

**パーサビブ®静注透析用 2.5mg、パーサビブ®静注透析用 5mg、
パーサビブ®静注透析用 10mg
に係る医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は小野薬品工業株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

パーサビブ®静注透析用 2.5mg、パーサビブ®静注透析用 5mg、
 パーサビブ®静注透析用 10mg に係る
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	パーサビブ®静注透析用2.5mg パーサビブ®静注透析用5mg パーサビブ®静注透析用10mg	有効成分	エテルカルセチド塩酸塩
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87399
提出年月		平成28年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
低カルシウム血症	3	過敏症反応	6	なし	
心不全の増悪	3	痙攣	6		
QT 延長	4	骨代謝障害	7		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における長期投与時の有効性		8			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	9
特定使用成績調査	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査	9

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	9
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成28年12月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区久太郎町一丁目 8 番 2 号

氏名：小野薬品工業株式会社

代表取締役社長 相良 暁 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年12月19日	薬効分類	87399
再審査期間	8年	承認番号	①22800AMX00721000 ②22800AMX00722000 ③22800AMX00723000
国際誕生日	2016年11月11日		
販売名	①パーサビブ®静注透析用2.5mg ②パーサビブ®静注透析用5mg ③パーサビブ®静注透析用10mg		
有効成分	エテルカルセチド塩酸塩		
含量及び剤型	①1バイアル中にエテルカルセチドとして2.5mg を含有する注射剤 ②1バイアル中にエテルカルセチドとして5mg を含有する注射剤 ③1バイアル中にエテルカルセチドとして10mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mg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。 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2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。		
効能又は効果	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：該当せず
変更内容の概要：該当せず
変更理由：該当せず

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低カルシウム血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本薬の薬理作用である副甲状腺ホルモン（PTH）濃度の低下に伴い、血清カルシウム濃度が低下するため。無症候性の臨床検査値異常である血清カルシウム減少を血中カルシウム減少として、血清カルシウム濃度減少を伴う症候性事象を低カルシウム血症として分類した。</p> <p>国内臨床試験（非盲検非対照第Ⅰ/Ⅱ相試験 漸増反復投与パート、プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験及び非盲検非対照長期投与第Ⅲ相試験）において、本薬群における血中カルシウム減少及び低カルシウム血症が副作用としてそれぞれ 14.7%（43/292 名）及び 1.0%（3/292 名）報告され、プラセボ群では認められなかった。国内臨床試験における低カルシウム血症は軽度～中等度であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動 <p>市販直後調査 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低カルシウム血症の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。・追加のリスク最小化活動 <p>市販直後調査による情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の低カルシウム血症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
心不全の増悪	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>血清カルシウム濃度低下に伴い、補正 QT 間隔（QTc）の延長や左心室収縮能の抑制などの心機能異常が生じる可能性があるため。</p> <p>国内臨床試験（非盲検非対照第Ⅰ/Ⅱ相試験 漸増反復投与パート、プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験及び非盲検非対照長期投与第Ⅲ相試験）において、本薬群及びプラセボ群において副作用として「心不全」（SMQ）は報告されていない。</p>

	<p>海外臨床試験（20120229 試験及び 20120230 試験）における併合解析の結果、本薬群及びプラセボ群における入院を要するうっ血性心不全は 2.2%（11/503 名）及び 1.2%（6/513 名）報告されている。本薬群及びプラセボ群における「心不全」（SMQ）は 3.2%（16/503 名）及び 2.5%（13/513 名）報告されている。なお、海外臨床試験（20120360 試験）における本薬群の「心不全」（SMQ）の発現率は 3.0%（10/338 名）であり、プラセボ対照試験（20120229 試験及び 20120230 試験）における本薬群の発現率 3.2%（16/503 名）と同程度であった。</p> <p>非臨床毒性試験ではイヌに最大 6 カ月、ラットに最大 2 年間まで投与したが、本薬の心臓に対する器質的な影響は認められなかった。</p> <p>十分なエビデンスは証明されていないが、最近の 40 症例を超えるメタアナリシスから総カルシウム濃度及びカルシウムイオン濃度と左心室駆出率低下の相関が報告されており¹⁾、血清カルシウム濃度の正常化により心機能異常が回復することが示されている。</p> <p>出典：1) Newman DB et al. Heart Fail Rev 2014;2:199-205.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心不全の増悪の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の心不全の増悪に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>QT 延長</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本薬の PTH 低下作用を介して血清カルシウム濃度が正常範囲の下限より低下した場合、心筋再分極の遅延に伴う QT 間隔の延長が生じる可能性があるため。</p> <p>国内臨床試験（非盲検非対照第 I/II 相試験 漸増反復投与パート）において、治験薬投与開始 29、57、82/83 及び 89/90 日目における治験薬投与開始 1 日目からの透析前補正 QT 間隔延長（QTcF）の変化量が 30ms 超 60ms 以下の被験者は、本薬群でそれぞれ 4.5%（1/22 名）、4.5%（1/22 名）、9.5%（2/21 名）及び 0%（0/21 名）であり、60ms 超の被験者は認められなかった。国内臨床試験（プラセボ対照二重盲検第 III 相試験）において、治験薬投与開始 29、57 及び 85 日目透析前における治験薬投与開始 1 日目透析前からの QTcF</p>

の変化量が 30ms 超 60ms 以下の被験者は、本薬群でそれぞれ 7.8% (5/64 名)、13.1% (8/61 名) 及び 7.7% (5/65 名)、プラセボ群でそれぞれ 0% (0/66 名)、1.6% (1/63 名) 及び 4.9% (3/61 名) であり、プラセボ群よりも本薬群で多かったが、60ms 超の被験者は両投与群共に認められなかった。国内臨床試験（非盲検非対照長期投与第Ⅲ相試験）において、治験薬投与開始 29、57、85、141、197、253、309 及び 365 日目透析前における治験薬投与開始 1 日目透析前からの QTcF の変化量が 30ms 超 60ms 以下の被験者は、本薬群でそれぞれ 4.7% (8/172 名)、3.5% (6/170 名)、4.9% (8/162 名)、7.5% (12/161 名)、5.7% (9/158 名)、7.2% (11/153 名)、6.0% (9/150 名) 及び 6.8% (10/146 名) であり、60ms 超の被験者は治験薬投与開始 57、197、253 及び 309 日目透析前においてそれぞれ 0.6% (1/170 名)、0.6% (1/158 名)、0.7% (1/153 名) 及び 0.7% (1/150 名) 報告されている。

国内臨床試験（非盲検非対照第Ⅰ/Ⅱ相試験 漸増反復投与パート、非盲検非対照長期投与第Ⅲ相試験及び非盲検非対照長期投与第Ⅲ相試験）において、本薬群及びプラセボ群において副作用として QT 延長は報告されていない。国内臨床試験において「心室性期外収縮」が副作用として 0.3% (1/292 名) 報告されている。イヌを用いた非臨床試験では、本薬の最高血漿濃度ではなく、血清カルシウム濃度の最大減少と関連して QT 間隔の延長が認められたことから、本薬は心筋再分極に対して直接的に作用しないことが示唆されている。本薬は *in vitro* において 10 µg/mL まで hERG チャンネル電流に対する影響を示さず、臨床最大用量である 15mg での推定 Cmax (蛋白非結合型) に対して約 16 倍 (日本人換算) の安全域があった。イヌに本薬を投与しても心室性不整脈は認められなかった。

低カルシウム血症は QTc 延長のリスクの一因であり^{2), 3)}、血清カルシウム濃度低下が心室性不整脈を引き起こす事例が論文報告されている^{4), 5)}。

出典：2) Benoit SR et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005;12:363-368.、3) Jan de Beur SM et al. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001;chap 60.、4) Huang TC et al. J Pediatr. 2000;136:404-407.、5) Akiyama T et al. J Electrocardiol. 1989;22:89-92.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動
 - 市販直後調査
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における QT 延長の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動
 - 市販直後調査による情報提供

	<p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の QT 延長に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク

過敏症反応

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本薬投与により重篤なアレルギー反応が引き起こされる可能性があるため。</p> <p>国内臨床試験（非盲検非対照第 I / II 相試験 漸増反復投与パート、プラセボ対照二重盲検第 III 相試験及び非盲検非対照長期投与第 III 相試験）において、本薬群では過敏症反応（「過敏症」（SMQ）または infusion reaction）として「斑状皮疹」（PT）、「蕁麻疹」（PT）、「発疹」（PT）、「口内炎」（PT）、「突然死」（PT）が副作用としてそれぞれ 0.3%（1/292 名）、0.3%（1/292 名）、0.7%（2/292 名）、0.3%（1/292 名）、0.3%（1/292 名）報告され、プラセボ群では「そう痒症」（PT）が副作用として 1.3%（1/77 名）報告されている。「突然死」（PT）1 名については、過敏症などを疑う症状は確認されなかった。</p> <p>なお、これらの臨床試験において、抗体反応と過敏症反応との関連性は認められなかった。</p>
--	---

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における過敏症反応の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
--	--

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の過敏症反応に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

痙攣

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本薬の薬理作用である PTH 低下作用を介して血清カルシウム濃度を低下させることから、痙攣閾値を低下させる可能性があると考えられるため。</p> <p>国内臨床試験（非盲検非対照第 I / II 相試験 漸増反復投与パート、プラセボ対照二重盲</p>
--	---

検第Ⅲ相試験及び非盲検非対照長期投与第Ⅲ相試験)において、本薬群及びプラセボ群において痙攣は副作用として報告されていない。

海外臨床試験(20120229 試験及び 20120230 試験)において、本薬群及びプラセボ群の痙攣は 0.8% (4/503 名及び 4/513 名) 報告されている。

非臨床試験において本薬を高用量投与した結果、血清カルシウム濃度の顕著な低下に伴い、イヌで痙攣が認められた。

透析中の慢性腎不全患者では痙攣が生じやすい状態にあるが^{6)~9)}、血清カルシウム濃度の顕著な低下は痙攣閾値を低下させる。

出典：6) Burn DJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65:810-821.、7) Bergen DC et al. Int J Artif Organs. 1994;17:247-251.、8) Schwartz RD. Dialysis therapy. Philadelphia, PA: Hanley Belfus Inc; 1993:113-116.、9) Glenn CM, et al. Pediatr Nephrol. 1992;6:182-186.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における痙攣の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の「低カルシウム血症」の項内に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

【選択理由】

製造販売後の痙攣に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

骨代謝障害

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・無形成骨症

本薬は血清 PTH 濃度を低下させることで有効性を示すことから、PTH 分泌を過剰に抑制し、無形成骨症を引き起こす可能性があるため。国内外の臨床試験において無形成骨は認められなかったが、臨床試験のプロトコールにおいて無形成骨症を診断する骨生検の実施を規定していなかったことに留意する必要がある。

非臨床毒性試験ではイヌに最大 6 カ月、ラットに最大 2 年間まで投与し、臨床検査及び長管骨、胸骨、軟骨を組織学的に評価した結果、骨への有害な影響は認められなかった。無形成骨症は、類骨の蓄積を伴わない骨芽細胞と破骨細胞の減少及び骨代謝回転の著しい低下が特徴的な腎性骨異常栄養症の一種であり、透析患者に認められ、特に PTH が目標下限値未満に慢性的に過剰抑制されている場合で認められることが報告されている。

	<p>類薬であるシナカルセト塩酸塩では、海外において過度の PTH の低下に伴い、無形成骨症が生じた事例が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 飢餓骨症候群 <p>本薬は血清 PTH 濃度を低下させることで有効性を示すことから、PTH 分泌を急激に抑制し、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を引き起こす可能性があるため。国内外の臨床試験において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は認められなかった。</p> <p>飢餓骨症候群は、骨変化の著しい疾患に治癒機転が急に始まった結果、カルシウムが急激に骨へ流入する状態であり、血清カルシウム値が低下し、テタニー等の低カルシウム血症による症状を呈することがある。</p> <p>類薬であるシナカルセト塩酸塩では、海外において急激な PTH の低下に伴い、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) が生じた事例が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における骨代謝障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の骨代謝障害に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期投与時の有効性
2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、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	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>【期間】 販売開始から6カ月間</p> <p>【評価、報告の予定時期】 調査終了から2カ月以内</p>
特定使用成績調査	
	<p>血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対し、本薬の製造販売後における副作用（有害事象）発生状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因について検討することを目的として、プロスペクティブな中央登録方式により実施する。観察期間は1年間、目標症例数は1000例とする。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数の根拠 0.3%以上の頻度で発現する未知の副作用を95%以上の信頼度で検出するには1000例必要であり、解析対象として1000例設定した。 ・ 観察期間の設定根拠 本剤の使用実態、並びに安全性及び有効性情報の収集を目的として1年間と設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 上記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時に集計解析を実施する。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	<p>【期間】 販売開始から6カ月間</p> <p>【評価、報告の予定時期】 調査終了から2カ月以内</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、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				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6カ月後	未実施	販売開始8カ月以内
特定使用成績調査	1000例	左記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時	未実施	調査終了後の安全性定期報告時に提出

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	1000例	左記の目標症例数のデータ固定が終了した日を調査単位期間に含む安全性定期報告時	未実施	調査終了後の安全性定期報告時に提出

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6カ月後	未実施