

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 ウパシカルセトナトリウム水和物注射液 劇薬、処方箋医薬品
ウパシタ® 静注透析用 25μg シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 50μg シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 100μg シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 150μg シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 200μg シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 250μg シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 300μg シリンジ
UPASITA® IV Injection Syringe for Dialysis

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	25 μ g：1 シリンジ中ウパシカルセトナトリウムとして 25 μ g 含有 50 μ g：1 シリンジ中ウパシカルセトナトリウムとして 50 μ g 含有 100 μ g：1 シリンジ中ウパシカルセトナトリウムとして 100 μ g 含有 150 μ g：1 シリンジ中ウパシカルセトナトリウムとして 150 μ g 含有 200 μ g：1 シリンジ中ウパシカルセトナトリウムとして 200 μ g 含有 250 μ g：1 シリンジ中ウパシカルセトナトリウムとして 250 μ g 含有 300 μ g：1 シリンジ中ウパシカルセトナトリウムとして 300 μ g 含有
一般名	和名：ウパシカルセトナトリウム水和物（JAN） 洋名：Upacicalcet Sodium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年6月23日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2021年8月20日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所 プロモーション提携：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.sk-net.com/ キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター 受付時間：土日祝日・当社休日を除く月～金 9:00～17:40 フリーダイヤル 0120-007-622 医療関係者向けウェブサイト https://www.kissei.co.jp/di_enter/

本IFは2022年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<https://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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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、PMD A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PMD A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て行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法，定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	13
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	29
2. 薬理作用	29
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	32
2.	薬物速度論的パラメータ	34
3.	母集団（ポピュレーション）解析	36
4.	吸収	36
5.	分布	36
6.	代謝	37
7.	排泄	38
8.	トランスポーターに関する情報	39
9.	透析等による除去率	39
10.	特定の背景を有する患者	39
11.	その他	39
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	40
2.	禁忌内容とその理由	40
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	40
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	40
5.	重要な基本的注意とその理由	40
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	40
7.	相互作用	42
8.	副作用	43
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	44
10.	過量投与	44
11.	適用上の注意	45
12.	その他の注意	45
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	46
2.	毒性試験	47
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	50
2.	有効期間	50
3.	包装状態での貯法	50
4.	取扱い上の注意	50
5.	患者向け資材	50
6.	同一成分・同効薬	50
7.	国際誕生年月日	50
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	51
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	51
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	51
11.	再審査期間	51
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	51
13.	各種コード	51
14.	保険給付上の注意	51

X I. 文献

1. 引用文献 52
2. その他の参考文献 53

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 53
2. 海外における臨床支援情報 53

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 53
2. その他の関連資料 53

略語表

用語及び略語	内容あるいは英語名称（日本語名称）
BAP	Bone specific alkaline phosphatase（骨型アルカリフォスファターゼ）
CaSR	Calcium-sensing receptor（カルシウム受容体）
CKD-MBD	Chronic kidney disease-mineral and bone disorder（慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
iFGF23	intact fibroblast growth factor 23（インタクト線維芽細胞増殖因子23）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
SHPT	Secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）
QT	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTcF	補正 QT
total P1NP	Type I procollagen N-terminal propeptide, total（1型プロコラーゲン-N-プロペプチド）
TRACP-5b	Tartrate resistant acid phosphatase-5b（酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ）
whole-PTH	whole parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ウパシタ（一般名：ウパシカルセトナトリウム水和物）は、国内で創製されたカルシウム受容体（CaSR）作動薬である。ウパシカルセトナトリウム水和物は副甲状腺細胞膜上に存在するCaSRに対してアロステリック作動活性^{※1}を有し、主として副甲状腺ホルモン（PTH）の分泌を抑制する。

二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）は、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）の主要な病態であり、進展したSHPTによるPTH過剰分泌は、高回転型骨病変による骨折や血管石灰化による心血管合併症を引き起こし、透析患者のQOLや生命予後を悪化させる。そのため、血清PTH濃度の適切な管理は透析下におけるSHPT患者の予後改善を図る上での重要な課題のひとつに位置づけられている¹⁾。透析下のSHPT患者におけるPTHの管理方法としてまず行うのが内科的治療であり、個々の患者の血清P及びCaの値によって活性型ビタミンD製剤とCaSR作動薬が使い分けられている²⁾。

ウパシカルセトナトリウム水和物は分子量が373.75（脱水物として）の低分子化合物であり、血液透析患者に投与した場合には、次の血液透析で78.40～100%^{※2}が除去されたことから、反復投与により血漿中薬物濃度は上昇しないと考えられた。また、ウパシタは透析回路により医師の管理下で投与できるため、用量調整による血清PTH濃度の管理が可能である。以上により、新たなSHPT治療薬として、株式会社三和化学研究所はウパシカルセトナトリウム水和物をプレフィルドシリンジ製剤の注射剤として開発することとした。

ウパシタは、維持血液透析下のSHPT患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（二重盲検並行群間比較試験及び長期投与試験）において、有効性及び安全性が検討された。

これらの結果をもって、株式会社三和化学研究所が2020年8月にウパシタ静注透析用25、50、100、150、200、250、300 μ gシリンジの承認申請を行い、2021年6月に「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

※1：本来の受容体の活性部位とは異なる場所に結合して、生理的なりガンドとの作用を増強する作用様式

※2：32～33頁

2. 製品の治療学的特性

(1) 維持血液透析下のSHPT患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験において、投与後52週の血清 intact PTH (iPTH) 濃度の目標^{※1}達成率は94.2%であった。

※1：血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者の割合 25～28頁

(2) 血清Ca濃度に応じて最低用量の25 μ g又は50 μ g^{※2}から開始できる。また、本剤は注射剤であり医師の管理のもと用量調整や投薬管理が可能である。

●25、50、100、150、200、250、300 μ gの7種の規格がある。

※2：血清Ca濃度が9.0mg/dL以上の場合は、開始用量として1回50 μ gを考慮すること。

(3) 血液透析患者における主要な排泄経路は透析による除去（透析除去率78.40～100%）であり、50、100、200 μ gで検討したところ、反復投与による血漿中薬物濃度の上昇は認められなかった。 32～34頁

(4) 重大な副作用として、低カルシウム血症、QT延長があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）その他の主な副作用（0.5～1%未満）は、水晶体混濁が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は国内で創製、開発された低分子化合物の静注用カルシウム受容体作動薬である。

- 本剤は透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入するプレフィルドシリンジ製剤である。
(「IV.1.(1)剤形の区別」の項参照)

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	

(2022年5月25日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

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)

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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

ウパシタ® 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ® 静注透析用 300 μ g シリンジ

(2) 洋名

UPASITA® IV Injection 25 μ g Syringe for Dialysis
UPASITA® IV Injection 50 μ g Syringe for Dialysis
UPASITA® IV Injection 100 μ g Syringe for Dialysis
UPASITA® IV Injection 150 μ g Syringe for Dialysis
UPASITA® IV Injection 200 μ g Syringe for Dialysis
UPASITA® IV Injection 250 μ g Syringe for Dialysis
UPASITA® IV Injection 300 μ g Syringe for Dialysis

(3) 名称の由来

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の患者さんの「明日^{あした}」へという願いを込めて、「ウパシカルセト」と「明日^{あした}」を合わせて「ウパシタ」と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ウパシカルセトナトリウム水和物 (JAN)

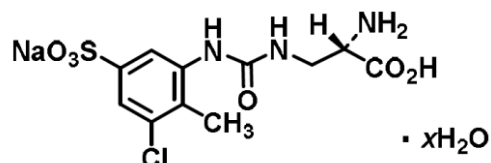
(2) 洋名 (命名法)

Upacicalcet Sodium Hydrate (JAN) Upacicalcet (r-INN)

(3) ステム (stem)

-calcet CaSR 作動薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₁H₁₃ClN₃NaO₆S · xH₂O

分子量 : 373.75 (脱水物として)

5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium 3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbonyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発コード：SK-1403

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒名	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	1200 以上	極めて溶けやすい
メタノール	10	溶けにくい
エタノール(99.5)	0.13	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.00050 未満	ほとんど溶けない
2-プロパノール	0.0027	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃で 10、40、75、90%RH、7 日間保存において、吸湿率は-1~1%の範囲内であり、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

約 214℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

本品の塩酸溶液に水酸化ナトリウム溶液で滴定を行った結果、本品のpKaは3.0、9.4、11.8であった。

(6) 分配係数

LogP : <-2.7 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

旋光度 : $[\alpha]_D^{20}$: -42.4°

pH : 6.2 (0.3mg/mL の水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	36カ月	1次包装：低密度ポリエチレン袋2 重+結束バンド 2次包装：プラスチックドラム ^{注1)}	規格内	
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6カ月	1次包装：低密度ポリエチレン袋2 重+結束バンド 2次包装：プラスチックドラム ^{注1)}	規格内	
苛酷試験	温度	60±2℃	3カ月	バイアル瓶(褐色ガラス)、気密	規格内
	湿度	25±2℃、 90±5%RH	3カ月	バイアル瓶(褐色ガラス)、開放	規格内
		40±2℃、 75±5%RH	3カ月	バイアル瓶(褐色ガラス)、開放	規格内
	光	25±2℃、 60±5%RH、 2500lx (D65 ランプ)	60万、120万 ^{注2)} lx·h	シャーレ、開放	規格内

注 1) プラスチックドラム：高密度ポリエチレン

注 2) 120 万 lx·h 照射時の総近紫外放射エネルギー：416.4W·h/m²

測定項目：性状、確認試験※、純度試験(類縁物質)、純度試験(鏡像異性体)、水分、含量、エンドトキシン※等 ※：長期保存試験と加速試験のみ実施

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 炎色反応試験法(1)

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

注射剤(プレフィルドシリンジ)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	ラベル色調
ウパシタ静注透析用 25 μ g シリンジ	無色澄明の液	灰色
ウパシタ静注透析用 50 μ g シリンジ		ピンク色
ウパシタ静注透析用 100 μ g シリンジ		青色
ウパシタ静注透析用 150 μ g シリンジ		緑色
ウパシタ静注透析用 200 μ g シリンジ		オレンジ色
ウパシタ静注透析用 250 μ g シリンジ		紫色
ウパシタ静注透析用 300 μ g シリンジ		茶色

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.0~7.0

浸透圧比 : 約 1(生理食塩液対比)

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無 : なし

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	容量	有効成分	含量 (ウパシカルセトナトリウムとして)	添加剤
ウパシタ静注透析用 25 μ g シリンジ	1 シリンジ 1mL	ウパシカルセトナトリウム水和物	25 μ g	塩化ナトリウム 8.8mg リン酸水素ナトリウム水和物 適量 リン酸二水素ナトリウム水和物 適量
ウパシタ静注透析用 50 μ g シリンジ			50 μ g	
ウパシタ静注透析用 100 μ g シリンジ			100 μ g	
ウパシタ静注透析用 150 μ g シリンジ			150 μ g	
ウパシタ静注透析用 200 μ g シリンジ			200 μ g	
ウパシタ静注透析用 250 μ g シリンジ			250 μ g	
ウパシタ静注透析用 300 μ g シリンジ			300 μ g	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

製剤製造工程中に認められた不純物はすべて原薬に由来するものであり、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験 ^{※1}	5±3℃	36カ月	プレフィルドシリンジ/ ブリスター包装	規格内	
加速試験 ^{※1}	25±2℃、 60±5%RH	6カ月	プレフィルドシリンジ/ ブリスター包装	規格内	
苛酷試験	温度 ^{※2}	40±2℃	28日	プレフィルドシリンジ/ ブリスター包装	類縁物質の増加が認められ、28日で規格外となった。
	光 ^{※3}	120万 lx・h以上及び200W・ h/m ² 以上		プレフィルドシリンジ	規格内

測定項目：※1 性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、エンドトキシン、無菌、定量等

※2 性状、浸透圧比、pH、純度試験、定量等

※3 性状、確認試験、pH、純度試験、定量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

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

- ・プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。
- ・できるだけ使用直前までブリスター包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮

光して保存すること。

- ・シリンジ先端部のチップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

(2) 包装

ウパシタ静注透析用 25 μ g シリンジ	1mL[10 シリンジ]
ウパシタ静注透析用 50 μ g シリンジ	1mL[10 シリンジ]
ウパシタ静注透析用 100 μ g シリンジ	1mL[10 シリンジ]
ウパシタ静注透析用 150 μ g シリンジ	1mL[10 シリンジ]
ウパシタ静注透析用 200 μ g シリンジ	1mL[10 シリンジ]
ウパシタ静注透析用 250 μ g シリンジ	1mL[10 シリンジ]
ウパシタ静注透析用 300 μ g シリンジ	1mL[10 シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：ポリプロピレン

プランジャー：ポリプロピレン

キャップゴム栓、ガスケットゴム栓：ブチルゴム

1 1. 別途提供される資材類

アダプター：ニードルレスアクセスポートから投与するための専用アダプターを用意している。

請求先：医薬情報担当者

1 2. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液透析下の二次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

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして1回25 μ gを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を1回50 μ gとすることができる。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回25~300 μ gの範囲内で適宜用量を調整する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<用法の設定>

週3回、透析終了時の返血時に投与する方法を用法として設定し、国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾及び国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾を実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法を「週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する」と設定した。

<開始用量の設定>

本剤投与開始1週間前の血清補正カルシウム濃度が9.0mg/dL未満の場合は本剤の開始用量を25 μ g、9.0mg/dL以上の場合は開始用量を50 μ gとし、国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾及び国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾を実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の開始用量は一律に50 μ gとするよりも、投与前の血清補正カルシウム濃度によって25 μ g又は50 μ gを選択する方が、有効性を保ちつつ、より安全に投与できると考え、投与前の血清補正カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、50 μ gから投与開始できるよう設定した。

<最大用量の設定>

国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾及び国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾においては、最大用量を300 μ gと設定し、開始用量を25 μ g及び50 μ gとし、25~300 μ gの範囲で用量調整を行った。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、有効性及び安全性が確認された用量300 μ gを「本剤の投与可能な最大用量」に設定した。

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

- 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 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回50 μ gを考慮すること。
- 7.3 血清カルシウム濃度は、本剤の投与開始時及び用量調整時は週1回測定し、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。なお、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投与前に実施すること。[8.1, 9.1.1, 11.1.1, 11.1.2 参照]

血清カルシウム濃度	対応		
	処置	検査	増量・再開
8.4mg/dL未満	原則として本剤の増量を行わず、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与、本剤の減量等の処置を考慮すること。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定し、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、目安として8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL未満	直ちに本剤の休薬を行うこと。		再開する場合には、目安として8.4mg/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。

低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)がある場合には、補正カルシウム濃度^{注)}を指標に用いること。

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

- 7.4 増量する場合には増量幅を50 μ g(ただし、25 μ gから増量する場合は50 μ gへ増量)とし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 7.5 PTHが管理目標値の範囲に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の投与開始時及び用量調整時(目安として投与開始から3カ月程度)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。PTHが管理目標値を下回った場合、減量又は休薬を考慮すること。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投与前に実施すること。

(解説)

