

(3) クル病・骨軟化症

1) 第Ⅱ相臨床試験（ソフトカプセル剤）

クル病・骨軟化症の患者を対象に、ファレカルシトリオールの有効性、安全性を検討する目的でソフトカプセル剤を用いて全国26施設でオープン試験を実施した（表ト - 84）。

表ト - 84 クル病・骨軟化症：第Ⅱ相試験（ソフトカプセル剤）の概略

項目	内容
試験の目的	ファレカルシトリオールのクル病・骨軟化症に対する有効性及び安全性の検討を行う。
試験の種類	オープン試験
対象	疾患 下記のクル病・骨軟化症 ・家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症 ・ビタミンD依存症 Ⅰ型 ・その他（Fanconi症候群，腎性クル病・骨軟化症，肝性クル病・骨軟化症など）
	選択基準 (1) 性別及び入院，外来の別は問わない。 (2) 1 (OH)D ₃ あるいは1,25(OH) ₂ D ₃ などで治療中の患者及び新たに治療を開始するもの。 (3) 原則として10歳以上。
	除外基準 (1) 重篤な肝疾患，心疾患，血液疾患などを合併するもの。 (2) 妊婦，妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦。 (3) その他，医師が試験対象として不適当と判断したもの。
総症例数	44例（目標症例数：40例）
使用薬剤	ファレカルシトリオールを0.05 μg含有するソフトカプセル剤 ファレカルシトリオールを0.25 μg含有するソフトカプセル剤 ファレカルシトリオールを0.5 μg含有するソフトカプセル剤
用法・用量	<用法> 原則として1日1回食後経口投与する。 なお，従来のビタミンD ₃ 製剤で治療している場合は，休薬期間を置かずファレカルシトリオールを投与する。 <用量> 開始時の投与量は被験者の背景，特に従来の活性型ビタミンD ₃ 製剤の維持投与量を考慮し，1 (OH)D ₃ 製剤の1/4，1,25(OH) ₂ D ₃ 製剤の1/2を目安とする。 新たに治療を開始する場合は，少量（被験者の背景と上記用量の目安を十分考慮して，できるだけ0.05～1.0 μg/日の範囲内）で投与を開始する。 なお，骨所見，臨床症状，検査所見に応じて投与量を適宜増減し，維持投与量を求める。
投与期間	72週（目標）
併用薬及び併用療法	併用禁止薬：他のビタミンD製剤 併用可能薬：上記以外の薬剤。但し，投与期間中は可能な限り用法・用量を変更しない。
検査・観察項目（つづく）	骨所見 骨X線所見（手関節，膝関節，肩関節，骨盤（恥骨・坐骨枝），肋骨，前腕骨などの異常所見のある部位のX線撮影） 骨塩量（DXA法，QCT法，SPA法など） 臨床症状 骨痛（腰背痛，肋間神経痛，股関節痛，膝痛，足痛），筋力低下（下肢痛，動揺性歩行，階段等の昇降困難），骨圧痛（骨盤，脊椎棘突起，肋骨，脛骨，中足骨），その他（食思不振，下痢・便秘，低身長，関節腫大，テタニー，O脚・X脚，完全脱毛） 施設検査 血液生化学検査：Ca，リン，Al-P，Cr 尿 検 査：Ca，リン，Cr，Ca/Cr，%TRP，TmP/GFR 血液学的検査：白血球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球分画 血液生化学検査：GOT，GPT，LDH，総ビリルビン，総タンパク，アルブミン，BUN，電解質（Na，K，Cl，Mg）

(つづく)

表ト - 84 クル病・骨軟化症：第Ⅱ相試験（ソフトカプセル剤）の概略（つづき）

項 目	内 容																																										
検査・観察項目 （つづき）	尿 定 性 検 査：pH, 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 沈渣 集中検査 血液生化学検査：Ca, リン, Al-P, Cr 尿 検 査：Ca, リン, Cr, Ca/Cr, %TRP, TmP/GFR 血液生化学検査：ビタミンD 3分画(1,25(OH) ₂ D, 24,25(OH) ₂ D, 25(OH)D), HS-PTH, カルシトニン 尿 検 査：ヒドロキシプロリン, Pyr, D-Pyr, c-AMP																																										
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検 査 項 目</th> <th>開始時</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> <th>72</th> <th>中止時</th> <th>(週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(既治療なし)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(既治療なし)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">← 4 週 毎 → ← 4 週 毎 →</p>	検 査 項 目	開始時	2	4	6	8	12	24	36	48	60	72	中止時	(週)	(既治療なし)														(既治療なし)													
検 査 項 目	開始時	2	4	6	8	12	24	36	48	60	72	中止時	(週)																														
(既治療なし)																																											
(既治療なし)																																											
評価項目及び 評 価 基 準	<p>前治療薬剤の症状別（骨所見, 臨床症状, 検査所見）有効度 著効, 有効, やや有効, 無効, 前治療薬剤なし</p> <p>症状別（骨所見, 臨床症状, 検査所見）変化 著明改善, 改善, 軽度改善, 不変, 軽度悪化, 悪化, 著明悪化</p> <p>症状別（骨所見, 臨床症状, 検査所見）有効度 著効, 有効, やや有効, 無効</p> <p>最終全般有効度（症状別有効度を総合的に判断し評価） 著効, 有効, やや有効, 無効</p> <p>概括安全度（副作用及び臨床検査成績を総合して判断し評価） 安全である（副作用なし）, ほぼ安全である（投与継続可能な程度の副作用）, 安全性に問題がある（減量を必要とする程度の副作用）, 安全でない（中止を必要とする程度の副作用）</p> <p>有用度（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） 極めて有用, 有用, やや有用, 有用でない, 好ましくない</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評 価 項 目</th> <th>開始時</th> <th>24</th> <th>48</th> <th>72</th> <th>中止時</th> <th>(週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>、 、 、</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	評 価 項 目	開始時	24	48	72	中止時	(週)	、 、 、																																		
評 価 項 目	開始時	24	48	72	中止時	(週)																																					
、 、 、																																											
検 定 方 法	各種計測値に対する検定：対応のある t 検定																																										
治験総括医師																																											
代表施設及び施設数	計26施設																																										
治 験 期 間																																											

試験実施の経緯

ビタミンDは抗クル病活性を有する因子として発見されたものである。今日臨床で頻用されている活性型ビタミンD₃製剤においてクル病・骨軟化症に対する治療効果が確認されていること、また、ビタミンD欠乏クル病モデルラット〔ホ,1,(1),3〕、家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病（VD抵抗性クル病）のモデルと考えられるHypマウス〔ホ,1,(1),3〕において、ファレカルシトリオールは他の活性型ビタミンD₃製剤と同様な薬理作用が確認されており、本疾患に対する効果が十分期待できると考えられたことから、クル病・骨軟化症を対象とした本試験を実施することとした。

なお、本疾患の患者数が全国で2000人（社内調査）と推定される希少疾患であり、病態

が多岐にわたることから比較試験を行うだけの例数を組み入れることは非常に困難であると考えた。また、内科的治療の中断により、腰背痛等の臨床症状の発現・悪化等が生じるとともに、不可逆的な骨病変の再発の可能性があることから、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の実施は不可能と判断した。

試験方法設定の根拠

a) 対象及び対象の年齢

クル病・骨軟化症は、種々の要因により骨の石灰化障害と類骨の異常増加を示す疾患の総称で、クル病は幼小児期に発症するものであり、成人発症例を骨軟化症と呼ぶ。また、VD抵抗性クル病、低リン血症性骨軟化症、Fanconi症候群等に見られるリン欠乏状態によるとされるもの、1 - 水酸化酵素異常に基づくビタミンD代謝異常によるビタミンD依存症 型（VD依存症 型）、ビタミンD受容体異常によるビタミンD依存症 型など様々な病型があることから対象患者を表ト - 84のように設定した。

また、遺伝的素因などにより幼児期に発症するクル病の場合は、成長障害、O脚等の下肢変形の改善・治癒のために早期に治療を開始することが好ましく²¹⁾、臨床では発症早期からの治療が行われている。本薬はこれまで小児に対する使用経験がないが、幼若動物を用いた安全性試験において問題がないことが確認されていることから〔 二,2(7)〕、上述の治療方針及び本薬の服用に支障のないと思われる年齢を考慮し、10歳以上の患者を対象として、安全性に十分配慮し試験を実施することとした。なお、服薬に支障がない場合は、10歳未満でも組み入れを可とする意図から、“原則として”とした。

b) 用量

治療経験のある被験者の用量については、先に行われた副甲状腺機能低下症に対する前期第 相試験（中間成績）における既存薬との維持投与量比（本薬 / 1 (OH)D₃）、更に既存の活性型ビタミンD₃製剤の用法・用量は副甲状腺機能低下症とクル病・骨軟化症の用量が同一であることを参考とし、1 (OH)D₃の1/4、1,25(OH)₂D₃の1/2を目安として開始することとした。活性型ビタミンD₃製剤による治療経験のない被験者の投与量は、被験者の活性型ビタミンD₃製剤に対する反応性が不明であることから安全性を重視し、また、第 相試験反復投与試験において、1.0 µg/日投与の安全性に問題のないことが確認されたことから〔 ト,1,(1),3)〕、0.05 ~ 1.0 µg/日の範囲で投与を開始することとした。

c) 用法

慢性腎不全における前期第 相試験（E P ）と同様の理由から1日1回食後投与とした〔 ト,1,(2),1)〕。

d) 投与期間

本疾患は慢性疾患であり，治療効果及び至適維持投与量を評価するには長期間の投与を要すると考えられた．一方，副甲状腺機能低下症におけるE P において16週まで投与した際の安全性に問題のないことが確認されていること，血清Ca，尿中Ca/Cr等の動きに応じてファレカルシトリアルールの用量を適宜増減することから，被験者の安全性には十分配慮の上，投与期間を48週間として設定した．その後の検討により，骨所見，成長障害に対する有効性評価にはさらに長期間の観察が望ましいと考えられたことから，投与期間を72週間以上に変更した．

e) 休薬期間を設けなかった理由

本疾患は非常に患者数が少ない^{22,23)}ため，新たに治療を開始する患者を治験に組み込むことはほとんど望めず，同種同効薬からの切り替え例が評価対象の中心となることが予想された．また，クル病・骨軟化症は活性型ビタミンD₃製剤による治療を含め対症療法しかなく，現在の治療法で完全治癒させることは困難であり，治験中止により再発がみられる疾患²⁴⁾であることから，生涯にわたる長期の薬物治療が必要となる．

治験実施計画書作成当初は，休薬期間を設け前治療薬剤の影響を除いた後ファレカルシトリアルールの投与を開始し，前治療薬剤から切り替えた後の症状の変化からファレカルシトリアルールの効果を判定する評価方法を考えていた．しかしながら，研究会において治験担当医師からクル病・骨軟化症の治療の中断により症状を再発させることは，骨所見の再発等では不可逆的な変形を生じる可能性があること，臨床症状の再発では患者に苦痛を与えることとなり，倫理上問題であり治験の実施が困難であるとの意見があった．休薬期間を置かずファレカルシトリアルールに切り替えて投与することは，前治療薬剤の持ち込み効果を否定し得ず，本疾患に対するファレカルシトリアルールの効果を直接的に評価することは困難であるが，活性型ビタミンD₃製剤は投与中止後1～2カ月程度で効果が消失するといわれており²⁴⁾，本臨床試験の投与期間が72週間であることを考慮すると，ファレカルシトリアルールの有効性の評価は可能であると考え，休薬期間を置かずファレカルシトリアルールに切り替える方法を採用することとした．

f) 被験者数設定の根拠

可能な限り多くの症例を試験に組み入れることがファレカルシトリアルールの有効性，安全性及び維持投与量を求める上で望ましいと考えたが，クル病・骨軟化症は患者数が全国で約2000人（社内調査）と推定されている希少疾患であり，多くの症例を組み入れることは困難であることが予想され，施設の要件，本試験に適格な被験者数等を調査した結果，組み入れ可能な症例は40例程度と推定された．

一方，本試験は，クル病・骨軟化症に見られる骨所見，臨床症状及び検査所見を観察することによりファレカルシトリアルールの本疾患に対する有効性・安全性及び維持投与量を検討することを目的とした．目的とした有効性・安全性及び維持投与量の評価は，種々の

所見の変化の観察により，組み入れ可能と推定される40例程度で可能と考え本症例数を設定した．

評価基準設定の根拠

クル病・骨軟化症の診断・治療効果の判定には一般に骨所見，臨床症状，検査所見が用いられていることから，これらを本試験の有効性判定項目とした．しかしながら，特徴的な所見は知られているが，異常部位や程度は患者の病型や年齢，さらには患者の治療段階（治癒過程にあるか治癒後の維持段階か）により大きく異なるため，効果判定において一定の評価基準を設けることは困難であったことから，各所見別の有効度と最終全般有効度の評価は担当医師に委ねた．

本疾患は非常に患者数が少ないため，新たに治療を開始する患者を治験に組み込むことはほとんど望めず，既存薬から切り替えられた患者が評価対象の中心となると予想された．また，前治療薬剤により既に骨所見，臨床症状等の改善が得られ，維持治療がなされている症例の場合，ファレカルシトリオールに切り替えてからの所見の変化のみによる評価では，ファレカルシトリオールの効果を評価し得ていない可能性があったので，本疾患は治療が不十分であれば症状が再発することを考慮し，前治療薬剤の効果とファレカルシトリオール投与による変化の加算方式による評価基準でファレカルシトリオールの有効性が評価できるものと判断し，表ト - 85に示すように前治療薬剤の効果とファレカルシトリオール投与による観察項目の変化を点数化し，これらの加算により各症状別有効度を求めることとした．すなわち，患者の年齢や病型を考慮したうえで，担当医師がファレカルシトリオール投与開始時に前治療薬剤の効果判定を行い，ついで投与後の各観察時期における症状別変化を判定し，前治療薬剤の効果との相対的評価により有効度を求めることとした．3つの観察項目について前治療薬剤の有効度（A）を5段階で評価し点数化した．また，ファレカルシトリオールを投与してからの症状別変化（B）については投与開始時と比較し7段階で評価し点数化した．それぞれの症状別有効度（C）はこの2つの判定項目の点数を加算することにより4段階で評価した．最終全般有効度は症状別有効度を総合的に判断し，4段階で評価した．

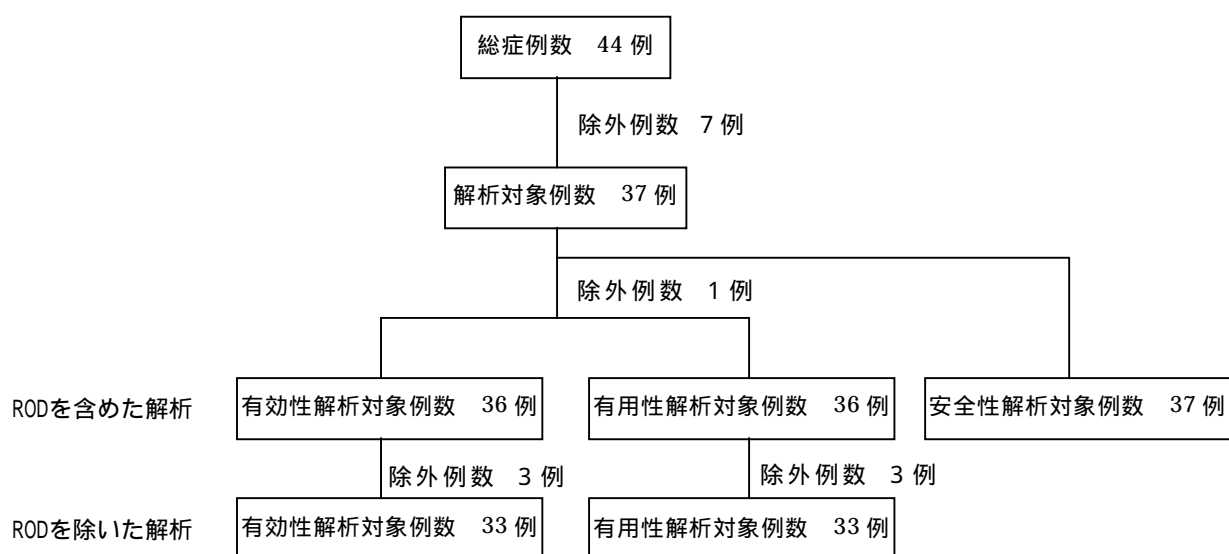
表ト - 85 有効性評価基準

項 目	基 準	点 数
前治療薬剤の症状別有効度：A 骨所見：A 1 臨床症状：A 2 検査所見：A 3	著 効 有 効 や や 有 効 無 効 前治療薬剤なし	3 2 1 0 0
ファレカルシトリオールの症状別変化：B 骨所見：B 1 臨床症状：B 2 検査所見：B 3	著 明 改 善 改 善 軽 度 改 善 不 変 軽 度 悪 化 悪 化 著 明 悪 化	3 2 1 0 - 1 - 2 - 3
ファレカルシトリオールの症状別有効度：C $C_i = A_i + B_i$ 骨所見：C 1 臨床症状：C 2 検査所見：C 3	著 効 有 効 や や 有 効 無 効	3 ~ 6 2 1 - 3 ~ 0

症例の内訳

症例の内訳を図ト - 54に、不採用例数とその理由を表ト - 86に示す。総症例数44例のうち、完全除外例7例を除く37例を解析対象例とし、安全性解析例は37例となった。有効性、有用性の解析は、腎性骨異栄養症（ROD）の3例がクル病・骨軟化症所見と線維性骨炎所見の混在する病態であったことから、RODを除いた典型的クル病・骨軟化症症例のみの場合（RODを除いた解析）とRODを含めた場合（RODを含めた解析）の2通りで検討した。

したがって、典型的クル病・骨軟化症のみによる解析における有効性採用例は33例、有用性採用例は33例となった。一方、RODを含めた解析における有効性採用例は36例、有用性採用例は36例となった。



図ト - 54 症例の内訳

表ト - 86 不採用例数とその理由

除外理由	例数	安全性	RODを含む解析		RODを除いた解析	
			有効性	有用性	有効性	有用性
G C P 違反 ^{a)}	1	×	×	×	×	×
同意取得方法 ^{b)}	1	×	×	×	×	×
薬剤搬入時期 ^{c)}	3	×	×	×	×	×
検査・観察不十分 ^{d)}	1	×	×	×	×	×
開始後來院せず(他科受診)	1	×	×	×	×	×
投与前から有効性評価 ^{e)} 項目に異常所見なし	1		×	×	×	×
腎性骨異栄養症(ROD)	3				×	×
合計		7	8	8	11	11

○：採用 ×：不採用

a) G C P 査察調査結果から、治験契約前に投与を開始した1例について除外した。

b) 未成年者(18歳)本人のみの口頭同意。

c) 転院先で治験を継続したが、転院先の施設追加のための治験届書提出前に薬剤を搬入。

d) 来院せず開始11週以降休業であり、かつ検査・観察未実施。

e) 試験開始前から長期間治療が中断されていたにもかかわらず、異常所見が認められなかった。

患者背景

全解析対象例の患者背景を表ト - 87に示す。病型は多岐にわたったが、半数以上の20例がVD抵抗性クル病（成長期7例，成長後13例）であった。他の病型は，種々の骨軟化症7例，VD依存症型3例などであった。発症年齢は先天性の病型が多いことを反映して64.9%が4歳以下であった。また，本疾患は希少疾患のため，新規例は4例（解析対象例数の10.8%）と少なかった。75.7%の症例が72週を超える投与であった。

表ト - 87 全解析対象例の患者背景

項 目		症例数 (%)
解析対象例数		37
家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病		20 (54.1)
種々の骨軟化症 ^{a)}		7 (18.9)
ビタミンD依存症型		3 (8.1)
ビタミンD依存症型		1 (2.7)
F an c o n i 症候群		3 (8.1)
腎性骨異栄養症		3 (8.1)
性 別	男	18 (48.6)
	女	19 (51.4)
年 齢 (歳)	0~9	6 (16.2)
	10~19	8 (21.6)
	20~29	6 (16.2)
	30~	17 (45.9)
	平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	30.1 ± 3.13 7 ~ 73
発症年齢 (歳)	0	13 (35.1)
	1~4	11 (29.7)
	5~19	4 (10.8)
	20~	8 (21.6)
	不明	1 (2.7)
平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	11.5 ± 3.44 0 ~ 70	
入院・外来の別	入 院	0
	外 来	31 (83.8)
	入院 外来	6 (16.2)
合併症	な し	25 (67.6)
	あ り	12 (32.4)
既往歴	な し	31 (83.8)
	あ り	6 (16.2)
新規 ^{b)} / 切替	新規例	4 (10.8)
	切替例	33 (89.2)
前治療薬	1α(OH)D ₃	24 (64.9)
	1,25(OH) ₂ D ₃	8 (21.6)
	その他のビタミンD剤	2 (5.4)
	な し	3 (8.1)
併用薬	な し	16 (43.2)
	あ り	21 (56.8)
	リン剤	11 (29.7)
投与期間 (週)	X < 48	6 (16.2)
	48 X < 72	3 (8.1)
	72 X	28 (75.7)
	平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	71.9 ± 3.50 13 ~ 103

a) 低リン血症性骨軟化症4例（特発性成人型低リン血症性骨軟化症1例，後天性低リン血症性骨軟化症1例，ビタミンD抵抗性骨軟化症1例，骨軟化症1例），胃切除後骨軟化症1例，尿細管性アシド - シス1例，アルブライト症候群を合併した低リン血症性クル病1例

b) 治療歴の短いもの，未治療期間の長いものを含む

最終全般有効度

骨所見，臨床症状，検査所見の症状別有効度（表ト - 92）を総合して判定した最終全般有効度を表ト - 88に示す．典型的なクル病・骨軟化症（RODを除いた解析）に対する「有効」以上の有効率は72.7%（24例 / 33例）であった．また，各病型における有効率は60.0～100%であった．

表ト - 88 最終全般有効度 () : %

病型 有効度	RODを除いた解析				合計	RODを含めた解析	
	V D抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D依存症 型	Fanconi 症候群		腎性 骨異栄養症	合計
著効	4 (20.0)	3 (42.9)	1 (33.3)	2 (66.7)	10 (30.3)	3 (100)	13 (36.1)
有効	8 (40.0)	3 (42.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	14 (42.4)	0	14 (38.9)
やや有効	8 (40.0)	1 (14.3)	0	0	9 (27.3)	0	9 (25.0)
無効	0	0	0	0	0	0	0
症例数	20	7	3	3	33	3	36
「有効」 以上	12 (60.0)	6 (85.7)	3 (100)	3 (100)	24 (72.7)	3 (100)	27 (75.0)

発症要因別最終全般有効度

有効性評価採用例を発症要因別に分類すると，ビタミンD代謝異常によるとされるクル病・骨軟化症の病型としては，胃切除後骨軟化症が1例，VD依存症型が3例の計4例であった．一方，ビタミンD代謝異常以外の要因によるとされるクル病・骨軟化症の病型としては，VD抵抗性クル病が20例，低リン血症性骨軟化症が4例，Fanconi症候群が3例，尿細管性アシドーシスが1例，アルブライト症候群を合併した低リン血症性クル病が1例の計29例であった．

典型的なクル病・骨軟化症例（RODを除いた解析）について，発症要因別（ビタミンD代謝異常の有無別）の最終全般改善度を表ト - 89に示す．ビタミンD代謝異常によるものでは，最終全般改善度の「有効」以上の有効率は100%（4例 / 4例）であった．一方，ビタミンD代謝異常以外の要因によるものでは，最終全般改善度の「有効」以上の有効率は69.0%（20例 / 29例）であった．

表ト - 89 発症要因別最終全般有効度 (RODを除いた解析) () : %

発症要因 有効度	ビタミンD代謝異常によるもの	ビタミンD代謝異常以外の 要因によるもの
著効	1 (25.0)	9 (31.0)
有効	3 (75.0)	11 (37.9)
やや有効	0	9 (31.0)
無効	0	0
症例数	4	29
「有効」以上	4 (100)	20 (69.0)

前治療薬剤の症状別有効度，ファレカルシトリオール[®]の症状別変化・症状別有効度

a) 前治療薬剤症状別有効度

前治療薬剤の症状別有効度を表ト - 90に示す．各所見における「有効」以上の割合は骨所見 48.4% (15例 / 31例)，臨床症状 54.5% (18例 / 33例)，検査所見 51.5% (17例 / 33例)であった．

表ト - 90 前治療薬剤の症状別有効度 (RODを除いた解析) () : %

有効 所見	著効	有効	やや有効	無効	前薬なし	症例数	「有効」 以上
骨所見 ^{a)}	4 (12.9)	11 (35.5)	4 (12.9)	10 (32.3)	2 (6.5)	31	15 (48.4)
臨床症状	5 (15.2)	13 (39.4)	7 (21.2)	6 (18.2)	2 (6.1)	33	18 (54.5)
検査所見	5 (15.2)	12 (36.4)	8 (24.2)	6 (18.2)	2 (6.1)	33	17 (51.5)

a) 骨所見の評価が不明であった2例は対象から除いた．

b) ファレカルシトリオール[®]の症状別変化

ファレカルシトリオール[®]投与による骨所見，臨床症状，検査所見の症状別変化を表ト - 91に示す．典型的なクル病・骨軟化症例 (RODを除いた解析) に対する「軽度改善」以上の症例は，それぞれ骨所見 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．

このうち新規例4例について検討したところ，骨所見の評価判定が行われた3例中2例で「改善」，臨床症状では3例中2例で「著明改善」，1例で「改善」が認められた．また，検査所見では3例中1例に「改善」，1例に「軽度改善」が認められた．なお，新規例の4例中1例はいずれの異常所見もないため安全性評価のみの採用とされたものであった．

表ト - 91 ファレカルシトリオールの症状別変化 (RODを除いた解析) () : %

有効度 所見	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	症例数
骨所見 ^{a)}	1 (3.4)	4 (13.8)	4 (13.8)	18 (62.1)	1 ^{b)} (3.4)	1 ^{c)} (3.4)	0	29
臨床症状	2 (6.1)	5 (15.2)	7 (21.2)	19 (57.6)	0	0	0	33
検査所見	0	8 (24.2)	8 (24.2)	17 (51.5)	0	0	0	33

a) 骨所見観察が実施されなかった4例は対象から除いた。

b) 骨X線所見の重症度が中等度から高度に悪化した。

c) 骨塩量測定(DXA法L2-L4Total)の結果から骨塩量の減少(0.555 0.497g/cm²)が認められた。

c) ファレカルシトリオールの症状別有効度

症状別変化に前治療薬剤の効果を加味して評価した骨所見, 臨床症状, 検査所見の症状別有効度を表ト - 92に示す。典型的なクル病・骨軟化症例(RODを除いた解析)に対する「有効」以上の有効率は, それぞれ骨所見55.2%(16例/29例), 臨床症状66.7%(22例/33例), 検査所見69.7%(23例/33例)であった。骨所見では, 成人例において改善の望めないO脚, X脚等の患者も評価の対象としたため, 有効率は臨床症状有効度, 検査所見有効度より低い値となった。

