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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

エテルカルセチド塩酸塩［ONO-5163（以下，本薬）］は，米国 KAI Pharmaceuticals, Inc.（現 Amgen 社）で創製されたカルシウム受容体（Calcium-Sensing Receptor：CaSR）作動薬であり，副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：PTH）の分泌を抑制する．本薬は CaSR のアロステリック活性因子として作用する，7 つの D-アミノ酸ペプチドと L-システインとのジスルフィド結合から成る合成ペプチドである．更に，シナカルセト塩酸塩と同様に本薬は CaSR 作動薬に分類される薬剤であるが，シナカルセト塩酸塩が経口剤であるのに対し，本薬は唯一の注射剤である．海外では Amgen 社により，米国において 2015 年 8 月，欧州において同年 9 月に承認申請が行われ，現在審査中である．

エテルカルセチド塩酸塩（ONO-5163）の化学構造式を図 1.5-1 に示した．

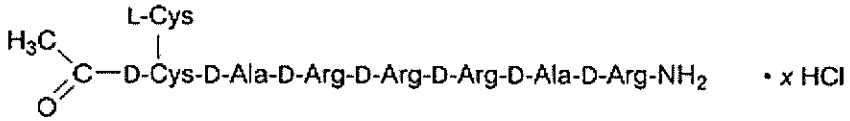


図 1.5-1 エテルカルセチド塩酸塩（ONO-5163）の化学構造式

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（chronic kidney disease-mineral and bone disorder：CKD-MBD）[1] の中で，頻度が高く，生命予後や QOL と直接関わる病態が，二次性副甲状腺機能亢進症（Secondary Hyperparathyroidism：SHPT）である [2]．SHPT は慢性腎臓病の進行に伴う P の排泄低下及びビタミン D 活性化障害に伴う血中 Ca 濃度低下により PTH の過剰分泌を引き起こす [3]．SHPT 患者における PTH の過剰分泌は，骨吸収を亢進することで骨痛や骨折を生じやすくさせるとともに，骨から血中への Ca や P の放出を過剰に亢進させることで心血管の石灰化を引き起こし，生命予後にも影響を与える [4] [5]．また，持続的な PTH の過剰分泌は副甲状腺過形成を生じ，SHPT の病態を更に進行させる．したがって，骨代謝の改善及び生命予後改善の観点から，SHPT 患者の血清 PTH 濃度の適切な管理が必要とされている [3]．

SHPT の内科的治療として，活性型ビタミン D 製剤やシナカルセト塩酸塩が用いられる．これら既存の治療薬により，日本透析医学会の CKD-MBD 診療ガイドラインに定めた管理目標値の達成率は向上しているものの，血清 Ca，P 及び PTH のすべての管理目標値の達成率は依然 32.3%にとどまっている [6]．既存の治療薬の特徴として，活性型ビタミン D 製剤は PTH の分泌を抑制するが，消化管からの Ca 吸収を亢進するため，高カルシウム血症を引き起こすリスクがある．また，活性型ビタミン D 製剤は血清 P 濃度を増加させるため，血

清 P 濃度が高い患者では十分な用量を投与できない場合や中止せざるを得ない場合がある[7]．更に，活性型ビタミン D 製剤に抵抗性を示す患者が存在する[8]．一方，シナカルセト塩酸塩は CaSR を介して副甲状腺からの PTH 分泌を制御し，血清 PTH 濃度を低下させることによって血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を低下させる．日本透析医学会の CKD-MBD の診療ガイドラインでも，「PTH が高い場合において，Ca 若しくは P をコントロールする一つの方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましい」とされている[3]．更に，シナカルセト塩酸塩は，活性型ビタミン D 製剤に抵抗性を示す患者や副甲状腺が肥大した重度の SHPT 患者に対しても血清 PTH 濃度を低下させ，重度の SHPT 患者では肥大した副甲状腺を縮小させることが報告されている[9][10]．しかし，シナカルセト塩酸塩は 1 日 1 回服薬する経口剤であるが，リン吸着剤や降圧剤，糖尿病治療剤などの経口剤と併用する場合が多く[11]，服薬負担となる患者も存在する．更に，透析患者における体重管理に適正な水分制限が必要とされ，内服時の飲水過多に注意が必要である[12]．また，シナカルセト塩酸塩は悪心や嘔吐などの消化器症状が認められることから[13][14]，十分な用量を投与できない患者や服薬遵守率の低い患者が存在する．更に，シナカルセトはチトクロム P450（cytochrome P450：CYP）2D6 阻害作用を有し，CYP3A4 で代謝される．よって，CYP2D6 で代謝される薬剤や CYP3A4 の阻害作用のある薬剤を投与されている患者では，併用に注意が必要である[15]．また，シナカルセトの生物学的半減期は短く，血漿中濃度の変動に応じて PTH 濃度の日内変動が生じる[3]．このため，薬効及び安全性を適正に判断するために PTH 測定は服薬前に実施することが推奨されている[15]．以上のことから，投薬管理が容易で服薬負担が少なく，消化器症状の副作用や薬物相互作用の少ない SHPT 治療薬が求められている．

本薬は，シナカルセト塩酸塩と同様の CaSR 作動薬に分類される薬剤である．国内開発に先立ち，本薬は血清 PTH 濃度を持続的に低下させることが海外臨床試験で確認されている．また，本薬は透析終了時に透析回路より投与する注射剤である．したがって，医師の管理下で確実に投与できることから，コンプライアンスの向上や患者の服薬負担の軽減のみならず，医療機関における服薬指導や残薬管理などの投薬管理が容易になることが期待される．また，本薬は CYP による代謝を受けず，CYP を阻害又は誘導しない．更に，本薬はトランスポーターの基質ではなく，阻害もしない．よって，本薬が各種 CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる．

以上より，本薬は既存の SHPT 治療薬の課題を改善した新規 SHPT 治療薬となることが期待される．

1.5.2 開発の経緯

本承認申請の開発の経緯図を図 1.5-2 に示した.

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬については，構造確認及び一般特性の評価を行い，安定性試験の結果及び製造実績から規格及び試験方法を設定した．原薬の長期保存試験は[redacted]カ月まで継続する予定である.

製剤は注射剤として開発することとし，安定性試験の結果及び製造実績から規格及び試験方法を設定した．製剤の長期保存試験は[redacted]カ月まで継続する予定である.

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

2009 年より本薬の薬理，薬物動態及び毒性を評価する包括的な非臨床試験を実施した．「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（薬食審査発 0219 第 4 号，平成 22 年 2 月 19 日），「安全性薬理試験ガイドライン」（医薬審発第 902 号，平成 13 年 6 月 21 日），「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（医薬審第 496 号，平成 10 年 6 月 26 日）に基づき，製造販売承認申請に必要な試験を実施した．本薬の開発以前である 20[redacted] 年から 20[redacted] 年に実施された CaSR 組織分布の試験についても，本薬の非臨床データパッケージに収載した.

なお，[redacted]不純物については，医薬品[redacted]相談（平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，受付番号：[redacted] 号）に基づき，遺伝毒性試験の実施は必要ないと判断した.

1.5.2.3 臨床試験の経緯

小野薬品工業株式会社（以下，小野薬品）と Amgen 社は SHPT を対象に本薬の臨床開発を進めた．SHPT 患者を対象とした試験は，国内で 3 試験（ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験，ONO-5163-[redacted] 試験），海外で 10 試験（20130139 試験，20120330 試験，20120331 試験，20120334 試験，20120229 試験，20120230 試験，20120231 試験，20130213 試験，20120360 試験，20120359 試験）の計 13 試験を完了，又は実施中である.

本承認申請の臨床データパッケージを表 1.5-1 に示す．国内で実施した健康成人男性を対象とした第 I 相試験，SHPT 患者を対象とした第 I ／II 相試験及び SHPT 患者を対象とした 2 つの第III相試験（プラセボ対照試験，長期投与試験）を評価資料とした．なお，国内第III相試験（ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験）の開始に際し，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施，受付番号：[redacted] 号）を実施した．本相談では，[redacted]について相談し，「[redacted]

[redacted]」との見解を得た．その後，[redacted]が確認されたことから，国内第Ⅲ相試験として ONO-5163-[redacted] 試験（目標被験者数：150 名）及び ONO-5163-[redacted] 試験（目標被験者数：180 名）の 2 試験を 2014 年 10 月より実施した．その結果，国内第Ⅲ相試験において本薬の有効性及び安全性が確認され，本申請に至った．

また，上記の医薬品医療機器総合機構の見解を踏まえ，海外で実施した第Ⅰ相試験，第Ⅱ相試験，第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験，長期投与試験），第Ⅲ相シナカルセト塩酸塩対照試験，シナカルセト塩酸塩からの切替え第Ⅲ相試験及びマスバランス試験を参考資料とした．

今回の承認申請では，20120231 試験は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータを使用した中間解析結果と最終解析結果（治験総括報告書，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）に基づいている．20130213 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータを使用した中間解析結果に基づいており，最終解析結果は，20[redacted] 年に得られる予定である．

