

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	フルスタン錠 0.15 : 1錠中ファレカルシトリオール 0.15 $\mu$ g フルスタン錠 0.3 : 1錠中ファレカルシトリオール 0.3 $\mu$ g
一般名	和名 : ファレカルシトリオール (JAN) 洋名 : falecalcitriol (JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2001年4月4日 薬価基準収載年月日 : 2001年6月1日 販売開始年月日 : 2001年8月1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売元 : キッセイ薬品工業株式会社 製造販売元 : 住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル : 0120-007-622 受付時間 : 土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.kissei.co.jp/">https://med.kissei.co.jp/</a>

本 IF は 2022 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	19
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	19
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	20
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	20
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	21
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	21
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	21
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	23
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	31
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	32
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	32
1. 剤形	7	2. 毒性試験	32
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	34
4. 力価	7	2. 有効期間	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	34
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	6. 同一成分・同効薬	34
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	34
10. 容器・包装	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	34
11. 別途提供される資材類	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
12. その他	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
V. 治療に関する項目	10	11. 再審査期間	35
1. 効能又は効果	10	12. 投薬期間制限に関する情報	35
2. 効能又は効果に関連する注意	10	13. 各種コード	35
3. 用法及び用量	10	14. 保険給付上の注意	35
4. 用法及び用量に関連する注意	10	XI. 文献	36
5. 臨床成績	10	1. 引用文献	36
VI. 薬効薬理に関する項目	13	2. その他の参考文献	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	XII. 参考資料	38
2. 薬理作用	13	1. 主な外国での発売状況	38
VII. 薬物動態に関する項目	16	2. 海外における臨床支援情報	38
1. 血中濃度の推移	16	XIII. 備考	39
2. 薬物速度論的パラメータ	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	17	2. その他の関連資料	39
4. 吸収	17		
5. 分布	18		
6. 代謝	18		
7. 排泄	19		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ファレカルシトリオール (falecalcitriol) は住友製薬株式会社 (現住友ファーマ株式会社) と大正製薬株式会社が WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) より導入し、共同開発した活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤である。

本剤は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> (1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) の 26 位及び 27 位の水素を全てフッ素に置換した誘導体であり、生体内で 24 位水酸化による不活性化を受けず、主代謝物の 23 位水酸化体にも活性があることから強力で持続的なカルシウム代謝作用を示す。

また、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症においては、血清カルシウムを正常範囲内に保つ投与量で、副甲状腺ホルモンを低下させることが認められている。

本邦では 1984 年より住友製薬株式会社と大正製薬株式会社が共同で開発に着手し、その有用性を確認して 2001 年 4 月に製造承認された。2010 年 6 月には薬事法第 14 条第 2 項第 3 号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 (2° HPT) の適応を持つ経口投与の活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤である。  
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- 2) 維持透析下の 2° HPT に対し、血清カルシウムを正常範囲内に保つ投与量で、副甲状腺ホルモンを低下させる。  
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 3) 2° HPT モデルにおいて、類骨および線維組織量の増加等の骨病変を改善する (ラット)。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 4) 重大な副作用として、高カルシウム血症、腎結石、尿管結石、肝機能障害、黄疸が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フルスタン錠 0.15

フルスタン錠 0.3

#### (2) 洋名

Fulstan Tablets 0.15

Fulstan Tablets 0.3

#### (3) 名称の由来

ファレカルシトリオールの化学名: (+)-(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluoro-9, 10-secocholesta-5, 7, 10(19)-triene-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-triol に関連した語句より命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ファレカルシトリオール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

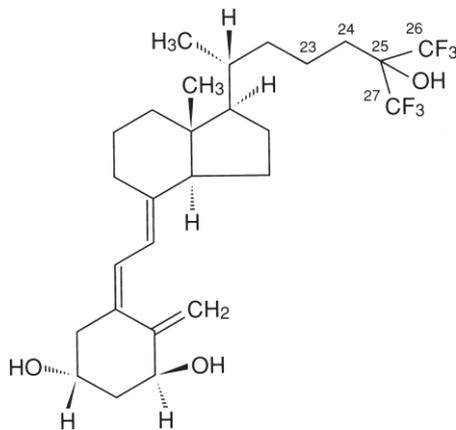
falecalcitriol (JAN, INN)

#### (3) ステム

ビタミンDアナログ/誘導体: calci

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{27}H_{38}F_6O_3$

分子量: 524.58

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名: (+)-(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluoro-9, 10-secocholesta-5, 7, 10(19)-triene-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-triol

(IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ST-630

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

溶媒	本品 1g を溶かすのに要した溶媒量 (mL)
テトラヒドロフラン	0.8
エーテル	2
メタノール	6
アセトニトリル	7
エタノール (99.5)	8
アセトン	9
クロロホルム	20
トルエン	200
ヘキサン	10,000 以上
水	10,000 以上

##### (3) 吸湿性

吸湿性を 25℃、23~94%RH 条件下における重量変化により検討した。その結果、いずれの条件下においても変化がなく、吸湿性がないことが確認された。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 143℃

##### (5) 酸塩基解離定数

構造上解離基を持たないので、解離定数については検討しなかった。

##### (6) 分配係数

$\log P=6.2$  (温度 30℃、 $\log k'=1.06$ )

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +34.5°



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フルスタン錠 0.15 : 錠剤 [素錠]

フルスタン錠 0.3 : 錠剤 [素錠] 割線入り

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	フルスタン錠 0.15			フルスタン錠 0.3		
色	白色			白色		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 7	約 3.5	約 140	約 7	約 3.5	約 140

#### (3) 識別コード

販売名	フルスタン錠 0.15	フルスタン錠 0.3
識別コード	❖212	❖213
表示部位	本体及び PTP 包装	本体及び PTP 包装

#### (4) 製剤の物性

崩壊試験：本品は日局「崩壊試験法」により試験を行うとき、これに適合する。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	フルスタン錠 0.15	フルスタン錠 0.3
有効成分	1錠中ファレカルシトリオール 0.15 $\mu$ g	1錠中ファレカルシトリオール 0.3 $\mu$ g
添加剤	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、 ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

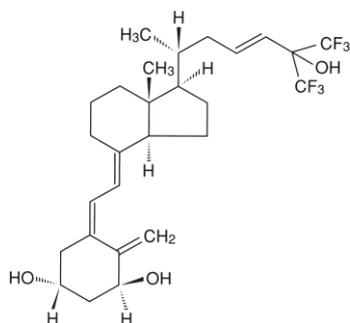
該当しない

### 4. 力価

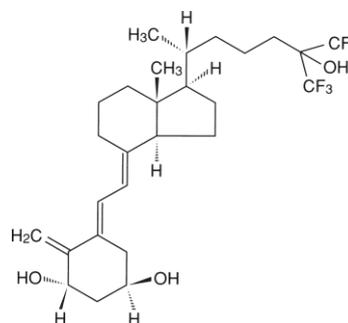
該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

(5Z, 7E, 23E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluoro-9, 10-secocholesta-5, 7, 10(19), 23-tetraene-1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 25-triol



