

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

カルシウム受容体作動薬
エボカルセト錠

オルケディア[®]錠 1mg
オルケディア[®]錠 2mg
オルケディア[®]錠 4mg

ORKEDIA[®] TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠												
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること												
規格・含量	オルケディア錠 1mg：1錠中エボカルセト 1mg オルケディア錠 2mg：1錠中エボカルセト 2mg オルケディア錠 4mg：1錠中エボカルセト 4mg												
一般名	和名：エボカルセト（JAN） 洋名：Evocalcet（JAN）												
製造販売承認年月日・ 薬価基準記載・ 販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg</th><th>オルケディア錠 4mg</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2018年3月23日</td><td>2023年8月30日</td></tr><tr><td>薬価基準記載年月日</td><td>2018年5月22日</td><td>2023年11月22日</td></tr><tr><td>発売年月日</td><td>2018年5月22日</td><td>2023年11月22日</td></tr></tbody></table>		オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg	オルケディア錠 4mg	製造販売承認年月日	2018年3月23日	2023年8月30日	薬価基準記載年月日	2018年5月22日	2023年11月22日	発売年月日	2018年5月22日	2023年11月22日
	オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg	オルケディア錠 4mg											
製造販売承認年月日	2018年3月23日	2023年8月30日											
薬価基準記載年月日	2018年5月22日	2023年11月22日											
発売年月日	2018年5月22日	2023年11月22日											
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9:00~17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/												

本IFは2023年11月改訂の電子添文（第3版）の記載に基づき作成した。
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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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、「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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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で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を利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。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	20
6. RMPの概要	4		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	40
2. 一般名	5	2. 薬理作用	40
3. 構造式又は示性式	5		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	6	1. 血中濃度の推移	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	49
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	50
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	51
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	53
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	7. 排泄	56
		8. トランスポーターに関する情報	56
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率	56
1. 剤形	9	10. 特定の背景を有する患者	56
2. 製剤の組成	10	11. その他	57
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	58
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	2. 禁忌内容とその理由	58
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58
9. 溶出性	12	5. 重要な基本的注意とその理由	58
10. 容器・包装	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	59
11. 別途提供される資材類	12	7. 相互作用	60
12. その他	12	8. 副作用	62
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	70
		10. 過量投与	70

11. 適用上の注意	71
12. その他の注意	71
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	72
2. 毒性試験	74
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	80
2. 有効期間	80
3. 包装状態での貯法	80
4. 取扱い上の注意	80
5. 患者向け資材	80
6. 同一成分・同効薬	80
7. 国際誕生年月日	80
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	81
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	81
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	81
11. 再審査期間	82
12. 投薬期間制限に関する情報	82
13. 各種コード	82
14. 保険給付上の注意	82
X I. 文献	
1. 引用文献	83
2. その他の参考文献	86
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	87
2. 海外における臨床支援情報	87
X III. 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	88
2. その他の関連資料	88

略号一覧

略号	略していない用語
BCRP	Breast cancer resistance protein
BrdU	5-Bromo-2'-deoxyuridine (5-ブロモ-2'-デオキシウリジン)
Ca ²⁺	イオン化カルシウム
CHO	Chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)
CYP	Cytochrome P450 (チトクローム P450)
EC ₅₀	50% effective concentration (50%有効濃度)
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell (ヒト胎児由来腎臓 293 細胞)
hERG	Human ether-a-go-go-related gene (ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration (50%阻害濃度)
IP	無機リン
MATE	Multidrug and toxin extrusion
OAT	Organic anion transporter (有機アニオントランスポーター)
OATP	Organic anion transporting polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)
P-gp	P-glycoprotein (P 糖蛋白質)
PHPT	Primary hyperparathyroidism (原発性副甲状腺機能亢進症)
PPK	Population pharmacokinetics (母集団薬物動態)
PTH	Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)
PTx	Parathyroidectomy (副甲状腺摘出術)
TK	Toxicokinetics (トキシコキネティクス)
UGT	UDP-glucuronosyltransferase (UDP-グルクロン酸転移酵素)

用語の定義

用語	定義
ALB	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	最終濃度検出時点 (t) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BIL	ビリルビン
Ca	カルシウム
Ccr	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{trough}	血漿中濃度のトラフ値
hCav1.2	Human voltage-dependent calcium channel 1.2 (ヒト電位依存性カルシウムチャンネル 1.2)
hKir2.1	Human inwardly rectifying potassium channel 2.1 (ヒト内向き整流カリウムチャンネル 2.1)

用語	定義
hKir6.2	Human inwardly rectifying potassium channel 6.2 (ヒト内向き整流カリウムチャンネル 6.2)
hKv1.5	Human voltage-dependent potassium channel 1.5 (ヒト電位依存性カリウムチャンネル 1.5)
hKv4.3	Human voltage-dependent potassium channel 4.3 (ヒト電位依存性カリウムチャンネル 4.3)
hKvLQT1	Human voltage-dependent potassium channel 7.1 (ヒト電位依存性カリウムチャンネル 7.1)
hNav1.5	Human voltage-dependent sodium channel 1.5 (ヒト電位依存性ナトリウムチャンネル 1.5)
M1	KHK7580 代謝物 : Taurine conjugate of KHK7580
M2	KHK7580 代謝物 : Glycine conjugate of KHK7580
M3	KHK7580 代謝物 : KHK7580 glucuronide
minK	Minimal potassium channel subunit (最小カリウムチャンネルサブユニット)
P	リン
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔	心拍数で補正した QT 間隔
$R_{C_{trough}}$	C_{trough} から算出した累積係数
SUR2A	Sulfonylurea receptor 2A (スルホニル尿素受容体 2A)
$t_{1/2}$	消失半減期
T-Bil	総ビリルビン
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_1/F	中心コンパートメントのみかけの分布容積
V_2/F	末梢コンパートメントのみかけの分布容積
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

二次性副甲状腺機能亢進症（2HPT）に対する薬剤治療としては、従来活性型ビタミンD製剤やリン（P）吸着薬が用いられてきたが、2008年にカルシウム（Ca）受容体作動薬であるレグパラ®（有効成分：シナカルセト塩酸塩）が「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能又は効果として国内で使用可能となった。シナカルセト塩酸塩はCa受容体に作用することによって、血清Ca濃度を上昇させずに副甲状腺ホルモン（PTH）分泌を抑制する性質を有する。

シナカルセト塩酸塩は高い血清PTH濃度の低下効果を示す一方で、上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現する¹⁾。これらの症状は患者の負担であると同時に、十分な効果を示す用量までシナカルセト塩酸塩を増量できない一因となっている。また、シナカルセト塩酸塩は強いチトクロームP450（CYP）2D6阻害作用を有するため²⁾、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等の血中濃度を上昇させる可能性があり³⁾、これらの薬剤との併用には十分注意しなければならない。このようなシナカルセト塩酸塩が有する問題を軽減するCa受容体作動薬の開発が望まれてきた。

オルケディア®（有効成分：エボカルセト；以下本剤）は、田辺三菱製薬株式会社とキリンファーマ株式会社（現 協和キリン株式会社）の共同研究で見出された、ナフチルアルキルアミン骨格を有する新規Ca受容体作動薬である。非臨床試験成績から、エボカルセトはシナカルセト塩酸塩と同様にCa受容体に対するアロステリック作動活性※を有するとともに、上部消化管に対する副作用を軽減できる可能性が示唆された。また、CYP分子種に対して強い阻害作用を示さなかった。このことから、エボカルセトはシナカルセト塩酸塩におけるアンメットメディカルニーズを満たしうると考え、開発に着手した。

※活性部位以外の場所に結合し作用すること

本剤の維持透析下の2HPT患者に対する臨床開発は2012年に開始された。血液透析患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検用量反応試験及び第Ⅲ相臨床試験（ランダム化二重盲検比較試験、長期投与試験）、腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験において2HPT患者に対する有効性及び安全性が示された。

この結果に基づき、2017年4月に製造販売承認申請を行い、2018年3月に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能又は効果として、承認を取得した。

さらに、2017年10月から本剤の副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高Ca血症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験が開始され、本剤の有効性及び安全性が示された。この結果に基づき、2019年4月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019年12月に「副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症」を効能又は効果として、承認を取得した。

PHPTは、副甲状腺にできた腺腫やがん等の腫瘍、又は過形成した副甲状腺からPTHが過剰分泌される疾患であり、高Ca血症を呈する⁴⁾。治療の第一選択はPTxであるが⁵⁾、合併症等の問題でPTxが不可能な患者や、術後に再発した患者、病変の多発転移で病的副甲状腺の全切除が不可能な副甲状腺癌患者も存在する。このような場合には内科的治療が考慮さ

れる。本剤は「副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高 Ca 血症」の患者において有用な選択肢となる。

なお、本剤は、当該疾患に対する治療薬として、2019年3月4日に希少疾病用医薬品指定を受けている。

また、4mg 製剤の製造販売承認申請を行い、2023年8月に承認された。

二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT : secondary hyperparathyroidism)、副甲状腺ホルモン (PTH : parathyroid hormone)、カルシウム (Ca : calcium)、リン (P : phosphorus)、副甲状腺摘出術 (PTx : parathyroidectomy)、原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT : primary hyperparathyroidism)

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は国内で研究開発された、経口 Ca 受容体作動薬である。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

2. 維持透析下の 2HPT 患者の血清 intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度を低下させ、ガイドライン*管理目標値達成に寄与する。

- ・ 血清 intact PTH 濃度の管理目標値 (60~240pg/mL) 達成割合について本剤のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が認められた。
- ・ 本剤群において、血清 iPTH 濃度は、ベースラインの 418.3±176.9pg/mL から評価期には 207.8±148.7pg/mL、血清補正 Ca 濃度は、ベースラインの 9.52±0.56mg/dL から投与後 30 週には 8.76±0.67mg/dL、血清 P 濃度は、ベースラインの 5.75±1.31mg/dL から投与後 30 週には 4.96±1.42mg/dL となった。

(「V.5.(4).1) 有効性検証試験 ■ 第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験 (7580-010 試験)」の項参照)

3. 腹膜透析施行中の 2HPT 患者においても血清 intact PTH 濃度ガイドライン*管理目標値達成を指標とし、有効性が確認された。

(「V.5.(4).2) 安全性試験 ■ 第Ⅲ相一般臨床試験 (7580-012 試験)」の項参照)

4. 副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者の血清補正 Ca 濃度を低下させた。

- ・ 血清補正 Ca 濃度が 10.3mg/dL 以下に 2 週間維持された患者割合は、77.8% (18 例中 14 例、95%信頼区間 : 52.4~93.6%) であった。

(「V.5.(4).1) 有効性検証試験 ■ 第Ⅲ相非盲検臨床試験 (7580-101 試験)」の項参照)

5. 副作用

下記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。

- ・ 重大な副作用 : 低カルシウム血症 (16.2%)、QT 延長 (0.6%)
- ・ その他の副作用 (1%以上) : 悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退、そう痒症

(「Ⅷ.8. 副作用」の項参照)

※慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン⁶⁾より抜粋

第3章 副甲状腺機能の評価と管理 ステートメント I. PTH の管理指針

1) PTH は intact PTH 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の範囲に管理することが望ましい (2D#)

#推奨度 : 2. 弱い (望ましい)、エビデンスレベル : D (最も低い)

3.製品の製剤学的特性

特記事項なし

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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	

【希少疾病用医薬品の指定について】

本剤は「副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症」を予定される効能又は効果として、2019年3月4日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：(31薬)第426号〕を受けている。

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6.RMPの概要」の項参照)

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。(「V.5.(6) 治療的使用」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6.RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月日：2023年9月5日

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低カルシウム血症 QT延長	骨代謝障害	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査 (血液透析患者の長期使用に関する調査)： SHPT（血液透析）	なし
特定使用成績調査 (腹膜透析患者の長期使用に関する調査)： SHPT（腹膜透析）	
特定使用成績調査 (副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の PHPTにおける高カルシウム血症患者の長期使用に 関する調査)：副甲状腺癌、摘出術不能又は術後再 発 PHPT	
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
なし	

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

オルケディア[®]錠 1mg

オルケディア[®]錠 2mg

オルケディア[®]錠 4mg

(2) 洋名：

ORKEDIA[®]TABLETS 1mg

ORKEDIA[®]TABLETS 2mg

ORKEDIA[®]TABLETS 4mg

(3) 名称の由来：

オーケストラのように PTH、P、Ca の調和を取りながらコントロール可能にする、経口の (Oral) の透析 (Dialysis) 患者への薬剤

2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

エボカルセト (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：

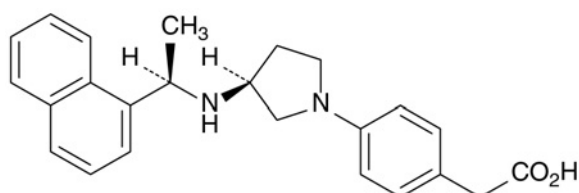
Evocalcet (JAN)

evocalcet (r-INN)

(3) ステム (stem)：

不明

3.構造式又は示性式



4.分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₆N₂O₂

分子量：374.48

5.化学名（命名法）又は本質

2-{4-[(3*S*)-3-[(1*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]amino]pyrrolidin-1-yl}phenyl}acetic acid
(IUPAC)

6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：KHK7580

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の粉末

(2) 溶解性：

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトニトリル及びエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

明確な吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点：

融点：約 177°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pK_a ：4.21、7.93

(6) 分配係数：

$\log P = 1.00$ (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値：

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-51.9° (*N,N*-ジメチルホルムアミド)

2. 有効成分の各種条件下における安定性⁷⁾

安定性のまとめ

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果 ^{a)}	
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 (二重) /ファイバードラム	60 箇月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 (二重) /ファイバードラム	1、3、6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60°C	褐色ガラス瓶/密栓	1、3 箇月	規格内
	湿度	25°C/85%RH	褐色ガラス瓶/開放	1、3 箇月	規格内
	光	D65 ランプ 曝光	シャーレ ^{b)}	60 万, 120 万 lx・h ^{c)}	120 万 lx・h で、 着色、含量低下、 類縁物質の増加

(社内資料)

a) 試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、含量

b) 検体を入れたシャーレをポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、保存した。また、検体を入れたシャーレをポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、アルミニウム箔で包んで遮光した試料を対照として用いた。

c) 総照度として 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上を照射した。

3.有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

有効成分の定量法：液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	オルケディア錠 1mg	オルケディア錠 2mg	オルケディア錠 4mg
直径 (mm)	7.2	7.2	7.2
厚さ (mm)	3.3	3.3	3.3
重量 (mg)	139	139	139
外形			
色調 剤皮	黄白色 フィルムコーティング錠	淡黄色 フィルムコーティング錠	黄赤色 フィルムコーティング錠
識別コード	KH601 (錠剤本体、PTPシートに表示)	KH602 (錠剤本体、PTPシートに表示)	KH603 (錠剤本体、PTPシートに表示)

(3) 識別コード：

「IV.1.(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性：

含量均一性試験：日局の判定基準に適合した。

(5) その他：

該当しない

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	オルケディア錠 1mg	オルケディア錠 2mg	オルケディア錠 4mg
有効成分	1錠中エボカルセト 1mg	1錠中エボカルセト 2mg	1錠中エボカルセト 4mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、D-マンニトール、その他 2 成分		黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、D-マンニトール、その他 2 成分

(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

原薬由来の類縁物質、原薬の分解物が混入する可能性がある。

6.製剤の各種条件下における安定性⁸⁾

安定性のまとめ

■オルケディア錠 1mg、2mg

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP/AL 袋 (乾燥剤入り) ^{b)}	36 箇月	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP/AL 袋 (乾燥剤入り) ^{b)}	1、3、6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	-	暗所	ガラス瓶 (密栓)	0.5、1 箇月	規格内
	湿度	25℃	75%RH	暗所	ガラスシャーレ (開放)	1、2、3 箇月	規格内
					ガラス瓶 (密栓)	3 箇月	規格内
	光	25℃	60%RH	D65 ランプ (2000 lx)	ガラスシャーレ (曝光)	12.5、25 日 ^{c)}	規格内
					ガラスシャーレ (遮光)		規格内

(社内資料)

- : 制御せず

a) 試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、溶出性、含量等

b) PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）のアルミ袋包装品（乾燥剤入り）

c) 25 日後の総照度は 120 万 lx·h、総近紫外放射エネルギーは 348.6 W·h/m²（1mg 錠）もしくは 374.4 W·h/m²（2mg 錠）であった。

■オルケディア錠 4mg

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP/AL 袋 (乾燥剤入り) ^{b)}	36 箇月	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP/AL 袋 (乾燥剤入り) ^{b)}	1、3、6 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	-	暗所	褐色ガラス瓶 (密栓)	0.5、1 箇月	規格内
	湿度	25℃	75%RH	暗所	シャーレ (開放)	1、2、3 箇月	規格内
					褐色ガラス瓶 (密栓)	3 箇月	規格内
	光	25℃	-	D65 ランプ (2000 lx)	シャーレ (曝光)	60 万 lx·h ^{c)} 120 万 lx·h ^{d)}	規格内
					シャーレ (遮光)		規格内

- : 制御せず

a) 試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、溶出性、含量等

b) PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）のアルミ袋包装品（乾燥剤入り）

c) 総照度は 60.94 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギーは 193.7 W·h/m² であった。

d) 総照度は 120.01 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギーは 381.2 W·h/m² であった。

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）

該当しない

9.溶出性

試験法：パドル法

測定法：液体クロマトグラフィー

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：

〈オルケディア錠 1mg〉

[PTP、乾燥剤入り] 100錠（10錠×10）

〈オルケディア錠 2mg〉

[PTP、乾燥剤入り] 100錠（10錠×10）

〈オルケディア錠 4mg〉

[PTP、乾燥剤入り] 100錠（10錠×10）

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

[PTP、乾燥剤入り] 表面：ポリプロピレン、裏面：アルミ箔、ピロー袋：ポリエチレン／アルミ箔

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
- 下記疾患における高カルシウム血症
 - ・副甲状腺癌
 - ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

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：

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

通常、成人には、エボカルセトとして1回1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として1日1回2mgを経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回1～8mgの間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12mgまで経口投与することができる。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

通常、成人には、エボカルセトとして1回2mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として1回2mgを1日2回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は1回6mgまで、投与回数は1日4回までとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

国内臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した。（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

- 7.1 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと（目安として8.4mg/dL以上）を確認して投与を開始すること。
- 7.2 増量を行う場合は増量幅を1mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。

7.3 PTH が高値（目安として intact PTH が 500pg/mL 以上）かつ血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の場合は、開始用量として 1 日 1 回 2mg を考慮すること。[17.1.2、17.1.3 参照]

7.4 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回以上測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 未満に低下した場合は、下表のように対応すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

血清カルシウム濃度	対応			
	処置		検査	増量・再開
	本剤の投与			
8.4 mg/dL 未満	原則として本剤の増量は行わない。 (必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週 1 回以上測定する。 心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4 mg/dL 以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5 mg/dL 以下	直ちに休薬する。			再開する場合には、8.4 mg/dL 以上に回復したことを確認後、休薬前の用量か、それ以下の用量から再開すること。

血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 未満）の場合には、補正值^(注)を指標に用いることが望ましい。

7.5 PTH が管理目標値に維持されるように、定期的に PTH を測定すること。PTH の測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から 3 ヶ月程度）は月 2 回とし、PTH がほぼ安定したことを確認した後は月 1 回とすることが望ましい。なお、PTH の測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

7.6 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は 2 週に 1 回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。

7.7 血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL を超える場合には、開始用量として 1 回 2mg 1 日 2 回を考慮すること。

7.8 投与量の調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として 2 週間以上の間隔をあけて 1 段階ずつ行うこと。血清カルシウム濃度のコントロールが困難な場合には 1 回投与量の増減幅を 1mg としてもよい。

段階	用法・用量	1日投与量
1	2mg 1日1回	2mg
2	2mg 1日2回	4mg
3	4mg 1日2回	8mg
4	6mg 1日2回	12mg
5	6mg 1日3回	18mg
6	6mg 1日4回	24mg

7.9 血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、必要に応じてカルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

7.10 低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 未満）の場合には、補正值^{注)}を指標に用いることが望ましい。

注) 補正カルシウム濃度算出方法：

$$\text{補正カルシウム濃度 (mg/dL)} = \text{血清カルシウム濃度 (mg/dL)} - \text{血清アルブミン濃度 (g/dL)} + 4.0$$

〔解説〕

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

7.1 投与開始時の血清カルシウム濃度

本剤は PTH 分泌抑制作用を介した血中カルシウム濃度低下作用を有するため、血清カルシウム濃度が低値の患者に投与された場合、血清カルシウム濃度が過度に低下し、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等の血清カルシウム濃度低下に関連する事象を生じる可能性がある。患者の血清カルシウム濃度が低値でないことを確認したうえで、本剤の投与を開始することが必要である。血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験⁹⁾、腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験¹⁰⁾では、登録基準を本剤投与開始1週間前の血清補正カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 以上に設定し実施した結果、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤投与開始時の血清カルシウム濃度の目安として、8.4 mg/dL 以上を設定した。