- 7.1 本剤はPTH分泌抑制作用を介した血中カルシウムの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の低下に関連する症状があらわれることがある。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上で本剤の投与を開始すること。国内第II相用量調整試験⁵⁾、国内第III相長期投与試験³⁾及び国内第III相比較試験⁴⁾において、血清補正カルシウム濃度8.4mg/dL以上を投与開始基準とした結果、安全性に大きな問題は認められなかったことから、投与開始時の血清カルシウム濃度の目安として8.4mg/dL以上を設定した。
- 7.2 本剤の開始用量は基本として25 μ gとし、その上で投与前の血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、50 μ gからの投与開始を考慮すること。(「V.3.(2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)
- 7.3 本剤の投与開始時、用量調整を行う期間は、血清カルシウム濃度を頻回に測定する必要があると考え、国内第II相用量調整試験⁵⁾では投与開始18週間まで、国内第III相長期投与試験³⁾及び国内第III相比較試験⁴⁾では、投与開始24週間までの間は、週1回測定した。一方、

52 週間の長期観察を行った国内第Ⅱ相用量調整試験⁵⁾の投与開始 18 週後以降、国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾の投与開始 24 週以降は、2 週間おきに 1 回測定した。これらの 3 試験において投与量が安定した後では、血清補正カルシウム濃度の大きな変動はなく安定し、安全性上の大きな問題は認められなかった。以上のことから、本剤の使用における血清カルシウム濃度の測定頻度を、「投与開始時及び用量調整時は週 1 回測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること」と設定した。

国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾及び国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾で、血清補正カルシウム濃度が 7.5mg/dL 未満の場合には本剤を休薬、8.4mg/dL 以上になったことを確認してから投与再開し、本剤を増量する場合は血清補正カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以上であることを条件とした結果、国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾では血清補正カルシウム濃度の低下 (<7.5mg/dL) による休薬が 1.9% (2/103 例) に認められたが、2 例とも休薬後 1 週間で回復し、再投与後に血清補正カルシウム濃度の低下による再度の休薬は認められなかった。国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾では過度の血清補正カルシウム濃度の低下に伴う休薬は認められなかった。以上のことから、血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 未満に低下した場合は本剤を休薬し、投与再開並びに増量する際は血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以上であることを確認してから行うように設定した。なお、血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 未満の場合は、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与、本剤の減量等、更なる血清カルシウム濃度の低下を防止するために有効と考えられる処置を考慮すること。

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、血清カルシウム濃度を血清アルブミン濃度で補正した上で、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いることから、本剤使用時の血清カルシウム濃度の評価においても、「低アルブミン血症 (血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 未満) がある場合には、補正カルシウム濃度を指標に用いること」と設定した。

- 7.4 国内第Ⅱ相用量調整試験⁵⁾、国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾及び国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、急激な血清カルシウム濃度の低下を避けるために、増減量を 50 μ g 幅 (50 μ g と 25 μ g の間の増減量を除く) で用量調整した結果、増量・減量に基づく大きな問題は認められなかったことから、本剤の増量幅を「50 μ g (ただし 25 μ g から増量する場合は 50 μ g へ増量)」に設定した。

国内第Ⅱ相用量調整試験⁵⁾、国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾及び国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾において、同一用量を 3 週間以上維持し、増量する直前 (同一用量を 2 週間以上投与した時点) の血清補正カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以上である場合に増量することとした。その結果、3 試験ともに増量による安全性が確認されたことから、患者の安全性確保の観点より、過度な血清カルシウム濃度の低下を避けるために 2 週間以上の間隔が必要であること、実診療時には、血清カルシウム濃度の検査実施後、即日に結果が判明する施設も存在するため、2 週間後の血清カルシウム濃度の検査結果を確認し、増量を行うことは可能と判断し、本剤の増量間隔を「2 週間以上」と設定した。

- 7.5 国内第Ⅰ/Ⅱ相単回及び反復静脈内投与試験⁶⁾において、本剤を同一用量で反復投与した際に血清 iPTH 濃度は投与開始後 1~2 週間で一定となる傾向が認められた。国内第Ⅲ相比較試験⁴⁾においては、投与開始から終了時まで週 1 回の頻度で血清 iPTH 濃度を測定し、増量しながら投与した結果、投与期間とともに血清 iPTH 濃度の低下が認められた。国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾においては、24 週までは週 1 回、24 週以降は 2 週に 1 回の頻度で血清 iPTH を測定し、増量しながら投与した結果、投与期間とともに血清 iPTH 濃度の低下が

認められた。

日本透析医学会の「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」²⁾では、「PTHは通常3カ月に1回測定する。ただし、管理目標値から逸脱した場合、治療の変更や高PTH血症に対する積極的な治療（静注活性型ビタミンD製剤、シナカルセト塩酸塩、インターベンション）を施行中では、安定するまで月に1回の測定が望ましい」とされている。以上のことから、実診療での測定頻度を踏まえて、本剤の効果を判定し用量調整が必要な間（目安として投与開始から3カ月程度）は、月2回測定することが望ましいと設定した。一方で、用量調整が終了して同一用量で維持する場合には、月1回の測定が望ましいと設定した。なお、PTHが管理目標値を下回った場合、減量又は休薬を考慮すること。また、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投与前に実施すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧（評価資料）

試験名		試験番号	対象	概要
第Ⅰ相試験 ⁷⁾	健康成人男性を対象とした単回投与試験	AJ0001	健康成人男性 32例	単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学的評価の検討(単施設、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、逐次増量(4step))
第Ⅰ/Ⅱ相試験 ⁶⁾	維持血液透析下のSHPT患者を対象とした単回投与試験	AJ1001	SHPT患者 44例	単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学的評価の検討(多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、逐次増量(7step))
	維持血液透析下のSHPT患者を対象とした反復静脈内投与試験(3週)		SHPT患者 39例	反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学的評価の検討、用量反応性の検討(多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、逐次増量(3step))
第Ⅱ相用量調整試験 ⁵⁾	維持血液透析下のSHPT患者を対象としたウパシカルセトナトリウムの用量調整試験(Ⅰ期18週、Ⅱ期34週)(第Ⅱ相試験)	AJ1002	SHPT患者 58例	治療第Ⅰ期:有効性及び安全性の検討 治療第Ⅱ期:長期投与の安全性及び有効性の検討 (多施設共同、非盲検、非対照、個体内用量調整)
第Ⅲ相長期投与試験 ³⁾	維持血液透析下のSHPT患者を対象とした長期投与試験(52週)(第Ⅲ相試験)	AJ1003	SHPT患者 157例	長期投与の安全性及び有効性の検討(多施設共同、非盲検、非対照、個体内用量調整)
第Ⅲ相比較試験 ⁴⁾	維持血液透析下のSHPT患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験(24週)(第Ⅲ相試験)	AJ1004	SHPT患者 153例	プラセボを対照とした優越性の検証及び安全性の検討(多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、個体内用量調整)

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験⁷⁾

健康成人男性32例に、プラセボ又はウパシカルセトナトリウム（10、100、1000又は2500 μ g）を単回静脈内投与したとき、ウパシカルセトナトリウム群の血清iPTH濃度は、投与後10分で速やかな低下が認められた。その後、投与量の増加に依存して持続的な低下傾向を示し、2500 μ g投与群では投与後8時間まで低下作用が持続した。血清補正Ca濃度は、投与後12時間まで用量依存的に低下し、投与後24時間で投与前の濃度に回復した。血清P濃度は、プラセボ群とウパシカルセトナトリウム群で明確な違いは認められなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回25～300 μ gである。

2) 薬力学的試験

① 単回投与試験⁶⁾

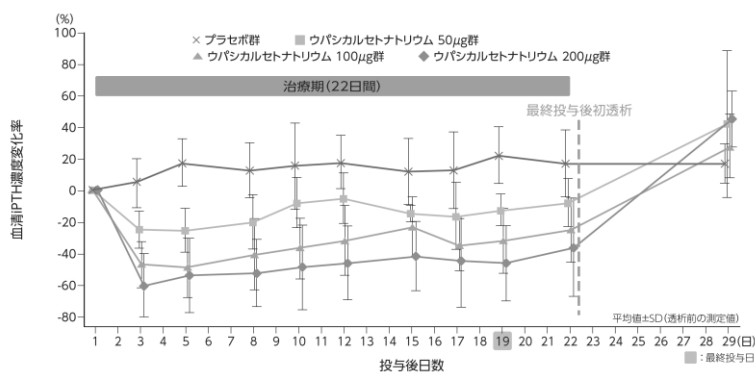
維持血液透析下のSHPT患者44例に、プラセボ又はウパシカルセトナトリウム(25、50、100、200、400、600又は800 μ g)を単回静脈内投与したとき、ウパシカルセトナトリウム群の血清iPTH濃度は、投与後10分で速やかに低下し、その作用は用量依存的に増大する傾向が認められた。ウパシカルセトナトリウム群の血清iPTH濃度の低下作用は、次の透析開始前である投与後66時間まで持続することも認められた。血清補正Ca濃度は、ウパシカルセトナトリウム投与により低下する傾向が認められ、投与後66時間における血清補正Ca濃度は、100 μ g以上の群で低下が認められた。血清P濃度は、プラセボ群とウパシカルセトナトリウム投与群で明確な違いは認められなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回25～300 μ gである。

② 反復投与試験⁶⁾

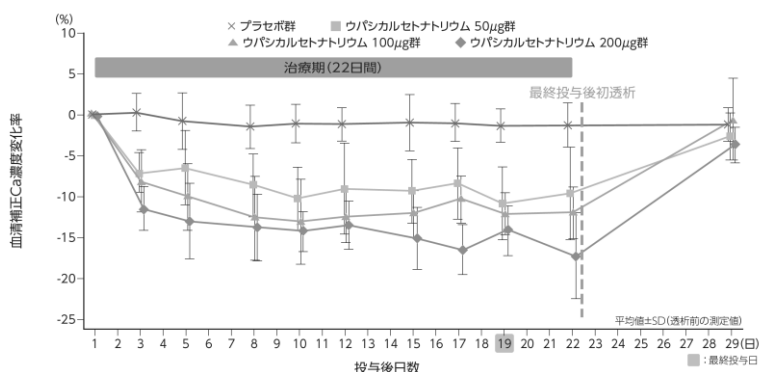
維持血液透析下のSHPT患者39例に、プラセボ又はウパシカルセトナトリウム(50、100又は200 μ g)を週3回22日間(計9回)反復静脈内投与したとき、ウパシカルセトナトリウム群の血清iPTH濃度は、用量依存的な低下が認められ、投与終了日の22日目まで持続した。ウパシカルセトナトリウム群の血清補正Ca濃度は用量依存的な低下が認められ、この低下は投与終了日の22日目まで持続した。ウパシカルセトナトリウム群の血清P濃度はプラセボ群と比較して低下傾向が認められたが、用量依存性は認められなかった。

◆ 血清 iPTH 濃度の変化率の推移 (反復投与)



投与後日数 (日)	3	5	8	10	12	15	17	19	22	29
プラセボ群	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10
50 μ g群	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7
100 μ g群	8	8	8	8	7	7	6	6	6	6
200 μ g群	10	10	9	9	7	7	7	6	4	4

◆ 血清補正 Ca 濃度の変化率の推移 (反復投与)



投与後日数 (日)	3	5	8	10	12	15	17	19	22	29
プラセボ群	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10
50 μ g群	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7
100 μ g群	8	8	8	8	7	7	6	6	6	6
200 μ g群	10	10	9	9	7	7	7	6	4	4

3) QT/QTc評価試験

国内第 I 相試験⁷⁾において、健康成人男性にプラセボ又はウパシカルセトナトリウム(10、100、1000又は2500 μ g)を単回静脈内投与したとき、プラセボ群に対してウパシカルセトナトリウム群でFridericiaによる補正QT (QTcF)が延長する傾向が認められたが、500msを超える延長及び投与前から60msを超える延長は認められなかった。QTcFは血漿中ウパシカルセトナトリウム未変化体濃度との相関はなく(相関係数: 0.006)、血清補正Ca濃度と弱い負の相関を示した(相関係数: -0.341)。国内第 I / II 相試験⁶⁾において、維持血液透析下のSHPT患者を対象にプラセボ又はウパシカルセトナトリウム(25、50、100、200、400、600又は800 μ g)を単回静脈内投与したとき及びプラセボ又はウパシカルセトナトリウム(50、100又は200 μ g)を週3回22日間(計9回)反復静脈内投与したとき、プラセボ群に対してウパシカルセトナトリウム群でQTcFが延長する傾向が認められた。しかし、QTcFと血漿中ウパシカルセトナトリウム未変化体濃度との間に相関はなく(相関係数: -0.022)、血清補正Ca濃度とは弱い負の相関を示した(相関係数: -0.323)。

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回25~300 μ gである。

(3) 用量反応探索試験

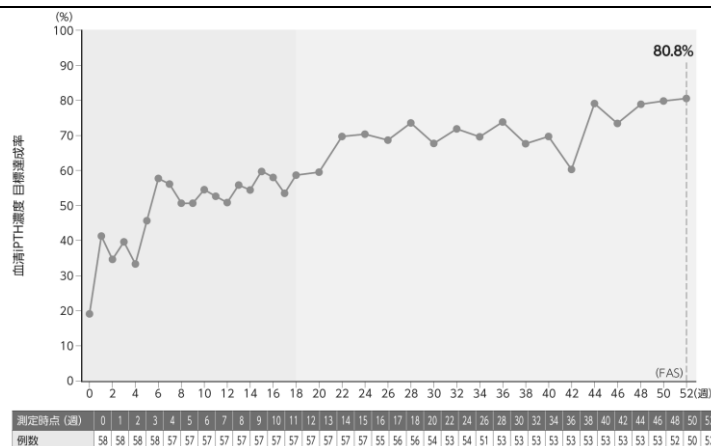
国内第 II 相試験(維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたウパシカルセトナトリウムの用量調整試験)(AJ1002)⁵⁾

試験の目的	[1]維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、ウパシカルセトナトリウムを18週間投与した時の有効性及び安全性を検討する(治療第 I 期)。 [2]治療第 I 期を完遂した症例に対してウパシカルセトナトリウムを34週間投与した時の安全性及び有効性を検討する(治療第 II 期)。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、個体内用量調整
対象	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者: 58例
登録基準	(1)週3回の血液透析又は血液透析濾過を施行し、スクリーニング検査前12週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 (2)ウパシカルセトナトリウム投与開始の4週間から1週間前までに実施するスクリーニング検査において、連続2週間の最大透析間隔後の透析前血清iPTH濃度の平均値が240pg/mLを超える患者(観察期間内は再検査可能) (3)スクリーニング検査時の最大透析間隔後の透析前血清補正Ca濃度が8.4mg/dL以上の患者(1回のみ再検査可能)
主な除外基準	(1)原発性副甲状腺機能亢進症患者 (2)スクリーニング検査前24週間以内に副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等の副甲状腺インターベンションを施行した患者 (3)スクリーニング検査前2週間以内にシナカルセト塩酸塩の投与を受けた患者 (4)スクリーニング検査前12週間以内にエテルカルセチド塩酸塩の投与を受けた患者 (5)スクリーニング検査前2週間以内に活性型ビタミンD製剤、カルシウム製剤、リン吸着薬の用法及び用量を変更した患者(新規投薬を含む) (6)スクリーニング検査前2週間以内に透析液Ca濃度が2.5mEq/L未満の透析液を使用中の患者