(5E, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluoro-9, 10-secocholesta-5, 7, 10(19)-triene-1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 25-triol



## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### フルスタン錠 0.15

保存条件	保存期間	保存形態	結果
60°C	8 週間	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
25°C、90%RH	8 週間	褐色ガラス瓶 (開栓)	含量低下 錠剤表面に無色の結晶析出
25°C、 蛍光灯 1,000 ルクス	50 日	シャーレ + ポリ塩化ビニリデン	含量低下
25°C、60%RH	36 か月	PTP (PVC) + オーバーラップ <sup>a)</sup>	変化なし
40°C、75%RH	6 か月	PTP (PVC) + オーバーラップ <sup>a)</sup>	変化なし
40°C、75%RH	6 か月	PTP (PP) + オーバーラップ <sup>b)</sup>	変化なし

### フルスタン錠 0.3

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C、75%RH	6 か月	PTP (PVC) + オーバーラップ <sup>a)</sup>	変化なし
40°C、75%RH	6 か月	PTP (PP) + オーバーラップ <sup>b)</sup>	変化なし

a) : PTP (PVC) 包装 (材質 : アルミ箔及びポリ塩化ビニルフィルム) したものに、オーバーラップ包装 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) を施したもの。

b) : PTP (PP) 包装 (材質 : アルミ箔及びポリプロピレンフィルム) したものに、オーバーラップ包装 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) を施したもの。

試験項目 : 「性状」、「確認試験」、「崩壊試験」、「含量」

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当資料なし

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

〈フルスタン錠 0.15〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

〈フルスタン錠 0.3〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP の材質：ポリプロピレン、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

○副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等）の改善

○クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変、骨痛、筋力低下）の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3 $\mu$ gを経口投与する。

ただし、年齢、症状により適宜減量する。

〈副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症〉

通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3~0.9 $\mu$ gを経口投与する。

ただし、年齢、症状、病型により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

健康成人男子44例に対して、ファレカルシトリオール0.0125 $\mu$ g~2.0 $\mu$ g(8段階)の単回投与試験及び食事の影響試験を行った結果、頭痛(0.25 $\mu$ g)、指先のしびれ感(2.0 $\mu$ g)が各1件、血沈の亢進2件、尿潜血1件、CPKの上昇1件が認められた。しかし、いずれも一過性であり処置を行うことなく消失した。また、健康成人男子6例を対象とした1.0 $\mu$ gの7日間の反復投与試験においては、本剤に起因すると思われる自覚症状や臨床検査値異常変動は認められなかった<sup>1)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の場合、通常、成人には1日1回0.3 $\mu$ gを経口投与、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症の場合、通常、成人には1日1回0.3~0.9 $\mu$ gを経口投与する。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

慢性腎不全患者における低Ca血症、二次性副甲状腺機能亢進症、自覚症状を有するなどのカルシウム代謝異常を呈する患者93例を対象に、1日1回食後に、原則として0.05 $\mu$ g/日投与から開始し、効果が不十分な場合には適宜増量しながら、12週間以上を目安として投与した結果、至適投与量は0.2~0.3 $\mu$ g/日と推測された<sup>2)</sup>。

#### 2) クル病・骨軟化症

①クル病・骨軟化症の患者37例を対象にファレカルシトリオール（ソフトカプセル剤）を72週間投与した結果、有効性及び安全性を考慮した維持投与量は、0.25~1.0 $\mu$ g/日と推定された<sup>3)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「クル病・骨軟化症の場合、通常、成人には1日1回0.3~0.9 $\mu$ gを経口投与する。」である。

②①の試験に参加したクル病・骨軟化症の患者26例を対象に、ソフトカプセル剤から錠剤に切り替え48週間投与した結果、至適用量は0.3~0.9 $\mu$ g/日で、病型、症例に応じて用量を適宜増減する必要があると推定された<sup>4)</sup>。

#### 3) 副甲状腺機能低下症

①副甲状腺機能低下症の患者61例を対象にファレカルシトリオールを16週間投与した結果、効果適正例での最終投与量の平均は0.768 $\mu$ g/日であり、88.6%の症例が0.25~1.0 $\mu$ g/日の範囲内であった<sup>5)</sup>。

②①の試験に引き続き47例を対象に合計52週間投与した結果、効果適正例での最終投与量の平均は「特発性+術後性」で0.865 $\mu$ g/日、「偽性」で0.540 $\mu$ g/日であり、87.9%の症例が0.25~1.0 $\mu$ g/日の範囲内であった<sup>6)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「副甲状腺機能低下症の場合、通常、成人には1日1回0.3~0.9 $\mu$ gを経口投与する。」である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ①無作為化並行用量反応試験

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者139例に対し、ファレカルシトリオール0.05 $\mu$ g、0.15 $\mu$ g、0.3 $\mu$ gを12週間投与して二重盲検比較試験を実施した結果、至適用量は有効性、安全性の両面から、0.3 $\mu$ g/日付近であると推定された<sup>7)</sup>。

##### ②比較試験

<第Ⅲ相二重盲検試験>

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者115例に対し、ファレカルシトリオール0.3 $\mu$ g/日群（F群）とプラセボ群（P群）にて、二重盲検試験を実施した結果、投与8週間後、F群では副甲状腺ホルモン<sup>8)</sup>の有意な低下（34.8%）およびP群では有意な上昇（12.4%）が認められ群間差も有意であった。F群では血清中Ca濃度は投与2週間以降有意に上昇していたが、正常範囲内に留まっていた。以上のことから、本剤の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対する有効性が認められた<sup>8)</sup>。

#### 2) 安全性試験

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に伴う腎性骨異栄養症の患者34例を対象として48週間の長期投与を行った。その結果、長期間投与しても良好な有効性、安全性を示すことが確認された<sup>9)</sup>。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### ①維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

特定使用成績調査で、有効性解析対象症例965例において、「改善」以上の割合は65.9%（636例）であった。

一方、安全性解析対象症例1,152例中、240例に275件の副作用が認められ、副作用発現率は20.8%であった。

##### ②副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）

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

③クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

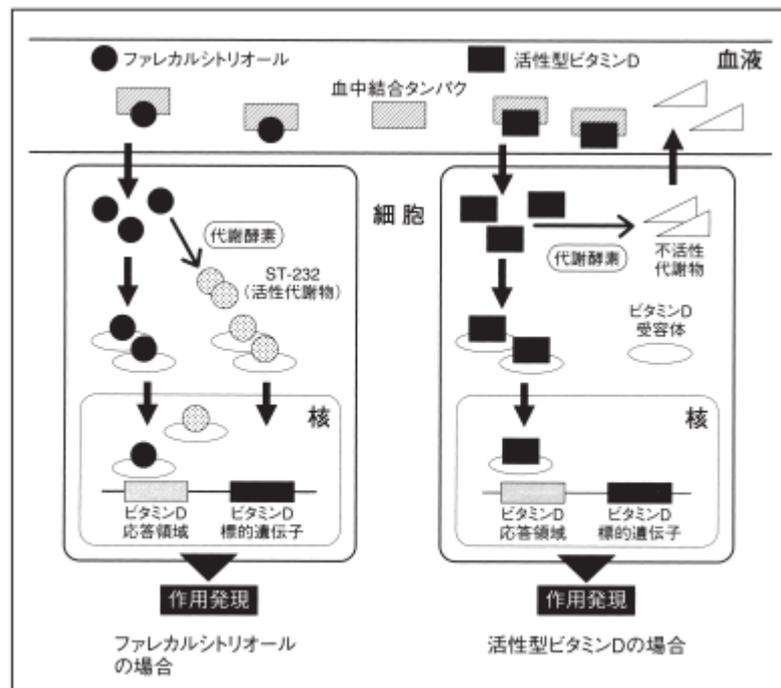
アルファカルシドール、カルシトリオール、マキサカルシトール

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> の誘導体であり、小腸、副甲状腺及び骨等の標的組織に分布する受容体への結合により血中カルシウム上昇作用、血中 PTH 上昇抑制作用、骨灰分減少抑制作用等の作用を發揮する。