7.2 増量を行う場合の増量幅及び増量間隔

・増量を行う場合の増量幅

血液透析及び腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験^{9~11)}では、いずれも本剤の用量を 1 mg 又は 2 mg から開始し、増量幅を 1 mg とした結果、安全性に大きな問題は認められなかったため、本剤の増量幅を 1 mg に設定した。

・増量間隔

血液透析患者を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検用量反応試験¹²⁾では、本剤 0.5、1、2 mg を投与したときの intact PTH 濃度及び血清補正カルシウム濃度の変化率は、おおむね投与開始後 2 週間までで最大となった。この結果を踏まえ、血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験⁹⁾、国内第Ⅲ相比較試験¹¹⁾及び腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験¹⁰⁾では、検査値報告までの期間を考慮し、各用量を 3 週間以上維持してから増量した結果、intact PTH 濃度及び血清補正カルシウム濃度

は、本剤の投与開始後おおむね 2 週間で安定することが確認された。安全性の観点から、急激な血清カルシウム濃度の低下を避けるため、2 週間未満の間隔で増量を行うべきではないこと、また実医療下では、検査実施後、即日に結果が判明する施設も存在するため、増量 2 週間後の検査結果を確認し、増量を行うことは可能とし、本剤の増量間隔を 2 週間以上に設定した。

7.3 PTH が高値（目安として intact PTH が 500pg/mL 以上）かつ血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の場合の開始用量

血液透析患者を対象とした国内第Ⅱ相二重盲検用量反応試験¹²⁾では、本剤 0.5mg 群、本剤 1mg 群、2mg 群、レグパラ錠 25mg 群において、投与終了時における intact PTH 濃度の変化率の平均値及び投与 15 日目の血清カルシウム濃度のベースライン値に対する減少率に用量反応性が認められた。また、これらの結果から、本剤 2 mg とレグパラ錠 25 mg の intact PTH 濃度低下作用及び血清補正カルシウム濃度低下作用が近似していることが示唆された。一方、カルシウム受容体作動薬に特徴的なカルシウム低下に関する有害事象及びカルシウム低下によって治験の中止に至った被験者は、本剤 2 mg 群で 3 名 (10.0%)、1 mg 群で 1 名 (3.3%)、プラセボ群で 1 名 (3.3%)、レグパラ錠 25 mg 群で 2 名 (6.7%) であり、本剤 1 mg 群よりも 2 mg 群で多く認められた。このことから、安全性を考慮し、主たる開始用量を 1 mg と設定した。

ただし、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」⁶⁾では、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の患者を高度の二次性副甲状腺機能亢進症患者と分類していること、また、血液透析及び腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験^{9~11)}では、intact PTH 濃度が 500pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0mg/dL 以上の患者に本剤 2 mg を投与した場合の安全性が確認されていることから、PTH が高値（目安として intact PTH 濃度が 500pg/mL 以上）かつ血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は、開始用量として 2mg を考慮することと設定した。

〔「V.5.(4).2)」の項参照〕

7.4 血清カルシウム濃度の測定頻度、血清カルシウム濃度が低下した場合の対処及び血清カルシウム濃度の測定タイミング

・血清カルシウム濃度の測定頻度

血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験¹¹⁾では、週 1 回の頻度で血清カルシウム濃度を測定し、1 mg 又は 2 mg を本剤の開始用量としたところ、本剤投与開始 1 週間後に血清補正カルシウム濃度は速やかに低下したため、安全性を考慮し、本剤投与開始時及び用量調整時は血清カルシウム濃度を週 1 回以上測定することと設定した。なお、血液透析及び腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験^{9,10)}では、投与量が安定した後、血清補正カルシウム濃度の大きな変動も無く正常な範囲にあることから、安全性に大きな問題は認められていない。

以上より、血清カルシウム濃度の測定頻度は、本剤の開始時及び用量調整時には週 1 回以上とし、維持期には少なくとも 2 週に 1 回測定することとした。また、血清カルシウム濃度が低下した場合には安全性を考慮し、週 1 回以上の測定とした。

・血清カルシウム濃度が低下した場合の対処

本剤は PTH 分泌抑制作用を介した血中カルシウム濃度低下作用を有するため、患者の血清カルシウム濃度が過度に低下した状態で本剤を増量又は継続することは、安全性の面で問題がある。国内臨床試験では、増量禁止基準を 8.4mg/dL 未満、休薬基準

を 7.5mg/dL 以下とし、安全性に大きな問題は認められなかったため、血清カルシウム濃度に関して、本剤の増量禁止基準及び休薬基準を設定した。

なお、透析患者は低アルブミン血症の場合が多く、低アルブミン血症の場合には、血清アルブミン濃度で血清カルシウム濃度を補正したうえで、患者の血清カルシウム濃度の評価を行うことが適切とされており⁶⁾、本剤投与時の血清カルシウム濃度の評価においても補正值を指標に用いることが望ましいことから、補正カルシウム濃度算出方法を記載した。

また、安全性に対する配慮から、本剤により血清カルシウム濃度の低下がみられた場合、更に血清カルシウム濃度が低下するのを防ぐために、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与及び本剤の減量を考慮することとした。

・血清カルシウム濃度の測定タイミング

血液透析及び腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅱ相以降の臨床試験では、1日1回ほぼ同時刻の服薬とし、血清カルシウム濃度の検査は服薬前に実施した。これらの試験では、血清補正カルシウム濃度が低下した際の本剤の増量禁止基準及び休薬基準をあらかじめ設定したうえで、服薬からほぼ24時間後の検査結果に基づき実施した結果、安全性に大きな問題は認められなかった。したがって、本剤の臨床使用に際しては、血清補正カルシウム濃度が低下した際の増量禁止基準及び休薬基準を設定したうえで、検査を服薬前に実施することが望ましいとした。

[「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.6.(1)」、「Ⅷ.8.(1)」の項参照]

7.5 PTH 濃度の測定頻度及びタイミング

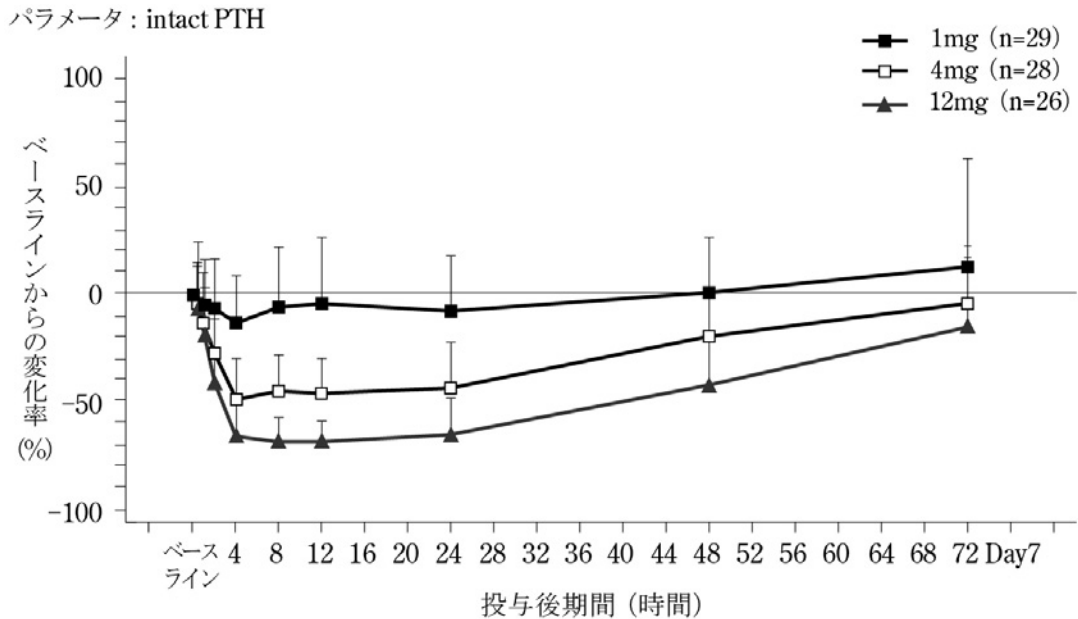
・PTH 濃度の測定頻度

血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験¹¹⁾では、週1回の頻度で intact PTH 濃度を測定した。intact PTH 濃度は、本剤投与開始1~2週間後には安定したことにより、本剤の効果を判定し、用量を調整するためには月2回の検査により評価することが適切であると示された。また、intact PTH 濃度が安定したことを確認した後は、検査頻度を月1回としても効果の判定及び安全性の評価が十分であることが示された。さらに、血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験^{9, 11)}における投与量分布では、約80%の患者が6mgまでの用量範囲に維持されていた。6mgまで増量するにはおよそ3ヵ月かかることから、維持用量に到達するまでの期間の目安として投与開始3ヵ月後とした。

・PTH の測定タイミング

血液透析患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験^{13, 14)}では、図1に示すとおり、intact PTH 濃度は本剤投与4~12時間後に最低値となり、その後、投与前値に向けて上昇することが明らかとなっている。本剤投与後の intact PTH 濃度は、服薬から検査までの時間の影響を受けるため、服薬後に検査を行うと PTH の低下が過大に評価され、本剤の用量調整が適切に行われず、薬効が十分に得られない可能性がある。したがって、本剤の臨床使用に際しては、PTH の測定は服薬前に実施することを設定した。

図 1 intact PTH 濃度の変化率の推移 (血液透析患者)
(平均値+標準偏差)



〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

7.6 血清カルシウム濃度の測定頻度

副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験¹⁵⁾では、本剤 2mg 又は 4mg を開始用量とし、2週に1回の頻度で血清カルシウム濃度を測定し、用量調整を行った。その結果、血清補正カルシウム濃度は経時的に低下し、24週以降は 10.3 mg/dL 以下で推移した。このことから、本剤投与開始時及び用量調整時は血清カルシウム濃度を2週に1回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましいことから設定した。

7.7 血清カルシウム濃度が 12.5 mg/dL を超える場合の開始用量

副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験¹⁵⁾では、事前検査における血清補正カルシウム濃度が 12.5 mg/dL を超えている患者の開始用量を 2mg 1日2回 (1日投与量 4mg) とした場合においても、平均血清補正カルシウム濃度は低下傾向を示し、また、安全性も確認された。このことから、血清カルシウム濃度が 12.5 mg/dL を超えている場合は、より速やかに高カルシウム血症を是正する必要があると考えられるため、2mg1日2回 (1日投与量 4mg) の開始用量を考慮することを設定した。

7.8 投与量の調整

副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験¹⁵⁾では、開始時の用法・用量を血清補正カルシウム濃度に応じて 2 mg 1日1回 (1日投与量 2 mg) 又は 2 mg 1日2回 (1日投与量 4 mg) とし、以降、治験終了又は中止まで、2 mg 1日1回 (1日投与量 2 mg)、2 mg 1日2回 (1日投与量 4 mg)、4 mg 1日2回

(1日投与量 8 mg)、6 mg 1日2回 (1日投与量 12 mg)、6 mg 1日3回 (1日投与量 18 mg)、6 mg 1日4回 (1日投与量 24 mg) の範囲で適宜用量調整しながら、本剤を連日経口投与した。その結果、本剤投与により安全性に大きな問題は認められず、これらの患者における血清補正カルシウム濃度を低下させることが明らかとなったことから設定した。また、安全性の観点から、急激な血清カルシウム濃度の低下を避けるため、2週間未満の間隔で増量を行うべきではないこと、また実医療下では、検査実施後、即日に結果が判明する施設も存在するため、増量2週間後の検査結果を確認し、増量を行うことは可能とし、本剤の増量間隔を2週間以上に設定した。加えて、レグパラ錠の特定使用成績調査において、12.5mg 幅での用量調整が必要な患者が、全使用患者数の約1割存在した。本使用実態を考慮すると、本剤においても、レグパラ錠 12.5mg 相当とされる本剤 1mg を増減幅とした用量調整が必要となる可能性があることから、1回投与量の増減幅を 1mg としてもよいことを設定した。

7.9 血清カルシウム濃度が低下した場合の対処

副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験¹⁵⁾では、休薬基準を 7.5mg/dL 以下に設定し、安全性に大きな問題は認められなかったため、7.5mg/dL を休薬の基準として設定した。また、安全性に対する配慮から、本剤により血清カルシウム濃度の過度の低下がみられた場合、更に血清カルシウム濃度が低下することを防ぐために、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮することとした。

[「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.6.(1)」、「Ⅷ.8.(1)」の項参照]

7.10 血清カルシウム濃度の補正

低アルブミン血症の場合には、血清アルブミン濃度で血清カルシウム濃度を補正したうえで、患者の血清カルシウム濃度の評価を行うことが適切とされており⁶⁾、本剤投与時の血清カルシウム濃度の評価においても補正值を指標に用いることが望ましいことから、補正カルシウム濃度算出方法を記載した。

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

■維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（評価資料）

実施地域	試験番号種類	試験デザイン及び対照の種類	症例数	試験概要
国内	7580-013 第 I 相	非盲検 クロスオーバー 臨床薬理	16 例	健康成人男性を対象とした、薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性の検討
	7580-001 第 I 相	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	プラセボ：14 例 エボカルセト 0.3 mg：6 例 1 mg：6 例 3 mg：6 例 6 mg：6 例（絶食下）、 6 例（食後） 12 mg：6 例 20 mg：6 例	健康成人男性を対象とした、単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討
	7580-002 第 I 相	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	プラセボ：6 例 エボカルセト 6 mg：6 例 12 mg：6 例	健康成人男性を対象とした、反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討
海外	7580-006 第 I 相	非盲検 臨床薬理	パート 1：6 例 パート 2：5 例	健康成人男性を対象とした、単回投与時の消失経路、マスバランス、生物学的利用率、薬物動態、安全性及び薬力学の検討
国内	7580-003 第 I / II 相	非盲検 用量反応 個体内漸増	単回投与期 1 mg：29 例 4 mg：28 例 12 mg：26 例 反復投与期 1 mg：27 例 4 mg：24 例 延長投与期 8 mg：5 例 12 mg：4 例	血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした、単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討
	7580-004 第 I 相	非盲検	9 例	腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした、単回投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討
	7580-008 第 I 相	非盲検 臨床薬理	軽度肝機能障害患者：6 例 中等度肝機能障害患者：6 例 健康成人：12 例	肝機能障害患者（軽度又は中等度）及び健康成人を対象とした、単回投与時の薬物動態、安全性及び薬力学の検討
	7580-009 第 I 相	非盲検 臨床薬理	40 例	健康成人男性を対象とした、反復投与時の薬物相互作用、安全性及び薬力学の検討

実施地域	試験番号 種類	試験デザイン 及び 対照の種類	症例数	試験概要
国内	7580-005 第Ⅱ相	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 (オープン対照 薬群としてシナ カルセト塩酸塩 群を含む) 並行群間用量反応	プラセボ：30例 エボカルセト 0.5 mg：31例 1 mg：30例 2 mg：30例 シナカルセト塩酸塩 25 mg：30例	血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした、有効性及び安全性の検討
	7580-010 第Ⅲ相	二重盲検 ランダム化 実薬対照(ダブル ダミー法) 個体内用量調整 並行群間比較	エボカルセト：317例 シナカルセト塩酸塩： 317例	血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした、有効性及び安全性の検討
	7580-011 第Ⅲ相	非盲検 個体内用量調整 長期投与(52週)	137例	血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした、安全性及び有効性の検討
	7580-012 第Ⅲ相	非盲検 個体内用量調整	39例	腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした、32週間投与時及び長期投与時(52週間)の有効性及び安全性の検討

■副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症(評価資料)

実施地域	試験番号 種類	試験デザイン 及び 対照の種類	症例数	試験概要
国内	7580-101 第Ⅲ相	非盲検 個体内用量調整	18例	副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした、有効性及び安全性の検討

(2) 臨床薬理試験：

1) 第Ⅰ相臨床試験(健康成人男性：単回投与試験)(7580-001試験)¹⁶⁾

健康成人男性を対象に、本剤もしくはプラセボを絶食下(本剤0.3、1、3、6、12、20 mgを各6例、プラセボを12例)又は食後(本剤6 mgを6例、プラセボを2例)に単回経口投与した結果、安全性及び忍容性が確認された。

また、薬力学解析の結果、絶食下での投与では、intact PTH濃度、血清イオン化Ca濃度、血清補正Ca濃度はおおむね用量依存的に低下し、投与量が増加するに従って低値が持続する傾向が認められた。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

2) 第Ⅰ相臨床試験(健康成人男性：反復投与試験)(7580-002試験)¹⁷⁾

健康成人男性を対象に、本剤(6、12 mgを各6例)もしくはプラセボ(6例)を1日1回、8日間反復経口投与した結果、安全性及び忍容性が確認された。

また、薬力学解析の結果、本剤投与後に intact PTH 濃度、血清イオン化 Ca 濃度、血清補正 Ca 濃度が低下することが確認された。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

3) 第 I 相臨床試験（腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者：単回投与試験）（7580-004 試験）¹⁸⁾

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者（9 例）を対象に、本剤 1mg を単回経口投与した結果、安全性が確認された。

また、本剤投与後に、intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、Ca・P 濃度積が低下することが確認された。

4) QT/QTc 評価試験¹⁹⁾

臨床試験において本剤が ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）で定義された基準（QT/QTc 間隔への作用の平均値としておよそ 5 msec）を上回る QT 間隔延長作用を有することが示された。一方、非臨床安全性薬理試験において、本剤は Human ether-a-go-go-related gene（ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子、hERG）を含めヒト主要心筋イオンチャンネルに抑制作用を示さず、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、臨床試験で認められた QT 間隔延長作用は、心血管系への直接作用ではなく血中 Ca 濃度低下を介したものであると考えられたため、QT/QTc 間隔に対する本剤の影響を評価する臨床試験を実施しなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

(3) 用量反応探索試験：

1) 第 I / II 相用量反応試験（7580-003 試験）²⁰⁾

試験デザイン

非盲検、用量反応、個体内漸増

対象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

主な登録基準

- ・週 3 回の血液透析を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・事前検査において、intact PTH が 240 pg/mL 以上の患者
- ・事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者

主な除外基準

- ・事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者
- ・事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法又は用量の変更を行った患者
- ・事前検査実施前 2 週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、透析処方時間及び透析処方回数）の変更を行った患者

試験方法

本試験では単回投与期、反復投与期、延長投与期を設定した。

・単回投与期

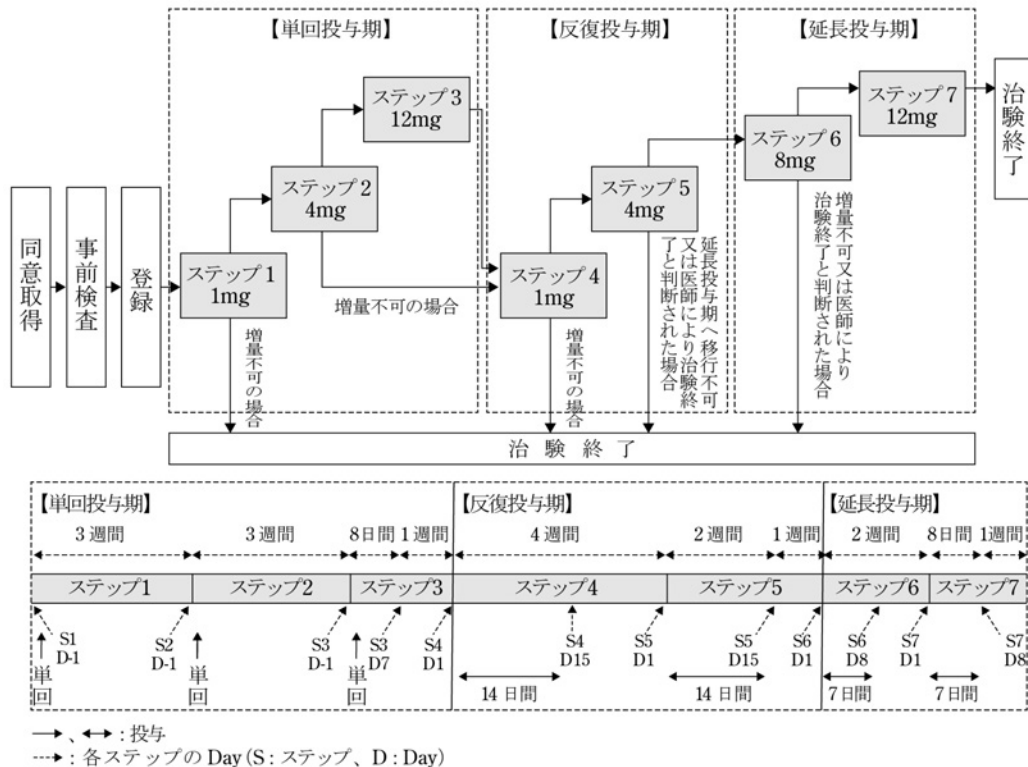
1 mg (ステップ 1) から投与を開始し、4 mg (ステップ 2)、12 mg (ステップ 3) まで投与した。

・反復投与期 (1日1回、14日間投与)

1 mg (ステップ 4) から開始し、4 mg (ステップ 5) まで投与した。

・延長投与期 (1日1回、7日間投与)

