくとも19%が吸収され（ラット）、血清中には主として未変化体が存在した（ラット、イヌ及びマウス）。血清中の放射能及び未変化体は、投与後約2時間に最高値を示した後消失し、時間の経過とともに未変化体の割合は減少した（ラット、イヌ及びマウス）。血清中濃度は、ラット及びイヌに比べてマウスで低く、絶食により低下し（ラット）、用量相関性が認められ（ラット）、明らかな性差はなかった（ラット）。生物学的利用率はラットで約17%、イヌで約30%であった。

反復投与時の血清中未変化体濃度は、単回投与時の約1/2のレベル（ラット）あるいは1～2倍のレベル（イヌ）で推移した。

また、組織中放射能は小腸（粘膜部）、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、イヌ及びマウス）。その際、経口投与した時のイヌの副甲状腺、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認められた。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認められなかった（ラット及びイヌ）。各種動物（ラット、イヌ、マウス及びサル）及びヒトの血清について*in vitro*でのたん白結合率は93%以上であり、ヒト血清中では、リポたん白、アルブミン及びグロブリン（ビタミンD結合たん白を含む）にほぼ同じ割合で結合していた。また、ヒト血清中でのたん白結合率は、臨床試験での代表的併用薬存在時に影響を受けなかった。妊娠13及び18日目ラットに単回経口投与した場合、未変化体及び代謝物の胎児への移行が認められたが、いずれの時点でも胎盤中濃度が胎児中濃度を上回っていた。

代謝経路として、標的組織中でのST-232への代謝のほか、側鎖の酸化などの第1相反応後に生じるグルクロン酸抱合等の第2相反応等が確認された。ラット及びイヌに単回経口投与した場合、血清中には未変化体及びごくわずかのST-232が、小腸、腎臓、骨（幹端部）及び副甲状腺などの標的組織にはST-232が主として存在した。また、主たる排泄経路である胆汁では、未変化体、ST-232及びカルシトロイン酸をアグリコンとするグルクロン酸などの抱合体が認められた。また、ラットの小腸及び腎臓ホモジネートを用いた*in vitro*の代謝系において本薬の前投与により誘導された酵素系でST-232に代謝されることが明らかになった。一方、本薬はヒトP450発現系を用いた*in vitro*の代謝系ではほとんど代謝されなかった。同様に、ラットに反復経口投与時の肝薬物代謝酵素系への影響もほとんど認められなかった。

放射標識した本薬を単回経口投与した場合、投与放射能の大半は糞中へ、5%程度は尿中へ排泄され、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（ラット、イヌ、マウス）。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）。また、哺乳中ラットに単回経口投与した場合、乳汁への放射能の移行が認められたが、移行した成分は主として代謝物であり未変化体の割合は少なかった。

3週齢又は14カ月齢ラットに放射標識した本薬を単回経口投与した場合、7週齢ラットと比較して、3週齢ラットでは血清中濃度推移の低値傾向、14カ月齢ラットでは血清中濃度消失の遅延傾向及び排泄の遅延傾向が認められたが、体内動態の加齢による著しい影響はなかった。また、各種病態動物に放射標識した本薬を単回経口投与した場合、ビタミンD欠乏ラットでは血清及び組織中放射能濃度の上昇が認められた。慢性腎不全モデルラットでは血清中放射能及び未変化体濃度のわずかな上昇が認められた。また、肝障害ラットでは血清中放射能及び未変化体濃度のCmaxの低下傾向及び消失の遅延傾向が認められた。

放射標識したST-232をラットに単回静脈内投与し、本薬を単回静脈内投与した場合と比較すると、腎臓及び小腸への高い分布は同様であったが、その他の組織においては、

^3H -ST-232の方が組織移行性が低く、体内からの消失がより速やかであった。

放射標識した本薬及びカルシトリオールをラットに単回静脈内投与し、骨の放射能分布を検討したところ、両群とも骨芽細胞が豊富な骨幹端部に放射能の局在が認められた。本薬の場合は、この局在化した分布が24時間まで維持され、一方、カルシトリオールの場合は、速やかに消失した。アルファカルシドールとの比較においても、本薬の骨幹端部への持続的な分布が確認された。また、ラットに放射標識した本薬及び放射標識したアルファカルシドールを単回静脈内投与し、副甲状腺中放射能分布の経時変化を比較検討したところ、本薬の場合は投与後48時間までほぼ一定値で推移したが、アルファカルシドールの場合は速やかに消失し、本薬の副甲状腺への高濃度でかつ持続的な分布が確認された。

本薬のソフトカプセル剤を使用した第 相臨床試験においては、血清中薬物濃度の測定法が十分に確立していなかったこともあり、薬物動態の十分な検討はなされていないが、ソフトカプセル剤の吸収における食事の影響試験では食後投与時の生物学的利用率は空腹時に比較して高く、ソフトカプセル剤の経口吸収性は食事の影響を受けることが推測された。

ヒトにおける錠剤投与時の薬物動態を検討する目的で0.3 μg を服薬した場合、血清中未変化体濃度は、服薬後約4.0時間で平均4.98pg/mLのCmaxを示し、その後は二相性に低下した。消失相の $t_{1/2}$ は52.7時間であった。また、錠剤として1.5 μg を空腹時に服薬した場合のTmax、Cmax、血漿中濃度曲線下面積（AUC）及び $t_{1/2}$ は食後服薬時のそれと大差なく、本薬の錠剤は経口吸収に対し、食事の影響を受けない薬剤であることが確認された。

一方、0.3 μg を食後14日間反復投与した場合においては、服薬開始後血清中濃度は上昇し、投与約11日後には血清中濃度は単回投与24時間後のトラフレベルから約3.5倍でほぼ平衡状態に達することが示され、反復投与による薬物動態の変化は少ないと考えられた。また、血液透析患者においては、血中の本薬は透析により除去されず、単回投与時及びそれに引き続く反復投与時の薬物動態の変化は健常人の場合と同様に少ないと考えられた。