主な除外基準	(7)スクリーニング検査時の透析前Hb濃度が8.0g/dL未満の患者（1回のみ再検査可能） (8)QT延長症候群の既往又は家族歴を有する患者 等
試験方法	<p>[1]治療期第Ⅰ期：最大透析間隔後の透析日よりウパシカルセトナトリウムの投与を開始した。週3回の透析日毎に18週間ウパシカルセトナトリウムを投与し、患者の血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度の値により投与量を適宜増減した。なお、ウパシカルセトナトリウムの増量は、3週間隔での最大透析間隔後の透析日にあたる3週、6週、9週、12週、15週を増量タイミングとした。既定の観察・検査間隔は1週とし、最大透析間隔後の透析日に実施した。</p> <p>[2]治療期第Ⅱ期：治療第Ⅰ期を完遂した患者に、18週の透析終了後よりウパシカルセトナトリウムを投与した。週3回の透析日毎に34週間ウパシカルセトナトリウムを投与し、患者の血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度の値により投与量を適宜増減した。既定の観察・検査の間隔は2週とし、最大透析間隔後の透析日に実施した。</p> <p><用量及び投与方法> ウパシカルセトナトリウムを週3回、血液透析終了後の返血時に透析回路静脈側に1mL（25μgを投与する時は、ウパシカルセトナトリウム50μgのプレフィルドシリンジ製剤を0.5mL）注入した。開始用量は1回50μgとし、患者の血清iPTH濃度（中央測定値）を60～240pg/mLの範囲に維持することを目標に、ウパシカルセトナトリウムの用量を25～300μgの範囲で調整した。なお、用量調整は25μg、50μg、100μg、150μg、200μg、250μg及び300μgの7段階で行った。</p> <p>臨床検査：iPTH、Ca、Pは、観察期、0～18週は毎週、18～52週は2週毎又は中止時の透析前に採血した。</p>
主要評価項目	[1]18週における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合
副次評価項目	<p>[1]治療期第Ⅰ期：</p> <p>(1)18週における血清iPTH濃度の変化率が-30%、-50%以下を達成したそれぞれの患者割合</p> <p>(2)増量タイミング毎（3週、6週、9週、12週、15週）におけるそれぞれの血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合</p> <p>(3)16週、17週、18週における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合</p> <p>(4)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度、血清補正Ca×P積</p> <p>(5)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率 血清whole-PTH濃度、iFGF23、BAP、totalP1NP、TRACP-5b 等</p> <p>[2]治療期第Ⅰ期と治療期第Ⅱ期：</p> <p>(1)各時点における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合</p> <p>(2)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度、血清補正Ca×P積</p> <p>(3)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率 血清whole-PTH濃度、iFGF23、BAP、total P1NP、TRACP-5b</p>
解析計画	<p>有効性評価のための主要解析対象集団は最大の解析対象集団であるFAS(Full Analysis Set)とした。</p> <p><主要評価項目></p> <p>[1]18週における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合について要約統計量及び区間推定値を算出した。</p>

<p>解析計画</p>	<p><副次評価項目> [1]治療期第Ⅰ期終了時における解析： (1)18週における血清iPTH濃度の変化率が-30%、-50%以下を達成したそれぞれの患者割合について要約統計量及び区間推定値を算出した。 (2)増量タイミング毎(3週、6週、9週、12週、15週)におけるそれぞれの血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合について要約統計量及び区間推定値を算出した。 (3)16週、17週、18週における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合について要約統計量及び区間推定値を算出した。 (4)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率とその要約統計量を算出した。 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度、血清補正Ca×P積 (5)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率とその要約統計量を算出した。 血清whole-PTH濃度、iFGF23、BAP、total P1NP、TRACP-5b 等</p> <p>[2]治療期第Ⅰ期と治療期第Ⅱ期終了時における解析： (1)各時点における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者の割合の経時変化について要約統計量及び区間推定値を算出した。データが欠測の時点は、割合を算出する際の母数に含めずに計算した。 (2)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率とその要約統計量を算出した。 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度、血清補正Ca×P積 (3)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率とその要約統計量を算出した。 血清whole-PTH濃度、iFGF23、BAP、total P1NP、TRACP-5b</p> <p>有意水準 本試験に用いる有意水準は、特に記載のない限り両側 5%とした。また、特に記載のない限り、区間推定は 95%とした。</p>
<p>結果</p>	<p><主要評価項目> 18週における血清iPTH濃度の目標達成率^{※1}は57.9%(33/57例) [95%信頼区間：44.1%-70.9%]であった。※1:血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者の割合</p> <p><副次評価項目> [1]治療期第Ⅰ期： (1)18週における血清iPTH濃度の変化率が-30%、-50%以下を達成した患者割合は、それぞれ 68.4%(39/57例) [95%信頼区間：54.8%-80.1%] 及び 47.4%(27/57例) [95%信頼区間：34.0%-61.0%]であった。 (2)増量タイミング毎(3週、6週、9週、12週、15週)における血清iPTH濃度の目標達成率は、それぞれ 39.7%(23/58例) [95%信頼区間：27.0%-53.4%]、57.9%(33/57例) [95%信頼区間：44.1%-70.9%]、50.9%(29/57例) [95%信頼区間：37.3%-64.4%]、50.9%(29/57例) [95%信頼区間：37.3%-64.4%] 及び 59.6%(34/57例) [95%信頼区間：45.8%-72.4%]であった。 (3)16週、17週、18週における血清iPTH濃度平均値の目標達成率は、57.9%(33/57例) [95%信頼区間：44.1%-70.9%]であった。 (4)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率 a)血清iPTH濃度 血清iPTH濃度は、ウパシカルセトナトリウム投与後徐々に低下が認められ、ベースラインでは 407.3±233.7pg/mL(58例)、18週では 231.3±139.3pg/mL(57例)であり、ベースラインよりも低値を示した。また、18</p>

結果	<p>週における血清iPTH濃度のベースラインからの変化率は$-37.7 \pm 39.2\%$であった。</p> <p>b) 血清補正Ca濃度 血清補正Ca濃度は、ウパシカルセトナトリウム投与1週後から低下が認められ、ベースラインの$9.56 \pm 0.68\text{mg/dL}$ (58例) から1週では$8.58 \pm 0.77\text{mg/dL}$ (58例) に低下した。1週以降、血清補正Ca濃度はさらに低下することなく維持され、18週では$8.57 \pm 0.56\text{mg/dL}$ (56例) であった。また、血清補正Ca濃度のベースラインからの変化率は、1週で$-10.3 \pm 4.0\%$、18週で$-10.3 \pm 7.3\%$であった。</p> <p>c) 血清P濃度 血清P濃度は、ベースラインで$5.33 \pm 1.13\text{mg/dL}$ (58例) であったのに対し、18週では$4.95 \pm 1.64\text{mg/dL}$ (57例) でありベースラインとほとんど変化が認められなかった。また、18週における血清P濃度のベースラインからの変化率は、$-5.7 \pm 30.5\%$であった。</p> <p>d) 血清補正Ca×P積 血清補正Ca×P積は、ウパシカルセトナトリウムの投与1週後から低下が認められ、ベースラインの51.095 ± 12.274 (58例) から1週では42.897 ± 10.339 (58例) に低下し、18週では42.320 ± 14.659 (56例) であった。また、1週及び18週におけるベースラインからの変化率は、$-15.1 \pm 13.6\%$及び$-16.9 \pm 26.6\%$であった。</p> <p>(5) 各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率</p> <p>a) 血清 whole-PTH 濃度 血清 whole-PTH 濃度はウパシカルセトナトリウム投与3週後より低下し、ベースラインでは $222.99 \pm 110.58\text{pg/mL}$ (58例)、18週では $144.18 \pm 96.59\text{pg/mL}$ (57例) であった。また、18週における血清 whole-PTH 濃度のベースラインからの変化率は、$-31.7 \pm 41.3\%$であった。</p> <p>b) iFGF23 iFGF23はウパシカルセトナトリウム投与3週後により低下が認められ、18週におけるiFGF23濃度のベースラインからの変化率は$-30.2 \pm 96.0\%$ (57例) であった。</p> <p>c) BAP BAPについて、BAP濃度のベースラインからの変化率は、ウパシカルセトナトリウム投与初期は上昇がみられ、6週で最大の$16.2 \pm 21.0\%$ (57例) を示したのち低下に転じ、18週では$-6.6 \pm 27.8\%$ (57例) であった。</p> <p>d) total PINP total PINPはウパシカルセトナトリウム投与3週後により低下し、18週におけるtotal PINP濃度のベースラインからの変化率は$-26.4 \pm 35.1\%$ (57例) であった。</p> <p>e) TRACP-5b TRACP-5bはウパシカルセトナトリウム投与3週後より低下し、18週におけるTRACP-5b濃度のベースラインからの変化率は$-31.3 \pm 32.9\%$ (57例) であった。</p> <p>[2] 治療期第I期と治療期第II期：</p> <p>1) 血清iPTH濃度の目標達成率^{※1} 各時点における血清iPTH濃度の目標達成率^{※1}の経時変化は下図のとおりであり、各時点における血清iPTH濃度の目標達成率は6週からは50%を超え、18週で58.9% (33/56例) [95%信頼区間：$45.0\% - 71.9\%$]、34週で69.8% (37/53例) [95%信頼区間：$55.7\% - 81.7\%$]及び52週で80.8% (42/52例) [95%信頼区間：$67.5\% - 90.4\%$] であった。</p> <p>※1：血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者の割合</p>
----	--



結果

2) 各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率

a) 血清iPTH濃度

血清iPTH濃度はウパシカルセトナトリウム投与後徐々に低下し、ベースラインでは 407.3 ± 233.7 pg/mL (58例)であったのに対し、18週、34週及び52週ではそれぞれ 234.4 ± 138.6 pg/mL (56例)、 177.5 ± 92.1 pg/mL (53例)及び 144.6 ± 68.3 pg/mL (52例)であった。また、血清iPTH濃度の変化率は徐々に大きくなり、18週、34週及び52週における血清iPTH濃度のベースラインからの変化率はそれぞれ $-37.0 \pm 39.2\%$ 、 $-49.0 \pm 32.4\%$ 及び $-56.9 \pm 33.6\%$ であった。

b) 血清補正Ca濃度

血清補正Ca濃度について、ウパシカルセトナトリウム投与1週後より低下が認められ、ベースラインの 9.56 ± 0.68 mg/dL (58例)から1週で 8.58 ± 0.77 mg/dL (58例)に低下した。1週以降、血清補正Ca濃度はさらに低下することなく維持され、18週では 8.55 ± 0.56 mg/dL (55例)であった。18週以降、血清補正Ca濃度は緩やかに上昇し、34週及び52週では 8.86 ± 0.58 mg/dL (53例)及び 9.13 ± 0.81 mg/dL (52例)であった。また、血清補正Ca濃度のベースラインからの変化率は、1週で $-10.3 \pm 4.0\%$ であり、18週、34週及び52週でそれぞれ $-10.7 \pm 6.7\%$ 、 $-7.2 \pm 6.1\%$ 及び $-4.6 \pm 7.5\%$ であった。

c) 血清P濃度

血清P濃度は、ベースラインで 5.33 ± 1.13 mg/dL (58例)であったのに対し、18週、34週及び52週でそれぞれ 4.98 ± 1.63 mg/dL (56例)、 5.31 ± 1.30 mg/dL (53例)及び 4.93 ± 1.35 mg/dL (52例)でありベースラインに対し大きな変化はなかった。また、血清P濃度のベースラインからの変化率は、18週、34週及び52週でそれぞれ $-5.1 \pm 30.4\%$ 、 $2.4 \pm 19.2\%$ 及び $-3.5 \pm 25.8\%$ であった。

d) 血清補正Ca×P積

血清補正Ca×P積は、ウパシカルセトナトリウム投与1週後より低下傾向が認められ、その低下傾向はその後も維持した。18週以降は上昇傾向に転じたが、52週ではベースラインより低値であった。ベースライン、1週、18週、34週及び52週の血清補正Ca×P積は、それぞれ 51.095 ± 12.274 (58例)、 42.897 ± 10.339 (58例)、 42.537 ± 14.703 (55例)、 47.136 ± 12.221 (53例)及び 44.968 ± 12.576 (52例)であった。また、1週、18週、34週及び52週におけるベースラインからの変化率は、それぞれ $-15.1 \pm 13.6\%$ 、 $-16.5 \pm 26.7\%$ 、 $-4.9 \pm 19.6\%$ 及び $-7.7 \pm 26.8\%$ であった。

3) 各時点における下記測定項目の測定値及びベースラインからの変化率

a) 血清whole-PTH濃度

血清whole-PTH濃度はウパシカルセトナトリウム投与3週後より低下し、ベースライン、18週、34週及び52週の血清whole-PTH濃度は、それぞれ 222.99 ± 110.58 pg/mL (58例)、 146.07 ± 96.40 pg/mL (56例)、 111.95 ± 68.01

結果	<p>pg/mL(53例)及び80.04±49.49pg/mL(52例)であった。また、18週、34週、52週におけるベースラインからの変化率は、それぞれ-30.9±41.3%、-43.4±38.3%及び-58.4±33.4%であった。</p> <p>b) iFGF23 iFGF23はウパシカルセトナトリウムの投与により低下が認められ、ベースラインで13509.7±18201.7pg/mL(58例)であったのに対し、18週、34週及び52週ではそれぞれ8787.9±13323.7pg/mL(56例)、9575.7±15152.5pg/mL(53例)及び8885.4±11806.7pg/mL(52例)であった。また、18週、34週及び52週におけるベースラインからの変化率は-30.0±96.9%、-25.4±54.0%及び4.9±160.0%であった。</p> <p>c) BAP BAPについて、ベースラインからのBAP濃度変化率は、投与初期は上昇がみられ、6週で最大の16.2±21.0%(57例)を示したのち低下に転じ、18週、34週及び52週では-6.3±27.9%(56例)、-29.7±30.8%(53例)及び-25.9±47.8%(52例)であった。</p> <p>d) total P1NP total P1NPはウパシカルセトナトリウムの投与により低下し、18週、34週及び52週におけるベースラインからのtotal P1NP濃度変化率は-27.0±35.1%(56例)、-38.0±37.4%(52例)及び-26.2±73.6%(52例)であった。</p> <p>e) TRACP-5b TRACP-5bはウパシカルセトナトリウムの投与により低下し、18週、34週及び52週におけるベースラインからのTRACP-5b濃度変化率は-31.3±33.2%(56例)、-41.4±40.0%(53例)及び-40.9±38.2%(52例)であった。</p>
	<p>副作用 治療期第Ⅰ期と治療期第Ⅱ期における副作用は20.7%(12/58例)に認められた。副作用の内訳は、補正カルシウム減少^{※2}が13.8%(8/58例)、心電図QT延長が3.4%(2/58例)、嘔吐が1.7%(1/58例)、浮動性めまいが1.7%(1/58例)及びパーキンソン病が1.7%(1/58例)であった。 重症度が高度の副作用は認められず、中等度の副作用は浮動性めまいが1.7%(1/58例)に認められた。また、中止に至った副作用は嘔吐が1.7%(1/58例)に認められた。 集計にはMedDRA/J (バージョン20.0) のPT及びSOCを用いた。 ※2：無症候性のカルシウム減少を「補正カルシウム減少」として集計</p>