8 mg (ステップ 6) から投与を開始し、12 mg (ステップ 7) まで投与した。



主要評価項目

- ・安全性

主な副次評価項目

- ・薬力学

症例数 (安全性解析対象集団、括弧内は薬力学解析対象集団)

29 (29) 例

結果

●主要評価項目

安全性

単回投与期では、副作用は本剤 1 mg 投与では発現せず、4 mg 投与で 28 例中 1 例 (3.6%) に「嘔吐」、12 mg 投与で 26 例中 1 例 (3.8%) に「悪心」が発現した。反復投与期では、副作用は本剤 1 mg 投与では発現せず、4 mg 投与で 24 例中 9 例

(37.5%) に発現した。事象別では、「血中カルシウム減少」が 8 例 (33.3%)、「感覚鈍麻」が 1 例 (4.2%) に発現した。延長投与期では副作用は認められなかった。なお、いずれの投与期においても、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

● 主な副次評価項目

薬力学 (抜粋)

i) intact PTH

intact PTH 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン^{*}値は、それぞれ 271~309、362~370、359~414 pg/mL (平均値、以下同様) であった。

単回投与期では、本剤投与後に投与量に依存した intact PTH 濃度の低下が認められ、投与 4 時間後のベースライン値に対する変化率 (実測値-ベースライン値: 以下同様) は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ-13.45% (-41.9 pg/mL)、-48.49% (-146.3 pg/mL)、-65.92% (-202.7 pg/mL) であった。その後、投与 48 時間後の変化率はそれぞれ 0.61% (-8.9 pg/mL)、-19.57% (-61.6 pg/mL)、-41.77% (-124.0 pg/mL) となり、投与量依存的な低値の持続傾向が認められたが、投与 72 時間後にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで回復した。

反復投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 1 mg 投与で-10.92% (-43.3 pg/mL)、4 mg 投与で-37.15% (-131.2 pg/mL) となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。

延長投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 8 mg 投与で-39.54% (-154.6 pg/mL)、12 mg 投与で-55.47% (-209.0 pg/mL) となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。

※: Day1 の投与前

ii) 血清補正 Ca

血清補正 Ca 濃度の単回投与期、反復投与期、延長投与期の各ステップのベースライン値は、それぞれ 9.55~9.78、9.28~9.33、9.98~10.15 pg/dL (平均値、以下同様) であった。

単回投与期では、本剤投与後に投与量に依存した血清補正 Ca 濃度の低下が認められ、投与 24 時間後のベースライン値に対する変化率 (実測値-ベースライン値: 以下同様) は 1、4、12 mg 投与でそれぞれ-2.64% (-0.26 mg/dL)、-4.23% (-0.41 mg/dL)、-6.55% (-0.64 mg/dL) であった。また、投与 72 時間後の変化率はそれぞれ-2.63% (-0.26 mg/dL)、-3.75% (-0.36 mg/dL)、-6.92% (-0.66 mg/dL) であり、投与量依存的な低値の持続傾向が認められた。

反復投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 1 mg 投与で-2.43% (-0.23 mg/dL)、4 mg 投与では-8.02% (-0.75 mg/dL) となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。

延長投与期のベースライン値に対する変化率は、Day 3 では 8 mg 投与で-7.70% (-0.80 mg/dL)、12 mg 投与で-11.22% (-1.15 mg/dL) となり、投与終了時まで同様の変化率で推移した。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

■ 第Ⅱ相用量反応試験（7580-005 試験）²¹⁾

試験デザイン

二重盲検、ランダム化、プラセボ対照※、並行群間用量反応

※：オープン対照薬群としてシナカルセト塩酸塩群を含む。

対象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

主な登録基準

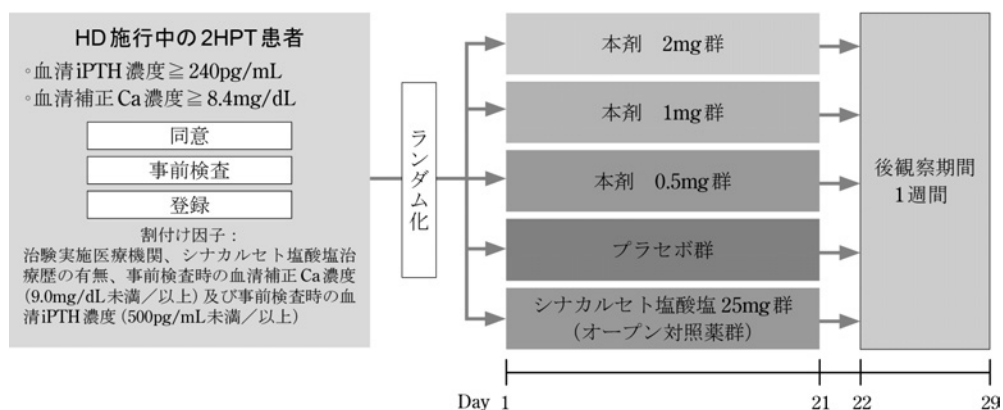
- ・週3回の血液透析を受け、事前検査までに12週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・事前検査において、intact PTH が 240 pg/mL 以上の患者
- ・事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者

主な除外基準

- ・事前検査実施前2週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者
- ・事前検査実施前2週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者
- ・事前検査実施前2週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週当たりの処方透析回数）の変更を行った患者

試験方法

本剤 0.5、1、2 mg 又はプラセボ、若しくはシナカルセト塩酸塩 25 mg を、1日1回3週間経口投与した（Day1～21）。投与終了後、1週間の後観察期間（Day22～29）を設けた。なお、本剤及びプラセボは二重盲検下で投与し、シナカルセト塩酸塩は非盲検下で投与した。



主要評価項目

- ・投与終了時における intact PTH 濃度変化率

主な副次評価項目

- ・intact PTH 濃度の 30%以上低下及び 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合
- ・intact PTH 濃度
- ・血清補正 Ca 濃度

症例数（治験実施計画書に適合した対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

プラセボ群：28（30）例、本剤群：0.5mg 群 30（31）例、1mg 群 30（30）例、2mg 群 28（30）例、シナカルセト塩酸塩 25mg 群 28（30）例

結果

●主要評価項目

・投与終了時における intact PTH 濃度変化率

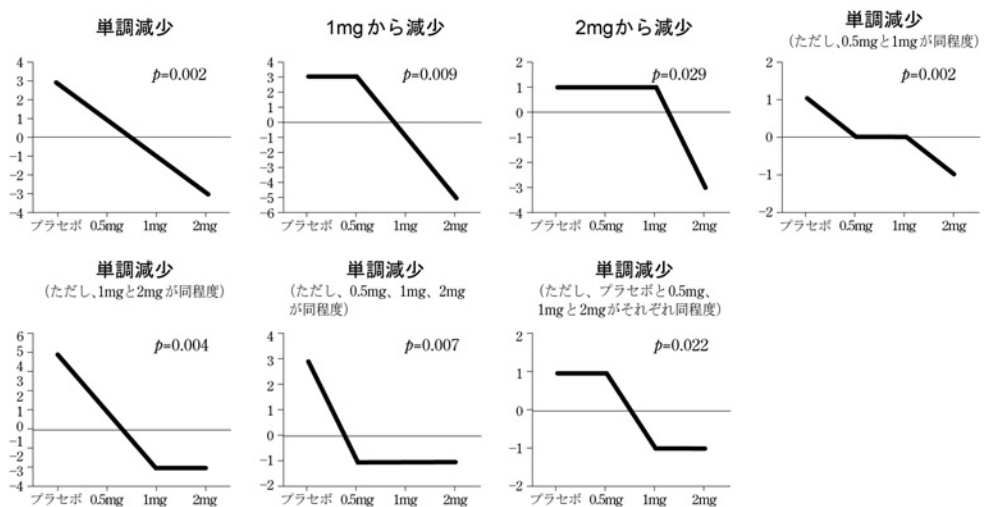
投与終了時におけるベースライン*からの intact PTH 濃度の変化率の平均値（95%信頼区間）は、本剤 0.5 mg 群で-8.40%（-18.29～1.49%）、1 mg 群で-10.56%（-20.45～-0.67%）、2 mg 群で-20.16%（-30.40～-9.92%）、プラセボ群で 5.54%（-4.80～15.68%）、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群で-25.86%（-36.10～-15.62%）であった。

また、投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度の変化率について、本剤 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群及びプラセボ群の各平均値に対する 7 種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討した結果、いずれの対比パターンについても統計学的有意差（t 検定、 $p < 0.05$ 、多重性調整済み p 値）が認められた。

※：Day1 の投与前

用量反応プロファイル（対比パターン）

対比パターンと p 値



t 検定、有意水準：0.05、多重性の調整済み p 値

●主な副次評価項目

・intact PTH 濃度の 30%以上低下及び 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合

投与終了時に intact PTH 濃度が 30%以上の低下（ベースラインからの変化率：-30%以下）を達成した患者数及び患者割合は、本剤 0.5 mg 群（30 例）ではそれぞれ 7 例及び 23.3%、1 mg 群（30 例）ではそれぞれ 6 例及び 20.0%、2 mg 群（28 例）ではそれぞれ 11 例及び 39.3%、プラセボ群（28 例）ではそれぞれ 2 例及び 7.1%、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群（28 例）ではそれぞれ 14 例及び 50.0%であった。

また、intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合は、本剤 0.5 mg 群ではそれぞれ 4 例及び 13.3%、1 mg 群ではそれぞれ 11 例及び 36.7%、2 mg 群ではそれぞれ 10 例及び 35.7%、プラセボ群ではそれぞれ 2 例及び 7.1%、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群ではそれぞれ 11 例及び 39.3%であった。

・ intact PTH 濃度

ベースライン及び投与終了時の intact PTH 濃度（平均値、以下同様）は、本剤 0.5 mg 群では 405.0 及び 356.0 pg/mL、1 mg 群では 360.0 及び 329.9 pg/mL、2 mg 群では 400.3 及び 305.7 pg/mL、プラセボ群では 409.3 及び 427.6 pg/mL、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群では 444.5 及び 338.8 pg/mL であった。

本剤群及びシナカルセト塩酸塩 25 mg 群では投与後に intact PTH 濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 8 に最大となった。Day 8 の変化率は、本剤 0.5 mg 群で-8.63%、1 mg 群で-16.72%、2 mg 群で-27.76%、プラセボ群で 3.01%、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群で-24.33%であり、本剤群では用量依存的に低下した。intact PTH 濃度の低値は投与終了時まで持続し、Day 29（投与終了日の 8 日後）にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで上昇した。

・ 血清補正 Ca 濃度

ベースライン及び投与終了時の血清補正 Ca 濃度は、本剤 0.5 mg 群では 9.42 及び 9.22 mg/dL、1 mg 群では 9.68 及び 9.03 mg/dL、2 mg 群では 9.50 及び 8.79 mg/dL、プラセボ群では 9.51 及び 9.54 mg/dL、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群では 9.41 及び 8.64 mg/dL であった。

本剤群及びシナカルセト塩酸塩 25 mg 群では投与後に血清補正 Ca 濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 15 に最大となった。Day 15 の変化率は、本剤 0.5 mg 群で-1.87%、1 mg 群で-7.38%、2 mg 群で-8.62%、プラセボ群で 0.63%、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群で-7.70%であり、本剤群では用量依存的に低下した。血清補正 Ca 濃度の低値は投与終了時まで持続し、Day 29 にはいずれの投与量でもおおむねベースライン値まで上昇した。

● **安全性**

副作用は、本剤 0.5 mg 群で 31 例中 2 例（6.5%）、1 mg 群で 30 例中 2 例（6.7%）、2 mg 群で 30 例中 6 例（20.0%）、プラセボ群で 30 例中 4 例（13.3%）、シナカルセト塩酸塩 25 mg 群で 30 例中 5 例（16.7%）に発現した。各群で複数例に発現した副作用は、本剤 2mg 群及びプラセボ群で発現した「補正カルシウム減少」（それぞれ 3 例（10.0%）及び 2 例（6.7%））であった。

なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3.用法及び用量」の項を参照すること

■ **第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（7580-010 試験）** ^{22, 23)}

試験デザイン

二重盲検、ランダム化、実薬対照（ダブルダミー法）、個体内用量調整、並行群間比較

対象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

主な登録基準

- ・週3回の血液透析を受け、事前検査までに12週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・事前検査における治験薬投与開始2週間前及び1週間前の intact PTH 濃度（中央測定値）の平均値が 240 pg/mL を超えている患者
- ・事前検査における血清補正 Ca 濃度（中央測定値）が 9.0 mg/dL 以上の患者

主な除外基準

- ・事前検査実施前2週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者
- ・事前検査実施前2週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者
- ・事前検査実施前2週間以内に透析条件（透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数）の変更を行った患者

試験方法

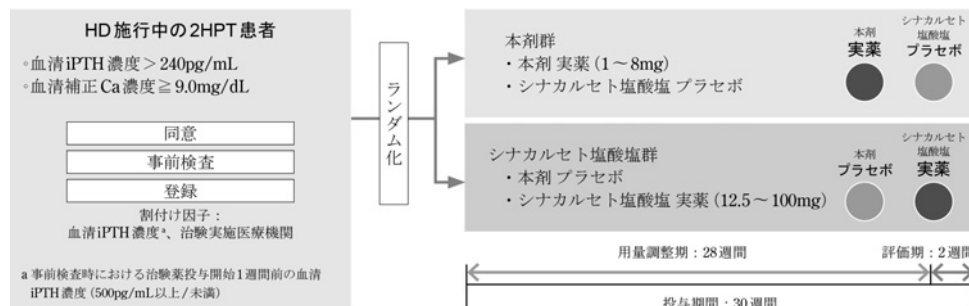
用量調整期（28週間）、評価期（2週間）を設定し、患者を本剤群又はシナカルセト塩酸塩群のいずれかに均等に割り付けた。本剤群に割り付けられた患者には本剤の実薬及びシナカルセト塩酸塩のプラセボ、シナカルセト塩酸塩群に割り付けられた患者にはシナカルセト塩酸塩の実薬及び本剤のプラセボを1日1回30週間経口投与した（ダブルダミー法）

・用量調整期

本剤は事前の intactPTH 濃度が 500pg/mL 未満の患者では 1mg、500pg/mL 以上の患者では 2mg から投与を開始し、シナカルセト塩酸塩は全ての患者で 25mg から投与を開始した。intactPTH 濃度を 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、intactPTH 濃度 150pg/mL を目安に用量を調整した。最大用量は本剤では 8mg、シナカルセト塩酸塩では 100mg とした。

・評価期

用量調整期終了時点の用量を維持し、用量調整は行わなかった。ただし、減量及び休薬は可とした。



主要評価項目

- ・評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合

主な副次評価項目

- ・評価期におけるベースライン※からの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合
- ・評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率
- ・intact PTH 濃度（測定値及びベースラインからの変化率）
- ・血清補正 Ca 濃度
- ・血清 P 濃度

※：投与開始前（Week 0）の検査値。ただし、intact PTH のベースラインは事前検査及び投与開始前（Week 0）の平均値。

症例数（治験実施計画書に適合した対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

本剤群：253（317）例、シナカルセト塩酸塩群：266（317）例

結果

●主要評価項目

- ・評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合（95%信頼区間）は、本剤群（253 例）ではそれぞれ 184 例及び 72.7%（66.8～78.1%）、シナカルセト塩酸塩群（266 例）ではそれぞれ 204 例及び 76.7%（71.1～81.6%）であった。

また、投与群間の達成割合の差（本剤群-シナカルセト塩酸塩群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、-4.0%（-11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は-11.4%であり、非劣性マージンである-15%を上回ったことから、intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合を有効性の指標としたときの、本剤のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が検証された。

●主な副次評価項目

- ・評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合（95%信頼区間）は、本剤群ではそれぞれ 208 例及び 82.2%（76.9～86.7%）、シナカルセト塩酸塩群ではそれぞれ 235 例及び 88.3%（83.9～91.9%）であった。また、投与群間の達成割合の差（本剤群-シナカルセト塩酸塩群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、-6.1%（-12.2～0.0%）であった。

- ・評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群では-49.64±25.87%、シナカルセト塩酸塩群では-53.57±23.00%であった。また、投与群間の差（本剤群-シナカルセト塩酸塩群）（差の 95%信頼区間）は、3.92%（-0.29～8.14%）であった。

- ・intact PTH 濃度（測定値及びベースラインからの変化率）

本剤群及びシナカルセト塩酸塩群の intact PTH 濃度は、ベースラインではそれぞれ 418.3±176.9 pg/mL 及び 426.8±195.4 pg/mL であった。intact PTH 濃度は

いずれの投与群でも投与開始後に経時的に低下し、評価期ではそれぞれ 207.8 ± 148.7 pg/mL 及び 199.7 ± 178.7 pg/mL となった。また、評価期でのベースラインからの変化率は、本剤群及びシナカルセト塩酸塩群でそれぞれ $-49.64 \pm 25.87\%$ 及び $-53.57 \pm 23.00\%$ であった。

• 血清補正 Ca 濃度

本剤群及びシナカルセト塩酸塩群の血清補正 Ca 濃度は、ベースラインではそれぞれ 9.52 ± 0.56 mg/dL 及び 9.60 ± 0.59 mg/dL であった。血清補正 Ca 濃度はいずれの投与群でも投与開始後に低下し、本剤群では Week 8、シナカルセト塩酸塩群では Week 7 に最低値（それぞれ 8.56 ± 0.56 mg/dL 及び 8.47 ± 0.52 mg/dL）を示した。その後、いずれの投与群でもわずかに上昇し、Week 30 の血清補正 Ca 濃度は、本剤群及びシナカルセト塩酸塩群でそれぞれ 8.76 ± 0.67 mg/dL 及び 8.83 ± 0.68 mg/dL となった。また、Week 30 でのベースラインからの変化量は、本剤群及びシナカルセト塩酸塩群でそれぞれ -0.76 ± 0.80 mg/dL 及び -0.77 ± 0.74 mg/dL であった。

• 血清 P 濃度

本剤群及びシナカルセト塩酸塩群の血清 P 濃度は、ベースラインではそれぞれ 5.75 ± 1.31 mg/dL 及び 5.54 ± 1.12 mg/dL であった。血清 P 濃度は、いずれの投与群でも投与開始後におおむね経時的に低下し、Week 30 では本剤群及びシナカルセト塩酸塩群でそれぞれ 4.96 ± 1.42 mg/dL 及び 5.01 ± 1.22 mg/dL であった。また、Week 30 でのベースラインからの変化量は、本剤群及びシナカルセト塩酸塩群でそれぞれ -0.79 ± 1.43 mg/dL 及び -0.53 ± 1.30 mg/dL であった。

● **安全性**

副作用は、本剤群では 317 例中 142 例（44.8%）、シナカルセト塩酸塩群では 317 例中 186 例（58.7%）に発現した。最も多く発現した副作用は、いずれの投与群でも「補正カルシウム減少」であり、本剤群では 37 例（11.7%）、シナカルセト塩酸塩群では 50 例（15.8%）に発現した。また、本剤群とシナカルセト塩酸塩群での発現割合に 3%以上の差が認められた副作用は、「悪心」（本剤群：16 例（5.0%）、シナカルセト塩酸塩群：36 例（11.4%））、「腹部不快感」（本剤群：10 例（3.2%）、シナカルセト塩酸塩群：29 例（9.1%））、「補正カルシウム減少」（本剤群：37 例（11.7%）、シナカルセト塩酸塩群：50 例（15.8%））、「血中カルシウム減少」（本剤群：11 例（3.5%）、シナカルセト塩酸塩群：24 例（7.6%））であった。また、本剤群の主な副作用（上記以外）は、「嘔吐」14 例（4.4%）、「低カルシウム血症」11 例（3.5%）、「下痢」10 例（3.2%）、「食欲減退」8 例（2.5%）であった。

死亡に至った副作用として、「急性膵炎」が本剤群の 1 例（0.3%）に認められた。その他の重篤な副作用は、本剤群の 8 例（2.5%）及びシナカルセト塩酸塩群の 6 例（1.9%）に発現した。本剤群では「狭心症」、「うっ血性心不全」、「不整脈」、「頭位性回転性めまい」、「肝膿瘍」、「乳癌」、「結腸癌」、「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」が各 1 例に発現した。また、シナカルセト塩酸塩群では「うっ血性心不全」、「心房細動」、「頭位性回転性めまい」、「腹水」、「胃腸炎」、「脳梗塞」が各 1 例に発現した。

<注目すべき有害事象>

(1)上部消化管障害

医学専門家と協議の上、治験実施計画書に従って、上部消化管障害を、「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」と定義した。これらを合わせた上部消化管障害について発現の有無を集計した。

上部消化管障害の副作用は、本剤群では 41 例 (12.9% (95%信頼区間: 9.4~17.1%、以下同様))、シナカルセト塩酸塩群では 77 例 (24.3% (19.7~29.4%)) に発現した。投与群間の発現割合の差 (本剤群-シナカルセト塩酸塩群) (差の両側 95%信頼区間 (正規近似)) を算出したところ、-11.4% (-17.4~-5.4%) であった。更に、「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」の副作用の発現割合の差は、それぞれ-6.0% (-9.7~-2.3%)、-6.3% (-10.6~-2.1%)、-1.6% (-5.0~1.9%)、-1.3% (-3.0~0.5%)、0.0% (-2.4~2.4%) であった。