表ト - 92 症状別有効度 (RODを除いた解析) () : %

有効 症状	著効	有効	やや有効	無効	症例数	「有効」 以上
骨所見 ^{a)}	11 (37.9)	5 (17.2)	4 (13.8)	9 (31.0)	29	16 (55.2)
臨床症状	13 (39.4)	9 (27.3)	9 (27.3)	2 (6.1)	33	22 (66.7)
検査所見	10 (30.3)	13 (39.4)	9 (27.3)	1 (3.0)	33	23 (69.7)

a) 骨所見観察が実施されなかった4例は対象から除いた。

d) 前治療薬剤の有効度別ファレカルシトリオールの症状別変化・症状別有効度

表ト - 93に各所見別の前治療薬剤の有効度別のファレカルシトリオールの症状別変化及びファレカルシトリオールの症状別有効度を示す。

骨所見では, 前治療薬剤の有効度が「無効」又は「前治療薬なし」12例において「軽度悪化」及び「悪化」が各1例見られたが, 前治療薬無効例でも本薬有効例が3例あった。また, 前治療薬剤が有効な症例で悪化した症例はなく, 不変もしくは改善(「軽度改善」以上)されていた。また, 臨床症状, 検査所見については全例, 不変もしくは改善(「軽

度改善」以上)されていた。

新規例の1例では、明らかな骨所見及び検査所見の改善はなかったものの著明な臨床症状の改善が認められた。加えて、治療期間が短いことから新規例扱いとした2例では、骨所見、臨床症状及び検査所見の改善が認められた。

表ト - 93 前治療薬剤の有効度別ファレカルシトリオールの症状別変化と
ファレカルシトリオールの症状別有効度

骨 所 見

		ファレカルシトリオールの症状別変化						
		著明悪化	悪 化	軽度悪化	不 変	軽度改善	改 善	著明改善
前 薬 有 効 度	前薬なし		1		1			
	無 効			1	6	1	1	1
	やや有効				3			
	有 効				4	3	3	
	著 効				4			

臨 床 症 状

		ファレカルシトリオールの症状別変化						
		著明悪化	悪 化	軽度悪化	不 変	軽度改善	改 善	著明改善
前 薬 有 効 度	前薬なし				1			1
	無 効				1	4	1	
	やや有効				5	1		1
	有 効				7	2	4	
	著 効				5			

検 査 所 見

		ファレカルシトリオールの症状別変化						
		著明悪化	悪 化	軽度悪化	不 変	軽度改善	改 善	著明改善
前 薬 有 効 度	前薬なし				1		1	
	無 効					5	1	
	やや有効				4	3	1	
	有 効				8		4	
	著 効				4		1	

[ファレカルシトリオールの症状別有効度]

枠内：例数

: 無効
 : やや有効
 : 有 効
 : 著 効

骨 X 線所見

骨 X 線の検討された28例中24例に開始時の異常所見が認められ，そのうち37.5%（9例 / 24例）に異常所見の改善が見られたが，その中から3例の代表的な所見を以下に示す．

a) 症例 A（VD抵抗性クル病）

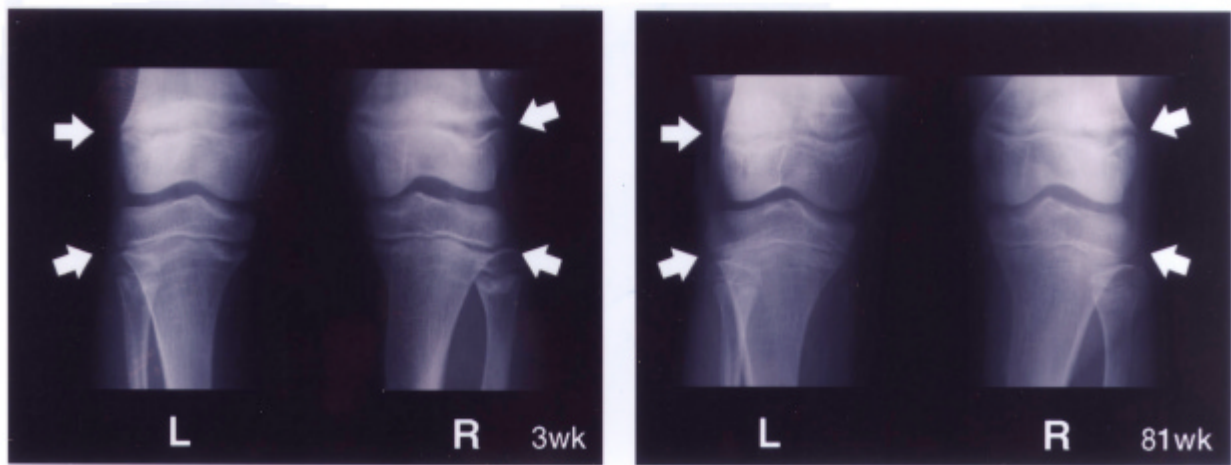
患者はVD抵抗性クル病，1歳の女児であるが，投与開始時に見られた手関節，膝関節，足関節骨幹端部の典型的なクル病所見が，25週後より漸次改善し，81週後には脛骨近位及び遠位骨端線はほぼ正常化した．図ト - 55に手関節部，膝関節部，足関節部の骨 X 線所見を示す．

b) 症例 B（VD抵抗性クル病）

患者はVD抵抗性クル病，歳の女児であるが，投与開始時に見られた高度な手関節，膝関節，足関節に骨端線の拡大した所見が，投与8週後より漸次改善し，24週後では軽度となり，57週後にはほぼ治癒像となった．図ト - 56に膝関節・足関節の骨 X 線所見を示す．

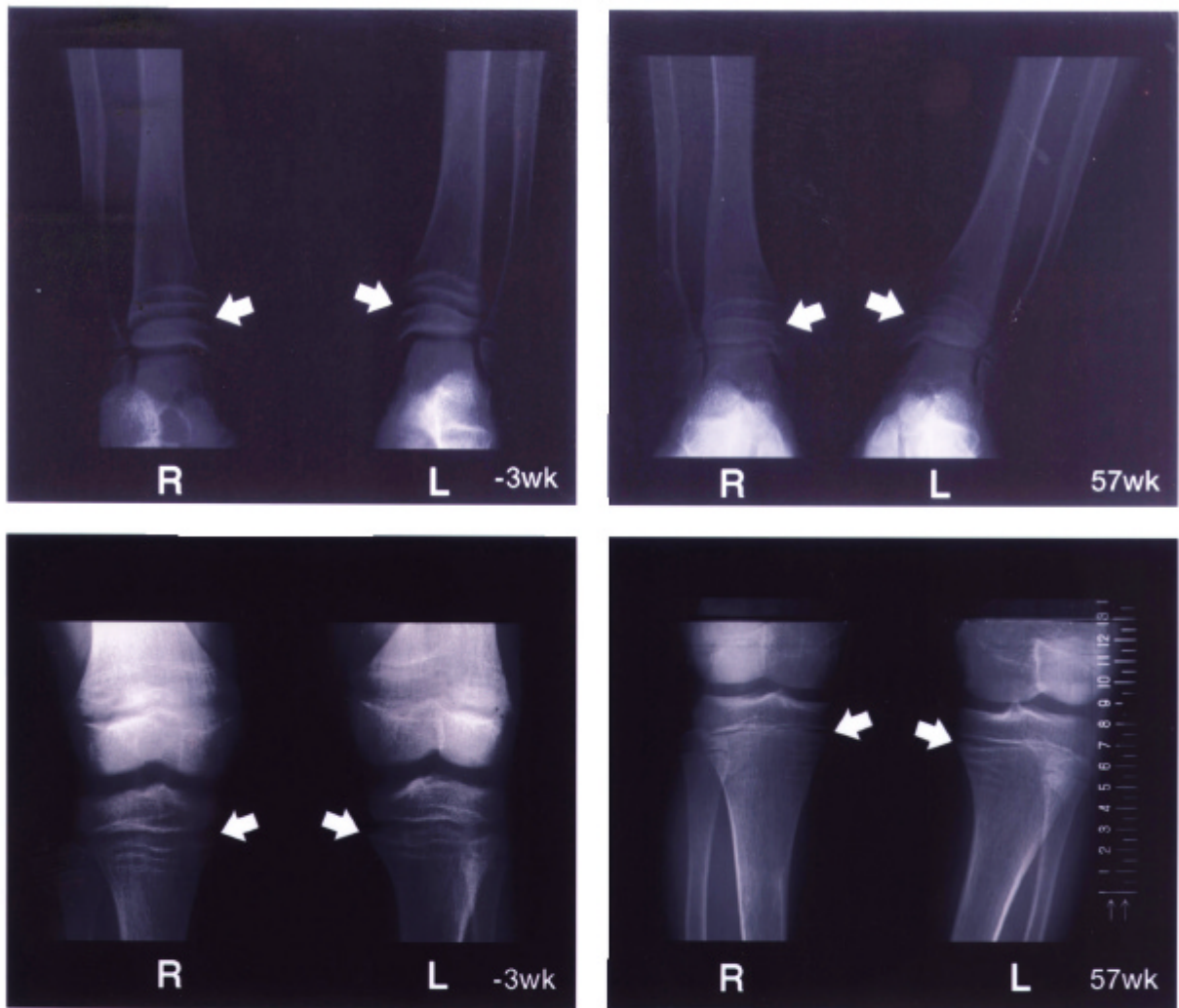
c) 症例 C（特発性成人型低リン血症性骨軟化症）

患者は未治療の特発性成人型低リン血症性骨軟化症，7歳の女性であるが，投与開始時には著明な骨萎縮，円背，側彎，肋骨変形，右大腿骨内反変形があり，また両腓骨に骨膜反応を伴う不完全骨折が認められた．ファレカルシトリオール投与により骨折部の治癒過程が進行し，皮質菲薄化の改善が認められた．図ト - 57に腓骨の骨 X 線所見を示す．本症例では骨 X 線所見の改善は軽度であるが，高度な腰痛，膝痛の骨痛，骨盤，肋骨の骨圧痛等の疼痛は消失し，歩行が可能になるなど極めて良好な臨床症状の改善が認められた．



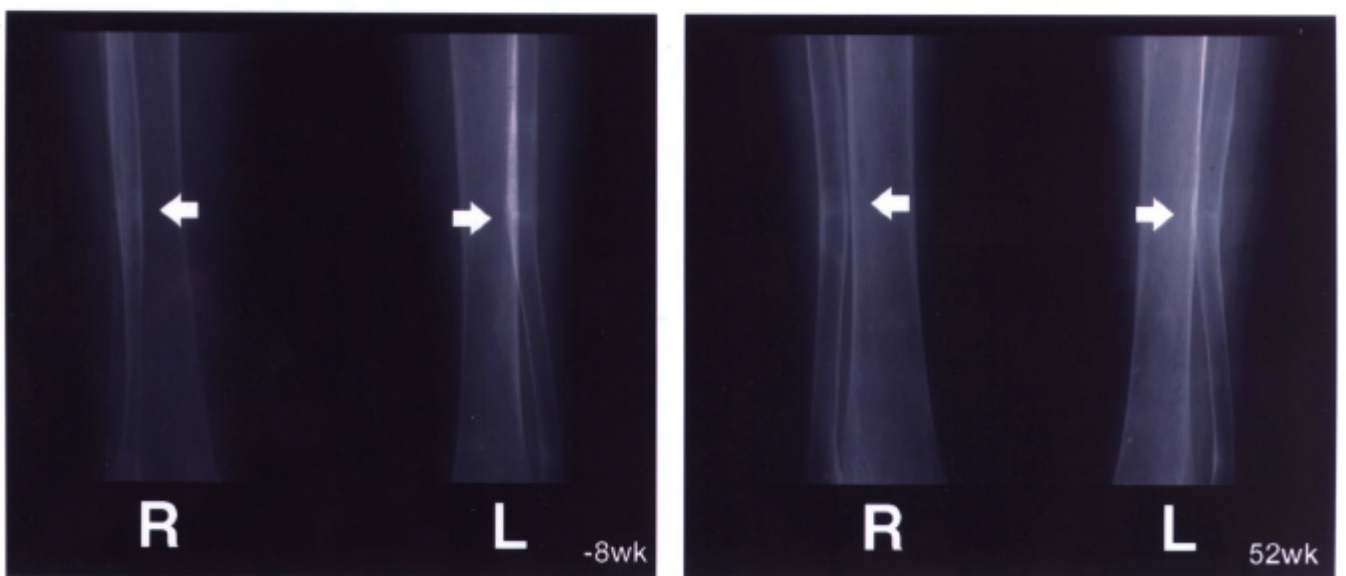
矢印は病変部位

図ト - 55 VD 抵抗性クル病(症例 A)における手関節，足関節及び膝関節の骨 X 線所見



矢印は病変部位

図ト - 56 VD 抵抗性クル病(症例 B)における足関節及び膝関節の骨 X 線所見



矢印は病変部位

図ト - 57 特発性成人型低リン血症性骨軟化症(症例 C)における下腿骨の骨 X 線所見

臨床症状

観察した全 22 項目の臨床症状のうち異常発現頻度の高かった 8 項目について改善度を表ト - 94 に示す。他剤による治療を受けていた症例がほとんどであるため、各項目とも「治験前より異常なし」の症例が多かったが、骨軟化症に多く見られる腰背痛、膝痛等の骨痛の改善、クル病に多く見られる O 脚などの骨変形の改善が認められ、悪化はほとんどなかったことから、本薬の臨床症状に対する有効性が示された。表ト - 94 に示す項目以外に肋間神経痛、股関節痛、骨盤、肋骨などの骨圧痛、関節腫大、X 脚などにも改善が認められた。

表ト - 94 症状別にみた臨床症状の改善度 (ROD を除いた解析)

項 目		改善度 ^{a)}	症例数 (%)
骨 痛	腰背痛	軽快	7 (21.2)
		不変	7 (21.2)
		悪化	0
		異常なし	19 (57.6)
		合計	33
	膝痛	軽快	8 (24.2)
		不変	11 (33.3)
		悪化	2 (6.1)
		異常なし	12 (36.4)
	合計	33	
足痛	軽快	5 (15.2)	
	不変	4 (12.1)	
	悪化	1 (3.0)	
	異常なし	23 (64.7)	
	合計	33	
筋力低下	下肢痛	軽快	5 (15.2)
		不変	2 (6.1)
		悪化	1 (3.0)
		異常なし	25 (75.8)
		合計	33
	動揺性歩行	軽快	4 (12.1)
		不変	3 (9.1)
		悪化	0
		異常なし	26 (78.8)
	合計	33	
階段等の昇降困難	軽快	6 (18.2)	
	不変	5 (15.2)	
	悪化	0	
	異常なし	22 (66.7)	
	合計	33	
そ の 他	低身長	軽快	0
		不変	19 (57.6)
		悪化	0
		異常なし	14 (42.4)
		合計	33
	O 脚	軽快	3 (9.1)
		不変	10 (30.3)
		悪化	0
		異常なし	20 (60.6)
	合計	33	

a) 「軽度改善」以上を軽快として集計した。

不変：投与開始時に症状があり、投与期間中に症状の変化がなかったもの

異常なし：投与開始時に症状がなく、投与期間中も症状の出現がなかったもの

臨床検査値の推移

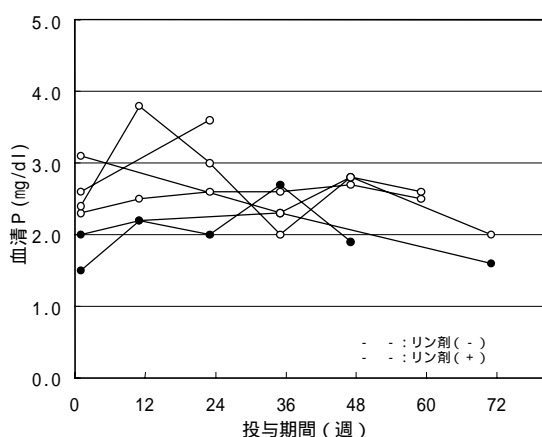
有効性採用例のうち、症例数が多かった VD 抵抗性クル病及び病態が比較的均一と考えられる VD 依存症 型について以下に示す。

a) VD抵抗性クル病

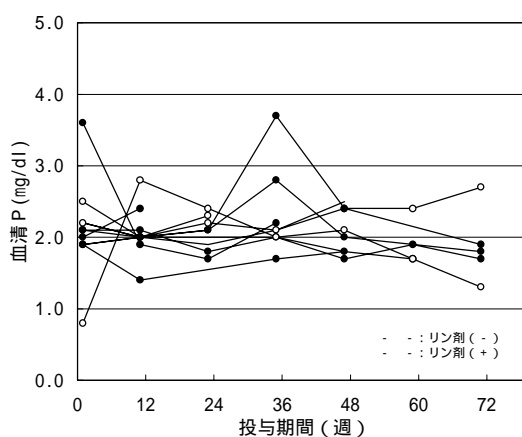
VD 抵抗性クル病における血清リン，血清 AI-P，TmP/GFR の推移を図ト - 58 に示す。本病型は血清リン低値，血清 AI-P 高値，TmP/GFR 低値を特徴とする病態であり，リン剤併用の有無によりその推移が多少異なることも考えられるため，リン剤の有無別に分けて示した。

また，これらの臨床検査値は成長段階により変化することが知られていることから^{25,26)}，世話人会にて年齢，血清 AI-P 等を考慮して，成長期にあるもの（成長期）と成長が終了したもの（成長後）に判定して集計した。

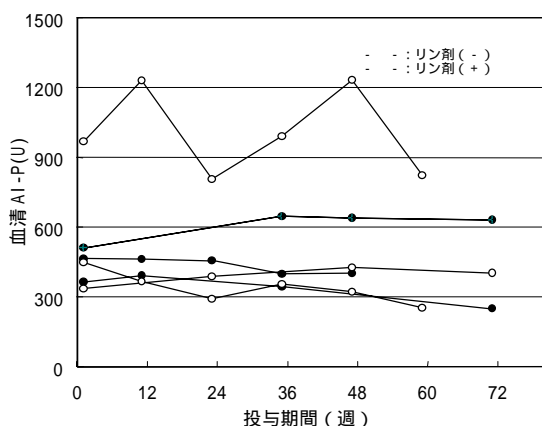
成長期，成長後ともに，症例により血清リン，血清 AI-P，TmP/GFR に変動が認められるものの，悪化を示すような大きな変化は認められなかった。



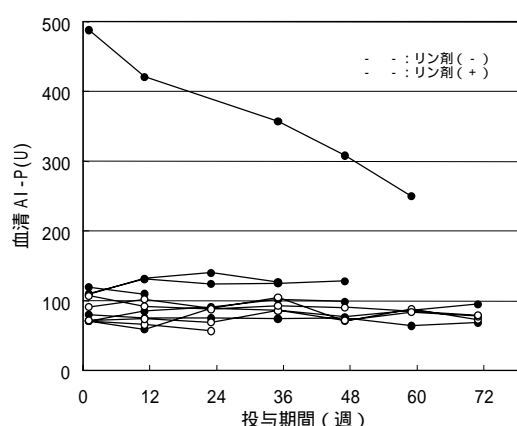
成長期症例の血清リンの推移



成長後症例の血清リンの推移

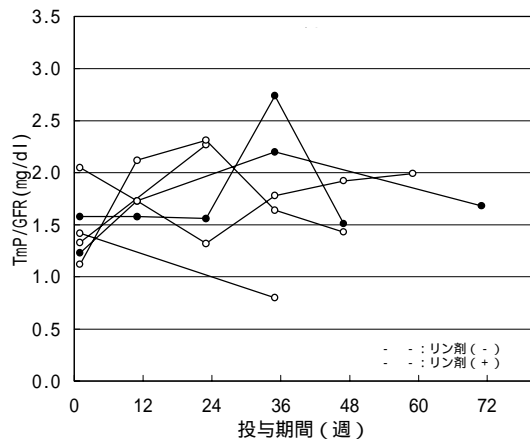


成長期症例の血清 AI-P の推移

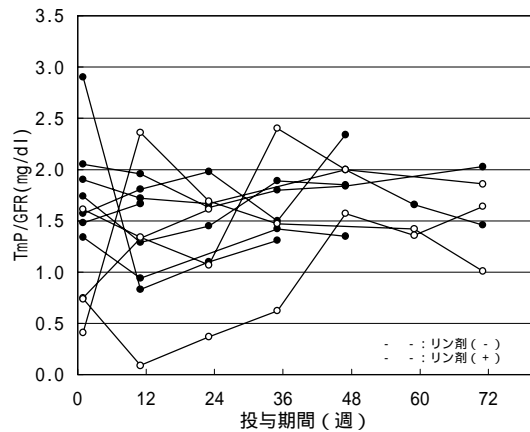


成長後症例の血清 AI-P の推移

図ト - 58 VD 抵抗性クル病における血清リン，血清 AI-P，TmP/GFR の推移（つづく）



成長期症例の TmP/GFR の推移

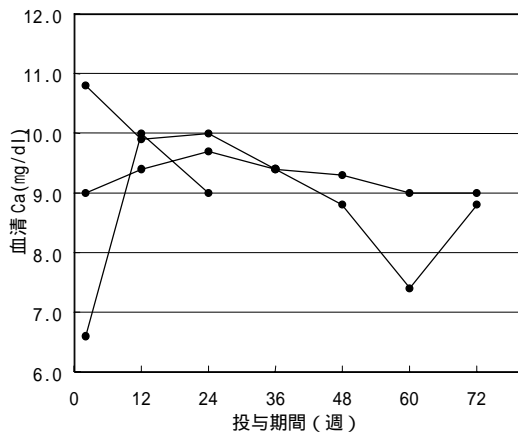


成長後症例の TmP/GFR の推移

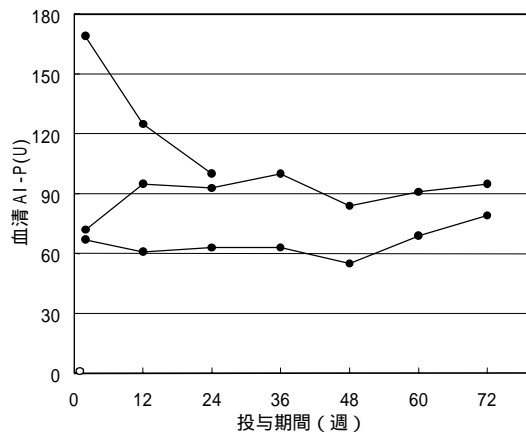
図ト - 58 VD 抵抗性クル病における血清リン，血清 AI-P，TmP/GFR の推移（つづき）

b) VD依存症 型

VD 依存症 型における血清 Ca，AI-P を図ト - 59 に示す．本病型は血清 Ca 低値，血清 AI-P 高値を特徴とする病態である．血清 Ca，血清 AI-P に大きな変化は認められず，投与期間を通していずれの症例もほぼ一定に維持されていた．



血清 Ca の推移



血清 AI-P の推移

図ト - 59 VD 依存症 型における血清 Ca，血清 AI-P の推移

概括安全度

概括安全度を表ト - 95 に示す．安全性解析対象例の 86.5% (32 例 / 37 例) が「安全である」と評価された．「腎結石」，「蕁麻疹・尿 pH 上昇・尿沈渣異常」，「GOT 上昇・GPT 上昇」の認められた 3 例及び試験期間中「高 Ca 血症(13.6mg/dl)」の認められた 1 例において「ほぼ安全である」と評価された．「皮疹」で中止した 1 例が「安全でない」と評価された．

表ト - 95 概括安全度

() : %

病型 安全度	V D抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D依存症 型	V D依存症 型	Fanconi 症候群	腎性 骨異栄養症	合計
安全である	19 (95.0)	5 (71.4)	3 (100)	1 (100)	2 (66.7)	2 (66.7)	32 (86.5)
ほぼ安全 である	0	2 (28.6)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (10.8)
安全性に 問題がある	0	0	0	0	0	0	0
安全でない	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (2.7)
症例数	20	7	3	1	3	3	37

副作用

副作用の発現頻度を表ト - 96 に示す。ファレカルシトリオールとの因果関係が否定できない副作用として「皮疹」, 「蕁麻疹」, 「腎結石」が各1例認められた。

「皮疹」は, 投与13週後の0.8 µg/日投与時に発現し, 投与中止1週間後に消失した。「蕁麻疹」は, 投与48週後の0.25 µg/日投与時に発現し, 減量せず投与を継続したが発現8週後に消失した。「腎結石」は, 投与78週後の1.0 µg/日投与時に右側腹部痛が発現したため他院の夜間救急外来を受診し, エコー, 尿検査より「腎結石」と診断された。痛みに対する鎮痛剤投与により症状は消失し, 本薬の投与は継続したが, その後再発することはなかった。これらの副作用は, いずれも軽度なものであった。

表ト - 96 副作用(自他覚症状)の種類別発現頻度

() : %

安全性評価例数		37			
因果関係 ^{a)}		1 ~ 2	4	合計	3
副作用発現例数 (%)		2 (5.4)	1 (2.7)	3 (8.1)	3 (8.1)
副作用発現件数		2	1	3	4
皮膚	皮疹	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
	蕁麻疹	0	1 (2.7)	1 (2.7)	0
腎	腎結石	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
	腎盂炎	0	0	0	1 (2.7)
精神 神経	耳鳴り	0	0	0	1 (2.7)
	頭痛	0	0	0	1 (2.7)
代謝	糖尿病	0	0	0	1 (2.7)

a) 1 . 関連あり, 2 . 疑いあり, 3 . 関連なし, 4 . 不明

臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の発現頻度を表ト - 97 に示す。因果関係の否定できない異常変動は 5 件認められた。その内訳は、「GOT 上昇」1 件、「GPT 上昇」2 件、「尿 pH 上昇」1 件、「尿沈渣異常」1 件であった。

表ト - 97 臨床検査値異常変動の種類別発現頻度 () : %

臨床検査評価例数		34			
因果関係 ^{a)}		1~2	4	合計	3
異常変動発現例数		2 (5.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	20 (58.8)
異常変動発現件数		3	2	5	40
血液学的検査	白血球数	0/28	0/28	0/28	2/28 (7.1)
	赤血球数	0/29	0/29	0/29	3/29 (10.3)
	ヘモグロビン	0/28	0/28	0/28	3/28 (10.7)
	ヘマトクリット	0/29	0/29	0/29	3/29 (10.3)
血液生化学的検査	G O T	1/30 (3.3)	0/30	1/30 (3.3)	1/30 (3.3)
	G P T	2/29 (6.9)	0/29	2/29 (6.9)	2/29 (6.9)
	L D H	0/30	0/30	0/30	2/30 (6.7)
	総ビリルビン	0/28	0/28	0/28	2/28 (7.1)
	総蛋白	0/29	0/29	0/29	4/29 (13.8)
	アルブミン	0/29	0/29	0/29	1/29 (3.4)
	B U N	0/28	0/28	0/28	4/28 (14.3)
電解質	N a	0/27	0/27	0/27	1/27 (3.7)
	K	0/26	0/26	0/26	1/26 (3.8)
尿検査	p H	0/22	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)
	糖	0/26	0/26	0/26	3/26 (11.5)
	蛋白	0/28	0/28	0/28	4/28 (14.3)
	ウロビリノーゲン	0/25	0/25	0/25	1/25 (4.0)
	沈渣	0/16	1/16 (6.3)	1/16 (6.3)	2/16 (12.5)

a) 1. 関連あり, 2. 疑いあり, 3. 関連なし, 4. 不明

有用度

最終全般改善度，概括安全度より判断された有用度を表ト - 98 に示す．典型的なクル病・骨軟化症（RODを除いた解析）における「有用」以上の有用率は69.7%（23例/33例）であった．