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回25～300μgである。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験）(AJ1004)⁴⁾

試験の目的	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、ウパシカルセトナトリウムを個体内用量調整により24週間投与したときの有効性について、プラセボに対し優越性を検証することを目的として二重盲検並行群間比較試験にて検討する。主要評価項目を22、23、24週における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合(目標達成率)とする。また、安全性についても検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、個体内用量調整
対象	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者：153例[ウパシカルセトナトリウム群：103例、プラセボ群：50例]

登録基準	<p>(1) 週3回の血液透析又は血液透析濾過を施行し、スクリーニング検査前12週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者</p> <p>(2) 試験薬投与開始の4週間から1週間前までに実施するスクリーニング検査において、連続2週間の最大透析間隔後の透析前血清iPTH濃度が240pg/mLを超える患者（観察期間内は再検査可能）</p> <p>(3) スクリーニング検査時の最大透析間隔後の透析前血清補正Ca濃度が8.4mg/dL以上の患者（1回のみ再検査可能）</p>																
主な除外基準	<p>(1) 原発性副甲状腺機能亢進症患者</p> <p>(2) スクリーニング検査前24週間以内に副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等の副甲状腺インターベンションを施行した患者</p> <p>(3) スクリーニング検査前2週間以内にシナカルセトの投与を受けた患者</p> <p>(4) スクリーニング検査前8週間以内にエテルカルセチドの投与を受けた患者</p> <p>(5) スクリーニング検査前1週間以内にエボカルセトの投与を受けた患者</p> <p>(6) スクリーニング検査前2週間以内に活性型ビタミンD製剤、カルシウム製剤、リン吸着薬の用法及び用量を変更した患者（新規投薬を含む）</p> <p>(7) スクリーニング検査前2週間以内に透析液Ca濃度が2.5mEq/L未満の透析液を使用中の患者</p> <p>(8) スクリーニング検査時の透析前Hb濃度が8.0g/dL未満の患者</p> <p>(9) QT延長症候群の既往又は家族歴を有する患者 等</p>																
試験方法	<p>ウパシカルセトナトリウム又はプラセボを週3回、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側に用量調整されたプレフィルドシリンジ製剤を用いて1mL注入した。期間は24週間とした。</p> <p>開始用量：試験薬投与開始1週間前の血清補正Ca濃度が9.0mg/dL未満の場合は25μg、9.0mg/dL以上の場合は50μgとした。</p> <p>用量調整方法：患者の血清iPTH濃度を60～240pg/mLの範囲に維持することを目標に、用量を25～300μgの範囲で調整することとした。なお、用量調整は21週までとし、22～24週までの間は試験薬の用量調整を行わないこととした。ただし、試験薬の減量、休薬及び休薬からの再開は可とした。</p> <p>臨床検査：iPTH、Ca、イオン化Ca、Pは、スクリーニング時、0～24週は毎週又は中止時の透析前に採血した。血清whole-PTH、iFGF23は、スクリーニング時、0～24週は6週毎又は中止時の透析前に採血した。骨代謝マーカー（BAP、total P1NP、TRACP-5b）は、スクリーニング時、0、12、24週又は中止時の透析前に採血した。</p> <table border="1" data-bbox="539 1554 1442 1675"> <thead> <tr> <th>段階</th> <th>1(開始)</th> <th>2(開始)</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>用量</td> <td>25μg (1mL中)</td> <td>50μg (1mL中)</td> <td>100μg (1mL中)</td> <td>150μg (1mL中)</td> <td>200μg (1mL中)</td> <td>250μg (1mL中)</td> <td>300μg (1mL中)</td> </tr> </tbody> </table>	段階	1(開始)	2(開始)	3	4	5	6	7	用量	25 μ g (1mL中)	50 μ g (1mL中)	100 μ g (1mL中)	150 μ g (1mL中)	200 μ g (1mL中)	250 μ g (1mL中)	300 μ g (1mL中)
段階	1(開始)	2(開始)	3	4	5	6	7										
用量	25 μ g (1mL中)	50 μ g (1mL中)	100 μ g (1mL中)	150 μ g (1mL中)	200 μ g (1mL中)	250 μ g (1mL中)	300 μ g (1mL中)										
主要評価項目	22、23、24週における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合																
副次評価項目	<p>(1) 各時点における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合</p> <p>(2) 22、23、24週における血清iPTH濃度平均値のベースライン^{*1}からの変化率が-30%以下、-50%以下を達成したそれぞれの患者割合</p> <p>(3) 各時点における下記項目の測定値及びベースライン^{*2}からの変化率 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、イオン化Ca、血清P濃度、血清補正Ca×P積、血清whole-PTH濃度、iFGF23、骨代謝マーカー [BAP、total P1NP、TRACP-5b] 等</p> <p>※1：試験薬投与開始2週間前、1週間前及び0週の血清iPTH濃度平均値 ※2：0週の検査値</p>																

<p>解析計画</p>	<p><有効性評価項目> 有効性評価のための主要解析対象集団は最大の解析対象集団である FAS とした。</p> <p><主要評価項目> 22、23、24 週における血清 iPTH 濃度平均値が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下を達成した患者割合及び両側 95%信頼区間を投与群毎に算出した。各投与群の目標達成率について、患者の割合の差及び両側 95%信頼区間を算出するとともに Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。</p> <p><副次評価項目> (1) 各時点における血清 iPTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下を達成した患者割合及び両側 95%信頼区間を投与群毎に算出し、推移図を作成した。なお、データが欠測の時点は、割合を算出する際の母数に含めずに計算した。</p> <p>(2) 22、23、24 週における血清 iPTH 濃度平均値のベースライン^{※1} からの変化率が-30%以下、-50%以下を達成したそれぞれの患者の割合及び両側 95%信頼区間を投与群毎に算出した。各投与群の目標達成率について、患者の割合の差及び両側 95%信頼区間を算出するとともに Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行った。</p> <p>(3) 各時点における下記項目の測定値及びベースライン^{※2} からの変化率について要約統計量を算出し、投与群、時点を因子とした繰り返しのある二元配置分散分析を行った。測定値（あるいは変化率）については推移図を作成した。</p> <p>血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca、血清 P 濃度、血清補正 Ca×P 積、血清 whole-PTH 濃度、iFGF23、BAP、total P1NP、TRACP-5b</p> <p>※1：試験薬投与開始2週間前、1週間前及び0週の血清iPTH濃度平均値 ※2：0 週の検査値</p> <p>有意水準 本試験に用いる有意水準は、両側 5%とした。</p>																					
<p>結果</p>	<p>主要評価項目 22、23、24週における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数、割合(目標達成率)及び投与群間の割合の差は以下のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="539 1391 1442 1760"> <thead> <tr> <th></th> <th>ウパシカルセトナトリウム群 (n=103)</th> <th>プラセボ群 (n=50)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>達成患者数</td> <td>69</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>目標達成率</td> <td>67.0%</td> <td>8.0%</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間^[1]</td> <td>57.0%-75.9%</td> <td>2.2%-19.2%</td> </tr> <tr> <td>割合の差</td> <td colspan="2">59.0%</td> </tr> <tr> <td>割合の差の95%信頼区間^[2]</td> <td colspan="2">47.2%-70.8%</td> </tr> <tr> <td>p値^[3]</td> <td colspan="2"><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>[1] 正確な両側95%信頼区間 [2] Wald型の両側95%信頼区間 [3] Fisherの直接確率検定</p> <p>副次評価項目 (1) 各時点における血清 iPTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下を達成した患者割合 ウパシカルセトナトリウム群において、各時点における血清 iPTH 濃度の目標達成率はウパシカルセトナトリウムの投与後増加したが、プラセボ群ではベースラインとほぼ同程度で推移した。24 週における血清 iPTH 濃度の目標達成率は、ウパシカルセトナトリウム群で 76.8%</p>		ウパシカルセトナトリウム群 (n=103)	プラセボ群 (n=50)	達成患者数	69	4	目標達成率	67.0%	8.0%	95%信頼区間 ^[1]	57.0%-75.9%	2.2%-19.2%	割合の差	59.0%		割合の差の95%信頼区間 ^[2]	47.2%-70.8%		p値 ^[3]	<0.001	
	ウパシカルセトナトリウム群 (n=103)	プラセボ群 (n=50)																				
達成患者数	69	4																				
目標達成率	67.0%	8.0%																				
95%信頼区間 ^[1]	57.0%-75.9%	2.2%-19.2%																				
割合の差	59.0%																					
割合の差の95%信頼区間 ^[2]	47.2%-70.8%																					
p値 ^[3]	<0.001																					

(73/95例) [95%信頼区間：67.1% - 84.9%]、プラセボ群で12.8%(5/39例) [95%信頼区間：4.3% - 27.4%]であった。
 (2) 22、23、24週における血清iPTH濃度平均値のベースラインからの変化率が-30%、-50%以下を達成した患者割合
 22、23、24週における血清iPTH濃度平均値のベースライン(試験薬投与開始2週間前、1週間前及び0週の血清iPTH濃度平均値)からの変化率が-30%、-50%以下を達成した患者数、割合(達成率)及び投与群間の割合の差は以下のとおりであった。

血清iPTH濃度変化率		ウパシカルセトナトリウム群 (n=103)	プラセボ群 (n=50)
-30%以下	達成患者数	83	4
	達成率	80.6%	8.0%
	95%信頼区間 ^[1]	71.6% - 87.7%	2.2% - 19.2%
	割合の差	72.6%	
	割合の差の95%信頼区間 ^[2]	61.9% - 83.3%	
	p値 ^[3]	<0.001	
-50%以下	達成患者数	54	2
	達成率	52.4%	4.0%
	95%信頼区間 ^[1]	42.4% - 62.4%	0.5% - 13.7%
	割合の差	48.4%	
	割合の差の95%信頼区間 ^[2]	37.4% - 59.5%	
	p値 ^[3]	<0.001	

[1] 正確な両側95%信頼区間

[2] Wald型の両側95%信頼区間

[3] Fisherの直接確率検定

(3) 各時点における血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、イオン化Ca、血清P濃度、血清補正Ca×P積、血清whole-PTH濃度、iFGF23、骨代謝マーカー [BAP、total P1NP、TRACP-5b] 測定値及びベースライン^{※1}からの変化率

※1：0週の検査値

	ウパシカルセトナトリウム群	プラセボ群
血清iPTH濃度 測定値 (pg/mL)		
ベースライン	398.6 ± 133.0 (n=103)	412.5 ± 191.1 (n=50)
24週	180.8 ± 105.9 (n=95)	445.4 ± 260.6 (n=39)
変化率 (%)	-53.4 ± 22.7	7.6 ± 38.3
推移の差 ^{※2}	p < 0.001	
血清補正Ca濃度 測定値 (mg/dL)		
ベースライン	9.34 ± 0.68 (n=103)	9.40 ± 0.74 (n=50)
24週	8.76 ± 0.61 (n=95)	9.50 ± 0.76 (n=39)
変化率 (%)	-5.9 ± 8.5	1.5 ± 4.3
推移の差 ^{※2}	p < 0.001	
イオン化Ca 測定値 (mEq/L)		
ベースライン	2.490 ± 0.253 (n=103)	2.489 ± 0.249 (n=50)
1週	2.320 ± 0.245 (n=101)	
24週	2.319 ± 0.238 (n=95)	2.502 ± 0.217 (n=39)
変化率 (%)	-6.6 ± 7.4 (1週)、 -6.2 ± 12.1 (24週)	0.3 ± 6.8 (24週)
推移の差 ^{※2}	p = 0.0113	

結果

	ウパシカルセトナトリウム群	プラセボ群
血清P濃度 測定値 (mg/dL)		
ベースライン	5.95 ± 1.36 (n=103)	6.15 ± 1.55 (n=50)
24週	4.93 ± 1.37 (n=95)	5.60 ± 1.57 (n=39)
変化率 (%)	-15.6 ± 25.4	-6.7 ± 28.4
推移の差 ^{※2}	p=0.9678	
血清補正Ca×P積 測定値		
ベースライン	55.648 ± 13.230 (n=103)	57.851 ± 15.400 (n=50)
1週	47.643 ± 11.135 (n=101)	
24週	43.393 ± 13.095 (n=95)	53.181 ± 14.682 (n=39)
変化率 (%)	-20.6 ± 25.1 (24週)	-5.7 ± 27.5 (24週)
推移の差 ^{※2}	p=0.2871	
血清whole-PTH濃度 測定値 (pg/mL)		
ベースライン	227.59 ± 81.82 (n=103)	241.28 ± 113.41 (n=50)
24週	115.73 ± 77.48 (n=95)	283.14 ± 148.29 (n=39)
変化率 (%)	-47.9 ± 26.6	20.1 ± 44.4
推移の差 ^{※2}	p<0.001	
iFGF23 測定値 (pg/mL)		
ベースライン	14707.85 ± 20551.14 (n=103)	17795.25 ± 21255.92 (n=50)
24週	8862.31 ± 13630.33 (n=95)	21961.59 ± 25291.67 (n=39)
変化率 (%)	-30.1 ± 105.6	60.6 ± 282.7
推移の差 ^{※2}	p=0.0027	
BAP 測定値 (μg/L)		
ベースライン	18.18 ± 9.33 (n=103)	18.58 ± 11.98 (n=50)
12週	17.69 ± 10.27 (n=99)	19.43 ± 12.83 (n=45)
24週	14.77 ± 8.86 (n=95)	21.05 ± 14.67 (n=39)
変化率 (%)	-13.4 ± 27.8 (24週)	12.0 ± 32.7 (24週)
推移の差 ^{※2}	p<0.001	
total PINP 測定値 (ng/mL)		
ベースライン	390.34 ± 223.27 (n=103)	389.10 ± 276.76 (n=50)
12週	275.72 ± 156.47 (n=99)	441.02 ± 301.09 (n=45)
24週	230.07 ± 120.49 (n=95)	428.51 ± 302.95 (n=39)
変化率 (%)	-30.1 ± 34.7 (24週)	8.8 ± 36.2 (24週)
推移の差 ^{※2}	p<0.001	
TRACP-5b 測定値 (mU/dL)		
ベースライン	740.3 ± 340.4 (n=103)	747.2 ± 380.6 (n=50)
12週	443.5 ± 258.3 (n=99)	733.3 ± 393.1 (n=45)
24週	373.0 ± 216.8 (n=95)	737.3 ± 391.1 (n=39)
変化率 (%)	-46.7 ± 22.4 (24週)	-0.7 ± 24.9 (24週)
推移の差 ^{※2}	p<0.001	