(2)催不整脈作用を示唆する有害事象

医学専門家と協議の上、治験実施計画書に従って、催不整脈作用を示唆する有害事象を「トルサードポアント」、「突然死」、「心室性頻脈」、「心室細動」、「心室粗動」、「失神」、「てんかん」と定義した。

いずれの投与群でも催不整脈作用を示唆する有害事象は発現しなかった。

■第Ⅲ相非盲検臨床試験 (7580-101 試験)²⁴⁾

試験デザイン

非盲検、個体内用量調整

対象

副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術 (PTx) 不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) における高 Ca 血症患者

主な登録基準

- ・副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT と診断されている患者
- ・事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者

主な除外基準

- ・事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩の投与を行った患者
- ・事前検査実施前 12 週間以内にデノスマブ、高 Ca 血症治療を目的としたビスホスホネート製剤及びカルシトニン製剤、骨粗鬆症治療を目的としたゾレドロン酸水和物の新規投与を行った患者、用法・用量の変更を行った患者、及び薬剤の種類の変更を行った患者
- ・事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、Ca 製剤、骨粗鬆症治療を目的としたビスホスホネート製剤、高 Ca 血症治療を目的としないカルシトニン製剤の新規投与を行った患者、用法・用量の変更を行った患者、及び薬剤の種類の変更を行った患者

試験方法

本剤 2mg を 1 日 1 回 (1 日投与量 2mg) から投与開始した。ただし事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5mg/dL 超えている患者は 2mg 1 日 2 回 (1 日投与量 4mg) からの投与開始を可とした。以降は血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下

になるよう用法・用量を調整し、2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）～6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）を連日経口投与した。

本剤投与開始後、血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持されるまで（最大 24 週間）を評価期とし、以降、Week 52 までを延長投与期とした。

主要評価項目

- ・評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された患者数及び患者割合

主な副次評価項目

- ・評価期における血清補正 Ca 濃度がベースライン*から 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された患者数及び患者割合
 - ・検査時点別の血清補正 Ca 濃度
 - ・検査時点別の intact PTH 濃度
- ※：投与開始前（Week 0）の検査値。

症例数（最大の解析対象集団、丸括弧内は安全性解析対象集団）

18 例（18 例）〔副甲状腺癌患者：3 例、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者 15 例〕

結果

●主要評価項目

- ・評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された患者数及び患者割合

評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された患者数及び患者割合（95%信頼区間）は、18 例中 14 例及び 77.8%（52.4, 93.6%）であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回った。

主要評価項目を達成した患者 14 例の評価期は 4～22 週間であった。この 14 例の評価期終了時の本剤の用法・用量は、1 回 2 mg 1 日 2 回が 4 例、1 回 4 mg 1 日 2 回が 5 例、1 回 6 mg 1 日 2 回が 3 例、1 回 6 mg 1 日 4 回が 2 例であった。

●主な副次評価項目

- ・評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された患者数及び患者割合

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された患者数及び患者割合（95%信頼区間）は 18 例中 12 例及び 66.7%（41.0, 86.7%）であった。

- ・検査時点別の血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度のベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）は、11.73±0.84 mg/dL であった。本剤投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 12 には基準範囲上限（10.3 mg/dL）以下の 10.04±0.66 mg/dL となった。その後は 9.96～10.83 mg/dL で推移し、Week 24 では 10.05±0.73 mg/dL であった。Week 28 以降は 9.77～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.89±0.60 mg/dL であった。本剤を投与した患者 18 例のうち、Week 24 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった患者は 14 例であった。延長投与期に移行した 16 例の患者のうち、Week 52 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった患者は 15 例であった。

- ・検査時点別の intact PTH 濃度

血清 intactPTH 濃度のベースラインの中央値は 140.5 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 例で、血清 intactPTH 濃度が他の患者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 6140 pg/mL であった。当該患者は、副甲状腺癌の悪化のため、Day 76 (Week 10) に治験を中止した。当該患者が中止した後、血清 intact PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 111.0~303.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 117.0~157.0 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 intact PTH 濃度の中央値は 116.0 pg/mL、ベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は $-3.90\pm 33.89\%$ であった。

本剤を投与した患者 18 例のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した患者は 8 例であった。延長投与期に移行した 16 例の患者のうち、治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した患者は 12 例であった。

●安全性

副作用は 18 例中 8 例 (44.4%) に発現した。事象別では、「悪心」が 2 例 (11.1%)、「腹部不快感」、「消化不良」、「嘔吐」、「ウイルス感染」、「味覚異常」、「咳嗽」、「湿疹」、「高血圧」が各 1 例 (5.6%) に発現した。

なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

2) 安全性試験：

■第Ⅲ相長期投与試験 (7580-011 試験) ^{9, 25)}

試験デザイン

非盲検、個体内用量調整、長期投与

対象

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

主な登録基準

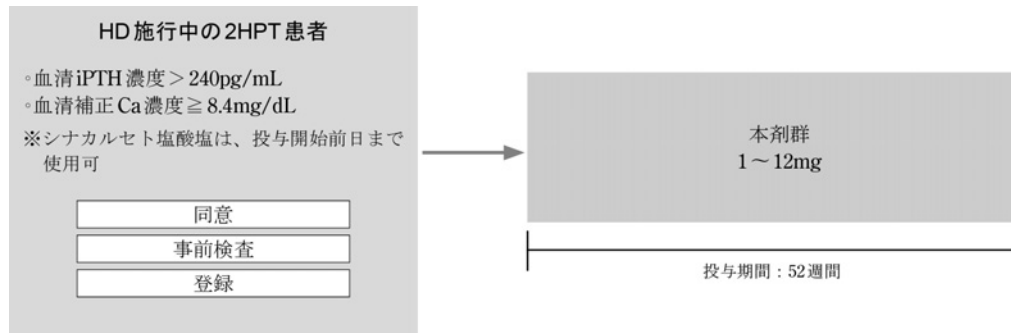
- ・週 3 回の血液透析を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
- ・事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者 (シナカルセト塩酸塩服用患者は除く)
- ・事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者

主な除外基準

- ・事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者
- ・事前検査実施前 2 週間以内に透析条件 (透析液 Ca 濃度、血液浄化器、処方透析時間及び週あたりの処方透析回数) の変更を行った患者

試験方法

本剤を 1 日 1 回 52 週間経口投与した。開始用量は 1 mg (事前検査時の intact PTH 濃度が 500pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は 2 mg) とし、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に、1~12mg の範囲で用量を調整した。



[併用薬・併用療法]

併用薬・併用療法	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
シナカルセト塩酸塩	事前検査実施 2 週間前から投与開始前日まで、変更及び新規投与不可	使用不可
ビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤	事前検査実施 24 週間前から使用不可	
活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体	事前検査実施 2 週間前から変更及び新規投与不可	変更及び新規投与を可
P 吸着薬、Ca 製剤	事前検査実施 2 週間前から変更及び新規投与不可	変更及び新規投与を可
透析条件	事前検査 2 週間前から変更不可	変更可

主な評価項目

●有効性

- ・ intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合
- ・ ベースラインから*の intact PTH 濃度変化率
- ・ ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合
- ・ intact PTH 濃度
- ・ 血清補正 Ca 濃度

※：投与開始前（Week 0）の検査値

●安全性

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

137（137）例

結果

●有効性

- ・ intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合
intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下であった患者数及び患者割合は、ベースライン時ではそれぞれ 137 例中 56 例及び 40.9%、Week 52 ではそれぞれ 99 例及び 72.3%であった。
- ・ ベースラインからの intact PTH 濃度変化率

intact PTH 濃度変化率は、Week 3 に $34.58 \pm 71.67\%$ となったが、Week 10 にほぼ 0% となった。Week 10 以降、緩やかに低下し、Week 52 での変化率は $-14.95 \pm 82.33\%$ であった。

- ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合

intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下を達成した患者及び患者割合は、Week 52 ではそれぞれ 62 例及び 45.3% であった。

- intact PTH 濃度

intact PTH 濃度は、ベースライン時に 306.2 ± 257.3 pg/mL であった。投与開始後に intact PTH 濃度は上昇し、Week 3 で 347.0 ± 244.6 pg/mL となった。その後、intact PTH 濃度は減少し、Week 52 では 177.5 ± 143.2 pg/mL であった。

- 血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度は、ベースライン時に 9.14 ± 0.57 mg/dL であった。投与開始後に血清補正 Ca 濃度はわずかに上昇し、Week 3 に 9.30 ± 0.74 mg/dL となった。その後、徐々に減少したものの、Week 10 以降はほぼ一定の値で推移し、Week 52 では 8.90 ± 0.57 mg/dL となった。

●安全性

副作用は 137 例中 48 例 (35.0%) に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 10 例 (7.3%) に発現した。次いで、「悪心」、「腹部不快感」が各 7 例 (5.1%)、「嘔吐」、「血中カルシウム減少」が各 5 例 (3.6%)、「下痢」、「便秘」、「腹痛」、「胸部不快感」が各 2 例 (1.5%) に発現した。

重篤な副作用は、5 例 (3.6%) に発現した。「うっ血性心不全」、「心筋症」、「白内障」、「腸閉塞」、「薬物性肝障害」が各 1 例 (0.7%) に発現した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

■第Ⅲ相一般臨床試験 (7580-012 試験) ^{10, 26)}

試験デザイン

非盲検、個体内用量調整

対象

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

主な登録基準

- 事前検査実施前 16 週間以上の腹膜透析歴を有し、安定期の慢性腎不全患者
- 事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者
- 事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者

主な除外基準

- 事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者
- 事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更、又は新規投与を行った患者
- 事前検査実施前 4 週間以内に血液透析又は血液濾過透析の併用、透析条件（透析の種類（連続携行式腹膜透析、自動腹膜透析等）、透析液 Ca 濃度、1 日交換回数及び 1 回貯留量）の処方の変更を行った患者

試験方法

用量調整期（Week0～30 の前日）、評価期（Week30～32 の規定された検査）、延長投与期（Week32 の投与～52）を設定し、本剤を 1 日 1 回経口投与した。

・ 用量調整期

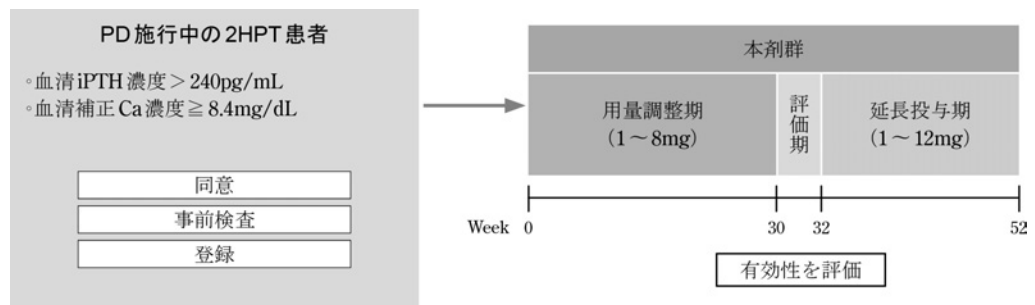
開始用量は 1 mg（事前検査時の intact PTH 濃度が 500pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は 2 mg）とした。以降は、1～8mg の範囲で用量を調整した。

・ 評価期

用量調整期終了時点の用量を維持し、用量調整は行わなかった。ただし、減量及び休薬は可とした。

・ 延長投与期

開始用量は 1～9mg の範囲で調整した。以降は、1～12mg の範囲で用量を調整した。



主要評価項目

- ・ 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合

主な副次評価項目

- ・ 評価期におけるベースライン※からの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合
- ・ 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率
- ・ intact PTH 濃度（測定値及びベースラインからの変化率）
- ・ 血清補正 Ca 濃度

※：投与開始前（Week 0）の検査値

症例数（最大の解析対象集団、括弧内は安全性解析対象集団）

39（39）例

結果

● **主要評価項目**

- ・ 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合

評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合（95%信頼区間、以下同様）は、それぞれ 39 例中 28 例及び 71.8%（55.1～85.0%）であった。

● **主な副次評価項目**

- ・ 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率-30%以下）を達成した患者数及び患者割合は、それぞれ 29 例及び 74.4%（57.9～87.0%）であった。

・ 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率

評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率は、 $-64.44 \pm 26.03\%$ であった。

・ intact PTH 濃度（測定値及びベースラインからの変化率）

intact PTH 濃度は、ベースラインでは 465.7 ± 281.6 pg/mL であった。本剤投与開始後に経時的に低下し、Week 52 では 132.0 ± 61.3 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は、Week 52 では $-63.53 \pm 22.25\%$ であった。

・ 血清補正 Ca 濃度

血清補正 Ca 濃度は、ベースラインでは 9.13 ± 0.50 mg/dL であった。本剤投与開始後に低下し、Week 2 に 8.52 ± 0.48 mg/dL となり、それ以降はおおむね一定の値で推移した。

● **安全性**

副作用*は 39 例中 18 例（46.2%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が 7 例（17.9%）、次いで「血中カルシウム減少」が 2 例（5.1%）に発現したが、その他に複数の患者に発現した副作用はなかった。

なお、死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

※：本剤投与開始後に発現したすべての副作用

(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：

■ **特定使用成績調査（血液透析患者の長期使用に関する調査）：SHPT（血液透析）**

【安全性検討事項】

低カルシウム血症、QT 延長、骨代謝障害

【目的】

本調査は、血液透析施行中の SHPT 患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における (1) 未知の副作用の検出 (2) 副作用発生状況の把握 (3) 安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握 (4) 安全性検討事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とする。

【実施計画】

- ・実施期間：2018 年 5 月より 4 年 8 ヶ月
- ・登録期間：2018 年 5 月より 2 年
- ・目標症例数：2,400 例
- ・実施方法：：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始後 1 年間とする。

■特定使用成績調査（腹膜透析患者の長期使用に関する調査）：SHPT（腹膜透析）

【安全性検討事項】

低カルシウム血症、QT 延長、骨代謝障害

【目的】

本調査は、腹膜透析施行中の SHPT 患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）安全性検討事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とする。

【実施計画】

- ・実施期間 : 2018 年 5 月より 4 年
- ・登録期間 : 2018 年 5 月より 2 年
- ・目標症例数 : 100 例
- ・実施方法 : 中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与後 1 年間とする。

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：

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■特定使用成績調査（副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の PHPT における高カルシウム血症患者の長期使用に関する調査）：副甲状腺癌、摘出術不能又は術後再発 PHPT

【安全性検討事項】

低カルシウム血症、QT 延長、骨代謝障害

【目的】

本調査は、副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の PHPT における高カルシウム血症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認することを目的とする。

【実施計画】

- ・実施期間 : 2020 年 1 月～2025 年 1 月末（5 年間）
- ・登録期間 : 2020 年 1 月～全例調査の承認条件が解除される部会報告了承までの間

- ・ 目標症例数：280 例（安全性解析対象症例として 250 例含む）調査票の回収を必要とする調査予定症例数は 280 例とする。280 例に到達した段階で、調査票の新規記入依頼は終了とするが、症例登録は部会報告にて了承されるまで継続する。
- ・ 実施方法：：中央登録方式による全例調査を実施する。観察期間は本剤投与後 1 年間とする。

(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

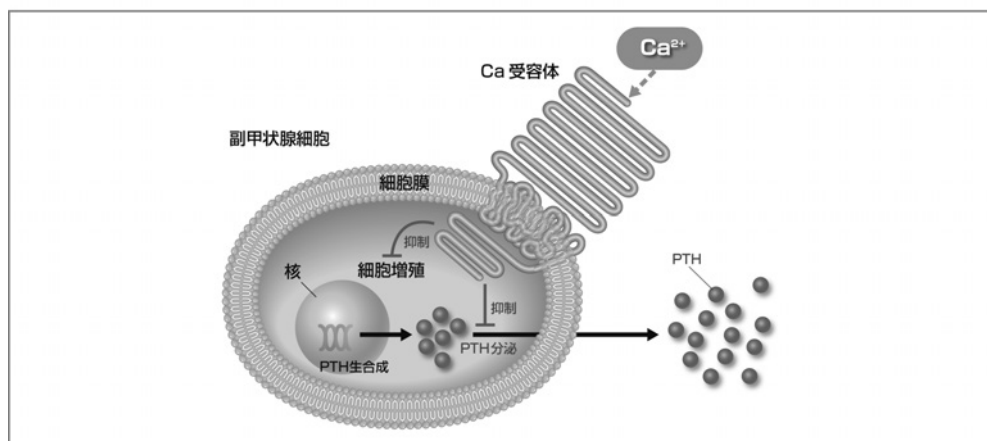
ウパシカルセトナトリウム水和物、エテルカルセチド塩酸塩、シナカルセト塩酸塩
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{27～31}：

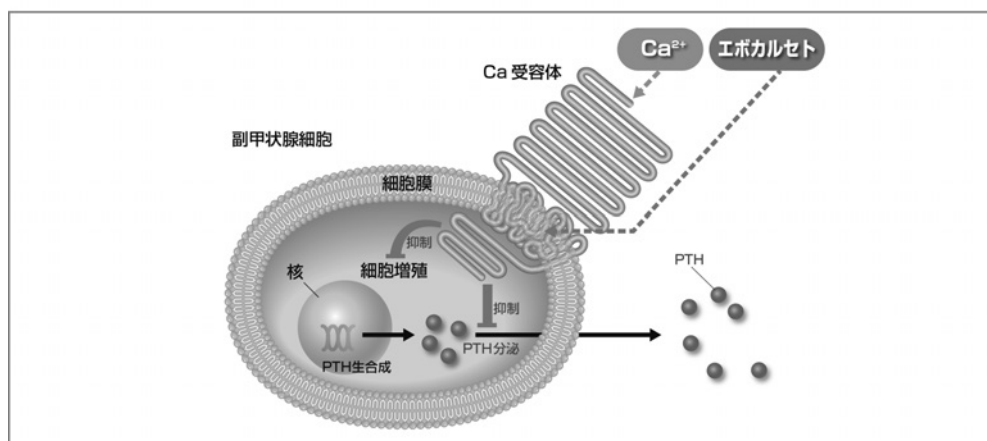
エボカルセトは、副甲状腺細胞表面の Ca 受容体を介して作用を発現する。Ca 受容体は PTH 分泌に加え、PTH 生合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。エボカルセトは、Ca 受容体に作動し、主として PTH 分泌を抑制することで、血清 PTH 濃度を低下させる。

副甲状腺機能亢進症



副甲状腺細胞における PTH 分泌及び生合成が亢進する。

副甲状腺機能亢進症＋エボカルセト



エボカルセトは、副甲状腺細胞の膜表面上に存在する Ca 受容体にアロステリックに作用^{*}し、細胞外 Ca²⁺ と同様の機構を介して PTH の分泌を抑制すると考えられる。

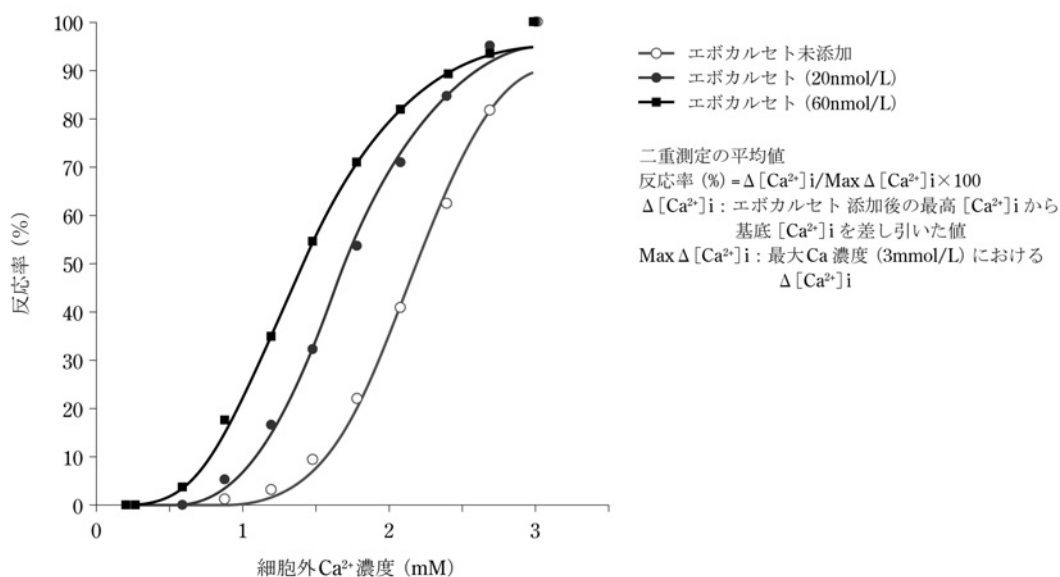
^{*}Ca 受容体の基質結合部位とは異なる部位に結合し、細胞外 Ca への感受性を高める。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) ヒト Ca 受容体に対する作用 (*in vitro*)^{27, 28)}