本薬はソフトカプセル剤にて臨床試験を開始し、途中から使用製剤を錠剤に変更したため、ソフトカプセル剤及び錠剤間の生物学的同等性試験が実施されている。その結果、2.0 μg の空腹時投与時には両製剤間の生物学的同等性は立証できなかったが、1.5 μg 食後投与時における両製剤は生物学的同等性の基準を満足しなかったものの、薬物動態はほぼ同様であり、90%信頼区間法等により解析した結果では同等と考えられた。また薬理作用を考慮すると両製剤は臨床的に影響を及ぼす程の差のない、ほぼ同等な製剤と考えられた。その他、0.15 μg 錠と0.3 μg 錠、及び0.3 μg 錠と0.45 μg 錠の錠剤間の生物学的同等性試験を実施し、同等性が立証された。

審査センターでは、ラットに経口投与した場合、未変化体濃度推移と放射能濃度推移との間に乖離がある点、また168時間後に一部の組織において放射能が残留している点について、残留物の安全性も含めて説明を求めた。これに対し、指摘のあった試験ではトリチウム水を含んだ放射能濃度になっていること、トリチウム水の体外排泄については各種組織から

の消失期の半減期が長いことが報告されていること、他の実験結果から168時間後の血清中に存在する放射能の約86%がトリチウム水であることが推定されることより、本残留物の本態はトリチウム水で説明が可能で、安全性には問題がない旨の回答がなされた。

また、ソフトカプセル剤と錠剤での生物学的同等性試験において、投与後6時間までの血中濃度推移パターンが異なるにもかかわらず同等と判断した根拠を求めた。これに対し、本製剤は長期投与を目的とした薬剤であり、多回投与シミュレーションにおける最低血中濃度、最高血中濃度、平均血中濃度、 AUC_{0-24} を比較すると、いずれも20%未満の差であり生物学的に同等と推測できる旨の回答がなされた。そこで、さらに投与後6時間で溶出性が異なる可能性及びシミュレーション結果の妥当性に関して説明を求めたところ、本薬は崩壊した時点で全て溶出されることから、崩壊試験にて比較したところ大きな差が認められなかったこと、実際の反復投与で得られた実測値と今回用いたシミュレーションでの推移がよく一致していることが示され、審査センターはこれを了承した。

ト．臨床試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概要

臨床試験は、第 相試験の後、慢性腎不全、クル病・骨軟化症及び副甲状腺機能低下症を対象に第 相試験及び第 相試験が実施されている。以下にその概略を示す。

(1) 第 相試験

健常成人男子を対象に、 $0.0125 \sim 2.0 \mu\text{g}$ の8段階にわたる単回投与、それに引き続き食事の影響の検討($2.0 \mu\text{g}$)及び反復投与試験($1.0 \mu\text{g}/\text{日}$ 、7日間)を実施した。単回投与、食事の影響の検討試験においてみられた因果関係の否定できない自覚症状及び臨床検査値異常変動は、50例中頭痛及び指先のしびれ感が各1例、血沈の亢進2例、尿潜血1例、CPKの上昇1例であった。また、反復投与試験においては因果関係の否定できない自覚症状や臨床検査値異常変動が認められなかったことから、本剤の忍容性は良好であると考えられた。薬理作用に関連した変化としては、 $2.0 \mu\text{g}$ 単回投与における尿中Ca排泄の有意な増加並びに $1.0 \mu\text{g}$ 反復投与での尿中Ca排泄の有意な増加及び尿中cAMP排泄の有意な減少が認められた。詳細な薬物動態の検討はできなかったが、食事の影響の検討結果から、ソフトカプセル剤では食後投与の方が空腹時投与に比べ血中濃度が高いことが推察された。

以上のことより、本剤の忍容性は良好であると共に、薬理作用と考えられる血清Ca上昇作用も期待されたことから、第 相試験への移行は妥当と判断された。

(2) 慢性腎不全

1) 前期第 相試験

慢性腎不全に伴うCa代謝異常(低Ca血症、二次性副甲状腺機能亢進症など)の患者を対象に、 $0.05 \sim 0.4 \mu\text{g}/\text{日}$ 投与で漸増法による有効性及び安全性の検討並びに至適用量の予備的な検討を行った。最終全般改善度における改善率(「中等度改善」以上)は57.8%(52

例/90例)であった。そのうち、低Ca血症(血清Ca<9.0mg/dL)では最終投与量は平均0.273µg/日で、改善率は76.2%(32例/42例)、二次性副甲状腺機能亢進症[副甲状腺ホルモンC末端(C-PTH 5.0ng/mL)]では最終投与量は平均0.241µg/日で、改善率は45.9%(17例/37例)、また自覚症状を有する症例における最終投与量は平均で0.264µg/日、最終改善度は58.1%(25例/43例)といずれの臨床所見の層別においても、平均の最終投与量はおよそ0.25µg/日であり、いずれも良好な成績を示した。最終投与量別に改善率(最終全般改善度で「中等度改善」以上)を累積で求めると、0.05µg/日で35.3%(6例/17例)、0.15µg/日までの投与量で46.4%(13例/28例)、0.3µg/日までの投与量で52.0%(39例/75例)、0.4µg/日までの投与量で57.8%(52例/90例)と、0.2µg/日以上で良好な成績を示した。概括安全度では、91.4%(85例/93例)が「安全である」と判定された。副作用は顔面落屑、知覚異常、胃部不快感、そう痒感、女性型乳房が各1件みられたが、重篤なものはなく、いずれも投与継続あるいは投与中止にて消失又は軽快した。有用率(「かなり有用」以上)は57.1%(52例/91例)であった。

以上より、ファレカルシトリオールは慢性腎不全に伴う低Ca血症、二次性副甲状腺機能亢進症などに良好な有効性、安全性及び有用性を示し、いずれの臨床所見の層別においても本剤の至適投与量は0.2µg/日以上と推測された。