平均値 ± SD

※2：二元配置分散分析

副作用

ウパシカルセトナトリウム群で 11.7%(12/103 例)、プラセボ群で 8.0%(4/50 例)に認められた。ウパシカルセトナトリウム群で認められた副作用の内訳は、補正カルシウム減少^{※3}8.7%(9/103 例)、悪心 1.0%(1/103 例)、シャント血栓症 1.0%(1/103 例)、食欲減退 1.0%(1/103 例)、筋痙縮 1.0%(1/103 例)であった。一方、プラセボ群において認められた副作用の内訳は、心房細動が 2.0%(1/50 例)、慢性心不全が 2.0%(1/50 例)、腹部不快感が 2.0%(1/50 例)、嘔吐が 2.0%(1/50 例)及び心窩部不快感が 2.0%(1/50 例)であった。

重篤な副作用はウパシカルセトナトリウム群では認められず、プラセボ群で慢性心不全が 2.0%(1/50 例)に認められた。また、中止に至った副作

結果	用はウパシカルセトナトリウム群では認められず、プラセボ群で心窩部不快感及び腹部不快感がそれぞれ 2.0%(1/50 例)に認められた。 集計には MedDRA/J (バージョン 21.1) の PT 及び SOC を用いた。 ※3：無症候性の補正カルシウム減少を「補正カルシウム減少」として集計
----	---

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験 (維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした長期投与試験) (AJ1003) ³⁾

試験の目的	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、ウパシカルセトナトリウムを52週間投与した時の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、個体内用量調整
対象	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者：157例
登録基準	(1) 週3回の血液透析又は血液透析濾過を施行し、スクリーニング検査前12週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 (2) 以下のいずれかに該当する二次性副甲状腺機能亢進症患者 1) シナカルセトあるいはエテルカルセチドによる治療を受けている患者で、スクリーニング検査時(ウパシカルセトナトリウム投与開始の1週間前)の最大透析間隔後の透析前血清iPTH濃度が240pg/mLを超え、かつ最大透析間隔後の透析前血清補正Ca濃度が8.4mg/dL以上の患者 2) シナカルセトあるいはエテルカルセチドによる治療を受けておらず、スクリーニング検査時(ウパシカルセトナトリウム投与開始の2週間前及び1週間前)の最大透析間隔後の透析前血清iPTH濃度がともに240pg/mLを超え、かつスクリーニング検査時(ウパシカルセトナトリウム投与開始の1週間前)の最大透析間隔後の透析前血清補正Ca濃度が8.4mg/dL以上の患者
主な除外基準	(1) 原発性副甲状腺機能亢進症患者 (2) シナカルセトあるいはエテルカルセチドによる治療を受けている患者で、シナカルセトあるいはエテルカルセチドの休薬期間が8週間経過してもスクリーニング検査時の最大透析間隔後の透析前血清iPTH濃度が240pg/mL以下又は最大透析間隔後の透析前血清補正Ca濃度が8.4mg/dL未満の患者 (3) スクリーニング検査前24週間以内に副甲状腺摘出術(PTx)、経皮的エタノール注入療法(PEIT)等の副甲状腺インターベンションを施行した患者 (4) シナカルセトをスクリーニング検査前2週間以内あるいはエテルカルセチドをスクリーニング検査前4週間以内に用法及び用量を変更した患者(新規投薬を含む) (5) スクリーニング検査前1週間以内にエボカルセトの投与を受けた患者 (6) スクリーニング検査前2週間以内に活性型ビタミンD製剤、カルシウム製剤、リン吸着薬の用法及び用量を変更した患者(新規投薬を含む) (7) スクリーニング検査前2週間以内に透析液Ca濃度が2.5mEq/L未満の透析液を使用中の患者 (8) スクリーニング検査時の透析前Hb濃度が8.0g/dL未満の患者 (9) QT延長症候群の既往又は家族歴を有する患者 等
試験方法	ウパシカルセトナトリウムを週3回、血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側に用量調整されたプレフィルドシリンジ製剤を用いて1mL注入した。期間は52週間とした。なお、前治療薬(CaSR作動薬)がある場合はWash out期間を設けた。

<p>試験方法</p>	<p>開始用量:ウパシカルセトナトリウム投与開始の1週間前における血清補正Ca濃度が9.0mg/dL未満の場合は25μg、血清補正Ca濃度が9.0mg/dL以上の場合は50μgとした。</p> <p>用量調整方法:患者の血清iPTH濃度を60~240pg/mLの範囲(目安として150pg/mL)に維持することを目標に、ウパシカルセトナトリウムの用量を25~300μgの範囲で調整することとした。なお、用量調整は次の7段階で行うこととした。</p> <table border="1" data-bbox="539 405 1441 539"> <thead> <tr> <th>段階</th> <th>1 (血清補正Ca濃度9.0未満の場合の開始用量)</th> <th>2 (血清補正Ca濃度9.0以上の場合の開始用量)</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>用量</td> <td>25μg (1mL中)</td> <td>50μg (1mL中)</td> <td>100μg (1mL中)</td> <td>150μg (1mL中)</td> <td>200μg (1mL中)</td> <td>250μg (1mL中)</td> <td>300μg (1mL中)</td> </tr> </tbody> </table> <p>臨床検査:iPTH、Ca、イオン化Ca、Pは、スクリーニング時、0~24週は毎週、24~52週は2週毎又は中止時の透析前に採血した。iFGF23、血清whole-PTHは、スクリーニング時、0~36週は6週毎、44週、52週又は中止時の透析前に採血した。骨代謝マーカー(BAP、total P1NP、TRACP-5b)は、スクリーニング時、0、12、24、36、52週又は中止時の透析前に採血した。副甲状腺エコーは、スクリーニング時、24、52週又は中止時に実施した。</p>	段階	1 (血清補正Ca濃度9.0未満の場合の開始用量)	2 (血清補正Ca濃度9.0以上の場合の開始用量)	3	4	5	6	7	用量	25 μ g (1mL中)	50 μ g (1mL中)	100 μ g (1mL中)	150 μ g (1mL中)	200 μ g (1mL中)	250 μ g (1mL中)	300 μ g (1mL中)
段階	1 (血清補正Ca濃度9.0未満の場合の開始用量)	2 (血清補正Ca濃度9.0以上の場合の開始用量)	3	4	5	6	7										
用量	25 μ g (1mL中)	50 μ g (1mL中)	100 μ g (1mL中)	150 μ g (1mL中)	200 μ g (1mL中)	250 μ g (1mL中)	300 μ g (1mL中)										
<p>有効性評価項目</p>	<p>(1)各時点における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合</p> <p>(2)各時点における血清iPTH濃度のベースラインからの変化率が-30%以下、-50%以下を達成したそれぞれの患者割合</p> <p>(3)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、イオン化Ca、血清P濃度、血清補正Ca\timesP積、血清whole-PTH濃度、iFGF23、BAP、total P1NP、TRACP-5b</p> <p>(4)各時点における副甲状腺体積</p>																
<p>解析計画</p>	<p>有効性評価のための主要解析対象集団は最大の解析対象集団であるFASとした。</p> <p>(1)各時点における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者の割合及び両側95%信頼区間を算出した。なお、データが欠測の時点は、割合を算出する際の母数に含めずに計算した。</p> <p>(2)各時点における血清iPTH濃度のベースラインからの変化率が-30%以下、-50%以下を達成したそれぞれの患者割合及び両側95%信頼区間を算出した。なお、データが欠測の時点は、割合を算出する際の母数に含めずに計算した。</p> <p>(3)各時点における下記項目の測定値及びベースラインからの変化率について要約統計量を算出し、患者、時点を因子とした繰り返しのない二元配置分散分析を行った。 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、イオン化Ca、血清P濃度、血清補正Ca\timesP積、血清whole-PTH濃度、iFGF23、BAP、total P1NP、TRACP-5b</p> <p>(4)各時点における副甲状腺体積の要約統計量を算出し、患者、時点を因子とした繰り返しのない二元配置分散分析を用いて因子の影響について検討した。</p> <p>有意水準 本試験に用いる有意水準は、特に記載のない限り両側5%とした。</p>																

有効性評価項目

- (1) 各時点における血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合は、ウパシカルセトナトリウム投与開始後徐々に上昇し、24週及び52週でそれぞれ81.5%(119/146例) [95%信頼区間:74.2%-87.4%] 及び94.2%(131/139例) [95%信頼区間:89.0%-97.5%] であった。
- (2) 24週及び52週における血清iPTH濃度のベースラインからの変化率が-30%、-50%以下を達成した患者割合はそれぞれ、24週では82.9%(121/146例) [95%信頼区間:75.8%-88.6%] 及び61.6%(90/146例) [95%信頼区間:53.2%-69.6%]、52週では89.9%(125/139例) [95%信頼区間:83.7%-94.4%] 及び73.4%(102/139例) [95%信頼区間:65.2%-80.5%] であった。
- (3) 各時点における血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、イオン化Ca、血清P濃度及び血清補正Ca×P積、血清whole-PTH濃度、iFGF23、BAP、total PINP、TRACP-5bの測定値及びベースラインからの変化率を以下の表に示した。
- 各検査項目について繰り返しのない二元配置分散分析の結果、測定値の推移について統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ただし血清P濃度はp=0.0171、iFGF23はp=0.0129)。

結果

	0週	1週	24週	52週
血清iPTH濃度				
例数	157	157	146	139
測定値 (pg/mL)	404.1±186.7	325.8±190.6	160.2±95.1	137.1±54.6
変化率 (%)	-	-20.4±21.2	-54.3±27.5	-60.1±20.4
血清補正Ca濃度				
例数	157	157	146	139
測定値 (mg/dL)	9.57±0.60	9.04±0.62	8.97±0.60	9.10±0.49
変化率 (%)	-	-5.5±3.9	-5.9±7.1	-4.7±6.6
イオン化Ca				
例数	157	157	146	139
測定値 (mEq/L)	2.619±0.235	2.408±0.239	2.423±0.242	2.431±0.184
変化率 (%)	-	-7.9±7.1	-6.7±11.1	-6.5±9.2
血清P濃度				
例数	157	157	146	139
測定値 (mg/dL)	5.81±1.26	5.45±1.21	5.36±1.35	5.29±1.08
変化率 (%)	-	-5.1±14.3	-5.4±25.1	-6.0±23.6
血清補正Ca×P積				
例数	157	157	146	139
測定値	55.634±12.707	49.402±12.010	48.004±12.714	48.176±10.426
変化率 (%)	-	-10.3±14.1	-10.8±26.2	-10.2±24.2
血清whole-PTH濃度				
例数	157	-	146	139
測定値 (pg/mL)	251.90±117.20	-	91.32±62.59	88.78±37.92
変化率 (%)	-	-	-59.0±23.8	-58.7±21.4
iFGF23				
例数	157	-	146	139
測定値 (pg/mL)	17054.83±31866.97	-	10470.76±20989.52	10875.10±15528.79
変化率 (%)	-	-	-21.0±103.4	17.7±289.1
BAP				
例数	157	-	146	139
測定値 (μg/L)	16.08±7.29	-	11.75±5.09	10.80±3.85
変化率 (%)	-	-	-21.8±26.0	-25.7±25.5
total PINP				
例数	157	-	146	139
測定値 (ng/mL)	337.58±241.16	-	222.12±146.29	179.20±101.86
変化率 (%)	-	-	-18.3±56.2	-29.1±53.2

	0週	1週	24週	52週
TRACP-5b 例数	157	-	146	139
測定値(mU/dL)	699.3±337.5	-	356.6±188.9	330.1±172.3
変化率(%)	-	-	-43.8±28.0	-47.2±24.4

平均値±SD

(4) 副甲状腺体積はスクリーニング時、24週及び52週でそれぞれ460.1±1395.7mm³、251.6±261.1mm³及び269.1±304.2mm³であり、24週及び52週で副甲状腺体積の減少が認められた。(p=0.0065、二元配置分散分析)

結果

副作用
副作用は6.4%(10/157例)に認められた。副作用の内訳は、水晶体混濁が1.3%(2/157例)、心電図QT延長が1.3%(2/157例)、急性心筋梗塞が0.6%(1/157例)、便秘が0.6%(1/157例)、顔面浮腫が0.6%(1/157例)、口渇が0.6%(1/157例)、肝機能異常が0.6%(1/157例)、補正カルシウム減少※が0.6%(1/157例)、多汗症が0.6%(1/157例)及び高血圧が0.6%(1/157例)であった。
重篤な副作用は急性心筋梗塞及び高血圧がそれぞれ0.6%(1/157例)に認められた。また、中止の理由となった副作用は肝機能異常及び心電図QT延長がそれぞれ0.6%(1/157例)に認められた。
集計にはMedDRA/J(バージョン21.1)のPT及びSOCを用いた。
※：無症候性のカルシウム減少を「補正カルシウム減少」として集計

(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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(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

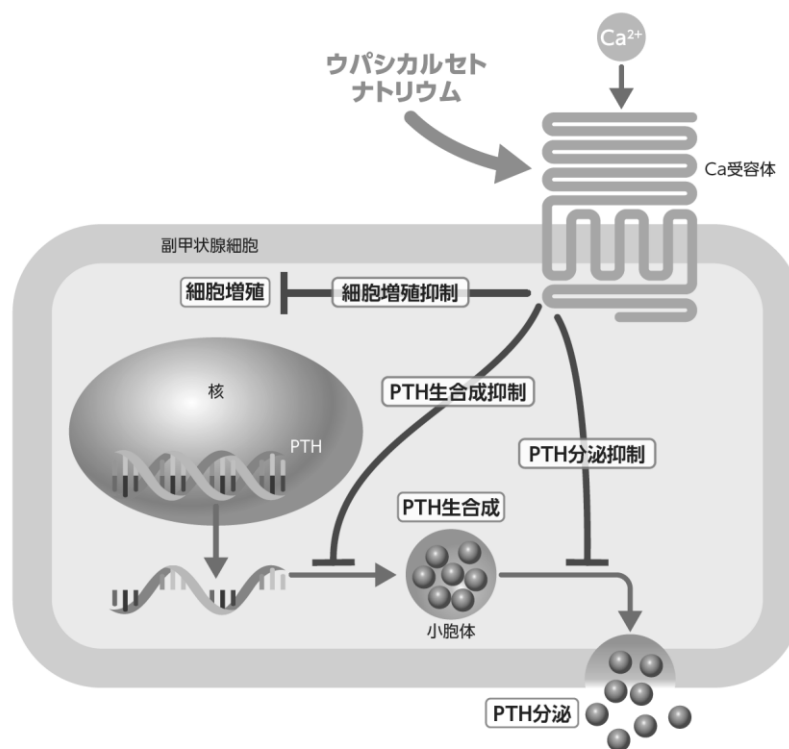
CaSR作動薬（SHPT治療薬）：エボカルセト、シナカルセト塩酸塩、エテルカルセチド塩酸塩
その他のSHPT治療薬：ファレカルシトリオール、カルシトリオール、マキサカルシトール
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体を介して作用を発現する。カルシウム受容体はPTH分泌に加え、PTH合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している^{8,9)}。