エボカルセトは、ヒト Ca 受容体発現細胞の細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させ、その EC₅₀ 値は $6.70 \times 10^{-8} \sim 1.59 \times 10^{-7}$ mol/L であった。また、エボカルセトは、図に示すように、濃度の増加に伴い細胞外 Ca²⁺濃度反応曲線を低濃度側へシフトさせた。この作用様式はアロステリックに作用する化合物の特徴として知られているため³²⁾、アロステリック作動活性を有することが示唆された。

ヒト Ca 受容体に対する作用様式



方法：ヒト Ca 受容体を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞 (HEK293 細胞) に蛍光 Ca²⁺指示薬 Fura2 を取り込ませ、培養液に 1mmol/L の Ca²⁺存在下でエボカルセト (3~30,000nmol/L) を添加し、細胞内 Ca²⁺濃度を測定して EC₅₀ 値を求めた。また、Ca²⁺ (最終濃度: 0.25~3mmol/L) 存在下でエボカルセト (0、20 及び 60nmol/L) を添加し、細胞内 Ca²⁺濃度を測定して細胞外 Ca²⁺濃度反応曲線を作成した。

2) 血漿 PTH 及び血漿 Ca 濃度に対する作用 (マウス)³³⁾

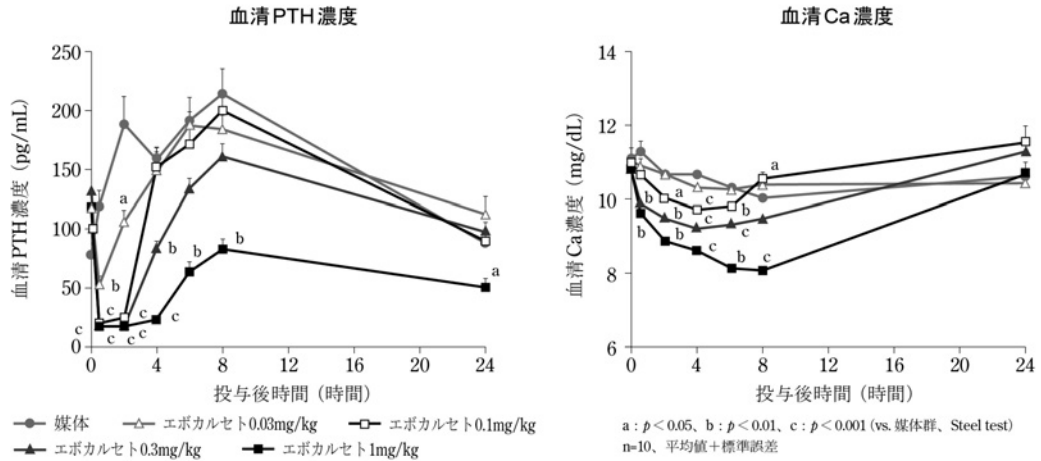
雌雄マウスにエボカルセト 0.3、1 及び 3 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、初回及び最終投与後それぞれにおいて、投与前と比較して、投与量の増加に伴い、雌雄いずれも血漿 PTH 濃度及び血漿 Ca 濃度を低下させた。

方法：雌雄マウス (Jcl:ICR、投与開始時 9 週齢、雌雄各 n=6) にエボカルセト (0.3、1 及び 3 mg/kg) 又は媒体 (0.5w/v%メチルセルロース溶液) を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与し、血漿 PTH 濃度及び血漿 Ca 濃度を測定した。

3) 血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 (ラット) ²⁹⁾

ラットにエボカルセト 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg を単回経口投与したとき、0.03 mg/kg 以上で血清 PTH 濃度を、0.1 mg/kg 以上で血清 Ca 濃度を有意に低下させた (vs 媒体群、Steel test)。

ラットにおける血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用

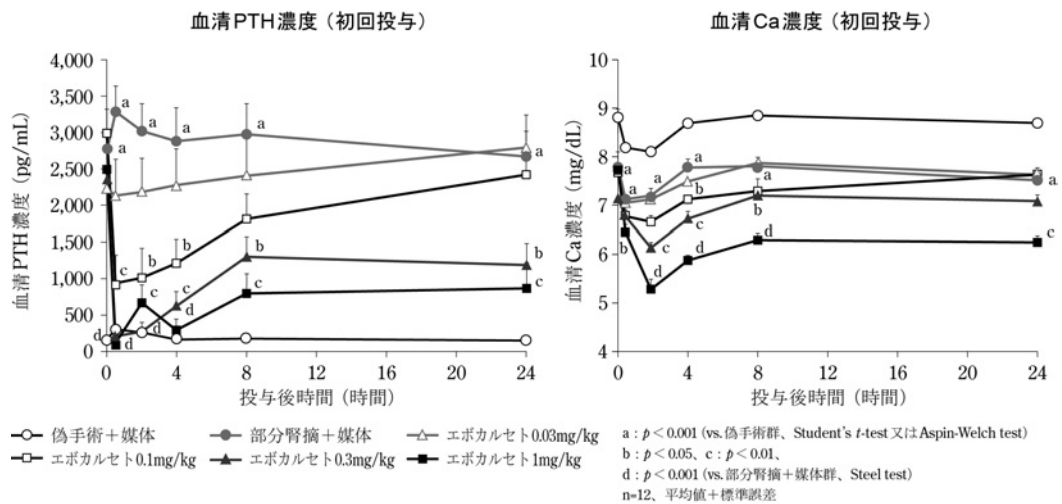


方法：雄性ラット (Jcl:SD、投与開始時 8~9 週齢) にエボカルセト (0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg) 又は媒体 (0.5w/v%メチルセルロース溶液) を単回経口投与し、血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度を測定した。

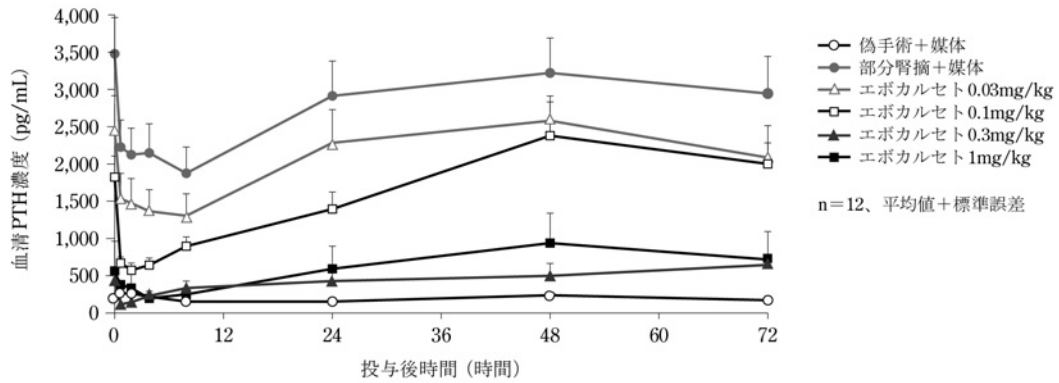
4) 血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 (部分腎摘ラット) ³⁰⁾

部分腎摘ラットにエボカルセト 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、初回及び最終投与後それぞれにおいて、0.1 mg/kg 以上で血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度を有意に低下させた (検定手法については下図参照)。

部分腎摘ラットにおける血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用



血清PTH濃度（最終投与）



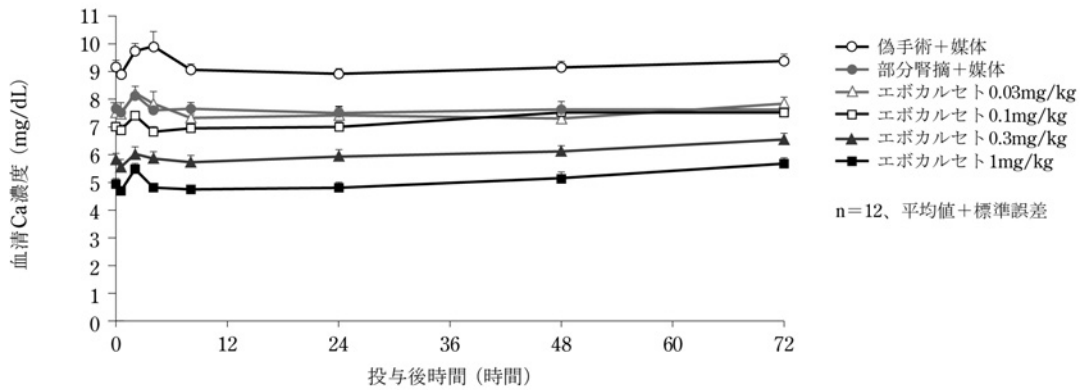
n = 12、平均値 + 標準誤差

p 値 (偽手術群 vs. 部分腎摘 + 媒体群)	0h	0.5h	2h	4h	8h	24h	48h	72h
Aspin-Welch test	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

p 値 (vs. 部分腎摘 + 媒体群)	0h	0.5h	2h	4h	8h	24h	48h	72h
Steel test	0.03mg/kg	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	0.1mg/kg	NS	< 0.01	< 0.01	< 0.05	NS	NS	NS
	0.3mg/kg	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.001	< 0.01
	1mg/kg	< 0.01	< 0.01	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.01	< 0.01

NS : 有意差なし

血清Ca濃度（最終投与）



n = 12、平均値 + 標準誤差

p 値 (偽手術群 vs. 部分腎摘 + 媒体群)	0h	0.5h	2h	4h	8h	24h	48h	72h
Student's t-test	< 0.001	-	< 0.001	-	< 0.001	-	-	< 0.001
Aspin-Welch test	-	< 0.001	-	< 0.01	-	< 0.001	< 0.001	-

p 値 (vs. 部分腎摘 + 媒体群)	0h	0.5h	2h	4h	8h	24h	48h	72h
Steel test	0.03mg/kg	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	0.1mg/kg	NS	NS	NS	< 0.05	NS	NS	NS
	0.3mg/kg	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	NS
	1mg/kg	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.01

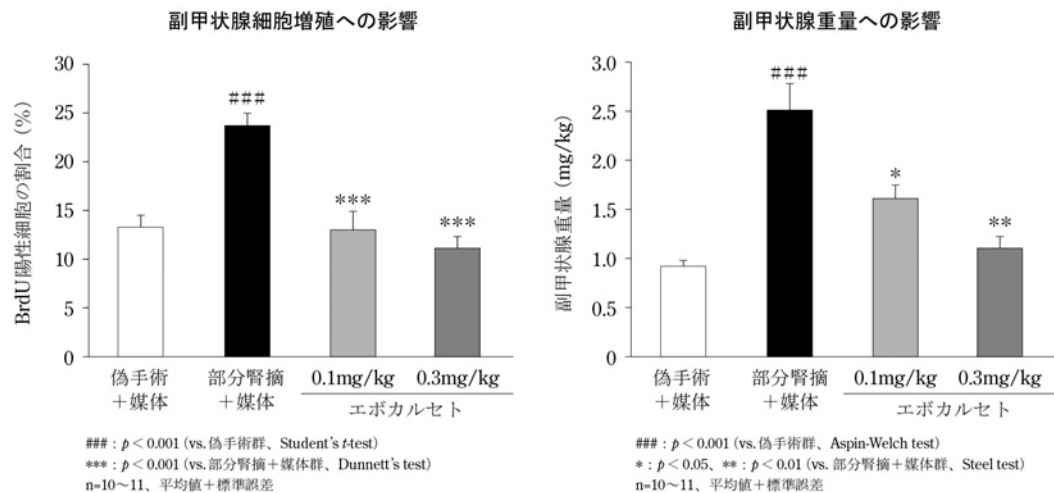
- : 該当せず NS : 有意差なし

方法 : 5/6 腎臓摘出 (部分腎摘) 術又は偽手術を雄性ラット (Jcl:SD、手術時 8~9 週齢) に施した。部分腎摘ラットにエポカルセト (0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg) 又は媒体 (0.5w/v%メチルセルローズ溶液) を、偽手術ラットには媒体を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与し、血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度を測定した。

5) 副甲状腺細胞増殖への影響（部分腎摘ラット）³¹⁾

部分腎摘ラットにエボカルセト 0.1 及び 0.3mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、0.1mg/kg 以上の投与群で副甲状腺細胞の増殖亢進が有意に抑制された（vs 部分腎摘+媒体群、Dunnett's test）。また、0.1mg/kg 以上の投与群で副甲状腺の重量増加が有意に減少した（vs 部分腎摘+媒体群、Steel test）。

部分腎摘ラットにおける副甲状腺細胞増殖及び副甲状腺重量への影響



方法：部分腎摘術または偽手術を雄性ラット（CrI:CD (SD)、手術時 7~8 週齢）に施した。部分腎摘ラットにエボカルセト（0.1 及び 0.3mg/kg）又は媒体（0.5w/v%メチルセルロース溶液）を、偽手術ラットには媒体を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。副甲状腺採材 1 週間前から 5-ブromo-2'-デオキシウリジン（BrdU）を充填させた浸透圧ポンプを皮下に埋め込み、増殖期の細胞を標識した。最終投与後翌々日に副甲状腺を採材して組織切片を作製し、免疫染色法を用いて BrdU が取り込まれた細胞を染色して副甲状腺細胞に占める BrdU 陽性細胞の割合を算出した。また、採材した副甲状腺の重量を測定し、体重値で補正して副甲状腺重量値を算出した。

(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：

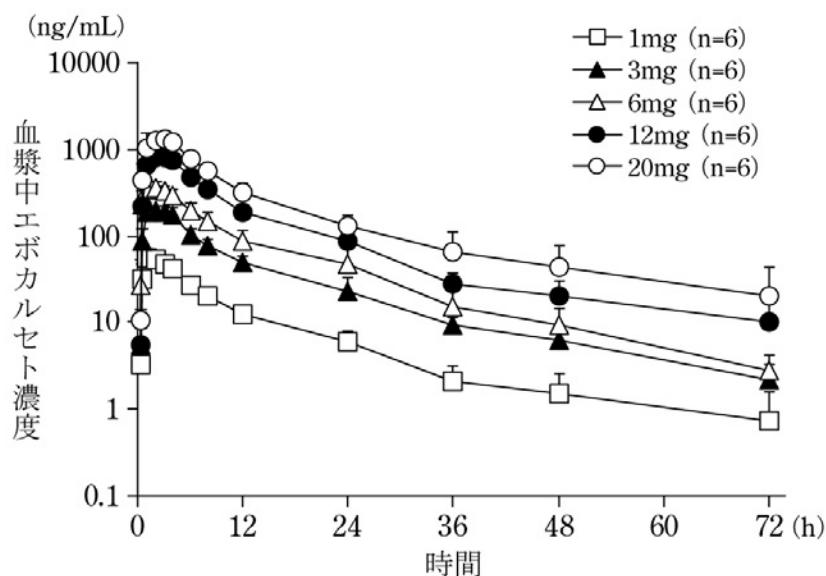
1) 単回投与

■健康成人（7580-001 試験）^{34, 35)}

健康成人に本剤 1、3、6、12 及び 20 mg^{注)} を絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中エボカルセトの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した。

注) 本剤の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する承認用量は 1 回 12mg まで、副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に対する承認用量は 1 回 6mg までである。

健康成人に単回投与したときの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）



健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
1 mg (n=6)	58.8 ±13.2	1.50 1.00~3.00	601.6 ±170.3	19.77 ±13.82	1.8 ±0.6
3 mg (n=6)	217 ±24	1.50 1.00~3.00	2239.7 ±269.5	17.32 ±6.74	1.4 ±0.2
6 mg (n=6)	376 ±54	1.50 1.00~2.00	4038.5 ±1154.7	14.76 ±2.74	1.6 ±0.5
12 mg (n=6)	867 ±109	2.00 1.00~3.00	8855.8 ±991.2	12.98 ±4.91	1.4 ±0.2
20 mg (n=6)	1400 ±240	2.00 1.00~3.00	15307.4 ±4442.1	18.89 ±8.95	1.4 ±0.4

平均値±標準偏差

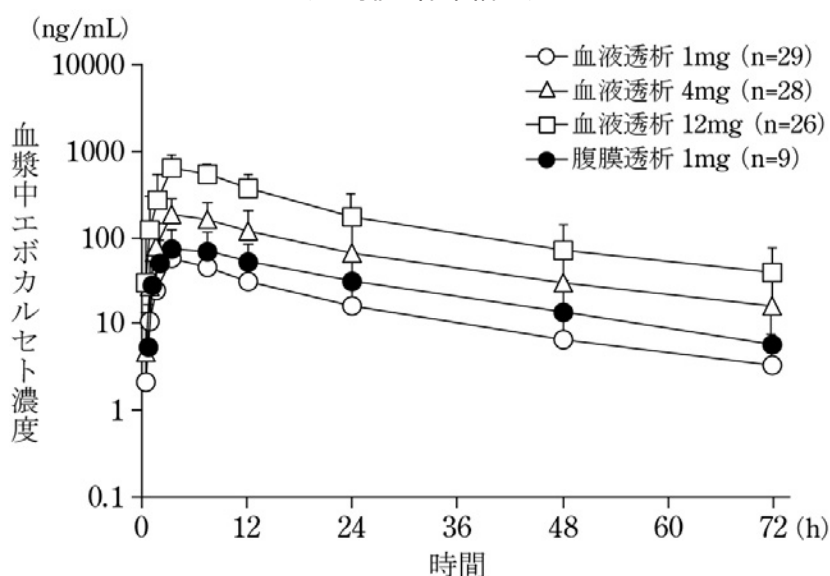
a) : 中央値、最小値～最大値

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

■二次性副甲状腺機能亢進症患者（7580-003 試験、7580-004 試験）^{13, 18, 36)}

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1、4 及び 12 mg 並びに腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤単回投与後の血漿中エボカルセトの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した。

二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの血漿中濃度推移
(平均値+標準偏差)



血液透析：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

腹膜透析：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	透析の種類	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
1 mg (n=29)	血液透析	61.9 ±21.6	4.00 1.95~11.88	1288.5 ±954.9	20.86 ±13.07	1.2 ±0.8	30.9 ±23.4
4 mg (n=28)	血液透析	210 ±98	4.08 2.02~12.07	5267.8 ±5818.7	22.42 ±16.89	1.4 ±1.2	39.3 ±37.0
12 mg (n=26)	血液透析	706 ±208	4.00 0.88~11.92	14680.4 ±8473.0	22.52 ±12.24	1.2 ±0.9	31.6 ±16.4
1 mg (n=9)	腹膜透析	104 ±49	4.03 0.93~24.07	2040.5 ±938.5 ^{b)}	33.58 ±11.62 ^{b)}	0.62 ±0.36 ^{b)}	31.5 ±22.3 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) : 中央値、最小値~最大値、b) : n=7

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

■副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者（7580-101 試験）

「VII.1.(2).2) 反復投与 ■副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者」の項参照

2) 反復投与

■健康成人（7580-002 試験）^{35, 37)}

健康成人に本剤 6 及び 12 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。いずれの投与量でも反復投与開始後速やかに定常状態に到達し、顕著な蓄積は認められなかった。

健康成人に 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
6 mg (n=6)	1	393 ±118	4.00 3.00~4.00	3447.1 ±721.3	-
6 mg (n=6)	8	394 ±97	4.00 2.00~4.00	3860.6 ±643.3	18.50 ±3.76
12 mg (n=5)	1	898 ±182	4.00 2.00~4.00	8517.8 ±2599.6	-
12 mg (n=5)	8	1050 ±250	3.00 2.00~8.00	10836.3 ±4690.7	16.30 ±5.24

平均値±標準偏差

a) : 中央値、最小値~最大値

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

■二次性副甲状腺機能亢進症患者（7580-003 試験）³⁸⁾

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1 又は 4 mg を 1 日 1 回 14 日間（反復投与期）並びに 8 又は 12 mg を 1 日 1 回 7 日間（延長投与期）反復経口投与した。

反復投与期及び延長投与期における C_{trough} は、いずれの投与量でも Day3 から最終投与時まで同様の濃度で推移した。単回投与期の投与 24 時間後の血漿中濃度並びに反復投与期及び延長投与期の C_{trough} より算出した 1、4 及び 12 mg における $R_{C_{trough}}$ はそれぞれ 2.39、3.52 及び 2.69 であった。

C_{trough} ：血漿中濃度のトラフ値、 $R_{C_{trough}}$ ： C_{trough} から算出した累積係数

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

■副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者（7580-101 試験）¹⁵⁾

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に本剤を下表の投与量で単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量	$C_{max}^{a)}$ (ng/mL)	$t_{max}^{a,b)}$ (h)
単回投与時	2mg (n=18)	194±66	1.00 0.50～3.00
反復投与時	2mg 1 日 2 回 (n=4)	184±29	1.93 1.00～2.00
	4mg 1 日 2 回 (n=4)	479±43	0.98 0.50～1.03
	6mg 1 日 2 回 (n=4)	1100±644	1.41 1.02～2.83
	6mg 1 日 4 回 (n=4)	1080±658	0.77 0.47～2.90

平均値±標準偏差

a)：投与後 0.5～3 時間までの採血時点における最高血漿中濃度を C_{max} 、最高血漿中濃度到達時間を t_{max} とした。

b)：中央値、最小値～最大値

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響（7580-013 試験）³⁹⁾

健康成人に本剤 2mg を食後に単回経口投与したとき、絶食下投与に比べて、 C_{max} は約 20%の低下が認められたが、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に影響は認められなかった。

