

衛研発 第2390号

平成12年4月25日

厚生省医薬安全局長 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 オキサロール、同注2.5 μ g、同注5 μ g、同注10 μ g

一般名 マキサカルシトール

申請者名 中外製薬株式会社

申請年月日 平成10年 2 月 9日

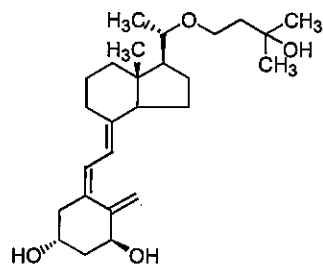
薬効分類名 311 ビタミンA及びD剤

申請区分 新医薬品 1- (1)

化学構造式

分子式 $C_{26}H_{42}O_4$: 418.62

構造式



化学名

(日本名) マキサカルシトール

(英名) maxacalcitol

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成12年4月24日作成

販売名	オキサロール、同注2.5 μ g、同注5 μ g、同注10 μ g
一般名	マキサカルシトール
申請者名	中外製薬株式会社
申請年月日	平成10年2月9日（原末：製造承認申請、製剤：製造承認申請）
審査結果	本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第一調査会の審議の結果、承認して差し支えないと判断する。
効能・効果	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
用法・用量	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。

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- 【販売名】 オキサロール、同注2.5 μ g、同注5 μ g、同注10 μ g
- 【一般名】 マキサカルシトール
- 【申請年月日】 1998年2月9日
- 【申請者】 中外製薬株式会社
- 【剤形・含量】 1アンプル（1 mL）中マキサカルシトールとして2.5 μ g（オキサロール注2.5 μ g）、5 μ g（オキサロール注5 μ g）、同10 μ g（オキサロール注10 μ g）を含有する。
- 【効能・効果】 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
- 【用法・用量】 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。
- 【特記事項】 なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

慢性腎不全はその病態の進行が不可逆的で、かつ、長期間にわたり最終的には腎移植以外に維持透析を行う以外には治療がなかった。最近の透析療法の著しい進歩は、患者の延命が得られるようになった一方で、合併症としての骨病変が顕在化している。この骨病変は、単一の代謝性疾患ではなく複数の病態の集合であり、腎性骨異常栄養症（renal osteodystrophy：ROD）と総称されている。

慢性腎不全に伴うネフロン数の減少により、腎臓に特異的な1 α ,25位水酸化ビタミンD₃の1 α 位水酸化酵素活性が減少し、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃（一般名：カルシトリオール）産生の低下は、腎不全に伴うリン酸の貯留も原因となるが、結果として小腸におけるカルシウム（Ca）吸収の低下、副甲状腺ホルモン（PTH）の骨塩動員作用の不応性をきたし、低Ca血症を生じる原因となる。低Caあるいは高リン血症によって続発的に副甲状腺機能が亢進して、その異常亢進が持続した病態が二次性副甲状腺機能亢進症（secondary hyperparathyroidism）である。

現在の二次性副甲状腺機能亢進症の最終的な治療法としては、過形成副甲状腺を摘除する手術を行うこととされているが、これには、外科的侵襲を伴う他に副甲状腺摘除後の再発や過切除による副甲状腺機能低下の問題、手術不可能な症例の存在があり、効果の高い内科的治療が求められていた。

1984年にSlatopolskyらは、カルシトリオールを静脈内に間歇投与することによりみられる著しいPTHの抑制効果を報告したが、カルシトリオールによる強力な血清Ca上昇作用のため容易に高Ca血症を惹起することが問題となっている。

中外製薬株式会社は、二次性副甲状腺機能亢進症に対する活性型ビタミンD静注療法において、血清Caの上昇作用を減弱し、かつ、効力の強いビタミンD誘導体を検討した結果、22-オキサカルシトリオール（一般名：マキサカルシトール）を見出し、注射剤としての申請を行ったものである。

他疾患への適応に関しては、「骨髄異形成症候群」の患者を対象に試験を実施したが、効果は認められず、中断した。また、本薬の海外での開発は行われていない。

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

マキサカルシトール、[(+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ)-9,10-セコプレグナ-5,7,10(19)-トリエン-1,3-ジオール] はビタミンD誘導体であり、

合成される。マキサカルシトールは として存在し、例えば

である。

原薬の規格として、性状、確認試験、旋光度、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、含量(定量法)が設定されている。類縁物質の規格として、

が、また が設定されている。含量は を用いて定量され、規格値として %が設定されている。 剤の規格として、性状、確認試験、純度試験、実容量試験、エンドトキシン試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量が設定されている。

マキサカルシトールは ことから、原体及び製剤共に含量は として設定されており、

。医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、品質の恒常性

を担保する立場から、

として規格に設定するように求めた。これに対して、申請者は

として規格に設定すると回答した。審査センターはこの回答を妥当と判断した。

開発初期製剤と申請された製剤では含量規格が異なっていた。

審査センターでは当初の理由が明確に記載されていなかったもので、その理由を尋ね、上述の回答を得たので、変更はやむを得ないものと判断し了解するとともに、回答を反映させた。