本剤は、カルシウム受容体に作動し、主としてPTH分泌を抑制することで、血中PTH濃度を低下させる^{10,11)}。

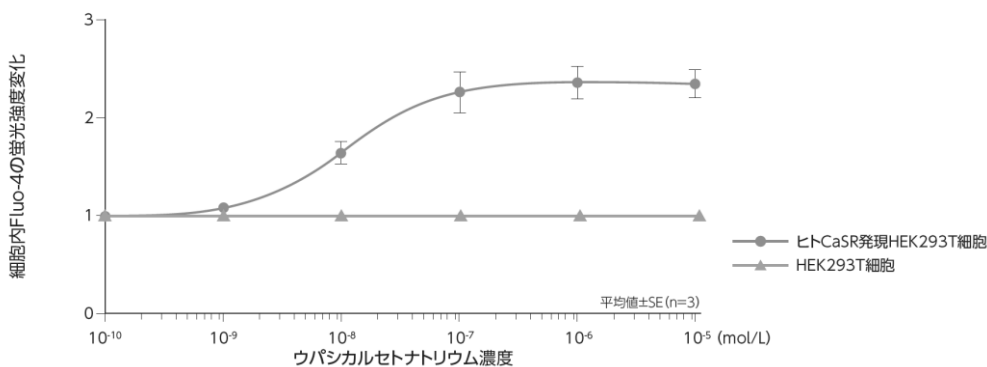


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト CaSR に対する作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

ウパシカルセトナトリウムのヒトCaSRに対する作用について、ヒトCaSR発現HEK293T細胞における細胞内Ca²⁺指示薬 (Fluo-4) の蛍光強度を指標にして検討した。ウパシカルセトナトリウムは、ヒトCaSR発現HEK293T細胞において、濃度依存的に細胞内Fluo-4の蛍光強度を上昇させ、そのEC₅₀値は10.8nmol/L [95%信頼区間: 5.03~23.3nmol/L]であった。一方、HEK293T細胞においては、いずれの濃度においても細胞内Fluo-4の蛍光強度を上昇させなかった。

◆ヒト CaSR 発現/非発現 HEK293T 細胞におけるウパシカルセトナトリウムの濃度 - 反応曲線



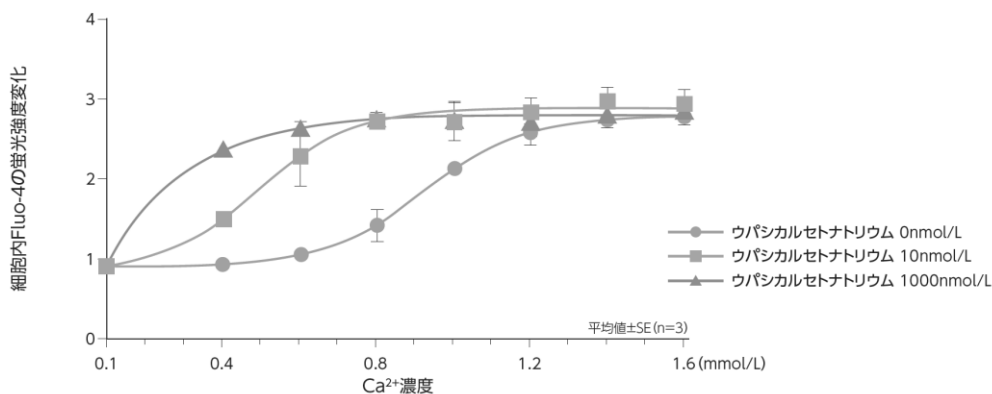
[試験方法]

ヒトCaSR 発現HEK293T細胞又はヒトCaSRを強制発現させていないHEK293T細胞に、1.2mmol/L Ca²⁺の条件下でウパシカルセトナトリウム (0.1~10000nmol/L) を添加し、細胞内Fluo-4の蛍光強度を測定した。

2) ヒト CaSR に対する作用様式 (*in vitro*)¹¹⁾

ウパシカルセトナトリウムのヒトCaSRに対する作用様式について、ヒトCaSR発現HEK293T細胞における細胞内Ca²⁺指示薬 (Fluo-4) の蛍光強度を指標にして検討した。ウパシカルセトナトリウムは、細胞外Ca²⁺濃度に応じて細胞内Fluo-4の蛍光強度上昇反応曲線すなわち細胞内Ca²⁺濃度上昇反応曲線を細胞外Ca²⁺の低濃度側に移動させた。なお、細胞外Ca²⁺濃度が0.1mmol/Lでは、ウパシカルセトナトリウムによる細胞内Fluo-4の蛍光強度の上昇は認められなかった。

◆ヒト CaSR 発現 HEK293T 細胞におけるポジティブアロステリック活性



[試験方法]

ヒトCaSR発現HEK293T細胞に、ウパシカルセトナトリウム (0、10及び1000nmol/L) の条件下で種々濃度のCa²⁺ (0.1~1.6mmol/L) を添加し、細胞内Fluo-4の蛍光強度を測定した。

3) アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 (ラット)¹²⁾

ウパシカルセトナトリウムの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用について、アデニン誘発腎不全ラットを用いて検討した。血清 iPTH-AUC_{0-72h}及び血清 Ca-AUC_{0-72h}はウパシカルセトナトリウムの投与でいずれも低下し、病態対照群に比して血清 iPTH-AUC_{0-72h}は0.1mg/kg 投与群から (0.1mg/kg 投与群 ; p<0.01, 1 及び 10mg/kg 投与群 ; p<0.001, Dunnett の多重比較)、血清 Ca-AUC_{0-72h}は1mg/kg 投与群から (1 及び 10mg/kg 投与群 ; p<0.05, Steel の多重比較) 有意に低値であった。

4) アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用 (ラット) ¹³⁾

ウパシカルセトナトリウムの異所性石灰化に対する作用については、アデニン誘発腎不全ラットの各組織 (胸部大動脈、心臓及び腎臓) 中 Ca 量及び胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率を指標とし、副甲状腺過形成に対する作用については、副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数を指標として検討した。ウパシカルセトナトリウムは、いずれの投与群においても各組織 (胸部大動脈、心臓及び腎臓) 中 Ca 量、胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率について、病態対照群との間で有意差が認められた (胸部大動脈及び心臓中 Ca 量 ; 0.2mg/kg 投与群で $p < 0.01$ 、1mg/kg 投与群で $p < 0.001$ 、腎臓中 Ca 量 ; 0.2 及び 1mg/kg 投与群で $p < 0.001$ 、胸部大動脈 von Kossa 陽性面積率 ; 0.2mg/kg 投与群で $p < 0.05$ 、1mg/kg 投与群で $p < 0.001$ 、いずれも Dunnett の多重比較)。また、ウパシカルセトナトリウムは、いずれの投与群においても副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数病態対照群との間で有意差が認められた (副甲状腺重量及び副甲状腺 Ki-67 陽性細胞数 ; 0.2 及び 1mg/kg 投与群で $p < 0.001$ 、Dunnett の多重比較)。

(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

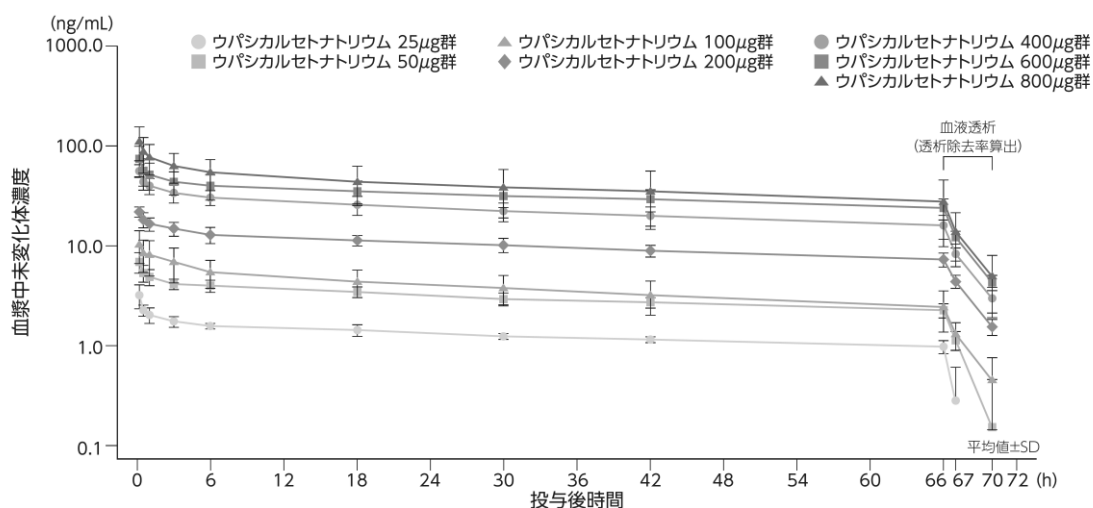
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁶⁾

維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者にウパシカルセトナトリウム 25、50、100、200、400、600 及び 800 μg を単回静脈内投与して血漿中の薬物濃度を測定した。単回静脈内投与時の血漿中未変化体濃度推移、薬物動態パラメータ及び透析除去率は以下の通りであった。投与 66 時間後に血液透析を行った結果、透析直後 (70h) の血漿中薬物濃度は透析直前 (66h) の値より 78.40~100%低下した。

◆血漿中未変化体濃度の推移 (単回静脈内投与)



投与後時間 (h)	0	1	3	6	18	30	42	66	67	70
例数	25 μg 群	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	50 μg 群	4	4	4	4	4	4	4	4	2
	100 μg 群	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	200 μg 群	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	400 μg 群	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	600 μg 群	4	4	4	4	4	4	4	4	2
	800 μg 群	5	5	5	5	5	5	5	5	5

未変化体の薬物動態パラメータ (単回静脈内投与)

投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ウパシカルセトナトリウム 25 μg 群	4	3.20 ± 0.862	270 ± 161	122 ± 80.7
ウパシカルセトナトリウム 50 μg 群	4	6.93 ± 1.62	456 ± 63.3	77.6 ± 8.87
ウパシカルセトナトリウム 100 μg 群	4	10.5 ± 3.79	506 ± 235	65.0 ± 30.6
ウパシカルセトナトリウム 200 μg 群	4	21.9 ± 2.61	1480 ± 257	76.6 ± 8.08
ウパシカルセトナトリウム 400 μg 群	4	56.5 ± 8.32	3150 ± 1080	68.1 ± 14.1
ウパシカルセトナトリウム 600 μg 群	4	74.2 ± 25.1	5000 ± 1350	83.2 ± 6.88
ウパシカルセトナトリウム 800 μg 群	5	113 ± 42.0	6130 ± 3530	72.0 ± 33.1

平均値 ± SD

未変化体の透析除去率（単回静脈内投与）

投与群	例数	透析除去率* (%)
ウパシカルセトナトリウム 25 μ g 群	4	100.00 \pm 0.00
ウパシカルセトナトリウム 50 μ g 群	4	94.53 \pm 10.95
ウパシカルセトナトリウム 100 μ g 群	4	81.00 \pm 14.05
ウパシカルセトナトリウム 200 μ g 群	4	78.40 \pm 4.47
ウパシカルセトナトリウム 400 μ g 群	4	80.40 \pm 7.34
ウパシカルセトナトリウム 600 μ g 群	4	81.35 \pm 3.76
ウパシカルセトナトリウム 800 μ g 群	5	83.66 \pm 13.37

平均値 \pm SD

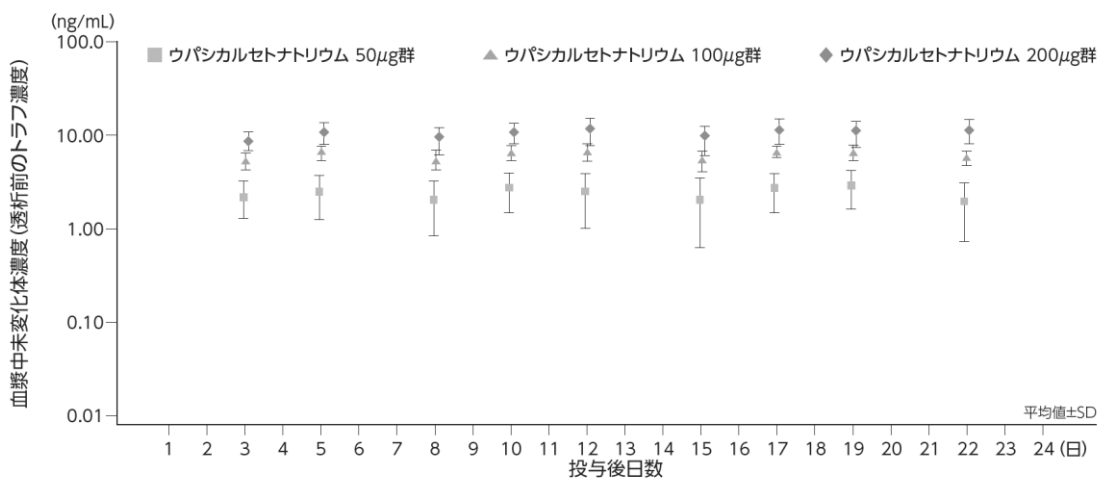
※：透析除去率 (%) = (開始前血漿中濃度 - 終了後血漿中濃度) / 開始前血漿中濃度 \times 100
 透析除去率について、透析完了前に血漿中濃度が検出され、透析終了後に血漿中濃度が定量下限未満であった場合は0ng/mLとして算出した。(未変化体では、25 μ g群で4例、50 μ g群で3例、100 μ g群で1例、800 μ gで1例が該当)

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回 25~300 μ gである。

2) 反復投与⁶⁾

維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者にウパシカルセトナトリウム50、100及び200 μ gを週3回、22日間、合計9回反復静脈内投与した。反復静脈内投与時の血漿中未変化体濃度推移、薬物動態パラメータ及び透析除去率は以下の通りであった。3週間の反復投与において、血漿中には主に未変化体として存在し、反復投与によって透析前の血漿中トラフ濃度は上昇しないことが示された。

◆血漿中未変化体濃度の推移（反復静脈内投与）



投与後日数 (日)	3	5	8	10	12	15	17	19	22
例数									
50 μ g群	8	8	8	8	8	7	7	7	7
100 μ g群	8	8	8	8	7	7	6	6	6
200 μ g群	10	10	9	9	7	7	7	6	4

血漿中未変化体濃度（透析前のトラフ濃度）（反復静脈内投与）

投与群	投与後日数 (日)	血漿中未変化体濃度 (透析前のトラフ濃度) (ng/mL)
ウパシカルセトナトリウム 50 μ g 群	8	1.97 \pm 1.17
	15	2.04 \pm 1.41
	22	1.88 \pm 1.17
ウパシカルセトナトリウム 100 μ g 群	8	5.49 \pm 1.24
	15	5.38 \pm 1.27
	22	5.68 \pm 1.01
ウパシカルセトナトリウム 200 μ g 群	8	8.88 \pm 2.83
	15	9.17 \pm 3.12
	22	11.1 \pm 2.90

平均値 \pm SD

未変化体の薬物動態パラメータ（反復静脈内投与）

投与群	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)
ウパシカルセトナトリウム 50 μ g 群	1日目	8	7.10 \pm 1.84
	17日目	7	7.83 \pm 1.43
ウパシカルセトナトリウム 100 μ g 群	1日目	8	15.6 \pm 4.21
	17日目	6	16.7 \pm 3.35
ウパシカルセトナトリウム 200 μ g 群	1日目	10	26.3 \pm 4.73
	17日目	6	26.4 \pm 7.15