薬物動態パラメータ（食事の影響）

	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
絶食下投与 (n=16)	173±42 168	1669.9±426.0 1617.7	1700.9±441.3 1645.8
食後投与 (n=16)	139±27 137	1627.8±489.4 1560.0	1682.6±529.1 1606.1

上段：算術平均値±標準偏差、下段：幾何平均値

2) 併用薬の影響（7580-009 試験）^{40, 41)}

健康成人にテオフィリン 100 mg、エファビレンツ 200 mg、レパグリニド 0.25 mg、ジクロフェナクナトリウム 25 mg 及びタダラフィル 5 mg（1 日目及び 18 日目に経口投与）及び本剤 6 mg（4～20 日目に 1 日 1 回反復経口投与）を併用した*。

その結果、テオフィリンの AUC_{0-t} 及び C_{\max} は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.26 倍（90%信頼区間：1.19～1.33）、1.15 倍（90%信頼区間：1.10～1.20）であり、 AUC_{0-t} の 90%信頼区間の上限値が基準値 1.25 を上回った。エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム及びタダラフィルの C_{\max} 及び AUC_{0-t} については、本剤併用の有無による影響は認められなかった。

※テオフィリン：CYP1A2 基質、エファビレンツ：CYP2B6 基質、レパグリニド：CYP2C8 基質、ジクロフェナクナトリウム：CYP2C9 基質、タダラフィル：CYP3A 基質

（「VIII.7. 相互作用」の項参照）

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

■ 二次性副甲状腺機能亢進症患者⁴²⁾

母集団薬物動態（PPK）解析には一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを用い、薬物動態パラメータとしてみかけの全身クリアランス（CL/F）、中心コンパートメントのみかけの分布容積（ V_1/F ）、末梢コンパートメントのみかけの分布容積（ V_2/F ）及び吸収速度定数を推定した。

■ 副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者⁴³⁾

PPK 解析には一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用い、薬物動態パラメータとして CL/F、みかけの分布容積（V/F）及び吸収速度定数を推定した。

(2) 吸収速度定数：

■ 二次性副甲状腺機能亢進症患者⁴²⁾

0.114 (1/h)

■ 副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者⁴³⁾

2.47 (1/h)

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(4) クリアランス :

■二次性副甲状腺機能亢進症患者⁴²⁾

$$CL/F^{\text{注1)}} = 0.933 \text{ (L/h)}$$

注 1) PPK 解析による推定値

各試験における $CL/F^{\text{注2)}}$ については、「VII.1.(2).1) 単回投与」の項参照

注 2) 解析方法：モデルによらない解析

■副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者⁴³⁾

$$CL/F^{\text{注3)}} = 0.948 \text{ (L/h)}$$

注 3) PPK 解析による推定値

(5) 分布容積 :

■二次性副甲状腺機能亢進症患者⁴²⁾

$$V_1/F^{\text{注1)}} = 2.84 \text{ (L)}, V_2/F^{\text{注2)}} = 17.2 \text{ (L)}$$

注 1) : 中心コンパートメントのみかけの分布容積 (PPK 解析による推定値)

注 2) : 末梢コンパートメントのみかけの分布容積 (PPK 解析による推定値)

消失相におけるみかけの分布容積 ($V_2/F^{\text{注3)}}$) については、「VII.1.(2).1) 単回投与 ■二次性副甲状腺機能亢進症患者」の項参照

注 3) 解析方法：モデルによらない解析

■副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者⁴³⁾

$$V/F^{\text{注4)}} = 12.0 \text{ (L)}$$

注 4) : PPK 解析による推定値

(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 :

「VII.2.(1) 解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因 :

■二次性副甲状腺機能亢進症患者⁴²⁾

二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした試験 (7580-003 試験、7580-004 試験及び 7580-005 試験) で得られた血漿中エボカルセト濃度データを併合し、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた PPK 解析により、二次性副甲状腺機能亢進症患者での本剤の薬物動態及び薬物動態に影響を及ぼす内因性要因^{a)} 及び外因性要因^{b)} を

共変量として検討した。なお、これらの共変量の影響は、CL/F 及び V_1/F に対して検討した。

その結果、CL/F に対して年齢及びアルカリホスファターゼ (ALP) が影響を与えることが示唆されたが、個体間及び個体内変動を考慮すると、年齢及び ALP は本剤の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられた。

a) : 性別、年齢 (同意取得時の満年齢)、体重、ALB、BIL、AST、ALT、ALP、ヘモグロビン濃度、Ccr、補正 Ca 及び intact PTH (投与前の最新の値)

b) : 透析療法

■副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者⁴³⁾

7580-101 試験で得られた血漿中エボカルセト濃度データを用いて、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた PPK 解析により、本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因⁴⁾ を検討した結果、いずれも本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。なお、外因性要因の検討は新たに実施していない。

c) : 性別、年齢、体重、ALB、ALP、ALT、AST、T-Bil、ヘモグロビン、Ccr、補正 Ca 及び intact PTH (いずれも投与前の値)

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ^{44, 45)}

外国人健康成人男性を対象として、エボカルセト 1 mg を単回経口投与及び ^{14}C -エボカルセト 4 μg を単回静脈内投与したときの薬物動態を検討し、絶対的生物学利用率を算出した。

経口投与されたエボカルセト及び静脈内投与された ^{14}C -エボカルセトの $\text{AUC}_{0-\infty}$ を投与量で補正して算出した絶対的生物学利用率は 0.627 であった (7580-006 試験、外国人データ、放射性標識化合物での検討)。

(2) 吸収率⁴⁵⁾

外国人健康成人男性に ^{14}C -エボカルセトを 1 mg 単回経口投与したとき、少なくとも投与量の約 90% が吸収されると推定された (7580-006 試験、外国人データ、放射性標識化合物での検討)。

<参考：ラット (放射性標識化合物での検討) >⁴⁶⁾

胆管カニューレ処置した雄性ラットに ^{14}C -エボカルセトを 1 mg/kg の投与量で単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの胆汁中累積排泄率は 94.7% であり、経口投与した放射能のほとんどが吸収され、主に胆汁中に排泄された。また、胆汁中に排泄された放射能の約 70% が再吸収された。

5.分布

(1) 血液－脳関門通過性^{47, 48)} :

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに¹⁴C-エボカルセトを1 mg/kgの投与量で単回経口投与したとき、投与後1時間での放射能濃度の脳/血漿比はそれぞれ0.21及び0.23であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性⁴⁹⁾ :

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

妊娠18日目のラットに¹⁴C-エボカルセトを1 mg/kgの投与量で単回経口投与したとき、胎児組織中放射能濃度は、胎児の腸内容物を除く検討したすべての組織において投与後1時間に最高値を示し、その後、経時的に減少した。投与後1及び10時間の胎児組織中放射能濃度は、肝臓及び脳で高かったが、いずれも母体血漿より低値であった(0.37~0.66倍)。胎児の腸内容物の放射能濃度は、投与後48時間に投与後1及び10時間より高値を示し母体血漿の29.74倍であった。妊娠ラットに¹⁴C-エボカルセトを単回経口投与したときの放射能は、胎盤を介し胎児へ移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性⁵⁰⁾ :

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>

授乳ラットに¹⁴C-エボカルセトを非絶食下で1 mg/kgの投与量で単回経口投与したとき、放射能濃度の乳汁/血漿比は投与後24時間に最大(3.71)となり、AUC₀₋₄₈の乳汁/血漿比は1.32であった。¹⁴C-エボカルセトを経口投与したときの放射能は乳汁中へ移行することが示された。

(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 :

血球移行性⁵¹⁾

*in vitro*でのヒト血球移行率は5.2~9.2%であった（放射性標識化合物での検討）。

<参考：ラット（放射性標識化合物での検討）>⁴⁷⁾

雄性アルビノラットに¹⁴C-エボカルセトを1 mg/kgの投与量で単回経口投与したとき、放射能はほぼ全身に分布した。特に、ハーダー氏腺及び肝臓において血漿よりも高い放射能濃度が認められ、投与後1時間での血漿中放射能濃度のそれぞれ1.69倍及び1.53倍であった。組織中放射能濃度は経時的に減少し、投与後96時間には大部分の組織において放射能は検出されなかった。

雄性有色ラットに¹⁴C-エボカルセトを1 mg/kgの投与量で単回経口投与したときの放射能分布はアルビノラットに類似したが、眼球の放射能濃度はアルビノラットに比べ高かった。更に、雄性有色ラットの眼球、有色皮膚及びブドウ膜の放射能の消失は緩やかであり、投与後336時間においてそれぞれの組織における最高濃度の約13%、7%及び

12%の放射能が検出された。¹⁴C-エボカルセト由来物質がメラニンに対して親和性を有することが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率^{51, 52)} :

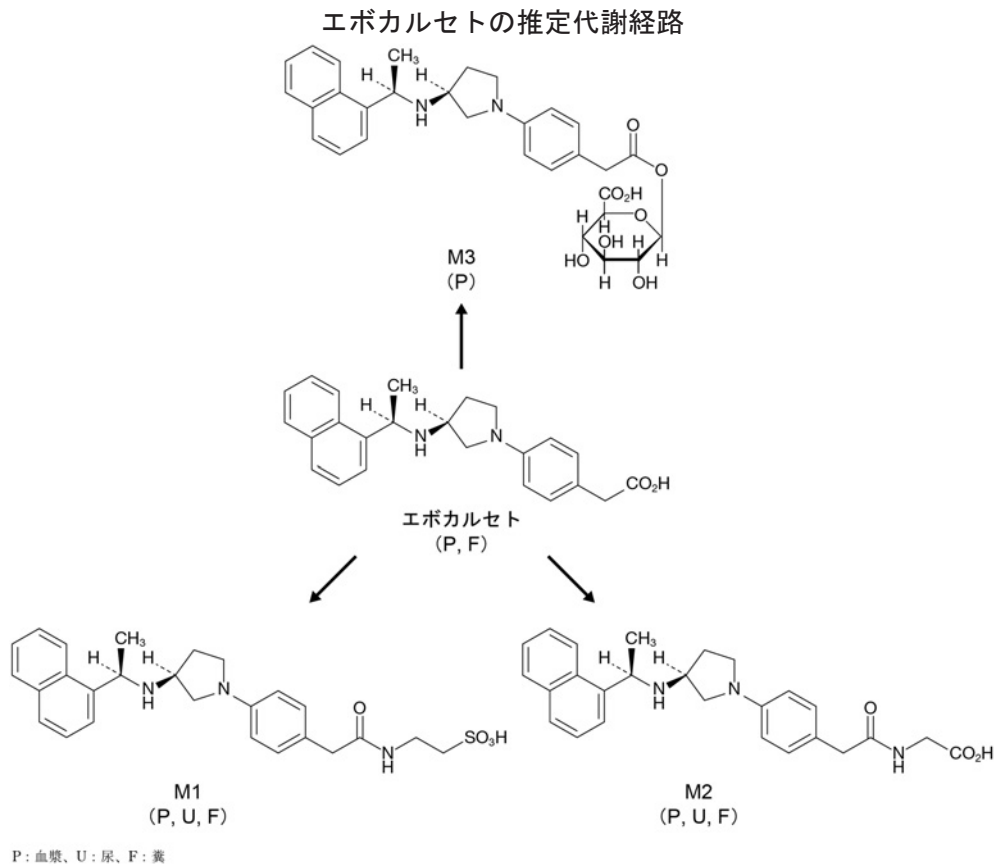
*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は97.8~98.4%であった。血漿中の主結合蛋白はアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白であった(以上、放射性標識化合物での検討)。また、健康成人及び肝機能障害患者での血漿蛋白結合率は97.9~98.2%と同程度であった。

6.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{44, 45)} :

外国人健康成人男性に¹⁴C-エボカルセトを1 mg 単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められ、総放射能に対する未変化体の比は、 C_{max} では95.5%、 AUC_{0-72} では80.0%であった。血漿中主代謝物として、活性を有する代謝物であるタウリン抱合体(M1)及びグリシン抱合体(M2)が認められ、総放射能に対するそれぞれの比は C_{max} では7.5%及び3.1%、 AUC_{0-72} では11.2%及び8.5%であった。また、グルクロン酸抱合体(M3)もわずかに検出された。尿中には未変化体は認められず、エボカルセトの主消失経路は代謝と推定された(7580-006試験、外国人データ、放射性標識化合物での検討)。

(「VII.7. 排泄」の項も参照)



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率⁵³⁾：

¹⁴C-エボカルセトを用いた *in vitro* 試験において、エボカルセトの代謝に寄与する UGT 分子種及び CYP 分子種は UGT1A1、UGT1A3、CYP2D6 及び CYP3A4 であることが示唆されたが、ヒト肝ミクロソーム中で生成した代謝物はいずれも試料中放射能の 4% 未満であり、極めて少なかった（放射性標識化合物での検討）。

（「VII.1.(4).2) 併用薬の影響」の項も参照）

(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：

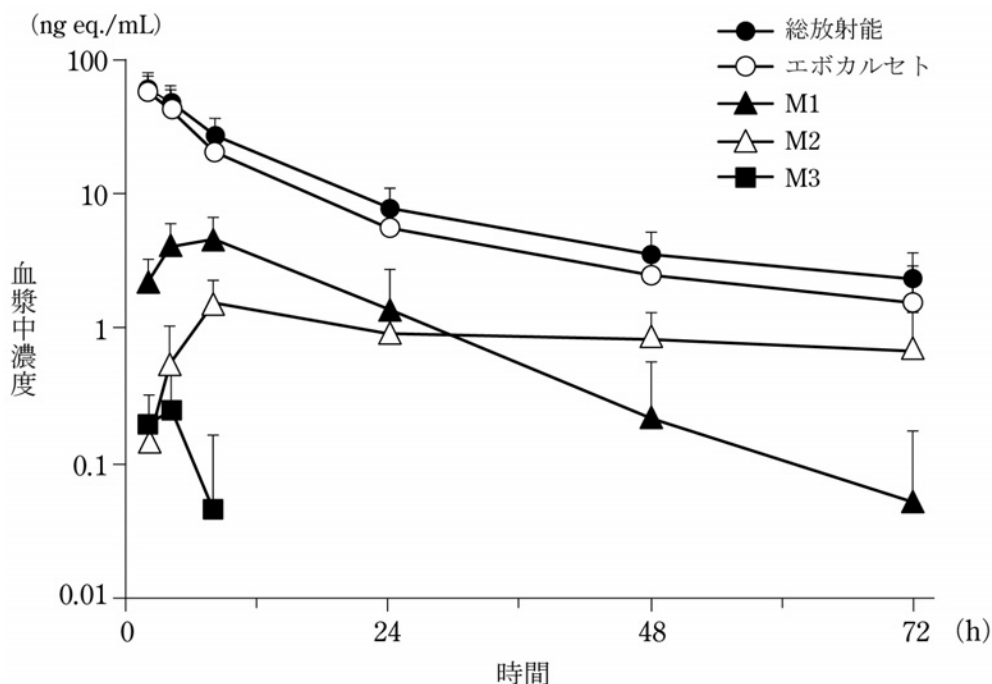
エボカルセト代謝物のヒト Ca 受容体に対する作用を検討した。ヒトにおける主代謝物である M1 及び M2 は、濃度の増加に伴いヒト Ca 受容体発現 HEK293 細胞の細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させた。M1 の細胞内 Ca²⁺濃度上昇における EC₅₀ 値は、 $7.89 \times 10^{-8} \sim 1.24 \times 10^{-7}$ mol/L であった。M2 の細胞内 Ca²⁺濃度上昇における EC₅₀ 値は、 $1.83 \times 10^{-7} \sim 2.08 \times 10^{-7}$ mol/L であった (*in vitro*)⁵⁴⁾。

エボカルセトの細胞内 Ca²⁺濃度上昇における EC₅₀ 値については、「VI.2.(2).1) ヒト Ca 受容体に対する作用 (*in vitro*)」の項参照

<参考>代謝物の血漿中濃度推移・薬物動態パラメータ^{44, 45)}

外国人健康成人男性に¹⁴C-エボカルセトを1 mg 単回経口投与したときの総放射能、エボカルセト並びに代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである(7580-006 試験、外国人データ、放射性標識化合物での検討)。

¹⁴C-エボカルセトを経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値+標準偏差)



¹⁴C-エボカルセトを経口投与したときの血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng eq./mL) ^{a)}	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng eq. h/mL) ^{a)}	AUC_{0-72} (ng eq. h/mL) ^{a)}
総放射能	58.7±17.6	2.00 (2.00~2.00)	802±272	802±272
エボカルセト (未変化体)	56.0±16.4	2.00 (2.00~2.00)	637±206	639±208
M1	4.53±2.09	8.00 (4.00~8.00)	91.4±61.9	95.6±61.3
M2	1.70±0.60	8.00 (8.00~72.00)	62.5±18.9	64.0±19.4
M3	0.306±0.198	3.00 (2.00~4.00)	0.908±1.029	1.64±1.85

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 (最小値~最大値)

n=6

a) エボカルセト (未変化体) の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-72} の単位はそれぞれ ng/mL、ng h/mL 及び ng h/mL

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

7.排泄^{44, 45, 55)}

外国人健康成人男性に¹⁴C-エボカルセトを1 mg 単回経口投与したとき、投与後264時間(11日間)までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の61.2±7.17%及び32.7±7.99%が排泄され、これらを合わせた全回収率は93.9±1.76%であった。

投与後264時間までに採取した尿中には主にM2及びM1(それぞれ投与量の28.2±9.4%及び24.7±5.2%)が認められ、未変化体は認められなかった。投与後264時間までに採取した糞中には主にM1(20.3±14.5% of dose)が認められ、未変化体(8.6±5.8% of dose)及びM2(0.7±0.6% of dose)も認められた(7580-006試験、外国人データ、放射性標識化合物での検討)。

(「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項も参照)

8.トランスポーターに関する情報⁵⁶⁾

トランスポーターに関する*in vitro*試験において、エボカルセトはP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示唆された。P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kに対するIC₅₀値は評価した最高濃度(P-gp及びBCRPでは50 µmol/L、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kでは10 µmol/L)より高値であった。OATP1B3に対する阻害作用は認められなかった。

9.透析等による除去率

■血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者^{14, 38)}

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤1又は4 mgを1日1回14日間反復経口投与した(反復投与期)。

反復投与期のDay 1において、透析器の動脈側及び静脈側より同時採血して得られた血漿中エボカルセト濃度を比較した結果、透析による除去は認められなかった。

■腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者^{18, 38)}

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤1 mgを単回経口投与した後の透析排液中エボカルセト濃度から算出された排泄率は2.33%以下であり、透析排液への排泄はほとんど認められなかった。

10.特定の背景を有する患者

■肝機能障害患者(7580-008試験)⁵²⁾

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の肝機能障害患者に本剤1 mgを単回経口投与したとき、年齢、性別及び体重をマッチングした健康成人と比較して、AUC_{0-∞}はそれぞれ2.18倍及び1.28倍高かった。C_{max}はそれぞれ1.10倍及び0.91倍であり、顕著な差が認められなかった。

肝機能障害患者及び健康成人における薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	軽度		中等度	
	肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A)	健康成人	肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B)	健康成人
C_{\max} (ng/mL)	83.7 ±36.7	75.8 ±17.3	67.6 ±25.2	74.4 ±34.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1861.4 ±1265.1	853.0 ±231.3	1129.8 ±409.4	884.5 ±312.8 ^{a)}

平均値±標準偏差 (n=6)

a) : n=5

【肝機能障害患者】

血中濃度が上昇するおそれがある。

■高齢者⁵⁷⁾

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤を 1、4 及び 12 mg 単回経口投与したときの、年齢と C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の間に一定の傾向は認められなかった (7580-003 試験)。また、PPK 解析により、本剤のみかけの全身クリアランス (CL/F) の平均値は低年齢患者に比べ高年齢患者において低下する傾向が認められたものの、個体間及び個体内変動を考慮すると年齢は本剤の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられた。

【高齢者】

副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

本剤は対象疾患により用法及び用量が異なるため、「V.3. 用法及び用量」の項を参照すること

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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

〔解説〕

2.1 薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）に対し、過敏症を発現するおそれがあるため、組成を確認すること。

（本剤の組成は「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

2.2 動物試験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められたため設定した。

〔VIII.6.(5)〕の項参照]

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

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。[7.4、7.9、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

〔解説〕

8.1 本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため設定した。

〔「V.4.」、「VIII.6.(1)」、「VIII.8.(1)」の項参照〕

- 8.2 本剤投与開始時及び用量調整時には低カルシウム血症等の副作用を発現する可能性が高く、本剤投与開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現等に注意する必要があるため設定した。

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 低カルシウム血症の患者

低カルシウム血症を悪化させるおそれがある。〔7.4、7.9、8.1、11.1.1 参照〕

〔解説〕

本剤は PTH 分泌抑制作用を介した血中カルシウム濃度低下作用を有することから、低カルシウム血症が助長されることを防ぐために設定した。

〔「V.4.」、「VIII.5.」、「VIII.8.(1)」の項参照〕

- (2) 腎機能障害患者：

設定されていない

- (3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.1 参照〕

〔解説〕

肝機能障害を有する患者においては本剤の血中濃度が上昇し、薬効及び副作用が強くなるおそれがあるため設定した。

〔「VII.10.」の項参照〕

- (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投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

動物実験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められている。〔2.2 参照〕

〔解説〕

動物実験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められたため設定した。なお、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い。

[「VIII.2.」の項参照]

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

動物実験（ラット）で出生児に発育遅延等が認められている。

〔解説〕

動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められたことから設定した。なお、国内臨床試験では、授乳中の女性に対する使用経験はない。

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〔解説〕

小児等を対象とした国内臨床試験を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

〔解説〕

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、本剤投与後は患者の状態を慎重に観察する必要があるため設定した。

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
デノスマブ ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物 ミノドロン酸水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物 等 カルシトニン 副腎皮質ホルモン プレドニゾロン デキサメタゾン 等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
テオフィリン [16.7.1 参照]	テオフィリンの作用が増強するおそれがある。	機序は不明であるが、テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} が増加した。
ジギトキシン ジアゼパム 等 [16.3.1 参照]	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。

〔解説〕

血中カルシウム濃度低下作用を有する薬剤

デノスマブ、ビスホスホネート系製剤、カルシトニン、副腎皮質ホルモンは、血清カルシウム濃度を低下させるおそれがあり、本剤との併用により本剤の血中カルシウム濃度低下作用が増強される可能性があるため設定した。

テオフィリン

日本人健康成人にテオフィリン 100mg（1日目及び18日目に経口投与）及び本剤 6mg（4～20日目に1日1回反復経口投与）を併用した。その結果、テオフィリンの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.26 倍（90%信頼区間：1.19～1.33）、1.15 倍（90%信頼区間：1.10～1.20）であり、 AUC_{0-t} の 90%信頼区間の上限値が基準値 1.25 を上回った。

機序は不明であるが、本剤との併用によりテオフィリンの血中濃度が上昇し、テオフィリンの作用が増強されるおそれがあることから設定した。

〔「VII.1.(4)」の項参照〕

蛋白結合率の高い薬剤

本剤は血漿蛋白結合率が高い（*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は 97.8～98.4%）ことから、他剤（ジギトキシン、ジアゼパム等）との併用により本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性があるため設定した。

〔「VII.5.(6)」の項参照〕

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。

〔解説〕

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験、腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験、並びに副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。

(副作用発現状況は、「副作用発現状況一覧」参照)

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症 (16.2%)

低カルシウム血症に基づくと考えられる症状 (QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等) があらわれた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。[7.4、7.9、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2 参照]

11.1.2 QT 延長 (0.6%)

[11.1.1 参照]

〔解説〕

11.1.1 低カルシウム血症

本剤は PTH 分泌抑制作用を介した血中カルシウム濃度低下作用を有すること、また、国内臨床試験では低カルシウム血症の発現が認められていることから、注意喚起が必要であるため設定した。低カルシウム血症に基づくと考えられる症状として、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等が知られている。本項では、低カルシウム血症・血清カルシウム減少が発現した場合の対処方法について記載した。

なお、国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない低カルシウム血症関連の有害事象として「低カルシウム血症」、「補正カルシウム減少」及び「血中カルシウム減少」の事象をまとめ、発現頻度を算出している。

[「V.4.」、「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」、「VIII.8.(1)」、「VIII.10.」の項参照]

11.1.2 QT 延長

本剤は PTH 分泌抑制作用を介した血中カルシウム濃度低下に伴い、QT 延長が起こる可能性があることから、注意喚起が必要であるため設定した。非臨床試験の安全性薬理試験の結果より、本剤が心筋の機能に対して直接影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、本剤による QT 延長作用は、直接的な心筋に対する作用ではなく、血中カルシウム濃度の低下を介した作用と考えられている。

〔VIII.8.(1)〕の項参照

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
腹部・消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退	胃腸炎、腹痛、便秘、逆流性食道炎、口内炎、歯肉炎、腹部膨満	消化管潰瘍、消化不良、腸炎、便潜血
循環器		不整脈	期外収縮、狭心症・心筋虚血、高血圧、動悸
精神・神経		眩暈、感覚鈍麻	頭部不快感、振戦
筋骨格		筋骨格痛、筋痙縮	
肝臓		肝機能異常 [AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇]	
眼			眼乾燥、視力障害
皮膚	そう痒症	発疹	
内分泌			PTH 減少
血液		貧血	
代謝			CK 上昇、痛風
呼吸器・胸郭及び縦隔障害		胸痛、胸部不快感	呼吸困難
その他		シャント閉塞	Al-P 上昇、浮腫

〔解説〕

上記の「その他の副作用」に記載した副作用について、医学的に類似した副作用を含めて、複数の事象をまとめ、発現頻度を算出した（下表参照）。

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
下痢	下痢、軟便
胃腸炎	胃腸炎、びらん性胃炎、胃炎
腹痛	腹痛、下腹部痛、上腹部痛
口内炎	口内炎、出血性口内炎
歯肉炎	歯肉炎、歯周炎
消化管潰瘍	胃潰瘍、食道潰瘍
不整脈	不整脈、洞性不整脈
期外収縮	上室性期外収縮、心室性期外収縮
狭心症・心筋虚血	狭心症、心筋虚血
眩暈	回転性めまい、頭位性回転性めまい
感覚鈍麻	感覚鈍麻、口の感覚鈍麻
筋骨格痛	四肢痛、背部痛
肝機能異常 [AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇]	肝機能異常、薬物性肝障害

「その他の副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
視力障害	視力低下、視力障害
発疹	湿疹、紅斑
貧血	貧血、鉄欠乏性貧血、腎性貧血
痛風	痛風、高尿酸血症
シャント閉塞	シャント狭窄、シャント閉塞
Al-P 上昇	高アルカリホスファターゼ血症、血中アルカリホスファターゼ増加
浮腫	眼瞼浮腫、関節腫脹

副作用発現状況一覧

試験・調査区分	承認時までの国内臨床試験												
安全性評価対象例数	511 例												
副作用発現例数 (%)	216 例(42.3%)												
試験・調査区分	二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験									副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験	合計		
	血液透析比較試験				血液透析長期投与試験		腹膜透析一般臨床試験						
	エボカルセト		シナカルセト塩酸塩		エボカルセト		エボカルセト				エボカルセト		
安全性評価対象例数	317 例		317 例		137 例		39 例			18 例		511 例	
副作用発現例数 (%)	142	(44.8)	186	(58.7)	48	(35.0)	18	(46.2)	8	(44.4)	216	(42.3)	

試験・調査区分	二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした 国内第Ⅲ相臨床試験								副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験		合計	
	血液透析比較試験				血液透析長期投与試験		腹膜透析一般臨床試験					
	エポカルセット		シナカルセット塩酸塩		エポカルセット		エポカルセット		エポカルセット			
分類・副作用名	発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)	
[血液およびリンパ系障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	3	(0.6)
貧血	0	—	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
鉄欠乏性貧血	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
腎性貧血	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
[心臓障害]	10	(3.2)	6	(1.9)	4	(2.9)	2	(5.1)	0	—	16	(3.1)
不整脈	3	(0.9)	0	—	0	—	0	—	0	—	3	(0.6)
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
動悸	1	(0.3)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
狭心症	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
心房粗動	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
左脚ブロック	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
心不全	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
心筋症	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
心筋虚血	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
洞性不整脈	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
上室性期外収縮	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
発作性頻脈	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
心室性期外収縮	1	(0.3)	3	(0.9)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
心房細動	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
右脚ブロック	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
[耳および迷路障害]	3	(0.9)	5	(1.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	5	(1.0)
回転性めまい	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	4	(0.8)
頭位性回転性めまい	1	(0.3)	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
[内分泌障害]	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(1.5)	0	—	0	—	3	(0.6)
甲状腺嚢腫	0	—	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
副甲状腺肥大	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
甲状腺機能低下症	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
[眼障害]	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(3.6)	2	(5.1)	0	—	8	(1.6)
ドライアイ	0	—	0	—	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	2	(0.4)
白内障	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
結膜出血	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
眼瞼浮腫	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
緑内障	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
視力低下	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
視力障害	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)

試験・調査区分	二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした 国内第Ⅲ相臨床試験									副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験		合計	
	血液透析比較試験				血液透析長期投与試験		腹膜透析一般臨床試験						
	エボカルセト		シナカルセト塩酸塩		エボカルセト		エボカルセト						
分類・副作用名	発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)			発現例数 (%)			
眼瞼下垂	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	
【胃腸障害】	58	(18.3)	96	(30.3)	25	(18.2)	3	(7.7)	5	(27.8)	91	(17.8)	
悪心	16	(5.0)	36	(11.4)	7	(5.1)	0	—	2	(11.1)	25	(4.9)	
嘔吐	14	(4.4)	19	(6.0)	5	(3.6)	1	(2.6)	1	(5.6)	21	(4.1)	
腹部不快感	10	(3.2)	29	(9.1)	7	(5.1)	1	(2.6)	1	(5.6)	19	(3.7)	
下痢	10	(3.2)	10	(3.2)	2	(1.5)	0	—	0	—	12	(2.3)	
軟便	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	5	(1.0)	
便秘	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.5)	0	—	0	—	4	(0.8)	
腹部膨満	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0	—	0	—	3	(0.6)	
胃食道逆流性疾患	3	(0.9)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	3	(0.6)	
腹痛	0	—	0	—	2	(1.5)	0	—	0	—	2	(0.4)	
下腹部痛	1	(0.3)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)	
消化不良	1	(0.3)	6	(1.9)	0	—	0	—	1	(5.6)	2	(0.4)	
腸炎	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	0	—	2	(0.4)	
びらん性胃炎	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)	
口内炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	2	(0.4)	
口の感覚鈍麻	1	(0.3)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)	
上腹部痛	1	(0.3)	4	(1.3)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
口唇炎	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)	
大腸炎	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
おくび	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)	
変色便	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
胃潰瘍	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
胃炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
痔核	1	(0.3)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
腸閉塞	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)	
食道潰瘍	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
急性膵炎	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
出血性口内炎	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)	
地図状舌	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)	
心窩部不快感	0	—	3	(0.9)	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)	
食道不快感	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)	
腹水	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	
慢性胃炎	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	
潰瘍性大腸炎	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	
腸憩室	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	

試験・調査区分	二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした 国内第Ⅲ相臨床試験								副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験		合計	
	血液透析比較試験				血液透析長期投与試験		腹膜透析一般臨床試験					
	エポカルセト		シナカルセト塩酸塩		エポカルセト		エポカルセト		エポカルセト			
分類・副作用名	発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)	
胃十二指腸潰瘍	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
鼠径ヘルニア	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
【一般・全身障害および投与部位の状態】	7	(2.2)	5	(1.6)	4	(2.9)	1	(2.6)	0	—	12	(2.3)
胸部不快感	1	(0.3)	0	—	2	(1.5)	0	—	0	—	3	(0.6)
胸痛	3	(0.9)	0	—	0	—	0	—	0	—	3	(0.6)
適用部位そう痒感	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
倦怠感	1	(0.3)	3	(0.9)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
疼痛	0	—	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
発熱	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
口渇	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
潰瘍	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
圧痛	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
【肝胆道系障害】	3	(0.9)	3	(0.9)	1	(0.7)	0	—	0	—	4	(0.8)
肝機能異常	3	(0.9)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	3	(0.6)
薬物性肝障害	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
肝嚢胞	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
オッドイ括約筋機能不全	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
【感染症および寄生虫症】	7	(2.2)	6	(1.9)	3	(2.2)	2	(5.1)	1	(5.6)	13	(2.5)
歯肉炎	0	—	0	—	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	2	(0.4)
気管支炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
胃腸炎	1	(0.3)	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
帯状疱疹	1	(0.3)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
肝膿瘍	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
限局性感染	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
歯周炎	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
肺炎	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
歯髄炎	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
皮下組織膿瘍	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
ウイルス感染	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(5.6)	1	(0.2)
口腔ヘルペス	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
口角口唇炎	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
術後創感染	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
【傷害、中毒および処置合併症】	3	(0.9)	3	(0.9)	0	—	0	—	0	—	3	(0.6)
シャント狭窄	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	0	—	2	(0.4)
シャント閉塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)

試験・調査区分	二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした 国内第Ⅲ相臨床試験								副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験		合計	
	血液透析比較試験				血液透析長期投与試験		腹膜透析一般臨床試験					
	エボカルセト		シナカルセト塩酸塩		エボカルセト		エボカルセト		エボカルセト		エボカルセト	
分類・副作用名	発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)	
肋骨骨折	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
歯牙破折	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
[臨床検査]	55	(17.4)	83	(26.2)	18	(13.1)	11	(28.2)	0	—	84	(16.4)
補正カルシウム減少	37	(11.7)	50	(15.8)	10	(7.3)	7	(17.9)	0	—	54	(10.6)
血中カルシウム減少	11	(3.5)	24	(7.6)	5	(3.6)	2	(5.1)	0	—	18	(3.5)
心電図QT延長	2	(0.6)	6	(1.9)	1	(0.7)	0	—	0	—	3	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
血中副甲状腺ホルモン減少	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
便潜血	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	0	—	2	(0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
心電図T波増高	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
血小板数減少	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
体重増加	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
白血球数減少	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
好酸球百分率増加	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
血圧低下	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
肝機能検査異常	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
便潜血陽性	0	—	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	0	—
[代謝および栄養障害]	22	(6.9)	13	(4.1)	3	(2.2)	1	(2.6)	0	—	26	(5.1)
低カルシウム血症	11	(3.5)	4	(1.3)	0	—	0	—	0	—	11	(2.2)
食欲減退	8	(2.5)	8	(2.5)	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	10	(2.0)
糖尿病	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
痛風	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
高尿酸血症	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
高アルカリホスファターゼ血症	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
高脂血症	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
過小食	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
[筋骨格系および結合組織障害]	5	(1.6)	2	(0.6)	5	(3.6)	0	—	0	—	10	(2.0)
筋痙縮	2	(0.6)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	3	(0.6)
四肢痛	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
関節痛	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
背部痛	0	—	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)

試験・調査区分	二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした 国内第Ⅲ相臨床試験								副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験		合計	
	血液透析比較試験				血液透析長期投与試験		腹膜透析一般臨床試験					
	エボカルセト		シナカルセト塩酸塩		エボカルセト		エボカルセト		エボカルセト		エボカルセト	
分類・副作用名	発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)	
関節腫脹	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
関節リウマチ	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
滑膜炎	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
弾発指	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
四肢不快感	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
[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)]	3	(0.9)	0	—	0	—	0	—	0	—	3	(0.6)
乳癌	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
結腸癌	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
[神経系障害]	6	(1.9)	12	(3.8)	3	(2.2)	1	(2.6)	1	(5.6)	11	(2.2)
頭部不快感	1	(0.3)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
浮動性めまい	0	—	3	(0.9)	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
味覚異常	0	—	2	(0.6)	0	—	0	—	1	(5.6)	1	(0.2)
感覚鈍麻	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
痙攣発作	1	(0.3)	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
振戦	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
頸髄神経根障害	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	0	—	1	(0.2)
末梢神経麻痺	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
下肢静止不能症候群	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
血栓性脳梗塞	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
脳梗塞	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
顔面麻痺	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
頭痛	0	—	3	(0.9)	0	—	0	—	0	—	0	—
ミオクローヌス	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
末梢性ニューロパチー	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
感覚障害	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
[精神障害]	2	(0.6)	0	—	0	—	0	—	0	—	2	(0.4)
失見当識	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
不安障害	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
[腎および尿路障害]	1	(0.3)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
尿路結石	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
血尿	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
[生殖系および乳房障害]	1	(0.3)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
乳房痛	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)

試験・調査区分	二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした 国内第Ⅲ相臨床試験								副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験		合計	
	血液透析比較試験				血液透析長期投与試験		腹膜透析一般臨床試験					
	エボカルセト		シナカルセト塩酸塩		エボカルセト		エボカルセト		エボカルセト			
分類・副作用名	発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)		発現例数 (%)	
前立腺炎	0	—	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.7)	0	—	1	(5.6)	4	(0.8)
呼吸困難	1	(0.3)	0	—	1	(0.7)	0	—	0	—	2	(0.4)
咳嗽	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(5.6)	1	(0.2)
しゃっくり	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
労作性呼吸困難	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
あくび	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
上気道の炎症	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
口腔咽頭痛	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
[皮膚および皮下組織障害]	6	(1.9)	5	(1.6)	2	(1.5)	2	(5.1)	1	(5.6)	11	(2.2)
そう痒症	4	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.7)	1	(2.6)	0	—	6	(1.2)
湿疹	0	—	0	—	0	—	1	(2.6)	1	(5.6)	2	(0.4)
褥瘡性潰瘍	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
紅斑	0	—	1	(0.3)	1	(0.7)	0	—	0	—	1	(0.2)
蕁麻疹	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	(0.2)
脱毛症	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
冷汗	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
発疹	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—
[血管障害]	0	—	4	(1.3)	1	(0.7)	0	—	1	(5.6)	2	(0.4)
高血圧	0	—	3	(0.9)	1	(0.7)	0	—	1	(5.6)	2	(0.4)
血腫	0	—	1	(0.3)	0	—	0	—	0	—	0	—

副作用については、MedDRA/Jバージョン 21.1 基本語 (PT) を使用して集計した。
また、1 症例で同一副作用 (PT) が複数ある場合は、1 例として集計した。

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

13.過量投与

13.1 症状

低カルシウム血症を発現させると考えられる。

13.2 処置

低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。なお、本剤は血液透析により除去されない。[11.1.1 参照]

〔解説〕

- 13.1 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するため、過量投与の場合、血清カルシウム濃度が過度に低下する危険性があるため設定した。
- 13.2 低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、適切な処置を行う必要があることから設定した。
[「VIII.8.(1)」の項参照]

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。

〔解説〕

PTP 包装の医療用医薬品共通の注意事項である。
日薬連発第 54 号（2019 年 1 月 17 日付）により設定している。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外において、カルシウム受容体作動薬による過度の PTH の低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある。
- 15.1.2 海外において、カルシウム受容体作動薬投与後の急激な PTH の低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告がある。

〔解説〕

カルシウム受容体作動薬の非臨床試験及び海外臨床試験成績に基づき設定した^{58, 59)}。
なお、本剤においては同様の報告はない。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

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⁶⁰⁾：

試験の種類	動物種 (性別：例数)	投与方法	投与量	試験結果	
中枢神経系に及ぼす影響					
一般症状及び行動 (Irwin 変法)	ラット (雄：各 6)	単回 経口	0、1、3、 10 mg/kg	投与後 72 時間まで、影 響は認められなかった。	
心血管系に及ぼす影響					
心筋イオンチャネル電流 (ホールセルパッチクランプ法)	・ hERG	hERG 導入 HEK293 細胞 (－：各 4)	<i>In vitro</i>	3、10、30、 100 µmol/L	IC ₅₀ 値>100 µmol/L
	・ hCav1.2 ・ hKv1.5 ・ hKvLQT1/minK ・ hKv4.3 ・ hNav1.5	hCav1.2 導入 CHO 細胞 又は hKv1.5、 hKvLQT1/minK、 hKv4.3 若しくは hNav1.5 導入 HEK293 細胞 (－：各 4～5)	<i>In vitro</i>	10 µmol/L	いずれのイオン電流も抑 制しなかった。
	・ hKir2.1 ・ hKir6.2/SUR2A	hKir2.1 又は hKir6.2/SUR2A 導入 HEK293 細胞 (－：各 5)	<i>In vitro</i>	10 µmol/L	いずれのイオン電流も抑 制しなかった。
乳頭筋の活動電位 (微小電極法)	モルモット摘出乳頭筋 (－：各 5)	<i>In vitro</i>	10 µmol/L	活動電位に影響を及ぼさ なかった。	
右心房の拍動数 (マグナス槽内懸垂)	ラット摘出右心房 (－：各 5)	<i>In vitro</i>	10 µmol/L	拍動数に影響を及ぼさな かった。	
心拍数及び血圧 (テレメトリー)	ラット (無麻酔無拘束) (雄：各 6)	単回 経口	0、1、3、 10 mg/kg	投与後 69 時間までの検討で、 ・ 心拍数の増加が、3 及 び 10 mg/kg 投与群の 投与後 1～8 時間まで 認められた。 ・ 拡張期血圧及び平均血 圧の一過的な上昇が 10 mg/kg 投与群の投 与後 1 時間に認められ た。 ・ 収縮期血圧には影響は 認められなかった。	

試験の種類	動物種 (性別：例数)	投与方法	投与量	試験結果
心拍数、血圧及び 心電図 (テレメトリー)	カニクイザル (無麻酔無拘束) (雄：4 ^a)	単回 経口	0、1、3、 10 mg/kg	投与後 72 時間までの検討で、 ・心拍数の増加が 3 mg/kg 投与群の 1 例、10 mg/kg 投与群の 3 例で認められた。 ・血圧の上昇及び QTc の 延長が 10 mg/kg 投与 群の 3 例で認められ た。 ・PR 間隔 ^b 、QRS 幅 ^b 及 び QT 間隔に影響は認 められなかった。
呼吸器系に及ぼす影響				
呼吸数、1 回換気量及び 分時換気量 (全身プレチスモグラフィ)	ラット (無拘束) (雄：各 8)	単回 経口	0、1、3、 10 mg/kg	投与後 24 時間まで、影 響は認められなかった。

a：ラテン方格法によるクロスオーバーデザイン

b：投与後 24 時間まで検討

(3) その他の薬理試験⁶¹⁾：

1) 受容体結合試験 (参考情報)