国内及び海外で実施した臨床試験は，いずれもヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）及び ICH-GCP に基づき実施した．

表 1.5-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路 投与期間	投与被験者数
国内試験				
第Ⅰ相 ONO-5163-[redacted] 評価資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	健康成人男性	ONO-5163：2，5 mg， 単回静脈内投与	計 16 名 ONO-5163：12 名 （2 mg：6 名，5 mg：6 名） プラセボ：4 名
第Ⅰ／Ⅱ相 ONO-5163-[redacted] 評価資料	単回投与パート及び反復投与パート： 二重盲検 無作為化 プラセボ対照 漸増反復投与パート： 非盲検 非対照	血液透析下の SHPT 患者	単回投与パート： ONO-5163：5，10，20 mg，透析終了後に単回静脈内投与 反復投与パート： ONO-5163：2.5，5 mg，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより反復投与 投与期間：4 週間 漸増反復投与パート： ONO-5163：開始用量 5 mg，2.5～15 mg の範囲で用量調節，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより反復投与 投与期間：12 週間	計 64 名 単回投与パート：計 18 名 ONO-5163：12 名 （5 mg：4 名，10 mg：4 名，20 mg：4 名） プラセボ：6 名 反復投与パート：計 22 名 ONO-5163：16 名 （2.5 mg：8 名，5 mg：8 名） プラセボ：6 名 漸増反復投与パート：24 名
第Ⅲ相 ONO-5163-[redacted] 評価資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163：開始用量 5 mg，2.5～15 mg の範囲で用量調節，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：12 週間	計 155 名 ONO-5163：78 名 プラセボ：77 名
第Ⅲ相 長期投与試験 ONO-5163-[redacted] 評価資料	非盲検 非対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163：開始用量 5 mg，2.5～15 mg の範囲で用量調節，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：52 週間	190 名
海外試験				
第Ⅰ相 20130107 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	健康成人男性	ONO-5163：0.5，2，5，10 mg， 単回静脈内投与	計 32 名 ONO-5163：24 名 （0.5 mg：6 名，2 mg：6 名，5 mg：6 名，10 mg：6 名） プラセボ：8 名
第Ⅰ相 20130139 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163：5，10，20，40，60 mg， 透析終了後に単回静脈内投与	計 28 名 プラセボ/ONO-5163 クロスオーバー：11 名 （5 mg：4 名，10 mg：3 名，20 mg：4 名） ONO-5163 のみ：8 名 （40 mg：4 名，60 mg：4 名） プラセボのみ：9 名
前期第Ⅱ相 20120330 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下の SHPT 患者	ONO-5163：5，10 mg，週 3 回，透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：2 週間（コホート 1），4 週間（コホート 2 及び 3）	計 78 名 ONO-5163：40 名 （5 mg 2 週間投与：6 名，10 mg 4 週間投与：21 名，5 mg 4 週間投与：13 名） プラセボ：38 名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
エテルカルセチド塩酸塩

試験の種類 試験番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路 投与期間	投与被験者数
後期第Ⅱ相 20120331 参考資料	非盲検 単群	血液透析下のSHPT患者	ONO-5163：開始用量5 mg，2.5～20 mgの範囲で用量調節，週3回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：12週間	37名
後期第Ⅱ相 長期継続投与試験 20120334 参考資料	非盲検 単群	血液透析下のSHPT患者（20120331試験からの長期継続投与）	ONO-5163：開始用量は20120331試験の最終投与時と同用量とし，2.5～15 mgの範囲で用量調節，週3回，透析終了前5分間又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：40週間（継続投与第1期），2年間（継続投与第2期）	30名
第Ⅲ相 20120229 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下のSHPT患者	ONO-5163：開始用量5 mg，2.5～15 mgの範囲で用量調節，週3回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：26週間	計505名 ONO-5163：251名 プラセボ：254名
第Ⅲ相 20120230 参考資料	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	血液透析下のSHPT患者	ONO-5163：開始用量5 mg，2.5～15 mgの範囲で用量調節，週3回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：26週間	計511名 ONO-5163：252名 プラセボ：259名
第Ⅲ相 長期継続投与試験 20120231 参考資料	非盲検 単群	血液透析下のSHPT患者（20120229試験，20120230試験及び20120359試験からの長期継続投与）	ONO-5163：開始用量5 mg，2.5～15 mgの範囲で用量調節，週3回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：52週間	890名
第Ⅲ相 長期継続投与試験 20130213 参考資料	非盲検 単群	血液透析下のSHPT患者（20120231試験，20120334試験及び20120360試験からの長期継続投与）	ONO-5163：開始用量は20120231試験，20120334試験の最終投与時と同用量，20120360試験の場合は2.5 mgとし，2.5～15 mgの範囲で用量調節，週3回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：最長約2.5年間	538名（中間解析時：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）
第Ⅲ相 20120360 参考資料	二重盲検 無作為化 実薬対照（シナカルセト） ダブルダミー	血液透析下のSHPT患者	ONO-5163：開始用量5 mg，2.5～15 mgの範囲で用量調節，週3回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 シナカルセト塩酸塩：開始用量30 mg，30～180 mgの範囲で用量調節，1日1回経口投与 投与期間：26週間	計679名 ONO-5163：338名 シナカルセト塩酸塩：341名
第Ⅲ相 シナカルセト塩酸塩からの切替え試験 20120359 参考資料	非盲検 単群	血液透析下のSHPT患者	ONO-5163：5 mg（基準に従い減量が必要な場合は2.5 mg）をシナカルセト塩酸塩のwash out（7日間）後に週3回，透析終了時の返血前又は返血時に透析回路静脈側ルートより投与 投与期間：4週間	148名

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
エテルカルセチド塩酸塩

試験の種類 試験番号 評価／参考の別	試験デザイン	対象患者	被験薬 投与方法 投与経路 投与期間	投与被験者数
マスバランス試験 20130147 参考資料	非盲検 非対照	血液透析下の末期腎不全患者	[^{14}C]ONO-5163，10 mg（750 nCi），透析終了時に単回静脈内投与	6名

1) 国内第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）は，日本人の健康成人男性を対象に，ONO-5163 を単回静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態の検討を目的とした．本試験では計 16 名［コホート 1（2 mg 群）及び 2（5 mg 群）で各 8 名（ONO-5163 群 6 名，プラセボ群 2 名）］の被験者に治験薬が投与された．安全性について，有害事象は，ONO-5163 群では認められず，プラセボ群で 25.0%（1/4 名）に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた．死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった．薬力学について，治験薬投与後の血清 iPTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は，2 mg 群で投与後 30 分に-42.78±8.81%，5 mg 群で投与後 1 時間に-64.56±5.45%の最低値を示し，用量に応じて減少した．これに対し，プラセボ群は投与後 30 分に 25.33±11.41%，投与後 1 時間に 32.98±6.52%であった．2 mg 群及び 5 mg 群ともに，血清 iPTH 濃度変化率は投与後 24 時間までプラセボ群と比較して低値を示し，その後はプラセボ群と同様の推移を示した．薬物動態について，血漿中 ONO-5163 濃度は多相性の消失を示し，終末相の T1/2 は 20 時間であった．AUCinf 及び Cmax は用量に応じて増加し，T1/2，CL 及び Vss はいずれの用量でも同程度であった．投与後 48 時間までの ONO-5163 の尿中排泄率（fe）は 28.4%であった．

2) 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験

第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）は，血液透析下の日本人 SHPT 患者を対象に，ONO-5163 を単回あるいは反復静脈内投与したときの安全性，忍容性，薬力学及び薬物動態の検討を目的とした．本試験では単回投与パートにおいて計 18 名［コホート S1（5 mg 群），S2（10 mg 群）及び S3（20 mg 群）で各 6 名（ONO-5163 群 4 名，プラセボ群 2 名）］，反復投与パート（投与期間：4 週間）において計 22 名［コホート M1（2.5 mg 群）及び M2（5 mg 群）で各 11 名（ONO-5163 群 8 名，プラセボ群 3 名）］，漸増反復投与パート（投与期間：12 週間）において計 24 名の被験者に治験薬が投与された．