平均値 \pm SD

未変化体の透析除去率(19日目)（反復静脈内投与）

投与群	例数	透析除去率* (%)
ウパシカルセトナトリウム 50 μ g 群	7	91.11 \pm 11.25
ウパシカルセトナトリウム 100 μ g 群	6	80.68 \pm 7.68
ウパシカルセトナトリウム 200 μ g 群	4	86.98 \pm 4.97

平均値 \pm SD

※：透析除去率(%) = (開始前血漿中濃度 - 終了後血漿中濃度) / 開始前血漿中濃度 \times 100
 透析除去率について、透析完了前に血漿中濃度が検出され、透析終了後に血漿中濃度が定量下限未満であった場合は 0ng/mL として算出した。(未変化体では、50 μ g 群の 4 例が該当)

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25~300 μ g である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし（本剤は血液透析回路静脈側に注入する）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁶⁾

維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者にウパシカルセトナトリウム 25、50、100、200、400、600 及び 800 μg を単回静脈内投与して血漿中の薬物濃度を測定した。単回静脈内投与時の見かけの全身血漿クリアランスと透析クリアランスは以下の通りであった。

見かけの全身血漿クリアランス

投与群	例数	CL _p (mL/h)
ウパシカルセトナトリウム 25 μg 群	4	106 \pm 43.5
ウパシカルセトナトリウム 50 μg 群	4	105 \pm 13.5
ウパシカルセトナトリウム 100 μg 群	4	211 \pm 71.5
ウパシカルセトナトリウム 200 μg 群	4	130 \pm 24.7
ウパシカルセトナトリウム 400 μg 群	4	129 \pm 37.7
ウパシカルセトナトリウム 600 μg 群	4	120 \pm 35.5
ウパシカルセトナトリウム 800 μg 群	5	212 \pm 224

平均値 \pm SD

透析クリアランス

投与群	例数	透析クリアランス (mL/min)
ウパシカルセトナトリウム 25 μg 群	-	n. c.
ウパシカルセトナトリウム 50 μg 群	-	n. c.
ウパシカルセトナトリウム 100 μg 群	2	61.40 \pm 60.25
ウパシカルセトナトリウム 200 μg 群	4	168.25 \pm 2.50
ウパシカルセトナトリウム 400 μg 群	3	125.83 \pm 39.55
ウパシカルセトナトリウム 600 μg 群	2	183.00 \pm 9.90
ウパシカルセトナトリウム 800 μg 群	4	156.00 \pm 12.25

平均値 \pm SD, n. c.: not calculated

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回25~300 μg である。

(5) 分布容積⁶⁾

維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者にウパシカルセトナトリウム 25、50、100、200、400、600 及び 800 μg を単回静脈内投与して血漿中の薬物濃度を測定した。単回静脈内投与時の定常状態における見かけの分布容積は以下の通りであった。

投与群	例数	Vd _{ss} (mL)
ウパシカルセトナトリウム 25 μg 群	4	14900 \pm 741
ウパシカルセトナトリウム 50 μg 群	4	11700 \pm 1710
ウパシカルセトナトリウム 100 μg 群	4	17700 \pm 7990
ウパシカルセトナトリウム 200 μg 群	4	14100 \pm 2060
ウパシカルセトナトリウム 400 μg 群	4	11900 \pm 1530
ウパシカルセトナトリウム 600 μg 群	4	14200 \pm 3960
ウパシカルセトナトリウム 800 μg 群	5	13200 \pm 4770

平均値 \pm SD

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回25~300 μg である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない（本剤は血液透析回路静脈側に注入する）

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>¹⁴⁾

[¹⁴C]ウパシカルセトナトリウムをラットに単回静脈内投与したとき、様々な組織に広範囲に分布した。ほとんどの組織中放射能は投与後72時間までに定量限界以下まで低下した。中枢神経系組織への放射能の移行はわずかであったことから、ウパシカルセトナトリウム及びその代謝物は血液脳関門を通過しにくいことが示唆された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>¹⁵⁾

器官形成期(妊娠12日目)及び周産期(妊娠18日目)のラットに[¹⁴C]ウパシカルセトナトリウムを1mg/kgの用量で単回静脈内投与し、投与後5分、0.5、6及び24時間のオートラジオグラムを作製した。妊娠12及び18日目ともに、投与後5分の胎盤に母動物血液と同程度の放射能が検出されたが、胎児への放射能分布はわずかであった。その他の組織は非妊娠ラットと同様の組織分布を示し、組織中の放射能は経時的に消失した。妊娠18日目のラットにおいて放射能は胎盤、羊膜及び羊水へ分布し、胎児への移行も認められた。胎児の組織中放射能は、投与後0.5時間又は6時間に最高濃度を示した後、減少を示した。投与後5分及び0.5時間における胎児組織/母動物血漿比は0.000735～0.0226、投与後6時間及び24時間における胎児組織/母動物血漿比は1.51～11.8であった。投与後5分、0.5、6及び24時間における胎児への放射能の分布率は0.0267%、0.0479%、0.0227%及び0.0120%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>¹⁶⁾

授乳中ラットに[¹⁴C]ウパシカルセトナトリウムを1mg/kgで単回静脈内投与し、血漿及び乳汁中放射能濃度を測定した。血漿中放射能は投与後速やかに消失し、 C_0 は5740ng eq./mL、 $t_{1/2}$ は0.892時間、 $AUC_{0-\infty}$ は3310ng eq.·h/mLであった。乳汁中放射能は、投与後2時間に最高濃

度 (157ng eq./mL) を示し、 $t_{1/2}$ は4.14時間、 $AUC_{0-\infty}$ は1010ng eq.·h/mLであった。 $AUC_{0-\infty}$ の乳汁／血漿比は約0.3と低値であったが、ウパシカルセトナトリウム由来物質が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

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>¹⁴⁾

雌雄ラットに¹⁴Cウパシカルセトナトリウムを1mg/kgの用量で単回静脈内投与し、投与後5分、1、3、6、24、48及び72時間の各組織中放射能濃度を測定した。

雄性ラットに単回静脈内投与したとき、ほとんどの組織において放射能濃度は投与後5分に最高濃度を示したが、精囊、前立腺及び膀胱は投与後1時間に最高濃度を示した。投与後5分の放射能濃度は、腎臓、腎皮質及び腎髄質が高く、次いで膀胱及び肝臓が高かった。投与後1時間の放射能濃度は、腎臓、腎皮質及び腎髄質が高く、次いで膀胱、肝臓及び前立腺が高かった。血漿中放射能が経時的に消失するのに伴い、組織中放射能も減少し、投与後72時間の組織中放射能は、検出されないか又は最高濃度の0.5%以下となった。いずれの時点においても、中枢神経系組織への移行はわずかであった。

雌性ラットに単回静脈内投与したとき、すべての組織中放射能濃度は投与後5分に最高濃度を示した。投与後5分の放射能濃度は、腎臓、腎皮質及び腎髄質が高く、次いで膀胱及び肝臓が高かった。投与後1時間の放射能濃度は、腎臓、腎皮質及び腎髄質が高く、次いで肝臓及び膀胱が高かった。血漿中放射能が経時的に消失するのに伴い、組織中放射能も減少し、投与後72時間の組織中放射能は、検出されないか又は最高濃度の0.5%以下となった。いずれの時点においても、中枢神経系組織への移行はわずかであった。また、雌雄の生殖器への特異的な分布やその他の組織への分布に性差は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

<参考：in vitro>^{17, 18)}

ヒト血漿タンパク結合率は、0.01~10 µg/mLのウパシカルセトナトリウム濃度範囲において濃度の影響は認められず概ね一定で、44.2~45.6%であった。また、同濃度範囲において、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1 -酸性糖蛋白における結合率は、それぞれ39.6~41.1%及び0.9~1.6%であった。ヒト血液を用いた赤血球移行率は、同濃度範囲において5.5~9.0%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

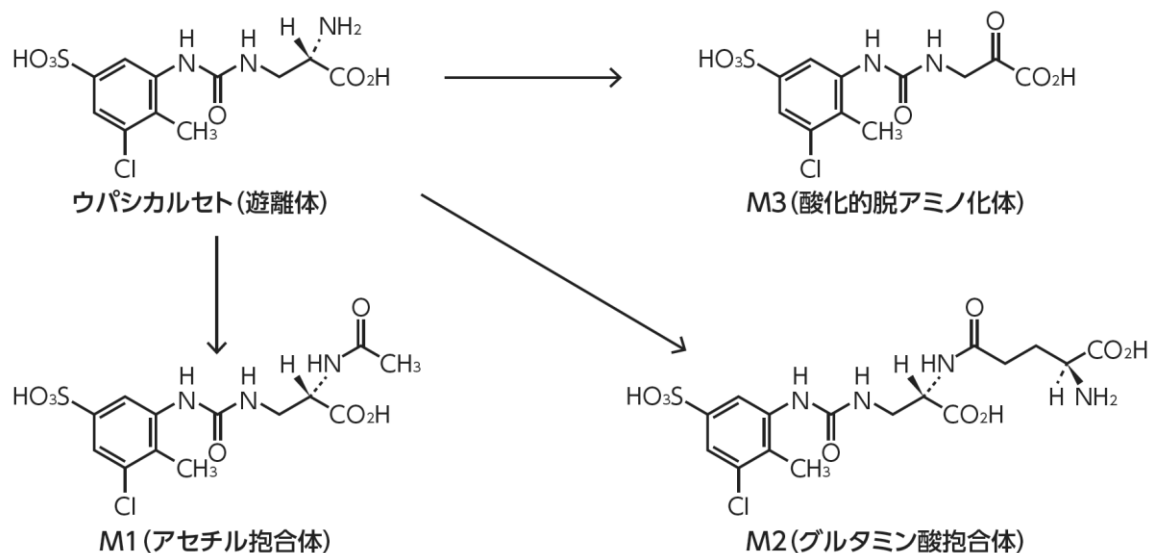
維持血液透析下のSHPT患者を対象にした国内第I/II相試験においてウパシカルセトナトリウムを単回静脈内投与したとき、血漿中には総曝露量の90%以上が未変化体として存在した。血漿中M1濃度はいずれの投与群においても定量下限未満であった。血漿中M2濃度は0.4~0.8mg群で投与直後から検出されたが、総曝露量の0.0~0.8%であった。血漿中M3濃度は0.05mg以上の群において用量依存的に上昇したが、総曝露量の0.0~5.8%であった⁶⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25～300 μ g である。

<参考：in vitro、ラット、イヌ>¹⁹⁾

ラット、イヌ及びヒト肝細胞における in vitro とラット及びイヌにおける in vivo 代謝試験の結果、ウパシカルセトナトリウムの主な代謝物は、アセチル抱合体(M1)、グルタミン酸抱合体(M2)、酸化的脱アミノ化体(M3)と推定された。

◆推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

<参考：in vitro>²⁰⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において、主要なシトクロムP450(以下、CYP)分子種及びUGT分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A、UGT1A1及びUGT2B7) に対するウパシカルセトナトリウムの可逆的阻害はIC₅₀>100 μ g/mLであった。さらに、ウパシカルセトナトリウム (0.1、1、5 μ g/mL、遊離体換算) を曝露したときのCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4の酵素誘導能について、ヒト肝細胞を用いmRNA発現量を指標として検討した。ウパシカルセトナトリウムは5 μ g/mLまでいずれのCYP分子種に対しても誘導率が1.46以下(対溶媒対照群)であり、誘導作用を示さなかった。

(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

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性(6例)にウパシカルセトナトリウム10、100、1000及び2500 μ gを単回静脈内投与して投与後48時間までのウパシカルセトナトリウムの尿中排泄率を検討した。投与後48時間までの未変化体の尿中排泄率(平均値 \pm SD)は、10 μ g群で78.9 \pm 3.1%、100 μ g群で83.2 \pm 1.7%、1000 μ g群で95.0 \pm 18.6%、2500 μ g群で88.4 \pm 11.4%であった。代謝物は1000 μ g群及び2500 μ g群で

M3のみがわずかに検出された。

維持血液透析下のSHPT患者（4又は5例）にウパシカルセトナトリウム25～800 μ gを単回静脈内投与し、ウパシカルセトナトリウムの透析除去率を検討した。血漿中の未変化体の透析除去率（平均値）は、78.40～100%であった。透析終了後の血漿中代謝物M2及びM3の透析除去率はそれぞれ100%及び70.53～100%であった⁶⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして1回25～300 μ gである。

<参考：動物試験データ ラット>²¹⁾

雄性ラットに放射ラベル化したウパシカルセトナトリウムを10mg/kgで単回静脈内投与したとき、投与後168時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の89.6及び6.4%が排泄された。主排泄経路は腎臓であった。

8. トランスポーターに関する情報

<参考：*in vitro*>²⁰⁾

*in vitro*試験において、ウパシカルセトナトリウムは各種トランスポーター(MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-K)に対する阻害活性を示さず(IC₅₀>5 μ g/mL)、MDR1及びBCRPの基質ではなかった。

9. 透析等による除去率

「VII. 7. 排泄」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往症のある患者

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 医薬品の一般的な注意事項として設定した。

2.2 動物実験（ラット）で死産児数の高値、出生児の体重低値等が認められていることから設定した。

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、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与、本剤の減量等の処置を考慮すること。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。 [7.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

8.2 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、副作用の発現などに注意すること。

（解説）

8.1 本剤は血中カルシウム濃度低下作用を有するため設定した。

8.2 本剤の開始時及び用量調整時には血清カルシウム濃度低下等の副作用が発現するおそれ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。 [7.3、8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

（解説）

9.1.1 本剤は血中カルシウム濃度低下作用を有するため、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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

動物実験（ラット）で最低用量100mg/kg/日（臨床最大用量300 μ g、週3回投与でのAUC_{0-168h}の517倍に相当する）を静脈内投与した結果、出生児で生後初期の生存性低下、水晶体混濁、体重の低値等が認められている。

また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。[2.2参照]

(解説)

9.5 動物実験（ラット）において死産児数の高値、出生児の体重低値等が認められている。国内臨床試験では、妊婦、産婦に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中及び本剤最終投与後に透析を実施した日の翌日までは授乳を避けさせること。

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。また、授乳期に最低用量100mg/kg/日（臨床最大用量300 μ g、週3回投与でのAUC_{0-168h}の517倍に相当する）を母動物に静脈内投与した結果、出生児で生後初期の生存性低下、水晶体混濁、体重の低値等が認められている。

(解説)

9.6 動物実験（ラット）において乳汁中への移行及び出生児への影響が認められている。国内臨床試験では、授乳婦に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

本剤は血液透析により血中から除去され、動物実験（ラット）における乳汁からの消失半減期（4.14 時間）から、本剤最終投与後に透析を実施した日の翌日まで授乳を避ける必要があると考えた。

(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)

9.7 小児等に対する本剤の使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 本剤の投与対象である透析患者には高齢者が多いこと、さらに高齢者は一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから設定した。

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	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薬剤 ミノドロン酸水和物 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 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 選択的エストロゲン受容体モジュレーター ラロキシフェン塩酸塩 バゼドキシフェン酢酸塩 カルシトニン 副腎皮質ホルモン プレドニゾン 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。

(解説)

10.2 デノスマブ、ビスホスホネート系薬剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン及び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おそれがあるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症 (5.7%)