ファレカルシトリオールと活性型ビタミン D の作用機序比較

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) カルシウム代謝調節作用<sup>10),11)</sup>

① ビタミン D 欠乏ラット：ファレカルシトリオールの静脈内投与によって、小腸カルシウム吸収及び骨吸収（骨カルシウム動員）の促進作用が認められた。

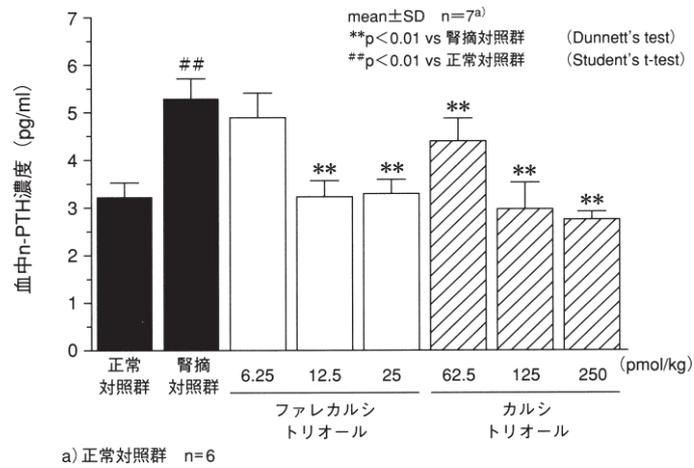
② 培養骨組織：ファレカルシトリオールはマウス頭頂骨器官培養系において骨吸収促進作用を示した。

##### 2) 慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症に対する作用<sup>12)</sup>

腎不全病態モデルである 5/6 腎摘除ラットにおいて、ファレカルシトリオールの経口投与によって、血中副甲状腺ホルモン（PTH）の上昇及び副甲状腺における PTH のメッセンジャー RNA 発現の亢進が抑制された。また、類骨の増加、線維性骨炎及び石灰化異常等の骨病変の改善が認められた。

<血中副甲状腺ホルモン（PTH）濃度に対する作用>

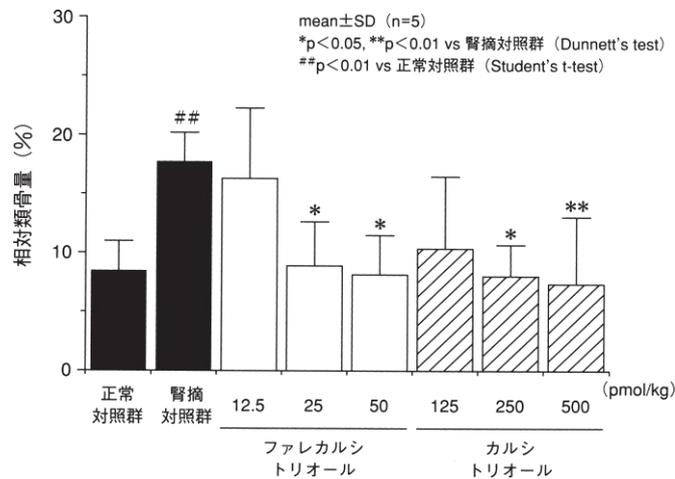
●血中 n-PTH 濃度上昇抑制作用



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

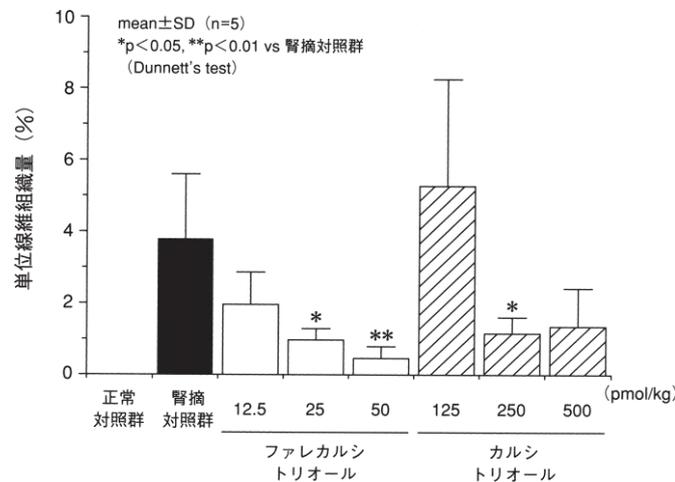
<骨病変に対する改善作用>

● 相対類骨量抑制作用



5/6 腎摘除ラットにおける相対類骨量に対するファレカルシトリオールの作用

● 単位線維組織量抑制作用



5/6 腎摘除ラットにおける単位線維組織量に対するファレカルシトリオールの作用

### 3) 副甲状腺機能低下症に対する作用<sup>10)</sup>

副甲状腺機能低下症の病態モデルである副甲状腺摘出ラットにおいて、ファレカルシトリオールを経口投与によって、低下した血中カルシウムの上昇が認められた。

### 4) 抗クル病作用<sup>13)</sup>

① ビタミンD 欠乏性クル病ラット：ファレカルシトリオールの経口投与によって、ビタミンD 欠乏性クル病ラットの骨灰分減少が改善され、またその発症が抑制された。

② 低リン血症性ビタミンD 抵抗性クル病マウス：家族性低リン血症性ビタミンD 抵抗性クル病のモデルと考えられる Hypophosphatemic マウスにおいて、ファレカルシトリオールの皮下投与によって、低下したリン濃度の上昇が認められた。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

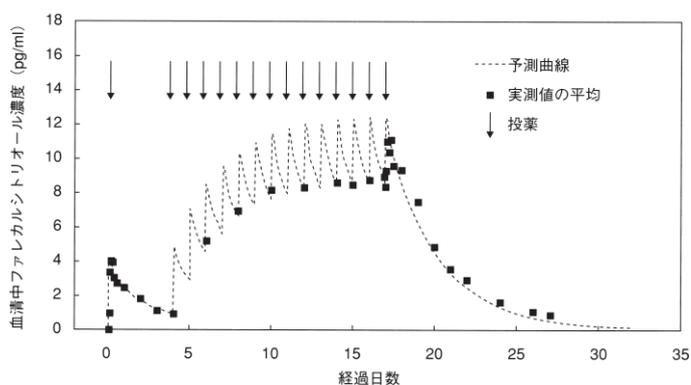
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人<sup>14)</sup>

健康成人 6 例にフルスタン錠 0.3  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回、食後経口にて単回及び 14 日間反復投与したときの平均血中濃度推移及び各パラメータ値は以下のものであった。



血清中ファレカルシトリオール濃度の予測曲線と実測値 (n=6)

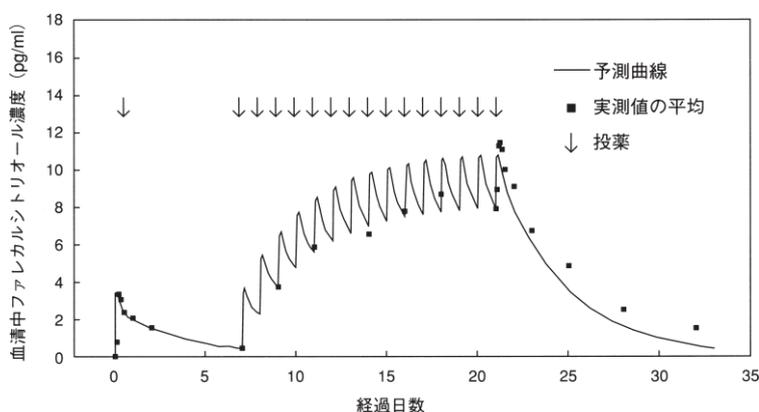
健康成人に単回及び反復経口投与した時のパラメータ

	$C_{\max}$ (pg/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg · hr/mL)
単回	4.98 ± 1.09	4.0 ± 1.8	52.7	248.5 ± 32.0
反復 14 日目	11.67 ± 1.44	5.7 ± 2.0	62.2	235.8 ± 28.0

AUC : 単回投与時  $AUC_{0\sim\infty}$ 、反復投与時  $AUC_{0\sim24}$ 、平均値 ± 標準偏差 (n=6)

##### 2) 血液透析患者<sup>15)</sup>

血液透析患者 5 例にフルスタン錠 0.3  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回、食後経口にて単回及び 15 日間反復投与した時の平均血中濃度推移及び各パラメータ値は以下のものであった。また、透析による除去は認められなかった。



血清中ファレカルシトリオール濃度の予測曲線と実測値 (n=5)

血液透析患者に単回及び反復経口投与した時のパラメータ

	$C_{max}$ (pg/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg · hr/mL)
単回	3.84 ± 0.90	5.2 ± 1.8	61.1	237.1 ± 40.3
反復 15 日目	12.70 ± 2.37	6.0 ± 2.3	87.5	236.6 ± 40.8

AUC：単回投与時  $AUC_{0\sim\infty}$ 、反復投与時  $AUC_{0\sim24}$ 、平均値±標準偏差 (n=5)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

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

食後投与と空腹時投与の両条件で平均血清中濃度は類似した推移を示し、 $C_{max}$  と  $AUC_{0-96}$  に有意差は認められなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

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

### (2) 吸収速度定数<sup>16)</sup>

$0.655 \text{hr}^{-1}$  ( $0.3 \mu\text{g}$  単回経口投与)

### (3) 消失速度定数<sup>16)</sup>

$0.0286 \text{hr}^{-1}$  ( $0.3 \mu\text{g}$  単回経口投与)

### (4) クリアランス<sup>16)</sup>

$1.198 \text{L/hr}$  ( $0.3 \mu\text{g}$  単回経口投与)

### (5) 分布容積<sup>16)</sup>

$V_1$  :  $41.91 \text{L}$  ( $0.3 \mu\text{g}$  単回経口投与)

$V_2$  :  $91.07 \text{L}$  ( $0.3 \mu\text{g}$  単回経口投与)

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### 1) バイオアベイラビリティ<sup>17),18)</sup>

<参考>

約 17% ( $0.3 \mu\text{g/kg}$ 、ラット)

約 30% ( $0.3 \mu\text{g/kg}$ 、イヌ)

## 2) 吸収率<sup>19)</sup>

<参考>：ラット>

<sup>3</sup>H-ファレカルシトリオールを単回経口投与した場合、少なくとも19%が吸収された。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>胎児への移行性 [ラット]<sup>20)</sup>

妊娠13日目ラットに<sup>3</sup>H-ファレカルシトリオールを1 $\mu$ g/kg単回経口投与した場合、胎児中放射能(dry)濃度は、投与後6時間に最高濃度を示した後、72時間後には最高濃度の41%に低下した。いずれの測定時点においても胎児中放射能(dry)濃度は、母胎血清及び胎盤中放射能(dry)濃度の1/2以下であった。

### (3) 乳汁への移行性

<参考> [ラット]<sup>20)</sup>

動物実験(ラット)で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

<参考> [ラット、イヌ、マウス]<sup>18), 19), 21)</sup>

<sup>3</sup>H-ファレカルシトリオールを単回投与した場合、組織中放射能は小腸及び腎臓などの標的組織に高く分布し、血清中濃度より持続的な推移を示した(ラット、イヌ、マウス)。また、経口投与したときのイヌの副甲状腺、静脈内投与時のラットの骨幹端部及び副甲状腺に局所的で持続的な分布が見られた。標的組織におけるこのような分布に雌雄の差はなく(ラット)、反復投与時にはいずれの組織においても著しい蓄積性は見られなかった(ラット、イヌ)。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>22)</sup>

動物種	蛋白結合率 (%)	
	ファレカルシトリオール添加濃度	
	1ng/mL	10ng/mL
ラット	97.4 ± 2.95	99.5 ± 0.55
イヌ	98.7 ± 0.57	99.1 ± 1.10
マウス	93.2 ± 7.48	98.5 ± 1.85
サル	97.6 ± 0.50	99.5 ± 0.23
ヒト	98.6 ± 0.35	99.8 ± 0.05

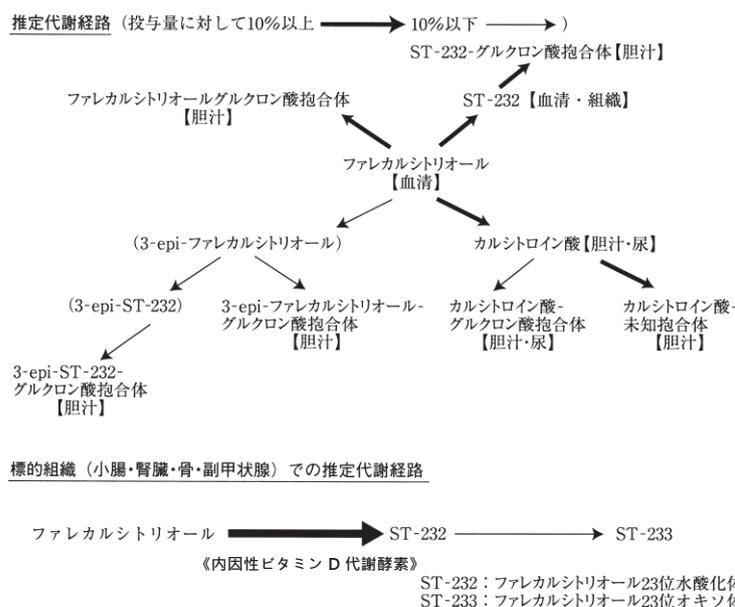
平均値±標準偏差 (n=3)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考><sup>18), 23)-25)</sup>

ファレカルシトリオールのラット及びイヌにおける推定代謝経路



## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ファレカルシトリオールの 23 位水酸化体 (ST-232) はビタミン D 活性を有する<sup>26), 27)</sup>。

## 7. 排泄

<参考> 17)-19), 21), 28)

雌雄ラット、イス及びマウスに<sup>3</sup>H-ファレカルシトリオールを単回経口投与した結果、いずれの動物でも、投与した放射能は主として糞中に排泄され、尿中排泄は3~5%程度であり、呼気中排泄はごくわずかで、168時間後にわずかに残存した放射能はそれ以降引き続き排泄されるものと考えられた。

また、投与後72時間までの胆汁中排泄率は投与量の約16%であり、吸収量の約39%の腸肝循環が認められた(ラット)。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

<血液透析><sup>15)</sup>

慢性腎不全のため血液透析を受けている患者5例を対象に、本薬の0.3μg/日を単回投与した後、引き続き15日間反復投与し、薬物動態について検討した。その結果、単回投与時の薬物動態パラメータに基づく反復投与時の予測曲線と反復投与時実測値の推移はほぼ一致した。また、単回投与時のAUC<sub>0~∞</sub>と反復投与最終投与時のAUC<sub>0~24</sub>値に差はみられず、反復投与による薬物動態の変化は健康成人の場合と同様に少ないものと考えられた。

また、透析時においてファレカルシトリオールは血液から除去されなかったが、これは本薬の蛋白結合率が高いことが一因と考えられた。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、過敏症の再発や、より重篤な過敏症状の発現の可能性が高いと考えられることから設定した。承認時までの国内臨床試験において、過敏症と思われる肝機能障害 1 例（0.2%）、蕁麻疹 1 例（0.2%）及び皮疹 1 例（0.2%）が認められている。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

8.1 本剤投与中にあらわれる副作用は高カルシウム血症及びそれに基づくと考えられる症状が多いので、過量投与を防ぐため、本剤投与中は、血清カルシウム値を定期的（投与初期及び増量時には少なくとも 2 週に 1 回）に測定すること。血清カルシウム値に関しては、疾患、施設の基準値等に応じた適正範囲を維持するよう、患者ごとに投与量を調節すること。

低アルブミン血症（血清アルブミン値が 4.0g/dL 未満）の場合には補正值を指標に用いることが望ましい。

補正カルシウム値算出方法：

補正カルシウム値 (mg/dL) = 血清カルシウム値 (mg/dL) - 血清アルブミン値 (g/dL) + 4.0

[8.2、10.2、11.1.1 参照]

8.2 血清カルシウム値と血清リン値の積が高値の場合、異所性石灰化の増悪をきたすと報告<sup>30)-32)</sup>されているので、血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し、血清カルシウム値と血清リン値の積が異常高値を認めた場合には、投与量を調節することが望ましい。[8.1、9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

##### 〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

8.3 血清 PTH 値、血清 ALP 値の抑制が過大に発現した場合は減量するなど、投与量を調節すること。

##### 〈副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症〉

8.4 尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えないよう投与量を調節すること。

（解説）

8.1：

承認時までの国内臨床試験において、最も高頻度（5.1%、23/452 例）に見られた副作用は高カルシウム血症であった。また、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状（そう痒感、いらいら感等）も多く見られた。このため、血清カルシウム値上昇に対する注意を記載した。

投与初期（投与開始～用量が設定されるまで）及び増量時には、いずれの疾患についても、少なくとも2週に1回程度の測定が必要となる。

血清カルシウム値については、適正（許容）範囲が疾患毎に異なり、また、医療機関によって基準値に違いがあるので、それらを目安とし、患者毎に設定量を調節する必要がある。

なお、低アルブミン血症では、見かけ上血清カルシウム値が低くなるので補正值<sup>29)</sup>を指標に用いることが望まれる。

8.2:

血清カルシウム値と血清リン値の積の上昇に伴い、骨以外の軟部組織、関節、血管などに石灰化（異所性石灰化）を引き起こすおそれがあると言われており<sup>30)-32)</sup>、異常高値を認めた場合には、投与量を調整することが必要となる。

8.3:

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合、血清PTH値、血清Al-P値の過度な抑制は低回転骨あるいは無形成骨を引き起こすおそれがあり<sup>33)</sup>、また、血清Al-P値の過度の低下は高カルシウム血症の前兆として注意を要すると言われており<sup>33)</sup>ことから、血清PTH値、血清Al-P値の抑制が過大に発現した場合は、投与量を減量するなどの調整が必要となる。

8.4:

尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えると、腎結石、尿管結石が起こりやすいと言われている<sup>34)-36)</sup>ことから、副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合は、尿中カルシウム値、尿中クレアチニン値を定期的に測定し、尿中カルシウム/クレアチニン比が正常域を超えないように投与量を調整する必要がある。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 高リン血症のある患者

リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。[8.2 参照]

(解説)

慢性腎不全患者においては、腎実質細胞の退縮に伴うビタミンD活性化酵素の欠乏が体内の活性型ビタミンD<sub>3</sub>の生成を減少させ、消化管におけるカルシウム吸収の低下や、遠位尿細管でのカルシウム再吸収の低下を引き起こす。また、腎機能の低下によりリン排泄が低下し、高リン血症が発現する。血清リン高値は直接PTH合成・分泌を促進したり、25(OH)D1 $\alpha$ -hydroxylase活性を抑制し、1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の産生を低下させるため、二次性副甲状腺機能亢進症を増悪させる可能性がある。

従って、高リン血症のある患者に投与する場合には、リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げる必要がある。また、本剤投与中においては、定期的に血清無機リン値を測定し、コントロールを行うことが必要となる。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 透析中の患者

マグネシウム含有製剤を併用する場合には注意すること。腎からのマグネシウム排泄が低下している。[10.2 参照]

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で胎盤移行（ラット）、胎児化骨遅延（ウサギ）等が認められている。

(解説)

承認時までの国内臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている。

(解説)

承認時までの国内臨床試験では、授乳婦に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児及び幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児に投与する場合には、血清カルシウム値等の観察を十分に行い、少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児への使用経験はなく、安全性は確立されていない。

承認時までの国内臨床試験において、小児に対する使用経験は、安全性評価対象例として、クル病で18例、副甲状腺機能低下症で4例であった。

副作用について年齢で層別し、小児とそれ以外での副作用発現率及び小児で発現した副作用と使用上の注意で注意喚起している副作用の発現率及び種類について検討したところ、小児の副作用の発現率は小児以外と同程度であった。また、小児に特異的な副作用の発現は認められなかった。

しかし、小児に対する使用経験は少なく、安全性情報は十分ではないため、血清カルシウム値等の観察を十分に行い、少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与することが必要となる。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。承認時までの臨床試験において、高齢者に高カルシウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。