表ト - 98 有用度 () : %

病型 有用度	RODを除いた解析					RODを含めた解析	
	V D抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D依存症 型	Fanconi 症候群	合計	腎性 骨異栄養症	合計
極めて有用	3 (15.0)	2 (28.6)	1 (33.3)	2 (66.7)	8 (24.2)	3 (100)	11 (30.6)
有用	8 (40.0)	4 (57.1)	2 (66.7)	1 (33.3)	15 (45.5)	0	15 (41.7)
やや有用	8 (40.0)	1 (14.3)	0	0	9 (27.3)	0	9 (25.0)
有用でない	0	0	0	0	0	0	0
好ましくない	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (2.8)
症例数	20	7	3	3	33	3	36
「有用」 以上	11 (55.0)	6 (85.7)	3 (100)	3 (100)	23 (69.7)	3 (100)	26 (72.2)

維持投与量

a) 維持投与量（「有効」以上例：RODを除いた解析）

最終全般有効度が「有効」以上と評価された症例（RODを除く）における維持投与量を表ト - 99 に示す．症例により維持投与量に差が認められたものの，75.0%（18例/24例）が0.25～1.0μg/日の範囲にあった．なお，ROD 3例の維持投与量は0.08～0.3μg/日の範囲であった．

表ト - 99 維持投与量（「有効」以上例：RODを除いた解析） () : %

病型 投与量 ^{a)}	V D抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D依存症 型	Fanconi 症候群	合計	
< 0.25	0	0	0	0	0	
0.5	5 (41.7)	1 (16.7)	0	3 (100)	9 (37.5)	
1.0	4 (33.3)	2 (33.3)	3 (100)	0	9 (37.5)	
1.5	1 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)	
2.0	1 (8.3)	2 (33.3)	0	0	3 (12.5)	
2.0<	1 (8.3)	1 (16.7)	0	0	2 (8.3)	
症例数	12	6	3	3	24	
投与量 (μg/日)	平均	0.971	1.875	0.767	0.429	1.104
	S.E.	0.2359	0.6638	0.1302	0.0714	0.2178
	最小	0.25	0.50	0.55	0.29	0.25
	最大	3.00	5.00	1.00	0.50	5.00

a) 投与量単位：μg/日，1日1回投与以外の変則的な投与方法の場合は1日当たりの平均投与量に換算して集計．

b) 発症要因別維持投与量 (RODを除いた解析)

ビタミンD代謝異常の有無別の維持投与量を表ト-100に示す。最終全般有効度が「有効」以上と評価された24例の維持投与量は、ビタミンD代謝異常による4例では平均0.825 μg/日、ビタミンD代謝異常以外による20例では平均1.159 μg/日であった。ビタミンD代謝異常の有無に係わらず75.0% (18例/24例) が0.25~1.0 μg/日に分布していた。

表ト-100 発症要因別維持投与量 (RODを除いた解析) () : %

発症要因 投与量 ^{a)}		ビタミンD代謝異常によるもの		ビタミンD代謝異常以外の 要因によるもの	
		「有効」以上	「有効」未満	「有効」以上	「有効」未満
<0.25		0	0	0	1 (11.1)
0.5		0	0	9 (45.0)	5 (55.6)
1.0		4 (100)	0	5 (25.0)	3 (33.3)
1.5		0	0	1 (5.0)	0
2.0		0	0	3 (15.0)	0
2.0<		0	0	2 (10.0)	0
症例数		4	0	20	9
投与量 (μg/日)	平均	0.825	-	1.159	0.589
	S.E.	0.1090	-	0.2599	0.0982
	最小	0.55	-	0.25	0.05
	最大	1.00	-	5.00	1.00

a) 単位：μg/日。1日1回以外の変則的な投与方法の場合は1日の平均投与量に換算した

前治療薬との維持投与量比

ファレカルシトリオール維持投与量の前治療薬 (1 (OH)D₃に換算) との投与量比を表ト-101に示す。典型的クル病・骨軟化症 (RODを除いた解析) における1 (OH)D₃に対するファレカルシトリオールの維持投与量比は、82.6% (19例/23例) が1/3以下であった。なお、ROD3例の維持投与量比は、0.17~0.60の範囲であった。

表ト-101 維持投与量比 (「有効」以上例) () : %

病型 投与量比 ^{a)}	V D 抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D 依存症 型	Fanconi 症候群	合計	
	1/10	1 (8.3)	0	0	0	1 (4.3)
1/5	2 (16.7)	1 (20.0)	0	1 (33.3)	4 (17.4)	
1/4	8 (66.7)	2 (40.0)	1 (33.3)	0	11 (47.8)	
1/3	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (13.0)	
1/2	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.3)	
1/2<	1 (8.3)	2 (40.0)	0	0	3 (13.0)	
症例数		12	5	3	23	
投与量比	平均	0.323	0.462	0.286	0.317	0.348
	S.E.	0.1082	0.1672	0.0247	0.0975	0.0667
	最小	0.05	0.11	0.25	0.17	0.05
	最大	1.50	1.00	0.33	0.50	1.50

a) ファレカルシトリオール/1 (OH)D₃
前治療薬剤が1,25(OH)₂D₃の場合は、用量を2倍して1 (OH)D₃として換算

試験のまとめ

クル病・骨軟化症に対するファレカルシトリオール 72 週間投与時の有効性，安全性及び維持投与量をソフトカプセル剤を用いたオープン試験にて検討した．

その結果，「有効」以上の有効率（ROD を除いた解析）は 72.7%（24 例 / 33 例）であり，各種病型における有効率は 60.0～100%であった．骨所見，臨床症状及び検査所見に対する症状別有効度における有効率は各々 55.2%，66.7%，69.7%であり，ファレカルシトリオールはクル病・骨軟化症の種々の所見・症状に対し有効であると考えられた．さらに，発症要因別（ビタミン D 代謝異常の有無別）に見た「有効」以上の有効率は，ビタミン D 代謝異常によるもの 100%（4 例 / 4 例），ビタミン D 代謝異常以外の要因によるもの 69.0%（20 例 / 29 例）であった．また，ファレカルシトリオールの投与により，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）であり，骨 X 線所見より骨病変の改善，臨床症状では骨痛及び筋力低下に改善効果が認められた．

クル病・骨軟化症の発症要因は非常に多岐にわたるが，ビタミン D 代謝異常の有無に係わらず VD 抵抗性クル病，VD 依存症 型，Fanconi 症候群，成人型の骨軟化症等の種々の病型において改善効果が認められた．

「安全である」の安全率は，86.5%（32 例 / 37 例）であった．副作用は「腎結石」，「皮疹」，「蕁麻疹」が各 1 例に発現し，因果関係の否定できない臨床検査値異常変動は 5 件認められた．全例をとおして重篤な副作用，臨床検査値異常変動は見られなかった．

「有用」以上の有用率（ROD を除いた解析）は，69.7%（23 例 / 33 例）であった．

有効性，安全性を考慮した維持投与量は，0.25～1.0 µg/日と考えられた．

以上より，ファレカルシトリオールはクル病・骨軟化症に対し良好な有効かつ安全な薬剤と考えられた．

2) 第Ⅱ相臨床試験（錠剤）

クル病・骨軟化症の患者を対象にファレカルシトリオールの有効性、安全性を検討する目的で、錠剤を用い全国16施設にてオープン試験を実施した（表ト - 102）。

表ト - 102 クル病・骨軟化症：第Ⅱ相試験（錠剤）の概略

項目	内容
試験の目的	ファレカルシトリオール錠のクル病・骨軟化症に対する有効性及び安全性の検討を行う。
試験の種類	オープン試験
対象	疾患 下記のクル病・骨軟化症 ・家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症 ・ビタミンD依存症 Ⅰ型 ・その他（Fanconi症候群，腎性クル病・骨軟化症，肝性クル病・骨軟化症など）
	選択基準 (1) 性別及び入院，外来の別は問わない。 (2) ファレカルシトリオール（ソフトカプセル剤）を72週間以上投与した患者，及び本疾患において現在まで治療経験のない，新たに治療を開始する患者。 (3) 原則として10歳以上。
	除外基準 (1) 抗癌剤（フェノバルビタール，フェニトインなど）を服用しているもの。 (2) 重篤な肝障害，心疾患を合併する患者。 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。 (4) 薬剤に過敏症又はアレルギーの既往歴のある患者。 (5) その他，治験担当医師により治験対象として不適当と判断された患者。
総症例数	27例(目標症例数：20例)
使用薬剤	ファレカルシトリオールを0.15 µg含有する錠剤 ファレカルシトリオールを0.3 µg含有する錠剤 ファレカルシトリオールを0.45 µg含有する錠剤
用法・用量	<用法>原則として1日1回経口投与する。 なお，第Ⅱ相試験（ソフトカプセル剤）（クル病・骨軟化症）に参加している患者で，ファレカルシトリオールソフトカプセル剤の投与を72週間以上受けたものについては，そのまま休薬期間を置かずファレカルシトリオール錠に切り替える。 <用量>第Ⅱ相試験（ソフトカプセル剤）（クル病・骨軟化症）に参加していた患者については，ソフトカプセル剤での維持投与量を十分考慮してファレカルシトリオール錠を投与する。 また，新たに治療を開始する場合は，少量（患者の背景を十分考慮して，できる限り0.15～1.05 µg/日の範囲内）のファレカルシトリオール錠より投与を開始する。なお，骨所見，臨床症状，検査所見に応じてファレカルシトリオール錠の投与量を適宜増減し維持投与量を求める。
投与期間	48週
併用薬及び併用療法	・他の活性型ビタミンD ₃ 製剤は使用しない。 ・治験前より投与しているビタミンD製剤以外の薬剤（リン製剤など）を併用する場合は，可能な限り治験期間中も投与方法，投与量などを変更せずにそのまま投与する。治験開始後の新たな薬剤の投与は，可能な限り避ける。
検査・観察項目（つづく）	骨所見 骨X線所見（手関節，膝関節，肩関節，骨盤（恥骨・坐骨枝），肋骨，前腕骨などの異常所見のある部位のX線撮影） 骨塩量（DXA法，QCT法，SPA法など） 臨床症状 骨痛（腰背痛，肋間神経痛，股関節痛，膝痛，足痛），筋力低下（下肢痛，動揺性歩行，階段等の昇降困難），骨圧痛（骨盤，脊椎棘突起，肋骨，脛骨，中足骨），その他（食思不振，下痢・便秘，低身長，関節腫大，テタニー，O脚・X脚，完全脱毛）

(つづく)

表ト - 102 クル病・骨軟化症：第Ⅱ相試験（錠剤）の概略（つづき）

項 目	内 容																							
検査・観察項目 （つづき）	<p>施設検査</p> <p>血液生化学検査：Ca，P，Al-P，Cr 尿 検 査：Ca，P，Cr，Ca/Cr，%TRP，TmP/GFR 血液学的検査：WBC，RBC，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球分画 血液生化学検査：GOT，GPT，LDH，総ビリルビン，総タンパク，アルブミン，BUN， 電解質（Na，K，Cl，Mg） 尿 定 性 検 査：pH，糖，蛋白，ウロビリノーゲン，沈渣</p> <p>集中検査</p> <p>血液生化学検査：Ca，P，Al-P，AI-P（総活性，骨分画），Cr 尿検査：Ca，P，Cr，Ca/Cr，%TRP，TmP/GFR 血液生化学検査：1,25(OH)₂D，24,25(OH)₂D，25(OH)D，HS-PTH，カルシトニン 尿検査：ヒドロキシプロリン，Pyr，D-Pyr，c-AMP</p>																							
検査・観察時期	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">検 査 項 目</th> <th style="width: 5%;">開始時</th> <th style="width: 5%;">2</th> <th style="width: 5%;">4</th> <th style="width: 5%;">6</th> <th style="width: 5%;">8</th> <th style="width: 5%;">12</th> <th style="width: 5%;">24</th> <th style="width: 5%;">36</th> <th style="width: 5%;">48</th> <th style="width: 10%;">中止時（週）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>（既治療なし）</td> <td colspan="10" rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;"> </td> </tr> <tr> <td>（既治療なし）</td> </tr> </tbody> </table>	検 査 項 目	開始時	2	4	6	8	12	24	36	48	中止時（週）	（既治療なし）											（既治療なし）
検 査 項 目	開始時	2	4	6	8	12	24	36	48	中止時（週）														
（既治療なし）																								
（既治療なし）																								
評価方法及び 評価基準	<p>前治療薬剤の所見別（骨所見，臨床症状，検査所見）有効度 著効，有効，やや有効，無効，前治療薬剤なし</p> <p>所見別（骨所見，臨床症状，検査所見）変化 著明改善，改善，軽度改善，不変，軽度悪化，悪化，著明悪化</p> <p>所見別（骨所見，臨床症状，検査所見）有効度 著効，有効，やや有効，無効</p> <p>最終全般有効度（所見別有効度を総合的に判断し評価） 著効，有効，やや有効，無効</p> <p>概括安全度（副作用及び臨床検査成績を総合して判断し評価） 安全である（副作用なし） ほぼ安全である（投与継続可能な程度の副作用） 安全性に問題がある（減量を必要とする程度の副作用） 安全でない（中止を必要とする程度の副作用）</p> <p>有用度（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） 極めて有用，有用，やや有用，有用でない，好ましくない</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">評 価 項 目</th> <th style="width: 5%;">開始時</th> <th style="width: 5%;">12</th> <th style="width: 5%;">24</th> <th style="width: 5%;">48</th> <th style="width: 10%;">中止時（週）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	評 価 項 目	開始時	12	24	48	中止時（週）																	
評 価 項 目	開始時	12	24	48	中止時（週）																			
検 定 方 法	各種計測値に対する検定：t検定を用いた。																							
治験総括医師																								
代表施設及び施設数	計16施設																							
治 験 期 間																								

試験実施の経緯

第 相試験（ソフトカプセル剤）では、ファレカルシトリオールソフトカプセル剤を用いたオープン試験にて、本疾患に対する有効性、安全性及び維持投与量を検討したが、患者のコンプライアンスの向上を考慮し、開発製剤を錠剤に切り替えたため、本疾患に対する錠剤の検討が必要であると考えた。

また、第 相試験（ソフトカプセル剤）から引き続き投与を行う患者については、慢性腎不全第 相オープン試験〔ト, 1, (2), 3〕と同様の理由から、ソフトカプセル剤での維持投与量を考慮し、同程度の用量から開始することとした。

しかしながら、本疾患は患者数が極めて少ないことから、第 相試験（ソフトカプセル剤）に参加した被験者を引き続き対象として本試験を行うこととしたが、新たな症例における検討も可能とした。

試験方法(用法・用量、投与期間等)設定の根拠

a) 用法

他の試験と同様 1 日 1 回投与し、食事の有無による本薬の吸収性への影響はないものと推定し、本試験においては服薬時期の制限は設けなかった〔ヘ, 4, (2)〕。

b) 用量

第 相試験（ソフトカプセル剤）における維持投与量を十分に考慮してファレカルシトリオール錠を投与することとした。なお、新たに治療を開始する場合は、少量（できる限り 0.15 ~ 1.05 µg/日の範囲内）より開始し、被験者への安全性を十分に考慮して投与することとした。

c) 投与期間

当初、投与期間が24週間のオープン試験を設定していたが第 相試験（ソフトカプセル剤）と同様の理由から、有効性の観察はできる限り長期間であることが望ましいと考え、投与期間を48週間に延長して実施した。なお、この場合も第 相試験（ソフトカプセル剤）と同様に被験者への負担を考慮し、休薬期間を設けずにファレカルシトリオール錠へ切り替えることとした。

d) 被験者数設定の根拠

第 相試験（ソフトカプセル剤）の中間成績（38例）において本疾患の種々の病型に対するファレカルシトリオールの有効性が示唆されたが、その後、開発製剤を錠剤に切り替えたことから、錠剤を用いた臨床試験が必要と判断し、本試験を実施することとした。本試験は第 相試験（ソフトカプセル剤）から休薬期間を設けずに切り替える投与方法をとるとともに、新規に治療を開始する患者も組み入れ可能とした。しかしながら、本疾患の希少性から新規患者の組み入れは極めて困難であること、第 相試験（ソフトカプセル剤）での中止・

脱落例を考慮し、症例の組み入れは20例程度が限度であると推測され、本症例数を設定した。また、第 相試験（ソフトカプセル剤）と同一の有効性評価方法を採用したことから、20症例程度でも、錠剤による第 相試験（ソフトカプセル剤）の結果を再確認することは可能と考えた。

評価基準

有効性の評価基準を表ト - 103に示す。評価基準については、第 相試験（ソフトカプセル剤）と同様の理由から同じ方法を設定しており、本試験開始時〔第 相試験（ソフトカプセル剤）投与終了時〕の所見別有効度と本薬（錠剤）の所見別変化より各所見別有効度を判定した。この所見別有効度を総合的に判断し、最終全般有効度を判定した。

表ト - 103 有効性評価基準

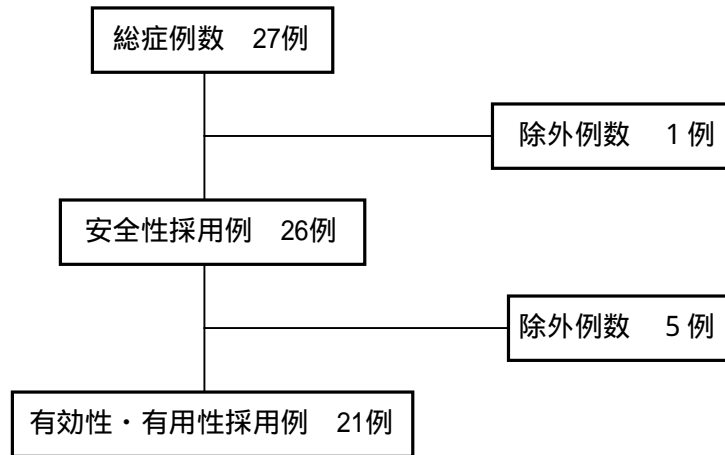
項 目	基 準	点 数
フアレカシトリオールソフトカプセル剤の所見別有効度：A 骨 所 見：A 1 臨床症状：A 2 検査所見：A 3	著 効 有 効 や や 有 効 無 効 前治療薬剤なし	3 2 1 0 0
フアレカシトリオール錠の所見別変化：B 骨 所 見：B 1 臨床症状：B 2 検査所見：B 3	著 明 改 善 改 善 軽 度 改 善 不 変 軽 度 悪 化 悪 化 著 明 悪 化	3 2 1 0 - 1 - 2 - 3
フアレカシトリオール錠の所見別有効度：C $C_i = A_i + B_i$ 骨 所 見：C 1 臨床症状：C 2 検査所見：C 3	著 効 有 効 や や 有 効 無 効	3 ~ 6 2 1 - 3 ~ 0

集計・解析方法

第 相試験（ソフトカプセル剤）と同様の理由から本疾患を病型別に分けて集計した。なお、腎性骨異栄養症については、クル病・骨軟化症の所見と線維性骨炎の所見が混在する病型であることから、クル病・骨軟化症の所見のみを呈する病型とに分けて集計することとした。

症例の内訳

症例の内訳を図ト - 60に、不採用例数とその理由を表ト - 104に示す。総症例数27例のうち、完全除外1例を除く26例を解析対象例とした。有効性及び有用性採用例は21例、安全性採用例は26例であった。なお、腎性骨異栄養症の1例が治験に組み込まれたが、併用薬剤違反例であり安全性のみの採用となった。



図ト - 60 症例の内訳

表ト - 104 不採用例数とその理由

除外理由	症例数	安全性	有効性	有用性
対象外疾患 (副甲状腺機能低下症)	1	×	×	×
併用薬剤違反 ^{a)}	2		×	×
不来院による試験期間不足 ^{b)}	1		×	×
有効性評価不適格 ^{c)}	1		×	×
検査・観察不十分 ^{d)}	1		×	×
合計		1	6	6

○：採用 ×：不採用

- a) 成長ホルモンの併用例とアルミニウム製剤併用例（各1例）
- b) 投与期間：12週．患者が臨床症状の改善を理由に整形外科から内科へ診療科を変更したため
- c) クル病所見が認められなかった症例（第 Ⅱ 相試験でも有効性評価除外例）
- d) 投与期間：44週．副作用発現例

患者背景

全解析対象例の患者背景を表ト - 105に示す．全ての症例が第 相試験（ソフトカプセル剤）から引き続いての検討であり，病型別では半数以上の14例がVD抵抗性クル病（成長期4例，成長後10例）であった．また，各疾患の分布においては第 相試験（ソフトカプセル剤）とほぼ等しく，投与期間においては80.8%（21例 / 26例）の症例が48週間以上の投与を行った．

表ト - 105 解析対象例の患者背景

項目		症例数 (%)
解析対象例数		26
家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病		14 (53.8)
種々の骨軟化症 ^{a)}		4 (15.4)
ビタミンD依存症 型		3 (11.5)
ビタミンD依存症 型		1 (3.8)
Fanconi症候群		3 (11.5)
腎性骨異栄養症		1 (3.8)
性別	男	12 (46.2)
	女	14 (53.8)
年齢 (歳)	0~9	2 (7.7)
	10~19	5 (19.2)
	20~29	4 (15.4)
	30~	15 (57.7)
	平均±S.E.	36.0 ± 4.08
	最小~最大	8 ~ 74
発症年齢 (歳)	0	9 (34.6)
	1~4	7 (26.9)
	5~19	3 (11.5)
	20~	6 (23.1)
	不明	1 (3.8)
	平均±S.E.	13.8 ± 4.76
最小~最大	0 ~ 70	
入院・外来の別	入院	0
	外来	25 (96.2)
	入院 外来	1 (3.8)
合併症	なし	20 (76.9)
	あり	6 (23.1)
既往歴	なし	22 (84.6)
	あり	4 (15.4)
併用薬	なし	13 (50.0)
	あり	13 (50.0)
	リン剤併用	6 (23.1)
本薬の投与期間 (週)	X < 24	1 (3.8)
	24 X < 48	4 (15.4)
	48 X	21 (80.8)
	平均±S.E.	50.3 ± 2.17
	最小~最大	12 ~ 75

a) 内訳：低リン血症性骨軟化症3例（特発性低リン酸血症性骨軟化症1例，骨軟化症1例，後天性低リン血症性骨軟化症1例），胃切除後骨軟化症1例

最終全般有効度

所見別有効度（表ト - 110）を総合して判定した各病型及び全例の最終全般有効度を表ト - 106に示す。

「有効」以上の最終全般有効率は66.7%（14例 / 21例），各種病型における有効率は46.2～100%であった。

表ト - 106 最終全般有効度 () : %

有効度 \ 病型	V D 抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D 依存症 型	Fanconi 症候群	合計
著効	3 (23.1)	2 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)	8 (38.1)
有効	3 (23.1)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (28.6)
やや有効	6 (46.2)	0	0	0	6 (28.6)
無効	1 (7.7)	0	0	0	1 (4.8)
症例数	13	2	3	3	21
「有効」以上	6 (46.2)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	14 (66.7)

発症要因別最終全般有効度

有効性評価採用例を発症要因別に分類すると，ビタミンD代謝異常によるとされるクル病・骨軟化症の病型としては，VD依存症 型が3例であった。一方，ビタミンD代謝異常以外の要因によるとされるクル病・骨軟化症の病型としては，VD抵抗性クル病が13例，低リン血症性骨軟化症2例，Fanconi症候群が3例の計18例であった。

典型的なクル病・骨軟化症例について，発症要因別（ビタミンD代謝異常の有無別）の最終全般有効度を表ト - 107に示す。ビタミンD代謝異常によるものでは，最終全般有効度の「有効」以上の有効率は100%（3例 / 3例）であった。一方，ビタミンD代謝異常以外の要因によるものでは，最終全般有効度の「有効」以上の有効率は 61.1%（11例 / 18例）であった。

表ト - 107 発症要因別最終全般有効度 () : %

有効度 \ 発症要因	ビタミンD代謝異常によるもの	ビタミンD代謝異常以外の 要因によるもの
著効	1 (33.3)	7 (38.9)
有効	2 (66.7)	4 (22.2)
やや有効	0	6 (33.3)
無効	0	1 (5.6)
症例数	3	18
「有効」以上	3 (100)	11 (61.1)

前治療薬剤（ソフトカプセル剤）の所見別有効度，錠剤の所見別変化・所見別有効度
 a) 前治療薬剤（ソフトカプセル剤）の所見別有効度

前治療薬剤（ソフトカプセル剤）の症状別有効度を表ト - 108に示す．各所見における「有効」以上の割合は骨所見 52.6%（10例 / 19例），臨床症状 61.9%（13例 / 21例），検査所見 61.9%（13例 / 21例）であった．

表ト - 108 前治療薬剤（ソフトカプセル剤）の所見別有効度 () : %

所見 \ 有効度	著効	有効	やや有効	無効	前薬なし	不明	計
骨所見 ^{a)}	7 (36.8)	3 (15.8)	4 (21.1)	5 (26.3)	0	2	19
臨床症状	9 (42.9)	4 (19.0)	6 (28.6)	2 (9.5)	0	0	21
検査所見	7 (33.3)	6 (28.6)	7 (33.3)	1 (4.8)	0	0	21

b) 錠剤の所見別変化

ファレカルシトリオール錠投与による骨所見，臨床症状，検査所見の所見別変化を表ト - 109に示す．各所見は第 相試験（ソフトカプセル剤）でほとんど改善されており，不変例は骨所見では 93.8%（15例 / 16例），臨床症状では 90.5%（19例 / 21例），検査所見では 71.4%（15例 / 21例）と大部分を占めた．

表ト - 109 錠剤の所見別変化 () : %

所見 \ 有効度	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	計
骨所見 ^{a)}	0	0	1 (6.3)	15 (93.8)	0	0	0	16
臨床症状	0	2 (9.5)	0	19 (90.5)	0	0	0	21
検査所見	0	0	4 (19.0)	15 (71.4)	2 ^{b)} (9.5)	0	0	21

a) 骨所見改善度が判定不能と評価された5例を解析対象から除いた

b) 1例はAI-P値が第 相試験（ソフトカプセル剤）終了時344(IU/L)より本試験終了時622(IU/L)に上昇した．

もう1例は，血清リンカ濃度が2.5(mg/dl)より終了時1.1(mg/dl)と低下した．

c) 錠剤の所見別有効度

所見別変化にファレカルシトリオールソフトカプセル剤の効果を加味して評価した骨所見，臨床症状，検査所見の所見別有効度を表ト - 110に示す．

「有効」以上の有効率は，骨所見が50.0%（8例 / 16例），臨床症状61.9%（13例 / 21例），検査所見66.7%（14例 / 21例）であった．なお，骨所見の有効率は他の所見より低値であったが，これは成人例におけるO脚やX脚など改善を望むことが極めて困難な項目も評価に加えられたためと考えられる．

表ト - 110 錠剤の所見別有効度

() : %

有効度 所見	著 効	有 効	やや有効	無 効	「有効」以上
骨所見 ^{a)}	5 (31.3)	3 (18.8)	4 (25.0)	4 (25.0)	8/16 (50.0)
臨床症状	10 (47.6)	3 (14.3)	6 (28.6)	2 (9.5)	13/21 (61.9)
検査所見	7 (33.3)	7 (33.3)	6 (28.6)	1 (4.8)	14/21 (66.7)

a) 骨所見改善度が判定不能と評価された5例を解析対象から除いた

骨 X 線所見

第 相試験 (錠剤) 開始時には16例中13例に骨 X 線所見の異常が認められたが、VD抵抗性クル病の1症例〔ト, 1, (3), 1, 〕においては、第 相試験 (ソフトカプセル剤) から更に改善が認められた。

本症例はファレカルシトリオール錠の投与により、手関節、膝関節、足関節の骨幹端部においてクル病所見が更に改善していた。

臨床症状

観察した全22項目の臨床症状のうち異常発現頻度の高かった9項目について改善度を表ト - 111に示す。第 相試験 (ソフトカプセル剤) 開始前に治療経験のある症例が全体の91.4%を占め、更に第 相試験 (ソフトカプセル剤) においても改善が認められた項目があったため、各項目とも「異常なし」の症例が多かった。しかし、症例数は多くないが、骨軟化症に多く見られる腰背痛、膝痛等の骨痛の改善、クル病に多く見られる X 脚などの骨変形の改善が認められ、悪化はほとんどなかった。

表ト - 111 症状別にみた臨床症状の改善度

項 目		改善度 ^{a)}	症例数 (%)
骨 痛	腰 背 痛	軽快	1 (4.8)
		不変	6 (28.6)
		悪化	0
		異常なし	14 (66.7)
		合計	21
	膝 痛	軽快	2 (9.5)
		不変	8 (38.1)
		悪化	1 (4.8)
		異常なし	10 (47.6)
	合計	21	
股 関 節 痛	軽快	0	
	不変	2 (9.5)	
	悪化	1 (4.8)	
	異常なし	18 (85.7)	
	合計	21	
筋力低下	下 肢 痛	軽快	1 (4.8)
		不変	1 (4.8)
		悪化	2 (9.5)
		異常なし	17 (81.0)
		合計	21
	動 揺 性 歩 行	軽快	0
		不変	3 (14.3)
		悪化	0
		異常なし	18 (85.7)
	合計	21	
階 段 等 の 昇 降 困 難	軽快	0	
	不変	4 (19.0)	
	悪化	0	
	異常なし	17 (81.0)	
	合計	21	
そ の 他	低 身 長	軽快	1 (4.8)
		不変	14 (66.7)
		悪化	0
		異常なし	6 (28.6)
		合計	21
	O 脚	軽快	0
		不変	9 (42.9)
		悪化	0
		異常なし	12 (57.1)
	合計	21	
X 脚	軽快	2 (9.5)	
	不変	1 (4.8)	
	悪化	0	
	異常なし	18 (85.7)	
	合計	21	

a) 「軽度改善」以上を軽快として集計した。

不変：投与開始時に症状があり，投与期間中に症状の変化がなかったもの

異常なし：投与開始時に症状がなく，投与期間中も症状の出現がなかったもの

概括安全度

概括安全度を表ト - 112に示す．安全性評価対象例の96.2%（25例 / 26例）が「安全である」と評価され，一方，「尿管結石」の1例が副作用により中止し，「安全性に問題がある」と評価された．

表ト - 112 概括安全度 () : %

病型 安全度	V D抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D依存症 型	V D依存症 型	Fanconi 症候群	腎性 骨異常栄養症	合計
安全である	13 (92.9)	4 (100)	3 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)	25 (96.2)
ほぼ安全 である	0	0	0	0	0	0	0
安全性に 問題がある	1 (7.1)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
安全でない	0	0	0	0	0	0	0
症例数	14	4	3	1	3	1	26

副作用

副作用の発現頻度を表ト - 113に示す．副作用としては「尿管結石」が1件認められ，右腎部における尿管結石の診断により投与中止し，体外衝撃波結石破砕術が施行された．退院2週後の検査において軽快していた．担当医によれば，この患者は発症時16歳であったが，2歳時よりビタミンD₂製剤，その後も活性型ビタミンD₃製剤を服薬しており，その結果発症したものと考えられ，本薬のみの影響とは断定できないとのことであった．（投与期間：第相（ソフトカプセル剤）77週，第相（錠剤）44週，投与量：第相（ソフトカプセル剤）1.0 µg/日，第相（錠剤）0.45 µg/日）

表ト - 113 副作用（自他覚症状）の種類別発現頻度 () : %

安全性評価例数	26			
因果関係 ^{a)}	1~2	4	合計	3
副作用発現例数	1(3.8)	0	1(3.8)	4(15.4)
副作用発現件数	1	0	1	4
尿管結石	1(3.8)	0	1(3.8)	0
上気道炎	0	0	0	1(3.8)
腎機能障害の悪化	0	0	0	1(3.8)
肺炎	0	0	0	1(3.8)
敗血症	0	0	0	1(3.8)

a) 1．関連あり，2．疑いあり，3．関連なし，4．関連不明

臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の発現頻度を表ト - 114 に示す .因果関係の否定できない異常変動として「GPT 上昇」が 1 件に認められたが ,軽度の上昇で臨床的には問題ないとの理由により「安全である」との評価であった .

表ト - 114 臨床検査値異常変動の種類別発現頻度 () : %

臨床検査評価例数		23			
因果関係 ^{a)}		1~2	4	合計	3
異常変動発現例数		1 (4.3)	0	1 (4.3)	11 (47.8)
異常変動発現件数		1	0	1	38
血液学的検査	白血球数	0/15	0/15	0/15	2/15 (13.3)
	赤血球数	0/14	0/14	0/14	2/14 (14.3)
	ヘモグロビン	0/14	0/14	0/14	2/14 (14.3)
	ヘマトクリット	0/15	0/15	0/15	4/15 (26.7)
	白血球分画	0/14	0/14	0/14	1/14 (7.1)
血液生化学的検査	GOT	0/22	0/22	0/22	1/22 (4.5)
	GPT	1/22 (4.5)	0/22	1/22 (4.5)	2/22 (9.1)
	LDH	0/21	0/21	0/21	2/21 (9.5)
	総ビリルビン	0/15	0/15	0/15	1/15 (6.7)
	総蛋白	0/20	0/20	0/20	3/20 (15.0)
	アルブミン	0/19	0/19	0/19	2/19 (10.5)
	BUN	0/21	0/21	0/21	3/21 (14.3)
	クレアチニン	0/20	0/20	0/20	2/20 (10.0)
電解質	K	0/18	0/18	0/18	2/18 (11.1)
	Cl	0/18	0/18	0/18	1/18 (5.6)
尿検査	pH	0/11	0/11	0/11	1/11 (9.1)
	糖	0/17	0/17	0/17	1/17 (5.9)
	蛋白	0/18	0/18	0/18	2/18 (11.1)
	ウロビリノーゲン	0/17	0/17	0/17	1/17 (5.9)
	沈渣	0/13	0/13	0/13	3/13 (23.1)

a) 1 . 関連あり 2 . 疑いあり 3 . 関連なし 4 . 関連不明

有用度

最終全般有効度，概括安全度より判断された有用度を表ト - 115 に示す．クル病・骨軟化症に対する「有用」以上の有用率は 66.7%（14 例 / 21 例）であった．

表ト - 115 有用度 () : %

病型 有用度	V D 抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D 依存症 型	Fanconi 症候群	合計
極めて有用	3 (23.1)	2 (100)	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (33.3)
有用	3 (23.1)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (33.3)
やや有用	6 (46.2)	0	0	0	6 (28.6)
有用でない	1 (7.7)	0	0	0	1 (4.8)
好ましくない	0	0	0	0	0
症例数	13	2	3	3	21
「有用」以上	6 (46.2)	2 (100)	3 (100)	3 (100)	14 (66.7)

維持投与量

a) 維持投与量（「有効」以上例）

最終全般有効度が「有効」以上と評価された症例における維持投与量を表ト - 116 に示す．症例により維持投与量に差が認められたものの，85.7%（12 例 / 14 例）が 0.3~0.9 $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲にあった．

表ト - 116 維持投与量（「有効」以上例） () : %

病型 投与量 ^{a)}	V D 抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D 依存症 型	Fanconi 症候群	合計	
<0.3	0	0	0	0	0	
0.45	3 (50.0)	0	1 (33.3)	3 (100)	7 (50.0)	
0.9	2 (33.3)	1 (50.0)	2 (66.7)	0	5 (35.7)	
1.5	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.1)	
2.1	0	0	0	0	0	
2.1 <	0	1 (50.0)	0	0	1 (7.1)	
症例数	6	2	3	3	14	
投与量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	平均	0.617	3.000	0.650	0.357	0.909
	S.E.	0.1130	2.4000	0.1323	0.0468	0.3508
	最小	0.30	0.60	0.45	0.30	0.30
	最大	1.00	5.40	0.90	0.45	5.40

a) 単位： $\mu\text{g}/\text{日}$ ．1 日 1 回以外の変則的な投与方法の場合は 1 日の平均投与量に換算した

b) 発症要因別維持投与量

ビタミンD代謝異常の有無別の維持投与量を表ト - 117に示す。最終全般有効度が「有効」以上と評価された症例における維持投与量は、ビタミンD代謝異常によるものでは、平均0.650 µg/日（最小0.45～最大0.90 µg/日）であり、ビタミンD代謝異常以外の要因によるものでは、平均0.979 µg/日（最小0.30～最大5.40 µg/日）であった。ビタミンD代謝異常の有無に係わらず多くの症例が0.3～0.9 µg/日に分布していた。

表ト - 117 発症要因別維持投与量 () : %

発症要因 投与量 ^{a)}		ビタミンD代謝異常によるもの		ビタミンD代謝異常以外の 要因によるもの	
		「有効」以上	「有効」未満	「有効」以上	「有効」未満
< 0.3		0	0	0	0
0.45		1 (33.3)	0	6 (54.5)	6 (85.7)
0.9		2 (66.7)	0	3 (27.3)	1 (14.3)
1.5		0	0	1 (9.1)	0
2.1		0	0	0	0
2.1 <		0	0	1 (9.1)	0
症例数		3	0	11	7
投与量 (µg/日)	平均	0.650	-	0.979	0.514
	S.E.	0.1323	-	0.4476	0.0643
	最小	0.45	-	0.30	0.45
	最大	0.90	-	5.40	0.90

a) 単位：µg/日。1日1回以外の変則的な投与方法の場合は1日の平均投与量に換算した

ソフトカプセル剤との維持投与量比

ファレカルシトリオール錠剤と第 相試験（ソフトカプセル剤）で用いたソフトカプセル剤との投与量比を表ト - 118 に示す。ソフトカプセル剤に対する錠剤の維持投与量比は平均0.841であった。

表ト - 118 維持投与量比（「有効」以上例） () : %

病型 投与量比 ^{a)}		V D抵抗性 クル病	種々の 骨軟化症	V D依存症 型	Fanconi 症候群	合計
1/2		1 (16.7)	0	0	0	1 (7.1)
1		5 (83.3)	1 (50.0)	3 (100)	2 (66.7)	11 (78.6)
1 <		0	1 (50.0)	0	1 (33.3)	2 (14.3)
症例数		6	2	3	3	14
投与量比	平均	0.825	0.840	0.839	0.875	0.841
	S.E.	0.0727	0.2400	0.0308	0.1521	0.0482
	最小	0.50	0.60	0.80	0.60	0.50
	最大	1.00	1.08	0.90	1.13	1.13

a) 錠剤/ソフトカプセル剤

試験のまとめ

第 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、安全性並びに維持投与量を検討した。

その結果、「有効」以上の有効率は 66.7%（14 例 / 21 例）であり、各種病型における有効率は 46.2～100%であった。骨所見、臨床症状及び検査所見に対する所見別有効度における「有効」以上の割合は各々 50.0%、61.9%、66.7%の有効率が得られており、ファレカルシトリオールはクル病・骨軟化症の種々の所見・症状に対し有効であると考えられた。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第 相試験（ソフトカプセル剤）より更に骨所見で 1 例、臨床症状で 2 例及び検査所見で 4 例の改善を確認することができた。

概括安全度については、安全率が 96.2%（25 例 / 26 例）であった。副作用は「尿管結石」が 1 例に認められたが、投与中止、結石破砕術により消失した。臨床検査値異常変動は「GPT 上昇」が 1 件認められた。

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は、66.7%（14 例 / 21 例）であった。

また、有効性、安全性を考慮し求めた維持投与量は 0.3～0.9 µg/日であると考えられた。

以上より、ファレカルシトリオールは錠剤を用いた場合もソフトカプセル剤を用いた場合と同様にビタミン D 代謝異常の有無に係わらずクル病・骨軟化症に対し有効かつ安全な薬剤と判断された。

(4) 副甲状腺機能低下症

1) 前期第Ⅱ相臨床試験

副甲状腺機能低下症の患者を対象に、ソフトカプセル剤を用いてファレカルシトリオールの有効性、安全性及び維持投与量を検討する目的でオープン試験を全国17施設で実施した(表ト-119)。

表ト-119 副甲状腺機能低下症：前期第Ⅱ相試験の概略

項目	内容																																				
試験の目的	1 (OH)D ₃ あるいは1,25(OH) ₂ D ₃ で血清Caが維持されている副甲状腺機能低下症患者に対し、薬剤をファレカルシトリオールに切り替えて本薬の有効性、安全性及び維持投与量について検討する。																																				
試験の種類	オープン試験																																				
対象	疾患 副甲状腺機能低下症(特発性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、術後性副甲状腺機能低下症)の患者。																																				
	除外基準 (1) 抗痙攣剤(フェノバルビタール、フェニトインなど)及びアセタゾラミドを服用しているもの。 (2) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患を合併するもの。 (3) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦。 (4) その他、医師が治験対象として不適当と判断したもの。																																				
総症例数	61例(目標症例数：維持投与量判定可能症例として30例)																																				
使用薬剤	ファレカルシトリオールを0.05 µg含有するソフトカプセル剤 ファレカルシトリオールを0.25 µg含有するソフトカプセル剤																																				
用量・用法	<用法> 1日1回食後経口投与する。 <用量> 被験者の背景、特に従来活性型ビタミンD ₃ 製剤の維持投与量を考慮してファレカルシトリオール0.25~1.0 µg/日から選択して投与開始する。ただし、1 (OH)D ₃ 製剤の1/4、1,25(OH) ₂ D ₃ 製剤の1/2を目安とする。なお、血清Caが投与前の維持レベルを逸脱した場合はファレカルシトリオールの投与量を増減する。																																				
投与期間	16週間																																				
併用薬・併用療法	他の活性型ビタミンD ₃ 製剤は併用しないこととした。 その他の併用薬は治験期間中投与方法、投与量などをできる限り変更しないこととした。																																				
検査・観察項目	有効性の観察 自覚症状(テタニー・痙攣・しびれ感・異常知覚など) 他覚症状(必要又は可能な場合)：テタニー誘発試験(Chvosték試験, Trousseau試験) 生化学的検査[施設実施] (血清)Ca, P, Mg, Al-P, アルブミン, 総タンパク, Cr (尿中)Ca, P, Mg, Cr 生化学的検査[集中検査(帝人バイオラボラトリーズ)] (血清)Ca, P, Mg, Al-P, アルブミン, 総タンパク, Cr, Al-PTH, HS-PTH (尿中)Ca, P, Mg, Cr, ヒドロキシプロリン 安全性の観察 血液学的検査 白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画 血液生化学的検査 GOT, GPT, BUN, 尿酸 尿検査 pH, 糖, 蛋白, 沈渣 (必要と認められた場合)心電図																																				
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>-4W</th> <th>0W</th> <th>1W</th> <th>2W</th> <th>4W</th> <th>8W</th> <th>12W</th> <th>16W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) a)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a)b)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 観察日は朝絶食にて来院させることとした。 b) Al-PTH, HS-PTHは特発性、術後性では16週又は投与中止時、偽性では可能な限り実施</p>	項目	-4W	0W	1W	2W	4W	8W	12W	16W	a) a)									a)									a)b)								
項目	-4W	0W	1W	2W	4W	8W	12W	16W																													
a) a)																																					
a)																																					
a)b)																																					

(つづく)

表ト - 119 副甲状腺機能低下症：前期第Ⅱ相試験の概略

(つづき)

項 目	内 容
評 価 基 準	最終有効度：最終投与量での血清Caを中心としそれに自・他覚症状の変化を加味して評価する。 効果過剰，効果適正，効果不足 安 全 度：副作用ならびに臨床検査値などを考慮して評価する。 安全，ほぼ安全，安全性に問題がある，安全でない 有 用 度：最終有効度，安全度を総合的に勘案して評価する。 極めて有用，有用，やや有用，有用性なし，好ましくない 維持投与量：試験終了時に最終投与量が維持投与量と考えられるか否かについて評価する。
検 定 方 法	各種計測値に対する検定：t検定
治験総括医師	
代表施設及び施設数	計17施設
治 験 期 間	

試験実施の経緯及び試験デザイン

副甲状腺機能低下症は，その病因からPTH分泌低下による特発性副甲状腺機能低下症（以下；「特発性」），術後性副甲状腺機能低下症（以下；「術後性」）及び腎におけるPTH不応性である偽性副甲状腺機能低下症（以下；「偽性」）の3種に大別できる。

ファレカルシトリオールはラット副甲状腺機能低下症モデルにおいて血中Ca上昇作用を示し，ビタミンD欠乏・低Ca飼育ラットにおいては強力な腸管Ca吸収促進作用，骨Ca動員作用を示した〔ホ，1，(1)，1〕，〔ホ，1，(1)，4〕ことから，本疾患に対し優れた治療効果を示すことが期待され本試験を実施した。

試験方法に関しては，副甲状腺機能低下症の患者数が非常に少なく，新規に治療を開始する患者を組込むことはほとんど望めないことから，同種同効薬による治療を受けている患者を対象とした。このような患者を対象として薬効評価を行う場合，前治療薬の休薬期間を設け，副甲状腺機能低下症に特有の血清Caの低下，並びにそれに伴う諸症状に対し改善効果を検討すべきものとする。しかし，前治療薬の投与を中止した場合，低カルシウム血症が発現し，テタニーや痙攣を起こす可能性があり，また極端な場合には昏睡状態をきたすといわれるため，既存の活性型ビタミンD₃製剤から休薬期間をおかずにファレカルシトリオールに切り替える形で検討を行った。また，副甲状腺機能低下症に対する活性型ビタミンD₃製剤の治療は，主として腸管からのCa吸収促進作用により血清Caを上昇させる対症療法であり，休薬期間を置かず前治療薬から切り替えて投与する試験方法ではあるが，ファレカルシトリオールの副甲状腺機能低下症に対する改善効果を評価することは可能であると考えた。

用法・用量，投与期間の設定の根拠

a) 用量

通常，前期第Ⅱ相臨床試験（E P）は被験者の安全性確保の観点から，低用量より症状に応じ適宜増減する投与方法が採用されることが多いが，副甲状腺機能低下症では投与する活性型ビタミンD₃製剤の投与量が少ない場合，血清Caの低下により，テタニーや痙攣発作に加え，昏睡状態をきたすおそれがあるため，低用量から増量するのではなく，でき

るだけ維持投与量に近い用量から開始することとした。

初回投与量は、既存の活性型ビタミンD₃製剤の投与量を考慮して第Ⅲ相臨床試験で安全性の確認されている0.25～1.0 µg/日から選択することとした。既存の活性型ビタミンD₃製剤の投与量比の設定にあたっては、病態モデルでの効力比、安全性試験の成績、第Ⅲ相臨床試験の成績から判断し、ファレカルシトリオールの中Ca上昇作用は1-(OH)D₃の3～5倍、1,25(OH)₂D₃の2倍程度と予想し、1-(OH)D₃の1/4、1,25(OH)₂D₃の1/2を投与量の目安とした。なお、血清Caが投与前の維持レベルを逸脱した場合はファレカルシトリオールの投与量を適宜増減した。

b) 用法

慢性腎不全におけるEP [ト, 1, (2), 1]と同様の理由から1日1回食後投与とした。

c) 投与期間

血清Caを主たる指標とした適宜増減により有効性、安全性、及び維持投与量の観察が可能な期間として16週間を設定した。

被験者数

副甲状腺機能低下症は希少疾患であり、症例の確保が困難であると考えられることから維持投与量判定可能な症例として30例を目標症例数とした。ただし病型が大きく分けても3分類あり、これらは必ずしも薬物治療に対し同様な反応を示さないため、病型別の集計には多くのデータが必要であること、治験の中止・脱落となる症例及び維持投与量の判定不可能な症例があることが予想されたため、61例が治験に組み込まれた。最終的に維持投与量及び維持投与量比の検討可能な症例は44例であった。

集計・解析方法

副甲状腺機能低下症はPTH欠乏型の「特発性」、 「術後性」とPTH充足型の「偽性」に大別されるが、PTH欠乏型とPTH充足型では活性型ビタミンD₃に対する反応性が異なり、治療に要する活性型ビタミンD₃製剤の投与量も異なるといわれるため、本試験では有効性、安全性、及び維持投与量については病型別に集計するとともに、PTH欠乏型として「特発性＋術後性」の集計も実施した。ただし、副作用と臨床検査値異常変動については3病型を合わせて集計した。

最終有効度及び安全度評価基準

最終有効度評価は最終投与量での血清Caを中心とし、自・他覚症状の変化を加味して3段階（効果過剰、効果適正、効果不足）で評価することとし、その判定は担当医師の判断に委ねた。

なお、治療目標は、多くの担当医師が著しい高Ca尿症を避けるため、血清Caを施設正常域の正常下限若しくは若干低めの範囲を目安とした。

安全度は副作用並びに臨床検査値等を考慮し、1:安全（副作用なし）、2:ほぼ安全（投与継続可能）、3:安全性に問題がある（処置を要するが投与継続可能）、4:安全でない（中止を必要とする副作用）の4段階で判定することとした。ただし、本剤の投与量の過不足に伴う血清Caの変化は原則として安全度の評価に入れなかった。

症例の内訳

有効性評価、安全性評価、有用性評価のいずれにおいても除外した症例はなく、投与した61例全てを採用した。前治療薬としてビタミンD₃製剤を使用していなかった症例が5例、活性型ビタミンD₃製剤を使用していたが無効又は効果不明の症例が各1例あったが、有効性、安全性評価は可能であることから採用することとした。

患者背景

患者背景を表ト - 120に示す。前治療薬剤として使用されていた活性型ビタミンD₃製剤は1 (OH)D₃ 42例、1,25(OH)₂D₃ 14例であった。

表ト - 120 全症例の患者背景

項目		特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
解析対象例数		29	16	16	45	61
性別	男	9 (31.0)	6 (37.5)	9 (56.3)	15 (33.3)	24 (39.3)
	女	20 (69.0)	10 (62.5)	7 (43.8)	30 (66.7)	37 (60.7)
年齢 (歳)	10~19	3 (10.3)	0	1 (6.3)	3 (6.7)	4 (6.6)
	20~29	4 (13.8)	1 (6.3)	0	5 (11.1)	5 (8.2)
	30~39	6 (20.7)	1 (6.3)	8 (50.0)	7 (15.6)	15 (24.6)
	40~49	6 (20.7)	5 (31.3)	5 (31.3)	11 (24.4)	16 (26.2)
	50~59	9 (31.0)	7 (43.8)	1 (6.3)	16 (35.6)	17 (27.9)
	60~69	1 (3.4)	2 (12.5)	0	3 (6.7)	3 (4.9)
	70~	0	0	1 (6.3)	0	1 (1.6)
		平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	40.9 ± 2.8 14 ~ 62	51.0 ± 2.5 27 ~ 66	39.6 ± 3.2 18 ~ 75	44.5 ± 2.1 14 ~ 66
罹病期間 (年)	平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	14.2 ± 1.8 1.5 ~ 36	10.3 ± 2.1 0.8 ~ 29	25.1 ± 3.3 6.3 ~ 53	12.7 ± 1.4 0.8 ~ 36	16.0 ± 1.5 0.8 ~ 53
	身長 (cm)	平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	155.52 ± 1.65 138.0 ~ 174.0	158.31 ± 2.34 146.0 ~ 180.0	154.76 ± 2.28 141.0 ~ 170.0	156.51 ± 1.35 138.0 ~ 180.0
体重 (kg)	平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	58.91 ± 2.57 40.0 ~ 99.0	55.22 ± 2.69 42.0 ~ 80.5	56.91 ± 2.18 35.4 ~ 73.0	57.60 ± 1.91 40.0 ~ 99.0	57.42 ± 1.51 35.4 ~ 99.0
	合併症	なし	13 (44.8)	6 (37.5)	7 (43.8)	19 (42.2)
あり		16 (55.2)	10 (62.5)	9 (56.3)	26 (57.8)	35 (57.4)
既往歴	なし	22 (75.9)	4 (25.0)	14 (87.5)	26 (57.8)	40 (65.6)
	あり	7 (24.1)	12 (75.0)	2 (12.5)	19 (42.2)	21 (34.4)
前治療薬剤 (D ₃ 剤のみ)	なし	1 (3.4)	0	4 (25.0)	1 (2.2)	5 (8.2)
	あり	28 (96.6)	16 (100)	12 (75.0)	44 (97.8)	56 (91.8)
	1 (OH)D ₃	21 (72.4)	13 (81.3)	8 (50.0)	34 (75.6)	42 (68.9)
	1,25(OH) ₂ D ₃	7 (24.1)	3 (18.8)	4 (25.0)	10 (22.2)	14 (23.0)
併用薬	なし	19 (65.5)	2 (12.5)	8 (50.0)	21 (46.7)	29 (47.5)
	あり	10 (34.5)	14 (87.5)	8 (50.0)	24 (53.3)	32 (52.5)
本薬投与期間 (週)	平均 ± S.E. 最小 ~ 最大	16.3 ± 0.3 13 ~ 19	16.5 ± 0.3 13 ~ 18	16.7 ± 0.5 12 ~ 19	16.4 ± 0.2 13 ~ 19	16.5 ± 0.2 12 ~ 19

(つづく)

表ト - 120 全症例の患者背景 (つづき)

項目		特発性	術後性	偽性	特発性+術後性	合計
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
血清Ca(mg/dl) ^{a)}	X < 8.0	6 (20.7)	7 (43.8)	2 (12.5)	13 (28.9)	15 (24.6)
	8.0 X 10.2	23 (79.3)	9 (56.3)	14 (87.5)	32 (71.1)	46 (75.4)
	10.2 < X	0	0	0	0	0
	平均±S.E.	8.44 ± 0.16	8.08 ± 0.21	8.68 ± 0.22	8.31 ± 0.13	8.41 ± 0.11
	最小~最大	6.0 ~ 10.1	5.9 ~ 9.2	6.3 ~ 9.9	5.9 ~ 10.1	5.9 ~ 10.1
尿中Ca/Cr ^{a)}	X 0.3	15 (51.7)	9 (56.3)	11 (68.8)	24 (53.3)	35 (57.4)
	0.3 < X 0.5	5 (17.2)	2 (12.5)	1 (6.3)	7 (15.6)	8 (13.1)
	0.5 < X	2 (6.9)	2 (12.5)	0	4 (8.9)	4 (6.6)
	不明	7 (24.1)	3 (18.8)	4 (25.0)	10 (22.2)	14 (23.0)
	平均±S.E.	0.237 ± 0.034	0.249 ± 0.051	0.119 ± 0.028	0.242 ± 0.028	0.210 ± 0.023
最小~最大	0.02 ~ 0.61	0.04 ~ 0.60	0.02 ~ 0.33	0.02 ~ 0.61	0.02 ~ 0.61	
AI-PTH(pg/ml) ^{b)}	X < 10	24 (82.8)	10 (62.5)	1 (6.3)	34 (75.6)	35 (57.4)
	10 X 65	2 (6.9)	4 (25.0)	9 (56.3)	6 (13.3)	15 (24.6)
	65 < X	0	0	5 (31.3)	0	5 (8.2)
	不明	3 (10.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	5 (11.1)	6 (9.8)
	平均±S.E.	6.8 ± 0.8	10.8 ± 4.2	79.1 ± 25.1	8.2 ± 1.6	27.5 ± 8.0
最小~最大	5 ~ 25	5 ~ 65	5 ~ 368	5 ~ 65	5 ~ 368	
HS-PTH(pg/ml) ^{b)}	X < 180	19 (65.5)	10 (62.5)	0	29 (64.4)	29 (47.5)
	180 X 560	7 (24.1)	3 (18.8)	10 (62.5)	10 (22.2)	20 (32.8)
	560 < X	0	1 (6.3)	5 (31.3)	1 (2.2)	6 (9.8)
	不明	3 (10.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	5 (11.1)	6 (9.8)
	平均±S.E.	158.3 ± 12.4	178.9 ± 43.8	725.1 ± 166.8	165.5 ± 17.0	318.1 ± 57.2
最小~最大	100 ~ 359	100 ~ 726	239 ~ 2563	100 ~ 726	100 ~ 2563	

a) 施設測定値 b) 集中測定値

治療前の症状

前治療薬剤による治療を行う前に見られた症状は調査表に現病歴欄を設け、発症時の状態や、前治療薬剤による治療を行う前に見られた自・他覚症状を記述式で調査した。その結果、何らかの症状が調査表に記載されていた症例は、63.9% (39例/61例) で、その内訳は表ト - 121に示すとおり、約1/3の症例でテタニーが見られていたほか、痙攣、しびれ感もそれぞれ13%、18%の症例で見られていた。しかし、それらは本試験への組み入れ時には前治療薬剤によりほぼ消失していた。

表ト - 121 治験前に見られた症状 () : %

症状	症例数
	解析対象例数 61
テタニー	20 (32.8)
痙攣	8 (13.1)
しびれ感	11 (18.0)
その他*	13 (21.3)

*: てんかん, 失神発作, 意識消失(喪失)等重複例あり

最終有効度

最終有効度を表ト - 122に示す。「効果適正」以上の有効率は86.9% (53例/61例) であった。病型別にみると「特発性」で86.2% (25例/29例), 「術後性」で87.5% (14例/

16例)、「偽性」で87.5% (14例/16例)であり、病型を問わず高い有効率を示した。なお、「効果過剰」と判定された症例はいずれも本薬に反応し血清Ca上昇作用を示したため、有効例に含めた。

表ト - 122 最終有効度 (): %

有効度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
効果過剰	0	0	3 (18.8)	0	3 (4.9)
効果適正	25 (86.2)	14 (87.5)	11 (68.8)	39 (86.7)	50 (82.0)
効果不足	4 (13.8)	2 (12.5)	2 (12.5)	6 (13.3)	8 (13.1)
「効果適正」以上	25 (86.2)	14 (87.5)	14 (87.5)	39 (86.7)	53 (86.9)
症例数	29	16	16	45	61

自・他覚症状

a) 自覚症状

投与開始時と終了時の自覚症状(テタニー, 痙攣, しびれ感, 異常知覚)について評価した結果を表ト - 123 (1) ~ (4) に示す。いずれの自覚症状も大部分の症例で投与前後ともに「無症状」であり, 新たな自覚症状の出現はほとんど見られなかった。

表ト - 123 (1) テタニー

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	無症状	0	0	1	60	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 123 (2) 痙攣

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	無症状	0	0	0	61	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 123 (3) しびれ感

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	1	0	1	0
	無症状	0	1	1	57	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 123 (4) 異常知覚

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1	0
	無症状	0	1	1	58	0
	判定不能	0	0	0	0	0

b) テタニー誘発試験

副甲状腺機能低下症の臨床症状を確認する目的で行ったテタニー誘発試験 (Chvosték試験, Trousseau試験) の投与開始時と終了時について評価した結果を表ト - 124 (1) ,

(2) に示す．いずれの誘発試験でも大部分の症例が陰性を示し，本薬の投与によって陽性又は疑陽性を認めた症例はほとんどなかった．

表ト - 124 (1) Chvosték試験

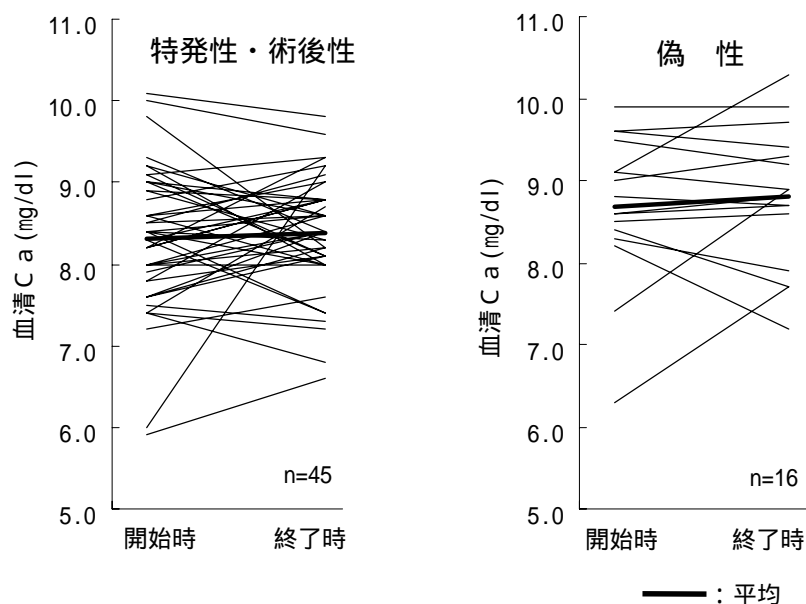
		投与開始時			
		陽性	疑陽性	陰性	未実施
投与終了時	陽性	0	0	0	1
	疑陽性	1	1	1	0
	陰性	0	2	44	0
	未実施	0	0	7	4

表ト - 124 (2) Trousseau試験

		投与開始時			
		陽性	疑陽性	陰性	未実施
投与終了時	陽性	0	0	0	0
	疑陽性	0	0	0	0
	陰性	1	1	45	1
	未実施	0	0	6	7

血清Caの推移

本薬投与開始時と終了時の血清Caの変化を「特発性 + 術後性」，「偽性」の2群に分け，図ト - 58に示す．血清Caは，投与開始時には61例中46例が既に前治療薬等により適正範囲内²⁷⁾ (8.0 血清Ca 10.2 : mg/dl) に維持されていた．本薬投与終了時には61例中49例が適正範囲内に維持された．



図ト - 58 血清Ca

安全度

安全度を表ト - 125に示す．安全性解析対象例の85.2% (52例/61例) が「安全」と評価された．「頭痛・嘔気・嘔吐」にて中止された1例及び「高Ca血症」にて休薬，入院・加療した1例が「安全性に問題がある」と判定された．「ねむけ」，「尿潜血」(2例) ，「顔面紅潮」，「肩こり・口渇感」の副作用が認められた5例及び副作用は認められなか

ったが、安全性の観察項目が実施不十分な2例で「ほぼ安全」と判定された。

表ト - 125 安全度

() : %

安全度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性+術後性	合計
安全	25 (86.2)	12 (75.0)	15 (93.8)	37 (82.2)	52 (85.2)
ほぼ安全	3 (10.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	6 (13.3)	7 (11.5)
安全性に問題がある	1 (3.4)	1 (6.3)	0	2 (4.4)	2 (3.3)
安全でない	0	0	0	0	0
症例数	29	16	16	45	61

副作用

副作用の発現頻度を表ト - 126に示す。副作用は11件見られた。「そう痒感」、「ねむけ」、「尿潜血」、「口渇感」、「肩こり」は投与継続中に消失した。「顔面紅潮」は投与量を0.5 µg/日から0.25 µg/日に減量し、消失が確認された。その後0.5 µg/日に増量したが再び「顔面紅潮」が見られることはなかった。「頭痛・嘔気・嘔吐」が見られた症例は、患者の申し出により投与を中止したが、中止1日後に消失が確認された。

「高Ca血症」を呈した症例では投与45日後に血清Caが18.4mg/dlを示し、それに伴う脱水症状が見られ、発現後4日間の休薬及び12日間の入院・加療を要した。休薬2日後には血清Caが正常範囲内まで回復し、休薬4日後からは投与量を副作用発現前の1.5 µg/日から0.75 µg/日に減量した上で投与を再開し、その後は本薬投与量を調整することにより治験終了まで適正な血清Caを維持した。

表ト - 126 副作用（自覚症状）の種類別出現頻度^{a)}

() : %

安全性評価例数		61		
因果関係 ^{b)}		1~2	3	合計
副作用発現症例数		4 (6.6)	4 (6.6)	8 (13.1)
副作用発現件数		5	6	11
高Ca血症		1 (1.6)	0	1 (1.6)
皮膚	そう痒感	1 (1.6)	0	1 (1.6)
消化器	嘔気	0	1 (1.6)	1 (1.6)
	嘔吐	0	1 (1.6)	1 (1.6)
	口渇感	1 (1.6)	0	1 (1.6)
精神神経	頭痛	0	1 (1.6)	1 (1.6)
	ねむけ	0	1 (1.6)	1 (1.6)
その他	尿潜血	0	2 (3.3)	2 (3.3)
	顔面紅潮	1 (1.6)	0	1 (1.6)
	肩こり	1 (1.6)	0	1 (1.6)

a) 関連性が否定できる有害事象については調査表に未記載のため集計不能

b) 1:強い 2:弱い 3:不明

臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の種類別発現頻度を表ト - 127に示す。治験薬との因果関係の否定できない臨床検査値異常変動は「白血球分画異常（好中球の減少）」1件、「BUN上昇」1件、「尿酸上昇」1件、「尿沈渣」2件の計5件が認められた。

表ト - 127 臨床検査値異常変動の種類別発現頻度^{a)} () : %

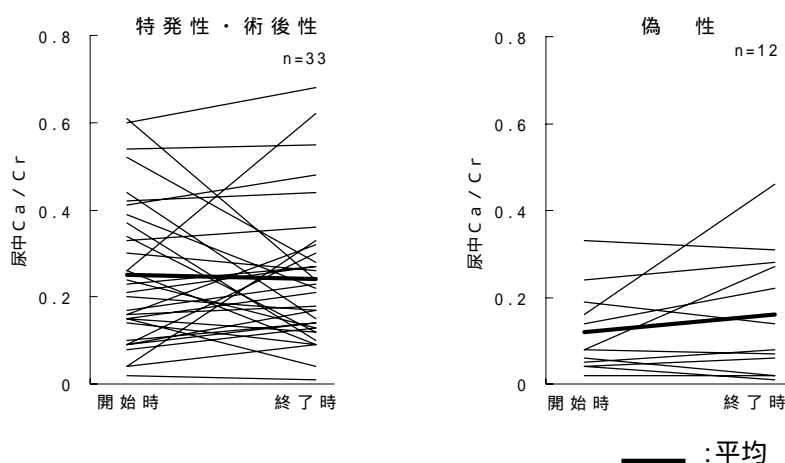
臨床検査評価例数	60		
因果関係 ^{b)}	1~2	3	合計
異常変動発現例数	0	4 (6.7)	4 (6.7)
異常変動発現件数	0	5	5
(血液学的検査)			
白血球分画(好中球)	0/47	1/47 (2.1)	1/47 (2.1)
(血液生化学的検査)			
BUN	0/47	1/47 (2.1)	1/47 (2.1)
尿酸	0/47	1/47 (2.1)	1/47 (2.1)
(尿検査)			
尿沈渣	0/29	2/29 (6.9)	2/29 (6.9)

a) 異常変動「有」で因果関係「無」のものに関しては未評価のため集計不能

b) 1:強い 2:弱い 3:不明

尿中Ca/Cr

ファレカルシトリオール投与開始時及び終了時の尿中Ca/Crの変化を図ト - 59に示す。尿中Ca/Crについてはファレカルシトリオールの主作用により上昇するものであるため、臨床検査値異常としては評価しなかった。しかし、患者毎の至適用量を定めるにあたっては、血清Caと同様に重要であることから、投与前後の尿中Ca/Crを検討した。投与開始時には検査の行われた45例中33例が適正範囲内²⁸⁾(尿中Ca/Cr 0.3)に維持されており、本薬投与終了時も45例中35例が適正範囲内に維持された。病型別にみても、「特発性+術後性」では腎でのCa再吸収能が低下しているため高値を呈する例が多いものの投与前後で大きな変化はなく、「偽性」でも投与前後で大きな変化はなかった。



図ト - 59 尿中Ca/Cr

有用度

有用度を表ト - 128に示す。「有用」以上の有用率は91.8% (56例 / 61例)であった。

表ト - 128 有用度 () : %

有用度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
極めて有用	16 (55.2)	7 (43.8)	8 (50.0)	23 (51.1)	31 (50.8)
有用	11 (37.9)	7 (43.8)	7 (43.8)	18 (40.0)	25 (41.0)
やや有用	2 (6.9)	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (8.9)	5 (8.2)
有用性なし	0	0	0	0	0
好ましくない	0	0	0	0	0
「有用」以上	27 (93.1)	14 (87.5)	15 (93.8)	41 (91.1)	56 (91.8)
症例数	29	16	16	45	61

維持投与量

ファレカルシトリオール維持投与量の求められた44例の結果を示す。

a) 維持投与量

効果適正例での維持投与量を表ト - 129に示す。維持投与量の平均は「特発性 + 術後性」で0.825 µg/日、「偽性」で0.513 µg/日であり、「偽性」は「特発性 + 術後性」のほぼ6割の維持投与量であった。また、維持投与量は「特発性 + 術後性」で0.25 ~ 1.5 µg/日、「偽性」で0.30 ~ 1.0 µg/日と幅広く分布したものの、全体では88.6% (39例 / 44例)が0.25 ~ 1.0 µg/日に分布した。

表ト - 129 維持投与量 () : %

病型 \ 投与量 (µg/日)	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
~0.25	1 (4.3)	0	0	1 (2.8)	1 (2.3)
~0.50	4 (17.4)	4 (30.8)	6 (75.0)	8 (22.2)	14 (31.8)
~0.75	6 (26.1)	5 (38.5)	1 (12.5)	11 (30.6)	12 (27.3)
~1.0	10 (43.5)	1 (7.7)	1 (12.5)	11 (30.6)	12 (27.3)
~1.25	2 (8.7)	2 (15.4)	0	4 (11.1)	4 (9.1)
~1.5	0	1 (7.7)	0	1 (2.8)	1 (2.3)
1.5 <	0	0	0	0	0
症例数	23	13	8	36	44
平均 ± S.E.	0.824 ± 0.058	0.827 ± 0.091	0.513 ± 0.078	0.825 ± 0.049	0.768 ± 0.046
最小 ~ 最大	0.25 ~ 1.25	0.50 ~ 1.50	0.30 ~ 1.00	0.25 ~ 1.50	0.25 ~ 1.50

b) 前治療薬剤の維持投与量とファレカルシトリオール維持投与量の比較

前治療薬剤に対する維持投与量の比較を表ト - 130に示す。ファレカルシトリオール/

1 (OH)D₃ (換算量)の維持投与量比は79.5% (35例 / 44例)が1/5 ~ 1/3の間に分布した。

表ト - 130 維持投与量比^{a)}

() : %

病型 維持投与量比 ^{a)}	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
~ 1/5	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.3)
~ 1/4	15 (65.2)	7 (53.8)	6 (75.0)	22 (61.1)	28 (63.6)
~ 1/3	5 (21.7)	1 (7.7)	1 (12.5)	6 (16.7)	7 (15.9)
~ 1/2	3 (13.0)	5 (38.5)	0	8 (22.2)	8 (18.2)
~ 1	0	0	0	0	0
1 <	0	0	0	0	0
症例数	23	13	8	36	44
平均 ± S.E.	0.279 ± 0.011	0.313 ± 0.022	0.246 ± 0.010	0.291 ± 0.011	0.283 ± 0.009

a) 1,25(OH)₂D₃は用量を2倍で換算

試験のまとめ

副甲状腺機能低下症に対するファレカルシトリオールソフトカプセル剤を用いた有効性、安全性及び維持投与量の検討をオープン試験にて実施した。有効性の評価は血清Caを中心とし、それに自覚症状の変化を加味して行い、以下の結果を得た。

血清Caは投与開始時から概ね適性範囲に維持され、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。

血清Caを適切な範囲に維持し、低Ca血症に伴う諸症状も無症状のまま維持できたということは、PTHの分泌不全または応答不全により血清Caを正常に維持できない副甲状腺機能低下症患者において、ファレカルシトリオールが試験前に投与されていた薬剤と同様の効果を示しているものと思われる。

安全率(「安全」)は85.2% (52例 / 61例) であった。「頭痛・嘔気・嘔吐」にて中止された1例及び「高Ca血症」にて休薬した1例が「安全性に問題がある」と判定されたが、いずれも中止又は休薬後正常に復した。

副作用は11件見られ、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は5件見られた。

有用率(「有用」以上)は91.8% (56例 / 61例) であった。

本薬の維持投与量の平均は「特発性 + 術後性」で0.825 µg/日、「偽性」で0.513 µg/日であり、88.6% (39例 / 44例) の症例が0.25 ~ 1.0 µg/日の範囲内にあった。

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、1 (OH)D₃の1/5 ~ 1/3の用量で同様な有効性を示し、安全性には大きな問題はないものと考えられた。

2) 後期第Ⅱ相臨床試験

副甲状腺機能低下症の患者で前期第Ⅰ相試験より継続して投与可能な患者を対象に、ソフトカプセル剤を用いてファレカルシトリオール[®]の長期投与時の有効性、安全性を検討する目的でオープン試験を全国17施設で実施した(表ト-131)。

表ト-131 副甲状腺機能低下症：後期第Ⅱ相試験の概略

項目	内容	
試験の目的	副甲状腺機能低下症患者に対し、ファレカルシトリオール [®] の長期投与時における有効性、安全性を検討する。	
試験の種類	オープン試験	
対象	疾患	副甲状腺機能低下症(特発性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、術後性副甲状腺機能低下症)の患者。
	選択基準	(1) 前期第Ⅰ相試験より継続して投与可能なもの。 (2) 20歳以上65歳以下
	除外基準	(1) 抗痙攣剤(フェノバルビタール、フェニトインなど)及びアセタゾラミドを服用しているもの。 (2) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患を合併するもの。 (3) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦。 (4) その他、医師が試験対象として不適当と判断したもの。
総症例数	47例(目標症例数：30例)	
使用薬剤	ファレカルシトリオールを0.05 µg含有するソフトカプセル剤 ファレカルシトリオールを0.25 µg含有するソフトカプセル剤 ファレカルシトリオールを0.5 µg含有するソフトカプセル剤	
用法・用量	<用法> 1日1回食後経口投与する。 <用量> 前期第Ⅰ相試験で求められたファレカルシトリオール [®] の維持投与量を継続して投与する。なお、血清Caが投与前の維持レベルを逸脱した場合はファレカルシトリオール [®] の投与量を適宜増減する。	
投与期間	前期第Ⅰ相試験と合わせて52週間	
併用薬・併用療法	他の活性型ビタミンD ₃ 製剤は併用しない。 その他の併用薬は試験期間中投与方法、投与量などをできる限り変更しないこととし、その種類、投与量及び投与期間等を調査表に明記する。	
検査・観察項目	有効性の観察 自覚症状(テタニー・痙攣・しびれ感・異常知覚など) 他覚症状(必要又は可能な場合)：テタニー誘発試験(Chvosték試験, Trousseau試験) 生化学的検査[施設実施] (血清)Ca, P, Mg, Al-P, アルブミン, 総タンパク, Cr (尿中)Ca, P, Mg, Cr 生化学的検査[集中検査(帝人バイオラボラトリーズ)] (血清)Ca, P, Mg, Al-P, アルブミン, 総タンパク, Cr, Al-PTH, HS-PTH (尿中)Ca, P, Mg, Cr, ヒドロキシプロリン 安全性の観察 血液学的検査：白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画 血液生化学的検査：GOT, GPT, BUN, 尿酸 尿検査：pH, 糖, 蛋白, 沈渣	
検査・観察時期	検査・観察項目 ~ については投与開始20週以降4週毎に検査。 ただし、「特発性」、「術後性」について血液生化学検査項目におけるAl-PTH, HS-PTHは投与開始後52週又は中止時のみ実施。また、~ については観察日に朝絶食で来院させることとした。	
評価方法及び評価基準	1) 最終有効度(血清Caを中心に自・他覚症状の変化を加味して評価) 効果過剰, 効果適正, 効果不足 2) 安全性(副作用ならびに臨床検査値などを考慮して評価) 安全, ほぼ安全, 安全性に問題がある, 安全でない 3) 有用度(最終有効度, 安全性を総合的に勘案して評価) 極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なし, 好ましくない	
検定方法	各種計測値に対する検定：t検定	
試験総括医師		
代表施設及び施設数	計17施設	
試験期間		

試験実施の経緯

前期第 相臨床試験 (E P) は副甲状腺機能低下症に対して、血清Caを主たる指標とした適宜増減により有効性、安全性及び維持投与量の観察が可能な期間として、投与期間を16週間と設定した。

しかしながら、副甲状腺機能低下症は慢性疾患であり、現在の治療法では治癒は望めず、治療の中断により血清Caの低下、及びそれに伴う症状の出現等が再発するため、通常長期にわたり活性型ビタミンD₃製剤投与による治療が必要である。

そこで、E P に継続して長期投与試験として本試験を実施することとした。なお、本試験を実施するに際しては、E P 中間検討会を開催して途中経過を入手した症例の背景、維持投与量及び安全性等、本試験の必要性について検討した。

用法・用量、投与期間の設定の根拠

a) 用法

E P と同様に食後1日1回投与とした。

b) 用量

本試験はE P から引き続き投与が可能な患者を対象として実施した長期投与試験であるため、症例毎のファレカルシトリオール維持投与量はE P において概ね求められていた。したがって、原則的に維持投与量を継続して投与することとし、血清Caに応じて用量を適宜増減した。

c) 投与期間

長期投与による有効性、安全性が評価可能な期間としてE P と合わせて52週間とした。

集計・解析方法

E P と同様に「特発性」、「術後性」、「偽性」の病型別に加え、「特発性+術後性」について集計することとした〔ト, 1, (4), 1〕。また、患者の背景はE P 開始時のデータを用いた。

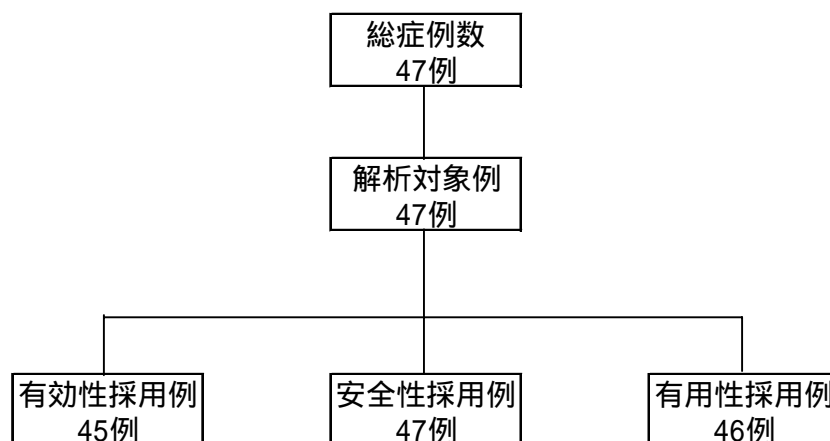
有効性、安全性評価基準

E P と同様の評価基準により評価を行った。

症例の内訳

症例の内訳を図ト - 60に、不採用例とその理由を表ト - 132に示す。E P の総症例数61例の内、引き続き継続投与可能であった47例が解析対象例（安全性採用例）となった。

また、L P への切り替え時の処置違反等で有効性評価から2例、有用性評価から1例が除外され、有効性採用例45例、有用性採用例46例となった。



図ト - 60 症例の内訳

表ト - 132 不採用例数とその理由

除外理由	例数	安全性	有効性	有用性
L P 切り替え前に禁止薬 (1 (OH)D3) 服薬のため	1		×	×
副作用により投与165日 ^{a)} 後中止による投与期間不足	1		×	

：採用 ×：不採用

a)前期第 相試験開始からの日数

患者背景

解析対象例全例の患者背景を表ト - 133に示す。

表ト - 133 全症例の患者背景^{a)}

項 目		特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
		症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
解析対象例数		23	12	12	35	47
性 別	男	8 (34.8)	6 (50.0)	6 (50.0)	14 (40.0)	20 (42.6)
	女	15 (65.2)	6 (50.0)	6 (50.0)	21 (60.0)	27 (57.4)
年 齢 (歳)	10 ~ 19	3 (13.0)	0	1 (8.3)	3 (8.6)	4 (8.5)
	20 ~ 29	2 (8.7)	1 (8.3)	0	3 (8.6)	3 (6.4)
	30 ~ 39	5 (21.7)	0	6 (50.0)	5 (14.3)	11 (23.4)
	40 ~ 49	5 (21.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	7 (20.0)	11 (23.4)
	50 ~ 59	8 (34.8)	7 (58.3)	1 (8.3)	15 (42.9)	16 (34.0)
	60 ~ 69	0	2 (16.7)	0	2 (5.7)	2 (4.3)
	70 ~	0	0	0	0	0
		平均 ± S.E.	41.1 ± 3.1	53.4 ± 2.9	37.7 ± 2.7	45.3 ± 2.5
	最小 ~ 最大	14 ~ 59	27 ~ 66	18 ~ 53	14 ~ 66	14 ~ 66
罹病期間 (年)	平均 ± S.E.	14.8 ± 2.1	8.9 ± 2.6	26.4 ± 4.0	12.7 ± 1.7	16.3 ± 1.8
	最小 ~ 最大	1.5 ~ 36	0.8 ~ 29	10 ~ 53	0.8 ~ 36	0.8 ~ 53.0
発症年齢 (歳)	平均 ± S.E.	27.3 ± 3.0	44.7 ± 4.3	11.3 ± 3.2	33.4 ± 2.8	27.7 ± 2.7
	最小 ~ 最大	1 ~ 53	18 ~ 57	0 ~ 27	1 ~ 57	0 ~ 57
身 長 (c m)	平均 ± S.E.	155.85 ± 2.00	159.25 ± 3.09	153.50 ± 2.73	157.02 ± 1.68	156.12 ± 1.44
	最小 ~ 最大	138.0 ~ 174.0	146.0 ~ 180.0	141.0 ~ 170.0	138.0 ~ 180.0	138.0 ~ 180.0
体 重 (kg)	平均 ± S.E.	57.80 ± 2.98	57.04 ± 3.45	57.13 ± 1.76	57.54 ± 2.26	57.44 ± 1.73
	最小 ~ 最大	40.0 ~ 99.0	42.0 ~ 80.5	47.0 ~ 65.0	40.0 ~ 99.0	40.0 ~ 99.0
合併症	無	8 (34.8)	4 (33.3)	6 (50.0)	12 (34.3)	18 (38.3)
	有	15 (65.2)	8 (66.7)	6 (50.0)	23 (65.7)	29 (61.7)
既往歴	無	16 (69.6)	3 (25.0)	11 (91.7)	19 (54.3)	30 (63.8)
	有	7 (30.4)	9 (75.0)	1 (8.3)	16 (45.7)	17 (36.2)
前治療薬剤 (D ₃ 剤のみ)	無	0	0	3 (25.0)	0	3 (6.4)
	有	23 (100)	12 (100)	9 (75.0)	35 (100)	44 (93.6)
	1 (OH)D ₃	17 (73.9)	9 (75.0)	7 (58.3)	26 (74.3)	33 (70.2)
	1,25(OH) ₂ D ₃	6 (26.1)	3 (25.0)	2 (16.7)	9 (25.7)	11 (23.4)
併用薬	無	11 (47.8)	1 (8.3)	6 (50.0)	12 (34.3)	18 (38.3)
	有	12 (52.2)	11 (91.7)	6 (50.0)	23 (65.7)	29 (61.7)
本薬投与期間 (週)	平均 ± S.E.	54.9 ± 1.7	60.1 ± 3.0	54.8 ± 2.9	56.7 ± 1.5	56.2 ± 1.4
	最小 ~ 最大	35 ~ 77	51 ~ 79	24 ~ 61	35 ~ 79	24 ~ 79

a) 「本薬投与期間」を除き前期第 相試験開始時の背景を集計したものである

(つづく)

表ト - 133 全症例の患者背景^{a)} (つづき)

項 目	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計	
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	
解析対象例数	23	12	12	35	47	
血清Ca(mg/dl) ^{b)}	X < 8.0	5 (21.7)	7 (58.3)	1 (8.3)	12 (34.3)	13 (27.7)
	8.0 X 10.2	18 (78.3)	5 (41.7)	11 (91.7)	23 (65.7)	34 (72.3)
	10.2 < X	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
	平均 ± S.E.	8.50 ± 0.15	7.8 ± 0.23	8.84 ± 0.27	8.26 ± 0.14	8.41 ± 0.13
	最小 ~ 最大	7.2 ~ 10.1	5.9 ~ 9.1	6.3 ~ 9.9	5.9 ~ 10.1	5.9 ~ 10.1
尿中Ca/Cr ^{b)}	X 0.3	11 (47.8)	8 (66.7)	7 (58.3)	19 (54.3)	26 (55.3)
	0.3 < X 0.5	4 (17.4)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (14.3)	6 (12.8)
	0.5 < X	2 (8.7)	1 (8.3)	0	3 (8.6)	3 (6.4)
	不明	6 (26.1)	2 (16.7)	4 (33.3)	8 (22.9)	12 (25.5)
	平均 ± S.E.	0.249 ± 0.042	0.224 ± 0.052	0.115 ± 0.035	0.240 ± 0.032	0.211 ± 0.027
	最小 ~ 最大	0.02 ~ 0.61	0.04 ~ 0.60	0.04 ~ 0.33	0.02 ~ 0.61	0.02 ~ 0.61
AI-PTH(pg/ml) ^{c)}	X < 10	19 (82.6)	7 (58.3)	0	26 (74.3)	26 (55.3)
	10 X 65	2 (8.7)	3 (25.0)	8 (66.7)	5 (14.3)	13 (27.7)
	65 < X	0	0	4 (33.3)	0	4 (8.5)
	不明	2 (8.7)	2 (16.7)	0	4 (11.4)	4 (8.5)
	平均 ± S.E.	6.9 ± 1.0	12.6 ± 5.9	83.5 ± 30.0	8.7 ± 2.0	29.6 ± 9.7
	最小 ~ 最大	5 ~ 25	5 ~ 65	16 ~ 368	5 ~ 65	5 ~ 368
HS-PTH(pg/ml) ^{c)}	X < 180	14 (60.9)	6 (50.0)	0	20 (57.1)	20 (42.6)
	180 X 560	7 (30.4)	3 (25.0)	8 (66.7)	10 (28.6)	18 (38.3)
	560 < X	0	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (2.9)	5 (10.6)
	不明	2 (8.7)	2 (16.7)	0	4 (11.4)	4 (8.5)
	平均 ± S.E.	164.7 ± 14.9	203.3 ± 60.0	724.5 ± 198.3	177.2 ± 21.4	329.9 ± 67.4
	最小 ~ 最大	100 ~ 359	100 ~ 726	239 ~ 2563	100 ~ 726	100 ~ 2563

a) 前期第 相試験開始時の背景を集計したものである b) 施設測定値 c) 集中測定値

治療前の症状

E P の背景で何らかの症状が調査表に記載されていた症例は59.6% (28例/47例)で、その内訳は表ト - 134に示すとおり、約28%の症例でテタニーが見られていたほか、痙攣、しびれ感もそれぞれ約9%、19%の症例で見られていた。

しかし、それらは、E P への組み入れの時点で前治療薬剤によりほぼ消失していた。

表ト - 134 治療前に見られた症状 () : %

症状	症例数
	解析対象例数 47
テタニー	13 (27.7)
痙攣	4 (8.5)
しびれ感	9 (19.1)
その他*	10 (21.3)

*: てんかん, 失神発作, 意識消失(喪失)等重複例あり

最終有効度

16週時 (EP 終了時) での最終有効度評価において「効果適正」以上の有効率は84.4% (38例 / 45例) であった。最終評価時における最終有効度を表ト - 135に示す。「効果適正」以上の有効率は84.4% (38例 / 45例) であり, 16週時と同様高い有効率を示した。

なお, 「効果過剰」と判定された1例は本薬に反応し血清Ca上昇作用を示したため, 有効例に含めた。

表ト - 135 最終有効度 () : %

有効度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性+術後性	合計
効果過剰	0	0	1 (9.1)	0	1 (2.2)
効果適正	18 (81.8)	11 (91.7)	8 (72.7)	29 (85.3)	37 (82.2)
効果不足	4 (18.2)	1 (8.3)	2 (18.2)	5 (14.7)	7 (15.6)
「効果適正」以上	18 (81.8)	11 (91.7)	9 (81.8)	29 (85.3)	38 (84.4)
症例数	22	12	11	34	45

自・他覚症状

a) 自覚症状

投与開始時と終了時の自覚症状 (テタニー, 痙攣, しびれ感, 異常知覚) について評価した結果を表ト - 136 (1) ~ (4) に示す。いずれの自覚症状も大部分の症例で投与前後ともに「無症状」であり, 新たな自覚症状の出現はほとんど見られなかった。

表ト - 136 (1) テタニー

		投与開始時 (0週時)				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	無症状	0	0	0	45	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 136 (2) 痙攣

		投与開始時 (0週時)				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	無症状	0	0	0	45	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 136 (3) しびれ感

		投与開始時 (0 週時)				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1	0
	無症状	0	1	1	42	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 136 (4) 異常知覚

		投与開始時 (0 週時)				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	無症状	0	0	1	44	0
	判定不能	0	0	0	0	0

b) テタニー誘発試験

投与開始時と終了時のテタニー誘発試験 (Chvosték試験 , Trousseau試験) について評価した結果を表ト - 137 (1) , (2) に示す . いずれの誘発試験でも大部分の症例が投与前後ともに陰性であった .

表ト - 137 (1) Chvosték試験

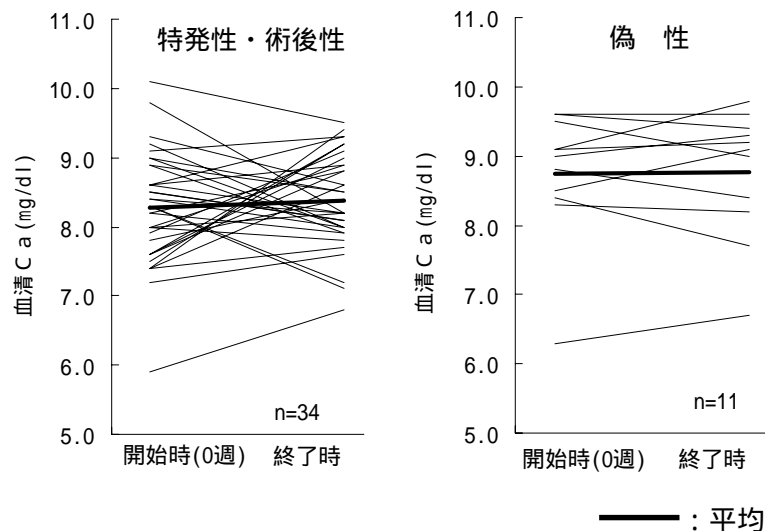
		投与開始時 (0 週時)			
		陽性	疑陽性	陰性	未実施
投与終了時	陽性	0	0	0	0
	疑陽性	1	1	0	0
	陰性	0	2	39	0
	未実施	0	0	1	1

表ト - 137 (2) Trousseau試験

		投与開始時 (0 週時)			
		陽性	疑陽性	陰性	未実施
投与終了時	陽性	0	0	0	0
	疑陽性	0	0	1	0
	陰性	0	1	39	1
	未実施	0	0	1	2

血清Caの変化

血清Caの投与開始時と終了時の血清Caの変化を図ト - 61に示す . 血清Caは投与開始時には既に45例中33例が適正範囲内²⁷⁾ (8.0 血清Ca 10.2 : mg/dl) に維持されていた . 本薬投与終了時には45例中35例が適正範囲内に維持されており , 大きな変動は見られなかった .



図ト - 61 血清Ca

安全度

最終評価時での安全度を表ト - 138に示す。安全性解析対象例 89.4% (42例 / 47例) が「安全」と評価され、16週時 (E P 終了時) における評価と同様の高い安全性を示した。なお、「両側股関節部異所性石灰化」にて中止された1例のみ「安全性でない」と判定された。

また、「GPT上昇・尿蛋白」、「尿潜血・尿沈渣」の各1例、本薬との因果関係は否定されたが「顆粒球 (白血球・赤血球・好中球) 数」に異常の見られた1例及び副作用は認められなかったが、安全性の観察項目が実施不十分であった1例が「ほぼ安全」と判定された。

表ト - 138 安全度 () : %

安全度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
安全	21 (91.3)	11 (91.7)	10 (83.3)	32 (91.4)	42 (89.4)
ほぼ安全	2 (8.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (8.6)	4 (8.5)
安全性に問題がある	0	0	0	0	0
安全性でない	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.1)
症例数	23	12	12	35	47

副作用

副作用の発現頻度を表ト - 139に示す。16週以降に発現した副作用は「両側股関節部異所性石灰化」、「尿潜血」の2件であった。「両側股関節部異所性石灰化」は投与を中止し、13日間入院を要したが手術することなく63日後に消失が確認された。「尿潜血」は投与開始時に既に見られており、投与9週後に増強したが特別に処置することなく消失した。投与41週後に再び出現したが、最終検査時には軽快しており程度も軽度なものであった。

表ト - 139 副作用 (自・他覚症状) の種類別発現頻度^{a)}

(16週以降終了時まで)

() : %

安全性評価例数		47		
因果関係 ^{b)}		1~2	3	合計
副作用発現症例数		1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.3)
副作用発現件数		1	1	2
骨	両側股関節部異所性石灰化	1 (2.1)	0	1 (2.1)
その他	尿潜血	0	1 (2.1)	1 (2.1)

a) 関連性が否定できる有害事象については調査表に未記載のため集計不能。

b) 1: 強い 2: 弱い 3: 不明

(つづく)

表ト - 139 副作用（自・他覚症状）の種類別発現頻度^{a)} (つづき)
 (16週まで) () : %

安全性評価例数		47		
因果関係 ^{b)}		1~2	3	合計
副作用発現症例数		4 (8.5)	3 (6.4)	7 (14.9)
副作用発現件数		5	3	8
高Ca血症		1 (2.1)	0	1 (2.1)
皮膚	そう痒感	1 (2.1)	0	1 (2.1)
消化器	口渇感	1 (2.1)	0	1 (2.1)
精神神経	ねむけ	0	1 (2.1)	1 (2.1)
その他	尿潜血	0	2 (4.3)	2 (4.3)
	顔面紅潮	1 (2.1)	0	1 (2.1)
	肩こり	1 (2.1)	0	1 (2.1)

a) 関連性が否定できる有害事象については調査表に未記載のため集計不能。

b) 1:強い 2:弱い 3:不明

臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の発現頻度を表ト - 140に示す。16週以降に見られた因果関係が否定できない異常変動は4件認められた。その内訳は、「GPT上昇」、「尿蛋白」、「尿沈渣」、「白血球分画異常（好中球の減少）」の各1件であった。なお、「尿沈渣」、「白血球分画異常（好中球の減少）」は16週以前から引き続き見られたものである。

表ト - 140 臨床検査値異常変動の種類別発現頻度^{a)}
 (16週以降終了時まで) () : %

臨床検査評価例数		46		
因果関係 ^{b)}		1~2	3	合計
異常変動発現例数		1 (2.2)	3 (6.5)	4 (8.7)
異常変動発現件数		1	3	4
(血液学的検査)				
白血球分画(好中球)		0/35	1/35 (2.9)	1/35 (2.9)
(血液生化学的検査)				
GPT		1/38 (2.6)	0/38	1/38 (2.6)
(尿検査)				
尿蛋白		0/35	1/35 (2.9)	1/35 (2.9)
尿沈渣		0/23	1/23 (4.3)	1/23 (4.3)

(16週まで) () : %

臨床検査評価例数		46		
因果関係 ^{b)}		1~2	3	合計
異常変動発現例数		0	3 (6.5)	3 (6.5)
異常変動発現件数		0	3	3
(血液学的検査)				
白血球分画(好中球)		0/36	1/36 (2.8)	1/36 (2.8)
(尿検査)				
尿沈渣		0/22	2/22 (9.1)	2/22 (9.1)

a) 異常変動「有」で因果関係「無」のものに関しては未評価のため集計不能

b) 1:強い 2:弱い 3:不明

有用度

最終評価時での有用度を表ト - 141に示す．有用性採用例の 63.0% (29例 / 46例) が「極めて有用」，23.9% (11例 / 46例) が「有用」と評価された．

表ト - 141 有用度

(): %

有用度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
極めて有用	12 (54.5)	10 (83.3)	7 (58.3)	22 (64.7)	29 (63.0)
有用	7 (31.8)	2 (16.7)	2 (16.7)	9 (26.5)	11 (23.9)
やや有用	1 (4.5)	0	2 (16.7)	1 (2.9)	3 (6.5)
有用性なし	2 (9.1)	0	1 (8.3)	2 (5.9)	3 (6.5)
好ましくない	0	0	0	0	0
「有用」以上	19 (86.3)	12 (100)	9 (75.0)	31 (91.2)	40 (87.0)
症例数	22	12	12	34	46

「効果適正」症例における最終投与量

維持投与量の求められた「効果適正」症例における最終投与量を表ト - 142に示す．

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，「偽性」は「特発性 + 術後性」のほぼ6割であった．最終投与量は「特発性 + 術後性」で0.25 ~ 2.0 μ g/日，「偽性」で0.35 ~ 0.75 μ g/日と幅広く分布したものの，全体では87.9% (29例 / 33例) が0.25 ~ 1.0 μ g/日に分布した．

表ト - 142 「効果適正」症例における最終投与量

(): %

病型 \ 投与量	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
0.25	1 (5.9)	0	0	1 (3.6)	1 (3.0)
~0.50	2 (11.8)	3 (27.3)	3 (60.0)	5 (17.9)	8 (24.2)
~0.75	4 (23.5)	4 (36.4)	2 (40.0)	8 (28.6)	10 (30.3)
~1.0	8 (47.1)	2 (18.2)	0	10 (35.7)	10 (30.3)
~1.25	2 (11.8)	1 (9.1)	0	3 (10.7)	3 (9.1)
~1.5	0	0	0	0	0
1.5 <	0	1 (9.1)	0	1 (3.6)	1 (3.0)
症例数	17	11	5	28	33
平均 \pm S.E.	0.852 \pm 0.069	0.886 \pm 0.132	0.540 \pm 0.066	0.865 \pm 0.065	0.816 \pm 0.060
最小 ~ 最大	0.25 ~ 1.25	0.50 ~ 2.00	0.35 ~ 0.75	0.25 ~ 2.00	0.25 ~ 2.00

試験のまとめ

副甲状腺機能低下症に対するファレカルシトロールの長期投与時における有効性，安全性の検討をオープン試験にて実施した．主要評価項目を血清Caとし，それに自・他覚症状の変化を加味し有効性評価を行った．

最終有効度における「効果適正」以上は最終評価時84.4%（38例／45例），16週時（E P 終了時）84.4%（38例／45例）であり，投与期間の延長に伴う有効性の低下は認められなかった．

安全率（「安全」）は最終評価時89.4%（42例／47例），16週時（E P 終了時）83.0%（39例／47例）で，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．

副作用は10件見られ，このうち16週以降に見られたものは2件であった．「両側股関節部異所性石灰化」の1例は投与の中止，13日間の入院を要したが，手術をすることなく発現63日後に消失が確認された．その他の副作用については重篤なものはなかった．治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は5件認められ，このうち16週以降新たに出現したものは2件であった．

有用率（「有用」以上）は87.0%（40例／46例）であり投与期間が長くなることによる有用性の低下は認められなかった．

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，「特発性＋術後性」で0.865 µg/日，「偽性」で0.540 µg/日であり，87.9%（29例／33例）の症例が0.25～1.0 µg/日の範囲内にあった．

以上より，ファレカルシトロールは副甲状腺機能低下症患者に対して行った長期投与においても良好な有効性，安全性及び，有用性を有すると考えられた．

3) 第Ⅲ相臨床試験

副甲状腺機能低下症の患者を対象に、ファレカルシトリオール錠の有効性、安全性を検討する目的で全国14施設でオープン試験を実施した（表ト - 143）。

表ト - 143 副甲状腺機能低下症：第Ⅲ相試験の概略

項目	内容	
試験の目的	副甲状腺機能低下症に対するファレカルシトリオール錠の有効性、安全性の検討をオープン試験により行う。	
試験の種類	オープン試験	
対象	疾患	副甲状腺機能低下症(特発性副甲状腺機能低下症, 偽性副甲状腺機能低下症, 術後性副甲状腺機能低下症)の患者。
	選択基準	(1) 副甲状腺機能低下症と診断されたもの。 (2) 原則として10歳以上。
	除外基準	(1) 胃切除歴のあるもの。 (2) 重篤な腎疾患, 肝疾患, 心疾患, 血液疾患等を合併するもの。 (3) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦。 (4) 薬剤に過敏症又はアレルギーの既往歴のあるもの。 (5) その他治験担当医師により不適当と判断されたもの。
総症例数	42例(目標症例数: 40例)	
使用薬剤	ファレカルシトリオールを0.15 µg含有する錠剤 ファレカルシトリオールを0.3 µg含有する錠剤 ファレカルシトリオールを0.45 µg含有する錠剤	
用法・用量	<用法> 1日1回経口投与する。 ただし, 同一患者における服薬時期は可能な限り統一する。 <用量> 開始時の投与量は患者の背景, 特に従来の活性型ビタミンD ₃ 製剤の維持投与量を考慮し, 1-(OH)D ₃ 製剤の1/4, 1,25(OH) ₂ D ₃ 製剤の1/2を目安とする。 新たに治療を開始する場合には患者の背景とファレカルシトリオールソフトカプセル剤の成績(特発性・術後性0.8 µg/日, 偽性0.6 µg/日)を参考に, 開始時の投与量を決定する。 維持投与量は臨床症状, 検査所見に応じて, また維持投与量を求める際の目安(特発性・術後性: 血清Caが8.0mg/dl以上, 尿中Ca/Crが0.5未満, 偽性: 血清Caが8.5mg/dl以上, 尿中Ca/Crが0.3未満になるよう投与量をコントロール)を参考に投与量を増減する。	
投与期間	24週間	
併用薬及び併用療法	(1) 他のビタミンD製剤は使用しない。 (2) 血清Caを有効性の指標とするためカルシウム製剤及びカルシウム代謝に影響を及ぼす薬剤は原則として併用しない。やむを得ず併用する場合は可能な限り, 投与期間中その用法・用量を変更せずに投与する。 (3) 原則として抗痙攣剤(フェノバルビタール, フェニトインなど)及びアセタゾラミドは併用しない。やむを得ず併用する場合は, 投与期間中その用法・用量を変更せずに投与する。 (4) 本薬を投与する前から服用していた薬剤でその必要上試験中も併用する場合は, 可能な限り, 投与期間中その用法・用量を変更せずに投与する。	
検査・観察項目	有効性の観察 自覚症状(テタニー・痙攣・しびれ感・異常知覚) 他覚症状(必要又は可能な場合) (テタニー誘発試験): Chvosték試験, Trousseau試験 生化学的検査[施設実施] 血清Ca, P, Al-P, アルブミン 尿中Ca, Cr, P 生化学的検査[集中検査(帝人バイオラボラトリーズ)] 血清Ca, P, Al-P, アルブミン, Al-PTH, HS-PTH 尿中Ca, Cr, P 安全性の観察 血液学的検査 白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画 血液生化学的検査 GOT, GPT, 総タンパク, Cr, BUN, 尿酸, アルブミン 尿検査 pH, 糖, 蛋白, 沈渣 (必要と認めた場合)心電図	

(つづく)

表ト - 143 副甲状腺機能低下症：第Ⅲ相臨床試験の概略（つづき）

項目	内 容								
	項目 ^{a)}	0W	4W	8W	12W	16W	20W	24W	中止時
検査・観察時期									
評価項目及び評価基準	a) AI-PTH, HS-PTHは特発性，術後性では0週，24週又は投与中止時のみ実施 有効性評価 自・他覚症状有効度（著効：完全に消失，有効：ほぼ消失，無効の3段階で評価） カルシウム代謝に対する有効度（表ト - 144に示した評価基準に従い5段階で評価） 最終有効度（自・他覚症状有効度及びカルシウム代謝に対する有効度より表ト - 145に示した評価基準に従い5段階で評価） なお，自・他覚症状有効度及びカルシウム代謝に対する有効度については試験開始時に前治療薬による効果も評価することにより，有効性を比較検討できるようにした． 概括安全度（副作用及び臨床検査成績を総合して評価） 安全（副作用なし） ほぼ安全（軽度の副作用はあったが処置を必要とせず，本薬の投与は継続可能と判断した） 安全性に問題がある（副作用はあったが休薬，減量又は処置により継続投与が可能と判断した） 安全でない（副作用のため本薬の投与を中止した．あるいは中止すべきであったと判断した） 有用度（最終有効度及び概括安全度を総合的に勘案して評価） 極めて有用，有用，やや有用，有用性なし，好ましくない								
検定方法	検査項目：対応のあるt検定 検査項目：対応のあるt検定，Wilcoxonの順位和検定及びMcNemarの検定								
治験総括医師									
代表施設及び施設数	計14施設								
治験期間									

試験実施の経緯

第 相試験まではソフトカプセル剤を用いた試験を実施し，副甲状腺機能低下症に対するファレカルシトリオール[®]の安全性，有効性，及び維持投与量を確認した．しかし，開発製剤を錠剤に切り替えたため，錠剤の副甲状腺機能低下症に対する有効性，安全性及び維持投与量の確認が必要となり，第 相試験としてこれを実施することとした．

錠剤を用いた第 相試験を実施するにあたっては，有効性評価に関しては，第 相試験のような担当医師の主観ではなく可能な限り客観的な評価方法を用いることとし，間接的ではあるが前治療薬剤との効果の比較も試みた．

なお，既存の活性型ビタミンD₃製剤は，副甲状腺機能低下症に対する効能・効果を有しているが，副甲状腺機能低下症の患者数は非常に少なく，かつ病型は大きく3つに分けられることから，既存の活性型ビタミンD₃製剤を対照薬とした比較試験の実施は困難と判断した．

試験方法設定の根拠

a) 対象患者における年齢

特発性及び偽性副甲状腺機能低下症は遺伝的素因などにより幼児期に発症する可能性があり，臨床の場では発症早期からの治療が行われていることから，本薬の服薬に支障のないと思われる年齢を考慮し10歳以上の患者を対象として，安全性に十分配慮しながら本試験を実施することとした．なお，服薬に支障がない場合は，10歳未満でも組み入れを可とする意図から，“原則として”とした．

b) 用法

ファレカルシトリオール HIT における体内動態試験の結果〔へ、3、(2)〕及びソフトカプセル剤を用いて行った前相の試験で十分な有用性が得られたことより、1日1回投与を設定した。なお、錠剤においては体内動態の検討により、生物学的利用性に食事の影響は見られなかったため〔へ、3、(2)、2)〕、本試験では食後投与の制限を設けずに試験を実施することとした。

c) 用量

開始時の投与量は既存の活性型ビタミンD₃製剤を投与している場合は、前期第 相臨床試験 (E P) における既存薬との効力比の成績から1 (OH)D₃製剤の1/4、1,25(OH)₂D₃製剤の1/2を目安とすることとした。なお、1 (OH)D₃製剤と1,25(OH)₂D₃製剤の効力比は1:2といわれていることから、1,25(OH)₂D₃製剤の1/2とした。

新規治療例を試験に組み込むことも可とし、この場合の開始時投与量は、E P の結果から特異性及び術後性が0.8 µg/日、偽性が0.6 µg/日を参考として開始時の投与量を決定する。また、維持投与量は臨床症状、検査所見に応じ、適宜増減して求めることとした。

d) 休薬期間を設置しなかった理由

E P の理由と同様〔ト、1、(4)、1)〕に、本試験でも活性型ビタミンD₃製剤による前治療薬から休薬期間を置かずに本薬に切り替える形での検討を行った。

e) 投与期間

E P では投与期間を16週間として維持投与量の把握を行ったが、16週間では把握できなかった症例が見られたため本試験では24週間を設定した。

有効性評価基準

本症の主症状はテタニー、痙攣などの神経及び筋の過敏症状であり、これらは低Ca血症に基づくと考えられることから、有効性評価の指標は自・他覚症状有効度及びカルシウム代謝に対する有効度の2項目とした。自・他覚症状有効度の評価は、著効：完全に消失、有効：ほぼ消失、無効の3段階とし、カルシウム代謝に対する有効度の評価は有効性の指標と考えられる血清Caと安全性の指標と考えられる尿中Ca/Crとのバランスを勘案し、表ト - 144に示す評価基準により4段階で行った。これらを総合し最終有効度を評価することとした(表ト - 145)。

表ト - 144 カルシウム代謝に対する有効度評価基準

診断名	有効度	血清Ca ^{a)} (mg/dl)	尿中 ^{a)} Ca/Cr	診断名	有効度	血清Ca ^{a)} (mg/dl)	尿中 ^{a)} Ca/Cr
特発性 ・ 術後性	効果過剰	10.3~	又は 0.5	偽性	効果過剰	10.3~	又は 0.3
	著効	8.0~10.2	かつ<0.5		著効	8.5~10.2	かつ<0.3
	有効	7.0~7.9	かつ<0.5		有効	7.0~8.4	かつ<0.3
	やや有効 又は	~ 6.9	かつ<0.5		やや有効 又は	~ 6.9	かつ<0.3
	無効				無効		

a) 維持投与量のもとでの2回以上の検査値の平均値

表ト - 145 最終有効度評価基準

Ca代謝に対する 有効度	自・他覚症状有効度		
	著効	有効	無効
効果過剰	著効	有効	判定不能
著効	著効	有効	やや有効
有効	有効	有効	やや有効
やや有効又は無効	やや有効	やや有効	無効

集計・解析方法

EPと同様に「特発性」、「術後性」、「偽性」の病型別に加え、「特発性+術後性」についても集計した。ただし、副作用、臨床検査値異常変動及び前治療薬剤との有効性の比較については病型に分けずにまとめて集計・解析を行った。

症例の内訳

症例の内訳を図ト - 62に、不採用例数とその理由を表ト - 146に示す。総症例数42例のうち、完全除外例1例を除く41例を解析対象例とし、安全性評価対象例は41例、有効性及び有用性評価対象例は38例であった。



図ト - 62 症例の内訳

表ト - 146 不採用例数とその理由

除外理由	例数	安全性	有効性	有用性
試験中止の申し出（転居）により投与1週で中止	1	×	×	×
維持投与量下でのカルシウム代謝に対する有効度が判定不可能の症例 ^{a)}	3		×	×
合計		1	4	4

○：採用 ×：不採用

a) 投与量調節中に試験終了・中止となり維持投与量下で2回以上の検査が行われなかった症例

患者背景

解析対象例全例の患者背景を表ト - 147に示す．平均年齢は39.9歳，1例を除き外来患者であった．また，全例で活性型ビタミンD₃製剤による前治療が行われており，そのうち73.2%が1 (OH)D₃製剤を使用していた．試験に組み入れた症例を病型別に見ると「特発性」18例，「術後性」8例，「偽性」15例であった．

表ト - 147 解析対象例の患者背景

項目	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計	
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	
解析対象例数	18	8	15	26	41	
性別	男	7 (38.9)	3 (37.5)	5 (33.3)	10 (38.5)	15 (36.6)
	女	11 (61.1)	5 (62.5)	10 (66.7)	16 (61.5)	26 (63.4)
年齢 (歳)	~9	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.4)
	10~19	2 (11.1)	0	2 (13.3)	2 (7.7)	4 (9.8)
	20~29	4 (22.2)	0	5 (33.3)	4 (15.4)	9 (22.0)
	30~39	2 (11.1)	0	1 (6.7)	2 (7.7)	3 (7.3)
	40~49	7 (38.9)	2 (25.0)	3 (20.0)	9 (34.6)	12 (29.3)
	50~59	2 (11.1)	3 (37.5)	2 (13.3)	5 (19.2)	7 (17.1)
	60~69	1 (5.6)	3 (37.5)	0	4 (15.4)	4 (9.8)
	70~	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.4)
	平均±S.E.	37.7 ± 3.3	55.4 ± 2.6	34.3 ± 5.0	43.1 ± 2.9	39.9 ± 2.6
最小~最大	13 ~ 63	43 ~ 65	7 ~ 80	13 ~ 65	7 ~ 80	
発症年齢 (歳)	平均±S.E.	25.7 ± 4.2	44.9 ± 3.4	12.8 ± 3.1	31.8 ± 3.6	24.7 ± 3.0
	最小~最大	0 ~ 58	32 ~ 54	0 ~ 35	0 ~ 58	0 ~ 58
	不明	3 (16.7)	1 (12.5)	2 (13.3)	4 (15.4)	6 (14.6)
入院・外来	入院	0	0	0	0	0
	外来	18 (100)	8 (100)	14 (93.3)	26 (100)	40 (97.6)
	入院 外来	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.4)
身長 (cm)	平均±S.E.	161.38 ± 2.03	157.63 ± 3.40	152.87 ± 2.38	160.22 ± 1.75	157.53 ± 1.50
	最小~最大	144.1 ~ 177.0	147.5 ~ 175.0	128.5 ~ 163.0	144.1 ~ 177.0	128.5 ~ 177.0
体重 (kg)	平均±S.E.	56.23 ± 2.73	50.75 ± 1.59	55.30 ± 3.53	54.54 ± 1.99	54.82 ± 1.78
	最小~最大	28.8 ~ 72.0	43.0 ~ 56.0	30.0 ~ 82.0	28.8 ~ 72.0	28.8 ~ 82.0
合併症	なし	6 (33.3)	1 (12.5)	5 (33.3)	7 (26.9)	12 (29.3)
	あり	12 (66.7)	7 (87.5)	10 (66.7)	19 (73.1)	29 (70.7)
既往歴	なし	13 (72.2)	0	14 (93.3)	13 (50.0)	27 (65.9)
	あり	5 (27.8)	8 (100)	1 (6.7)	13 (50.0)	14 (34.1)
前治療薬剤 (D ₃ 剤のみ)	なし	0	0	0	0	0
	あり	18 (100)	8 (100)	15 (100)	26 (100)	41 (100)
	1 (OH)D ₃	13 (72.2)	6 (75.0)	11 (73.3)	19 (73.1)	30 (73.2)
1,25(OH)2D ₃	5 (27.8)	2 (25.0)	4 (26.7)	7 (26.9)	11 (26.8)	
併用薬	なし	7 (38.9)	2 (25.0)	10 (66.7)	9 (34.6)	19 (46.3)
	あり	11 (61.1)	6 (75.0)	5 (33.3)	17 (65.4)	22 (53.7)
本薬の投与期間 (週)	<24週	1 (5.6)	3 (37.5)	1 (6.7)	4 (15.4)	5 (12.2)
	24週	11 (61.1)	4 (50.0)	5 (33.3)	15 (57.7)	20 (48.8)
	24週<	6 (33.3)	1 (12.5)	9 (60.0)	7 (26.9)	16 (39.0)
	平均±S.E.	25.6 ± 0.80	24.0 ± 0.50	26.0 ± 1.10	25.1 ± 0.60	25.4 ± 0.50
最小~最大	23 ~ 37	23 ~ 27	18 ~ 38	23 ~ 37	18 ~ 38	

(つづく)

表ト - 147 解析対象例の患者背景（つづき）

項目	特発性	術後性	偽性	特発性+術後性	合計
	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
解析対象例数	18	8	15	26	41
血清Ca (mg/dl) ^{a)}					
X < 8.0	2 (11.1)	0	1 (6.7)	2 (7.7)	3 (7.3)
8.0 ≤ X ≤ 10.2	16 (88.9)	8 (100)	13 (86.7)	24 (92.3)	37 (90.2)
不明	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.4)
平均±S. E.	8.69 ± 0.17	9.01 ± 0.21	8.87 ± 0.16	8.79 ± 0.14	8.82 ± 0.10
最小～最大	7.7～10.1	8.4～10.0	7.6～9.9	7.7～10.1	7.6～10.1
尿中Ca / Cr 比 ^{a)}					
X ≤ 0.3	14 (77.8)	8 (100)	11 (73.3)	22 (84.6)	33 (80.5)
0.3 < X ≤ 0.5	3 (16.7)	0	3 (20.0)	3 (11.5)	6 (14.6)
0.5 < X	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.4)
不明	1 (5.6)	0	0	1 (3.8)	1 (2.4)
平均±S. E.	0.182 ± 0.0257	0.222 ± 0.0270	0.211 ± 0.0392	0.194 ± 0.0195	0.201 ± 0.0188
最小～最大	0.031～0.414	0.063～0.298	0.002～0.537	0.031～0.414	0.002～0.537
AI-PTH (pg/ml) ^{b)}					
X < 10	17 (94.4)	8 (100)	1 (6.7)	25 (96.2)	26 (63.4)
10 ≤ X ≤ 65	1 (5.6)	0	11 (73.3)	1 (3.8)	12 (29.3)
65 < X	0	0	3 (20.0)	0	3 (7.3)
平均±S. E.	6.4 ± 0.9	5.5 ± 0.5	72.9 ± 25.3	6.1 ± 0.6	30.5 ± 10.4
最小～最大	5～21	5～9	7～412	5～21	5～412
HS-PTH (pg/ml) ^{b)}					
X < 180	16 (88.9)	7 (87.5)	0	23 (88.5)	23 (56.1)
180 ≤ X ≤ 560	2 (11.1)	1 (12.5)	9 (60.0)	3 (11.5)	12 (29.3)
560 < X	0	0	6 (40.0)	0	6 (14.6)
平均±S. E.	120.7 ± 9.9	153.0 ± 40.1	606.3 ± 152.5	130.7 ± 13.9	304.7 ± 66.1
最小～最大	100～259	100～428	230～2641	100～428	100～2641

a) 施設測定値, b) 集中測定値

治療前の症状

治療前の症状についての調査は、第 相試験と同様の現病歴に加え、主訴欄（テタニー、痙攣、低Ca血症、しびれ感、失神発作等）を設け、選択方式にて、前治療薬剤による治療を行う前に見られた自覚症状を調査していた。結果は92.7%（38例 / 41例）において、テタニー、痙攣、低Ca血症、しびれ感、失神発作のうちいずれかの症状が認められ、その内訳は表ト - 148に示したとおりであるが、表ト - 151に示したとおり、本試験への組み入れ時にはそれらは前治療薬剤によりほぼ消失していた。

表ト - 148 治療前の主訴 () : %

項目	症例数
	解析対象例数 41
テタニー	16 (39.0)
痙攣	13 (31.7)
低カルシウム血症	18 (43.9)
しびれ感	12 (29.3)
失神発作	5 (12.2)
その他	3 (7.3)

重複例あり

最終有効度

最終有効度を表ト - 149に示す。全体では92.1% (35例 / 38例) で「著効」, 7.9% (3例 / 38例) で「有効」と評価され, 「有効」以上の有効率は100%であった。

表ト - 149 最終有効度 () : %

有効度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
著効	15 (83.3)	8 (100)	12 (100)	23 (88.5)	35 (92.1)
有効	3 (16.7)	0	0	3 (11.5)	3 (7.9)
やや有効	0	0	0	0	0
無効	0	0	0	0	0
「有効」以上	18 (100)	8 (100)	12 (100)	26 (100)	38 (100)
症例数	18	8	12	26	38

自・他覚症状有効度

自・他覚症状有効度を表ト - 150に示す。「特発性」の1例(2.6%)が「有効」と判定されたが, その1例を除き37例(97.4%)が「著効」の判定であった。

表ト - 150 自・他覚症状有効度 () : %

有効度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
著効	17 (94.4)	8 (100)	12 (100)	25 (96.2)	37 (97.4)
有効	1 (5.6)	0	0	1 (3.8)	1 (2.6)
無効	0	0	0	0	0
症例数	18	8	12	26	38

自・他覚症状

a) 自覚症状

投与開始時と終了時の自覚症状(テタニー, 痙攣, しびれ感, 異常知覚)について評価した結果を表ト - 151 (1) ~ (4) に示す。いずれの自覚症状も大部分の症例で投与前後

ともに「無症状」であり，新たな自覚症状の出現はほとんど見られなかった．

表ト - 151 (1) テタニー

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	無症状	0	0	0	38	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 151 (2) 痙攣

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	0	0
	無症状	0	0	0	38	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 151 (3) しびれ感

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1	0
	無症状	0	0	1	36	0
	判定不能	0	0	0	0	0

表ト - 151 (4) 異常知覚

		投与開始時				
		高度	中等度	軽度	無症状	判定不能
投与終了時	高度	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	1	0
	無症状	0	0	0	37	0
	判定不能	0	0	0	0	0

b) テタニー誘発試験

投与開始時と終了時のテタニー誘発試験（Chvosték試験，Trousseau試験）について評価した結果を表ト - 152 (1) ， (2) に示す．いずれの誘発試験でも大部分の症例が陰性を示し，本薬の投与によって陽性又は疑陽性を認めた症例はほとんどいなかった．

表ト - 152 (1) Chvosték試験

		投与開始時			
		陽性	疑陽性	陰性	未実施
投与終了時	陽性	0	0	0	0
	疑陽性	0	1	1	0
	陰性	0	0	19	1
	未実施	0	1	1	14

表ト - 152 (2) Trousseau試験

		投与開始時			
		陽性	疑陽性	陰性	未実施
投与終了時	陽性	0	0	0	0
	疑陽性	0	1	1	0
	陰性	0	0	19	1
	未実施	0	1	1	14

カルシウム代謝に対する有効度

カルシウム代謝に対する有効度を表ト - 153に示す．「特発性」の2例(5.3%)が「有効」と評価されたが，残りの36例(94.7%)は「著効」の判定であった．

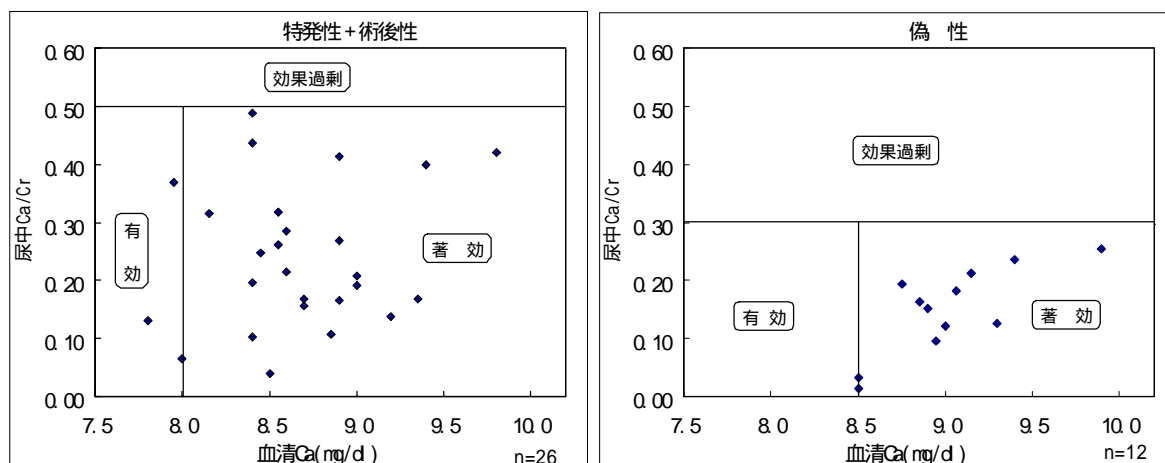
表ト - 153 カルシウム代謝に対する有効度 () : %

有効度	病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
効果過剰		0	0	0	0	0
著効		16 (88.9)	8 (100)	12 (100)	24 (92.3)	36 (94.7)
有効		2 (11.1)	0	0	2 (7.7)	2 (5.3)
やや有効又は無効		0	0	0	0	0
症例数		18	8	12	26	38

カルシウム代謝パラメーターの検討

a) カルシウム代謝に対する有効度評価時における血清Caと尿中Ca/Crの分布

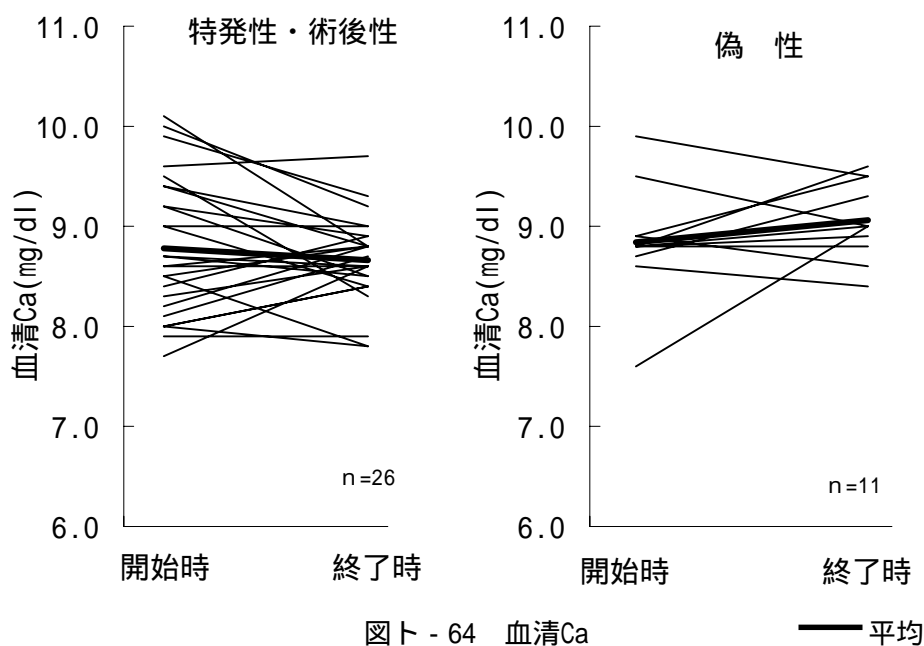
カルシウム代謝に対する有効度評価時における血清Caと尿中Ca/Crの分布を図ト - 63に示す。「特発性+術後性」, 「偽性」いずれにおいても「効果過剰」の領域のものはなく, 多くが適切な治療が行われたと考えられる「著効」の領域に分布が見られた。



図ト - 63 カルシウム代謝に対する有効度評価時における血清Caと尿中Ca/Crの分布

b) 投与開始時及び終了時の血清Caの変化

投与開始時及び終了時の血清Caの変化を図ト - 64に示す。血清Caはほとんどの症例において治験開始時に前治療薬により既に適正範囲内(表ト - 144)に維持されていたが, フアレカルシトリオール投与後もその状態を維持し, 大きな変化は認められなかった。



図ト - 64 血清Ca

— 平均

概括安全度

概括安全度を表ト - 154に示す。安全性評価対象例のうち87.8% (36例 / 41例) で「安全」と評価された。なお、「皮下石灰化の増悪」のため投与を中止した1例で「安全でない」と評価され、「背部のかゆみ・好酸球の増加」が見られた1例、「GOT・GPT・尿酸の上昇」が見られた1例、「総タンパク・アルブミンの低下」が見られた1例、及び「尿酸の上昇」が見られた1例、計4例で「ほぼ安全」と評価された。

表ト - 154 概括安全度 () : %

安全度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
安全	15 (83.3)	7 (87.5)	14 (93.3)	22 (84.6)	36 (87.8)
ほぼ安全	3 (16.7)	1 (12.5)	0	4 (15.4)	4 (9.8)
安全性に問題がある	0	0	0	0	0
安全でない	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.4)
症例数	18	8	15	26	41

副作用

副作用（自他覚症状）の種類別発現頻度を表ト - 155に示す。副作用は2件認められ、その内訳は「皮下石灰化の増悪」、「背部のかゆみ」であった。前者の因果関係は「あり」と判定され、投与開始18週後に増悪したため本薬の投与を中止し、その5週後に摘除手術を行い回復した。なお、増悪時の投与量は0.6 µg/日であった。後者の因果関係は「疑いあり」と判定されたが、処置薬を投与することにより投与が継続され12週後に消失した。

表ト - 155 副作用（自他覚症状）の種類別発現頻度 () : %

解析対象例数		41			
因果関係 ^{a)}		1~2	4	合計	3
副作用発現症例数		2 (4.9)	0	2 (4.9)	3 (7.3)
副作用発現件数		2	0	2	6
皮膚	背部のかゆみ	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
	皮下膿瘍	0	0	0	1 (2.4)
呼吸器	右下葉の肺炎	0	0	0	1 (2.4)
	感冒	0	0	0	2 (4.9)
骨	皮下石灰化の増悪	1 (2.4)	0	1 (2.4)	0
循環器	心不全の悪化	0	0	0	1 (2.4)
精神神経	食後の眠気	0	0	0	1 (2.4)

a) 1:あり 2:疑いあり 3:なし 4:不明

臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の発現頻度と発現率（発現例数／検査実施例数）を表ト - 156に示す。因果関係が否定できない異常変動は11件認められ、その内訳は「GOTの上昇」、「GPTの上昇」、「総タンパクの低下」、「アルブミンの低下」、「BUNの上昇」が各1件、「白血球分画異常（好酸球の増加・桿状核球の増加）」、「尿酸の上昇」、「尿pHの上昇」が各2件であった。

表ト - 156 臨床検査値異常変動の種類別発現頻度 () : %

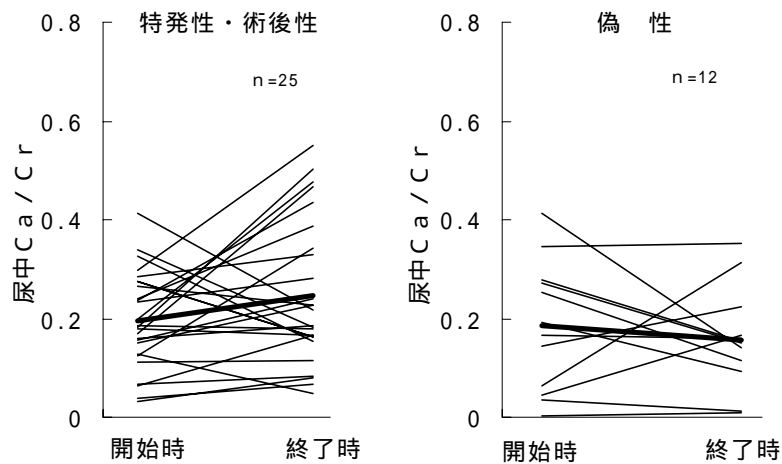
臨床検査評価例数		41				
因果関係 ^{a)}		1~2	4	合計	3	
異常変動発現例数		2 (4.9)	6 (14.6)	8 (19.5)	17 (41.5)	
異常変動発現件数		4	7	11	38	
項目	血液学的検査	白血球数	0/39	0/39	0/39	2/39 (5.1)
		赤血球数	0/38	0/38	0/38	2/38 (5.3)
		ヘマトクリット	0/38	0/38	0/38	4/38 (10.5)
		白血球分画	1/38 (2.6)	1/38 (2.6)	2/38 (5.3)	3/38 (7.9)
	血液生化学的検査	GOT	1/38 (2.6)	0/38	1/38 (2.6)	2/38 (5.3)
		GPT	1/38 (2.6)	0/38	1/38 (2.6)	3/38 (7.9)
		総タンパク	0/41	1/41 (2.4)	1/41 (2.4)	2/41 (4.9)
		クレアチニン	0/40	0/40	0/40	1/40 (2.5)
		尿酸	1/39 (2.6)	1/39 (2.6)	2/39 (5.1)	9/39 (23.1)
		BUN	0/40	1/40 (2.5)	1/40 (2.5)	3/40 (7.5)
		アルブミン	0/41	1/41 (2.4)	1/41 (2.4)	3/41 (7.3)
	尿検査	pH	0/41	2/41 (4.9)	2/41 (4.9)	0/41
		糖	0/41	0/41	0/41	1/41 (2.4)
		蛋白	0/41	0/41	0/41	1/41 (2.4)
沈渣		0/36	0/36	0/36	2/36 (5.6)	

a) 1:あり 2:疑いあり 3:なし 4:不明

尿中Ca/Crの変化

投与開始時及び終了時の尿中Ca/Crの変化を図ト - 65に示す。尿中Ca/Crは本薬の主作用により上昇するものであり、本試験では臨床検査値異常としては評価しなかった。しかし、患者毎の維持投与量を決めるにあたっては、血清Caと同様に重要であることから、投与前後の尿中Ca/Crを検討した。

「特発性 + 術後性」では腎でのカルシウム再吸収能が低下しているため高値を呈する例が多く、投与前後で多少変化が見られたが、投与期間を通じて持続的に高値が続いた例はなく、臨床的にも問題はなかった。また「偽性」においては概ね正常域内の変動であった。



図ト - 65 尿中Ca/Cr 平均

有用度

最終有効度，概括安全度を総合して評価した有用度を表ト - 157に示す．81.6%（31例 / 38例）で「極めて有用」，18.4%（7例 / 38例）で「有用」と評価され，「有用」以上の有用率は100%であった．

表ト - 157 有用度

() : %

有用度 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
極めて有用	12 (66.7)	7 (87.5)	12 (100)	19 (73.1)	31 (81.6)
有用	6 (33.3)	1 (12.5)	0	7 (26.9)	7 (18.4)
やや有用	0	0	0	0	0
有用性なし	0	0	0	0	0
好ましくない	0	0	0	0	0
「有用」以上	18 (100)	8 (100)	12 (100)	26 (100)	38 (100)
症例数	18	8	12	26	38

前治療薬剤との有効性の比較

ファレカルシトリオールへの切り替え時に前治療薬剤での有効性（自・他覚症状有効度，カルシウム代謝に対する有効度）を評価し，同様の評価を治験薬の投与終了時に実施することにより有効性を比較した．

a) 自・他覚症状有効度の比較

前治療薬剤とファレカルシトリオールの自・他覚症状有効度の比較を表ト - 158に示す．大部分の症例は，既に前治療薬剤により自・他覚症状は消失し「著効」と評価されていたが，ファレカルシトリオール投与によってもその状態は維持され，97.4%（37例 / 38例）で「著効」と評価された．

表ト - 158 前治療薬剤とファレカルシトリオールの有効度の比較
() : %

前治療薬剤の有効度	ファレカルシトリオールの有効度			合計
	著効	有効	無効	
著効	34 (89.5)	1 (2.6)	0	35 (92.1)
有効	3 (7.9)	0	0	3 (7.9)
無効	0	0	0	0
合計	37 (97.4)	1 (2.6)	0	38 (100)

b) カルシウム代謝に対する有効度の比較

前治療薬剤とファレカルシトリオールのカルシウム代謝に対する有効度の比較を表ト - 159に示す。大部分の症例は、既に前治療薬により良好な状態に維持され「著効」と評価されていたが、ファレカルシトリオールに切り替えた後もその状態を維持し、94.7% (36例 / 38例) で著効と評価された。

表ト - 159 前治療薬剤とファレカルシトリオールのカルシウム代謝に対する有効度の比較
() : %

前治療薬剤の有効度	ファレカルシトリオールの有効度				合計
	効果過剰	著効	有効	やや有効又は無効	
効果過剰	0	2 (5.3)	0	0	2 (5.3)
著効	0	32 (84.2)	1 (2.6)	0	33 (86.8)
有効	0	2 (5.3)	1 (2.6)	0	3 (7.9)
やや有効又は無効	0	0	0	0	0
合計	0	36 (94.7)	2 (5.3)	0	38 (100)

維持投与量

維持投与量を表ト - 160に示す。維持投与量の平均は「特発性 + 術後性」で0.802 µg/日、「偽性」で0.638 µg/日であり、「偽性」は「特発性 + 術後性」のほぼ8割の維持投与量であった。維持投与量は「特発性 + 術後性」が0.3~2.1 µg/日、「偽性」が0.3~1.05 µg/日と幅広く分布したものの、全体では89.5% (34例 / 38例) が0.3~0.9 µg/日に分布した。

なお、副甲状腺機能低下症を対象に実施されたEP (表ト - 129) と比較して、ほぼ同様の成績であった。

表ト - 160 ファレカルシトリオール[®]の維持投与量 ($\mu\text{g}/\text{日}$) () : %

投与量 \ 病型	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
~0.3	0	1 (12.5)	1 (8.3)	1 (3.8)	2 (5.3)
~0.45	2 (11.1)	1 (12.5)	4 (33.3)	3 (11.5)	7 (18.4)
~0.6	4 (22.2)	0	0	4 (15.4)	4 (10.5)
~0.75	7 (38.9)	3 (37.5)	6 (50.0)	10 (38.5)	16 (42.1)
~0.9	3 (16.7)	2 (25.0)	0	5 (19.2)	5 (13.2)
~1.5	2 (11.1)	0	1 (8.3)	2 (7.7)	3 (7.9)
1.5 <	0	1 (12.5)	0	1 (3.8)	1 (2.6)
症例数	18	8	12	26	38
平均 \pm S.E.	0.775 \pm 0.060	0.863 \pm 0.192	0.638 \pm 0.062	0.802 \pm 0.070	0.750 \pm 0.053
最小 ~ 最大	0.45 ~ 1.5	0.3 ~ 2.1	0.3 ~ 1.05	0.3 ~ 2.1	0.3 ~ 2.1

前治療薬剤との維持投与量比

前治療薬剤である1 (OH)D₃ (又は1,25(OH)₂D₃) とファレカルシトリオール[®]の維持投与量の比較を表ト - 161に示す。1 (OH)D₃に対するファレカルシトリオール[®]の維持投与量比は、1/5 ~ 1/3の間に89.5% (34例 / 38例) が分布した。

