血液透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する ST-630 (falecalcitriol) の至適投与量の検討 —後期第II相臨床試験—

森井 浩世 越川 昭三^{*1} 三村 信英^{*2} 小椋 陽介^{*3}鈴木 正司^{*4} 黒川 清^{*5} 川口 良人^{*6} 西沢 良記井上 聖士^{*7} 鈴木 好夫^{*8} 前田 憲志^{*9} 藤見 惺^{*10}大阪市立大学第2内科 昭和大学藤が丘病院内科^{*1} 虎の門病院^{*2} 昭和大学医学部^{*3}信楽園病院内科^{*4} 東海大学医学部^{*5} 東京慈恵会医科大学内科学講座2^{*6} 明和病院腎透析部^{*7}大妻女子大学家政学部食物学科^{*8} 名古屋大学分院内科^{*9} 福岡赤十字病院第1内科^{*10}

key words : falecalcitriol, ST-630, secondary hyperparathyroidism (2°HPT), parathyroid hormone (PTH), hemodialysis (血液透析), double blind study

〈要旨〉

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対する新規の活性型ビタミンD₃製剤 falecalcitriol (ST-630) の有効性・安全性および至適投与量を二重盲検法による群間比較にて検討した。最終全般改善度の判定は開始時に対する HS-PTH の変化率を指標に行ったところ、各群の改善率(「改善」以上の判定)は0.05 $\mu\text{g}/\text{日群}$ で31%, 0.15 $\mu\text{g}/\text{日群}$ で38%, 0.3 $\mu\text{g}/\text{日群}$ で59%であった。HS-PTH は0.05 $\mu\text{g}/\text{日群}$ で約20%の有意な上昇, 0.15 $\mu\text{g}/\text{日群}$ では上昇傾向がみられたが, 0.3 $\mu\text{g}/\text{日群}$ では約10%減少し, 0.05 $\mu\text{g}/\text{日群}$ と0.3 $\mu\text{g}/\text{日群}$ の間に有意差がみられた。このように falecalcitriol は用量依存的に HS-PTH の上昇抑制ないし低下作用を示した。C-PTH についても HS-PTH と同様の変化がみられ, 0.3 $\mu\text{g}/\text{日群}$ での低下は C-PTH の方が明確であった。

概括安全度については、非安全率(「ほぼ安全」以下と判定された症例)が0.05 $\mu\text{g}/\text{日群}$ 2%, 0.15 $\mu\text{g}/\text{日群}$ 9%, 0.3 $\mu\text{g}/\text{日群}$ 20%であった。0.3 $\mu\text{g}/\text{日群}$ の主な副作用としては高カルシウム血症が3例に、また徐脈・胸部違和感が1例に発現した。高カルシウム血症発現例における血清カルシウム(アルブミン補正值)は最高で12.3 mg/dl であったが、いずれも発現から20日以内に回復し、特に問題とはならなかった。血清カルシウムの平均値は0.3 $\mu\text{g}/\text{日群}$ でも投与期間を通じて正常範囲内を推移し、血清リンの上昇も認められなかった。重篤と考えられる副作用は0.15 $\mu\text{g}/\text{日群}$ の1例で肝機能障害が認められたが投与中止により軽快した。

以上のように falecalcitriol は0.3 $\mu\text{g}/\text{日投与}$ により慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対し優れた有効性を示し、有効性・安全性の両面を考慮すると至適投与量は0.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ であると考えられた。

ただし、高カルシウム血症には十分な注意が必要であり、適切な間隔で血清カルシウムを検査することが安全性を確保する上で重要と考えられた。

今後は、今回把握された至適投与量を用いて対照薬を置いた客観的な比較試験、長期投与時の有効性、安全性の検討、さらには骨病変に対する効果の検討などが必要と考えられた。

Clinical efficacy and optimal dose of ST-630 (falecalcitriol) in secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis—Late phase II multicenter trial—

Hirotooshi Morii, Shozo Koshikawa^{*1}, Nobuhide Mimura^{*2}, Yosuke Ogura^{*3}, Masashi Suzuki^{*4}, Kiyoshi Kurokawa^{*5}, Yoshindo Kawaguchi^{*6}, Yoshiki Nishizawa, Seishi Inoue^{*7}, Yoshio Suzuki^{*8}, Kenji Maeda^{*9}, Satoru Fujimi^{*10}

Second Department of Internal Medicine, Osaka City University Hospital; Department of Nephrology,

Fujigaoka Hospital, Showa University School of Medicine*¹; Department of Internal Medicine, Toranomon Hospital*²; Showa University School of Medicine*³; Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital*⁴; Tokai University School of Medicine*⁵; Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine*⁶; Department of Kidney and Dialysis, Meiwa Hospital*⁷; Department of Food and Nutrition, Otsuma Women's University*⁸; Department of Internal Medicine, Branch Hospital, Nagoya University School of Medicine*⁹; Kidney Center, Fukuoka Red Cross Hospital*¹⁰

The dose dependency of falecalcitriol (ST-630), an analogue of the active vitamin D₃, which has very strong biological activity, was investigated for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis in a double-blind, multicenter study. The final global improvement rating was assessed by using the percent change in serum level of HS-PTH (44-68 midregion PTH) as an index. The rates of "improved" or better were 31% for the 0.05 µg/day group, 38% for the 0.15 µg/day group, and 59% for the 0.3 µg/day group. The serum HS-PTH levels showed a significant increase (average increase 20%) in the 0.05 µg/day group, and a tendency toward increase in the 0.15 µg/day group, but a decrease (average reduction 10%) in the 0.3 µg/day group, with a significant difference between the 0.05 µg/day and 0.3 µg/day groups. Falecalcitriol thus showed dose-dependent suppression in HS-PTH. C-PTH displayed the same changes as HS-PTH, and the decrease in C-PTH was statistically significantly more pronounced in the 0.3 µg/day group. In overall safety rating, the unsafe rates (cases assessed as "almost safe" or less) were 2% in the 0.05 µg/day group, 9% in the 0.15 µg/day group, and 20% in the 0.3 µg/day group. Major adverse reactions in the 0.3 µg/day group were hypercalcemia (3 patients) and bradycardia with an abnormal feeling in the chest (1 patient). The highest level of serum calcium (albumin-adjusted value) among the patients with hypercalcemia was 12.3 mg/dl, but in all three patients the level returned to normal within 20 days, and no particular problems were observed. The mean serum calcium levels in the 0.3 µg/day group remained within the normal range throughout the treatment period, and there was no rise in mean serum phosphate concentration in any of the three groups. A serious adverse reaction involving hepatic dysfunction was noted in 1 patient of the 0.15 µg/day group, but it improved when treatment was discontinued. As these findings show, falecalcitriol showed outstanding efficacy in the treatment of secondary hyperthyroidism in chronic renal failure. When efficacy and safety were taken into consideration, the optimal dose was assumed to be 0.3 µg/day. However, hypercalcemia requires adequate attention, and monitoring of serum calcium levels at suitable intervals is considered important, in order to ensure safety. Further studies considered necessary, are an objective comparison of the optimal dose established in this study with a control drug; an investigation of efficacy and safety during long-term administration; and an investigation of the effect on bone lesions.