審査センターでは現在、1)安全性試験や臨床試験に用いられた原薬ロットの不純物プロフィールを製造スケール、製造年月日等とともに一覧表として提出すること、2)類縁物質、残留溶媒及び含量の規格値に関して、その設定根拠が不明確であることから、設定根拠の妥当性についてコメントするとともに規格値を再検討すること、3)2次標準品の廃止等を申請者に対して指示している。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については長期保存試験（3年）及び加速試験（6ヶ月）においていずれの測定項目についても測定開始時に比べて変化はなく安定であった。製剤に関してはいずれの製剤も長期保存試験（10℃、18ヶ月）でわずかな類縁物質の増加を認めたものの他の測定項目では殆ど変化を認めなかった。また25℃の条件で行われた加速試験では9ヶ月で類縁物質と類縁物質総量に規格値からの逸脱が認められたが、15℃の条件では12ヶ月で類縁物質、含量とも規格範囲内であった。以上の結果より原薬の有効期間は3年、製剤に関しては10℃、18ヶ月とされた。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性その他の毒性に関する資料

急性毒性はラット及びイヌを用いて静脈内投与で実施されている。ラットでのLD₅₀値は8~12mg/kg、イヌでの概略の致死量は800µg/kgである。病理組織学的には高Ca血症によると思われる石灰沈着、うっ血及び尿細管拡張が認められている。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて3及び12ヶ月間でそれぞれ静脈内投与で実施されている。それらの結果、ラットでは摂水量、尿量の増加、血清Caの上昇、尿中Ca排泄の増加、諸臓器の石灰沈着、腎尿細管の拡張等が認められた。さらにイヌでは上記の変化とともに一般状態の悪化、骨梁の菲薄化や成長軟骨骨端板の萎縮が認められている。これらはいずれも本薬投与により誘発された高Ca血症に起因した変化や障害であると考察されている。12ヶ月の試験で得られた無毒性量は両動物ともに $0.011 \mu\text{g/kg}$ である。

生殖毒性はラット及びウサギを用いて静脈内投与で実施されている。その結果、親動物に一般毒性変化として摂水量の増加、体重減少がみられた。生殖機能及び胎児に関しては、妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験において最高投与量の $100 \mu\text{g/kg}$ で影響は認められず、無毒性量はそれぞれ $100 \mu\text{g/kg}$ と判断されている。また出生児に関しては周産期及び授乳期投与試験で $1.1 \mu\text{g/kg}$ 以上で体重増加抑制がみられたことから、無毒性量は $0.11 \mu\text{g/kg}$ と判断されている。ウサギでの器官形成期投与試験では $1 \mu\text{g/kg}$ 以上で母動物の摂餌量、体重の減少が認められたが、生殖機能及び胎児には投薬の影響は認められていない。

抗原性試験はモルモット及びマウスを用いて種々の試験が実施され、いずれも陰性と判断されている。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ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で検討した結果、いずれも陰性と判断されている。

マウス及びラットを用いてがん原性試験が実施されている。ラットでは副腎の限局性過形成及び良性褐色細胞腫の有意な増加が認められた。しかし、これらの変化は本薬の直接作用ではなく血清Caの上昇に伴うラットに特異的な変化であると考察されている。マウスでは発がん性は認められていない。

製剤による局所障害性についてウサギに筋肉内投与して検討した結果、異常は認められていない。

製剤及び原薬の強制劣化品の毒性をラットでの1ヶ月静脈内反復投与試験及び変異原性試験により検討した結果、何れの強制劣化品も原薬と比較し、新たな毒性発現及び毒性の増強は認められていない。また復帰突然変異試験及び染色体異常試験は陰性と判断されている。

審査センターでは毒性用量と臨床用量が逆転していることから、類薬との比較検討を含め本薬の安全性について説明を求めた。類薬を含め無毒性量は臨床用量を下回っており、本薬投与により認められた血清Caの増加、全身諸臓器への石灰沈着、尿量の増加等は活性型ビタミンD及びこの誘導体制剤において共通して認められるものであり、血清Caの上昇が長期間継続したことによる毒性と考えられた。また、これらの毒性のほとんどが、血清Caの上昇あるいはその持続によるとされることから、血清Ca濃度の測定が重要であるとの回答が得られ、これを了承するとともに新たに安全性の項を設け記載させた。なお、本薬投与中は血清Caを定期的に測定することが添付文書に記載され、注意喚起がなされている。

亜急性・慢性毒性試験で認められる高Ca血症によって起こる変化並びに障害について説明を求めると共に発生機序別に記載させた。また、尿中Caの増加に関して考察を指示し、

概要へ反映させた。

生殖発生毒性試験において出生児の体重増加抑制と本薬との関連性について説明を求めたところ、乳汁中移行に関する検討において、乳汁中への移行が示唆されていることから、乳汁を介した本薬の影響であると推察しているとの回答が得られ、これを了承した。

