

貯法：室温保存
有効期間：3年

	錠 0.15	錠 0.3
承認番号	21300AMZ00378000	21300AMZ00379000
販売開始	2001年8月	2001年8月

活性型ビタミン D₃ 製剤
ファレカルシトリオール製剤

劇薬 **ホーネル[®]錠 0.15**
劇薬 **ホーネル[®]錠 0.3**
Hornel[®] tablets 0.15 / 0.3

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ホーネル錠 0.15	ホーネル錠 0.3
有効成分	1錠中 ファレカルシトリオール 0.15 μ g	1錠中 ファレカルシトリオール 0.3 μ 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（K30） 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	

3.2 製剤の性状

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
ホーネル錠 0.15	T621	白色の素錠			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約 7	約 3.5	約 140
ホーネル錠 0.3	T622	白色の割線入り素錠			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約 7	約 3.5	約 140

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

6. 用法及び用量

効能・効果	用法・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 μ gを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜減量する。
副甲状腺機能低下症（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	通常、成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3～0.9 μ gを経口投与する。ただし、年齢、症状、病型により適宜増減する。
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	

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、患者毎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）の場合には補正値を指標に用いることが望ましい。

補正カルシウム値算出方法：補正カルシウム値（mg/dL）

= 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^{1)~3)}されているので、血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し、血清カルシウム値と血清リン値の積が異常高値を認めた場合には、投与量を調節することが望ましい。[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及びクル病・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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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]

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]

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。ラットで胎盤移行、ウサギで胎児化骨遅延が認められている。

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。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。

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。

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。

10. 相互作用

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。 作用が相加的にあらわれる。
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]		
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。

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。

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、減量して行うこと。[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、 γ -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。

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

	1～5%未満	1%未満
血液	好酸球の増加	白血球数增多 単球の増加 桿状核球の増加 好中球の増加 好中球の減少 リンパ球の減少
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 γ -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 女性型乳房 顔面紅潮

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、更には穿孔をお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。

15. その他の注意

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）。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に0.3 μ gを単回経口投与した時、血清中濃度は投与後4時間に C_{max} 4.98pg/mLに達した後、半減期52.7時間で消失した⁴⁾。

健康成人に単回経口投与した時のパラメータ

	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)
単回 (n=6)	4.98 \pm 1.09	4.0 \pm 1.8	52.7	248.5 \pm 32.0

平均値 \pm 標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人に1日1回0.3 μ gを14日間反復経口投与した時、最終投与日の C_{max} の平均値は単回投与時の2.3倍に上昇し、11日で定常状態に達した⁴⁾。

健康成人に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_{0-24} (pg·hr/mL)
反復14日目 (n=6)	11.67 \pm 1.44	5.7 \pm 2.0	62.2	235.8 \pm 28.0

平均値 \pm 標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にファレカルシトリオールとして1.5 μ g^{注)}をクロスオーバー法にて朝の空腹時、又は朝食後30分に経口投与した場合、血清中濃度には食事の影響は認められなかった⁵⁾。

注) 本剤の承認最大用量は0.9 μ gである。

16.3 分布

[³H] ファレカルシトリオールを 1、10ng/mL 濃度でヒト血清に添加した時、蛋白結合率は 98.6%、99.8% であった (*in vitro*)⁶⁾。

16.4 代謝

ラット⁷⁾、イヌ⁸⁾ 及びマウス⁹⁾ に経口投与した時、いずれの動物種においても血清中には主に未変化体として存在した。

ラット及びイヌに経口又は静脈内投与後、標的組織である副甲状腺¹⁰⁾、小腸^{8)、11)、12)}、腎臓^{8)、11)、12)} 及び骨¹⁰⁾ には未変化体と薬理活性を有する 23 位水酸化体が存在し、持続的な推移を示した。

ラット¹²⁾ 及びイヌ⁸⁾ に経口投与した時、主たる排泄経路である胆汁では、未変化体、23 位水酸化体及び側鎖の酸化体をアグリコンとするグルクロン酸などの抱合体が認められた。

16.5 排泄

ラット⁷⁾ 及びイヌ⁸⁾ に [³H] ファレカルシトリオールを単回経口投与後 168 時間までの排泄バランスについて検討したところ、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あった。

ラットに [³H] ファレカルシトリオールを単回静脈内投与した場合、投与した放射能の大部分は胆汁を介して糞中に排泄された¹¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

慢性腎不全のため血液透析を受けている患者に 1 日 1 回 0.3µg を 15 日間反復経口投与した時、最終投与日の C_{max} の平均値は単回投与時の 3.3 倍に上昇し、10 日で定常状態に達した¹³⁾。透析による除去は認められなかった¹³⁾。