(1) 単回投与パート

安全性について，有害事象は 5 mg 群の 25.0%（1/4 名），10 mg 群の 25.0%（1/4 名），プラセボ群の 33.3%（2/6 名）に認められ，20 mg 群（4 名）では認められなかった．2 名（ONO-5163 群で 16.7%，プラセボ群で 33.3%）以上に認められた有害事象は活性化部分トロンボプラスチン時間異常（5 mg 群及び 10 mg 群で各 1 名）であった．有害事象の程度は軽度又は中等度であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群の 16.7%（1/6 名）に認められた心房粗動であった．治験期間中に死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．薬力学について，血清 iPTH 濃度変化率は，投与 1 日目投与後 10 分から投与 4 日目（退院）まで，単回投与量 5 mg，10 mg 及び 20 mg のいずれの ONO-5163 群もプラセボ群（各コホートのプラセボ群を併合）と比較して大きかった．血清 iPTH 濃度の投与 1 日目投与前に対する投与 4 日目（退院）までの最大変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群 -16.21±8.51%に対し，ONO-5163 5 mg 群で-50.43±12.63%，ONO-5163 10 mg 群で-69.26±11.35%及び ONO-5163 20 mg 群で-74.47±11.12%であった．血清 iPTH 濃度の低下量は，ONO-5163 の用量に応じて大きかった．薬物動態について，血漿中 ONO-5163 濃度は投与直後から速やかに低下したが，投与後 24 時間から次回透析（投与 4 日目）まで概ね一定の濃度で推移し，消失相は認められなかった．血漿中 ONO-5163 濃度は透析を経るごとに低下した．5～20 mg の範囲において，AUC 及び Cmax は用量に比例して増加した．

(2) 反復投与パート

安全性について，有害事象は 2.5 mg 群の 87.5%（7/8 名），5 mg 群の 37.5%（3/8 名），プラセボ群の 33.3%（2/6 名）に認められた．いずれの投与群でも 2 名（ONO-5163 群で 12.5%，プラセボ群で 33.3%）以上に認められた有害事象はなかった．有害事象の程度は 2.5 mg 群で認められた高度の心肺停止及び中等度の徐脈以外はすべて軽度であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.5 mg 群の 50.0%（4/8 名），5 mg 群の 12.5%（1/8 名）に認められた．その内訳は，2.5 mg 群で徐脈，心肺停止，上室性期外収縮，発作性頻脈，心室性期外収縮及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 12.5%（1/8 名），5 mg 群で血中カルシウム減少が 12.5%（1/8 名）であった．治験期間中に死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 2.5 mg 群で 12.5%（1/8 名）に心肺停止が認められ，治験薬との因果関係が否定されなかった．当該被験者は治験薬の投与を中止した．この 1 名以外に有害事象による投与中止は認められなかった．薬力学について，投与終了時における血清 iPTH 濃度の変化率（平均値±標準偏差）は ONO-5163 2.5 mg 群及び ONO-5163 5 mg 群でそれぞれ -26.25±26.94%及び-45.65±20.06%であり，ONO-5163 5 mg 群の血清 iPTH 濃度の低下効果は ONO-5163 2.5 mg 群を上回っていた．薬物動態について，透析前

の血漿中 ONO-5163 濃度は経時的に増加し，4 週間後（投与 29 日目）に概ね定常に到達した．4 週間反復投与後（投与 27 日目）の AUC 及び Cmax は初回投与後と比較して，それぞれ 3.05～3.20 倍，1.09～1.18 倍であった．

(3) 漸増反復投与パート

安全性について，有害事象は 83.3%（20/24 名）に認められた．2 名（8.3%）以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎が 7/24 名（29.2%），血中カルシウム減少が 4/24 名（16.7%），嘔吐が 3/24 名（12.5%），下痢が 2/24 名（8.3%）であった．有害事象の程度は壊疽，敗血症及び背部痛が高度（2 名）であり，それ以外は軽度又は中等度であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 37.5%（9/24 名）に認められた．その内訳は，血中カルシウム減少が 16.7%（4/24 名），右脚ブロック，心室性期外収縮，腹部不快感，嘔吐，胸痛，味覚異常，斑状皮疹及び蕁麻疹が各 4.2%（1/24 名）であった．治験期間中に死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 8.3%（2/24 名）に認められ，1 名で敗血症，他の 1 名で末梢動脈閉塞性疾患，壊疽及び背部痛が認められたが，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された．敗血症は有害事象による投与中止に至り，治験薬投与期間中にこの 1 名以外に有害事象による投与中止は認められなかった．薬力学について，血清 iPTH 濃度の投与 1 日目投与前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-59.56±22.02%であった．投与終了時（投与中止時）に血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下（管理目標値）になった被験者は 12 名（50.0%）であった．投与終了時（投与中止時）における血清 iPTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は ONO-5163 の最大投与量が 5 mg で-57.79±30.10%，10 mg で-61.55±19.63%，及び 15 mg で-57.99±14.82%であった．一方，血清 iPTH 濃度変化量（平均値±標準偏差）は 5 mg で -226.1 ± 125.3 pg/mL，10 mg で -362.5 ± 161.5 pg/mL 及び 15 mg で -412.4 ± 130.2 pg/mL であり，増量による効果の上乗せが確認された．

3) 国内第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）は，血液透析下の SHPT 患者に対する ONO-5163 の有効性及び安全性の検討を目的とした．本試験では計 155 名（ONO-5163 群 78 名，プラセボ群 77 名）の被験者に治験薬が投与された．有効性について，主要評価項目とした治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合（達成率）は，ONO-5163 群で 59.0%（46/78 名），プラセボ群で 1.3%（1/77 名）であった．達成率の投与群間差は 60.0%［両側 95%信頼区間：49.7%，70.4%］であり，統計学的に有意であった［p<0.0001（スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血

清 cCa 濃度，シナカルセト塩酸塩の wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定）］．安全性について，有害事象は，ONO-5163 群の 65.4%（51/78 名）及びプラセボ群の 72.7%（56/77 名）に認められたが，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定：p=0.3229）．このうち副作用は，ONO-5163 群の 19.2%（15/78 名）及びプラセボ群の 3.9%（3/77 名）であり，プラセボ群と比較して ONO-5163 群で統計学的に有意に高かった（χ^2 検定：p=0.0029）．有害事象及び副作用の程度は，大半の被験者で軽度であった．中等度の有害事象は ONO-5163 群の 5.1%（4/78 名）及びプラセボ群の 6.5%（5/77 名）に認められた．このうち中等度の副作用は各投与群 1.3%（いずれも 1 名）であった．高度の有害事象は ONO-5163 群の 1.3%（1/78 名）に認められたが，治験薬との因果関係は否定された．治験薬初回投与時から治験薬最終投与翌透析日までのすべての規定検査が終了するまでに，死亡は認められなかった．また，重篤な有害事象は，ONO-5163 群の 2.6%（2/78 名）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．その他に，重篤な有害事象が 3 名に認められた．これらの事象は，治験薬最終投与翌透析日以降に重篤と判断された．1 名（プラセボ群）は合併症の悪化により死亡し，他の 2 名（いずれも ONO-5163 群）は入院又は入院期間の延長を必要とした．いずれの事象も，治験薬との因果関係は否定された．投与中止の原因となった有害事象は ONO-5163 群の 2.6%（2/78 名）に認められ，このうち 1.3%（1/78 名）は副作用であった．

4) 国内第Ⅲ相長期投与試験

第Ⅲ相試験（ONO-5163-[redacted] 試験）は，血液透析下の SHPT 患者に対する ONO-5163 の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性の検討を目的とした．本試験では計 190 名の被験者に治験薬が投与された．安全性については，有害事象は 96.8%（184/190 名）に認められ，副作用は 27.9%（53/190 名）に認められた．有害事象及び副作用の程度は，大部分の被験者で軽度であった．中等度の有害事象は 10.5%（20/190 名）に認められ，このうち中等度の副作用を発現した被験者は 1.6%（3/190 名）であった．高度の有害事象は 6.8%（13/190 名）に認められ，このうち高度の副作用を発現した被験者は 1.6%（3/190 名）であった．死亡は 1.1%（2/190 名）に認められ，突然死及び脳幹出血が各 1 名であった．突然死は副作用と判断され，脳幹出血は治験薬との因果関係は否定された．重篤な有害事象は 14.7%（28/190 名）に認められ，このうち重篤な副作用を発現した被験者は 2.1%（4/190 名）であった．投与中止の原因となった有害事象は 7.4%（14/190 名）に認められ，このうち 3.2%（6/190 名）は副作用であった．有効性については，各時点の透析前の実測値のデータから，血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者割合は徐々に上昇し，治験薬投与開始 85 日目では 60.5%（107/177 名［両側 95%信頼区間；52.8%，

67.7%］），169 日目では 73.8%（127/172 名［両側 95%信頼区間；66.6%，80.2%］），365 日目では 87.5%（140/160 名［両側 95%信頼区間；81.4%，92.2%］）であった.

図 1.5-2　開発の経緯図

試験項目		
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法（原薬）	
	物理化学的性質，規格及び試験方法（製剤）	
	安定性（原薬）	
	安定性（製剤）	
薬理		効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理試験
		薬力学相互作用試験
動態		分析法
		吸収
		分布
		代謝
		排泄
		非臨床薬物相互作用
		その他の薬物動態試験
毒性		反復毒性試験
		遺伝毒性試験
		がん原性試験
		生殖毒性試験
		局所毒性試験
		その他の毒性試験
臨床（国内）	第Ⅰ相試験	ONO-5163-[redacted]
	第Ⅰ／Ⅱ相試験	ONO-5163-[redacted]
	第Ⅲ相試験	ONO-5163-[redacted]
		ONO-5163-[redacted]（長期）
臨床（海外）	第Ⅰ相試験	20130107
		20130139
	第Ⅱ相試験	20120330
		20120331
		20120334（長期）
	第Ⅲ相試験	20120229
		20120230
		20120231（長期）
		20130213（長期）[a]
		20120360
		20120359
	マスバランス試験	20130147

a)　データカットオフ時点：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1.5.3 参考文献

1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int. 2009;76 (Suppl 113): S1-130.

