

衛研発 第 3185 号
平成 12 年 11 月 30 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

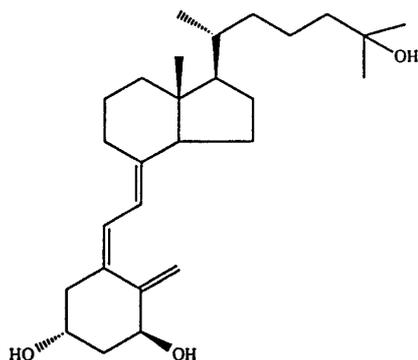
販売名 ロカルトロール注 0.5、同 1
一般名 カルシトリオール
申請者名 日本ロシュ株式会社
申請年月日 平成 10 年 12 月 14 日
薬効分類名 311 (ビタミン剤)
申請区分 新投与経路医薬品 1- (3)、新効能医薬品 1- (4)

化学構造式

分子式 $C_{27}H_{44}O_3$

分子量 416.64

構造式



化学名

(日本名) (5*Z*,7*E*)-9,10-セコ-5,7,10(19)-コレスタトリエン-1 α ,3 β ,25-トリオール

(英名) (5*Z*,7*E*)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1 α ,3 β ,25-triol

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 11 月 30 日作成

販売名	ロカルトロール注 0.5、同 1
一般名	カルシトリオール
申請者名	日本ロシュ株式会社
申請年月日	平成 10 年 12 月 14 日
審査結果	本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、承認して差し支えないと判断する。
効能・効果	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤の投与は、投与開始前の血清カルシウム値が、医療機関の血清カルシウム値の基準値上限以下の患者とすること。 (2) 本剤投与中は、他のビタミン D 及びその誘導体の製剤を使用しないように注意すること。
用法・用量	通常、成人には投与初期は、カルシトリオールとして、1 回 1 μ g を週 2～3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと、1 回 0.5 μ g から 1.5 μ g の範囲内で適宜増減し、週 1～3 回、透析終了時にできるだけ緩徐に投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 過量投与を防ぐため、以下に注意して投与すること。 (1) 血清カルシウム値は、定期的（少なくとも 2 週に 1 回）に測定する。ただし、血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を 0.5mg/dL 超えた場合は、さらに測定頻度を高くし（週に 1 回以上）、減量等も考慮して慎重に投与すること。また、血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を 1mg/dL 超えた場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で、休薬前の投与量を参考に減量等も考慮して投与を再開すること。 低アルブミン血症（血清アルブミン量が 4.0g/dL 未満）の場合には、補正值を指標に用いることが望ましい。 補正カルシウム値算出方法： 補正カルシウム値（mg/dL）＝血清カルシウム値（mg/dL）－血清アルブミン値（g/dL）＋4.0 (2) 過度に副甲状腺ホルモン（PTH）が低下した場合には、高カルシウム血症が発現しやすくなるおそれがあるので、PTH は少なくとも 4 週に 1 回測定し、intact-PTH 値が 150pg/mL 以下に低下した場合には、減量又は休薬すること。 (3) 投与回数は、週 3 回を限度とする。

審査報告（1）

平成 12 年 9 月 14 日

1. 品目の概要

【販売名】	ロカルトロール注 0.5、同 1
【一般名】	カルシトリオール
【申請者】	日本ロシュ株式会社
【申請年月日】	平成 10 年 12 月 14 日
【剤形・含量】	1 アンプル（1 mL）中カルシトリオールとして 0.5 μ g（ロカルトロール注 0.5）、同 1.0 μ g（ロカルトロール注 1）を含有する。
【申請時の効能・効果】	血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症
【申請時の用法・用量】	投与初期は、カルシトリオールとして、通常、成人 1 回 1 μ g を各透析終了時ごとにできるだけ緩徐に静脈内投与する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム値の十分な管理のもと、通常、成人 1 回 0.5 μ g から 1.5 μ g を適宜増減し、各透析終了時ごとにできるだけ緩徐に静脈内投与する。
【特記事項】	なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

カルシトリオールは、1971 年に DeLuca ら、Kodicek らによりほぼ同時に単離、同定され、これがビタミン D の最終活性代謝物であることが明らかとなり、副甲状腺ホルモンやカルシトニンと共にカルシウム（Ca）代謝ホルモンとして互いに作用し、Ca 代謝の恒常性を維持していることは多くの研究によって既に明確にされている。

カルシトリオールは、1975 年に Hoffmann-La Roche 社の Uskokovic らによってその合成法が確立された。日本においては、1985 年にカルシトリオール 0.25 μ g 及び 0.5 μ g 含有のロカルトロールカプセル®（日本ロシュ）として「慢性腎不全、副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状（低 Ca 血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等）の改善」の適応症で承認された。更に、1989 年には「骨粗鬆症」の適応症が追加承認されている。

1984 年に Slatopolsky らは、二次性副甲状腺機能亢進症（2°HPT）患者にこのカルシトリオール注射剤の 0.5 μ g から 4 μ g を 1 週間 3 回の各透析終了時に 8 週間連続静脈内投与し、投与前に比し有意に PTH 分泌を抑制したことを報告した。この報告以来、静脈内投与による PTH 抑制機構の解明が試みられ、静脈内投与されたカルシトリオールは、①副甲状腺に直接作用し、pre-proPTH mRNA の発現を抑制すること、②血清 Ca 濃度を上昇させるが、Ca 濃度の上昇は、Ca 受容体を介して PTH 分泌を抑制すること、③PTH 分泌抑制作用は、カルシトリオールの血中濃度曲線下面積（AUC）よりも血中のピーク濃度に依存すること、などが明らかにされている。

以上の成績から、カルシトリオールの静脈内投与は、経口投与に比べて低用量で短期間に PTH 分泌の抑制を可能にすることが示唆された。

本剤は、外国では承認されていない。なお、カルシトリオールを主成分とした注射剤としては、米国アボットラボラトリーズのカルシジェックス注射剤®が「慢性透析患者の低 Ca 血症の改善」の適応をもって上昇した PTH レベルを低下させる効果が確認され、1986 年より使用されているが、日本での承認はない。カルシジェックス注射剤®は、1mL 中にカルシトリオール 1 μ g 又は 2 μ g を含有するアンプルとして供給されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は活性型ビタミン D₃であるカルシトリオールを有効成分とする注射液である。カルシトリオールは脂溶性物質であり、酸素及び光に不安定であるので、可溶化剤として及び安定化剤としてが配合されている。また、アンプルのヘッドスペースは、注射溶液を褐色アンプルに充填後、で置換されている。

