

オルケディア錠 1mg

オルケディア錠 2mg

オルケディア錠 4mg

に係る医薬品リスク管理計画書

協和キリン株式会社

(別紙様式 2)

オルケディア錠 1mg、オルケディア錠 2mg、オルケディア錠 4mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	エボカルセト
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和6年6月24日	

1.1. 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	骨代謝障害	なし
QT 延長		
1.2. 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

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
追加の医薬品安全性監視活動
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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：協和キリン株式会社

品目の概要			
承認年月日	○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ：2018年3月23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 ：2019年12月20日	薬効分類	873999
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 ○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 ：10年	承認番号	23000AMX00465000 23000AMX00466000 30500AMX00235000
国際誕生日	2018年3月23日		
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	エボカルセト		
含量及び剤形	1錠中にエボカルセトとして1mgを含有するフィルムコーティング錠 1錠中にエボカルセトとして2mgを含有するフィルムコーティング錠 1錠中にエボカルセトとして4mgを含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	〈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1～8 mg 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12 mg 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2 mg 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。
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
承認条件	〈効能共通〉 ・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〉 ・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。
備考	・2018年3月23日に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能・効果とし、販売名「オルケディア錠」が承認された。 ・2019年12月20日に「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」の効能・効果で承認を追加取得した。

変更の履歴
前回提出日：令和５年９月５日
変更内容の概要： 1. 1.1「安全性検討事項」の各リスク及び不足情報の追加の医薬品安全性監視活動より「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、腹膜透析患者の長期使用に関する調査」を削除。 2. 2「医薬品安全性監視計画の概要」より「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）」及び「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）」を削除。 3. 5.1「医薬品安全性監視計画の一覧」の、「特定使用成績調査（SHPT（血液透析）、SHPT（腹膜透析））」の実施状況を「終了」とし、報告書の作成予定日を更新。 4. 通知に沿って４「リスク最小化計画」の「追加のリスク最小化活動」の項を追加（軽微な変更）
変更理由： 1.2.3. 調査終了及び最終報告書の提出に伴う変更。 4.記載整備。

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： • 本剤の薬理作用である副甲状腺ホルモン（PTH）分泌抑制作用を介し、血清カルシウム濃度低下作用を有することが示されている。 • ラット、マウス、サルを用いた非臨床試験において、血中カルシウム濃度の低下が認められた。二次的影響として、筋攣縮、歯の所見（切歯破損等）等が認められた。サルを用いた非臨床試験において、四肢の震え等が認められた。 • 低カルシウム血症に関連する有害事象として、ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）の基本語（以下、PT）「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」の発現状況を以下に示した。 － 二次性副甲状腺機能亢進症（以下、SHPT）患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（第 III 相比較試験（血液透析）、長期投与試験（血液透析）、一般臨床試験（腹膜透析））において、低カルシウム血症に関連する有害事象は、本剤投与群全体で 16.8%（493 例中 83 例）に発現し、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。低カルシウム血症に関連する有害事象は、いずれも軽度～中等度であり、管理可能であった。 － 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（以下、PHPT）における高カルシウム血症患者を対象とした国内臨床試験において、低カルシウム血症に関連する有害事象は認められていない。 • 低カルシウム血症との関連の可能性がある症状として、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あらわれることがある。 • 2018 年 11 月 21 日（SHPT 患者を対象とした市販直後調査終了）時点の国内市販後において、34 例 34 件に低カルシウム血症に関連する副作用が報告されており、いずれも非重篤であった。 本剤の薬理作用の一つとして血清カルシウム濃度の低下が認められていることから、過度に血清カルシウム濃度が低下した場合、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現れる可能性が考えられ、国内臨床試験において一定以上の割合で低カルシウム血症の発現が認められていることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。
	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として、以下を実施する。 - 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 【選択理由】 製造販売後における低カルシウム血症の発現状況を詳細に把握するため。

	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、電子添文の「7.用法及び用量に関連する注意」、「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、及び「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
--	--

QT 延長

重要な特定されたリスクとした理由：

- 心血管系への直接作用ではなく、本剤の薬理作用の一つである血清カルシウム濃度低下に伴い、心電図 QT 間隔が延長し、不整脈を起こす可能性が考えられる。
- サルを用いた非臨床試験において、QTc 間隔の延長が認められた。
- 国内第 I 相臨床試験（健康成人対象第 I 相単回投与試験、健康成人男性対象第 I 相反復投与試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（血液透析）において、QTc 間隔のベースラインからの変化量と血清カルシウム濃度に負の相関が認められた。
- QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈に関連する有害事象として、MedDRA/J の MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象の発現状況を以下に示した。
 - － SHPT 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（第 III 相比較試験（血液透析）、長期投与試験（血液透析）、一般臨床試験（腹膜透析））において、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象として、本剤投与群全体で「意識消失」が 1.0%（493 例中 5 例）、「心電図 QT 延長」が 0.6%（493 例中 3 例）に発現し、いずれも軽度～中等度であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象として、本剤投与群全体で「心電図 QT 延長」が 0.6%（493 例中 3 例）に発現し、いずれも軽度であった。
 - － 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とした国内臨床試験において、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象は認められていない。
- 2018 年 11 月 21 日（SHPT 患者を対象とした市販直後調査終了）時点の国内市販後において、5 例 5 件に SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる副作用が報告されており、いずれも重篤であった。その内訳は、「心電図 QT 延長」3 例、「心室細動」1 例、「突然死」1 例であった。

本剤の薬理作用の一つである血清カルシウム濃度低下に伴い、QT 延長が現れる可能性が考えられ、国内臨床試験において心電図 QT 延長の発現が認められていることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

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として、以下を実施する。
 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

【選択理由】

製造販売後における QT 延長の発現状況を詳細に把握するため。

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、電子添文の「8.重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
骨代謝障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： - 本剤の薬理作用である副甲状腺ホルモン（PTH）分泌抑制作用を介し、血清カルシウム濃度低下作用を有することを考慮すると、過度の PTH 低下による無形成骨症や急激な PTH 低下による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）が発現する可能性は否定できない。 - ラットを用いた非臨床試験において、骨病変として大腿骨の外環状層板過骨症、大腿骨の海綿骨肥厚、大腿骨の皮質骨軟骨遺残、大腿骨の海綿骨軟骨遺残、胸骨の海綿骨肥厚、胸骨の海綿骨軟骨遺残が認められている。 - 類薬であるシナカルセト塩酸塩では、過度の PTH の低下による無形成骨症や海外において急激な PTH の低下による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が生じたと報告されている。 - SHPT 患者、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とした国内臨床試験において、過度の PTH の低下による無形成骨症や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ず、骨代謝障害を示唆する検査結果は認められなかった。 2018 年 11 月 21 日（SHPT 患者を対象とした市販直後調査終了）時点の国内市販後において、骨代謝障害は報告されていない。 国内臨床試験において骨代謝障害に関する有害事象は認められていないが、本剤の作用機序を考慮すると無形成骨症や飢餓骨症候群等の骨代謝障害が発現する可能性は否定できず、類薬であるシナカルセト塩酸塩での報告を考慮し、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。
	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として、以下を実施する。 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 【選択理由】 製造販売後における骨代謝障害の発現状況を詳細に把握するため。
	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、電子添文の「15.その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
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 of PHPT における高カルシウム血症患者 of 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 of 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 of 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 of 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 of 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 of 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。 【実施計画 of 根拠】 目標症例数 of 設定根拠： 本邦での副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発 of PHPT 患者に関する疫学調査はないが、甲状腺外科研究会が実施したアンケート調査によると 11 年間に集計された PHPT 患者は 3152 名と少数であった。また、PHPT 患者 of 1～4.8%は副甲状腺癌が原因とされている。これら PHPT 患者 of うち、本剤 of 投与対象である副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発 of PHPT of 割合は、更に少なくなることが想定される。 なお、本邦で実施中 of 類薬 of 調査では 2 年間で約 500 例 of 症例が登録されている。以上 of 背景から、当該登録期間内に収集可能な新規症例及び類薬からの切り替え症例 of 移行可能性を考慮し、目標症例として 280 例を収集することとした。なお、安全性解析対象症例として 250 例収集することで、1%以上 of 頻度で発現する事象を 90%以上 of 確率で少なくとも 1 件以上検出することができる。 観察期間 of 設定根拠： 国内で実施された臨床試験において、有害事象 of 初回発現時期 of 多くは本剤投与開始後 7 週以内であった。しかし、本剤は通常使用実態下、長期使用されることが想定されることから観察期間として 1 年を設定した。

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 • 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 • 安全性検討事項について好発時期やリスク要因が明確になった場合又はその他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合に、電子添文の改訂又は新たな資材作成の要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>該当なし</u>

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 of 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により報告される有害事象症例の評価。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 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 ： SHPT	該当なし	販売開始から 6 ヶ月 後	終了	作成済み (2019 年 1 月提出)
特定使用成績調査 ： SHPT (血液透析)	2,400 例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了	作成済み (2024 年 5 月提出)
特定使用成績調査 ： SHPT (腹膜透析)	100 例	安全性定期報告時 再審査申請時	終了	作成済み (2024 年 5 月提出)
市販直後調査 ： 副甲状腺癌、摘出 術不能又は術後再 発 PHPT	該当なし	効能追加承認日から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2020 年 8 月提出)
特定使用成績調査 ： 副甲状腺癌、摘出 術不能又は術後再 発 PHPT	280 例	安全性定期報告時 再審査申請時	実施中	安全性定期報告時 再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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		
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 ： SHPT	販売開始から 6 ヶ月間	終了
市販直後調査による情報提供 ： 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	効能追加承認日から 6 ヶ月後	終了