結 言

透析療法の進歩によって慢性腎不全患者の延命が可能になったが、長期生存例の増加に伴い合併症治療の重要性も増してきている。慢性腎不全は種々の合併症を伴うが、その中でも副甲状腺ホルモン (PTH) が異常高値を示す二次性副甲状腺機能亢進症は頻度が高い。慢性腎不全患者では初期より PTH が上昇している場合があるが、その後の増悪に伴い骨痛や骨病変を引き起こすため、上昇した PTH を抑制し、骨代謝回転を適正なレベルに維持することは重要である。

本邦で最も繁用されている活性型ビタミン D₃ (VD₃) 製剤である 1α-hydroxycholecalciferol (1α (OH)D₃) は開発当初、低カルシウム血症を呈する慢性腎不全患者に対する臨床評価が行われ^{1,2)}、1,25 dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃) についても同様の対象患者について臨床評価が行われた³⁾。しかし現

在では大半が二次性副甲状腺機能亢進症の治療目的で使用されていると考えられる。

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の治療においては、活性型 VD₃ が血清カルシウム濃度の上昇を介さずに直接 PTH を抑制することが報告され⁴⁾、PTH の生成を遺伝子レベルで抑制する作用が示されて以来⁵⁾、様々な投与方法が試みられているが、高カルシウム血症のため十分な治療効果を持続的に得ることは困難であり、PTH 抑制作用に対する選択性の高い薬剤の登場が望まれている。

ST-630 (falecalcitriol) は新規に合成された活性型 VD₃ の誘導体で、1,25(OH)₂D₃ の 26, 27 位の水素を全てフッ素で置換した化学構造を有する⁶⁾。動物実験において falecalcitriol は従来の活性型 VD₃ 製剤に比べ、強力な腸管カルシウム吸収促進作用、骨カルシウム動員作用を有することが報告され⁷⁾、慢性腎不全モデルである 5/6 部分腎臓摘除ラットでは、上昇した血中 N-PTH 濃度の抑制作用および単位類骨量 (OV/

表 1 医療機関と研究担当者一覧

医療機関名 ¹⁾	研究者名	医療機関名 ¹⁾	研究者名
腎友会滝川クリニック	菅原剛太郎	国保旭中央病院透析科	伊良部徳次
腎友会岩見沢クリニック泌尿器科	千葉栄市	聖マリアンナ医科大学第 1 内科	石田尚志, 藤野智弥
市立三笠総合病院泌尿器科	大村清隆	昭和大学藤が丘病院内科	越川昭三 ⁴⁾ , 衣笠えり子
宏人会中央病院 ²⁾	関野 宏, 弓田 滋	蒼紫会森下胃腸病院内科	塚本雄介
信楽園病院内科	鈴木正司 ⁵⁾	新風会丸山病院	池谷直樹
信州大学医学部老年病科	篠田俊雄	浜松医科大学第 1 内科	菱田 明, 古谷隆一
東京大学医学部第 1 内科	黒川 清 ⁵⁾	名古屋大学医学部分院内科	前田憲志 ⁵⁾
虎の門病院腎センター	小椋陽介 ⁵⁾ , 鈴木好夫 ⁵⁾	大阪市立大学医学部第 2 内科	森井浩世 ³⁾ , 西沢良記 ⁵⁾
	乳原善文	兵庫医科大学人工透析部	井上聖士 ⁵⁾
東京慈恵会医科大学第 2 内科	川口良人 ⁵⁾ , 久保 仁	仁真会白鷺病院内科	西谷 博
三井記念病院腎センター	多川 斉	蒼龍会井上病院内科	井上 隆, 田端 勉
南大井クリニック	小路 良		庄司繁市
南田町クリニック	今村典嗣	大阪府立病院腎臓内科	飯田喜俊, 岡田倫之
新小岩クリニック	西尾恭介	赤垣クリニック	赤垣洋二
健仁会益子病院内科	尾田芳隆	五仁会住吉川病院内科	西岡正登
国立佐倉病院内科	三村信英 ⁴⁾ , 三浦靖彦	福岡赤十字病院第 5 内科	藤見 惺 ⁵⁾ , 菰田哲夫
帝京大学市原病院内科	小出桂三, 新井貴士	熊本中央病院腎臓内科	福井博義

1) 所属は試験実施当時のもの、2) 途中にて宏人会中央クリニックに名称変更
3) 治験総括医師、4) 顧問、5) 世話人

TV) と単位線維組織量 (Fb. V/TV) の増加抑制作用を示し、PTH 抑制作用の一部は PTHmRNA の発現量の低下を介していることが示されている⁸⁾。

慢性腎不全患者における検討では、初期第Ⅱ相臨床試験としてカルシウム代謝異常に対し 0.05 μg/日の低用量から最高 0.4 μg/日の用量範囲で falecalcitriol を漸増し、低カルシウム血症を呈する患者において用量依存的で有意な血清カルシウムの上昇効果を認め、二次性副甲状腺機能亢進症に対しても用量の増加に伴い有意な PTH 抑制作用が認められた。また、透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対する falecalcitriol の至適投与量は、0.2～0.3 μg/日であると推定された⁹⁾。

今回は慢性腎不全におけるカルシウム代謝異常を示す患者のうち、対象を二次性副甲状腺機能亢進症に絞り、後期第Ⅱ相臨床試験として二重盲検法により falecalcitriol の有効性、安全性および至適投与量を二重盲検法による群間比較により客観的に検討したのでその成績を報告する。なお、本試験は平成 3 年 4 月から平成 4 年 3 月に実施した。

I. 方 法

1. 対 象

表 1 に示す医療機関を受診した慢性腎不全のため血液透析を受けている患者で二次性副甲状腺機能亢進症を示すもののうち、臨床所見が安定している維持期(原則として透析開始後 3 か月以上)のものを対象とした。

PTH の選 択 基 準 は C-PTH が 5.0 ng/ml 以上 20.0 ng/ml 以下、または HS-PTH 値が 19000 pg/ml 以上 75000 pg/ml 以下とした。既存の活性型ビタミン D 剤が投与されていた場合は 4 週間以上の休薬期間を置き、血清カルシウム (アルブミン補正值) は 9.6 mg/dl 未満とした。アルミニウム骨症を併発しているもの、抗痙攣薬 (phenobarbital, phenytoin など) を服用しているもの、重篤な肝疾患、心疾患、糖尿病を合併するもの、胃切除術の既往を有するものは除外することとした。

なお、治験の実施に先立ち定められた内容を治験担当医師より患者または代理人に対し説明し、治験への参加について自由意志による同意を得た。

2. 使用薬剤、投与方法、投与量、投与期間

使用した薬剤は 1 カプセル中に falecalcitriol として 0.05 μg, 0.1 μg, 0.25 μg を含有するソフトカプセル剤および主薬を含有しないソフトカプセル剤 (プラセボ) と 4 製剤であり、これらは互いに識別性を持たないことがコントローラー (帝京大学第 3 内科 清水直容教授、東京大学感染制御学 木村 哲教授) によって確認された。

二重盲検群間比較法により falecalcitriol として 1 日当たり 0.05 μg, 0.15 μg, 0.3 μg のいずれかを服薬する 3 用量群を設定し、投与期間は 12 週間とした。各群における使用製剤の組み合わせは表 2 のとおりであり、投与方法は 1 日 1 回夕食後経口投与とした。

3. 治験薬の割付・製剤試験

治験薬はコントローラーにより 6 症例分を 1 組と

図 1 症例の内訳

る、ほぼ安全である、安全性に問題あり、安全でない)で評価し、有用度は最終全般改善度と概括安全度から5段階(極めて有用, 有用, やや有用, 有用とは思われない, 好ましくない)で評価した。

6. 解析方法

解析は原則としてコントローラー委員会の薬効評価システム^{10,11)}を用いて行ったが、補助的な解析は大正製薬(株)臨床調査部において行った。背景因子の解析にはMann-WhitneyのU検定(U検定), χ^2 検定を用いた。全般改善度は「改善」以上、概括安全度は「ほぼ安全である」以下、有用度は「有用」以上について χ^2 検定を行い、併せて、U検定を行った。また、計量値の群内比較は対応のあるt検定、群間比較は一元配置の分散分析を行い、2群間の比較はScheffé法により多重性を考慮して実施した。検定の有意水準は、背景を両側15%, 背景以外を両側5%とした。

試験計画書の選択基準、除外基準が臨床現場での現状を反映しない点があったことから、現状に即して解析対象を取り決めた場合の解析と、基準を厳密に運用して解析対象を取り決めた場合の解析の2通りを行うこととし、前者をITT解析、後者をPC解析と呼んだ。通常、本試験のような探索的位置付けの試験ではPC解析を主たる結果とする場合が多いが、本試験におけるITT解析の対象患者は臨床の現況をよく反映したものであることから、用量反応性の評価対象として適当と考えITT解析を主たる結果とすることとした。