動物組織又は市販のクローンレセプターを用いて、エボカルセトの各種受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対するトレーサー結合阻害作用を検討した。エボカルセトは、10 µmol/L の濃度において、アドレナリン α2A、アドレナリン α2B、アドレナリン α2C 及びドパミン D3 受容体に対して各々 82.03%、46.76%、55.68% 及び 41.41% の阻害率を示した。これらの受容体に対して、1 µmol/L の濃度のエボカルセトは、いずれも 40% 未満の結合阻害率であった。

2) ラット尿中電解質に関する試験 (参考情報)

エボカルセトの尿量及び尿中電解質 (ナトリウム (Na)、カリウム (K) 及びクロール (Cl)) 排泄に対する影響、尿中 Ca 及び無機リン (IP) 排泄量並びに尿 pH に対する影響を検討した。雄性ラットにエボカルセト (0.3、1 及び 3 mg/kg) を単回経口投与したとき、エボカルセトは 0.3 mg/kg 以上の投与量で Ca 排泄量を増加させ、IP 排泄量を低下させた。更に、1 mg/kg 以上の投与量で Cl 排泄量を増加させ、3 mg/kg の投与量では尿 pH を低下させた。尿量と Na 及び K 排泄量に対しては、エボカルセトは影響を及ぼさなかった。

3) ラットにおける胃排出に対する作用 (参考情報)

エボカルセトの胃排出に対する作用について検討した。雄性ラットにエボカルセト (0.3、1 及び 3 mg/kg) 又はシナカルセト塩酸塩 (10、30 及び 100 mg/kg) を単回経口投与し、その 10 分後に 0.05 w/v% フェノールレッド呈色液を投与した。胃内のフェノールレッド残存量を測定することで各個体の胃排出率を算出した。正常ラットにおいて、エボカルセトは PTH を有意に低下させた投与量 (0.03 mg/kg : p<0.05, Steel test) * の 100 倍の投与量でも胃排出率に影響を与えなかった。一方、シナカルセト塩酸塩は、正常ラットにおいてエボカルセトの 0.03 mg/kg と同程度の PTH 低

下作用を示すと推定される投与量 (1 mg/kg) の 30 倍の投与量 (30 mg/kg) から、胃排出率を有意に低下させた (p<0.001、Dunnett's test)。

※詳細は「VI.2.(2).3血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 (ラット)」の項参照

2.毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶²⁾ :

単回投与毒性試験を実施していないが、ラット及びカニクイザルいずれも反復投与毒性試験の中で最も高用量のエボカルセト (10 mg/kg) が投与された 2 週間反復経口投与毒性試験で急性毒性を検討した。

ラット及びカニクイザルではいずれも投与 1 日では 10 mg/kg まで死亡や一般状態の悪化は認められなかった。しかし、ラットでは投与 2 日に 10 mg/kg の 1 例が死亡した。また、カニクイザルでは 10 mg/kg の 1 例で投与 4 日に不活発や腹臥位が認められ、投与 5 日に投与を中止した。

動物種	性別、例数	投与経路及び投与量 (mg/kg/day)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	毒性試験群：雌雄各 6	経口 0、0.3、1、3、10	10
	TK 用サテライト群：雌雄各 6*	経口 0.3、1、3、10	
カニクイザル	雌雄各 2	経口 0、1、3、10	>10

TK：トキシコキネティクス

※：投与 1 日、14 日にそれぞれ 3 例を使用した。

(2) 反復投与毒性試験⁶³⁾ :

動物種 (性：例数)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
		(mg/kg/day)		
ラット (雌雄： 各 12~18) 〔休薬試験群含む〕 <注 1>	経口 / 1 日 1 回 4 週間 (+4 週間休薬)	0、0.1、0.3、 1.5、6	< 0.1	雄 ≥0.1 mg/kg : 水晶体混濁 ≥0.3 mg/kg : 血中 Ca 濃度低値、水晶体 線維膨化 ≥1.5 mg/kg : 心筋線維変性/壊死、血中 IP 濃度高値 6 mg/kg : 筋攣縮、体重低値、摂餌 量低値、十二指腸びらん 雌 ≥0.1 mg/kg : 血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値、水晶体混濁 ≥0.3 mg/kg : 水晶体線維膨化 ≥1.5 mg/kg : 摂餌量低値、胆管上皮細胞 肥大 6 mg/kg : 筋攣縮、体重低値、心筋 線維変性/壊死、心臓鈣質 沈着、十二指腸びらん 上記変化は、水晶体混濁を除き、4 週間 の休薬で回復又は回復傾向を示した。
ラット (雌雄： 各 12) <注 1>	経口 / 1 日 1 回 13 週間	雄： 0、0.3、1.5、6 雌： 0、0.1、0.6、3	雄：< 0.3 雌：0.1	雄 ≥0.3 mg/kg : 血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値、水晶体混 濁、外環状層板過骨症 ≥1.5 mg/kg : 心筋変性、心筋線維化、 水晶体線維膨化 6 mg/kg : 体重低値、摂餌量低値、 筋攣縮、心内膜下出血、 胆管上皮細胞肥大、腎盂 鈣質沈着 雌 ≥0.1 mg/kg : 血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値 ≥0.6 mg/kg : 水晶体混濁、心筋変性、 水晶体線維膨化、胆管上 皮細胞肥大、外環状層板 過骨症 3 mg/kg : 体重低値、摂餌量低値、 腎盂鈣質沈着、十二指腸 びらん、副腎皮質球状帯 細胞肥大

動物種 (性：例数)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
		(mg/kg/day)		
ラット (雌雄： 各 12) <注 2>	経口 / 1 日 1 回 26 週間	雄： 0、0.3、1.5、6 雌： 0、0.1、0.6、3	雄：< 0.3 雌：< 0.1	<p>雄</p> <p>≥0.3 mg/kg：血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値、水晶体混濁、副甲状腺萎縮、肺動脈壁限局性鈣質沈着、外環状層板過骨症、切歯所見</p> <p>≥1.5 mg/kg：水晶体線維膨化、心筋変性、心筋線維化、海綿骨肥厚、精巢上体間質限局性鈣質沈着</p> <p>6 mg/kg：筋攣縮、切歯欠損、体重低値、摂餌量低値、副腎皮質球状帯細胞肥大、小葉中心性肝細胞肥大、腎盂鈣質沈着</p> <p>雌</p> <p>≥0.1 mg/kg：血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値、水晶体混濁、副甲状腺萎縮</p> <p>≥0.6 mg/kg：海綿骨肥厚、胆管上皮細胞肥大、腎盂鈣質沈着</p> <p>3 mg/kg：筋攣縮、切歯欠損、体重低値、摂餌量低値、心筋変性、心筋線維化、肺動脈壁限局性鈣質沈着、水晶体線維膨化、副腎皮質球状帯細胞肥大、外環状層板過骨症、切歯所見</p>
カニクイザル (雌雄： 各 4~6) 〔休薬試験群含む〕	経口 / 1 日 1 回 4 週間 (+4 週間休薬)	0、0.1、0.3、 1、3	0.3	<p>雄</p> <p>≥1 mg/kg：血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値、QTc 延長、腎臓集合管上皮細胞肥大</p> <p>3 mg/kg：腎臓間質浮腫、腎臓乳頭部鈣質沈着</p> <p>雌</p> <p>≥1 mg/kg：血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値、QTc 延長</p> <p>上記変化は、すべて 4 週間の休薬で回復した。</p>

動物種 (性：例数)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
		(mg/kg/day)		
カニクイザル (雌雄： 各4)	経口/1日1回 13週間	0、0.3、1、3	雄：0.3 雌：1	雄 ≥1 mg/kg：血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値、QTc 延長、 腎臓集合管上皮細胞肥大 雌 ≥1 mg/kg：血中 Ca 濃度低値、血中 IP 濃度高値 3 mg/kg：QTc 延長、腎臓集合管上 皮細胞肥大
カニクイザル (雌雄： 各4)	経口/1日1回 39週間	0、0.3、1、3	0.3	雄 ≥0.3 mg/kg：血中 Ca 濃度低値 ≥1 mg/kg：血中 IP 濃度高値、QTc 延長 3 mg/kg：腎重量高値、腎臓集合管 上皮細胞肥大、腎臓髄質 間質鈣質沈着 雌 ≥0.3 mg/kg：血中 Ca 濃度低値 ≥1 mg/kg：血中 IP 濃度高値、QTc 延長 3 mg/kg：腎重量高値、腎臓集合管 上皮細胞肥大、腎臓髄質 間質鈣質沈着、腎臓髄質間質浮腫

注1：別途、各群に Ca 及び PTH 測定用サテライト群（雌雄各8例）を設定し、4例ずつ各時点交互に採血した。

注2：別途、各群に Ca 及び PTH 測定用サテライト群（雌雄各9例、予備動物1例を含む）を設定し、4例ずつ各時点交互に採血した。

(3) 遺伝毒性試験⁶⁴⁾：

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄小核試験により遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) がん原性試験⁶⁴⁾：

ラットを用いたがん原性試験及び rasH2 マウスを用いたがん原性試験によりがん原性を検討した結果、いずれの試験結果も陰性であった。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁵⁾ :

動物種 (性：例数)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	毒性所見
		(mg/kg/day)		
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
ラット (雄雌： 各 20)	経口 / 1 日 1 回 ^a	雄： 0、0.3、1.5、6 雌： 0、0.1、0.6、3	< 親動物の一般毒性 >	
			雄：1.5 雌：0.6	雄 6mg/kg、雌 3mg/kg： 体重低値、摂餌量低値
			< 親動物の生殖、初期胚発生 >	
			雄：6 雌：0.6	雄：毒性所見は認められなかった 雌 3mg/kg：発情回数減少傾向、発情周 期延長傾向、黄体数減少
胚・胎児発生に関する試験				
ラット (妊娠雌： 各 20)	経口 / 1 日 1 回 妊娠 6～17 日	0、0.3、1、3	< 母動物 >	
			0.3	≥1mg/kg：体重低値、摂餌量低値
			< 胚・胎児発生 >	
			0.3	≥1mg/kg：体重低値 3mg/kg：内臓変異、骨格変異
ウサギ (妊娠雌： 各 19～21)	経口 / 1 日 1 回 妊娠 6～18 日	0、0.1、0.25、0.6	< 母動物 >	
			0.25	0.6mg/kg：糞量減少、体重低値、摂餌 量低値
			< 胚・胎児発生 >	
			0.6	毒性所見は認められなかった
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
ラット (妊娠雌： 各 19～20)	経口 / 1 日 1 回 ^b	0、0.3、1、3	< 母動物 >	
			0.3	≥1mg/kg：体重低値、摂餌量低値 3mg/kg：妊娠期間延長、出産率低値、 子宮内受胎産物
			< 出生児 >	
			<0.3	≥0.3mg/kg：体重低値、水晶体混濁、陰 茎亀頭包皮分離遅延、総行 動距離及び立ち上がり回数 の高値(オープンフィールド 検査) ≥1mg/kg：死産児率高値、生後 4 日の 生存率低値、眼球混濁、虹 彩瞳孔膜遺残、正向反射反 応時間延長、自由落下反射 消失、瞳孔反射消失 3mg/kg：出生率低値、生後 21 日の 生存率低値、切歯破損、膈 開口遅延

a：雄は交配 2 週間前～剖検前日まで、雌は交配 2 週間前～妊娠 7 日まで投与。

b：妊娠 6 日～哺育 20 日まで投与。

(6) 局所刺激性試験⁶⁴⁾ :

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性試験は検討しなかった。

(7) その他の特殊毒性⁶⁴⁾ :

1) 毒性発現の機序に関する試験

水晶体混濁は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験では認められたものの、カニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験では認められなかった。本所見の発現機序を明らかにすべく、雄性ラットにおける水晶体混濁発現に対する血中 Ca 濃度の影響並びに雄性ラット及び雄性カニクイザルにおける眼房水中エボカルセト濃度を検討した。雄性ラットへのエボカルセトの反復投与によって生じる血中 Ca 濃度低下をグルコン酸 Ca 液の静脈内持続投与で抑制すると、水晶体混濁の発現も同時に抑制された。眼房水中エボカルセト濃度は、雄性ラット及び雄性カニクイザルいずれにおいても検出され、全身曝露からの移行率についても大きな差異はなかった。以上より、ラットにおいて認められた水晶体混濁は、血中 Ca 濃度低下による二次的影響であり、エボカルセトの直接的な影響ではないと判断した。

2) 光毒性試験

雌性有色ラットを用いた光毒性試験（1、3 及び 6 mg/kg）を実施した結果、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：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：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

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

品名	色調
オルケディア錠 1mg	紫
オルケディア錠 2mg	青
オルケディア錠 4mg	濃灰

(各製品の色調、外形については「IV.1. 剤形」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

その他の患者向け資材：

- ・オルケディア[®]錠を服用されている患者さんへ
- ・副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能または術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症の高カルシウム血症の治療でオルケディア[®]錠を服用されている患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2018年3月23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
オルケディア錠 1mg	2018年3月23日	23000AMX00465000	2018年5月22日	2018年5月22日
オルケディア錠 2mg		23000AMX00466000		
オルケディア錠 4mg	2023年8月30日	30500AMX00235000	2023年11月22日	2023年11月22日

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

項目	年月日	内容
効能又は効果	2019年12月20日	○下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症
用法及び用量	2019年12月20日	〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉 通常、成人には、エボカルセトとして1回2mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として1回2mgを1日2回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は1回6mgまで、投与回数は1日4回までとする。

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11.再審査期間

■維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

8年：2018年3月23日～2026年3月22日

■副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症

10年間：2019年12月20日～2029年12月19日（希少疾病用医薬品）

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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 電算コード
オルケディア錠 1mg	3999044F1024	3999044F1024	126334301	622633401
オルケディア錠 2mg	3999044F2020	3999044F2020	126335001	622633501
オルケディア錠 4mg	3999044F3027	3999044F3027	129508501	622950801

14.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

- | 1.引用文献 | 文献請求 No |
|--|-----------|
| 1) レグバラ®錠承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした KRN1493 長期投与試験Ⅲ（第Ⅲ相）（2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.14） | |
| 2) Nakashima D, et al. : J Clin Pharmacol. 2007; 47: 1311-1319 (PMID: 17652181) | [018-119] |
| 3) Harris RZ, et al. : Clin Pharmacokinet. 2007; 46: 495-501 (PMID: 17518508) | [018-112] |
| 4) 岩下裕ほか：腎臓内科・泌尿器科. 2015; 2: 564-570 | [030-125] |
| 5) Bilezikian JP, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 335-339 (PMID: 19193908) | [030-126] |
| 6) 社団法人日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌. 2012; 45: 301-356 | [021-093] |
| 7) 社内資料：原薬安定性（2018年3月23日承認、CTD2.3.S） | |
| 8) 社内資料：製剤安定性（2018年3月23日承認、CTD2.3.P） | |
| 9) Yokoyama K, et al. : Sci Rep. 2019; 9: 6410 (PMID: 31015494) | [029-699] |
| 10) Tsuruya K, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019; 23: 739-748 (PMID: 30955188) | [029-694] |
| 11) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.10） | |
| 12) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.9） | |
| 13) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.5） | |
| 14) Shigematsu T, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019; 23: 258-267 (PMID: 30159688) | [029-388] |
| 15) 社内資料：副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検試験（2019年12月20日承認、CTD2.7.6.1） | |
| 16) 社内資料：第Ⅰ相臨床試験（健康成人男性：単回投与試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2） | |
| 17) 社内資料：第Ⅰ相臨床試験（健康成人男性：反復投与試験）（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3） | |
| 18) 社内資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6） | |
| 19) 社内資料：QT/QTc 評価試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.4.1） | |
| 20) 社内資料：第Ⅰ/Ⅱ相用量反応試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.1.1.1/CTD2.7.6.5） | |

- 21) 社内資料：第Ⅱ相用量反応試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.1.1.2/CTD2.7.6.9）
- 22) Fukagawa M, et al. : *Kidney Int.* 2018; 94: 818-825 (PMID: 30049473) [029-325]
- 23) 社内資料：第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.1.1.3/CTD2.7.6.10）
- 24) 社内資料：第Ⅲ相非盲検試験（2019年12月20日承認、CTD2.7.3.3.1/CTD2.7.6.1）
- 25) 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.1.1.4/CTD2.7.3.3.2/CTD2.7.6.11）
- 26) 社内資料：第Ⅲ相一般臨床試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.1.1.5/CTD2.7.6.12）
- 27) 社内資料：薬理試験（ヒトカルシウム受容体に対する作用）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.1.1/CTD2.6.2.2.1）
- 28) 社内資料：薬理試験（ヒトカルシウム受容体に対する作用様式）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.1.1/CTD2.6.2.2.2）
- 29) 社内資料：薬理試験（ラットにおける血清中PTH及びCa濃度に対する作用）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.1.1/CTD2.6.2.2.4）
- 30) 社内資料：薬理試験（部分腎摘ラットにおける2週間反復経口投与による血清中PTH及びCa濃度に対する作用）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.1.1/CTD2.6.2.2.5）
- 31) 社内資料：薬理試験（部分腎摘ラットにおける副甲状腺細胞増殖に対する作用）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.1.1/CTD2.6.2.2.6）
- 32) Parmentier ML, et al. : *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23: 268-274 (PMID: 12084632) [029-019]
- 33) 社内資料：マウスにおける2週間反復経口投与による血漿中PTH及びCa濃度に対する作用（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 34) 社内資料：健康成人男性を対象とした第Ⅰ相単回投与試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 35) Akizawa T, et al. : *Clin Drug Investig.* 2018; 38: 945-954 (PMID: 30168004) [029-387]
- 36) Shigematsu T, et al. : *Clin Pharmacol.* 2018; 10: 101-111 (PMID: 30254496) [029-459]
- 37) 社内資料：健康成人男性を対象とした第Ⅰ相反復投与試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 38) 社内資料：二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした臨床薬理試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.3）
- 39) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 40) 社内資料：健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.8）
- 41) Narushima K, et al. : *Clin Transl Sci.* 2019; 12: 20-27 (PMID:30238620) [029-460]

- 42) 社内資料：二次性副甲状腺機能亢進症患者における薬物動態（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.3.2）
- 43) 社内資料：副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者における薬物動態（2019年12月20日承認、CTD2.7.2.3）
- 44) 社内資料：健康成人男性を対象としたマスバランス試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4）
- 45) 社内資料：マスバランス試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.6）
- 46) 社内資料：薬物動態試験（非臨床）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.1.5）
- 47) 社内資料：ラットにおける組織分布（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 48) 社内資料：薬物動態試験（非臨床）_分布（2018年3月23日承認、CTD2.6.5.5）
- 49) 社内資料：薬物動態試験（非臨床）_胎児移行性（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.3/CTD2.6.5.7.1）
- 50) 社内資料：薬物動態試験（非臨床）_乳汁排泄（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.6.3）
- 51) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性（*in vitro*）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 52) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7）
- 53) 社内資料：代謝に関与する酵素（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.5.4）
- 54) 社内資料：薬理試験（ヒトカルシウム受容体に対する代謝物の作用）（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.3.4）
- 55) 社内資料：*In vivo* 代謝プロファイル（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.5）
- 56) 社内資料：薬物相互作用（トランスポーター）（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.3.4.2）
- 57) 社内資料：薬物動態に影響を及ぼす内因性要因（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.3.3.2）
- 58) Lazar ES, et al. : Semin Dial. 2007; 20: 83-85 (PMID:17244128) [018-123]
- 59) Nowack R, et al. : Clin Lab. 2006; 52: 583-587 (PMID: 17175888) [018-111]
- 60) 社内資料：安全性薬理試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.4/CTD2.6.3.4）
- 61) 社内資料：副次的薬理試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.1.2）
- 62) 社内資料：単回投与毒性試験（2018年3月23日承認、CTD1.10/CTD2.6.6.2/CTD2.6.6.3.1/CTD2.6.6.3.5/CTD2.6.7.6）
- 63) 社内資料：反復投与毒性試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.6.3.2-8）
- 64) 社内資料：その他の特殊毒性（2018年3月23日承認、CTD2.6.6.1/CTD2.6.6.8.1.1-2）
- 65) 社内資料：生殖発生毒性試験（2018年3月23日承認、CTD2.6.6.6/CTD2.6.6.9.5）

2.その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2023年11月現在）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

粉碎投与は承認外の用法・用量のため避けること。有効成分の安定性試験で光の影響が認められており、フィルムコーティング錠となっている。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

2. その他の関連資料

●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・オルケディア[®]錠を服用されている患者さんへ
- ・副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能または術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症の高カルシウム血症の治療でオルケディア[®]錠を服用されている患者さんへ

協和キリン株式会社

OKD0001CKA23K