2) 都川貴代, 角田隆俊, 深川雅史. CKD-MBD. 腎と透析. 2014;(増刊号):353-7.

3) 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. 日本透析医学会雑誌. 2012;45:301-56.

4) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of Elevated Serum PO_4, Ca X PO_4 Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2131-8.

5) Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi Y, Fukuhara S, et al. Association of Mineral Metabolism Factors with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients: The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Hemodial Int. 2007;11:340-8.

6) 日本透析医学会. 図説　わが国の慢性透析療法の現況　2012 年 12 月 31 日現在.

7) Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. Kidney Int. 2003; 63(Suppl 85): S83-7.

8) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 Receptor Density is Associated with a More Severe form of Parathyroid Hyperplasia in Chronic Uremic Patients. J Clin Invest. 1993;92:1436-43.

9) Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, et al. Cinacalcet Effectively Reduces Parathyroid Hormone Secretion and Gland Volume Regardless of Pretreatment Gland Size in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:2305-14.

10) Kakuta T, Tanaka R, Kanai G, Sawaya A, Hirukawa T, Sato A, et al. Can Cinacalcet Replace Parathyroid Intervention in Severe Secondary Hyperparathyroidism? . Ther Apher Dial. 2009;13(Suppl 1):S20-7.

11) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Higashiuesato Y, Yamazato M, et al. Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1819-24.

12) 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン：血液透析処方. 日本透析医学会雑誌. 2013;46:587-632.

13) 小岩文彦, 広瀬真. Cinacalcet による CKD-MBD 治療アルゴリズムと適切な投与方法. 透析療法ネクストIX. 2009;98-109.

14) 伊達敏行. Cinacalcet の副作用とその対策. 透析療法ネクストIX. 2009;123-32.

15) 協和発酵キリン株式会社. レグパラ®錠 12.5 mg, レグパラ®錠 25 mg, レグパラ®錠 75 mg（シナカルセト塩酸塩錠）添付文書. 2015 年 6 月改訂（第 8 版）.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤はいずれの国においても，承認取得，販売していない．

海外ではAmgen社により，米国において2015年8月，欧州において同年9月に承認申請が行われ，現在審査中である．

1.6.2 企業中核データシート（CCDS）

Amgen社の企業中核データシート（CCDS）を添付する．

[redacted]

2頁から13頁目は新薬承認情報提供時に削除とした.

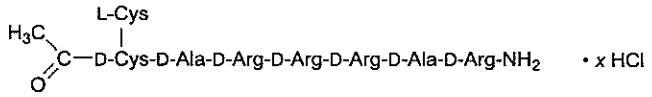
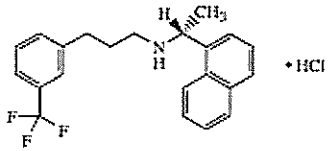
1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

ONO-5163（エテルカルセチド塩酸塩）並びに二次性副甲状腺機能亢進症を効能・効果とするシナカルセト塩酸塩，ファレカルシトリオール，カルシトリオール及びマキサカルシトールを同種同効品として表 1.7-1 に示した．

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	シナカルセト塩酸塩
販売名	パーサビブ®静注透析用 2.5 mg，パーサビブ®静注透析用 5 mg，パーサビブ®静注透析用 10 mg	レグパラ®錠 12.5 mg，レグパラ®錠 25 mg，レグパラ®錠 75 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	—	2007 年 10 月 19 日（レグパラ®錠 25 mg，レグパラ®錠 75 mg） 2015 年 2 月 10 日（レグパラ®錠 12.5 mg）
再審査・再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	注射剤 1 バイアル中（2 mL）にエテルカルセチドとして 2.5 mg，5 mg 又は 10 mg 含有	フィルムコート錠 12.5 mg，25 mg 又は 75 mg 1 錠中にそれぞれシナカルセト塩酸塩 13.78 mg，27.55 mg 又は 82.65 mg（シナカルセトとして 12.5 mg，25 mg 又は 75 mg）含有
効能・効果	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 2. 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・用量	通常，成人には，エテルカルセチドとして 1 回 5 mg 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 2.5～15 mg 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．	1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 開始用量としては，成人には 1 日 1 回シナカルセトとして 25 mg を経口投与する．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 日 1 回 25～75 mg の間で適宜用量を調整し，経口投与する．ただし，PTH の改善が認められない場合には，1 回 100 mg を上限として経口投与する．増量を行う場合は増量幅を 25 mg とし，3 週間以上の間隔をあけて行うこと． 2. 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 開始用量としては，成人にはシナカルセトとして 1 回 25 mg を 1 日 2 回経口投与する．以後は，患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと，1 回 25～75 mg の間で適宜用量を調整し，1 日 2 回経口投与する．増量を行う場合は 1 回の増量幅を 25 mg とし，2 週間以上の間隔をあけて行うこと．なお，血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は，1 回 75 mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エテルカルセチド塩酸塩</th><th>シナカルセト塩酸塩</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(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 8.4 mg/dL 以上）を確認して投与を開始すること．
(2)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 8.4 mg/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が望ましい。
<table>
<tr><th rowspan="2">血清カルシウム濃度</th><th colspan="3">対応</th></tr>
<tr><th>処置</th><th>検査</th><th>増量・再開</th></tr>
<tr><td>8.4 mg/dL 未満</td><td>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．</td><td rowspan="2">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．</td><td>増量する場合には，目安として 8.4 mg/dL 以上に回復したことを確認後，増量すること．</td></tr>
<tr><td>7.5 mg/dL 未満</td><td>直ちに本剤の休薬を行うこと．</td><td>再開する場合には，目安として 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。</td></tr>
</table>
低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0 g/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が望ましい．
※：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

(3) 増量する場合には増量幅を 5 mg とし，4 週間以上の間隔をあけて行うこと．ただし，血清カルシウム濃度や PTH が管理目標値を下回らないように，2.5 mg の増量も考慮すること．
(4) 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が望ましい．
</td><td>
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
(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 9.0 mg/dL 以上）を確認して投与を開始すること．
(2) 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 8.4 mg/dL 以下に低下した場合は，下表のように対応すること．血清カルシウム濃度や PTH のコントロールが困難な場合には減量幅を 12.5 mg とすることを考慮すること．
<table>
<tr><th rowspan="2">血清カルシウム濃度</th><th colspan="3">対応</th></tr>
<tr><th colspan="2">処置</th><th>検査</th><th>増量・再開</th></tr>
<tr><td>8.4 mg/dL 以下</td><td>本剤の投与
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．）</td><td>カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮する．</td><td>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．</td><td>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．</td></tr>
<tr><td>7.5 mg/dL 以下</td><td>直ちに休薬する．</td><td></td><td></td><td>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．</td></tr>
</table>
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 4.0 g/dL 未満）の場合には，補正値*を指標に用いることが望ましい．

(3) 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 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．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．

2. 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
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．血清カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 以下に低下した場合は，必要に応じて減量又は休薬し，カルシウム
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エテルカルセチド塩酸塩</th><th>シナカルセト塩酸塩</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>剤やビタミンD製剤の投与を考慮する．ただし，血清カルシウム濃度が7.5 mg/dL 以下に低下した場合は，直ちに休薬すること．また，低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 未満）の場合には，補正値*を指標に用いることが望ましい．血清カルシウム濃度やPTHのコントロールが困難な場合には減量幅を 12.5 mg とすることを考慮すること．