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。 [7.3、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2 参照]

11.1.2 QT 延長 (1.3%)

[7.3、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

11.1 本剤の作用機序、並びに国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相長期投与試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析結果に基づき、特に注意を要する副作用を設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5～1%未満	0.5%未満
胃腸障害		嘔吐、便秘、悪心
代謝および栄養障害		食欲減退
肝胆道系障害		肝機能異常
筋骨格系および結合組織障害		筋痙攣
神経系障害		浮動性めまい、パーキンソン病
皮膚および皮下組織障害		多汗症
血管障害		高血圧
傷害、中毒および処置合併症		シャント血栓症
眼障害	水晶体混濁	
一般・全身障害および投与部位の状態		顔面浮腫、口渇

(解説)

11.2 国内で実施した国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相長期投与試験及び国内第Ⅲ相比較試験の副作用発現頻度に基づいて記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧

対象症例数	318例
副作用発現症例数 (%)	34例 (10.7%)

副作用の種類	発現症例数 (%)
【胃腸障害】	3 (0.9)
嘔吐	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)
【代謝および栄養障害】	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)
【肝胆道系障害】	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.3)
【筋骨格系および結合組織障害】	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.3)
【神経系障害】	2 (0.6)
浮動性めまい	1 (0.3)
パーキンソン病	1 (0.3)
【皮膚および皮下組織障害】	1 (0.3)
多汗症	1 (0.3)

副作用の種類	発現症例数 (%)
【血管障害】	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)
【傷害、中毒および処置合併症】	1 (0.3)
シャント血栓症	1 (0.3)
【心臓障害】	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.3)
【眼障害】	2 (0.6)
水晶体混濁	2 (0.6)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (0.3)
口渇	1 (0.3)
【臨床検査】	21 (6.6)
補正カルシウム減少	18 (5.7)
心電図QT延長	4 (1.3)

(承認時)

副作用名は、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 22.1) の器官別大分類及び基本語で集計しました。

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る。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤は血中カルシウム濃度低下作用を有するため、過量投与が行われた場合、血清カルシウム濃度が過度に低下する可能性があり、その場合は適切な処置を行う必要があることから設定した。国内第 I / II 相試験の結果、本剤の透析除去率は 78.40~100.00%であったことが確認された。

1 1. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は透析回路静脈側に注入し、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(解説)

14.1 他剤との混注時に発生する物理化学的変化等を検討していないため、注意喚起の目的で設定した。

14.2 臨床試験において行った投与方法以外についての有効性及び安全性は確認していないことから、注意喚起の目的で設定した。

1 2. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、他の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、他の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²²⁾。

(解説)

海外において、類薬であるシナカルセト塩酸塩で、過度の PTH の低下により無形成骨症及び急激な 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) が生じたとの報告があるため、注意喚起の目的で記載した。

(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」参照

(2) 安全性薬理試験²³⁾

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与経路 投与量又は濃度	試験成績
中枢神経系 中枢神経系への作用 (FOB法)	SD系ラット (雄、6)	静脈内、単回 10、100、 1000mg/kg	影響なし
呼吸器系 呼吸数、1回換気量及び 分時換気量に及ぼす作用	SD系ラット (雄、6)	静脈内、単回 10、100、 1000mg/kg	影響なし
心血管系	hERGチャネル電流に 及ぼす作用 (ホルセルパッチクランプ法)	hERG導入 HEK293細胞 <i>in vitro</i> 100、300、 1000 μ mol/L	影響なし
	心筋活動電位に 及ぼす作用 (微小電極法)	モルモット 摘出乳頭筋 <i>in vitro</i> 100、300、 1000 μ mol/L	影響なし
	血圧、心拍数及び心電図 に及ぼす作用 (テレメトリー法及び ホルター法)	無麻酔イヌ (雄、4) 静脈内、単回 10、100、 1000mg/kg	影響なし

FOB法：機能観察総合評価法、HEK細胞：ヒト胎児腎臓細胞

(3) その他の薬理試験²⁴⁾

エテルカルセチド塩酸塩との併用の影響(参考情報)

ヒトCaSRに対するウパシカルセトナトリウムとエテルカルセチド塩酸塩の併用の影響について、ヒトCaSR発現HEK293T細胞における細胞内イノシトール-1-リン酸(以下、IP-1)含量を指標にして検討した。ウパシカルセトナトリウムとエテルカルセチド塩酸塩の併用添加における細胞内IP-1含量はそれぞれの単独添加による細胞内IP-1含量を上回った。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁵⁾

ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験及び4週間反復静脈内投与トキシコキネティクス(TK)試験における初回投与時の結果より、ラットの静脈内投与による概略の致死量は1000mg/kgと推定された。

動物種(性別、数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット(雌雄、各5/群)	静脈内	1000、2000	雌雄：>2000
ラット(雌雄、各12/群) [※]	静脈内	10、100、1000	雄：1000

※：4週間反復静脈内投与 TK 試験（初回投与時）

(2) 反復投与毒性試験²⁶⁾

動物種 (性別、数)	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (雌雄、 各10/群)	1日1回 投与期間4週 静脈内	10、100、 1000	雌雄：10	100mg/kg/日以上：水晶体混濁、腺胃びらん(雌) 【尾】出血(雌) 1000mg/kg/日：【尾】線維化(雌)
ラット (雌雄、 各10/群)	1日1回 投与期間13週 静脈内	10、100、 1000	雌雄：10	100mg/kg/日以上：水晶体混濁(雄) 【尾】血管周囲出血、血管 周囲線維化(雌) 1000mg/kg/日：死亡(雄)、体重増加量の減少(雄)、水晶体変性 (雄)、水晶体混濁(雌)、腺胃びらん、胆管上皮肥大 【尾】血 管内膜肥厚、血管周囲線維化(雄)
ラット (雌雄、 各12/群)	1日1回 投与期間26週 静脈内	10、100、 1000	雌雄：10	100mg/kg/日以上：水晶体混濁(雄)、心筋症(雄)、ALPの増加(雌)、 胆管上皮肥大(雌) 1000mg/kg/日：死亡(雄)、体重増加量の減少(雄)、摂餌量の減 少(雄)、ALPの増加(雄)、 γ -GTPの増加(雌)、水晶体混濁(雌)、 水晶体変性、腺胃びらん(雌)、大腿骨骨梁増加(雌) 【尾】血 管内膜肥厚、血管周囲出血/線維化、血管再疎通、血管/血管周 囲変性/壊死(雄)、表皮潰瘍(雄)
イヌ (雌雄、 各3/群)	1日1回 投与期間4週 静脈内	3、30、 300	雌雄：3	30mg/kg/日以上：嘔吐、QTc延長(雄) 300mg/kg/日：QT間隔延長、QTc延長(雌)
イヌ (雌雄、 各3/群)	1日1回 投与期間13週 静脈内	3、30、 300	雌雄：3	30mg/kg/日以上：嘔吐、QTc延長、QT間隔延長、ST間隔延長 300mg/kg/日：水晶体混濁
イヌ (雌雄、 各3/群)	1日1回 投与期間39週 静脈内	3、30、 300	雌雄：3	30mg/kg/日以上：嘔吐、QTc延長(雌)、QT間隔延長(雌)、ST 間隔延長(雌) 300mg/kg/日：水晶体混濁、QTc延長(雄)、QT間隔延長(雄)、 ST間隔延長(雄)

(3) 遺伝毒性試験²⁷⁾

in vitro試験である細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験並びにin vivo試験であるラットを用いた小核試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であったため、遺伝毒性を示さないと考えられた。

(4) がん原性試験²⁸⁾

1) マウスを用いた104週間皮下投与がん原性試験

ウパシカルセトナトリウムの15、50及び150mg/kg/日をマウスに1日1回104週間皮下投与した。ウパシカルセトナトリウムにがん原性は認められなかった。

2) ラットを用いた104週間皮下投与がん原性試験

ウパシカルセトナトリウムの15、50及び150mg/kg/日をラットに1日1回104週間皮下投与した。ウパシカルセトナトリウムにがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験²⁹⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

ウパシカルセトナトリウムの100、300及び1000mg/kg/日をラットに1日1回、雌雄ともに交配前2週間及び交配期間を通して雄は剖検前日まで、雌は妊娠7日まで反復静脈内投与した。親動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。また、初期胚発生に及ぼす影響も認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも1000mg/kg/日、初期胚発生に関する無毒性量は1000mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

ウパシカルセトナトリウムの100、300及び1000mg/kg/日をラットに1日1回、妊娠7日から17日まで反復静脈内投与した。母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、300mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響及び胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は100mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は1000mg/kg/日と推定された。

ウパシカルセトナトリウムの10、30及び100mg/kg/日をウサギに1日1回、妊娠6日から18日まで反復静脈内投与した。母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、100mg/kg/日で排糞量の減少、体重増加抑制、摂餌量の減少及び腎臓の退色が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響として、100mg/kg/日の1例にウパシカルセトナトリウム投与の二次的影響(母動物への一般毒性学的影響に起因する全身状態の悪化に伴う変化)と考えられる流産が認められた。胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも30mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は100mg/kg/日と推定された。

3) 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)

ウパシカルセトナトリウムの100、300及び1000mg/kg/日をラットに1日1回、妊娠7日から授乳20日まで反復静脈内投与した。母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、300mg/kg/日以上で妊娠期の摂餌量の減少、1000mg/kg/日で妊娠期の体重増加抑制が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。出生児に及ぼす影響として、100mg/kg/日以上で発育抑制(体重増加抑制)、生後初期の生存性低下、水晶体前皮質及び核に限局性混濁、1000mg/kg/日で死産児数の高値、血中Ca濃度の低下、オープンフィールド内での総行動距

離及び立ち上がり回数の増加が見られた。しかし、外表分化、感覚・反射機能、学習機能及び生殖機能に対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は100mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量は1000mg/kg/日、出生児に関する無毒性量は100mg/kg/日未満と推定された。

(6) 局所刺激性試験(ラット、イヌ)³⁰⁾

投与部位に対する局所刺激性は、ラット及びイヌを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験で実施した投与部位の肉眼的観察(剖検)及び病理組織学的検査により評価した。ウパシカルセトナトリウムは臨床使用において投与部位に対して局所刺激性を示す可能性は低いと考えられた。

(7) その他の特殊毒性³¹⁾

毒性発現の機序に関する試験(ラット)

ラットを用いたCa補充試験

ウパシカルセトナトリウムの1000mg/kg/日を雄ラットに3週間反復静脈内投与し、同時にCa補充のためグルコン酸Caを150mg/kg/hで持続静脈内投与し、水晶体混濁と血中Ca濃度との関連を検討した。Ca補充による血中Ca濃度の低下抑制により水晶体混濁の発現が抑制された。したがって、ウパシカルセトナトリウムの反復静脈内投与による水晶体混濁は、血中Ca濃度の低下による二次的影響と考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ウパシタ静注透析用 25・50・100・150・200・250・300 μ g シリンジ

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ウパシカルセトナトリウム水和物

劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 カ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。

20.2 できるだけ使用直前までブリスター包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 シリンジ先端部のチップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

2021年6月23日

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
ウパシタ静注透析用 25 μ g シリンジ	2021年6月23日	30300AMX00281000	2021年8月12日	2021年8月20日
ウパシタ静注透析用 50 μ g シリンジ		30300AMX00282000		
ウパシタ静注透析用 100 μ g シリンジ		30300AMX00283000		
ウパシタ静注透析用 150 μ g シリンジ		30300AMX00284000		
ウパシタ静注透析用 200 μ g シリンジ		30300AMX00285000		
ウパシタ静注透析用 250 μ g シリンジ		30300AMX00286000		
ウパシタ静注透析用 300 μ g シリンジ		30300AMX00287000		

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2021年6月23日～2029年6月22日

12. 投与期間制限に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ウパシタ静注透析用 25 μ g シリンジ	3999460G1021	3999460G1021	128703501	622870301
ウパシタ静注透析用 50 μ g シリンジ	3999460G2028	3999460G2028	128704201	622870401
ウパシタ静注透析用 100 μ g シリンジ	3999460G3024	3999460G3024	128705901	622870501
ウパシタ静注透析用 150 μ g シリンジ	3999460G4020	3999460G4020	128706601	622870601
ウパシタ静注透析用 200 μ g シリンジ	3999460G5027	3999460G5027	128707301	622870701
ウパシタ静注透析用 250 μ g シリンジ	3999460G6023	3999460G6023	128708001	622870801
ウパシタ静注透析用 300 μ g シリンジ	3999460G7020	3999460G7020	128709701	622870901

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Komaba H, et al. : Clin Exp Nephrol. 2017 ; 21(Suppl 1) : 37-45 PMID:28044233
- 2) 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(4):301-356
- 3) 社内資料：第Ⅲ相試験-長期投与試験-維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を
対象とした長期投与試験- (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.5)
- 4) 社内資料：第Ⅲ相試験-維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重
盲検並行群間比較試験- (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 社内資料：第Ⅱ相試験-維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした用量
調整試験- (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料：第Ⅰ/Ⅱ相試験-維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした
単回及び反復静脈内投与試験- (2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2)
- 7) 社内資料：第Ⅰ相試験-健康成人男性を対象とした単回投与試験- (2021年6月23日承認、
CTD2.7.6.1)
- 8) Brown EM. : Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 ; 27(3) : 333-343 PMID:23856263
- 9) Kos CH, et al. : J Clin Invest. 2003 ; 111(7) : 1021-1028 PMID:12671051
- 10) 社内資料：ヒト CaSR に対する作用 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 11) 社内資料：ヒト CaSR に対する作用様式 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 12) 社内資料：アデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度に対する作用 (2021
年6月23日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 13) 社内資料：アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用
(2021年6月23日承認、CTD2.6.2.2.5)
- 14) 社内資料：組織分布 (アルビノラット) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 15) 社内資料：ラットにおける胎盤通過性の検討 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.6)
- 16) 社内資料：ラットにおける乳汁移行性の検討 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.6.3)
- 17) 社内資料：血漿タンパク結合 (*in vitro*) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 18) 社内資料：血球移行性 (*in vitro*) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.4.5)
- 19) 社内資料：薬物動態試験 (代謝) (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.5)
- 20) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.7)
- 21) 社内資料：尿糞及び呼気中排泄 (2021年6月23日承認、CTD2.6.4.6.1)
- 22) Nowack R, et al. : Clin Lab. 2006 ; 52(11-12) : 583-587 PMID:17175888
- 23) 社内資料：安全性薬理試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.4.1~2.6.2.4.3)
- 24) 社内資料：薬力学的薬物相互作用試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.2.5.1)
- 25) 社内資料：単回投与毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.2.1)
- 26) 社内資料：反復投与毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.3.1~2.6.6.3.7)
- 27) 社内資料：遺伝毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.4.1~2.6.6.4.2)
- 28) 社内資料：がん原性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.5.2、2.6.6.5.4)
- 29) 社内資料：生殖発生毒性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.6.1~2.6.6.6.3)
- 30) 社内資料：局所刺激性試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.7)
- 31) 社内資料：毒性発現の機序に関する試験 (2021年6月23日承認、CTD2.6.6.8.1)

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

本剤と同一製剤は外国で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

1) 粉砕

該当しない

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし