

**2019年11月改訂(第8版)

*2016年4月改訂

日本標準商品分類番号

873112

貯法：遮光、気密容器、室温保存

使用期限：組箱に記載

	錠0.15	錠0.3
承認番号	21300AMZ00392	21300AMZ00391
薬価収載	2001年6月	2001年6月
販売開始	2001年8月	2001年8月
再審査結果	2010年6月	2010年6月
国際誕生	2001年4月	2001年4月

活性型ビタミンD₃製剤

フルスタン[®]錠0.15

フルスタン[®]錠0.3

FULSTAN[®]

ファレカルシトリオール製剤

劇薬

【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

【組成・性状】

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 μ g	ファレカルシトリオール 0.3 μ g
添加物	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ルエン ステアリン酸マグネシウム	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ルエン ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色の素錠	白色の割線入り素錠
外形		
*大きさ	直径(mm) 約7	直径(mm) 約7
	厚さ(mm) 約3.5	厚さ(mm) 約3.5
	重さ(mg) 約140	重さ(mg) 約140
識別コード	☼212	☼213

【効能・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

【用法・用量】

- 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、クル病・骨軟化症の場合
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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。

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。

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)

$$= \text{血清カルシウム値 (mg/dL)} - \text{血清アルブミン値 (g/dL)} + 4.0$$

- (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。

- (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AI-P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。

- (4) 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、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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (3) 小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 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こと。
- (2) 本剤の使用に際しては、他のビタミンD及びその誘導体の製剤の併用の有無を確認し、本剤と併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）。

3. 相互作用

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	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	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
PTH製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
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	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。透析中の患者〔腎からのマグネシウムの排泄が低下している。〕
ジギタリス製剤 ジゴキシン 等	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。

4. 副作用

承認時までの臨床試験における安全性評価対象例 452 例中、54 例 (11.9%) に副作用が認められた。その主なものは高カルシウム血症 23 件 (5.1%)、そう痒感 11 件 (2.4%) であった。また、臨床検査値異常変動の主なものは、尿沈渣異常 3.2% (3/94 例)、尿 pH 上昇 2.6% (3/114 例)、ALT (GPT) 上昇 1.9% (8/423 例)、 γ -GTP 上昇 1.9% (5/270 例)、LDH 上昇 1.2% (4/334 例)、好酸球の増加 1.1% (4/370 例) であった。

市販後の特定使用成績調査における安全性評価対象例 1,253 例中、248 例 (19.8%) に臨床検査値の異常を含む副作

用が認められた。その主なものは高カルシウム血症 179 件 (14.3%)、高リン血症 42 件 (3.4%) であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 高カルシウム血症 (11.8%)

本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため、高カルシウム血症があらわれることがある。

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。

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）の発現にも注意すること。

2) 腎結石 (0.1%)、尿管結石 (0.1%)

腎結石、尿管結石があらわれることがある。

3) 肝機能障害 (0.1%)、黄疸 (頻度不明)

AST (GOT)、ALT (GPT)、 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。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	1.0% 以上	1.0% 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		好酸球の増加、白血球数増多、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、トリグリセライド上昇、総タンパク低下、アルブミン低下
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、皮疹
肝臓		ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、AST (GOT) 上昇
腎臓		尿 pH 上昇、尿沈渣異常、BUN 上昇、尿タンパク異常、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

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の特定使用成績調査の合算に基づく。

5. 高齢者への投与

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。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔胎児及び妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット、ウサギ)で胎盤移行、胎児化骨遅延等が認められている。〕

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔乳児に対する安全性は確立していない。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。〕

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児への安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(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。〔使用経験が少ない。〕

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。〕

9. その他の注意

(1) ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた。
 (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)。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に0.3μg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時間で消失する⁴⁾。血清中濃度には食事の影響は認められない。

健康成人及び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を反復投与した時、最終投与日のC_{max}の平均値は単回投与時の2.3～3.3倍に上昇し、10～11日で定常状態に達する。透析による除去は認められない⁵⁾。

健康成人に単回及び反復経口投与した時のパラメーター

	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (pg·hr/mL)
単回(n=6)	4.98 ± 1.09	4.0 ± 1.8	52.7	248.5 ± 32.0
反復(n=6)	11.67 ± 1.44	5.7 ± 2.0	62.2	235.8 ± 28.0

AUC：単回投与時 AUC_{0～∞}
 反復投与時 AUC_{0～24}

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ー

	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(n=5)	12.70 ± 2.37	6.0 ± 2.3	87.5	236.6 ± 40.8

AUC：単回投与時 AUC_{0～∞}
 反復投与時 AUC_{0～24}

2. 代謝・排泄

(参考)動物における成績^{6)～9)}

ラット、イヌ及びマウスに経口投与した時、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する。

標的組織である副甲状腺、小腸、腎臓及び骨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、持続的な推移を示す。

本剤は側鎖の酸化及びグルクロン酸抱合などにより代謝された後、主として胆汁を介して糞中から排泄される。

【臨床成績】

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 ^{10)～14)}	51.4% (167/325)
副甲状腺機能低下症 ^{15)～17)}	90.9% (90/99)
クル病・骨軟化症 ^{18), 19)}	71.9% (41/57)

【薬効薬理】

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以下の作用を発揮する。

1. カルシウム代謝調節作用^{20), 21)}

(1) ビタミンD欠乏ラット：ファレカルシトリオールは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²²⁾

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を経口投与によって、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。

3. 副甲状腺機能低下症に対する作用²⁰⁾

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²³⁾

- (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を経口投与によって、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を皮下投与によって、低下したリン濃度の上昇が認められた。

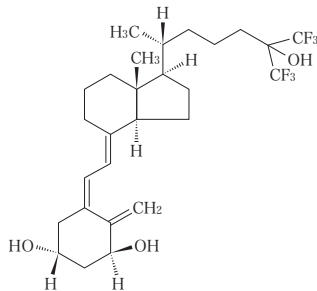
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ファレカルシトリオール(JAN)

falecalcitriol(JAN, INN)

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

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

*【包装】

フルスタン錠0.15：PTP100錠(10×10)

フルスタン錠0.3：PTP100錠(10×10)

【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，176，(1994)
- 2) 井上聖士ほか：透析患者の骨病変—その見方と考え方—，日本メディカルセンター，249，(1988)
- 3) Velentzas, C. et al.：Can. Med. Assoc. J., 118, 45, (1978)
- 4) 角尾道夫：臨床医薬，13, 1907, (1997)
- 5) 浅野泰ほか：臨床医薬，13, 2559, (1997)
- 6) 小室勢津子ほか：薬物動態，11, 505, (1996)
- 7) 小室勢津子ほか：薬物動態，11, 530, (1996)
- 8) 小室勢津子ほか：基礎と臨床，30, 2915, (1996)
- 9) 小室勢津子ほか：薬物動態，11, 518, (1996)
- 10) 森井浩世ほか：腎と透析，42, 697, (1997)
- 11) 森井浩世ほか：日本透析医学会誌，30, 895, (1997)
- 12) 森井浩世ほか：腎と透析，43, 271, (1997)
- 13) 森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16, 34, (1998)
- 14) 森井浩世ほか：J. Bone Miner. Metab., 16, 44, (1998)
- 15) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床，45, 595, (1997)
- 16) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床，45, 693, (1997)
- 17) 松本俊夫ほか：ホルモンと臨床，45, 789, (1997)
- 18) 吉川靖三ほか：診療と新薬，34, 331, (1997)
- 19) 吉川靖三ほか：診療と新薬，34, 359, (1997)
- 20) 勝又隆ほか：基礎と臨床，30, 2955, (1996)
- 21) Harada, M. et al.：Bone Miner., 18, 41, (1992)
- 22) 津島直美ほか：基礎と臨床，30, 2963, (1996)
- 23) 勝又隆ほか：基礎と臨床，30, 2975, (1996)

**【文献請求先】

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル 0120-007-622

販売元

 **キッセイ薬品工業株式会社**
松本市芳野19番48号

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8