＊補正カルシウム濃度算出方法：
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</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
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．（「重要な基本的注意」の項参照）〕</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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〕（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 痙攣発作のある患者又はその既往歴のある患者〔海外臨床試験において，痙攣発作の既往歴を有する患者等で，痙攣発作が発現したとの報告がある〕
(3) 肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるので，曝露量が増加する〕
(4) 消化管出血や消化管潰瘍又はその既往歴のある患者〔症状を悪化又は再発させるおそれがある〕</td></tr>
<tr><td></td><td>2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため，低カルシウム血症を発現させる可能性がある．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（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）．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．なお，低カルシウム血症に基づくと考えられる症状として，心不全の増悪，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．〔「重大な副作用」の項参照〕
(2) 本剤は静脈内に投与するペプチド製剤であることから，過敏症反応を発現させる可能性があるため，本剤投与終了後は患者の状態を十分に観察すること．
(3) 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．</td><td>2. 重要な基本的注意
(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（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）．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．なお，低カルシウム血症との関連の可能性が考えられる症状として，本剤の臨床試験では 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報告されている．
(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．</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>デノスマブ
ビスホスホネート系薬剤</td><td>血清カルシウム濃度が低下するおそれがある．</td><td>本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性が</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アゾール系抗真菌剤
イトラコナゾール 等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し，作用が増強するおそれがある．本剤とケトコ</td><td>本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため，左記の</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩			シナカルセト塩酸塩		
使用上の注意	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 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 プレドニゾロン デキサメタゾン 等		ある.	マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン 等 アミオダロン塩酸塩 グレープフルーツジュース	ナゾールを併用したとき，本剤のAUCが約2倍増加した.	ようなCYP3A4阻害剤等との併用で，本剤の代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある.
				三環系抗うつ薬 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等 ブチロフェノン系抗精神病薬 ハロペリドール 等 フレカイニド酢酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある．本剤とデキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物を併用したとき，デキストロメトルファンのAUCが約11倍増加した.	本剤のCYP2D6阻害作用により左記のようなCYP2D6基質薬物の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させる可能性がある.
				カルシトニン ビスホスホン酸塩系骨吸収抑制剤 パミドロン酸二ナトリウム水和物 アレンドロン酸ナトリウム水和物 インカドロン酸二ナトリウム水和物 等 副腎皮質ホルモン コルチゾン 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.
				ジギトキシン ジアゼパム 等	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある.	血漿たん白結合率が高いことによる（【薬物動態】）の項参照）.
	4. 副作用 国内で実施された臨床試験において，292例中77例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは血中カルシウム減少43例（14.7%），嘔吐6例（2.1%），低カルシウム血症3例（1.0%），味覚異常3例（1.0%）及び下痢3例（1.0%）等であった．（承認時）			4. 副作用 ○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 国内臨床試験において，安全性評価対象573例中，副作用（臨床検査値異常を含む）は393例（68.6%）に認められた．そのうち主な副作用は，悪心・嘔吐124例（21.6%），胃不快感107例（18.7%），食欲不振56例（9.8%），腹部膨満34例（5.9%）等の消化器症状，低カルシウム血症・血清カルシウム減少84例（14.7%），QT延長33例（5.8%）であった．（承認時） ○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 国内臨床試験において，安全性評価対象7例中，副作用（臨床検査値異常を含む）は7例（100%）に認められた． そのうち主な副作用は，悪心・嘔吐4例（57.1%），胃食道逆流性疾患2例（28.6%）であった． 海外臨床試験において，安全性評価対象46例中，副作用（臨床検査値異常を含む）は39例（84.8%）に認められた． そのうち主な副作用は，悪心・嘔吐29例（63.0%），錯感覚7例（15.2%）， （承認時）		

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エテルカルセチド塩酸塩</th><th>シナカルセト塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

(1) 重大な副作用
1) 低カルシウム血症，血中カルシウム減少
低カルシウム血症（1.0%），血中カルシウム減少（14.7%）に基づくと考えられる症状（心不全の増悪，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ので，〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上，血清カルシウム濃度を定期的に測定すること．異常が認められた場合には，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．また，必要に応じて本剤を減量又は中止すること．
2) 心不全の増悪
心不全の増悪（頻度不明※）があらわれることがあるので，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．
3) QT 延長
血中のカルシウム低下に伴う QT 延長（頻度不明※）が起こることがあるので，異常が認められた場合は，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．また，必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること．

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．

<table>
<tr><th></th><th>1～3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心房細動，右脚ブロック，心室性期外収縮，心筋梗塞，上室性期外収縮，頻脈性不整脈</td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>眼瞼炎</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐，下痢</td><td>腹部不快感，便秘，腸炎，胃食道逆流性疾患，悪心，口内炎，心窩部不快感，痔出血，口の感覚鈍麻，軟便</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>胸痛，倦怠感，突然死</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td>単純ヘルペス</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td></td></tr>
</table>

</td><td>

体重減少 4 例（8.7%），食欲減退 4 例（8.7%）であった．（承認時）

(1) 重大な副作用
1) 低カルシウム血症・血清カルシウム減少（13.7%）
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）があらわれることがあるので，〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上，血清カルシウム濃度を定期的に測定すること．異常が認められた場合には，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．また，必要に応じて本剤を減量又は中止すること．
2) QT 延長（5.3%）
QT 延長が起こることがあるので，異常が認められた場合は，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．また，必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること．
3) 消化管出血，消化管潰瘍（頻度不明）
消化管出血，消化管潰瘍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し，適切な処置を行うこと．
4) 意識レベルの低下（0.2%），一過性意識消失（0.2%）
意識レベルの低下，一過性意識消失等があらわれることがあるので，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．
5) 突然死（0.3%）
本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている．

(2) その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと．

*頻度不明

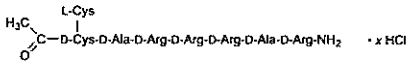
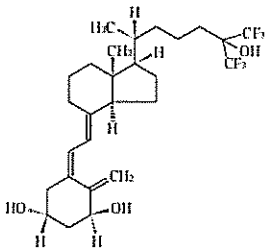
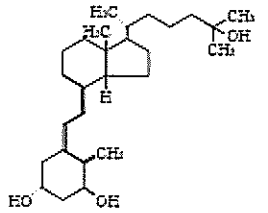
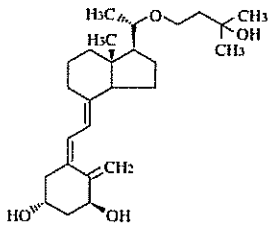
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">副作用頻度（%）</th></tr>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満又は頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐（25.1%），胃不快感（17.1%），食欲不振，腹部膨満</td><td>上腹部痛，下痢，便秘，胃・十二指腸炎，消化不良，腹部不快感，胃腸障害，逆流性食道炎，腹痛</td><td>胃潰瘍，口内炎，心窩部不快感，便潜血，胃腸炎，痔核，裂孔ヘルニア</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇，不整脈</td><td>血圧低下，心筋梗塞，心室性期外収縮，心房細動，動悸，心筋虚血，上室性期外収縮，頻脈</td></tr>
<tr><td>精神・神経</td><td></td><td>頭痛，しびれ，めまい，錯感覚，不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td></td><td>筋痙攣，四肢痛，関節痛</td><td>筋痛，こわばり</td></tr>
<tr><td>代　謝</td><td></td><td></td><td>CK（CPK）上昇，LDH</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	シナカルセト塩酸塩
使用上の注意	筋骨格系及び結合組織障害 / 側腹部痛，筋痙縮，脊椎すべり症 / 筋肉痛 神経系障害 / 味覚異常 / ジスキネジア，手根管症候群，視神経炎 / 頭痛，感覚異常 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 / 鼻出血 皮膚及び皮下組織障害 / 発疹，斑状皮疹，蕁麻疹 血管障害 / 大動脈解離 / 低血圧 臨床検査 / 心電図 ST 部分下降，尿量減少 / 高カリウム血症，低リン酸血症 ※：発現頻度は国内の第Ⅰ／Ⅱ相漸増反復投与試験，第Ⅲ相二重盲検及び長期投与試験の結果から集計した．頻度不明の副作用は海外の臨床試験での報告による．	上昇，血糖上昇，脱水，高脂血症，総コレステロール上昇 感覚器 / 味覚異常 肝　臓 / Al-P 上昇 / 肝機能異常［AST（GOT）・ALT（GPT）上昇，ビリルビン上昇*，γ-GTP 上昇*］ 眼 / 結膜出血，眼乾燥 皮　膚 / そう痒 / 発疹，脱毛，皮下出血 内分泌 / 甲状腺腫 血　液 / 貧血 / 血小板減少 その他 / 倦怠感，浮腫 / 気分不良，脱力，胸部不快感，口渇，体重減少，シャント閉塞，胸痛，発熱，勃起不全
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること．	5. 高齢者への投与 65 歳以上の患者における副作用（特に QT 延長）の発現頻度は 65 歳未満の患者に比較して高い傾向が認められているため，副作用が発現した場合には減量するなど注意すること．
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．なお，動物実験（ラット及びウサギ）において，それぞれ 4.5 及び 2.25 mg/kg/日（臨床最大用量 15 mg，週 3 回投与での曝露量のそれぞれ約 2.2 及び 5.9 倍に相当する）を器官形成期に静脈内急速投与した結果，母動物に対する影響（血清カルシウム低下，振戦，体重及び摂餌量の減少）により胎児体重の低値が認められたが，催奇形性は認められなかった．動物実験（ラット）において，1.5 及び 3 mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）を着床から離乳時まで静脈内急速投与した結果，母動物に対する影響により，生産児数及びその生存率のわずかな低値や授乳期間中の出生児の一過性の体重増加抑制が認められ，妊娠期間のわずかな延長も認められた．また，動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている．〕	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．動物実験（ラット及びウサギ）で母動物の低カルシウム血症，体重増加抑制及び摂餌量減少，胎児重量の減少が観察されている．また，動物実験（ラット及びウサギ）で胎盤を通過することが報告されている〕． (2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されており，授乳期新生児の体重増加抑制が認められている〕．
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	シナカルセト塩酸塩
使用上の注意	（使用経験がない）.	（使用経験がない）.
	8. 過量投与 本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる．過量投与の場合，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.	8. 過量投与 本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる．過量投与の場合，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，本剤はたん白結合率が高いので，血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない.
	9. 適用上の注意 (1) 他剤との混注を行わないこと. (2) 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.	9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服薬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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕.
	10. その他の注意 (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. (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。	10. その他の注意 (1) 透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者に本剤を投与した海外臨床試験において，透析施行中の患者に比べて血清カルシウム濃度が正常下限（8.4 mg/dL）未満になりやすいとの報告がある．なお，透析導入前の二次性副甲状腺機能亢進症を伴う慢性腎不全患者への投与は承認外である. (2) 海外において，本剤による過度の PTH の低下により，無形成骨症が生じたとの報告がある. (3) 海外において，本剤投与後の急激な 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.
添付文書 作成年月	—	2015 年 6 月改訂（12.5 mg 製剤追加，他）〈第 8 版〉
備考	申請薬剤	海外第Ⅲ相試験（20120360 試験）の対照薬

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
販売名	パーサイブ®静注透析用 2.5 mg，パーサイブ®静注透析用 5 mg，パーサイブ®静注透析用 10 mg	フルスタン®錠 0.15，フルスタン®錠 0.3／ホーネル®錠 0.15，ホーネル®錠 0.3	ロカルトロール®注 0.5，ロカルトロール®注 1	オキサロール®注 2.5 μg，オキサロール®注 5 μg，オキサロール®注 10 μg
会社名	小野薬品工業株式会社	大日本住友製薬株式会社／大正製薬株式会社	協和発酵キリン株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	—	2001 年 4 月 4 日	2001 年 4 月 4 日	2000 年 7 月 3 日
再審査・再評価年月日	—	2010 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式				
剤形・含量	注射剤 1 バイアル（2 mL）中にエテルカルセチドとして 2.5 mg，5 mg 又は 10 mg 含有	錠剤 1 錠中にファレカルシトリオール 0.15 μg 又は 0.3 μg 含有	注射剤 1 アンプル（1 mL）中にカルシトリオール 0.5 μg 又は 1.0 μg 含有	注射剤 1 アンプル（1 mL）中にマキサカルシトール 2.5 μg，5 μg 又は 10 μg 含有
効能・効果	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ○副甲状腺機能低下症（腎不全におけるものを除く）における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状（テタニー，けいれん，しびれ感，知覚異常等）の改善 ○クル病・骨軟化症（腎不全におけるものを除く）に伴う諸症状（骨病変，骨痛，筋力低下）の改善	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 本剤の投与は，投与開始前の血清カルシウム値が，医療機関の血清カルシウム値の基準値上限以下の患者とすること． 2. 本剤投与中は，他のビタミン D 及びその誘導体の製剤を使用しないよう注意すること．	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
用法・用量	通常，成人には，エテルカルセチドとして 1 回 5 mg を開始用量とし，週 3 回，透析終了	○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症の場合	通常，成人には投与初期は，カルシトリオールとして，1 回 1 μg を週 2～3 回，透	通常，成人には，透析終了直前にマキサカルシトールとして，1 回 2.5～10 μg を

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エテルカルセチド塩酸塩</th><th>ファレカルシトリオール</th><th>カルシトリオール</th><th>マキサカルシトール</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td>
<td>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2.5～15 mg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．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(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8.4 mg/dL以上）を確認して投与を開始すること．(2) 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8.4 mg/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が望ましい。

<table>
<tr><th rowspan="2">血清カルシウム濃度</th><th colspan="3">対応</th></tr>
<tr><th>処置</th><th>検査</th><th>増量・再開</th></tr>
<tr><td>8.4 mg/dL未満</td><td>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．</td><td rowspan="2">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．</td><td>増量する場合には，目安として8.4 mg/dL以上に回復したことを確認後，増量すること．</td></tr>
<tr><td>7.5 mg</td><td>直ちに本剤の休</td><td>再開する場</td></tr>
</table>
</td>
<td>通常，成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3 μgを経口投与する．ただし，年齢，症状により適宜減量する．
○副甲状腺機能低下症，クル病・骨軟化症の場合
通常，成人には1日1回ファレカルシトリオールとして0.3～0.9 μgを経口投与する．ただし，年齢，症状，病型により適宜増減する．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤投与中にあらわれる副作用は高カルシウム血症及びそれに基づくと考えられる症状が多いので，過量投与を防ぐため，本剤投与中は，血清カルシウム値を定期的（投与初期及び増量時には少なくとも2週に1回）に測定すること．血清カルシウム値に関しては，疾患，施設の基準値等に応じた適正範囲を維持するよう，患者毎に投与量を調節すること．
高カルシウム血症を起こした場合には，直ちに休薬すること．投与を再開する場合は，血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に，減量して行うこと．
低アルブミン血症（血清アルブミン値が4.0 g/dL未満）の場合には補正値を指標に用いることが望ましい．
補正カルシウム値算出方法：
補正カルシウム値（mg/dL）＝
血清カルシウム値（mg/dL）－血清アルブミン値（g/dL）＋4.0
(2) 血清カルシウム値と血清リン値の積</td>
<td>析終了時にできるだけ緩徐に静脈内投与する．以後は，患者の副甲状腺ホルモン及び血清カルシウムの十分な管理のもと，1回0.5 μgから1.5 μgの範囲内で適宜増減し，週1～3回，透析終了時にできるだけ緩徐に投与する．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
過量投与を防ぐため，以下に注意して投与すること．
(1) 血清カルシウム値は，定期的（少なくとも2週に1回）に測定する．ただし，血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を0.5 mg/dL超えた場合には，さらに測定頻度を高くし（週に1回以上），減量等も考慮して慎重に投与すること．また，血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を1 mg/dL超えた場合には，直ちに休薬すること．休薬により血清カルシウム値が，医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で，休薬前の投与量を参考に，減量等も考慮して投与を再開すること．
低アルブミン血症（血清アルブミン量が4.0 g/dL未満）の場合には，補正値を指標に用いることが望ましい．
補正カルシウム値算出方法：
補正カルシウム値（mg/dL）＝
血清カルシウム値（mg/dL）－</td>
<td>週3回，透析回路静脈側に注入（静注）する．
なお，血清副甲状腺ホルモン（PTH）の改善効果が得られない場合は，高カルシウム血症の発現等に注意しながら，1回20 μgを上限に慎重に漸増する．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 初回は血清インタクト副甲状腺ホルモン（intact-PTH）が500 pg/mL未満〔あるいは血清高感度副甲状腺ホルモン（HS-PTH）が40,000 pg/mL未満〕では，本剤を1回5 μg，血清intact-PTHが500 pg/mL以上（あるいはHS-PTHが40,000 pg/mL以上）では，1回10 μgから開始する．
(2) 投与量については，血清PTHレベル，血清カルシウム及び無機リン値に注意しながら，減量・休薬を考慮すること．
(3) 血清intact-PTHが150 pg/mL以下に低下した場合は本剤の投与を中止する．</td></tr>
</table>

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
用法・用量	/dL 未満	薬を行うこと.		合には，目安として 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。 低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0 g/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が望ましい. ※：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 (3) 増量する場合には増量幅を 5 mg とし，4 週間以上の間隔をあけて行うこと．ただし，血清カルシウム濃度や PTH が管理目標値を下回らないように，2.5 mg の増量も考慮すること. (4) 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が望ましい.	が高値の場合，異所性石灰化の増悪をきたすと報告されているので，血清カルシウム値及び血清リン値を定期的に測定し，血清カルシウム値と血清リン値の積が異常高値を認めた場合には，投与量を調節することが望ましい. (3) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に投与する場合，血清 PTH 値，血清 Al-P 値の抑制が過大に発現した場合は減量するなど，投与量を調節すること. (4) 副甲状腺機能低下症及びクル病・骨軟化症の患者に投与する場合，尿中カルシウム値，尿中クレアチニン値を定期的に測定し，尿中カルシウム／クレアチニン比が正常域を超えないよう投与量を調節すること.	血清アルブミン値（g/dL）＋4.0 (2) 過度に副甲状腺ホルモン（PTH）が低下した場合には，高カルシウム血症が発現しやすくなるおそれがあるので，PTH は少なくとも 4 週に 1 回測定し，intact-PTH 値が 150 pg/mL 以下に低下した場合には，減量又は休薬すること. (3) 投与回数は，週 3 回を限度とする.	
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. ビタミン D 中毒症状を伴う患者〔血清カルシウム値を更に上昇させる.〕	
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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．（「重	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 妊婦，授乳婦（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高カルシウム血症の患者〔本剤の投与によりさらに血清カルシウムを上

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
使用上の注意	要な基本的注意」の項参照）〕	(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人，授乳婦（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） (3) 小児（「小児等への投与」の項参照）		昇させるおそれがある．〕 (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため，低カルシウム血症を発現させる可能性がある．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（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）．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．なお，低カルシウム血症に基づくと考えられる症状として，心不全の増悪，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．〔「重大な副作用」の項参照〕 (2) 本剤は静脈内に投与するペプチド製剤であることから，過敏症反応を発現させる可能性があるため，本剤投与終了後は患者の状態を十分に観察すること． (3) 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．	2. 重要な基本的注意 (1) 高リン血症のある患者に投与する場合には，リン酸結合剤を併用し，血清リン値を下げること． (2) 本剤の使用に際しては，他のビタミンＤ及びその誘導体の製剤の併用の有無を確認し，本剤と併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）．	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用に際しては，他のビタミンＤ及びその誘導体の製剤が使用されていないことを確認すること． (2) 連用中は，血清リン値，血清マグネシウム値，Al-P を定期的に測定することが望ましい． (3) 高リン血症の患者に投与する場合には，リン吸着剤（リン酸結合剤）を併用し，血清リン値を下げること． (4) 血清カルシウム値・血清リン値の積（Ca×P）が大きくなるほど異所性石灰化を起こす危険性が高くなるので，Ca×P が高値にならないように注意すること．	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は従来の経口活性型ビタミンＤ剤により効果が十分に得られない症例に対して経口活性型ビタミンＤ剤から切り換えて投与すること．また，本剤により改善，維持された場合には，経口活性型ビタミンＤ剤への切り換えも考慮すること． (2) 本剤は血清カルシウム上昇作用を有するので，本剤投与中，血清カルシウム値を定期的（少なくとも 2 週に 1 回）に測定し，血清カルシウム値が 11.5 mg/dL（5.75 mEq/L）を超えないよう投与量を調節すること． また，目安として血清カルシウム値が 11.0 mg/dL を超えたときには，さらに測定頻度を高くし（週に 1 回以上），減量あるいは中止すること． 低アルブミン血症（血清アルブミン量が 4.0 g/dL 未満）の場合には補正値を指標に用いることが望ましい． 補正カルシウム値算出方法： 補正カルシウム値（mg/dL）＝ 血清カルシウム値（mg/dL）－ 血清アルブミン値（g/dL）＋4.0 (3) 慢性腎不全における二次性副甲状腺機能亢進症においては，しばしば高度の高リン血症を呈し，これが増悪因子のひとつとなることがあるので，定期的に血清無機リン値を測定し，そのコントロールを行うこと． (4) 本剤の長期投与により血清カルシウ

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エテルカルセチド塩酸塩</th><th>ファレカルシトリオール</th><th>カルシトリオール</th><th>マキサカルシトール</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td></td><td></td><td>ム値の上昇頻度が高くなることが認められている．これは，本剤の効果により血清 PTH の低下に伴って骨代謝が正常化しやすくなることによると考えられる．</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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　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
プレドニゾロン
デキサメタゾン　等</td><td>血清カルシウム濃度が低下するおそれがある．</td><td>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．</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルシウム製剤
乳酸カルシウム
炭酸カルシウム　等</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる．</td></tr><tr><td>ビタミン D 及びその誘導体
アルファカルシドール
カルシトリール　等</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>相互作用</td></tr><tr><td>PTH 製剤
テリパラチド</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>相互作用</td></tr><tr><td>マグネシウム含有製剤
酸化マグネシウム
炭酸マグネシウム
等</td><td>高マグネシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる．透析中の患者［腎からのマグネシウムの排泄が低下している．］</td></tr><tr><td>ジギタリス製剤
ジゴキシン　等</td><td>高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある．</td><td>高カルシウム血症が発症した場合，ジギタリス製剤の作用が増強される．</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤と他のビタミン D 及びその誘導体の製剤の併用については，〈効能・効果に関連する使用上の注意〉及び「重要な基本的注意」の項を参照すること．
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジギタリス</td><td>高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある．</td><td>血清カルシウム値が上昇すると，ジギタリスの作用が増強される．</td></tr><tr><td>カルシウム製剤
乳酸カルシウム水和物
炭酸カルシウム　等</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる．</td></tr><tr><td>マグネシウム含有製剤
酸化マグネシウム
炭酸マグネシウム　等</td><td>高マグネシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>本剤は腸管でのマグネシウムの吸収を促進させる．
透析中の患者［腎よりのマグネシウムの排泄が低下している．］</td></tr><tr><td>フェニトイン
フェノバルビタール</td><td>本剤の血中濃度が減少し，作用が減弱するおそれがある．</td><td>代謝酵素活性を誘導し，本剤の代謝を増加させるおそれがある．</td></tr><tr><td>チアジド系利尿剤
トリクロルメチアジド
ヒドロクロロチアジド　等</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>カルシウムの尿中排泄を減少させる．</td></tr><tr><td>PTH 製剤
テリパラチド</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>相加作用</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アルファカルシドール
カルシトリオール</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>両剤ともに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある．</td></tr><tr><td>PTH 製剤
テリパラチド</td><td>高カルシウム血症があらわれるおそれがある．</td><td>相互作用</td></tr><tr><td>ジギタリス製剤
ジゴキシン　等</td><td>不整脈があらわれるおそれがある．</td><td>本剤により高カルシウム血症が発症した場合，ジギタリス製剤の作用が増強することが考えられる．</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
使用上の注意	4. 副作用 国内で実施された臨床試験において，292 例中 77 例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは血中カルシウム減少 43 例（14.7%），嘔吐 6 例（2.1%），低カルシウム血症 3 例（1.0%），味覚異常 3 例（1.0%）及び下痢 3 例（1.0%）等であった．（承認時）	4. 副作用 承認時までの臨床試験における安全性評価対象例 452 例中，54 例（11.9%）に副作用が認められた．その主なものは高カルシウム血症 23 件（5.1%），そう痒感 11 件（2.4%）であった．また，臨床検査値異常変動の主なものは，尿沈渣異常 3.2%（3/94 例），尿 pH 上昇 2.6%（3/114 例），ALT（GPT）上昇 1.9%（8/423 例），γ-GTP 上昇 1.9%（5/270 例），LDH 上昇 1.2%（4/334 例），好酸球の増加 1.1%（4/370 例）であった．市販後の特定使用成績調査における安全性評価対象例 1,253 例中，248 例（19.8%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた．その主なものは高カルシウム血症 179 件（14.3%），高リン血症 42 件（3.4%）であった．（再審査終了時）	4. 副作用 承認時までの調査 680 例中 272 例（40.0%）に 381 件の副作用が認められた．主な副作用は，高カルシウム血症 191 件（28.1%），瘙痒感 50 件（7.4%），血清カルシウム上昇 48 件（7.1%），血清リン上昇 20 件（2.9%），好酸球増多 12 件（1.8%）等であった．（承認時） 市販後使用成績調査 1,198 例中 255 例（21.3%）に 281 件の副作用が認められた．主な副作用は，高カルシウム血症（血清カルシウム上昇を含む）215 件（17.9%），高リン血症（血清リン上昇を含む）14 件（1.2%），瘙痒感 7 件（0.6%）等であった．（再審査終了時）	4. 副作用 承認時までの臨床試験及び市販後調査における安全性評価対象例 4,196 例中，1,115 例（26.6%），1,316 件の副作用が認められた．主な副作用は，高カルシウム血症 933 件（22.2%），瘙痒症 85 件（2.0%），CK（CPK）上昇 64 件（1.5%），血中リン増加 42 件（1.0%），いらいら感 25 件（0.6%）等であった．（再審査終了時）
	(1) 重大な副作用 1) 低カルシウム血症，血中カルシウム減少 低カルシウム血症（1.0%），血中カルシウム減少（14.7%）に基づくと考えられる症状（心不全の増悪，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ので，〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上，血清カルシウム濃度を定期的に測定すること．異常が認められた場合には，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．また，必要に応じて本剤を減量又は中止すること． 2) 心不全の増悪 心不全の増悪（頻度不明[※]）があらわれ	(1) 重大な副作用 1) 高カルシウム血症（11.8%） 本剤は血清カルシウム上昇作用を有するため，高カルシウム血症があらわれることがある． 高カルシウム血症を起こした場合には，直ちに休薬すること．投与を再開する場合は，血清カルシウム値が適正範囲に回復したことを確認した後に，減量して行うこと． また，高カルシウム血症に基づくと思われる臨床症状（そう痒感，いらいら感等）の発現にも注意すること． 2) 腎結石（0.1%），尿管結石（0.1%） 腎結石，尿管結石があらわれることがある．	(1) 重大な副作用 高カルシウム血症（24.2%）： 本剤には血清カルシウム上昇作用が認められるので，血清カルシウム値は定期的（少なくとも 2 週に 1 回）に測定すること．血清カルシウム値が医療機関の血清カルシウム値の基準値上限を 1 mg/dL 超えた場合には，直ちに休薬すること．また，高カルシウム血症に基づくと考えられる症状（瘙痒感，いらいら感等）の出現に注意すること．投与の再開については，休薬により血清カルシウム値が，医療機関の血清カルシウム値の基準値まで低下したことを確認した上で，休薬前の投与量を参考に，減量等も考慮して投与すること（〈用法・用量に関連する使用	(1) 重大な副作用 高カルシウム血症（22.2%）（本剤には血清カルシウム上昇作用が認められる）： 血清カルシウム値を定期的に測定し，11.5 mg/dL（5.75 mEq/L）を超えた場合には投与を中止（休薬）すること．また，高カルシウム血症によることが考えられる臨床症状（瘙痒感，いらいら感など）の出現に注意すること．投与の再開については，血清カルシウム値が 11.0 mg/dL（5.5 mEq/L）未満に回復したことを確認した後に投与量を減じて行うことが望ましい．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エデルカルセチド塩酸塩</th><th>ファレカルシトリオール</th><th>カルシトリオール</th><th>マキサカルシトール</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>ることがあるので，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．
3) QT 延長
血中のカルシウム低下に伴う QT 延長（頻度不明*）が起こることがあるので，異常が認められた場合は，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．また，必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること．