2) 後期第 相試験

前期第 相試験において、慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対する有効性が認められ、血清Caが正常な患者では0.3µg/日まで血清Caに有意な変化を示さなかったことから、ファレカルシトリオールは高Ca血症を起こしにくい二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として期待された。炭酸カルシウムに代表されるCa含有製剤がリン吸着剤として用いられるようになったことから、活性型ビタミンD₃製剤の慢性腎不全における低Ca血症に対する臨床での必要性は低下しつつあること及び長期透析患者の増加に伴い二次性副甲状腺機能亢進症が新たに問題になってきたことから、本試験より対象を二次性副甲状腺機能亢進症に絞って実施した。試験は有効性、安全性及び至適用量を検討する目的で、ソフトカプセル剤を用い、0.05µg群、0.15µg群及び0.3µg群の3群間の12週間投与による二重盲検比較試験において検討された。用量の増加に伴い高感度副甲状腺ホルモン中間部(HS-PTH)、C-PTHの上昇抑制あるいは低下作用が認められ、PTHの変化率から評価した各群の改善率(「改善」以上、ITT解析)は0.05µg群31%(13例/42例)、0.15µg群38%(17例/45例)、0.3µg群58%(29例/50例)と用量が増えるほど高く、0.05µg群と0.3µg群の間で有意差が認められた。概括安全度における非安全率(「ほぼ安全」以下)は0.05µg群2%(1例/44例)、0.15µg群9%(4例/45例)、0.3µg群20%(10例/50例)と用量の増加に伴い高い値を示した。0.3µg群の非安全率は20%と高く、主治医が副作用と認めた高Ca血症は0.3µg群のみに3例でみられたものの、いずれも中止又は終了により消失した。0.3µg群におけるその他の副作用として徐脈、胸部違和感などがみられたが、これらについても大きな問題はないと考えられた。有用率(「有用」以上、ITT

解析)は0.05 µg群 26% (11例/42例)、0.15 µg群 31% (14例/45例)、0.3 µg群 46% (23例/50例)であり、有意差は認められなかったものの、0.3 µg群が他の2群に比べ高かった。

以上より、有効性及び安全性から本剤の至適用量は約0.3 µg/日であると推定された。

3) 第 相試験

前相まではソフトカプセル剤を用いたが、服薬コンプライアンスの向上が望める錠剤の製造が可能となったことから、第 相試験から錠剤を使用して試験を実施した。

オープン試験

食後投与による錠剤とソフトカプセル剤間の生物学的同等性試験の結果、両製剤は生物学的に同等と考えられる結果が得られた。引き続き、第 相試験(二重盲検比較試験)の実施に先立ち、ソフトカプセル剤で得られた至適投与量(0.3 µg/日)における錠剤の有効性及び安全性を確認するための小規模なオープン試験を実施した。本試験では後期第相試験の0.3 µg群と同様に、PTHの有意な低下が認められた。血清Caは有意な上昇が認められたが、平均値は正常範囲内を推移し、また、主な副作用は高Ca血症、そう痒感であったことから、安全性面でも前相と大きな差異はないものと考えられた。

二重盲検比較試験

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対するファレカルシトリオールの臨床的有用性を客観的に評価するため、錠剤を用い本剤0.3 µg/日とプラセボを対照薬とした8週間投与で二重盲検比較試験を実施した。なお、本疾患を効能・効果として取得している薬剤はないことから、プラセボを対照薬として選定した。PTHの変化率から改善率を評価した結果、改善率(「改善」以上、ITT解析)において、本剤群では54.4%(31例/57例)、プラセボ群では7.3%(4例/55例)であり、本剤群が有意に優った。有効性の主な評価指標であるアレグロインダイレクト副甲状腺ホルモン(AI-PTH)、HS-PTH、C-PTH共に、プラセボ群では開始時に比べ有意な上昇が認められたのに対し、本剤群では有意な低下が認められ、両群間には有意差が認められた。概括安全度における非安全率(「ほぼ安全」以下)は、プラセボ群の7.0%(4例/57例)に対し、本剤群で22.4%(13例/58例)であり、本剤群が有意に高かった。副作用発現率は本剤群で19.0%(11例/58例)とプラセボ群の5.3%(3例/57例)に比べて高かった。副作用のうち本剤群のみで高Ca血症が15.5%(9例/58例)と高頻度に認められたが、これは本試験では血清Caが11.0mg/dLを超えたものを一律に高Ca血症として扱ったためと考えられた。その他の副作用、因果関係の否定できない臨床検査値異常変動は、本剤群ではそう痒感、食欲不振、 γ -GTP上昇、LDH上昇、白血球数増多各1件、プラセボ群ではそう痒感2件、倦怠感、GOT上昇、血小板数増加、GPT上昇各1件と、その頻度はほとんど差がなかった。有用率(「有用」以上、ITT解析)において、本剤群では47.4%(27例/57例)、プラセボ群では7.3%(4例/55例)であり、本剤群が有意に優れた。

以上より、本剤の慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対する高い有効性及び

有用性が示された。

同効他剤との比較試験

アルファカルシドール等の既存の同種同効薬は慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対する効能・効果は承認されていないものの、実際には二次性副甲状腺機能亢進症の改善を期待して使用されている。したがって、ファレカルシトリオールが既存薬に対してどのような特徴を有するかを把握する目的で、本邦で最も繁用されているアルファカルシドールの治療対象となっている二次性副甲状腺機能亢進症の患者を対象に、1 (OH)D₃ 製剤を対照薬として、クロスオーバー投与法にてオープン比較試験を実施した。対象症例の背景因子をそろえるため動的割付けを実施し、観察期の8週間は1 (OH)D₃ を投与し、引き続き2剤×2期(1期あたり24週間)全48週間投与した。各期の両薬剤とも安全性の指標となる血清Caが一定範囲を維持するように投与量を調節し、その際の骨代謝パラメーターの変化率並びに安全性についての比較検討を行った。第1期はファレカルシトリオールと1 (OH)D₃ とを比較し、これを主たる成績とした。一方、第2期のファレカルシトリオールと第1期のファレカルシトリオールとの比較で成績の再現性の確認を行った。第1期における主要評価項目の変化率をみるとファレカルシトリオール群及び1 (OH)D₃ 群の投与開始時に対する平均変化率は、AI-PTHで各々-4.39%、38.88%、C-PTHで各々-7.89%、30.42%、HS-PTHで各々3.68%、30.52%であり、C-PTHは1 (OH)D₃ 群に比べファレカルシトリオール群で有意に小さく、AI-PTH、HS-PTHでも小さい値を示した。また、ファレカルシトリオール群の血清リンの変化率は1 (OH)D₃ 群に比べ有意に小さかった。その他骨吸収マーカーであるD-Pyr、骨形成マーカーであるi-BGPの変化率もファレカルシトリオール群で有意に小さく、AI-Pも小さい値を示した。第1期で両薬剤間に有意差を認めた項目については、第2期のファレカルシトリオール投与時の変化率でも同様の値を示したことから、再現性は確認されたと考えられた。安全性については第1期、第2期共に両群間に差はなかった。

以上より、安全性の観点から血清Caを一定範囲に維持するように調整した場合、ファレカルシトリオールは、1 (OH)D₃ に比べPTHの抑制に優れ、血清リンの上昇を抑制すると共に、i-BGP、D-Pyrを有意に低下させたことから、亢進した骨代謝回転の正常化に優れるものと考えられた。安全性においては両群間に差はみられなかったことから、ファレカルシトリオールの臨床上的有用性は高いと考えられた。

腎性骨異栄養症に対する検討

慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症に伴う腎性骨異栄養症(線維性骨炎型)の患者を対象に、ファレカルシトリオールの錠剤を用いて48週間の長期投与での有効性(骨病変に対する効果も含む)安全性をオープン試験にて検討した。投与量を0.3µg/日から開始し、血清Ca、PTH等に応じ適宜増減した結果、投与12週までは0.3µg/日を投与された症例が最も多かったが、投与48週後では0.3µg/日を投与された症例が約1/3を、0.15µg/日を投与された症例が約2/3を占めた。AI-PTHは4週以降有意に抑制され

た。また、C-PTH、HS-PTH は AI-PTH と同様 4 週以降有意に低下したが、12 週をピークに投与量の減量に伴いやや上昇した。骨吸収マーカーである Pyr、D-Pyr は 8 週以降有意に抑制され、また骨形成マーカーである AI-P (総活性、骨分画) は 12 週以降有意に抑制された。また、全身骨密度は通常経年変化により減少するのに対し、本試験では不変であった。所見別改善度 (血液生化学的所見改善度、骨所見改善度、自覚症状改善度) を総合的に判断し評価した全般改善度における「改善」以上の改善率は 55.2% (16 例/29 例) であった。概括安全度において「安全である」と評価されたのは 73.5% (25 例/34 例) であった。副作用は高 Ca 血症、そう痒感などで、投与期間の延長に伴う特異的な副作用又は臨床検査値異常変動は認められなかった。全般改善度、概括安全度より総合して判断された「有用」以上の有用率は 54.8% (17 例/31 例) であった。投与量は上記のように減量された症例が多くみられたが、PTH の過剰抑制及び血清 Ca 上昇により減量されたものと考えられた。

以上より、ファレカルシトリオールは慢性腎不全による二次性副甲状腺機能亢進症及びそれに伴う骨病変に対し、長期間投与しても良好な有効性及び安全性を示すことが明らかになった。

以上の成績から、慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対し、ファレカルシトリオールの優れた有効性が認められた。さらに、骨塩量の減少抑制が期待される結果も得られた。一方、高 Ca 血症を呈する例がみられるものの、長期投与した際の忍容性も良好であることが確認され、高 Ca 血症に注意すれば安全性面で特に問題はないものと考えられ、本剤の有用性は高いものと考えられた。また、投与量は PTH が適正レベルまで低下した場合や血清 Ca が過度に上昇した場合には減量するなど、0.15 ~ 0.3 μ g/日の間で症状に応じて適宜増減することが望ましいと考えられた。

4) 各試験における PTH の推移について

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の経過観察や治療効果の把握に用いられる PTH には、3 種 (AI-PTH、HS-PTH、C-PTH) の異なった認識部位を測定する測定法があるが、いずれも長所・短所を有していることから、いずれか 1 種の PTH で評価するよりも、3 種類の PTH を用い総合的に評価を行った方がより信頼性の高い評価ができるものと考えた。しかし、評価については、時代の流れとともに変化しており試験の目的、実施時期によって評価基準が異なっていたため、統一した指標で評価する試みとして第 相二重盲検比較試験の評価基準により各種 PTH の変化率を点数化し、これらの合計点数による評価を試みた。

その結果、3 種 PTH の合計点数において、プラセボとの比較試験ではファレカルシトリオールはプラセボに比べて PTH 抑制作用が優れていた。また、安全性の観点から血清 Ca を適性範囲に維持するように投与した場合、ファレカルシトリオールは 1 (OH)D₃ に比べて PTH の抑制作用が優れていると考えられた。さらに、腎性骨異栄養症に対する検討試験よりファレカルシトリオールを長期投与しても PTH の抑制効果は良好に維持された。

(3) クル病・骨軟化症

1) 第Ⅱ相試験（ソフトカプセル剤）

クル病・骨軟化症の患者を対象に、前治療薬からファレカルシトリアルに切り替えるオープン試験にて、ソフトカプセル剤を用いて 72 週間の投与期間で有効性、安全性及び維持投与量を検討した（一部新規症例含む）。有効率（「有効」以上、ROD を除く）は 72.7%（24 例/33 例）であり、各病型毎の有効率は 60.0～100%と高かった。さらに、発症要因別（ビタミン D 代謝異常の有無別）にみた「有効」以上の有効率は、ビタミン D 代謝異常によるものは 100%（4 例/4 例）であり、ビタミン D 代謝異常以外の要因によるものでは 69.0%（20 例/29 例）であった。また、ファレカルシトリアル投与により、各症状別変化で投与前より更なる効果が認められた「軽度改善」以上の症例は、骨所見 31.0%（9 例/29 例）、臨床症状 42.4%（14 例/33 例）、検査所見 48.5%（16 例/33 例）であった。 概括安全度における安全率（「安全である」）は 86.5%（32 例/37 例）であった。副作用として腎結石、皮疹、蕁麻疹が認められたが、いずれも投与継続あるいは投与中止にて消失した。重篤な副作用は認められなかった。最終全般有効度及び概括安全度を総合的に勘案して評価した有用率（「有用」以上、ROD を除く）は、69.7%（23 例/33 例）であった。維持投与量（「有効」以上の例）は症例間で差が認められたものの、75.0%（18 例/24 例）の症例が 0.25～1.0 μ g/日の間に含まれた。

2) 第Ⅱ相試験（錠剤）

第Ⅱ相試験（ソフトカプセル剤）に参加したクル病・骨軟化症の患者を対象に、ソフトカプセル剤から錠剤に切り替えるオープン試験にて、48 週間の投与期間で有効性、安全性及び維持投与量を検討した。有効率（「有効」以上）は 66.7%（14 例/21 例）であり、各病型毎の有効率は 46.2～100%であった。さらに、発症要因別（ビタミン D 代謝異常の有無別）にみた「有効」以上の有効率は、ビタミン D 代謝異常によるものは 100%（3 例/3 例）であり、ビタミン D 代謝異常以外の要因によるものでは 61.1%（11 例/18 例）であった。また、各所見別変化において骨所見で 1 例、臨床症状で 2 例及び検査所見で 4 例の改善（「軽度改善」以上）を確認することができた。概括安全度における安全率（「安全である」）は 96.2%（25 例/26 例）であった。副作用として尿管結石が認められたが、投与中止、結石破碎術により消失した。最終全般有効度及び概括安全度を総合的に勘案して評価した有用率（「有用」以上）は、66.7%（14 例/21 例）であった。このように、ファレカルシトリアルは錠剤を用いてもソフトカプセル剤を投与した場合と同様の有効性、安全性、有用性が認められた。

維持投与量（「有効」以上の例）は 85.7%（12 例/14 例）の症例が 0.3～0.9 μ g/日の間に含まれ、第Ⅱ相試験（ソフトカプセル剤）での維持投与量と差異は認められず、0.3～0.9 μ g/日が至適用量範囲であると考えられた。しかし、維持投与量は症例によりかなりの差がみられたことから、病型、症例に応じて用量を適宜増減する必要があると考えられた。

以上の成績より、クル病・骨軟化症に対し自覚症状の改善に加え、骨病変の改善が認められた例もあったことから、ファレカルシトリオールの有効性が確認された。また、ビタミン D 代謝異常の有無に係わらず、家族性低リン血症性ビタミン D 抵抗性クル病、ビタミン D 依存症型、Fanconi 症候群、成人型の骨軟化症等の種々の病型に対しても本剤の有効性が確認された。安全性の面で特に問題は認めなかったことから、ファレカルシトリオールはクル病・骨軟化症に対して臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。

(4) 副甲状腺機能低下症

1) 前期第 相試験

ソフトカプセル剤を用いて副甲状腺機能低下症の患者を対象に、他の活性型ビタミン D₃ 製剤からファレカルシトリオールに切り替えるオープン試験にて、16 週間の投与期間で有効性、安全性並びに維持投与量を検討した。有効性評価は血清 Ca の変化を中心とし、自・他覚症状の変化を加味して行った。血清 Ca は投与開始時から概ね適正範囲に維持され、自・他覚症状の出現も認められず、「効果適正」以上は 86.9% (53 例/61 例) であった。概括安全度における安全率(「安全」)は 85.2% (52 例/61 例) であった。副作用として過量投与によると考えられる高 Ca 血症が 1 例で認められ、それに伴う脱水症状がみられたが、休薬及び入院・加療により回復し、減量した上で再開したところ再発は認められなかった。その他の副作用としてそう痒感、口渇感、顔面紅潮などが認められたが、いずれも投与継続あるいは投与中止により消失した。これらを総合して判定された有用率(「有用」以上)は 91.8% (56 例/61 例) であった。効果適正例での維持投与量の平均は 0.768 μg/日であり、88.6% (39 例/44 例) の症例が 0.25 ~ 1.0 μg/日の範囲にあった。

以上より、ファレカルシトリオールは副甲状腺機能低下症に対し、良好な有効性を示し、安全性には大きな問題はなかった。

2) 後期第 相試験

前期第 相試験から引き続き本剤のソフトカプセル剤を合計 52 週間投与した際の有効性、安全性を検討した。この結果、「効果適正」以上は 84.4% (38 例/45 例) と前相での結果と差異はなかった。概括安全度における安全率(「安全」)は 89.4% (42 例/47 例) であった。副作用として両側股関節部異所性石灰化が 1 例に認められたが、投与中止により手術することなく消失した。また尿潜血が 1 例で認められたが、特に処置することなく軽快した。投与期間が長くなることによる安全性の低下は認められなかった。有用率(「有用」以上)は 87.0% (40 例/46 例) であった。最終有効度が「効果適正」と評価された症例の最終投与量の平均は 0.816 μg/日であり、87.9% (29 例/33 例) の症例が 0.25 ~ 1.0 μg/日の範囲内であった。

3) 第 相試験

錠剤を用いて本疾患に対する有効性、安全性を検討する目的で、他の活性型ビタミン D₃

製剤からファレカルシトリオールに切り替え 24 週間投与するオープン試験を実施した。有効性の判定は自・他覚症状の改善状況及び Ca 代謝に関する検査値（血清 Ca、尿中 Ca/Cr）を指標とした。「有効」以上は 100%（38 例/38 例）であり、有効性評価時における主指標である血清 Ca、尿中 Ca/Cr は、多くの症例で適切な治療が行われていたと考えられる値を示し、また、自・他覚症状の出現も認められなかった。概括安全度における安全率（「安全である」）は 87.8%（36 例/41 例）で、副作用として皮下石灰化の増悪が 1 例で認められたが、投与中止、摘除手術により回復した。また、背部のかゆみが 1 例で認められたが、処置薬投与により投与は継続され消失した。総合して判断された有用率（「有用」以上）は 100%（38 例/38 例）であった。効果適正例での維持投与量は平均 0.750 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、ソフトカプセル剤で行った前期第 相試験と同様の結果が得られた。また、維持投与量の平均は「特発性+術後性」が 0.802 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、「偽性」が 0.638 $\mu\text{g}/\text{日}$ と病型により異なると共に、症例毎にかなりの差が認められるものの、89.5%（34 例/38 例）の症例が 0.3~0.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲であったことから、本疾患に対する至適用量は 0.3~0.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ であると考えられた。

以上の成績より、ファレカルシトリオールは副甲状腺機能低下症患者に対しソフトカプセル剤と錠剤のいずれを用いても同種同効薬より低用量で同程度の有効性、安全性及び有用性を有することが明らかとなったとされた。また、長期投与時においても投与期間が長くなったことによる有効性、安全性の低下はみられなかったとされた。

ファレカルシトリオールは慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症、クル病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症に対し優れた有効性、安全性、有用性並びに長期投与時の忍容性が確認されたことから、申請者はこれらの効能・効果で製造承認申請を行うこととしたとされている。

（2）審査センター及び新医薬品第一調査会での審査内容

本品目の審査は、平成 9 年 6 月 19 日、平成 10 年 1 月 22 日、平成 11 年 2 月 24 日、平成 11 年 6 月 16 日の 4 回のヒアリング、面接審査会の後、これらの審査内容をもとに改訂された資料 により平成 11 年 10 月 12 日に新医薬品第一調査会において審議され、指示事項 9 件、審査センターに対する指摘事項 5 件が出されている。

1)審査センターでのヒアリング、面接審査会での審査内容

新医薬品第一調査会審議前までの審査センターでの本剤評価の結果、以下の点が問題点として挙げられた。

「慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症」について現在経口ビタミン D₃ 製剤は効能を有していない。

本効能について、プラセボ対照二重盲検比較試験の結果、3 種類の PTH 全てで有意に抑制効果が示されている。副作用として重要な血清 Ca 値の上昇が認められており、本剤の

臨床的意義は認められるか。

アルファカルシドールとのクロスオーバーのオープン試験では血清 Ca 値を一定になるようにして PTH を比較検討しているが、C-PTH のみ有意差があり、AI-PTH、HS-PTH では有意差は認められていない。血清 Ca 値は施設測定値であり、中央測定が実施されていないため、これに従った用量変更の妥当性、及び本剤が対照薬と比較して PTH 低下という有効性があるという結論は可能か。

腎性骨異栄養症については、AI-PTH にのみ有意差があり、C-PTH、HS-PTH については有意差がない。また、AI-PTH、骨吸収マーカーのうち Pyr、D-Pyr、骨形成マーカーのうち AI-P が有意に抑制されたことが有効であると評価した根拠となっているが、評価項目としてこれらの指標が妥当であるか。

副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症に関する臨床試験は全てオープン試験のみで検討されている。本効能について比較試験の実施の必要性はないか。

臨床試験の質において、各試験の主評価項目が明確でないこと、増量基準等が医師任せになっており明確な規定がないこと、前治療との休薬期間が十分に置かれていないこと、必要症例数の設定根拠が明らかでないこと、脱落例の多いこと、目標症例数に達する前に症例登録を中止している試験があることなど、全般を通じて試験の質は低い。

このように申請資料に多くの問題点があるため、審査センターでのヒアリング、面接審査会により資料整備を行ったが、調査会においても十分な審査が必要であると判断した。

2) 新医薬品第一調査会からの指示事項、指摘事項とそれに対する回答内容

新医薬品第一調査会は以下の ~ に対して申請者に回答を求めた。

慢性腎不全前期第 相試験における最終全般改善度及び臨床所見別全般改善度の評価について

慢性腎不全後期第 相試験、第 相試験において PTH をスコア化し、4、8、12 週の 3 点や、4、8 週の 2 点の合計として評価することの意義について

第 相試験と第 相試験で PTH 低下の評価基準が異なったことの原因、経緯及びその妥当性について

慢性腎不全後期第 相試験で主評価項目である PTH の測定回数が不足のため有効性解析から除外された症例が 10 例もある理由について

慢性腎不全第 相オープン試験及び二重盲検試験の有効性算出に関して

-) 全ての施設で 3 種類の PTH を測定していたかコメントすること。
-) 各種 PTH の低下度をどのように統合しているのかを具体的に示すこと。
-) C-PTH、HS-PTH、AI-PTH が乖離する場合において、単純加算して評価することに生物学的意味があるのかコメントすること。
-) C-PTH、HS-PTH 及び AI-PTH 各々における評価結果を示すこと。

慢性腎不全第 相試験の腎性骨異栄養症における検討で、36 週以降の長期になる

と C-PTH 及び HS-PTH の抑制が十分とはいえず、i-BGP の上昇もみられなくなっている。本剤の長期投与の有効性について検討しコメントすること。

慢性腎不全全試験における血清 Ca 値の推移を全症例において示し、さらに 10.5mg/dL 以上の高 Ca 血症を来した症例の血清 Ca 値の推移と本剤の投与量の関係を示す図表を作成すること。

クル病・骨軟化症の有効性の評価に際し、

）プラセボを対照とした二重盲検試験を行わなかった理由を述べること。

）評価に当たり、症状別有効度を除いて本剤の有効性を評価すべきではないかと考えられる。加算方法の意義について説明したうえで、このことについてコメントすること。

クル病・骨軟化症及び副甲状腺機能低下症の評価に当たり、前治療を行っていない新規に治療された症例の経過を症例毎に明らかにすること。

なお、資料の記載整備をするように審査センターに対して指摘した。

申請者は新医薬品第一調査会からの上記指示事項に対し、以下の回答を行った。

指示事項 1：最終全般改善度は一定の基準は定めず、担当医師が各症例の Ca 代謝異常所見（血清 Ca 値、PTH 値、自覚症状の推移など）の改善を総合的に判断したものである。臨床所見別全般改善度は、試験開始時に主要な Ca 代謝異常所見（「低 Ca 血症」、「二次性副甲状腺機能亢進症」、「自覚症状」）を示した症例毎に、最終全般改善度を集計し直したものであり、試験開始時に複数臨床症状を有する症例は重複集計となっている。

指示事項 2：PTH の変化率を投与期間中の各評価週毎に点数化し、その点数を合計することによって最終全般改善度の判定を行っている。この評価の目的は投与終了時のみでなく、投与途中の PTH 変化の経時的推移を含めて合計して評価することが適切と考えたことによる。