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 (n=5)	3.84±0.90	5.2±1.8	61.1	237.1±40.3
反復 15 日目 (n=5)	12.70±2.37	6.0±2.3	87.5	236.6±40.8

平均値±標準偏差

AUC：単回投与時 AUC_{0-∞}
反復投与時 AUC₀₋₂₄

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

国内 204 施設において実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の評価対象総計 481 例における有効性は次のとおりである。

疾患名	有効率 (%) 【有効以上】
維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ^{14)~18)}	51.4 (167/325)
副甲状腺機能低下症 ^{19)~21)}	90.9 (90/ 99)
クル病・骨軟化症 ^{22)、23)}	71.9 (41/ 57)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型ビタミン D₃ 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作用を発揮する。

18.2 カルシウム代謝調節作用

18.2.1 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²⁴⁾。

18.2.2 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を用いた *in vitro* 試験において骨吸収促進作用を示した²⁵⁾。

18.3 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

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 mRNA 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²⁶⁾。

18.4 副甲状腺機能低下症に対する作用

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の経口投与によって、低下した血中カルシウム濃度の上昇が認められた²⁴⁾。

18.5 抗クル病作用

18.5.1 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²⁷⁾。

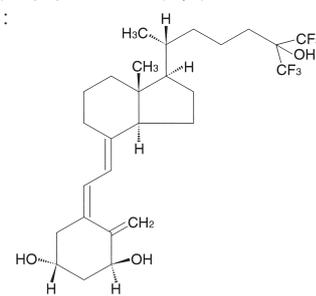
18.5.2 低リン血症性ビタミン D 抵抗性クル病マウス：家族性低リン血症性ビタミン D 抵抗性クル病のモデルと考えられる Hypophosphatemic マウスにおいて、ファレカルシトリオールの皮下投与によって、低下した血中リン濃度の上昇が認められた²⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ファレカルシトリオール (falecalcitriol)

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

化学構造式：



分子式：C₂₇H₃₈F₆O₃

分子量：524.58

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、テトラヒドロフランに極めて溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。熱又は光によって変化する。

融点：約 143°C

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。

22. 包装

〈ホーネル錠 0.15〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

〈ホーネル錠 0.3〉

PTP 100 錠 [10 錠×10]

23. 主要文献

- 1) 揖場和子：透析と腎性骨異常栄養症. 中外医学社. 1994; 176-192
- 2) 井上聖士ほか：透析患者の骨病変—その見方と考え方—. 日本メデイカルセンター. 1988; 249-258
- 3) Velentzas C, et al.: Can Med Assoc J. 1978; 118 (1): 45-50
- 4) 角尾道夫：臨床医薬. 1997; 13 (8): 1907-1919
- 5) 健康人における食事の影響 (承認年月日：2001.04.04、申請資料概要へ 3.(2).2)
- 6) 赤尾恭子ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2945-2953
- 7) 小室勢津子ほか：薬物動態. 1996; 11 (5): 505-517
- 8) 小室勢津子ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2915-2932
- 9) 各種動物における血清中濃度推移 (承認年月日：2001.04.04、申請資料概要へ 2.(2).2)
- 10) 各種動物における組織中代謝物 (承認年月日：2001.04.04、申請資料概要へ 2.(6).3)
- 11) 小室勢津子ほか：薬物動態. 1996; 11 (5): 530-540
- 12) 小室勢津子ほか：薬物動態. 1996; 11 (5): 518-529
- 13) 浅野泰ほか：臨床医薬. 1997; 13 (10): 2559-2571
- 14) 森井浩世ほか：腎と透析. 1997; 42 (5): 697-721
- 15) 森井浩世ほか：日本透析医学会誌. 1997; 30 (6): 895-910
- 16) 森井浩世ほか：腎と透析. 1997; 43 (2): 271-283
- 17) 森井浩世ほか：J Bone Miner Metab. 1998; 16 (1): 34-43
- 18) 森井浩世ほか：J Bone Miner Metab. 1998; 16 (1): 44-54
- 19) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床. 1997; 45 (6): 595-608
- 20) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床. 1997; 45 (7): 693-706
- 21) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床. 1997; 45 (8): 789-803
- 22) 吉川靖三ほか：診療と新薬. 1997; 34 (4): 331-350
- 23) 吉川靖三ほか：診療と新薬. 1997; 34 (4): 359-380
- 24) 勝又隆ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2955-2962
- 25) Harada M, et al.: Bone Miner. 1992; 18 (1): 41-49
- 26) 津島直美ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2963-2974
- 27) 勝又隆ほか：基礎と臨床. 1996; 30 (11): 2975-2982

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8633 東京都豊島区高田 3-24-1
電話 0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売



大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1