表ト - 161 維持投与量比 () : %

病型 \ 維持投与量比 ^{a)}	特発性	術後性	偽性	特発性 + 術後性	合計
~1/5	3 (16.7)	2 (25.0)	1 (8.3)	5 (19.2)	6 (15.8)
~1/4	11 (61.1)	4 (50.0)	4 (33.3)	15 (57.7)	19 (50.0)
~1/3	3 (16.7)	2 (25.0)	4 (33.3)	5 (19.2)	9 (23.7)
~1/2	0	0	3 (25.0)	0	3 (7.9)
~1	1 (5.6)	0	0	1 (3.8)	1 (2.6)
1 <	0	0	0	0	0
症例数	18	8	12	26	38
平均 \pm S.E.	0.264 \pm 0.030	0.235 \pm 0.014	0.282 \pm 0.020	0.255 \pm 0.021	0.264 \pm 0.016
最小 ~ 最大	0.15 ~ 0.75	0.18 ~ 0.30	0.15 ~ 0.38	0.15 ~ 0.75	0.15 ~ 0.75

a) 1,25(OH)₂D₃を使用した場合は、その用量を1 (OH)D₃の2倍として換算

試験のまとめ

副甲状腺機能低下症に対するファレカルシトリオール[®]の錠剤を用いた有効性、安全性の検討をオープン試験にて実施した。有効性の判定は自・他覚症状の改善状況及びカルシウム代謝に関する検査値 (血清Ca, 尿中Ca/Cr) を指標とした。

血清Caは投与開始時から概ね適性範囲に維持され、自・他覚症状の出現も認められず、最終有効度における「有効」以上は100% (38例 / 38例) であった。

血清Caを適切な範囲内に維持し、低Ca血症に伴う諸症状も無症状のまま維持できたということは、PTHの分泌不全又は応答不全により血清Caを正常に維持できない副甲状腺機能低下症患者において、ファレカルシトリオールが試験前に投与されていた薬剤と同様の効果を示しているものと思われる。

概括安全度における「安全である」は87.8%（36例/41例）であった。

副作用は2件で認められ、1例で「皮下石灰化の増悪」があり手術により回復した。その他には重篤な副作用は見られなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は11件で認められた。

有用度における「有用」以上は100%（38例/38例）であった。

本薬の維持投与量の平均は「特発性+術後性」が0.802 µg/日、「偽性」が0.638 µg/日であり、89.5%（34例/38例）の症例が0.3～0.9 µg/日の範囲内にあった。

以上より、ファレカルシトリオールは錠剤を用いた場合もソフトカプセル剤を用いた場合と同様、副甲状腺機能低下症に対し、従来使用されてきた活性型ビタミンD₃製剤（1-(OH)D₃、1,25(OH)₂D₃）より低用量で同程度に良好な有効性、安全性、及び有用性を有する薬剤であると考えられた。

(5) 生物学的同等性試験，生物学的利用性試験，血液透析患者での体内動態試験

健常成人男子及び血液透析患者の薬物動態についてはへ項〔へ, 3, (2), 3〕, 〔へ, 3, (3)〕にて既に述べた．以下にこれらの試験における被験者の安全性について記載する．

1) 健常者における薬物動態試験

健常成人男子 6 例を対象に 0.3 µg の投与量における単回投与及びそれに引き続く 14 日間の反復投与試験を実施した．治験期間中に発現した自覚症状又は臨床検査値異常変動が数例に散見されたが，いずれも治験薬との関連性は否定され，安全性に問題はないものと考えられた．

2) 血液透析患者における薬物動態試験

慢性腎不全のための血液透析を受けている患者 5 例を対象に 0.3 µg の投与量における単回及びそれに引き続く 15 日間の反復投与試験を実施した．1 例において単回投与後の休薬期間中に起立性低血圧及び血清 Ca の上昇と血清 P 値の低下が認められたが，併用中の降圧薬の服薬状況の変化とカルシウム摂取量の増加によるものと考えられ，また，異常変動発現時の血清中ファレカルシトリオール濃度は 0.3 pg/ml と極めて低いことから治験薬との関連性はないものと判定され，安全性に問題はないものと考えられた．

3) 食事の影響試験

1.5 µg の投与量にてクロスオーバー法にて実施した健常成人男子 16 例を対象にした錠剤の吸収に及ぼす食事の影響試験においては，治験期間中に発現した自覚症状又は臨床検査値異常変動が数例に散見されたが，いずれも治験薬との関連性は否定され，安全性に問題はないものと考えられた．

4) 各種製剤間の生物学的同等性試験

各種生物学的同等性試験において発現した，治験薬との関連性を否定できなかった副作用・臨床検査値異常変動を表ト - 162, ト - 163 及びト - 164 に示す．錠剤とソフトカプセル剤との 1.5 µg 投与の同等性試験においては軽度の腹痛・軟便が 1 例に，また，錠剤間の 1.8 µg 投与の試験においては眠気と心窩部痛が各 1 例に発現したが，いずれも無処置にて消失し，また錠剤間の試験においては総ビリルビン，総コレステロール及び GPT の高値の発現も認められたが，これらの副作用・臨床検査値異常変動はいずれも重篤なものではなく，試験開始前より高値を示していた症例であり，臨床的に問題はないと考えられた．その他の同等性試験においては治験薬との関連性を否定できなかった副作用・臨床検査値異常変動は認められなかった．

表ト - 162 錠剤とソフトカプセル剤の生物学的同等性試験(食後投与)
における副作用

被験者 No.	症状名	時期	程度	用量	経過・処置	関連性
	腹痛・軟便	第 期 投与1時間後 投与4.5時間後	軽度	0.5 µg ソフト カプセル剤 × 3	排便で消失	多分関連あり
	腹痛・軟便	第 期 投与3.5時間後	軽度	0.3 µg 錠 × 5	排便で消失	多分関連あり

表ト - 163 錠剤間の生物学的同等性試験 (0.3 µg錠対0.45 µg錠) における副作用

被験者 No.	症状名	時期	程度	用量	経過・処置	関連性
	眠気	第 期 投与1～11時間後	軽度	0.45 µg 錠 × 4	無処置にて11時間後に消失	関連ないとも言えない
	心窩部痛	第 期 投与15～96時間後の 間断続的に出現	軽度	0.3 µg 錠 × 6	無処置にて消失、出現を繰り返す 第 期には出現していない	関連性不明

表ト - 164 錠剤間の生物学的同等性試験 (0.3 µg錠対0.45 µg錠)
における臨床検査値異常変動

被験者 No.	項目	参考値	第 期		第 期		程度	処置	薬剤との 関連性
			0hr	24hr	0hr	24hr			
	総ビリルビン	0.2～1.2 mg/dl	1.3 H	1.2	1.5 H	2.0 H	中等度	無処置	関連不明
	総コレステロール	125～230 mg/dl	249 H	262 H	276 H	302 H	中等度	無処置	関連ないとも言えない
	G P T	4～45 U/l	65 H	75 H	18	19	軽度	無処置	関連不明

H：参考値を上回った値

引用文献

- 1) 富樫和美, ほか, 臨床病理, **36**, 974-978 (1988).
- 2) バクスター株式会社, “体外診断医薬品(放射性)イムノPTH-C取扱説明書”, 1989.
- 3) Malluche, M.H., et al., N. Eng. J. Med., **311**, 140-144 (1984).
- 4) Milliner, D.S., et al., Ann Intern Med., **101**, 775-780 (1984).
- 5) Sherrard, D.J., et al., Short courses in the clinical practice of nephrology. Metabolic bone disease: diagnosis and management. Am. Soc. Nephrol. (1992).
- 6) 平沢由平, ほか, 腎と透析, **24**, 418-420 (1988).
- 7) 宍戸寛治, ほか, 腎と代謝, **15**, 135 (1992).
- 8) 野村幸範, ほか, 透析医学会雑誌, **30**(3), 191-197 (1997).
- 9) 福永仁夫, ほか, 核医学, **24**, 319 (1987).
- 10) Martin, K.J., et al., N. Eng. J. Med., **301**, 1092-1098 (1979).
- 11) D'Amour, P., et al., Endocrinology., **117**, 127-134 (1985).
- 12) MacGregor, R.R., et al., J. Biol. Chem., **261**, 1929-1934 (1986).
- 13) 井上聖士, ほか, 臨床透析, **3**, 1623 (1987).
- 14) 富田明夫, ほか, The Bone, **6**(1), 115-119 (1992).
- 15) Solal, M.C., et al., J. Clin. Endoc. Metab., **73**, 516-524 (1991).
- 16) Combe, C. and Apalicio, M., Kidney International., **46**, 1381-1386 (1994).
- 17) 秋澤忠男, ほか, 二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究, 厚生省(監)平成5年度, 厚生科学研究費補助金腎不全医療研究報告書, 57 (1994).
- 18) 富永芳博, 副甲状腺摘除術の適応基準, 第38回日本腎臓学会学術総会, 腎臓病学の診断アプローチ, 170 (1995).
- 19) 福永仁夫, ほか, “骨代謝マーカー”, メディカルレビュー社, 1995.
- 20) 秋葉隆, ほか, 腎と骨代謝, **3**, 237-245 (1990).
- 21) 古藤しのぶ, ほか, 日児誌, **95**(12), 2592-2599 (1991).
- 22) 清野佳紀, ほか, 日児誌, **88**(1), 165 (1984).
- 23) 松浦信夫, ほか, 日児誌, **88**(2), 340 (1984).
- 24) 斎藤好彦, ほか, 整形外科, **30**(2), 149 (1979).
- 25) 東野一彌, ほか, 総合臨床(増刊号), **34**, 244 (1985).
- 26) 長沼信治, ほか, 総合臨床(増刊号), **34**, 358 (1985).
- 27) 松本俊夫, Medical Practice, **6**, 702-705 (1989).
- 28) 古川洋太郎, ほか, “厚生省特定疾患ホルモン受容機構異常調査研究班 昭和59年度総括研究事業報告書”, 1985, 229-233.

2. 臨床試験成績のまとめ

(1) 有効性のまとめ

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症（以下：慢性腎不全）、クル病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症の3疾患について臨床試験を行ったが、各々の疾患で背景が異なる点が多いことから、疾患別に背景を設定し、以下1)～3)のように背景因子別の改善度を集計した。また、背景で共通する点については全疾患合わせ、4)のように背景因子別の改善度を集計した。

なお、ファレカルシトリオールの開発にあたっては、ソフトカプセル剤、錠剤の2製剤を用いたことから、5)のように剤型別・試験別の全般改善度を集計した。

1) 慢性腎不全

試験は慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症を対象としたが、前期第 相試験においてのみ、慢性腎不全に伴う低カルシウム血症、二次性副甲状腺機能亢進症を対象とした。

第 相試験の同効他剤との比較試験においては、改善度の判定を行っていないため、この試験を除いた第 相試験及び第 相試験を合わせた改善率（「改善」以上）は51.4%（167例 / 325例）と良好な改善率が認められた。試験別及びその合計の全般改善度の評価を背景因子別に集計した結果を表ト - 165に示す。

基礎疾患別にみると慢性糸球体腎炎が239例と大部分を占め、このうち117例（49.0%）に改善を認め、その他の基礎疾患においても良好な改善率を示した。

前治療薬剤においては、その有無による改善率に差は見られなかった。また、何らかの前治療を行っている症例が多かったものの、その種類（1 (OH)D₃、1,25(OH)₂D₃の別）の違いによる改善率に差は見られなかった。

併用薬については、本症が慢性腎不全であることを反映し、リン吸着剤（Ca製剤、アルミゲル）が多かったが、いずれの種類においても改善率に差は見られなかった。

投与期間の長短を問わず良好な改善率を示し、長期投与による改善率の低下は認められなかった。

用法については試験計画を反映し、夕食後投与が多かった。その他の投与方法も散見されたが、投与方法の違いによる改善率に差は見られなかった。

最終投与量においては、投与量が高いほど改善率は高かった。申請用量の0.3 μg/日において、57.1%（93例 / 163例）と良好な改善率を示した。

本症の病態の重症度を反映すると考えられるC-PTHについては、低値ほど改善率は高かったものの、高値を示す患者（10.0ng/ml以上20.0ng/ml未満、20.0ng/ml以上）においても、改善率は各々44.9%（31例 / 69例）、30.4%（7例 / 23例）が得られた。

その他、性別、年齢、透析期間、入院・外来の別、体重、合併症の有無、既往歴の有無、血清Ca、いずれの背景においても背景因子の違いによる改善率に差は見られなかった。

2) クル病・骨軟化症

クル病・骨軟化症を対象に行った第 相試験（ソフトカプセル剤）及び第 相試験（錠剤）を合わせた改善率（「改善」以上）は71.9%（41例/57例）と良好な改善率が認められた。試験別及びその合計の背景因子別の全般改善度を表ト - 166に示す。

第 相試験（ソフトカプセル剤）の結果について、以下に記載する。

疾患の分類では、36例中家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性クル病が20例と多く、そのうち12例（60.0%）で改善を認めた。その他の疾患分類においても良好な改善率を示した。

性別では、男性の改善率が94.1%（16例/17例）、女性で57.9%（11例/19例）と男性の改善率が高かった。

年齢においては15歳以下の小児例で81.8%（9例/11例）で高い改善率を示すとともに、いずれの年齢層においても良好な改善率を示した。

最終投与量においては、0.3 µg/日以上0.9 µg/日以下の症例が多く、またいずれの投与量においても良好な改善率を示した。

その他、発症年齢、入院・外来の別、体重、合併症の有無、既往歴の有無、前治療薬の有無及びありの場合はその種類、併用薬の有無及びありの場合はその種類、投与期間、用法、いずれの背景においても背景因子の違いによる改善率に差は見られなかった。

第 相試験（錠剤）は第 相試験（ソフトカプセル剤）より引き続いて投与可能な患者を対象に行った試験であることから同様の成績が認められ、第 相試験（ソフトカプセル剤）と第 相試験（錠剤）の合計においても同様の成績を示した。

3) 副甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症を対象に行った第 相試験及び第 相試験を合わせた改善率（「改善」以上）は90.9%（90例/99例）と良好な改善率が認められた。試験別及びその合計の背景因子別の全般改善度を表ト - 167に示す。

「特発性」、「術後性」、「偽性」に対する改善率は、おのおの91.5%（43例/47例）、95.8%（23例/24例）、85.7%（24例/28例）と、いずれの疾患分類においても良好な改善率を認めた。

年齢においては15歳以下の小児例3例を含め、いずれの年齢層でも良好な改善率を認めた。

最終投与量においては、0.3 µg/日以上0.9 µg/日以下の症例が多く、またいずれの用量においても良好な改善率を示した。

その他、発症年齢、体重、合併症の有無、既往歴の有無、前治療薬の有無及びありの場合はその種類、併用薬の有無及びありの場合はその種類、投与期間、用法、血清Ca、尿中Ca/Cr、いずれの背景においても背景因子の違いによる改善率に差は見られなかった。

4) 全疾患

上記3疾患における第 相試験及び第 相試験を合わせた改善率（「改善」以上）は62.0%（298例/481例）と良好な改善率が認められた。疾患別及びその合計の背景因子別の全般改善度

を表ト - 168に示す。

年齢，入院・外来の別，体重，合併症の有無，既往歴の有無，前治療薬の有無及びありの場合はその種類，併用薬の有無及びありの場合はその種類，投与期間，用法，いずれの背景においても背景因子の違いによる改善率に差は見られなかった。

5) 剤型別検討

ソフトカプセル剤，錠剤別の試験別全般改善度を表ト - 169に示す。

ソフトカプセル剤，錠剤別の改善率（「改善」以上）は，慢性腎不全において各々48.9%（111例／227例），57.1%（56例／98例）であり，クル病・骨軟化症においては各々75.0%（27例／36例），66.7%（14例／21例），副甲状腺機能低下症においては各々85.2%（52例／61例），100%（38例／38例）であった。

慢性腎不全においては，試験によって評価基準が異なること，後期第 相試験で低用量を用いた群も含まれていたことから，改善率は低かったが，3疾患いずれの疾患においても，ソフトカプセル剤，錠剤ともほぼ同様の改善率を示した。

(2) 安全性のまとめ

1) 副作用

因果関係の否定できない副作用について，試験別，剤型別，背景因子別の種類別発現頻度を以下のように集計した。

試験別・副作用の種類

試験別の副作用種類別発現頻度を表ト - 170に示す。

慢性腎不全を対象にした試験においては，11.6%（42例／361例）に副作用が認められ，主な副作用としては，高Ca血症が22例（6.1%）に，そう痒感が10例（2.8%）に認められた。

クル病・骨軟化症を対象にした試験においては，6.3%（4例／63例）に副作用が認められた。本疾患では投与期間が長期にわたったことが主因と考えられる尿管結石，腎結石が各1例に認められた。その他，皮疹，蕁麻疹が各1例に認められた。

副甲状腺機能低下症を対象にした試験においては，10.8%（11例／102例）に副作用が認められた。主な副作用としては関節部又は皮下の石灰化が2例（2.0%），そう痒感が2例（2.0%）に認められた。

3疾患合わせると10.8%（57例／526例）に副作用が認められ，発現頻度の高いものとしては高Ca血症23例（4.4%），そう痒感12例（2.3%）が認められた。

最終投与量が0.15 µg / 日未満の症例を除いた集計では，11.9%（54例／452例）に副作用が認められ，発現頻度の高いものとしては高Ca血症23例（5.1%），そう痒感11例（2.4%）であった。

背景因子別・副作用の種類

慢性腎不全，クル病・骨軟化症，副甲状腺機能低下症の各疾患において背景が大きく異なる点が多いことから，有効性と同様，各々の疾患別に背景を設定し，以下 a) ~ c) のように背景因子別の副作用種類別発現頻度を集計した．また，背景で共通する点については全疾患合わせ，d) のように背景因子別の副作用種類別発現頻度を集計した．

a) 慢性腎不全

慢性腎不全を対象に行った第 Ⅰ相試験及び第 Ⅱ相試験，合計361例における副作用種類別発現頻度を背景因子別に集計した結果を表ト - 171に示す．

年齢が高くなるほど副作用の発現頻度が高く見られ，非高齢者（16～64歳）では10.9%（35例 / 322例），高齢者（65歳以上）では17.9%（7例 / 39例）と高齢者の方が高かった．このうち，高Ca血症の発現が各々17例（5.3%），5例（12.8%）に見られた．

最終投与量においては，0.15 µg/日未満では4.2%（3例 / 72例），0.15 µg/日以上0.3 µg/日未満では9.8%（10例 / 102例），0.3 µg/日では16.4%（28例 / 171例）と用量の高いほど副作用の発現率が高かった．高Ca血症の発現は各々0例，4例（3.9%），18例（10.5%）に見られた．そう痒感などのその他の副作用については層による発現頻度に差は見られなかった．

開始時の血清Caにおいては，8.8mg/dl未満では5.2%（5例 / 96例），8.8mg/dl以上9.6mg/dl未満では12.6%（17例 / 135例），9.6mg/dl以上では14.4%（17例 / 118例）と血清Caの高いほど副作用の発現率が高かった．高Ca血症の発現は各々2例（2.1%），7例（5.2%），11例（9.3%）に見られた．そう痒感などのその他の副作用については層による発現頻度に差は見られなかった．

投与期間においては，12週未満が12週以上よりも副作用発現の発現例，及び中止例が多かったが，これは早期に副作用が見られ中止された例があったことを反映しているものと考えられた．

合併症の有無において，合併症なしの症例7.5%（8例 / 107例），合併症ありの症例13.4%（34例 / 254例）で副作用の発現が見られ，合併症ありの方が副作用の発現率が高かった．

その他，基礎疾患，性別，透析期間，入院・外来の別，合併症の有無，既往歴の有無，前治療薬の有無及びありの場合はその種類，併用薬の有無及びありの場合はその種類，用法，C-PTHについては，背景因子の違いによる副作用の発現頻度に差は見られなかった．

b) クル病・骨軟化症

クル病・骨軟化症を対象に行った第 Ⅰ相試験（ソフトカプセル剤）及び第 Ⅱ相試験（錠剤），合計63例における副作用の種類別発現頻度を背景因子別に集計した結果を表ト - 172に示す．

年齢，最終投与量など，いずれの背景においても，背景因子の違いによる副作用の発現頻度に差は見られなかった．

c) 副甲状腺機能低下症

副甲状腺機能低下症を対象に行った第 相試験及び第 相試験，合計102例における副作用の種類別発現頻度を背景因子別に集計した結果を表ト - 173に示す。

年齢，最終投与量など，いずれの背景においても，背景因子の違いによる副作用の発現頻度に差は見られなかった。

d) 全疾患

上記3疾患における第 相試験及び第 相試験について，疾患別及び合計526例における副作用の種類別発現頻度を背景因子別に集計した結果を表ト - 174に示す。

小児を除く非高齢者（16～64歳）では10.4%（47例 / 453例），高齢者（65歳以上）では15.7%（8例 / 51例）と高齢者の方が副作用の発現率が高かった。高Ca血症の発現率は各々4.0%（18例 / 493例），9.8%（5例 / 51例）と，高齢者の方が高かった。クル病・骨軟化症，副甲状腺機能低下症ではこれらの傾向が見られなかったことから，慢性腎不全の成績を反映したものと考えられた。

合併症の有無において，合併症なしの症例7.9%（15例 / 190例），合併症ありの症例12.5%（42例 / 336例）で副作用の発現が見られ，合併症ありの方が副作用の発現率が高かった。

投与期間においては，12週未満が12週以上よりも副作用発現の発現例，及び中止例が多かったが，これは早期に副作用が見られ中止された例があったことを反映しているものと考えられた。

剤型別・副作用の種類

本薬の開発にあたっては，ソフトカプセル剤，錠剤の2製剤を用いたことから，剤型別に副作用種類別発現頻度を集計した（表ト - 175）。

ソフトカプセル剤投与8.5%（28例 / 330例），錠剤投与14.8%（29例 / 196例）に副作用が見られ，錠剤投与例で副作用の発現率が高かった。高Ca血症の発現率は各々1.2%（4例 / 330例），9.7%（19例 / 196例）であった。

高Ca血症の副作用は慢性腎不全の症例が大部分を占めたが，慢性腎不全を対象にした試験のうち，錠剤を用いた第 相試験（二重盲検比較試験）では血清Ca > 11.0mg/dlを一律に高Ca血症の副作用として取り扱ったのに対し，ソフトカプセル剤を用いた前期第 相試験，後期第 相試験では担当医師の判断に委ねたこと，後期第 相試験で副作用発現頻度の低い低用量群（0.05 µg/日）が設定されていたことが，副作用の発現頻度に反映されたものと考えられた。

2) 臨床検査値の異常変動

疾患別の臨床検査値異常変動（因果関係の否定できないもの）の項目別発現頻度を表ト - 176に，変動の内容について表ト - 177に示す。

臨床検査評価対象例のうち6.6% (34例 / 517例) に異常変動が見られた。最終投与量が0.15 µg/日未満の症例を除いた集計では、7.7% (34例 / 444例) に異常変動が見られた。

血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（尿検査はクル病・骨軟化症，副甲状腺機能低下症のみ）において，種々の項目で異常変動の発現が認められたが，発現頻度の際立って高い項目は認められず，また，疾患，試験間での異常変動の発現頻度に差は特に認められなかった。

この他，GOT，GPTについて各々25例，27例にファレカルシトリオールとの因果関係の否定された異常変動があった。

(3) 高齢者における成績のまとめ

高齢者（65歳以上）に対する改善率は，慢性腎不全，クル病・骨軟化症，副甲状腺機能低下症，各々62.9% (22例 / 35例)，83.3% (5例 / 6例)，100% (3例 / 3例) であり，全体では68.2% (30例 / 44例) と非高齢者と比べ変わらなかった（表ト - 165 ~ 168）。

一方，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慢性腎不全の結果（表ト - 171）を反映し，年齢が高くなるほど副作用の発現例が多く見られ，非高齢者（16 ~ 64歳）では10.4% (47例 / 453例)，高齢者（65歳以上）では15.7% (8例 / 51例) と高齢者の方が副作用の発現率が高かった。また，高Ca血症の発現率が各々4.0% (18例 / 453例)，9.8% (5例 / 51例) と，高齢者の方が高かった（表ト - 174）。

このことから，高齢者に使用する場合には，用量等に注意する必要があると考えられた。

(4) 慢性腎不全患者におけるリン吸着剤併用による影響

リン吸着剤により評価に影響を与える可能性があることから，リン吸着剤としての併用薬剤をカルシウム（Ca）製剤とアルミニウム（Al）製剤の場合に分けて有効性，安全性の評価について検討した。

1) 有効性評価に与える影響について

リン吸着剤の併用として，Ca製剤の有無，及びAl製剤の有無別の試験別全般改善度を表ト - 165に示した。

慢性腎不全の試験全体で，Ca製剤併用なしでは「改善」以上48.9% (45例 / 92例)，Ca製剤併用ありでは52.4% (122例 / 233例)，Al製剤併用なしでは50.8% (126例 / 248例)，Al製剤併用ありでは53.2% (41例 / 77例) と，Ca製剤並びにAl製剤併用の有無による改善度に差は見られなかった。

2) 安全性に与える影響（副作用発現頻度）について

リン吸着剤の併用として，Ca製剤の有無，及びAl製剤の有無別の副作用の発現頻度を表ト - 171に示した。

Ca製剤併用なしで5.3% (5例 / 95例)，Ca製剤併用ありで13.9% (37例 / 266例) の副作用の発現があった。高カルシウム血症の発現率は，Ca製剤併用なしで1.1% (1例 / 95例)，Ca製

剤併用ありで7.9% (21例 / 266例) とCa製剤併用ありで高かった。また、そう痒感についても高カルシウム血症と同様の結果が見られたが、これはそう痒感が高カルシウム血症に関連して生じた可能性が高いことが考えられた。

一方、AI製剤併用なしで13.1% (36例 / 274例) , AI製剤併用ありで6.9% (6例 / 87例) の副作用の発現があった。AI製剤併用例で発現した副作用の内訳は、高カルシウム血症2例、そう痒感3例、肝機能障害1例であった。AI製剤併用なしで高カルシウム血症の発現率が7.3% (20例 / 274例) と高かったのは、AI製剤併用なしの274例中にCa製剤をリン吸着剤として用いた症例が224例と多く、高カルシウム血症の発現した20例は全例でCa製剤が用いられていたことによると推測された。

(5) 死亡例、重篤な副作用・有害事象

臨床試験中に見られた死亡例、重篤な副作用・有害事象を表ト-178に示す。

死亡例は慢性腎不全を対象に行った前期第 相試験において、合併症として認められていた急性膵炎が急性増悪をきたし、投与中止6日後に死亡した1例が認められた。本薬との因果関係はないと判断された。

重篤な副作用(本薬との因果関係が否定できないもの)は7例に認められた。内訳は「肝機能障害」, 「パーキンソニズム」, 「腎結石」, 「尿管結石」, 「高カルシウム血症」, 「両側股関節部異所性石灰化」, 「左肘下の皮下石灰化の増悪」の各1例であった。

このほか、今回申請対象外の試験である骨粗鬆症を対象に行った後期第 相試験で「腸閉塞」, 「胃悪性リンパ腫」が見られた。

重篤な有害事象(本薬との因果関係が否定できるもの)は6例に認められた。内訳は「イレウス症状の増悪」, 「肺水腫」, 「上気道炎」, 「狭心症の悪化」, 「腎盂炎」, 「右下葉の肺炎・心不全・皮下膿瘍」の各1例であった。

このほか、今回申請対象外の試験である骨粗鬆症を対象に行った前期第 相試験で「脳卒中」が見られ、後期第 相試験では「打撲による腰背痛」, 「腰部脊柱管狭窄症」, 「大腿骨頸部外側骨折」, 「甲状腺腫」, 「クモ膜下出血」が見られ、また、対照薬である1 (OH) D₃投与時に「脳梗塞」, プラセボ投与時に「椎間板ヘルニア」が見られた。