指示事項 3：後期第 相試験では HS-PTH と C-PTH の 2 種類を測定し、HS-PTH の変化率による点数化を行い、最終全般改善度の判定を行い、C-PTH は参考値とした。試験当時、HS-PTH、C-PTH とともに同時再現性の変動係数は 5%程度と報告されており、5% 以上の変動を臨床的に意味のある変化として、各評価時期（4、8、12 週）の PTH を投与開始時と比較し、変化率を点数化（+1、0、-1）した。この 3 時点の合計点数を求め、最終全般改善度を著明改善、改善、不変、悪化の 4 段階で評価した。第 相試験開始頃には、AI-PTH の測定系の確立、臨床意義に関する情報が集積され、臨床的利用価値が認められてきた。このため、3 種類の PTH の特徴を生かし、総合的に評価を行った方がよいと判断した。第 相試験では、3 種類の PTH の変化率を点数化し全般改善度を判定することとし、同一条件下に管理された患者での週差変動は変動係数で C-PTH8.1%、HS-PTH9.7%、AI-PTH20.7%との情報を参考に、スコア化（+2、+1、0、-1、-2）を後期第 相試験とは変更し、5 段階評価基準を設定した。第 相オープン試験と二重盲検比

比較試験の評価ポイントの違いは、オープン試験の投与期間が12週間であり、評価時点が3時点であること、一方、二重盲検比較試験では8週間投与されたため評価時点が2時点であることにより、最終全般改善度の評価基準のポイント数値が異なっている。申請者は、評価法に違いはあるが、いずれの試験でも本剤の有効性は、評価できたものと考えている。

指示事項4：PTHの測定は投与前、投与後3時点（4、8、12週）と規定されていたが、投与後の測定回数が1回又は2回の症例が10例あり、有効性の解析（PC解析）対象から除外された。内訳は未測定9例、合併症悪化のため投与が4週で中止された1例である。プロトコール遵守の不徹底、モニタリングの不十分が原因と考えられる。

指示事項5：3種類のPTHは集中測定であり、第 相二重盲検比較試験の終了例においてPTH未測定のため1回欠落症例が1例あった以外は全症例で測定されている。

各種PTHの低下度の評価基準は、各PTHの生理的変動（C-PTH、HS-PTHは10%以上、AI-PTHは20%以上を臨床的に有意と設定）に基づいて設定したものであり、臨床的な重要度によるものではない。

試験実施当時、経過観察及び治療経過の把握には3種類のPTHが用いられていたこと、1つのPTHで評価するよりも3種類のPTHを加算する方がより総合的評価が可能と判断し、加算評価方法を採用して試験を実施した。PTHを加算して評価するに当たり、むしろ3種のPTHを等価と考え、単純加算という一律な評価基準を採用した方がより客観的な評価ができると思われた。

各PTH毎のデータが示された。3種PTH間の動きは多少異なっているものの、概ね同じ傾向で本剤によるPTH抑制効果が確認された。

以上のことから、各試験で得られた有効性評価は妥当なものであると申請者は回答した。

指示事項6：PTHの上限を適格条件に規定していなかったため、内科的治療に抵抗する高度進行した二次性副甲状腺機能亢進症の症例が登録されたためと考えられる。開始時PTH高値（AI-PTH>800pg/mL又はC-PTH>20.0ng/mL又はHS-PTH>75,000pg/mL）かつ開始時補正Ca値>10.5mg/dLに該当する3例（No.805、806、1302）を除外して3種類のPTH推移を検討したところ、4週から48週まで開始時に比べ有意な低下を示した。また、i-BGPは、骨芽細胞由来の骨代謝マーカーであるが、慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症のような骨代謝亢進状態では上昇するといわれている。本剤でも4週で一過性の上昇をみるものの、以降は開始時のレベルで推移しており上昇はみられていない。この所見は亢進した骨代謝の更なる亢進を示すものではないと考えられる。

指示事項7：全症例の血清Ca値の推移、10.5mg/dL以上の血清Ca値を呈した症例の推移を示すグラフが示された。審査センターは後期第 相試験での最高用量である0.3µg群で、高度の高Ca血症の症例がみられており、十分な観察が必要であると考えている。

指示事項8：クル病・骨軟化症は全国で2,000人程度の希少疾患であり比較試験の実施が困難である。また、内科的治療の中断により腰痛などの臨床症状の出現・悪化をおこすこともあり、プラセボ群の設定は難しい。

本試験では、前治療からの休薬期間を置かず本剤に切り替えて、骨所見、臨床症状、検査所見の3観察項目での変化を点数化して、これらを加算することにより各症状別有効度を求めている。活性型ビタミンD₃製剤は投与中止後1~2カ月程度で効果消失するといわれており、本試験での投与期間が72週間であることから、このような方法でも本剤の有効性の評価は可能である。

指示事項9：新規例及び新規例扱いとして取り扱った症例が4例あり、有効性評価可能な3例の経過が示された。

審査センターに対する指摘事項5件については適切に回答がなされたので審査センターは了承した。

以上の申請者からの回答に対して、審査センターは本剤の評価方法として3種類のPTHをスコア化して加算することの妥当性や、臨床試験の質、休薬期間を置かず本剤を投与しての有効性評価などに問題があると考えている。しかしながら、個々のPTHの推移をみると本剤による抑制効果は確認できており、有効性は判断可能ではないかと考えている。また、クル病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症については症例の少ないことを考慮し、提出された臨床試験成績で評価できると判断している。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。(平成9年2月28日申請)

2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP評価会議の結果、治験実施計画を遵守し適切な試験が実施されたとはいえない2症例(契約前に試験を実施した例及び原資料が確認できなかった例)がGCP不適合となり、除外された。審査センターとしてはそれらの症例を除外した上で提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断する。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは本剤の評価方法として3種類のPTHをスコア化して加算することの妥当性や、臨床試験の質、休薬期間を置かず本剤を投与しての有効性評価などに問題があると考えている。しかしながら、個々のPTHの推移をみると本剤による抑制効果は確認できており、有効性は判断可能ではないかと考えている。また、クル病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症については症例の少ないことを考慮し、提出された臨床試験成績で評価できると判断している。