II. 結 果

1. 症例の内訳

本試験の対象となったのは144例であった。Key code 開票前に問題症例の取扱いを検討し、症例の内訳を図1に、不採用の理由を表5に示した。完全除外例は4例(大腸癌の合併例、開始後早期の転居が各1例、アルミニウム骨症2例)であり、解析対象例(安全性評価採用例)は140例であった。解析対象140例のうち中止または脱落は12例であり、副作用による中止は0.05 μ g/日群で1例(2%), 0.15 μ g/日群で3例(7%), 0.3 μ g/日群で4例(8%)であった。

症例の採否は臨床の現場の状況を加味した場合(ITT解析対象)と治験実施計画書の規定をできるだけ厳密に運用した場合(PC解析対象)の2通りを取り決めた。ITT解析における有効性・有用性採用例は138例、PC解析における有効性採用例は99例、有用性採用例は108例であった。

2. 背景(安全性評価対象例の背景因子)

解析対象例140例の背景を表6, 7に示した。HS-PTHは平均でおよそ40000 pg/ml, C-PTHは平均でおよそ10 ng/mlであった。背景項目のうち体重, 身長, 入院・外来, 合併症(肝疾患), 治験薬の投与期間, アルミニウム製剤投与量, 透析時間, Al-Pの分布に偏り(P<0.15)が認められた。

3. 生化学的パラメーターの推移

有効性採用例(ITT)におけるHS-PTH, C-PTH, Al-P, BGP, 安全性採用例における血清カルシウム

表 5 不採用となった例数とその理由

		安全性	ITT		PC		L群	M群	H群	合計
			有効性	有用性	有効性	有用性				
除外理由	大腸癌	×	×	×	×	×	0	0	1	1
	転居にて不来院	×	×	×	×	×	1	0	0	1
	血清 Al 値 300 $\mu\text{g/l}$ 以上	×	×	×	×	×	1	1	0	2
	休業期間不足	○	×	×	×	×	2	0	0	2
	PTH 測定 3 回未満	安全性に問題なし	○	○	○	×	3	5	2	10
		安全性に問題あり ^{a)}	○	○	○	×	1	3	4	8
	開始時 PTH 基準違反	安全性に問題なし	○	○	○	×	1	1	2	4
		安全性に問題あり ^{a)}	○	○	○	×	0	0	2	2
	開始時血清 Ca 基準違反		○	○	○	×	2	1	3	6
	開始時血清 Al 基準違反	安全性に問題なし	○	○	○	×	0	4	6	10
		安全性に問題あり ^{a)}	○	○	○	×	0	0	1	1
	基礎疾患が糖尿病		○	○	○	×	2	1	2	5
問題症例合計 ^{b)}		—	—	—	—	—	12	15	18	45
除外例合計 ^{c)}		4	6	6	45	36	—	—	—	—

備考) L群：0.05 μg 群，M群：0.15 μg 群，H群：0.3 μg 群
○：採用 ×：不採用
a) 安全性に何らかの問題がみられ、「ほぼ安全である」以下と判定されたもの
b) 重複を除く
c) 総症例数に対する除外例の合計

(アルブミン補正)，血清リンの実測値と変化率（対開始時）の推移を図 2，3 に示した。

HS-PTH について 0.05 μg /日群では実測値，変化率とも投与開始時に比較して投与 8，12 週に有意な上昇がみられた。0.3 μg /日群の実測値，変化率とも開始時に比較して 4 週のみに有意な低下がみられた。0.05 μg /日群と 0.3 μg /日群の間には投与 4，8，12 週で実測値，変化率とも有意差が認められた。0.15 μg /日群の HS-PTH 値は投与 4 週以降，0.05 μg /日群と 0.3 μg /日群の間で推移したが，実数値，変化率ともに投与開始時より上昇した。以上のように falecalcitriol 投与により用量依存的な HS-PTH の上昇抑制作用がみられた。

C-PTH の実測値は 0.05 μg /日群で投与 12 週に有意な上昇を示し，0.3 μg /日群で 4 週に有意な低下を示した。変化率は 0.05 μg /日群で投与 8，12 週において有意な上昇がみられ，0.3 μg /日群で投与 4 週から 12 週にかけて約 10～13%の有意な低下がみられた。0.05 μg /日群と 0.3 μg /日群の間には投与 8，12 週において，実測値，変化率ともに有意差が認められた。0.15 μg /日群の C-PTH 値は 0.05 μg /日群と 0.3 μg /日群の間で推移した。以上のように falecalcitriol 投与により用量依存的な C-PTH の上昇抑制作用がみられた。

Al-P の投与開始時の値は 0.3 μg /日群で他の 2 群に比べ高値を示した。投与後の変化において 0.05 μg /日群の実測値，変化率とも 4 週から 12 週にかけて有意な上昇がみられた。一方，0.15 μg /日群の実測値は投与開始時とほぼ同程度の値を示し，0.3 μg /日群の実測値は 12 週で有意に低下した。0.05 μg /日群と 0.3 μg /日群の間には実測値の比較，変化率の比較ともに投与 8，12 週で有意な差が認められた。また，0.05 μg /日群と 0.15 μg /日群の間には投与終了時の変化率の比較において有意な差が認められた。以上のように falecalcitriol 投与により用量依存的な Al-P 上昇抑制作用が認められた。

BGP は 3 群とも投与後上昇し，実測値では 0.05 μg /日群の投与 8 週，12 週と 0.3 μg /日群の 8 週では有意差がみられた。変化率では 3 群とも投与 4，8，12 週のいずれの時点でも有意な上昇を認めたが，3 群間に有意な差は認められなかった。投与 12 週における変化率の平均値は 0.05 μg /日群で約 70%，0.15 μg /日群で約 110%，0.3 μg /日群で約 170%の上昇であったが，0.3 μg /日群ではバラツキが大きかった。

血清カルシウムは，0.05 μg /日群で実測値，変化率とも有意な変化はなかった。0.3 μg /日群では実測値，変化率ともに，投与 2 週後より有意に上昇し，0.15 μg /日

表 6 解析対象例の背景 (1)

背景因子		0.05 μg 群	0.15 μg 群	0.3 μg 群	χ^2 検定 ^{a)}	U 検定 ^{a)}
合計		44	45	51	—————	—————
性別	男	25 (57%)	23 (51%)	25 (49%)	L/M : p=0.743	—————
	女	19 (43%)	22 (49%)	26 (51%)	L/H : p=0.580 M/H : p=1.000	
年齢 (歳)	X < 20	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	L/M : p=0.446	L/M : p=0.932
	20 ≤ X < 30	3 (7%)	1 (2%)	3 (6%)	L/H : p=0.323	L/H : p=0.978
	30 ≤ X < 40	3 (7%)	8 (18%)	7 (14%)	M/H : p=0.606	M/H : p=0.909
	40 ≤ X < 50	18 (41%)	15 (33%)	15 (29%)		
	50 ≤ X < 60	8 (18%)	10 (22%)	17 (33%)		
	60 ≤ X	11 (25%)	11 (24%)	9 (18%)		
	平均	48.70	49.76	49.75		L/M : p=0.834
	S. E.	1.90	1.64	1.67	—————	L/H : p=0.938
	最小～最大	17～74	26～69	21～81		M/H : p=0.909
体重 (kg)	X < 50	16 (36%)	20 (44%)	20 (39%)	L/M : p=0.354	L/M : p=0.851
	50 ≤ X < 60	17 (39%)	11 (24%)	22 (43%)	L/H : p=0.679	L/H : p=0.540
	60 ≤ X	11 (25%)	14 (31%)	9 (18%)	M/H : p=0.111 #	M/H : p=0.727
	平均	53.148	54.816	52.698		L/M : p=0.883
	S. E.	1.306	1.792	1.387	—————	L/H : p=0.596
	最小～最大	35.8～72.5	37.0～81.5	36.3～85.0		M/H : p=0.479
身長 (cm)	X < 150	6 (14%)	11 (24%)	6 (12%)	L/M : p=0.383	L/M : p=0.874
	150 ≤ X < 160	15 (34%)	9 (20%)	22 (43%)	L/H : p=0.753	L/H : p=0.774
	160 ≤ X < 170	16 (36%)	17 (38%)	14 (27%)	M/H : p=0.074 #	M/H : p=0.966
	170 ≤ X	7 (16%)	8 (18%)	9 (18%)		
	平均	159.27	159.64	158.61		L/M : p=0.834
	S. E.	1.19	1.58	1.31	—————	L/H : p=0.673
	最小～最大	145～172	139～178	138～178		M/H : p=0.794
入院・外来	入院	4 (9%)	2 (4%)	1 (2%)	L/M : p=0.652	—————
	外来	40 (91%)	43 (96%)	47 (92%)	L/H : p=0.087 #	
	入院→外来	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	M/H : p=0.207	
基礎疾患	慢性糸球体腎炎	23 (52%)	30 (67%)	30 (59%)	L/M : p=0.485	—————
	慢性腎炎	7 (16%)	8 (18%)	8 (16%)	L/H : p=0.473	
	ループス腎炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	M/H : p=0.602	
	嚢胞腎	3 (7%)	1 (2%)	0 (0%)		
	糖尿病性腎症	2 (5%)	1 (2%)	2 (4%)		
	その他	9 (20%)	5 (11%)	10 (20%)		
合併症	なし	18 (41%)	17 (38%)	26 (51%)	L/M : p=0.932	—————
	あり	26 (59%)	28 (62%)	25 (49%)	L/H : p=0.438 M/H : p=0.275	
合併症 (肝疾患)	なし	43 (98%)	43 (96%)	44 (86%)	L/M : p=1.000	—————
	あり	1 (2%)	2 (4%)	7 (14%)	L/H : p=0.102 # M/H : p=0.228	
前治療薬 (VD ₃)	なし	7 (16%)	14 (31%)	13 (25%)	L/M : p=0.150	—————
	試験前のみ	37 (84%)	31 (69%)	38 (75%)	L/H : p=0.374	
	試験前+試験中	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	M/H : p=0.701	
	試験中のみ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
前治療薬 効果	有効	31 (70%)	28 (62%)	30 (59%)	L/M : p=0.320	—————
	無効	5 (11%)	3 (7%)	8 (16%)	L/H : p=0.499	
	不明	8 (18%)	14 (31%)	13 (25%)	M/H : p=0.366	
試験薬の投与期間 (日)	X < 81	1 (2%)	5 (11%)	6 (12%)	L/M : p=0.215	L/M : p=0.098 #
	82 ≤ X	43 (98%)	40 (89%)	45 (88%)	L/H : p=0.170	L/H : p=0.079 #
					M/H : p=1.000	M/H : p=0.920
	平均	83.09	81.04	80.75		L/M : p=0.341
	S. E.	1.26	1.47	1.64	—————	L/H : p=0.350
	最小～最大	29～85	44～85	27～87		M/H : p=0.971
併用薬	なし	26 (59%)	22 (49%)	27 (53%)	L/M : p=0.452	—————
	あり	18 (41%)	23 (51%)	24 (47%)	L/H : p=0.693 M/H : p=0.848	

a) L : 0.05 μg /日群 M : 0.15 μg /日群, H : 0.3 μg /日群, # : p<0.15

表 7 解析対象例の背景 (2)

背景因子		0.05 μg 群	0.15 μg 群	0.3 μg 群	χ^2 検定 ^{a)}	U 検定 ^{a)}
合計		44	45	51	—	—
Ca 製剤の Ca 含量 ^{b)} (mg/日)	0	6 (14%)	9 (20%)	10 (20%)	L/M : p=0.575	L/M : p=0.186
	400 ≤ X < 1200	11 (25%)	15 (33%)	13 (25%)	L/H : p=0.804	L/H : p=0.533
	1200 ≤ X < 2500	26 (59%)	20 (44%)	26 (51%)	M/H : p=0.816	M/H : p=0.500
	2500 ≤ X	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)		
	平均 S. E. 最小～最大	1359.29 114.33 400～4213	1182.14 108.17 400～3600	1318.27 168.03 400～7200	—	L/M : p=0.205 L/H : p=0.386 M/H : p=0.626
アルミゲル投与量 ^{b)} (g/日)	0	37 (84%)	34 (76%)	36 (71%)	L/M : p=0.202	L/M : p=0.225
	0 < X < 2	5 (11%)	3 (7%)	4 (8%)	L/H : p=0.084 #	L/H : p=0.069 #
	2 ≤ X < 4	2 (5%)	6 (13%)	6 (12%)	M/H : p=0.773	M/H : p=0.532
	4 ≤ X	0 (0%)	2 (4%)	5 (10%)		
	平均 S. E. 最小～最大	1.571 0.130 1.0～2.0	3.845 0.984 1.5～12.0	4.053 0.909 1.0～12.0	—	L/M : p=0.016 # L/H : p=0.046 # M/H : p=0.874
透析期間 (月)	X < 12	3 (7%)	5 (11%)	3 (6%)	L/M : p=0.252	L/M : p=0.254
	12 ≤ X < 60	10 (23%)	4 (9%)	9 (18%)	L/H : p=0.883	L/H : p=0.434
	60 ≤ X < 120	16 (36%)	15 (33%)	18 (35%)	M/H : p=0.507	M/H : p=0.663
	120 ≤ X	15 (34%)	21 (47%)	21 (41%)		
	平均 S. E. 最小～最大	97.77 9.20 3～227	107.51 9.18 2～239	108.59 8.01 3～241	—	L/M : p=0.431 L/H : p=0.368 M/H : p=0.933
透析時間 (時間/週)	X < 10	3 (7%)	3 (7%)	0 (0%)	L/M : p=0.995	L/M : p=0.948
	10 ≤ X < 15	24 (55%)	25 (56%)	35 (69%)	L/H : p=0.101 #	L/H : p=0.798
	15 ≤ X	17 (39%)	17 (38%)	16 (31%)	M/H : p=0.114 #	M/H : p=0.855
	平均 S. E. 最小～最大	13'18.07 0'30.93 9～18	13'19.33 0'31.42 8～18	13'27.45 0'25.10 10～18	—	L/M : p=0.846 L/H : p=0.987 M/H : p=0.769
	X < 2.5	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	L/M : p=0.593	L/M : p=0.554
透析液 Ca 濃度 (mEq/l)	2.5 ≤ X < 2.75	4 (9%)	2 (4%)	3 (6%)	L/H : p=0.665	L/H : p=0.754
	2.75 ≤ X < 3.0	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	M/H : p=0.984	M/H : p=0.756
	3.0 ≤ X < 3.25	33 (75%)	35 (78%)	40 (78%)		
	3.25 ≤ X	6 (14%)	7 (16%)	7 (14%)		
	平均 S. E. 最小～最大	2.991 0.030 2.5～3.5	3.007 0.035 2.0～3.5	2.996 0.032 2.0～3.5	—	L/M : p=0.540 L/H : p=0.739 M/H : p=0.757
補正 Ca (mg/dl)	X < 8.8	8 (18%)	14 (31%)	10 (20%)	L/M : p=0.513	L/M : p=0.406
	8.8 ≤ X < 9.6	19 (43%)	15 (33%)	21 (41%)	L/H : p=0.917	L/H : p=0.896
	9.6 ≤ X	14 (32%)	14 (31%)	18 (35%)	M/H : p=0.615	M/H : p=0.333
	不明	3 (7%)	2 (4%)	2 (4%)		
	平均 S. E. 最小～最大	9.241 0.123 7.4～11.2	9.195 0.099 7.7～11.0	9.182 0.129 6.2～10.7	—	L/M : p=0.563 L/H : p=0.971 M/H : p=0.570
Al-P (U/l)	X ≤ 117	34 (77%)	30 (67%)	29 (57%)	L/M : p=0.386	L/M : p=0.341
	117 < X	10 (23%)	14 (31%)	22 (43%)	L/H : p=0.060 #	L/H : p=0.037 #
	不明	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	M/H : p=0.297	M/H : p=0.259
	平均 S. E. 最小～最大	102.55 12.67 37～580	118.23 14.88 37～456	150.08 24.44 51～1228	—	L/M : p=0.799 L/H : p=0.057 # M/H : p=0.129 #
	X < 28000	11 (25%)	12 (27%)	15 (29%)	L/M : p=0.599	L/M : p=0.664
HS-PTH (pg/ml)	28000 ≤ X < 44000	21 (48%)	17 (38%)	18 (35%)	L/H : p=0.463	L/H : p=0.802
	44000 ≤ X	12 (27%)	16 (36%)	18 (35%)	M/H : p=0.949	M/H : p=0.861
	平均 S. E. 最小～最大	39563.16 3235.68 11760～92542	41191.20 3409.22 10953～131160	40476.14 3190.91 6912～111710	—	L/M : p=0.755 L/H : p=0.840 M/H : p=0.921
	X < 7	14 (32%)	18 (40%)	21 (41%)	L/M : p=0.663	L/M : p=0.610
C-PTH (ng/ml)	7 ≤ X < 12	15 (34%)	12 (27%)	15 (29%)	L/H : p=0.641	L/H : p=0.405
	12 ≤ X	15 (34%)	15 (33%)	15 (29%)	M/H : p=0.909	M/H : p=0.778
	平均 S. E. 最小～最大	10.055 0.759 3.1～24.0	10.253 0.848 3.0～28.0	9.851 0.775 1.9～24.7	—	L/M : p=0.892 L/H : p=0.679 M/H : p=0.877

a) L : 0.05 μg /日群, M : 0.15 μg /日群, H : 0.3 μg /日群, # : p < 0.15
b) 平均, S. E., 最大, 最小の算出において未使用例は含まず

図 2 PTH, Al-P の推移

群では投与 8 週, 10 週を除いて有意な上昇が認められた。変化率は 0.15 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群で約 2 %, 0.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群では約 8 % の上昇であり, 0.05 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群と 0.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群, 0.15 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群と 0.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群の間には実測値, 変化率ともに有意な差が認められた。なお, 12 週時の平均は 0.15 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群では 9.39 mg/dl (投与開始時 9.21 mg/dl), 0.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ 群では 9.75 mg/dl (投与開始時 9.15 mg/dl) であった。以上のように falecalcitriol の投与により血清カルシウムの用量依存的な上昇作用がみられたが, 正常範囲内の変動であった。

血清リンは 3 群とも投与前に比べ特に有意な変化は認められず, また 3 群間での有意な差も認められなかったが, 変化率は投与量が高いほど低い値を示した。

結果は示さないが, 血清 $\text{Ca} \times \text{P}$ はいずれの群においてもわずかに上昇したが, 用量依存的な上昇は認められなかった。血清 Mg については 3 群とも投与前に比べ特に有意な変化はなく, 3 群間にも有意な差は認められなかった。

4. 自覚症状

有効性採用例 (ITT) 138 例で治験期間中に自覚症状を訴えた例数は少なく, 3 群合計で, 自発痛が 26 例, 運動時痛が 45 例, 関節痛が 40 例, 痒痒感が 45 例, 筋力低下が 23 例であった。それぞれの症状について治験薬投与による明確な変化はなかった。

5. 臨床検査値, 体重, 血圧, 心電図

臨床検査項目のうち血小板数, BUN, 血清総タンパ

図3 BGP, 補正Ca, 血清Pの推移

ク, 総コレステロール, 中性脂肪, 血清電解質 (Na) 等で投与前後の比較, あるいは投与前後の変化の群間比較等で有意な差が散見されたものの, いずれの項目とも変化の幅は極めて小さく, 正常から異常に転ずる割合に用量依存性はなかった. 上記以外の臨床検査項目では特記すべき変化はなかった.

体重, 血圧 (収縮期/拡張期), 心電図についても投与前後で一定の動きは認めなかった. 心電図について 0.3 μg/日群の 1 例で正常から異常 (T波増高) へ転じたが, 担当医師により治験薬との因果関係は否定された.

6. 副作用・臨床検査値異常変動

安全性評価対象例数は 0.05 μg/日群が 44 例, 0.15 μg/日群が 45 例, 0.3 μg/日群が 51 例であった. 副作

用で治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連ないともいえない」と判定されたものを合わせると, 0.15 μg/日群で痒疹感, 下痢, 肝機能障害が各 1 件, 0.3 μg/日群で高カルシウム血症 3 件, 下痢, 下血, 徐脈, 胸部違和感が各 1 件であり, 「関連不明」は, 0.05 μg/日群で発疹が 1 件, 0.3 μg/日群で痒疹感と骨痛が各 1 件であり, 「関連なし」は 0.15 μg/日群で肝機能障害 1 件, 0.3 μg/日群で肝障害 1 件であった. このうち特記すべきは, 0.15 μg/日群の肝機能障害と白血球増多の発現した症例で, 投与開始時 GOT ; 8 (単位 U, 以下同様), GPT ; 7, LDH ; 307 であったが, 投与 41 日後, 各々 324, 247, 1146 に, 投与 43 日後, 各々 808, 1172, 1730 まで上昇し, また白血球数は投与前 3900/mm³ から投与 43 日後 17200/mm³

表 8 最終全般改善度 (ITT 解析：138 例)

群	著明改善	改善	不変	悪化	判定不能	合計	U 検定	改善率 (改善以上)	
									χ^2 検定 (YATES)
L	4 (9.5%)	9 (21.4%)	5 (11.9%)	23 (54.8%)	1 (2.4%)	42	L/M p=0.307	31%	L/M p=0.657
M	7 (15.6%)	10 (22.2%)	8 (17.8%)	20 (44.4%)	0	45	L<H p=0.004**	38%	L<H p=0.013*
H	19 (37.3%)	11 (21.6%)	4 (7.8%)	17 (33.3%)	0	51	M<H p=0.038*	59%	M<H p=0.064

L：0.05 μ g/日群，M：0.15 μ g/日群，H：0.3 μ g/日群，**p<0.01，*p<0.05

表 9 最終全般改善度 (PC 解析：99 例)

群	著明改善	改善	不変	悪化	判定不能	合計	U 検定	改善率 (改善以上)	
									χ^2 検定 (YATES)
L	4 (11.7%)	8 (23.5%)	4 (11.7%)	18 (52.9%)	0	34	L/M p=0.518	35%	L/M p=1.000
M	5 (16.1%)	6 (19.4%)	7 (22.6%)	13 (41.9%)	0	31	L<H p=0.009**	35%	L<H p=0.052
H	14 (41.2%)	7 (20.6%)	3 (8.8%)	10 (29.4%)	0	34	M<H p=0.043*	62%	M<H p=0.062

L：0.05 μ g/日群，M：0.15 μ g/日群，H：0.3 μ g/日群，**p<0.01，*p<0.05

まで上昇した。もともと HCV 抗体陽性例であったものの、治験薬中止後軽快がみられたこと、LST 陽性であったことから、関連性は「多分関連あり」と判定された。

治験薬との因果関係が否定されていない副作用の発現率は 0.05 μ g/日群では 2% (1 例)，0.15 μ g/日群では 7% (3 例)，0.3 μ g/日群では 16% (8 例) であり、投与量の増加に伴い発現頻度は増加した。

臨床検査値の異常変動で治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定されたものを合わせると，0.15 μ g/日群で白血球増多， γ -GTP 上昇，高トリグリセライド血症が各 1 件，0.3 μ g/日群で LDH 上昇が 1 件であり，「関連不明」は，0.3 μ g/日群で高トリグリセライド血症 1 件であり，「関連なし」は 0.05 μ g/日群で白血球数，LDH，総コレステロール，カリウム，クロールの異常が各 1 件，GPT，総タンパクの異常が各 2 件，トリグリセライドの異常が 8 件であり，0.15 μ g/日群で赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球分画の異常が各 1 件，血小板数，総コレステロール，クロールの異常が各 2 件，白血球数，GOT，GPT， γ -GTP，LDH，トリグリセライド，カリウムの異常が各 3 件であり，0.3 μ g/日群でヘマトクリットの異常が 1 件， γ -GTP，LDH，総タンパク，ナトリウムの異常が各 2

件，GPT の異常が 3 件，白血球数，クロールの異常が各 4 件，GOT の異常が 5 件，カリウムの異常が 7 件，トリグリセライドの異常が 10 件であった。

7. 総合評価

有効性採用例 (ITT) 138 例における最終全般改善度 (表 8) の改善率 (「改善」以上) は，0.05 μ g/日群が 31%，0.15 μ g/日群が 38%，0.3 μ g/日群が 59% と投与量の増加に伴い高い値を示し，0.05 μ g/日群と 0.3 μ g/日群の間に χ^2 検定で有意差を認めた。また U 検定では 0.05 μ g/日群と 0.3 μ g/日群，0.15 μ g/日群と 0.3 μ g/日群間で有意差を認めた。なお，有効性採用例 (PC) 99 例における改善率は 0.05 μ g/日群で 35%，0.15 μ g/日群で 35%，0.3 μ g/日群では 62% であり，0.3 μ g/日群の改善率が他の群より高い値を示したが， χ^2 検定では有意差を認めなかった。また，U 検定において 0.05 μ g/日群と 0.3 μ g/日群，0.15 μ g/日群と 0.3 μ g/日群間で有意差を認め，ITT 解析と同様の結果を示した (表 9)。

概括安全度 (表 10) における非安全率 (「ほぼ安全である」以下) は 0.05 μ g/日群で 2%，0.15 μ g/日群で 9%，0.3 μ g/日群では 20% と投与量が増すにつれて大きな値を示し，0.05 μ g/日群と 0.3 μ g/日群間で有意差を認めた。また，「安全でない」と判定された例数も用量の増加とともに増え，0.05 μ g/日群では 1 例，0.15

表 10 概括安全度

群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題あり	安全でない	判定不能	合計	U 検定	非安全率（ほぼ安全以下）	
									χ ² 検定 (YATES)
L	43 (97.7%)	0	0	1 (2.3%)	0	44	L/M p=0.181	2%	L/M p=0.371
M	41 (91.1%)	1 (2.2%)	0	3 (6.7%)	0	45	L/H p=0.010*	9%	L<H p=0.021*
H	41 (80.4%)	5 (9.8%)	1 (2.0%)	4 (7.8%)	0	51	M/H p=0.163	20%	M/H p=0.232

L：0.05 μg/日群，M：0.15 μg/日群，H：0.3 μg/日群，*p<0.05

表 11 有用度 (ITT 解析：138 例)

群	きわめて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	判定不能	合計	U 検定	有用率（有用以上）	
										χ ² 検定 (YATES)
L	2 (4.8%)	9 (21.4%)	2 (4.8%)	26 (61.9%)	3 (7.1%)	0	42	L/M p=0.781	26%	L/M p=0.787
M	5 (11.1%)	9 (20.0%)	4 (8.9%)	20 (44.4%)	7 (15.6%)	0	45	L<H p=0.048*	31%	L<H p=0.095
H	15 (29.4%)	8 (15.7%)	6 (11.8%)	14 (27.5%)	8 (15.7%)	0	51	M/H p=0.104	45%	M/H p=0.232

L：0.05 μg/日群，M：0.15 μg/日群，H：0.3 μg/日群，*p<0.05

表 12 有用度 (PC 解析：108 例)

群	きわめて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	判定不能	合計	U 検定	有用率（有用以上）	
										χ ² 検定 (YATES)
L	2 (5.7%)	8 (22.9%)	2 (5.7%)	20 (57.1%)	3 (8.6%)	0	35	L/M p=0.907	29%	L/M p=1.000
M	4 (11.8%)	6 (17.6%)	3 (8.8%)	15 (44.1%)	6 (17.6%)	0	34	L/H p=0.212	29%	L/H p=0.272
H	10 (25.6%)	7 (17.9%)	4 (10.3%)	11 (28.2%)	7 (17.9%)	0	39	M/H p=0.228	44%	M/H p=0.313

L：0.05 μg/日群，M：0.15 μg/日群，H：0.3 μg/日群

μg/日群では 3 例，0.3 μg/日群では 4 例であった。
有用性採用例 (ITT) 138 例における有用度 (表 11) の有用率 (「有用」以上) は 0.05 μg/日群で 26%，0.15 μg/日群で 31%，0.3 μg/日群では 45%と投与量が多いほど大きな値を示し，χ² 検定では有意差を認めなかったものの，U 検定では 0.05 μg/日群と 0.3 μg/日群間に有意差を認めた。なお，有用性採用例 (PC) 108 例における有用率 (「有用」以上) は 0.05 μg/日群で 29%，0.15 μg/日群で 29%，0.3 μg/日群で 44%であったが，各群間に有意な差は認めなかった (表 12)。
背景に偏りのあった項目のうち，アルミゲル投与量と開始時 Al-P については評価に影響を及ぼすことが懸念されるため，Breslow-Day 法，Mantel-Haenszel

test による解析を行い，最終全般改善度 (ITT)，有用度 (ITT)，概括安全度への影響を検討した。アルミゲル 1 日投与量を「なし」，「2 g 未満」，「2 g 以上」の 3 群に層別し，開始時 Al-P を Al-P ≤ 118 U/l，118 U/l < Al-P の 2 群に層別し解析したところ，最終全般改善度，有用度，概括安全度の 3 評価とも Breslow-Day 解析で交互作用は認めず，Mantel-Haenszel の解析結果は非層別時のものと同様であった。

III. 考 察

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症とそれに伴う骨病変は慢性血液透析を受けている患者に多く

みられる合併症であり、その発症機序の解明と治療法の確立にはこれまで多くの努力が払われてきた。

ビタミンDは体内で代謝・活性化されて効果を発揮するホルモンであるが、最も重要な活性化部位は腎臓であり、慢性腎不全患者における腎機能喪失に伴うビタミンDの活性化障害は二次性副甲状腺機能亢進症の発症に少なからず関与している。現在、活性型 VD_3 製剤は慢性腎不全患者に広く用いられているが、当初は慢性腎不全患者における低カルシウム血症を主な対象として臨床評価が行われた¹⁻³⁾。

活性型 VD_3 の低カルシウム血症に対する臨床上的必要性は、炭酸カルシウムに代表されるカルシウム含有製剤がリン吸着剤として用いられるようになって以来、著しく低下したものと考えられる。一方、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が血清カルシウム上昇作用によらない PTH 抑制効果を示し⁴⁾、活性型 VD_3 が副甲状腺における PTH の産生を遺伝子レベルで抑制する作用を有することが明らかとなり⁵⁾、本邦でも二次性副甲状腺機能亢進症の治療に活性型 VD_3 が用いられるようになっている。

しかし、活性型 VD_3 はカルシウムとリンの消化管吸収を促進する作用を合わせ持つため、高カルシウム血症や高リン血症を生じやすいが、これらの副作用を示さず PTH を選択的に抑制することが可能で、しかも長期にわたって安全に使用できる活性型 VD_3 の登場が望まれている。

falecalcitriol は新規の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 誘導体である。側鎖部分である 26, 27 位の水素を全てフッ素で置換した構造を有するため⁶⁾、生体内で $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が 24 位の水酸化を受けて不活性となるのに対し、falecalcitriol は 23 位の水酸化を受け¹²⁾、しかもこの 23 位水酸化体も $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同等以上の活性を有するため¹³⁾、強力で持続的な作用を示すと考えられている。また、falecalcitriol はラット部分腎摘除による腎不全モデルで PTH を抑制し、骨病変を改善した⁸⁾。臨床的には本試験に先立って実施された初期第 II 相臨床試験で用量依存的な PTH 抑制作用がみられ、 $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g}/\text{日}$ が至適と推測されたことから⁹⁾、今回はさらに詳細に至適投与量を把握する目的で、3 用量による二重盲検群間比較試験を実施した。投与量としては、先の試験で用量の増加に伴う血清カルシウムの上昇がみられたこと、固定用量で前相より長期間投与することから上限を $0.3 \mu\text{g}/\text{日}$ とし、他に $0.15 \mu\text{g}/\text{日}$ と有効性を期待しない用量として $0.05 \mu\text{g}/\text{日}$ を設けた。

今回の試験では対象を慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症を呈する患者としたが、診断に際して

は C-PTH と HS-PTH を測定し、C-PTH で $5.0 \text{ ng}/\text{mL}$ 以上、HS-PTH で $19000 \text{ pg}/\text{mL}$ 以上を選択基準とした¹³⁾。また、PTH が著しく高値を呈する場合には活性型 VD_3 による治療に抵抗性を示すことが多く経験されるため、今回の治験では C-PTH で $20 \text{ ng}/\text{mL}$ 、HS-PTH で $75000 \text{ pg}/\text{mL}$ を上限とした。

PTH による被験者の選択基準に対し、低値、高値双方の抵触例があったが、低値例は正常上限を大きく上回ったことから採用した。ただし、HS-PTH が基準外 ($19000 \text{ pg}/\text{mL}$ 未満) かつ C-PTH が $3.0 \text{ ng}/\text{mL}$ 未満のものは PC 解析で除外し、PTH が骨膜下吸収像を呈する可能性のある範囲にあるものとそうでないものの間に境界を設けた。また、PTH が高値で選択基準から外れたものについては、二次性副甲状腺機能亢進症としては疑いないことから評価可能と考え採用したが、基準内のものと反応性が異なる可能性があると考え、HS-PTH が基準外 ($>75000 \text{ pg}/\text{mL}$) でかつ C-PTH が $24.0 \text{ ng}/\text{mL}$ 以上のものについては PC 解析では除外した。

開始時の血清カルシウム (アルブミン補正後) については、高カルシウム血症を呈しやすい患者の組み込みを避けるため選択基準は $9.6 \text{ mg}/\text{dL}$ 未満とした。しかし、臨床の現場では血清カルシウムが $11.0 \text{ mg}/\text{dL}$ 以下となるように投与量を適宜増減している場合が多く、 $9.6 \text{ mg}/\text{dL}$ 以上の症例が多く組み込まれる結果となった。被験者の安全性確保については 2 週間毎に血清カルシウムを検査し万全を期した結果、高カルシウム血症によると考えられる大きな問題は生じなかった。なお、開始時の血清カルシウムが $13.0 \text{ mg}/\text{dL}$ を超えた 1 例については血清アルミニウムも $300 \mu\text{g}/\text{L}$ を超えていたため、活性型 VD_3 による治療対象として不適と考え完全除外とした。結果的に採用例は $11.2 \text{ mg}/\text{dL}$ 以下となったが、通常の正常上限を超える $10.6 \sim 11.2 \text{ mg}/\text{dL}$ のものについては PC 解析では除外した。

アルミニウム骨症ではビタミンD投与により高カルシウム血症を呈しやすいこと、PTH を抑制することにより骨石灰化表面へのアルミニウム沈着を増加させ、アルミニウム骨症の増悪をきたす恐れがある¹⁴⁾ことから本治験では対象から除外することとした。血清アルミニウム濃度と Deferoxamine (DFO) 試験からアルミニウム骨症を診断することを意図したが、試験計画に若干の問題があった。まず、DFO 試験は患者への負担が大きく、実施率が極めて低かったため除外基準として用いることはできなかったこと、血清アルミニウム濃度 $50 \mu\text{g}/\text{L}$ 以上をアルミニウム骨症とする

と、診断上の特異性が低く、アルミニウム骨症でない症例も除外されてしまう可能性が高いこと、検査時期を投与開始時と終了時に設定したため、担当医師は治験薬投与開始後でない血清アルミニウム濃度の検査結果を知り得なかったことである。以上より、血清アルミニウム濃度が2回の検査のいずれかで $200\text{ }\mu\text{g/l}$ を超えた場合にはアルミニウム骨症が強く疑われる^{15,16)}ため完全に集計から除外し、 $100\sim 200\text{ }\mu\text{g/l}$ の患者はPC解析から除外した。

糖尿病患者では低回転骨を示す患者が多い¹⁷⁾ことから、糖尿病患者は除外することとしたが、対象に含まれた糖尿病性腎症5例のPTHはいずれも高値を呈していたため、ITT解析では採用し、他の基礎疾患のものと活性型 VD_3 に対する反応性が異なることが考えられることからPC解析では除外した。

慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症の治療効果の判定に定まった基準はないが、本試験が二重盲検群間比較試験であることから、有効性評価を一律に行うため、PTHの変化率より点数化し、これをもとに最終全般改善度を評価することとした。HS-PTHとC-PTH測定の同時再現性の変動係数が5%程度であることから^{18,19)}、5%以上の変動を意味のある変化として点数化した。

PTHは84個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであるが、本試験で測定したPTHは、いずれも活性のない代謝物であり、PTHの認識部位はHS-PTHがPTHの中間部分(44-68)²⁰⁾、C-PTHがC末端部分(65-84)である²¹⁾。慢性腎不全に伴う二次性副甲状腺機能亢進症では過形成状態にある副甲状腺からのPTH分泌量の増加を反映して代謝物であるHS-PTHやC-PTHが高値を呈するが、これらの変化はある一定期間内の分泌量を反映していると考えて薬効評価に用いた。いずれのPTHも患者により測定値のバラツキが大きいため、変化率の推移も併せて示したが、falecalcitriolはHS-PTH、C-PTHともに用量依存的な上昇抑制作用が認められ、本剤の二次性副甲状腺機能亢進症に対する有効性が示唆された。なお、プラセボ様の用量として設定した $0.05\text{ }\mu\text{g/日}$ 群ではC-PTH、HS-PTHともに開始時に比べ有意な上昇がみられた。

骨形成系の生化学的パラメーターであるAI-PとBGPについての変化率の推移をみると両者の動きは異なり、AI-Pでは用量依存的な上昇抑制がみられたのに対し、BGPでは3群とも有意な上昇がみられ、現在のところこの違いの原因は不明である。

血清カルシウムの動きをみると $0.05\text{ }\mu\text{g/日}$ 群では開始時に対し有意な変化を認めず、 $0.15\text{ }\mu\text{g/日}$ 群では有

意な上昇ではあるが上昇幅は小さかった。これに対し、 $0.3\text{ }\mu\text{g/日}$ 群では有意な上昇を認めたが、8週以後平衡状態にあり、投与期間の延長に伴った上昇はみられず、正常範囲内で推移した。従って、血清カルシウムの推移から考えると $0.3\text{ }\mu\text{g/日}$ は許容できる投与量であると考えられた。

活性型 VD_3 は消化管からのカルシウムとリンの吸収促進作用を合わせ持つため、副作用として高リン血症が懸念されたが、前相の試験と同様に血清リンについては有意な変化はみられず、他剤と異なったリンの動きを示す可能性が示唆された。

血清 $\text{Ca}\times\text{P}$ ($\text{mg/dl}\times\text{mg/dl}$) の上昇は異所性石灰化の原因として注意が必要とされ、米国における $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Rocaltrol®) の添付文書では「血清 $\text{Ca}\times\text{P}$ が70を超えないこと」が注意事項として記載され、本邦においても65以上は異所性石灰化の一つである血管石灰化の危険性が増すことが明らかにされている²²⁾。血清 $\text{Ca}\times\text{P}$ について実測値の平均値は、 $0.3\text{ }\mu\text{g/日}$ 群で血清カルシウムの上昇に起因した上昇がみられたが60未満であり、この点からも $0.3\text{ }\mu\text{g/日}$ では許容できる投与量であると考えられた。

最終全般改善度は用量の増加に伴い良好な結果が得られ、改善率は高い値を示した。評価基準を点数で規定したが、欠測等により規定どおりの評価ができなかった症例や、HS-PTHの変化率による判定基準から多少はずれた評価が行われた症例がみられた。結果は示さないが機械的に15%以上を有意な変動として点数化して判定すると、今回の5%で点数化した判定よりも有効率の差は3群間でより明確となった。これは検査値自体のバラツキや個人の過差変動の影響を回避できるためと考えられ、評価基準には今後見直しの余地があると考えられた。

偏りのみられた背景項目のうち、AI-Pとアルミニウム製剤の投与量については骨代謝に影響する可能性があるため、層別して総合評価に及ぼす影響を検討したが、2項目とも大きな影響はないものと考えられた。

副作用については用量の増加に伴い発現例数・発現件数ともに増加したが、重篤なものが増えることはなかった。副作用のなかで最も特徴的なものは高カルシウム血症であるが、 $0.3\text{ }\mu\text{g/日}$ 群でのみ3例発現した。falecalcitriolは基礎試験において強力で持続的な血清カルシウム上昇作用が報告されているが⁷⁾、今回の試験では発現から20日以内と比較的短期間で消失しており、安全性面で大きな問題はなかった。しかし、高カルシウム血症は長期に持続した場合に異所性石灰化とそれに伴う症状が問題となるため、本剤の場合も

既存の活性型 VD₃と同様、定期的に血清カルシウムを測定し、長期に高カルシウム血症が持続しないよう注意を払う必要がある。

概括安全度は副作用を反映し、高用量ほど安全性は劣った。概括安全度が「安全でない」と判定された例数も用量依存的に増加し、0.05 µg/日群では1例、0.15 µg/日群では3例、0.3 µg/日群では4例であり、試験全体では8例であった。

副作用と臨床検査値異常変動を総合的に検討すると、高カルシウム血症または血清 Ca×P の上昇およびそれに関連するものが多く今後十分注意を払う必要があると思われる。

有効性に関しては用量が増すにつれて良好な結果が得られ、安全性については血清カルシウム、血清 Ca×P は用量依存的に上昇したものの正常範囲内の変動であることから、有効性、安全性の両面から考えて0.3 µg/日が至適投与量と判断された。最終全般改善度と概括安全度を加味して評価された有用度の評価でも、統計学的な有意差は検出されなかったが、0.3 µg/日群の有用率（「有用」以上）が最も高く、この点からも至適投与量は0.3 µg/日であると考えられた。

今後は、今回把握された至適投与量を用いて対照薬を置いた客観的な比較試験、長期投与時の有効性、安全性の検討、さらには骨病変に対する効果等の検討が必要と考えられた。

文献

- 1) α-D₃二重盲検研究班（議長 藤田拓男）：慢性腎不全血液透析症例における 1α-hydroxy-cholecalciferol (α-D₃) の臨床効果の検討—二重盲検法による Ergocalciferol (α-D₂) との比較。腎と透析 5 : 99-127, 1978
- 2) 上田 泰, 小椋陽介, 川口良人, 酒井聡一, 山本 勝, 今村典嗣, 斎藤 司, 田中佐喜子, 松本文夫, 桜井 磐, 磯西 寿, 越川昭三, 秋澤忠男, 中川成之輔, 吉山直樹, 東海林隆男, 馬場健一, 杉野信博, 太田和夫, 佐中 孜, 白須敏夫, 吉岡 隆, 斎藤和夫, 三村信英, 二瓶 宏, 折茂 肇, 白木正孝, 大坪公子, 楠 立彦, 小出桂三, 丸茂文昭, 内田久則, 中村一路, 浅野 泰, 草野英二, 奥田健二, 常松定夫, 清水直容, 亀山正邦：血液透析患者の低カルシウム血症に対する α-HCC (1α-hydroxycholecalciferol) の臨床評価—多施設二重盲検群間比較試験によるビタミン D₂ との比較。臨床評価 7 : 137-156, 1979
- 3) カルシトリオール研究会（代表 大野丞二）：血液透析患者に対する、1α, 25 (OH)₂-D₃ の臨床効果の検討。腎と透析 14 : 365-379, 1983
- 4) Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin K : Marked suppression of hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-di-

- hydroxycholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 74 : 2136-2143, 1984
- 5) Silver J, Russell J, Sherwood LM : Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. Proc Natl Acad Sci USA 82 : 4270-4273, 1985
- 6) Kobayashi Y, Taguchi T, Mitsuhashi S, Eguchi T, Ohshima E, Ikekawa N : Studies on organic fluoline compounds. XXXIX. Studies on steroids. LXXIX. Synthesis of 1α, 25-dihydroxy-26, 26, 26, 27, 27, 27-hexafluorovitamin D₃. Chem Pharm Bull 30 : 4297-4303, 1982
- 7) Tanaka Y, DeLuca HF, Kobayashi Y, Ikekawa N : 26, 26, 26, 27, 27, 27-Hexafluoro-1, 25-dihydroxyvitamin D₃ : Highly potent, long-lasting analog of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Arch Biochem Biophys 229 : 348-354, 1984
- 8) 津島直美, 勝又 隆, 石橋恵美子, 根来尚温, 中塚正志 : 5/6 腎摘除ラットの二次性副甲状腺機能亢進症および骨病変に対するファレカルシトリオールの改善効果。基礎と臨床 30 : 2963-2974, 1996
- 9) 森井浩世, 小椋陽介, 鈴木正司, 川口良人, 西沢良記, 鈴木好夫 : 慢性腎不全に伴う血液透析患者に対する falecalcitriol (ST-630) の有効性及び安全性の検討—初期第II相臨床試験—。腎と透析 42, 1997
- 10) コントローラー委員会：薬効評価システム解説書（第1部）。臨床評価 3 : 99-115, 1975
- 11) 藤田利治, 椿 広計：薬効評価システムの試作。臨床評価 16 : 3-23, 1988
- 12) 小室勢津子, 金丸 博, 中塚 巖, 吉武 彬：活性型ビタミン D₃ のフッ素誘導体 ST-630 の体内動態（第2報）—ラットにおける³H-ST-630 の代謝。薬物動態 11 : 518-529, 1996
- 13) 勝又 隆, 田中伴由起, 石橋恵美子, 中塚正志 : ファレカルシトリオールの主要代謝物 ST-232 の生物活性に関する検討。基礎と臨床 30 : 2991-2996, 1996
- 14) 塚本雄介 : 長期透析に伴う合併症 3 腎性骨異常栄養症。治療学 26 : 727-732, 1992
- 15) Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Coburn JW : Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. Ann Intern Med 101 : 775-780, 1984
- 16) Sherrard DJ, Coburn JW, Slatopolsky EA : “Metabolic bone disease : diagnosis and management”, Short courses in the clinical practice of nephrology, American Society of Nephrology 1992
- 17) Morii H, Iba K, Nishizawa Y, Okamoto T, Matsushita Y, Kikunami K, Inoue T, Inoue T : Abnormal calcium metabolism in hemodialyzed patients with diabetic nephropathy. Nephron 38 : 22-25, 1984
- 18) 富樫和美, 藤田祥司, 安藤研司, 丸茂文昭 : 副甲状腺

- ホルモン中央部を認識する抗体を用いた PTH キット「ヤマサ」の基礎的および臨床的検討. 臨床病理 36 : 974-978, 1988
- 19) 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 年 7 月
- 20) 川久保明俊, 黒川昌栄, 米田正弘, 川喜多節代, 高槻健介, 富田明夫：副甲状腺ホルモンのラジオリムノアッセイキット PTH キット「ヤマサ」の基礎的, 臨床的検討. ホルモンと臨床 34 : 1065-1070, 1986
- 21) 渡邊有三, 伊藤恭彦, 山崎親雄, 湯沢由紀夫, 吉田 太, 原 相俊, 玉井宏司, 深津敦司, 松尾清一, 坂本信夫：3 種類の PTH 測定系による透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症の評価（栄研 PTH-C, INC 社 PTH-C, M 領域 PTH）. 腎と透析 28 : 503-510, 1990
- 22) 山本裕康, 川口良人：リン吸着剤の使用における問題点. 腎と透析 30 : 895-898, 1991