変異原性試験については再現性を確認するために用量設定試験の結果を概要へ反映させた。

ラットがん原性試験において認められた副腎の褐色細胞腫の発現機序とヒトでの発現の可能性について説明を求めたところ、本薬投与により腸管からのCa吸収が増加し、血清Ca濃度の上昇をもたらした結果によると考えられるが、このような所見はラットに特異的に発症し易いものと考えられ、ヒトで起こる可能性は極めて少ないものと思われるとの回答が得られ、これを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける試験として、正常ウシ副甲状腺細胞あるいは慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症患者由来の副甲状腺細胞を用いて検討したところ、これらの細胞に対して有意なPTH分泌抑制作用を示し、その効果は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同程度であった。また、慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の動物モデルとして腎臓を部分摘除した5/6腎摘ラットと腎動脈を結紮したイヌ腎不全モデルを用いた検討では、5/6腎摘ラットに対して血清N-PTH値を低下させ、血清Ca値の上昇は軽微であった。また、イヌ腎不全モデルの血清intact-PTH値に対しても本薬は有意な低下作用を発揮したが、この時血中イオン化Ca値の上昇は認められなかった。

腎性骨異栄養症を呈する柴田腎炎ラットを用いて二次性副甲状腺機能亢進症によって引き起こされる骨病変に対する本薬の効果を骨組織形態計測で検討した結果、本薬は病態に伴う骨の高代謝回転を低下させた。またイヌ腎不全モデルに認められた腎性骨異栄養症に対しては無形成骨を誘導することなく異常な骨形成の亢進を抑制した。

本薬の作用機序については、副甲状腺細胞内への移行、ビタミンD受容体(VDR)との親和性、PTH mRNA発現、小腸Ca輸送、ビタミンD結合タンパク(DBP)との親和性、骨芽細胞に対する作用、代謝物のVDRとの親和性等について検討が行われ、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同様の機序で作用を発現していることが示唆された。一方、本薬のCa上昇作用は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に比較して弱く、これはその生体からの速やかな消失と小腸におけるCa輸送機序の差異に起因すると考えられた。

審査センターは、ラット腎不全モデルにおけるPTH低下作用の試験に関して、腹腔内連日投与試験における病態対象群において、投与前の血清N-PTH値が大きく異なる理由、さらに投与前の血清N-PTH値により効果の変動する可能性について説明をもとめた。申請者より腹腔内連日投与試験では腎機能(血清クレアチニン値及び血清尿素窒素値)により群分けを行ったため、結果として両試験間で血清N-PTH値は異なる平均値となった。また病態の程度により

本薬の薬効に変動を来す可能性に関しては、静脈内間歇投与試験において、投与期間中血清N-PTH値が上昇する時期においても、また血清N-PTH値約100pg/mlの時期からの投与においても同様に薬効が確認されている。以上のことから、静脈内間歇投与による本薬の効果は、試験開始時の病態にかかわらず発揮されたと考えているとの回答がなされ、これを了承した。

また審査センターは、柴田腎炎ラットでの骨に対する作用に関して、本薬によって、腎不全初期ラットでは骨病変の発生率が有意には減少しなかったとの結果と腎不全ラットでは骨病変を改善したとの結果について、これらの実験系の差を含めて、骨病変に対する本薬の効果を総合的に考察するよう求めた。骨病変の発症率が有意に減少しなかったという記載は、骨病変として「線維性骨炎」のみを病理組織所見による定性的な評価での実験結果を示したものである。一方、腎不全ラットで骨病変を改善したという記載については、骨組織形態計測により、骨形成率、石灰化速度などの骨形成パラメーターや破骨細胞数、破骨細胞面などの骨吸収パラメーター等の定量的な評価によるものである。骨組織形態計測においても、線維性骨炎は有意な抑制にまでは至っていないという結果と矛盾しない結果が得られていること、骨形成及び骨吸収の主要なパラメーターの値を本薬投与により有意に抑制している結果を得たことから、腎不全に伴う高代謝回転骨等の腎性骨栄養症に対して、本薬が効果を発揮することが認められ、臨床における骨組織形態計測の結果ともよく一致していた。これらから、本薬物が総合的に骨病変に対して効果を示すことが考えられるとの回答がなされ、これを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の標識体を雄性ラットに静脈内単回投与した場合、静脈内投与された放射能は、体内に分布した後、主に胆汁を介して消化管に排泄され、一部は再吸収されるが、大部分は糞中へ排泄された。なお、尿中への放射能の排泄は15%以下であった。ラット及びイヌにおいて、胆汁及び尿中には未変化体は認められず、体内から代謝によって消失した。

雄性ラットに0.1、1、10 μ g/kgの投与量で単回静脈内投与した時の未変化体の半減期 ($T_{1/2}$) は16.2~20.7分で、血漿中からの消失は速やかであった。投与量間で全身血漿クリアランス (CL) 及び $T_{1/2}$ には有意な差は認められず、この投与量の範囲でラットにおける本薬の動態は線形性を示した。また、雌性ラットにおける1 μ g/kg投与後の血漿中濃度推移は雄性ラットの場合と同様に推移したことから、性差はないものと考えられた。

雄性イヌに0.3、1、10 μ g/kgの投与量で単回静脈内投与した時の $T_{1/2}$ は0.72~1.23時間であり、ラットの場合よりも長かった。イヌにおける血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はラットにおける同じ投与量でのAUCの3.2~3.4倍であった。投与量間でCLに有意な差は認められず、イヌにおいてもこの投与量範囲で線形性を示した。

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症モデルのラット及びイヌにおける血漿 (血清) 中濃度推移はそれぞれの対照動物での濃度推移と同様であった。

雄性ラットに1 μ g/kgの投与量で単回静脈内投与した時、放射能は速やかに全身に分布し、特に高い濃度で分布したのは、副甲状腺を含む甲状腺、肝臓、副腎及び消化管であった。最高濃度に達した後の放射能の消失は速やかであった。雌性ラットにおける単回静脈内投与後の放射能分布挙動は雄性ラットと同様であった。これらの結果は、雌雄ラットに10 μ g/kgの投与量で単回静脈内投与した時の全身オートラジオグラフィーにおいても確認された。

雄性ラットに1 μ g/kgの投与量で1日1回14日間反復静脈内投与した時、投与30分後の不揮発性放射能濃度の増加は認められず、反復投与による組織への放射能の蓄積はほとんどないものと考えられた。

雄性ラットに単回静脈内投与した時のマイクロオートラジオグラムより、副甲状腺を含む甲状腺において認められた高い放射能分布は、副甲状腺の細胞核への分布に由来することが明らかとなった。

妊娠ラットに1 μ g/kgの投与量で単回静脈内投与した時、最高濃度に達した投与30分後に於いて母獣血漿中濃度に対する胎児及び胎児組織中不揮発性放射能濃度の比は、0.46以下であった。また、母獣及び胎児における各組織中放射能の消失は速やかであり、投与24時間後までにほとんど消失していた。

ラット、イヌ及びヒト血漿における0.2~20 ng/mLの濃度での本薬のタンパク結合率はいずれの動物種においても97%以上と高かった。また、種々の結合タンパク及び結合サイトに結合する薬物と本薬との間で、血漿タンパク結合における薬物相互作用は起こらないものと考えられた。

静脈内投与された本薬は、一部側鎖酸化型代謝物が生成するが、主に22位で側鎖が開裂し、グルクロン酸抱合を受け、ラットは胆汁中に、イヌでは胆汁及び尿中に排泄されるものと考えられた。22位開裂体のグルクロン酸抱合体の排泄経路に違いがみられた他は、ラットとイヌで代謝パターンは同様であった。

雄ラット及び雄イヌの肝及び腎ホモジネートを用い、本薬の代謝活性を検討したところ、肝ホモジネートの方が高い活性を示した。また、これらの臓器では肝ミクロゾームにより側鎖開裂型代謝物が、腎ミトコンドリアにより側鎖酸化型代謝物がいずれの場合も主として生成した。また、ヒト肝ミクロゾームでも側鎖開裂型代謝物 (20S(OH)-hexanor-本薬) が生成した。

雄性ラットに本薬を0.1、1、10 μ g/kgの投与量で1日1回、7日間反復静脈内投与したところ、肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。腎ミトコンドリアの1 α ,25(OH)₂D₃ 24位水酸化活性は10 μ g/kgの時、有意に上昇したが、休薬3日間で対照レベルに回復した。

ヒト肝ミクロゾームを用い、ヒト肝P450分子種選択的代謝反応に対する本薬の阻害作用を検討したところ、本薬濃度1 μ mol/Lにおいても阻害作用は認められなかった。

雌雄ラットに1 μ g/kgの投与量で単回静脈内投与した時の放射能の主要排泄経路は糞中排泄であった。また、胆汁中へは投与後24時間までに雄では投与量の77.59%、雌では投与量

の97.50%の放射能が排泄され、放射能の高率な糞中への排泄は、高い胆汁中排泄に起因するものと考えられた。なお、胆汁中へ排泄された放射能の58.45%以上は再吸収され、再び主に胆汁中に排泄された。

ラット及びイヌにおいて尿中に未変化本薬は検出されず、本薬の消失に尿中排泄は寄与していないものと考えられた。

分娩10日目の哺育中のラットに $1\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で単回静脈内投与した時、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。

ヒトにおける成績

健常成人男子に 3.3 又は $6.6\mu\text{g}/\text{body}$ の投与量で単回静脈内投与した時、 $T_{1/2}$ は $108.1\sim 138.7$ 分と速やかに消失し、AUCはそれぞれ 354 及び $795\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。AUCを除く薬物動態パラメータに両投与量間で有意な差はなかった。また、尿中の未変化本薬濃度は定量限界未満であり、消失に尿中排泄は寄与していないものと考えられた。

健常成人男子に $3.3\mu\text{g}/\text{body}$ の投与量で1日1回隔日4回反復静脈内投与した時、初回と4回目投与時の薬物動態パラメータに有意な差はなく、血清中濃度は同様に推移し、反復投与により本薬の消失は遅延しないと考えられた。

週3回の血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に、透析ごと、 $10\sim 17.5\mu\text{g}/\text{body}$ の投与量で26週間反復投与（透析終了時投与）し、初回投与及び最終回投与（ $10\mu\text{g}/\text{body}$ ）において血清中濃度推移を検討したところ、初回投与時の $T_{1/2}$ は平均 62.2 分であり、個人差が大きく明確ではないものの、健常人と比べ血清からの消失は遅延していないと考えられた。また、最終回投与開始直前ではいずれの症例においても本薬の血清中濃度は定量限界未満であり、反復投与による血清中での蓄積は認められなかった。さらに、初回と最終回投与時の薬物動態パラメータを比べると、AUC、 $T_{1/2}$ 、平均滞留時間（MRT）に低下傾向が、CL、分布容積（Vd）に増加傾向がみられた。

審査センターでは、患者における薬物動態パラメータに関して、初回投与と最終回投与との間のパラメータに初回投与と最終回投与との間にパラメータに有意な差はなかったとしているが、提出されたデータから血清中濃度、AUC、 $T_{1/2}$ 及びMRTに低下傾向が、またCL及びVdに増加傾向が見られていることから、この点について説明を求めた。薬物動態パラメータの変動傾向は、反復投与により血清からの本薬の消失が早まった結果と考えられ、反復投与により血漿からの本薬の消失が早まることがラットの試験においても認められている。また、最近ラットにおいて本薬投与により、腎に加え小腸においても $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 24位水酸化酵素が誘導されることがmRNAレベルでも明らかにされたことから、患者においても本薬の反復投与により腎以外の例えば小腸での本薬の代謝が亢進し、血清からの本薬の消失が早まる傾向になるものと推察されるとの回答がなされ、これを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

マキサカルシトール注の臨床試験は第 I 相試験及び維持透析下の慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) の患者に対して、延べ821例 (継続投与による重複例数を除いて550例) に実施された。

マキサカルシトール注の 1 回投与量は0.55~27.5 µgで週 1~3 回、投与期間は途中休業期間も含め 1 週~12 ヶ月であった。評価対象は821例 (男性475例、女性346例、年齢20~78歳、透析歴は51日~312 ヶ月) であった。項目別の評価採用例は、本薬の主臨床効果評価項目である副甲状腺ホルモン (PTH) 改善度 (intact-PTHによる評価) が延べ731例であり、全般改善度は732例、概括安全度821例及び有用度754例であった。

第 I 相試験は健康成人男子を対象に、6 用量 (0.033、0.11、0.33、1.1、3.3及び6.6 µg) の単回静脈内投与、次いで2 用量 (1.1及び3.3 µg) による隔日 4 回連続 (間歇) 静脈内投与が行われた。その結果、安全性に特に問題は認めなかった。

前期第 II 相試験No. 1 では、維持透析下の慢性腎不全における2° HPT患者を対象に、1.1、3.3及び5.5 µgの 3 用量を週 1 回あるいは週 3 回投与の 6 群において検討された。5.5 µg 週 3 回の投与群では有意なintact-PTHの抑制が観察されたが、臨床的に期待する程度にまでは至っていないとされた。血清アルブミン補正によるCa (補正Ca) 値の上昇が 1 例に認められたが特に臨床的に問題とならず、副作用は認められなかった。

前期第 II 相試験No. 2 では、透析ごとに5.5 µg (5.5 µg/回) より開始 (週3回投与) し、2 週後に評価を行いPTH抑制効果が明らかでなくかつ補正Caの上昇のない例について 3 週後に11 µg/回に増量、同様に 3 週ごとの 5 週後、8 週後にも慎重に評価し翌週より 16.5 あるいは22 µg/回まで増量された。また、補正Caが11.5mg/dL以上となった例では休業し回復後、段階的に漸減し3.3 µg/回までの投与量範囲で試験が実施された。その結果、2° HPTの症例ごとの程度によって5.5~22 µg/回で著明なintact-PTH抑制効果が認められたが、補正Caの上昇も認められた。因果関係の否定できない有害事象は15.9%に発現したが、高Ca血症に基づくと考えられるものがほとんどであり、重篤なものはなかった。

後期第 II 相試験では2° HPT患者を対象に二重盲検法による、透析ごとの週 3 回12週間投与の用量比較試験 (プラセボ、本薬5、10及び15 µg/回) が実施された。その結果、プライマリーエンドポイントとしたPTH改善度及び全般改善度、有用度において、プラセボ投与群に対し有意に優れ、明確な用量相関性が認められた。副作用については高Ca血症、掻痒感、いらいら感などの頻度が高かったが、重篤なものはなかった。臨床検査値として補正Caの上昇のほかに、血清クレアチンキナーゼ (CPK) の上昇例がみられた。CPK上昇は骨格筋由来のアイソザイムであり、投与量との相関性は認められなかった。10 µg/回の intact-PTH抑制効果は 5 µg/回よりも優れ15 µg/回と同等で、その補正Caの上昇は15 µg/回より明らかに小さくむしろ 5 µg/回に近い程度であることが示された。以上の結果より、10 µg/回が推奨用量とされたが、2° HPTの程度が症例によって非常に広範囲にわたっており、投与前intact-PTHで500pg/mL未満の症例では、5 µg/回から、投与前intact-PTHで500pg/mL以上の症例では、10 µg/回から投与を開始することが適切であることが示された。

第Ⅲ相試験はプラセボとの二重盲検比較試験に加え、6ヵ月間（26週間）投与の一般臨床試験が行われた。

二重盲検試験では、本薬10 μ g/回（intact-PTH \geq 500pg/mL）あるいは5 μ g/回（intact-PTH $<$ 500pg/mL）の投与及びプラセボの投与とで週3回6週間の比較が行われた。その結果、最終時のintact-PTH平均低下率はプラセボ対照群で-9.1%と悪化したのに対して、本薬投与群では+44.0%と有意に優れた。PTH改善度、全般改善度及び有用度において、本薬投与群はプラセボ投与群に比し有意に優れ、明らかな2°HPT改善効果が示された。因果関係の否定できない有害事象は高Ca血症がほとんどであったが重篤なものではなかった。

一般臨床試験では、二重盲検試験と同様の基準で10 μ g/回あるいは5 μ g/回より開始し、その後26週間にわたり患者ごとの2°HPTの程度に従って投与量を調節した。この長期投与の結果、本薬投与量をコントロールし、高Ca血症に対する休薬等を行い、安全性に留意しながら治療することによって2°HPTを改善できることが示された。因果関係の否定できない有害事象の半数は高Ca血症（48.1%）で、血清Ca値12.5mg/dL以上の上昇（7.5%）であった。その他、CPK上昇（8.1%）、掻痒感（5.6%）などの頻度が高かったが重篤で临床上問題となるものはなかった。

6ヶ月以上の長期投与試験として前期第Ⅱ相試験No. 2に引き続き実施した試験、後期第Ⅱ相試験に引き続き実施した試験では、それぞれ0.55~27.5 μ g/回で週1~3回、12ヵ月間、1~20 μ g/回（週3回）36週間の投与により、安全性及び維持効果が認められた。

臨床薬理試験として、骨病変に対する効果では、2°HPTにおける異常な線維組織の減少、高代謝回転骨の是正が認められた。また、副甲状腺機能に対する効果は、26週間投与で検討され、血中イオン化Ca濃度に反応するPTHで示される副甲状腺機能を改善することが認められた。さらに、長期投与による血中動態への影響、免疫系への影響についても検討したが、影響は認められなかった。

以上より、本薬は慢性腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対し、PTH抑制効果を有し、長期投与によりこの抑制効果を維持可能なことが示された。副作用である血清Ca値上昇は投与量の調節などで回避できることが示された。本薬は持続的高PTH分泌に起因する本症に対し、PTH分泌抑制作用の基本治療を行うとともに、腎性骨異栄養症の終末である骨病変の是正を行うことが認められ、臨床的有用性の高い薬剤であるとされた。

審査センターでは、本薬は静注剤であり既承認薬の経口ビタミンD製剤との臨床での使い分け、本薬の特徴とされるCa上昇作用とPTH分泌抑制作用の分離、臨床評価の妥当性、用量調節の際の適切な指標としてのintact-PTHの意義、副作用としての血清Ca値基準の遵守状況などについて指摘した。

活性型ビタミンD₃ [1 α ,25(OH)₂D₃（カルシトリオール）及び1 α (OH)D₃（アルファカルシドール）]の経口製剤が承認されている適応「慢性腎不全におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状の改善」の範囲内で2°HPTに対して、改善の期待されるのは低Ca血症が存在する病態が前提である。すなわち、2°HPTの改善は、活性型ビタミンD₃投与に基づく血清Ca

上昇作用によるが、この治療対象となる2° HPTはPTH上昇レベルが比較的軽度で、低Ca血症是正によるPTH抑制反応の良好な群であった。これに対し、10年を越す長期維持透析患者では血清Caが正常ないし高値となっているにも関わらずPTHが著しい高値を呈することがあり、今回の申請効能である「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」はこのような低Ca血症を伴わない高PTH症例を対象としているとの回答で、経口剤と静注剤の臨床的差違を説明したので妥当と考え了承した。しかしながら、経口剤で十分な効果が得られない症例に適応を限り、症状改善維持された場合には経口剤への切り替えについて検討することを重要な基本的注意に記載させた。

本薬は、血清Ca上昇作用を介して作用する経口剤とは異なり、静脈内（透析回路内）に投与され、副甲状腺に直接的に効率よく作用するために、十分なPTH抑制作用を発現するとされている。また、本薬は経口剤である $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と比較して、代謝と血中からの消失速度が速いこと、小腸に対する作用発現が異なりCa吸収が小さいことなどから、血清Ca上昇も緩やかで軽度であり、高Ca血症発現のリスクが理論上より少なく、投与量の調節も容易である非臨床試験結果から考察し、Ca上昇作用とPTH分泌抑制作用の分離が実現されていると説明された。しかしながら、臨床試験結果からは、必ずしも高Ca血症の頻度は少なく、intact-PTHや血清Ca値を慎重にモニターしながら投与を行う必要があると審査センターは判断した。

本薬の臨床評価のプライマリーエンドポイントであるintact-PTHの改善度は本薬投与2週間前の既存経口ビタミンD剤の投与中止時と比較して小さいのではないかと指摘した。これに対し、一定投与量による投与前後の比較を行った後期第II相用量比較二重盲検試験について投与開始2週前のintact-PTH値により層別した結果、500pg/mL未満例では改善率（中等度改善以上：投与開始2週前に比較し30%以上の抑制が認められた率）は5 μ g群38.2%、10 μ g群61.5%、15 μ g群80.0%であり、500pg/mL以上例では5 μ g群27.3%、10 μ g群52.4%、15 μ g群68.2%であり、10 μ g及び15 μ g投与群は投与開始2週間前に比し、約40%の抑制を認めていることから、十分な効果があるとの回答であった。しかしながら、血清Ca上昇の少ない5 μ g群では経口剤でコントロール中に比べ必ずしも十分なintact-PTHの抑制は認められていない。本薬の臨床評価として、intact-PTH抑制と血清Ca上昇の両者を考慮する必要があるが、本薬の評価方法として適切であるか調査会で審議が必要であると考える。

なお、本薬投与開始及び用量変更、投与中止の際の指標としてintact-PTHとHS-PTHの二つのPTH値を指標とするとの申請者の主張であったが、腎不全時にはHS-PTHは適切ではないので、用法・用量の記載から削除させた。

本薬の臨床試験プロトコールでの適格基準は11.0mg/dL以下、休業基準は血清Ca補正值が11.5mg/dL以上で休業となっているが、Ca補正值で11.0mg/dLを超えた症例は安全性評価対象821例中481例（58.6%）であった。このため審査センターでは、プロトコール不遵守のための高Ca血症につき詳細に再検討させた。11.6mg/dL以上の上昇は246例（30.0%）、12.5mg/dL

以上の上昇は43例(5.2%)に認められていた。今回の対象である中等症から重症の2°HPTでは特に血清Caに高値傾向があり、治療にあたる専門医は11.5mg/dLが安全性の基準値として妥当であるとの回答であった。センターでは十分な安全性を確保するために、血清Ca値が11.5mg/dLを超えないように投与量を調節することを添付文書の重要な基本的注意に記載させた。このような高Ca血症に対する情報提供で十分であるか調査会で検討が必要であると考える。

効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)とその設定根拠

用法・用量(案)の“適宜増減する”という記載が実際の用量幅と異なり、適切でなかったため、記載を実際にあったものに記載させた。また、1回投与量の下限量が明確になるようにさせ、更に“血清PTHの改善効果が得られない場合は、高Ca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”を用法・用量(案)に盛り込ませた。

その他、効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)とその設定根拠について、これまでの指摘を踏まえて整備させた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果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

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面調査を実施した結果、審査センターとしては、一部申請資料について誤記等の内容を整備した上で提出された承認申請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した。

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、後期第II相試験の199例中39例に血清Ca値について治験実施計画書の逸脱がみられ、被験者の安全性確保が図られていない可能性があった。これについて、治験総括医師、主要治験担当医師、申請者から事実関係について安全性には十分配慮して試験を行ったこと、今後はそのようなことはしないようにする旨のコメントを得た。審査センターは当該症例については申請資料から削除する措置には相当しないと判断し、提出された承認申請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した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、本薬が、慢性腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対してPTH抑制効果を有し、さらに長期投与によりこの抑制効果を持続することができることを臨床評価するためには、intact-PTH抑制と血清Ca値上昇の両者を評価する必要があるとあり、また、十分な安全性を確保する観点から、血清Ca値が11.5mg/dLを超えないように投与量を調節することが必要であると考

えた。

したがって、審査センターでは、臨床評価方法が適切なものであり、かつ、十分な安全性を確保する適切な方策がとられていると判断することが可能であれば、本薬を承認することは可能であると考える。

なお、本薬の原体及び製剤は劇薬に該当するものと考えられる。

審査報告 (2)

平成12年4月24日作成

販売名 オキサロール、同注2.5 μ g、同注5 μ g、同注10 μ g
一般名 マキサカルシトール
申請者 中外製薬株式会社
申請年月日 1998年2月9日

1. 審査経緯及び内容

オキサロール注は平成11年9月27日に新医薬品第一調査会において審議され、審査センターに対する指摘事項4件他と添付文書を整備した上で、特別部会に上程して差し支えないとされた。

上記指摘事項に対する回答 (I) と、今回新たに報告された長期投与臨床試験成績結果 (II) について、再度、専門委員の意見を聞く必要があると判断し、専門協議を行った。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

I. 専門委員は、審査センターに対する指摘事項1) 12週間完遂例におけるintact-PTH実測値の推移を追記すること、指摘事項2) ①、③の回答、指摘事項4) の回答、その他の指摘事項への対応は妥当であるという審査センターの判断に同意した。しかしながら、以下に示す指摘事項2) ②血中カルシウムの測定頻度について及び指摘事項3) 臨床試験において認められた心電図異常に関する審査センターの対応について一部不適切と考える専門委員がおり、意見の一致がみられなかったため、協議が行われた。

指摘事項2) ②血清カルシウム値の測定頻度について：

血清カルシウム値の測定頻度は、臨床現場での実現性と安全性確保を考慮した場合、「週1回」より「少なくとも2週に1回」が実効性を持つとの意見が専門委員より出された。さらに、血清カルシウム値のモニターは、定期的測定頻度よりも、一定値以上になった場合に、頻回に測定することが重要であるとの意見が専門委員より出された。この意見をもとに「血清カルシウム値が11.0mg/dLを超えたときは、さらに測定頻度を高くし高カルシウム血症に対して注意を払うこと」を「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」に変更することが適切であると審査センターは申請者に質した。

これに対し、申請者は記載内容を指示に従い変更すると回答し、審査センターはこれを了承した。

指摘事項3) 心電図異常について：

心電図異常が認められている症例について診断、頻度、経過について再度検討された。しかしながら、一部症例での診断及び本剤との関連性についての疑義が専門委員より出され、再調査の指示を審査センターは申請者に対し行った。これに対し申請者より循環器専門医による心電図異常症例の再検討結果が提出され、また各試験ごとの心電図異常の頻度についての資料も提出された。心電図判定の違いは所見の解読方法の違いに基づくものであるとの回答、及び臨床試験で認められた心電図異常の頻度、種類を添付文書に反映するという回答を審査センターは了承した。

さらに、血清カルシウム値の測定頻度及び心電図異常については、申請者から提出された回答をもとに書面による専門協議を行い、専門委員も審査センターの意見に同意した。

II. 臨床試験の試験成績に関する資料追補（長期投与臨床試験）

本剤は長期投与が想定される薬剤として、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成7年5月24日薬審第592号）」に基づき、以下の4本の長期投与試験

が実施されている。申請時点（平成10年2月）では、の長期投与試験成績が添付されていたが、の試験終了は平成 年 月で総括報告書作成中であり、今回追加で資料添付することになった。

- ・ 「透析期腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する22-Oxacalcitriol (OCT) 注射剤長期投与の臨床的検討－長期継続投与試験－」
[第Ⅲ相一般臨床試験 及び副甲状腺機能の検討に関する臨床薬理試験 に引き続き実施した長期投与試験]
- ・ 「透析期慢性腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する22-Oxacalcitriol (OCT) 注射剤の長期投与による安全性および有効性の検討－長期継続試験－」
[第Ⅲ相二重盲検比較試験 に引き続き実施した長期投与試験]

（総症例数125例）では、PTH改善度は26週で52.5%であり、高カルシウム血症は33.1%（41/124）に認められたが、大部分がいらいら感や皮膚搔痒感などの軽度の臨床症状を呈した症例であった。

（総症例数32例）では、PTH改善度は24週で56.3%、52週で70.0%であり、高カルシウム血症は53.1%（17/32）に認められたが、大部分がいらいら感や皮膚搔痒感などの軽度の臨床症状を呈した症例であった。

しかしながら、申請時の集計と比較するとこれら長期投与症例においては、高カルシウム血症の頻度は30.0%から55.1%へと上昇し、補正カルシウム値が12.5mg/dL以上となった症例は8.1%となった。また、投与開始26週以降に新たに高カルシウム血症が発現した症例

ではintact-PTH低値例が多く、1年間の投与によりPTH改善し、それに伴い血清カルシウム値が上昇したことが示唆された。

以上の長期投与試験の結果について、高カルシウム血症の発現に対しては定期的な血清カルシウム値の測定と臨床症状の観察を行い、投与量を調節する必要があると審査センターは判断した。専門委員も審査センターの判断に同意した。

Ⅲ. 規格及び安定性については第一調査会において下記の審議が行われた。

規格担当委員および審査センターは、マキサカルシトールの定量精度の向上のため、定量に際しては溶液である2次標準品を使用しないよう求めた。これに対して、申請者は2次標準品の設定を廃し、マキサカルシトール標準品を用いて定量すると回答し、了承された。また、工程が十分バリデートされていない初期製剤ロットも含めた実測値に基づき規格が設定されていたため、適切なロットを基に規格を設定するように求めた。これに対し、申請者は初期製剤ロットを除いて新たに規格設定を行い、残留溶媒に関する規格値を変更した。この変更は妥当であると判断された。

製剤に関し36か月までの長期保存試験（10℃）が追加提出された。その結果、類縁物質の僅かな増加は認められるものの、他の項目は安定であり、製剤の有効期間10℃で36か月とされた。

以上の調査会の審議及び専門協議の結果を踏まえ、審査センターは本剤を承認して差し支えないと判断した。

2. 再審査期間等

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年が適当であると思われる。また、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断した。

審査報告 (3)

平成12年4月25日作成

販売名 オキサロール、同注2.5 μ g、同注5 μ g、同注10 μ g
一般名 マキサカルシトール
申請者 中外製薬株式会社
申請年月日 1998年2月9日

1. 毒薬・劇薬の指定について

審査報告(2)の「原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断した。」との記載は、「本薬の原薬は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断した。」に修正することとした。

なお、この修正による審査結果の変更はない。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年7月3日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
オキサロール 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	中外製薬(株)	(+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-9,10-エポキシノナ-5,7,10(19)-トリエン-1,3-ジオール (+)-(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-20-(3-hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol (一般的名称:マキサカルシトール maxacalcitol) 17ββ中、マキサカルシトールを2.5μg、5μg、又は10μg含有する注射剤 効能・効果は 「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」 (ビタミンA及びD剤:311)	6年	(注2)
		規制区分		
		毒薬(原体) 劇薬(製剤) 指定医薬品 要指示医薬品		

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。