(解説)

承認時までの国内臨床試験において、65歳以上の高齢者は総症例526例中51例(9.7%)であった。

高齢者(65歳以上)と非高齢者(16~64歳)における副作用発現率はそれぞれ維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症で17.9%(7例/39例)、10.9%(35例/322例)、クル病・骨軟化症で0%(0例/8例)、5.4%(2例/37例)、副甲状腺機能低下症で25.0%(1例/4例)、10.6%(10例/94例)であった。

全症例における安全性については、検討症例数が多かった維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の結果を反映し、高齢者(65歳以上)では15.7%(8例/51例)、非高齢者(16~64歳)では10.4%(47例/453例)と高齢者の方が副作用の発現率が高い値を示した。また、高カルシウム血症の発現率が各々9.8%(5例/51例)、4.0%(18例/453例)と、高齢者の方が高い値を示した。

高齢者における代謝に関する試験等を行っていないが、一般的には高齢者では、生理機能の低下により、代謝能の低下等が考えられる。

以上のことから、高齢者に使用する場合には、低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与することが必要となる。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム製剤 乳酸カルシウム 炭酸カルシウム 等 [8.1、8.2、11.1.1 参照]	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール 等 [8.1、8.2、11.1.1 参照]		相加作用
PTH 製剤 テリパラチド [8.1、8.2、11.1.1 参照]		
マグネシウム含有製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等 [9.2.1 参照]	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [8.1、8.2、11.1.1 参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	高カルシウム血症が発症した場合、ジギタリス製剤の作用が増強される。

（解説）

本剤と他のビタミンD及びその誘導体の製剤を併用する場合には、注意が必要である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カルシウム血症（5.1%）

本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため、高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状（そう痒感、いらいら感等）の発現に注意すること。高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。投与を再開する場合は、血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に、減量して再投与すること。[8.1、8.2、10.2 参照]

11.1.2 腎結石（0.2%）、尿管結石（0.2%）

11.1.3 肝機能障害（0.2%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、眠気、いらいら感、パーキンソニズム
消化器		下痢、下血、嘔気、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、口渇感
循環器		胸部違和感、徐脈

血液	好酸球増加	白血球数増多、単球増加、桿状核球増加、好中球増加、好中球減少、リンパ球減少
代謝異常		高リン血症、尿酸上昇、総コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、総蛋白低下、アルブミン低下
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、皮疹
肝臓	ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇	AST 上昇
腎臓	尿 pH 上昇、尿沈渣異常	BUN 上昇、尿蛋白異常、尿潜血
骨		関節周囲又は皮下の石灰化、骨痛、関節痛
その他		肩こり、女性化乳房、顔面紅潮

◆ 副作用頻度一覧表等

① 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時				特定使用成績調査			
	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計
調査施設数	74	23	25	104	227	13	3	238
調査症例数	289	102	61	452	1152	92	9	1253
副作用等の発現症例数 (%)	51(17.6)	21(20.6)	7(11.5)	79(17.5)	240(20.8)	8(8.7)	0(0.0)	248(19.8)
副作用等の発現件数	74	32	10	116	275	14	0	289
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例 (件数) 率 (%)							
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
骨転移	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
内分泌障害	-	-	-	-	3(0.3)	-	-	3(0.2)
副甲状腺機能低下症	-	-	-	-	3(0.3)	-	-	3(0.2)
代謝および栄養障害	24(8.3)	3(2.9)	-	27(6.0)	199(17.3)	4(4.3)	-	203(16.2)
食欲不振	-	-	-	-	4(0.3)	1(1.1)	-	5(0.4)
高カルシウム血症	22(7.6)	1(1.0)	-	23(5.1)	169(14.7)	3(3.3)	-	172(13.7)
高リン酸塩血症	1(0.3)	-	-	1(0.2)	37(3.2)	1(1.1)	-	38(3.0)
低アルブミン血症	-	-	-	-	2(0.2)	-	-	2(0.2)
異栄養性石灰化	-	2(2.0)	-	2(0.4)	-	1(1.1)	-	1(0.1)
高アルカリホスファターゼ血症	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
食欲減退	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
高クレアチニン血症	-	-	-	-	-	1(1.1)	-	1(0.1)
精神障害	1(0.3)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	-	-	1(0.1)
気分変化	1(0.3)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	-	-	1(0.1)
神経系障害	1(0.3)	2(2.0)	-	3(0.7)	5(0.4)	1(1.1)	-	6(0.5)
脳幹梗塞	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
脳出血	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
浮動性めまい	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
味覚異常	-	-	-	-	-	1(1.1)	-	1(0.1)
ジスキネジー	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
頭痛	-	1(1.0)	-	1(0.2)	-	-	-	-
パーキンソニズム	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
傾眠	-	1(1.0)	-	1(0.2)	-	-	-	-
血栓性脳卒中	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
下肢静止不能症候群	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
心臓障害	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
徐脈	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
血管障害	-	1(1.0)	-	1(0.2)	1(0.1)	-	-	1(0.1)
潮紅	-	1(1.0)	-	1(0.2)	-	-	-	-
ほてり	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
喘息	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
胃腸障害	5(1.7)	1(1.0)	-	7(1.5)	10(0.9)	1(1.1)	-	11(0.9)
腹部不快感	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
便秘	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
下痢	3(1.0)	-	-	3(0.7)	3(0.3)	-	-	3(0.2)
おくび	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
メレナ	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
悪心	-	1(1.0)	-	1(0.2)	4(0.3)	1(1.1)	-	5(0.4)
逆流性食道炎	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
胃不快感	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
嘔吐	-	1(1.0)	-	1(0.2)	2(0.2)	-	-	2(0.2)
肝胆道系障害	1(0.3)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	-	-	1(0.1)
肝機能異常	1(0.3)	-	-	1(0.2)	1(0.1)	-	-	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	9(3.1)	2(2.0)	2(3.3)	13(2.9)	6(0.5)	-	-	6(0.5)
そう痒症	7(2.4)	2(2.0)	-	9(2.0)	6(0.5)	-	-	6(0.5)
発疹	-	-	1(1.6)	1(0.2)	-	-	-	-
蕁麻疹	-	-	1(1.6)	1(0.2)	-	-	-	-
全身性そう痒症	2(0.7)	-	-	2(0.4)	-	-	-	-

	承認時				特定使用成績調査			
	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺機能低下症	クル病・骨軟化症	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例（件数）率（％）							
筋骨格系および結合組織障害	2(0.7)	1(1.0)	-	3(0.7)	1(0.1)	-	-	1(0.1)
関節痛	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
骨痛	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
筋骨格硬直	-	1(1.0)	-	1(0.2)	-	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	2(3.3)	2(0.4)	-	1(1.1)	-	1(0.1)
尿管結石	-	-	1(1.6)	1(0.2)	-	-	-	-
腎炎	-	-	-	-	-	1(1.1)	-	1(0.1)
腎結石症	-	-	1(1.6)	1(0.2)	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
女性化乳房	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	-	-	-
全身障害および投与局所様態	1(0.3)	1(1.0)	-	2(0.4)	1(0.1)	1(1.1)	-	2(0.2)
無力症	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
胸部不快感	1(0.3)	-	-	1(0.2)	-	1(1.1)	-	1(0.1)
けん怠感	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
口渇	-	1(1.0)	-	1(0.2)	-	-	-	-
臨床検査	17(5.9)	13(12.7)	4(6.6)	34(7.5)	24(2.1)	3(3.3)	-	27(2.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1/287	0/86	0/50	1/423	-	-	-	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3/287	2/86	3/50	8/423	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1/287	0/86	0/51	1/424	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2/287	1/86	1/5	4/378	-	-	-	-
血中アルブミン減少	-	1/101	0/47	1/148	-	-	-	-
血中カルシウム減少	-	-	-	-	-	1(1.1)	-	1(0.1)
血中カルシウム増加	-	-	-	-	7(0.6)	-	-	7(0.6)
血中コレステロール増加	1/284	-	-	1/284	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	4/284	-	0/50	4/334	-	-	-	-
血中副甲状腺ホルモン減少	-	-	-	-	3(0.3)	1(1.1)	-	4(0.3)
血中副甲状腺ホルモン増加	-	-	-	-	2(0.2)	-	-	2(0.2)
血中トリグリセリド増加	2/275	-	-	2/275	-	-	-	-
血中尿素増加	0/287	2/89	0/48	2/424	-	-	-	-
血中尿酸増加	0/286	3/88	-	3/374	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5/270	-	-	5/270	-	-	-	-
尿中血陽性	0/289	2/102	0/61	2/452	-	-	-	-
尿pH上昇	-	2/82	1/32	3/114	-	-	-	-
総蛋白減少	1/287	1/100	0/48	2/435	-	-	-	-
白血球数増加	2/287	0/94	0/42	2/423	-	-	-	-
血中リン減少	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
血中リン増加	-	-	-	-	4(0.3)	-	-	4(0.3)
好酸球百分率増加	3/245	1/86	0/39	4/370	-	-	-	-
好中球百分率減少	0/245	1/86	0/39	1/370	-	-	-	-
好中球百分率増加	1/245	0/86	0/39	1/370	-	-	-	-
単球百分率増加	1/245	0/86	0/39	1/370	-	-	-	-
リンパ球百分率減少	1/245	0/86	0/39	1/370	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	1/86	0/44	1/130	-	-	-	-
杆状核好中球百分率増加	0/245	1/86	0/39	1/370	-	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ減少	-	-	-	-	2(0.2)	-	-	2(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	5(0.4)	1(1.1)	-	6(0.5)
尿沈さ異常	-	2/66	1/28	3/94	-	-	-	-
カルシウム・リン積増加	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)
処置による低血圧	-	-	-	-	1(0.1)	-	-	1(0.1)

MedDRA/J (Ver. 11.1) により、器官別大分類はSOCで、副作用等の種類はPTで記載。

「臨床検査」の承認時の表記は、異常変動例数/評価例数。

② 患者背景因子別の副作用発現頻度一覧

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（特定使用成績調査）

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

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

前治療薬：ファレカルシトリオール投与開始前のビタミンD<sub>3</sub>製剤

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

○副甲状腺機能低下症（特定使用成績調査）

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

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

前治療薬：ファレカルシトリオール投与開始前のビタミン D<sub>3</sub>製剤

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた。

15.2.2 ラット (F344 系) に 5～20ng/kg を 104 週間経口投与したがん原性試験において、雌の高用量 (20ng/kg) で良性の副腎髄質褐色細胞腫が 6/55 例に見られた (対照群:2/55 例)。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環系、消化器系、体性神経系及びその他に及ぼす影響を検討した。中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環系及び消化器系に対しては特に影響を及ぼさなかった。体性神経系ではラットで0.075 µg/kg以上、7日間経口投与で尿量増加及び尿中カルシウム量増加が認められた。また、ウサギで0.1 µg/kgを7日間経口投与したところ、血液凝固における活性化部分 thromboplastin 時間を短縮した。しかし、いずれも再試験において再現されないことから作用は弱いものと考えられた<sup>37), 38)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>39), 40)</sup>

投与経路	使用動物	LD <sub>50</sub> (µg/kg)
経口	マウス雄	71.2
	マウス雌	55.0
	ラット雄	43.5
	ラット雌	41.7
	若齢ラット (22日齢) 雄	40.6
	若齢ラット (22日齢) 雌	53.6

#### (2) 反復投与毒性試験

試験項目	動物種	投与期間	投与量 (ng/kg)	無毒性量 (ng/kg/日)
亜急性毒性	ラット	経口 3ヶ月	3, 30, 300	3
	イヌ	経口 3ヶ月	3, 30, 300	30
慢性毒性	ラット	経口 12ヶ月	0.1, 2.74, 75	0.1
	イヌ	経口 12ヶ月	0.8, 8, 80	8

##### 1) ラット<sup>41), 42)</sup>

3ヶ月間経口投与した結果、30ng/kg群では、雌雄に血清カルシウム、総コレステロール、無機リン及び尿中カルシウム総排泄量の増加、尿pHの低下、腎臓尿細管の石灰沈着が認められたほか、雄で上皮小体腺細胞の萎縮、雌で摂水量、尿量及び大腿骨重量の増加、腎臓尿細管の拡張等の変化が認められた。12ヶ月間経口投与した結果、2.74ng/kg群では雌雄に尿中カルシウム総排泄量の増加、尿pHの低下、血清無機リンの増加、雌に尿量の増加、尿色調の淡明化、尿比重の低下、全身の骨硬化、副腎重量の増加、腎臓乳頭部の石灰沈着が認められた。

##### 2) イヌ<sup>43), 44)</sup>

3ヶ月間経口投与試験において、300ng/kg群では食欲不振、消瘦、元気消失、血様便、横臥姿勢、皮膚温の低下等の症状が発現し、投与30日から84日までの間に雌雄全例が死亡した。また雌雄に体重、摂餌量の減少、摂水量の増加（投与初期）及び減少（投与1ヶ月）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の増加が認められた。12ヶ月間経口投与試験において、80ng/kg群では食欲不振、消瘦がみられ、沈うつ又は衰弱等を呈して雄2/6例、雌1/6例が投与102日から241日の間に死亡した。

### (3) 遺伝毒性試験

#### 1) 変異原性<sup>45)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陰性であった。

### (4) がん原性試験

#### 1) がん原性<sup>46), 47)</sup>

マウスの 84 週間経口投与がん原性試験では、フェレカルシトリオール投与に起因した腫瘍性変化は認められなかった。ラットの 104 週間経口投与試験では、投与に起因した腫瘍性変化として、良性の副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度の増加が高用量群にみられた。なお、ラットにおいて血中カルシウムを上昇させる化合物で二次的に褐色細胞腫の発生頻度が増加したとの報告がある。その他の臓器組織には投与に起因した腫瘍性変化は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 [ラット]<sup>48)</sup>

ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験において、親動物に毒性があらわれる投与量 (250ng/kg) で、着床数、黄体数に減少がみられたが、交尾率、受胎率、胚・胎児への生存・発育への影響は認められなかった。無毒性量は親動物で一般毒性に対して 4ng/kg、生殖能に対して 32ng/kg、胎児で 250ng/kg と考えられた。

#### 2) 器官形成期経口投与試験 [ラット、ウサギ]<sup>49), 50)</sup>

ラット及びウサギの器官形成期経口投与試験において、親動物に毒性があらわれる投与量 (ラット: 55ng/kg、ウサギ: 50ng/kg) でも、催奇形作用、胎児致死作用はみられず、ラットでは、出生児の生存、行動、生殖能等への影響も認められなかった。無毒性量はラットにおいて親動物で 4ng/kg、胎児で 55ng/kg、ウサギでは親動物、出生児ともに 10ng/kg と考えられた。

#### 3) 周産期及び授乳期経口投与試験 [ラット]<sup>51)</sup>

ラットの周産期及び授乳期経口投与試験において、親動物に毒性があらわれる投与量 (750ng/kg) で、出生児の体重に増加抑制はみられたが、出生児の生存、行動、生殖能等への影響は認められなかった。無毒性量は親動物、出生児ともに 55ng/kg と考えられた。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性<sup>52)-54)</sup>

モルモットによる全身性アナフィラキシー反応及び同種 PCA 反応、ウサギによるアルサス反応、異種 PCA 反応及び受身赤血球凝集反応並びにマウスによる異種 PCA 反応においていずれも陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：フルスタン錠 0.15、錠 0.3 劇薬  
有効成分：ファレカルシトリオール 毒薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無  
くすりのしおり：有

### 6. 同一成分・同効薬

ホーネル錠 0.15  
ホーネル錠 0.3

### 7. 国際誕生年月日

2001年4月4日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
フルスタン錠 0.15	2001年4月4日	21300AMZ00392000	2001年6月1日	2001年8月1日
フルスタン錠 0.3		21300AMZ00391000		

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2010年6月29日

再審査結果の内容：

薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 11. 再審査期間

2001 年 4 月 4 日～2009 年 4 月 3 日（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フルスタン錠 0.15	3112005F1029	3112005F1029	114168901	610451004
フルスタン錠 0.3	3112005F2025	3112005F2025	114170201	610451005

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

	ID	PMID
1) 小椋陽介ほか:臨床医薬. 1997;13:1877-1906	33426	
2) 森井浩世ほか:腎と透析. 1997;42:697-721	33421	
3) 吉川靖三ほか:診療と新薬. 1997;34:331-357	33431	
4) 吉川靖三ほか:診療と新薬. 1997;34:359-380	33430	
5) 松本俊夫ほか:ホルモンと臨床. 1997;45:595-608	33429	
6) 松本俊夫ほか:ホルモンと臨床. 1997;45:693-706	33428	
7) 森井浩世ほか:日本透析医学会誌. 1997;30:895-910	33423	
8) 森井浩世ほか:J. Bone Miner. Metab. 1998;16:34-43	33418	
9) 森井浩世ほか:J. Bone Miner. Metab. 1998;16:44-54	33417	
10) 勝又隆ほか:基礎と臨床. 1996;30:2955-2962	33439	
11) Harada M., et al.:Bone Miner. 1992;18:41-49	33518	1422297
12) 津島直美ほか:基礎と臨床. 1996;30:2963-2974	33438	
13) 勝又隆ほか:基礎と臨床. 1996;30:2975-2982	33437	
14) 角尾道夫:臨床医薬. 1997;13:1907-1919	33425	
15) 浅野泰ほか:臨床医薬. 1997;13:2559-2571	33424	
16) 社内資料:健康成人における薬物動態 薬物速度論的パラメーター	39459	
17) 小室勢津子ほか:薬物動態. 1996;11:530-540	33447	
18) 小室勢津子ほか:基礎と臨床. 1996;30:2915-2932	33451	
19) 小室勢津子ほか:薬物動態. 1996;11:505-517	33448	
20) 小室勢津子ほか:基礎と臨床. 1996;30:2885-2904	33453	
21) 小室勢津子ほか:社内資料. (吸収、分布、排泄に関する資料)	33569	
22) 赤尾恭子ほか:基礎と臨床. 1996;30:2945-2953	33449	
23) 小室勢津子ほか:薬物動態. 1996;11:518-529	33434	
24) 小室勢津子ほか:社内資料. (副甲状腺内分布に関する資料)	33573	
25) 佐藤雅之ほか:社内資料. ( <i>in vitro</i> 代謝に関する資料)	33575	
26) 石橋恵美子ほか:基礎と臨床. 1996;30:2983-2990	33436	
27) 勝又隆ほか:基礎と臨床. 1996;30:2991-2996	33435	
28) 小室勢津子ほか:基礎と臨床. 1996;30:2821-2837	33457	
29) Payne, R. B. et al.:Br. Med. J. 1973;4:643-646	34587	4758544
30) 揖場和子:透析と腎性骨異常栄養症. 中外医学社. 1994;176-192	33532	
31) 井上聖士ほか:透析患者の骨病変—その見方と考え方—. 日本メディカルセンター. 1988;249-258	33533	
32) Velentzas C., et al.:Can. Med. Assoc. J. 1978;118:45-50	33534	620383
33) Coburn, J. W. et al.:The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts, Raven Press, New York. 1994;721-745	34588	
34) 水梨一利ほか:内科. 1992;69:665-668	34589	
35) 松本俊夫:Med. Pract. 1989;6 (臨増):702-705	34590	
36) 土屋裕:内科. 1992;69:687-690	34591	
37) 飯塚宏美ほか:薬理と治療. 1997;25:423-458	33433	
38) 山崎隆三郎ほか:社内資料. (一般薬理に関する資料)	33566	
39) 山田久陽ほか:基礎と臨床. 1996;30:2695-2707	33446	
40) 大島隆ほか:社内資料. (単回投与毒性試験に関する資料)	33537	
41) 八木健一ほか:基礎と臨床. 1996;30:2709-2738	33445	
42) 八木健一ほか:基礎と臨床. 1996;30:2759-2789	33443	

43)	中村勇ほか:基礎と臨床. 1996;30:2739-2757	33444
44)	中村勇ほか:基礎と臨床. 1996;30:2791-2809	33442
45)	鈴木洋ほか:基礎と臨床. 1996;30:2811-2819	33441
46)	Aughton, P.:社内資料. (マウスがん原性試験に関する資料)	33553
47)	Aughton, P.:社内資料. (ラットがん原性試験に関する資料)	33555
48)	山田隆ほか:応用薬理. 1996;52:1-10	33462
49)	山田隆ほか:応用薬理. 1996;52:11-25	33461
50)	山田隆ほか:応用薬理. 1996;52:27-35	33460
51)	山田隆ほか:応用薬理. 1996;52:37-48	33459
52)	岩城理進ほか:社内資料. (モルモット抗原性試験に関する資料)	33550
53)	岩城理進ほか:社内資料. (ウサギ抗原性試験に関する資料)	33551
54)	岩城理進ほか:社内資料. (マウス抗原性試験に関する資料)	33552

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