以上のことより、本薬の承認の可否は専門協議の討論を踏まえた上で判断したい。

審査報告（２）

平成 13 年 2 月 6 日

品目の概要

[販 売 名]	ファレカルシトリオール原末、ホーネル錠 0.15、同 0.3 、フルスタン錠 0.15、同 0.3
[一 般 名]	ファレカルシトリオール
[申 請 者]	塩野香料株式会社、大正製薬株式会社、住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 9 年 2 月 28 日

1. 審査内容

審査センターは審査報告（１）に基づき、新医薬品第一調査会での指摘事項、指示事項を含め、専門に関わる委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

- 1) 二次性副甲状腺機能亢進症に対する PTH 抑制に関する評価の妥当性：3 種類の PTH の測定値をスコア化したものの単純な合計を求める方法については必ずしも適切とは言えないが、3 種類の PTH の相関係数は 0.8 程度であり、さらに二重盲検試験において本剤により各 PTH の有意な低下が認められていることから、本剤の有効性評価の指標として 3 種類の PTH を選択し、評価したことを専門委員は了承した。
- 2) 本剤の用量設定について、申請の用法・用量は「0.15 μg ~ 0.3 μg を経口投与」となっているが、第 相試験では 0.3 μg の固定用量での検討しか行われていない。したがって、どのような用量調節を行うべきかについての情報が不足している。さらに、0.15 μg は後期第 相試験では 0.05 μg と同様の結果であり有効性に問題がある可能性がある。また、後期第 相試験では 0.3 μg の非安全率は他の用量の非安全率に比べて高いが、副作用の内容は重篤なものではなく、添付文書による注意喚起で早期発見できるものと考えられるので、0.3 μg /日の用量設定は妥当と考えるとの意見が専門委員より述べられた。審査センターは、臨床試験成績から、用法・用量に 0.15 μg を設定する根拠は無いと判断し、「0.3 μg /日を経口投与」として、「症状により適宜減量する」に変更することが適切であると判断した。
- 3) 本剤による高カルシウム血症に対する注意事項の記載について、「使用上の注意」(案)の「3. 副作用」のうち、「高カルシウム血症の件数は 23 件であるが、申請用量以外の低用量での症例数を含んでいるため、高カルシウム血症の比率の記載が適切でない。正確な記載に改めさせるべきである。本剤による高カルシウム血症では、徐脈、胸部不快などの症状もみられており、慎重に対処した方がよい。」との意見が専門委員から出さ

れた。審査センターは添付文書の記載を改めるように申請者を指導し、適切に改訂されたのでこれを了承した。

- 4) クル病・骨軟化症に対する臨床評価について、対象疾患の症例数が少ないので比較試験を実施することは困難であり、提出された臨床成績を評価することは妥当である。クル病・骨軟化症及び副甲状腺機能低下症については、「腎不全によらない」または「原発性の」を加え、対象を限定するべきとの意見が専門委員より述べられた。申請者は専門委員からの指摘に対して効能・効果を改訂し、審査センターはこれを了承した。
- 5) 臨床試験デザインについては、用量設定、評価基準の非一貫性、症例適格基準や評価方法の不遵守などの不備が認められる。また、PTH レベルの適格条件も試験毎で異なっている。さらに休薬期間の設定、PTH 指標の数量化などにも問題がある。本剤の臨床試験においてはこのような問題点があるが、PTH 抑制作用と安全性に関しては評価可能であると専門委員及び審査センターは判断した。なお、今後、臨床試験を実施する際は十分注意するように申請者に伝達すべきであるという意見が出された。
- 6) 市販後調査について、今回申請の効能・効果に関して、一部はオープン試験であったり、症例数が少ないことから、長期使用における有効性・安全性及び減量規定などについての情報収集を市販後に行うことが必要である。調査結果は中間報告をさせるように義務づけることとの意見が専門委員から出された。これに対し、申請者は5年間で、二次性副甲状腺機能亢進症 1,000 例、副甲状腺機能低下症 150 例、クル病・骨軟化症 100 例について市販後調査を予定すると回答したので審査センターは了承した。

2. 審査報告(1)について

審査センターは、実験動物を用いて不純物の安全性を評価する際に考慮すべき種差に関して説明を求めた。これに対して、申請者は、動物実験に使用したファレカルシトリオール中の不純物量は、臨床での投与量中存在すると想定される不純物量と同程度であったと回答した。最小毒性発現量を用いた考察もなされていたが、その回答等も含め申請者の回答は、ヒトと動物の種差を十分に説明するものではなかった。しかしながら、申請者も回答中で主張しているように、不純物を高濃度含有する本薬に認められる主な毒性は、高カルシウム血症であり、本毒性はファレカルシトリオールの毒性に含まれるものであること、また高カルシウム血症については、定期的に血清カルシウム値を測定し、正常値を超えないように投与量を設定することなどが「使用上の注意」で既に注意喚起されていることから、設定された不純物の規格値で、類縁物質の安全性に関しては臨床上特段の問題はないと審査センターは判断した。

さらにホーネル錠 0.45 及びフルスタン錠 0.45 は医療上必要ないとの申請者の判断により、平成 13 年 1 月 26 日申請が取り下げられた。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは効能・効果及び用法・用量を以下のように変更の上、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品であるので、再審査期間は6年が適当であると考えられる。また、原薬は毒薬及び製剤は劇薬に該当すると判断した。

効能・効果

- ・慢性腎不全に伴う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

用法・用量

- ・慢性腎不全に伴う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。

平成 13 年 2 月 27 日

医薬局審査管理課

審査報告書（2）

販売名 ファレカルシトリオール原末、ホーネル錠 0.15、同 0.3 、フルスタン錠 0.15、
同 0.3

一般名 ファレカルシトリオール

申請者名 塩野香料株式会社、大正製薬株式会社、住友製薬株式会社

申請年月日 平成 9 年 2 月 28 日

[審査結果]

効能・効果について、薬事・食品衛生審議会からの意見により以下のように修正することが適当と考える。

なお、この修正による審査結果の変更はない。

< 変更前 >

効能・効果 ・慢性腎不全に伴う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

< 変更後 >

効能・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