本剤の規格は性状、確認試験 (TLC)、比重、pH、純度試験 (熱異性体限度値)、不溶性異物試験、実容量試験、含量均一性試験、無菌試験、不溶性微粒子試験及び定量法が設定されている。

本剤の含量規格値は、申請時には製造のバラツキ及び有効期間終了時の推定される含量下限値を考慮して設定されていた。医薬品医療機器審査センター (以下審査センター) は、この推定された含量下限値が実際の含量の分布下限値を正しく反映しているかどうかについて尋ねた。これに対して、申請者は有効期間の含量規格下限値の推定に使用したロットのバラツキが大きかったことから、単純に統計処理を行ったものであるが、規格下限値を推定することは適切ではなかったと述べた。むしろ実測値をもとに含量規格下限値を設定すべきであるとし、含量規格下限値を申請者は再設定した。審査センターは新たに設定された規格値及びその根拠は妥当であると判断した。

また、審査センターは長期保存試験中に生成する不可逆的熱分解物 2 種について不純物として規格設定するように求めたところ、申請者は品質保持の観点から規格に設定すると回答し、審査センターは本回答を妥当と判断した。

審査センターは定量法の室内再現精度の評価が十分でなかったため、再度評価しなおすよう指示した。これに対して、申請者は新たに室内再現精度に関する分析バリデーションを実施し、室内再現精度は適切に保たれていることを説明した。審査センターは本回答を妥当と判断した。

その他、審査センターは本剤の安全性試験、安定性試験及び臨床試験に用いたロット一覧を資料に記載することを求めたほか、確認試験及び純度試験の記載を修正するように求めた。その結果、適切な修正がなされたのでこれを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

0.5 μ g/mL、1.0 μ g/mL 及び 1.5 μ g/mL (臨床試験製剤としてのみ使用) の 3 製剤について予備試験を行った結果、0.5 μ g/mL の製剤が他製剤に比して温度の影響を受け易いことが確認された。そこで 0.5 μ g/mL 製剤 (ロカルトロール注 0.5) について、長期保存試験 (25°C、60%RH、暗所、48 ヶ月) 苛酷試験 [60°C、暗所、3 ヶ月; 室温、白色蛍光灯 1000Lux (累積照度 120 万 Lux \cdot h、褐色アンプル又は 24000 Lux \cdot h、無色アンプル; 室温、近紫外光、24 時間) 及びロカルトロール注 1 を含めて加速試験 (40°C、75%RH、暗所、6 ヶ月) が実施された。苛酷試験の結果、2 種の不可逆性熱分解物の生成が認められ、また無色アンプル中では光分解物 (5,6-トランス体) が生成することが明らかとなった。加速試験の結果では、

ロカルトロール注 0.5 及び同 1 は共に変化が認められなかった。長期保存試験の結果、本剤は保存中に含量値がわずかに減少するものの安定であったことから、有効期間は遮光した密封容器内で 3 年とした。

審査センターは安定性試験が適切に設定されていると判断した。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性その他の毒性に関する資料

単回毒性試験は、ラット及びイヌを用いて静脈内投与で実施されている。概略の致死量はラットで $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上、イヌで $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、症状としてはラットで眼球角膜の石灰沈着等、イヌで血清 Ca 値の増加等がみられている。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて静脈内投与で連日(13 週間)及び間歇投与(4、26 及び 52 週間)で実施されている。動物の死亡はラットではみられず、イヌの 13 週間連続投与の高用量群で認められている。本薬投与群で体重増加抑制がみられ、間歇投与に比べ連日投与で著明であった。その他の変化としては本薬の薬理作用に基づく高 Ca 血症の誘発と、それに伴う諸臓器への石灰沈着、腎臓障害、さらに大腿骨・胸骨増生及び破骨細胞の増加、上皮小体主細胞萎縮、雄生殖器の発育不全、雌生殖器の機能低下等がみられている。これらの変化は休薬後に回復又は回復傾向がみられている。無毒性量は間歇投与試験においてラットの 4 週間投与で $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、26 週間投与で $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、イヌの 4 及び 52 週間投与ともに $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}$ であり、連日投与ではラット $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ 未満、イヌ $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}$ 未満とされており求められていない。

生殖毒性試験はラット及びウサギを用いて静脈内投与で実施されている。その結果、親動物に体重増加抑制がみられる投与用量で、胎児及び出生児への影響（吸収胚の増加、生存胎児数の減少及び体重減少、出生児数の減少あるいは発育遅延など）がみられたが、催奇形性作用は認められず、出生児の学習能及び生殖能に影響は認められていない。

遺伝毒性試験は初回申請時（経口剤）において、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られている。

局所刺激性試験はウサギを用いて実施されている。その結果、眼粘膜一次刺激性及び皮内投与刺激性はともに陰性の結果が得られている。ヒト血液を用いて溶血性を検討した結果陰性であった。製剤の長期安定性試験で生成される分解物であるピロ-D のラットにおける単回投与毒性試験を実施し、ヒトに投与される可能性のあるピロ-D 量の約 200 倍である $60\text{ng}/\text{kg}$ においても毒性は認められていない。

審査センターは毒性試験及び臨床試験において高 Ca 血症に起因する障害が認められており、さらに 52 週間間歇投与毒性試験における無毒性量 $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}$ が臨床用量 $1 \mu\text{g}/\text{回}$ (ヒト体重を 50kg と仮定すると $0.02 \mu\text{g}/\text{kg}$) とほぼ同用量であることについて、ヒトでの安全性の面から考察を求めた。その結果、本薬カルシトリオールは、腎臓においてその産生が調節されている生体内物質であり、正常動物を用いて実施された種々の毒性試験において本薬が過剰投与されるため薬理作用による血中 Ca の増加（高 Ca 血症）は避けがたい変化であった。临床上、過剰投与による高 Ca 血症の発現に十分注意する必要性が示唆され、臨床使用に当たっては、定期的に臨床検査を行い、血中 Ca 濃度の上昇に留意すると共に、患者の状態を十分観察し、高 Ca 血症が発現しないよう留意することで、ヒトでの安全性は確保出来ると考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

さらに、反復投与試験で認められた種々の変化について、本剤との関連性及びヒトでの安全性についての考察を求めると共に、新たに反復投与毒性試験のまとめ及びヒトでの安

全性評価と題する項を起こし資料へ追記させた。

がん原性試験を実施していないので、Ca 上昇に伴って引き起こされると考えられる副腎腫瘍などについて文献的考察を求めた。申請者は高 Ca 血症と腫瘍との関連性については、Roe ら(Roe, F. J. C. et all ; Human Toxicol., 4, 27 (1985))のレビューによるとラットにソルビトール、キシリトールを長期間投与すると自然発生する褐色細胞腫の発生を促進させるとされており、褐色細胞腫の発生頻度の増加は、これらを投与したラットにみられる高 Ca 血症に起因すると考えられている。しかし、マウスでは副腎の増殖性変化はみられないことが報告されており、ラットの副腎病変は種特異的变化と考えられているとの回答が得られ、これを了承した。

生殖毒性試験の Seg. I における出生率の低下（胚・胎児の早期死亡）と本薬との関連性について説明を求めたところ、本薬を用いた基礎試験で卵巣黄体の低機能変化及び血中プロゲステロンの低下を引き起こすことが確認されている。従って、本試験でみられた出生率の低下は高 Ca 血症に起因したプロゲステロンなどのホルモンバランスへの影響によるものと考えられるとの回答が得られ、これを了承した。

以上、カルシトリオールの主な毒性としては、本薬の薬理作用に基づく高 Ca 血症及びそれに続発した変化（摂餌量減少、体重減少、諸臓器の石灰沈着、骨増生等）がみられた。このことから、臨床使用に当たって定期的に臨床検査を行い、血中 Ca 濃度の上昇に留意すると共に、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行う必要性が示唆された。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回の申請において、新たに提出された資料は静脈内投与を主とした一般薬理試験結果のみで、薬効薬理試験に関しては経口剤承認時の資料と引用文献を参考資料としている。

薬効薬理試験の参考資料としては、*in vitro*でのPTH mRNA発現抑制作用及び副甲状腺組織でのPTH分泌抑制作用、*in vivo*での静脈内投与によるPTH分泌抑制作用、ならびに腹腔内または静脈内投与による慢性腎不全モデル（ラット及びイヌ）でのPTH分泌抑制作用の結果が提示されている。また、間接的な作用機序の可能性として、Ca濃度上昇によるPTH分泌抑制機構におけるCaセットポイントの低下作用及びビタミンD受容体増加作用が取り上げられている。

一般薬理試験においては、一般症状・行動、中枢神経系、平滑筋、循環器系、消化器系及び腎機能に対して問題視すべき作用は特に認められなかった。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

雌雄ラットにおいて [1β - ^3H] 標識した本薬を単回静脈内投与（0.1及び0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）した後の血中未変化体は投与後8時間まで血中放射能の80%以上を占めていた。血中放射能及び未変化体は、投与後8時間まで速やかに、その後緩やかに消失した。0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群と0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群における血中放射能及び未変化体濃度には、ほぼ用量に比例して増加することが認められた。また、雌雄ラットに隔日7回反復静脈内投与した時、投与3回で定常状態に達し、血中放射能及び未変化体の動態は単回投与時と変わらなかった。さらに、イヌにおいて本薬（0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）14日間反復静脈内投与後の血漿中未変化体濃度は、若干上昇するものの、投与期間中投与後24時間値は生理的レベルの範囲を越えず、投与3回目で定常状態に達した。また、本薬の蓄積性は低いことが示唆された。

雌雄ラットにおいて [1β - ^3H] 標識した本薬を単回静脈内投与（0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）した後の放

射能は各組織に速やかに広く分布し、特に血液、肝臓、副腎、腎臓及び肺に高い放射能濃度が認められた。その後、ほとんどの組織で放射能は速やかに消失した。投与後30分では未変化体は肝臓、腎臓、小腸及び骨において放射能の60%以上を占めていた。その後、未変化体は肝臓、腎臓及び骨では速やかに、小腸では若干緩やかに消失した。また、12 μ g/kg 単回静脈内投与後の全身オートラジオグラフィーの結果から、標的器官である副甲状腺に比較的高い放射能が分布していることが確認された。さらに、隔日7回反復静脈内投与した結果、休薬1日目の組織中放射能濃度は単回静脈内投与後24時間値の2~4倍の上昇を示したが、その後の消失は速やかであった。しかし、雄の白色脂肪中放射能の消失は遅く、これは代謝されて生成したトリチウム水が脂肪酸合成経路に取り込まれたためと推察された。組織中未変化体濃度も若干上昇したが、残留性はほとんど認められなかった。

妊娠ラットにおいて [1 β -³H] 標識した本薬の0.4 μ g/kg 単回静脈内投与後、放射能及び未変化体の胎児への移行は若干認められたが、その濃度は母獣血中濃度に比し非常に低く、血液胎盤関門による阻止が認められた。

in vitro における [27-³H] 標識した本薬のラット血漿蛋白への結合率は91~100%であった。また、雌雄ラットに [1 β -³H] 標識した本薬を単回静脈内投与 (0.4 μ g/kg) した後30分における血漿中放射能の蛋白結合率は99%であったが、徐々に低下し、投与後72時間では8~24%であった。

雌雄ラットにおいて [1 β -³H] 標識した本薬を単回静脈内投与 (0.4 μ g/kg) した後30分では放射能の血球への移行はほとんど認められなかったが、その後徐々に増加し、投与後72時間における移行率は24~29%であった。

本薬は、まず側鎖が水酸化反応を受け、トリハイドロキシ体となり、更に酸化的代謝を受け、中間体を経て、閉環した1 α ,25-(OH)₂D₃-26,23-ラクトンまたは開裂したカルシトロイン酸になることが報告されている。血液ではトリハイドロキシ体及び1 α ,25-(OH)₂D₃-26,23-ラクトンが主に認められ、組織及び胆汁中には、カルシトロイン酸が主代謝物として認められた。また、トリチウム水が生成したことから1位水酸基が酸化的代謝を受ける可能性が示唆された。

肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対しては、0.4 μ g/kg 投与の雌でのみ一部の酵素活性に誘導が認められたが、誘導された酵素活性は雄の対照群の酵素活性より低く、さらに休薬後7日目には対照群の酵素活性にまで回復した。

雌雄ラットに [1 β -³H] 標識した本薬を単回静脈内投与 (0.4 μ g/kg) した後、放射能は主に糞中に排泄された。投与後168時間までに尿及び糞中に雄ではそれぞれ投与量の6及び72%、雌ではそれぞれ14及び80%が排泄された。このことから尿中排泄率に雌雄差のあることが示唆された。また、投与後168時間までの尿糞中排泄率の90%以上が投与後48時間までに排泄された。一方、投与後168時間において体内残存率及び尿糞中排泄率を合わせても投与量の6 (雌) ~16% (雄) の放射能が未回収であった。また、トリチウム水が生成したことより、この未回収分は呼気中に排泄されたものと考えられる。また、隔日7回反復静脈内投与した時の尿及び糞中累積排泄率は単回投与時と変わらなかった。さらに、雄イヌに [23,24-³H] 標識した本薬0.3 μ g/kg 単回静脈内投与後9日までに、投与量の約20%及び50%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

胆管カニューレションを施したラットにおける投与後48時間までの胆汁中排泄率は投与量の64~69%であった。また腸肝循環が認められた。

授乳ラットにおいて [1 β -³H] 標識した本薬0.4 μ g/kg 単回静脈内投与後の乳汁中放射能濃度は、投与後8時間で最高値に達し、血中濃度の2.6倍を示したが、投与後72時間では血

中濃度と同じレベルにまで低下した。また乳汁中未変化体濃度は、投与後1時間で最高値に達したが、血中濃度の26%であり、その後血中濃度とほぼ比例して減少した。

健常成人に本薬0.5~3 μ gを単回静脈内投与すると、血漿中未変化体濃度は2相性の推移を示し1時間までは速やかに、その後徐々に低下した。投与後5分の血漿中未変化体濃度及びカルシトリオール[®]の生理的濃度を差し引いたAUCは、投与量0.5~3 μ gの範囲内で用量に比例して増大した。これらのことから投与量0.5~3 μ gの範囲内では線形の薬物動態を示すことが示唆された。また、2 μ gを隔日4回反復静脈内投与したところ、蓄積は認められなかった。

透析期腎不全患者にカルシトリオール2 μ gを透析開始時または終了時に隔日3回反復静脈内投与したところ、血清中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータとも透析による影響はほとんどなかった。また投与期間中において、投与後48時間の血清中未変化体濃度は健常成人の生理的濃度まで低下しており、薬物動態パラメータも変わらなかったことから、これら患者への隔日反復投与による蓄積はないことが示唆された。さらに、1 μ gを週3回12週間静脈内投与した際の血清中濃度(トラフ値)は投与により高齢者、非高齢者ともに上昇するものの、投与後1週間以降の上昇はわずかであり、投与終了後1週間休薬することにより投与開始前と同様な値に復した。よって高齢者においても非高齢者と同様に臨床使用上問題となるような蓄積性はないことが示唆された。なお、*in vitro*における[26,27-methyl-³H]標識した本薬のヒト血清蛋白(健常成人、保存期腎不全患者及び透析期腎不全患者)への結合率は、いずれの場合においても著しい差はなく、95.1~98.0%であった。

[23,24-³H] または [26,27-methyl-³H] 標識した本薬をヒトに投与した試験が海外で実施されている。健常成人に [23,24-³H] または [26,27-methyl-³H] 標識した本薬を単回静脈内投与 (0.01~0.97 μ g) したところ、投与後6日間の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の15.8%及び49.4%であった。また、尿中排泄された放射能のほとんどは本薬よりも極性の高い化合物であった。胆嚢切除術後の患者に [23,24-³H] 標識した本薬8.6~29.2ngを単回静脈内投与したところ、投与後24時間までの胆汁排泄率は、投与量の28.8%であった。またそのほとんどが、未変化体よりも極性の高い代謝物(主にグルクロン酸抱合体)であることが示唆された。

審査センターとしては、以上の資料で特に問題はないと判断した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 提出された資料の概要

本剤の臨床試験施行期間中に、社内監査にてGCP不適合事項が発見されたため、治験世話人会で検討の末、①「同意説明文に重大な欠陥があった試験」及び「投与後に安全性を確認するための臨床検査が欠如していた試験」は、試験自体に問題があったため、GCP不適合試験として、評価資料とはせず、参考資料として安全性のみ評価する、②「治験審査委員会の構成が不適切な施設における症例」、「患者の同意取得過程に不備のある症例」、「患者に対する同意取得法に問題のある症例」はGCP不適合症例として解析から除外する、③GCP不適合、選択基準に不適、処置違反及び評価期間不足などの理由により解析除外される症例数が総症例数の15%以上となった試験は、GCP不適合試験とする、とされた。以上より、臨床第I相追加試験、前期第II相試験、前期第II相継続長期投与試験及び臨床薬理試験のうち、透析期腎不全患者の体内動態及びCa代謝に及ぼす影響をみた試験と保存期腎不全患者の体内動態及びCa代謝に及ぼす影響をみた試験の計5試験は、評価資料から参考資料に変更された。以上の処置の後に第III相臨床試験が実施され、「致命的でない疾患に

対し、長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において、長期安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」のガイドラインに従い、28 週間投与した中間時点での成績にて、他の評価資料成績と合わせて申請され、平成 11 年 9 月に最終結果が治験総括報告書として提出された。

本剤のヒトにおける安全性及び薬物動態を検討するため、健常成人男子 18 例を対象にして臨床第 I 相試験が実施された。単回投与試験では、カルシトリオール 0.5 μ g、1 μ g、2 μ g 及び 3 μ g を含む 4 用量の本剤とプラセボが検討された。その結果、自覚症状として、3 μ g 投与群の 6 例中 1 例に因果関係不明の「頭重感」及び「悪心」が認められたが、臨床検査値には、何れの投与量においても臨床的に問題となる項目は認められないとされた。カルシトリオールの未変化体は、0.5~3 μ g の範囲で線形の薬物動態を示し、その血中濃度は投与 1 時間後までは急速に低下したが、2 時間目以降の血中濃度半減期は 10.6 時間から 16.4 時間と緩やかに低下した。間歇投与試験では、1 回 2 μ g を隔日に 4 回投与した。その結果、自覚症状、理学的所見及び臨床検査値には特に異常は認められないとされた。血中カルシトリオール濃度の薬物動態パラメーターは、1 回目と 4 回目投与時で差は認められないことから、蓄積性はないものとされた。

前期第 II 相試験を GCP 不適合試験と判断したことから、GCP 遵守の上、前期第 II 相試験成績を再確認するため、改めて同一試験実施計画書に基づいて、2°HPT 患者 110 例を対象とした再試験が実施された。試験方法は前期第 II 相試験と同一で、注射剤の初期投与量は、臨床第 I 相試験成績や深川らの報告を参考にして、週 3 回の透析終了時に 1 回 1 μ g とし、その後、PTH 値の低下及び血清 Ca 補正值を勘案しながら、0.5 μ g 単位の増減により最高投与量 2 μ g とし 12 週間静脈内投与された。なお、最小投与量とした 0.5 μ g は、血清 Ca 補正值が上昇を示す場合に使用することとされた。血清 Ca は蛋白結合していることから、血清 Ca 値が遊離の Ca 量を正確に反映しないため次式により血清 Ca 補正值を求めた。

$$[\text{血清 Ca 補正值 (mg/dL)}] = [\text{血清 Ca 値 (mg/dL)}] - [\text{アルブミン値 (g/dL)}] + 4.0$$

その結果、intact-PTH (i-PTH) 値の最大抑制率の平均は 62.4%、HS-PTH 値の最終抑制率の平均は 39.6%であり、前試験成績と類似した PTH 分泌抑制効果が得られたとされた。全般改善度による改善率は、81.4% (79/97) であった。また、血清 Ca 補正值も上昇を示したが、減量や休薬によって調整することは可能であった。副作用症状は、106 症例中 24 症例に 31 件認められ、副作用発現率は、22.6% (24/106) であり、発現した 31 件の症状のうち 26 件は、「高 Ca 血症」であった。臨床検査値異常変動は、106 症例中 4 症例に 5 件認められ、臨床検査値異常変動発現率は、3.8% (4/106) であった。概括安全度による安全率は、73.6% (78/106) であった。本試験での最終平均投与量は 1.04 μ g/回であり、前期第 II 相試験時の最終平均投与量の 1.45 μ g/回よりも減少したが、主な理由として、骨代謝の指標である Al-P やオステオカルシンなどが低値を示す患者が多く、本剤に対する反応性が高くなったことが考えられた。また、前期第 II 相試験で考案された改善度評価基準の基礎となっている i-PTH 値の最大抑制率と HS-PTH 値の最終抑制率及び治験担当医師による全般改善度の関係を見た散布図（改善度評価基準、、図ト-5 参照）も両試験で類似した成績が得られたとされた。以上の結果、GCP 不適合試験として取り扱った前期第 II 相試験成績を本試験成績によって確認できたと判断され、前期第 II 相試験成績を基に後期第 II 相試験を実施したことが妥当であったとされた。

本剤の用量反応性の探索を目的として、2°HPT 患者 162 例を対象とした後期第 II 相試験が実施された。本剤の投与量は、前期第 II 相試験で使用された 0.5 μ g から 2 μ g のうち、

その成績 () から、明らかな用量反応性を得るために、0.5 μ g を除く 1 回 1 μ g、1.5 μ g、及び 2 μ g の 3 用量が選択され、12 週間投与された。その結果、1.5 μ g 群及び 2 μ g 群では 4 週以降より高 Ca 血症発現による中止例が多く認められたことから、用量反応性の検討は、i-PTH 値、HS-PTH 値の 1 週間あたりの変化率及び血清 Ca 補正值の 1 週間あたりの変化量で行われた。i-PTH の 1 週間あたりの変化率は、プラセボ群 0.0%、1 μ g 群 -7.9%、1.5 μ g 群 -18.5%、2 μ g 群 -24.7% と用量依存的な低下を示した ($p < 0.001$ 、実薬線形性の分散分析)。また、HS-PTH の 1 週間あたりの変化率も、プラセボ群 0.4%、1 μ g 群 -3.6%、1.5 μ g 群 -11.5%、2 μ g 群 -16.5% と用量依存的な低下を示した ($p < 0.001$ 、実薬線形性の分散分析)。一方、血清 Ca 補正值の 1 週間あたりの変化量は、プラセボ群 -0.01mg/dL、1 μ g 群 0.08mg/dL、1.5 μ g 群 0.22mg/dL、2 μ g 群 0.37mg/dL と用量依存的な上昇を示した ($p < 0.001$ 、実薬線形性の分散分析)。中止例も含めた試験期間を通しての「改善度評価基準 (、図ト-4 参照)」による改善率は、プラセボ群 0% (0/19)、1 μ g 群 51.3% (20/39)、1.5 μ g 群 85.4% (35/41)、2 μ g 群 94.6% (35/37) であった。副作用発現率は、プラセボ群 5.3% (1/19)、1 μ g 群 15.4% (6/39)、1.5 μ g 群 58.1% (25/43)、2 μ g 群 65.9% (27/41) であり、プラセボ群では「痒感」のみ、本剤群では「高 Ca 血症」が最も多くみられた。臨床検査値異常変動発現率は、プラセボ群 5.3% (1/19)、1 μ g 群 5.1% (2/39)、1.5 μ g 群 4.7% (2/43)、2 μ g 群 22.0% (9/41) であり、プラセボ群では「尿酸値上昇」のみ、本剤群では「血清リン値上昇」、「血清 Ca 値上昇」、「好酸球増多」などがみられた。試験期間を通じた概括安全度評価による安全率は、プラセボ群 89.5% (17/19)、1 μ g 群 79.5% (31/39)、1.5 μ g 群 41.9% (18/43)、2 μ g 群 26.8% (11/41) であった。以上の成績より、本剤の PTH 分泌抑制効果及び血清 Ca 補正值上昇作用は、用量依存的であり、プラセボに対し有意であるとされた。本剤の投与初期の一般的な投与量としては、PTH 分泌抑制速度は 1.5 μ g や 2 μ g より遅いものの、高 Ca 血症発現頻度が低く安全に投与を継続することが可能な 1 μ g であると判断された。また、2 μ g は 4 週間で i-PTH の平均値が約 150pg/mL となり、効果が過剰であるだけでなく、短期間で高 Ca 血症を発現させるため、本剤の最高投与量は 1.5 μ g が妥当であるとされた。

臨床第Ⅲ相試験では、高 Ca 血症の発現を抑え、PTH 分泌を抑制する用法・用量を検討すること、1 回 0.5 μ g 投与による有効性を確認すること及び長期投与症例を集積することを目的として、2°HPT 患者 123 症例を対象にした 28 週間投与によるオープン試験が実施された。本試験では、投与初期の 3 週間 (以後、投与Ⅰ期) は、高 Ca 血症の出現を防ぐため、下記のように観察期の血清 Ca 補正值により投与量が定められた。

- 1) 血清 Ca 補正值 10.0~9.5mg/dL : 1 回 0.5 μ g
- 2) 血清 Ca 補正值 9.4~8.5mg/dL : 1 回 1 μ g
- 3) 血清 Ca 補正值 8.5mg/dL 未満 : 1 回 1.5 μ g

投与 4 週以降 28 週まで (以後、投与Ⅱ期) は、i-PTH 値が 150pg/mL 未満となった場合及び血清 Ca 補正值が 11.0mg/dL を超えた場合は減量を考慮することに留意しながら、1 回 0.5 μ g から 1.5 μ g の範囲内で 0.5 μ g 単位の増減により投与し、有用性が検討された。その結果、投与Ⅰ期における i-PTH 値の 1 週間あたりの変化率は、0.5 μ g 群 -2.9%、1 μ g 群 -9.9%、1.5 μ g 群 -19.0% であった。同様に、HS-PTH 値の 1 週間あたりの変化率は、0.5 μ g 群 -2.0%、1 μ g 群 -6.0%、1.5 μ g 群 -11.0% であり、用量依存的な PTH 分泌の低下が認められた。また、血清 Ca 補正值の 1 週間あたりの変化量は、0.5 μ g 群 0.063mg/dL、1 μ g 群 0.076mg/dL、1.5 μ g 群 0.239mg/dL で、血清 Ca 補正值の上昇が認められたが、投与Ⅰ期に高 Ca 血症が発現した症例はみられなかった。投与Ⅰ期及びⅡ期を通じた i-PTH

の経時的推移の平均値は、投与開始前の 538.9pg/mL から投与 12 週後の 320.4pg/mL まで低下し、その後はほぼそのレベルを維持した。また、血清 Ca 補正值の平均値は、投与開始前の 9.2mg/dL から投与 16 週後の 9.9mg/dL まで上昇し、以後はほぼそのレベルを維持したが、この間に「高 Ca 血症」を発現した症例は、112 症例中 9 症例であった。全般改善度が中等度改善以上の改善率は、70.3% (78/111) であった。副作用発現率は 14.3% で、発現した症状は、「高 Ca 血症」、「癢痒感」などであった。臨床検査値異常変動発現率は 8.0% であり、臨床検査値異常変動項目は、「血清リン値上昇」、「好酸球増多」、「LDH 上昇」であった。概括安全度評価による安全率は、77.7% (87/112) であった。本試験における平均投与量は、0.77 μ g/回から 0.87 μ g/回で推移した。これらの結果、高 Ca 血症の発現率は低下し、その条件下においても、PTH 分泌抑制効果は 28 週間にわたり維持された。また、1 回 0.5 μ g の投与によっても PTH 分泌抑制効果があるものと考えられたが、その効果は 1 回 1 μ g 投与の 1/2 であり、効果不足と考えられた。したがって、本剤の一般的な初期投与量としては 1 回 1 μ g が最も望ましく、その後は、患者の PTH 値や血清 Ca 補正值により 1 回 0.5 μ g から 1.5 μ g の範囲内で投与量を調整することが有用な投与方法であるとされた。平成 11 年 9 月に、本試験の最終結果を含む総括報告書が提出された。有効性に関しては、中間解析の結果と類似していた。安全性に関しては、治験期間中に 3 例が死亡した。1 例は早期胃癌の内視鏡下切除後翌日に、出血を嘔吐、誤嚥したため、2 例目は脳梗塞による死亡、3 例目は糖尿病性腎症で透析中の患者の突然死で、いずれも本剤との関連はなしとされた。本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象としては、うつ状態の増悪と心電図の QTc 時間延長が各 1 例にみられた。その他の副作用は、高 Ca 血症 (15 例)、癢痒感 (8 例) 及び心房細動 (1 例) であった。

高齢及び非高齢の 2°HPT 患者 36 例を対象として、本剤におけるカルシトリオールの蓄積性及び有用性について検討された。本試験の投与量は、後期第 II 相試験成績から週 3 回透析終了時 1 回 1 μ g とし、12 週間投与とされた。その結果、蓄積性の指標として、最大透析間隔後の投与前の血清カルシトリオール濃度 (トラフ値) を測定したが、高齢者群及び非高齢者群で同様の経時的推移を示し、両群とも臨床使用上問題となるような蓄積性は示さないことが示唆された。i-PTH 値及び HS-PTH 値の経時的推移は両群で同様のパターンを示したとされた。「改善度評価基準」による改善率は、高齢者群で 66.7% (14/21)、非高齢者群で 73.3% (11/15) と同程度であった。副作用症状は、高齢者群 21 症例中 2 症例に 2 件、非高齢者群 15 症例中 5 症例に 6 件認められ、副作用発現率は、高齢者群で 9.5% (2/21)、非高齢者群で 33.3% (5/15) であった。臨床検査値異常変動は、高齢者で 21 症例中 2 例に 2 件、非高齢者群 15 症例中 1 症例に 2 件認められ、異常変動発現率は、高齢者群で 9.5% (2/21)、非高齢者群で 6.7% (1/15) であった。これらの結果、本剤は高齢者においても、非高齢者と同様に血清 Ca 値を管理することにより、安全に投与できるものとされた。

後期第 II 相試験における 2 週間の後期観察を終了した 141 症例の患者を対象にして、本剤の長期投与による安全性と有効性を確認するため、48 週間 (1 年間) を目標として投与を行った。本試験の初期投与量は、透析終了時 1 回 1 μ g とし、投与期間中は、PTH 値と血清 Ca 補正值に留意しながら、1 回 0.5 μ g から 2 μ g の範囲内で適宜増減された。その結果、i-PTH 値及び HS-PTH 値は投与 8 週までは経時的に減少したが、8 週以降は抑制された PTH 値とほぼ同レベルで推移した。血清 Ca 補正值も投与 8 週まで経時的に上昇したが、8 週以降はほぼ同レベルで推移した。また、骨代謝マーカーの推移を総合的に見ると骨代謝回転が抑制された可能性が考えられた。全般改善度が中等度改善以上の改善率は、75.0%

(93/124)であった。副作用症状は、127症例中44症例に52件認められ、副作用発現率は、34.6% (44/127)であり、発現した52件のうち31件は「高Ca血症」であった。臨床検査値異常変動は、127症例中19症例に24件認められ、臨床検査値異常変動発現率は、15.0% (19/127)であった。概括安全度評価による安全率は、54.3% (69/127)であった。本試験での投与量推移から、本剤は0.5 μ gから2 μ gの範囲内で長期にわたりPTH分泌抑制及び血清Ca補正值の調整が可能であり、重篤な副作用も認められなかったことから、長期投与による有用性が推測されたとされた。本剤の最終平均投与量は0.85 μ gであった。

上記で述べたごとく、自主的にGCP不適合と判断された5試験は、参考資料の扱いとされた。これらの試験からは、主として安全性について参考にとされたが、特に安全性に問題は認めなかった。

2) 審査センターにおける審査の概要

審査センターでは、以下のように審査を進めた。

審査センターは、経口剤が既に承認されている現状で、本剤の有用性・臨床上の位置づけに関して尋ねた。これに対し申請者は、①カルシトリオールの経口剤は慢性腎不全患者において、不足した活性型ビタミンDを投与することにより、血清Ca値を上昇させ、症状を改善するが、長期透析患者にみられる二次性副甲状腺機能亢進症において、分泌過剰状態にあるPTHを低下させる目的においては、十分な治療効果が得られないことが知られていたこと、②注射剤の代替としての経口剤の大量間歇投与（パルス療法）ではPTH抑制効果が得られるものの、血中濃度のピーク時間にばらつきが生じたことから、薬剤の吸収過程に個人差があり、それに基づく効果も一定でないと考えられることなど、経口剤治療の問題点が示された。一方、1984年Slatopolskyらによって、カルシトリオールの間歇静脈内投与によってPTH分泌が抑制されることが示された。経口剤に比べ、注射剤は、薬物動態が線形性であり、また用量依存的なPTH抑制効果及び血清Ca値上昇効果を示し、投与量を増減することで長期にわたりPTH抑制効果を維持することが可能であることが報告されている。よって、注射剤は長期透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として、経口剤に比べ明らかに有用である、と回答され、審査センターは了承した。

審査センターは、PTHを抑制する場合の治療目標について尋ねた。申請者は、文献的に多少の違いがあるものの、i-PTHが100pg/mL以下に低下した例のほとんどが、低回転骨（無形成骨）になっているが、正常な骨回転を示すために要するi-PTHについては結論が出ていないこと、骨回転が低下すると骨による血清Ca濃度の調節能が低下しているため、高Ca血症が発現しやすいこと、本剤の臨床試験での高Ca血症がみられた例にはi-PTHが150pg/mL以下に低下していた例が多かったことなどから、本剤の投与調節の目安としてはi-PTH値が150pg/mL以下にならないようにするのが妥当であろうとの回答が得られ、その旨が添付文書案に記載された。

また、審査センターは、高Ca血症の具体的数値を添付文書案に記載する必要性について尋ねた。申請者からは、血清Ca値の測定方法及び基準値が各医療機関で異なるため、全医療機関に共通に適用できる数値として、各医療機関で使用されている基準値を指標に休薬の目安を提示することが妥当であるとした。本臨床試験で用いられた休薬規定から、血清Ca補正值が医療機関基準値上限を1mg/dL越えた場合に休薬するのが妥当であると回答され、添付文書案にその旨が記載された。

後期第Ⅱ相試験の高用量群において高Ca血症が頻発したことから、審査センターは、用量設定に関して考察を求めた。申請者は以下のような説明を行った。本剤は投与するとPTH

は抑制されるが、血清 Ca 補正值が上昇するため、投与量の増減を行う必要のある薬剤であり、また長期にわたって投与される薬剤であることから、治療開始時の用量及びそれに続く臨床用量を検討すべく後期第Ⅱ相試験を計画した。その際、高 Ca 血症の出現による投与中止などが予測されたため、中間評価を設定していた。しかし、結果的には中間評価の時期以前の投与中止が多発し、用量反応性の検討が困難であったため、i-PTH 値、HS-PTH 値及び血清 Ca 補正值がほぼ直線的に低下または上昇することを確認した上で、これらのパラメーターを一次回帰し、回帰直線から得られた傾きから変化率を算出したとの説明であった。また、後期第Ⅱ相試験で臨床推奨用量を 1~1.5 μ g としたが、0.5 μ g 群を設定した理由について、申請者は、後期第Ⅱ相試験において、0.5 μ g に減量した症例で PTH の抑制が維持される傾向があったため、第Ⅲ相試験では 0.5 μ g の初期投与量としての臨床効果を確認するために設定し、その結果、長期投与においては 0.5 μ g の投与量は PTH や血清 Ca 値を維持するのに有用な用量であることが示唆されたと主張した。

審査センターは第Ⅲ相試験がオープン試験として実施された理由について尋ねたところ、申請者から、二次性副甲状腺機能亢進症に対する既存の治療薬がないこと、並びに後期第Ⅱ相試験結果から、プラセボにはまったく有用性が認められず、また、主要評価項目が客観的指標であることから、オープン試験でも評価可能と判断されたと回答され、審査センターは了承した。

また、第Ⅲ相試験について、本剤の薬効は PTH の抑制であるのに投与量の決め方が血清 Ca 値によっているために、PTH をそれほど下げなくてもよい症例にも高用量が投与される可能性について、審査センターは尋ねた。申請者から、血清 Ca 値による投与量の選択は、高 Ca 血症の発現を極力抑えるための方策であり、i-PTH に関しても、150pg/mL を下回った症例は 122 例中 13 例で、その中に高 Ca 血症を発現した例はなく、長期間 i-PTH が大幅に低下することもなく、被験者の安全性は担保されていたと考えるとの回答を得、審査センターは了承した。

臨床試験実施症例 504 例中 127 例、132 件に高 Ca 血症が発現し、そのうちの 23 件は高 Ca 血症発現時の休薬または中止規定を適切に遵守されなかった。このことから、審査センターは、被験者の安全性確保が十分であったかどうか、申請者に尋ねた。申請者からは、23 件中 14 件は遅れたものの休薬または中止していたこと、残り 9 件のうち、4 件では減量により高 Ca 血症が消失（血清 Ca 実測値が 10mg/dL 以下になる）し、5 件でも高 Ca 血症は試験中または試験終了後に消失または軽快していたことを挙げ、被験者の安全性は守られていたと申請者は主張した。高 Ca 血症を呈した症例の血清 Ca 実測値の最高値は 12.4mg/dL であった。審査センターは、結果として大きな問題には至らなかったが、被験者の安全性確保の点で問題があったと考える。

また、高 Ca 血症発現時の各治験担当医の処置判断にばらつきが見られたことについて、審査センターは、安全性評価の妥当性について尋ねた。申請者からは、副作用発現症例 161 例 213 件のうち 145 例 196 件は安全性評価は妥当であったが、16 例 17 件（8.0%）において、症状の程度の判断や処置の判断に違いがみられたと回答された。しかし、副作用と概括安全度評価の検討からは、副作用の重症度が概括安全度に適切に反映されていることから、本剤の安全性評価は妥当であったと主張した。

審査センターは、経口剤あるいは他のビタミン D 製剤と本剤との併用及び経口剤から本剤への切り替えについて検討を求めた。申請者からは、経口剤あるいは他のビタミン D 製剤との併用時においても、添付文書案に示す各種指標等に注意していれば、重篤な問題は避けられると思われるが、ビタミン D の過剰投与を避けるため、添付文書案に経口剤ある

いは他のビタミン D 製剤との併用注意を記載する旨の回答があり、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、安全性確保の観点から、本剤使用時の、血清 Ca 補正値の適正な測定間隔について尋ねた。申請者からは、血清 Ca 補正値が 11.5mg/dL を越えたことがある 9 例のうち 6 例は、血清 Ca 補正値が 2 週の間 1mg/dL 以上上昇した（血清 Ca 補正値の最大値：12.1mg/dL、最大上昇量：1.7mg/dL）ことから、急激な上昇による危険性を極力回避するためにも、血清 Ca 補正値の測定は 2 週間毎よりも測定間隔を狭めた方が安全であると考えられるとの回答がなされ、添付文書案にその旨が記載された。

提出された資料では、「評価期間不足」の理由で、有害事象による投与中止例 5 例が安全性評価から除外されているため、審査センターは、これらの症例を安全性評価対象から除外したことが妥当であったか、検討を求めた。該当する症例は、前期第 相再試験で 1 例（脳出血による入院のため投与中止）、臨床第 相試験で 4 例（総胆管結石による入院中止、急性心筋梗塞疑いのため入院中止、疼痛発現のため中止、死亡による中止が各 1 例）であった。申請者からは、各症例に関して担当医及び治験依頼者の見解が提出され、これら 5 例の有害事象はいずれも本薬との因果関係がないと判断されたことが示された。審査センターは安全性評価対象からの除外基準に「評価期間不足」を採用したことは、適切とはいえないと考えるが、当該症例全例で「因果関係なし」であったことから、申請者の主張を受け入れた。

前期第 相再試験及び第 相試験の全有害事象の中に、治験担当医が「因果関係なし」と判断した根拠が不明確（本薬投与後に出現した事象で、本薬投与中是不変あるいは何らかの重要な処置を要したもの）な症例が 16 例（脳梗塞、完全房室ブロック、不完全右脚ブロック、手根管症候群、左手及び左口唇のしびれ、のう胞腎の拡張と緊満、十二指腸潰瘍、胃・食道接合部の裂傷による出血、ECG 上の左室肥大）にみられたため、審査センターは判断根拠の再検討を求めた。申請者からは治験担当医師のコメント及び治験依頼者の見解が合わせて示された。当該事象のほとんどが長期透析患者に合併する確率の高い事象であることから、因果関係の判定は困難であることを考慮し、審査センターは申請者の見解を受け入れた。しかし、腎不全患者のような慢性で重篤な状態にある患者を対象とする臨床試験では、一般に薬剤と有害事象の関連が基礎疾患のために判定しにくいことから、有害事象の因果関係の判断にはより慎重を期すべきであると、審査センターは考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験で試験計画からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしてはその報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、一部試験計画からの逸脱している症例があったが GCP 不適合とはせず、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断する。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、本薬の慢性腎不全患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対する効能について、承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 12 年 11 月 30 日

【販売名】	ロカルトロール注 0.5、同 1
【一般名】	カルシトリオール
【申請者】	日本ロシュ株式会社
【申請年月日】	平成 10 年 12 月 14 日

1. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 本剤の有用性について

本剤の申請効能である「血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症」における、本剤の PTH 分泌抑制作用は明らかであり、本剤の有用性は認められるとの一致した見解が専門委員及び審査センターから専門協議で出された。

2) 本剤の有効性及び安全性について

提出された資料から、本剤の有効性は示されているとの一致した見解が専門委員及び審査センターから専門協議で出された。

安全性に関しては、高カルシウム血症が発現する可能性が高いことにつき、発現頻度及び発生時の対応等が添付文書案中で適切に記載された。また、一部の委員から本剤の経口剤から本注射剤への切り換えに関する注意記載が必要ではないかとの意見が出された。これに対し、申請者は、経口剤は二次性副甲状腺機能亢進症に対して PTH 分泌を抑制させる目的において、大量間欠投与（パルス療法）を含め承認されておらず、本注射剤とは対象患者群が異なること、本注射剤の臨床試験が経口剤の無効例を対象としたものではなかったこと、また経口剤からの切り換えに関する記述をすることで、経口剤の適応外使用であるパルス療法を推奨することにもつながりかねないことから、切り換えに関する記載は好ましくないと判断したと述べた。審査センターは、この回答を了承した。

3) その他

使用上の注意における副作用の記載が、添付文書案中で適切に修正された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、本剤は新投与経路医薬品及び新剤型医薬品であるので、再審査期間は 6 年が相当であると考えます。また、原薬は毒薬及び製剤は劇薬に該当すると判断した。