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．
<table><tr><th></th><th>1～3%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>心房細動，右脚ブロック，心室性期外収縮，心筋梗塞，上室性期外収縮，頻脈性不整脈</td><td></td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>眼瞼炎</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐，下痢</td><td>腹部不快感，便秘，腸炎，胃食道逆流性疾患，悪心，口内炎，心窩部不快感，痔出血，口の感覚鈍麻，軟便</td><td></td></tr><tr><td>全身障害</td><td></td><td>胸痛，倦怠感，突然死</td><td></td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>単純ヘルペス</td><td></td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td></td></tr></table></td><td>3) 肝機能障害（0.1%），黄疸（頻度不明）
AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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．

(2) その他の副作用
下記のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて，適切な処置を行うこと．
<table><tr><th></th><th>1.0%以上</th><th>1.0%未満</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛，眠気，いらいら感，パーキンソニズム</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢，下血，嘔気，嘔吐，胃部不快感，食欲不振，口渇感</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>胸部違和感，徐脈</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>好酸球の増加，白血球数増多，単球の増加，桿状核球の増加，好中球の増加，好中球の減少，リンパ球の減少</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>高リン血症</td><td>尿酸上昇，総コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，総タンパク低下，アルブミン低下</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>そう痒感</td><td>蕁麻疹，皮疹</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，LDH 上昇，AST（GOT）上昇</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>尿 pH 上昇，尿沈渣異常，BUN 上昇，尿タンパク異常，尿潜血</td></tr><tr><td>骨</td><td></td><td>関節周囲又は皮下の石灰化，骨痛，関節痛</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>肩こり，女性型乳房，顔面紅潮</td></tr></table></td><td>上の注意）の項参照）．

(2) その他の副作用
本剤投与中にあらわれる以下のような副作用には，高カルシウム血症に基づくと思われる症状が多いので，定期的に血清カルシウム値を測定すること（〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項を参照）．
次のような副作用があらわれた場合には，減量・休薬等の適切な処置を行うこと．
(頻度不明は*)
<table><tr><th></th><th>0.5%以上又は頻度不明</th><th>0.1%～0.5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気，嘔吐，食欲不振，便秘，膵炎の悪化</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>いらいら感，不眠，手しびれ感，めまい，頭痛</td><td>感情鈍麻（ぼんやり），気分不良，うつ状態悪化</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧，動悸，心房細動</td><td>QT 延長，房室ブロック</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>γ-GTP 上昇，AST（GOT）上昇</td><td></td></tr></table></td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合は，減量・休薬など適切な処置を行うこと．
<table><tr><th></th><th>0.1%以上</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>瘙痒症，発疹</td><td>脱毛症</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>いらいら感，不眠症，頭痛</td><td>不穏，興奮，焦燥感</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>胃・腹部不快感，食欲不振</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇</td><td>ALT（GPT）上昇</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>CK（CPK）上昇，血中リン増加，血中ミオグロビン上昇，LDH 上昇，Al-P 上昇</td><td>総蛋白減少，血中尿酸増加，血中アルミニウム上昇</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>胸部 X 線異常</td></tr><tr><td>心・血管系</td><td>高血圧</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>白血球分画異常（リンパ球，好酸球等）</td><td>白血球減少</td></tr><tr><td>その他</td><td>四肢不快感，倦怠感</td><td></td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
使用上の注意	筋骨格系及び結合組織障害 / 側腹部痛，筋痙縮，脊椎すべり症 / 筋肉痛 神経系障害 / 味覚異常 / ジスキネジア，手根管症候群，視神経炎 / 頭痛，感覚異常 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 / 鼻出血 皮膚及び皮下組織障害 / 発疹，斑状皮疹，蕁麻疹 血管障害 / 大動脈解離 / 低血圧 臨床検査 / 心電図 ST 部分下降，尿量減少 / 高カリウム血症，低リン酸血症 ※：発現頻度は国内の第Ⅰ／Ⅱ相漸増反復投与試験，第Ⅲ相二重盲検及び長期投与試験の結果から集計した．頻度不明の副作用は海外の臨床試験での報告による．	各副作用の頻度は承認時までの臨床試験及び市販後の特定使用成績調査の合算に基づく．	皮膚 / 痛痒感，発疹* / 蕁痒 眼 / 結膜充血 筋・骨格 / 関節痛，筋力低下 / 背部痛 代謝 / 高リン血症 / LDH 上昇 血液 / 好酸球増多 / リンパ球減少，血小板減少 / 好中球増多，単球増多 その他 / 不快感（四肢，腰部，肛門） / 顔面潮紅，胸部圧迫感	
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること．	5. 高齢者への投与 低用量から開始するなど，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．〔承認時までの臨床試験において，高齢者に高カルシウム血症等の副作用の発現率が高い傾向が認められている．〕	5. 高齢者への投与 高齢者において認められた副作用の頻度及び種類は，非高齢者との間に差は認められていないが，一般に高齢者では生理機能が低下しているので，補正カルシウム値に注意すること．	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること． (2) 本剤を 65 歳以上の高齢者に投与したとき，副作用発現による投与中止は，96 例中 12 例（12.5%）であり，64 歳以下の成人の場合は 881 例中 83 例（9.4%）であった．
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．なお，動物実験（ラット及びウサギ）において，それぞれ 4.5 及び 2.25 mg/kg/日（臨床最大用量 15 mg，週	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔胎児及び妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．動物実験（ラット，ウサギ）で胎盤移行，胎児化骨遅延等が認められている．〕 (2) 授乳婦への投与は避けることが望	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 動物実験で胎児毒性が報告されているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔ラットで，早期胚死亡率の増加，生存胎児体重の軽度減少（0.15 μg/kg/日），授乳中及び離乳後の摂食抑制，眼瞼開裂及び精巣下降の遅延（0.45 μg/kg/日）が，ウサギで，	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人，産婦あるいは授乳婦等には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関する安全性は確立していない．周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）で，1.1 μg/kg/日投与

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
使用上の注意	3回投与での曝露量のそれぞれ約2.2及び5.9倍に相当する）を器官形成期に静脈内急速投与した結果，母動物に対する影響（血清カルシウム低下，振戦，体重及び摂餌量の減少）により胎児体重の低値が認められたが，催奇形性は認められなかった．動物実験（ラット）において，1.5及び3 mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）を着床から離乳時まで静脈内急速投与した結果，母動物に対する影響により，生産児数及びその生存率のわずかな低値や授乳期間中の出生児の一過性の体重増加抑制が認められ，妊娠期間のわずかな延長も認められた．また，動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている．〕	ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること．〔乳児に対する安全性は確立していない．動物実験（ラット）で未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められている．〕	生存胎児体重の減少（0.09 μg/kg/日）が報告されている．〕 (2) 授乳婦に投与する場合は，授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている．〕	で出生児に体重増加抑制がみられた．また，分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき，乳汁中への移行を示唆する報告がある．〕
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児への安全性は確立していない〔使用経験がない〕． (2) 小児に投与する場合には，血清カルシウム値等の観察を十分に行い，少量から投与を開始し，漸増投与するなど，過量投与にならないよう慎重に投与すること〔使用経験が少ない〕．	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．〔使用経験がない〕．	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．
	8. 過量投与 本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる．過量投与の場合，低			

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
使用上の注意	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．			
	9. 適用上の注意 (1) 他剤との混注を行わないこと． (2) 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．	8. 適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている．〕	8. 適用上の注意 (1) 投与時：1) 本剤を投与する場合は，他剤との混注を行わないこと． 2) 開封後は速やかに使用し，残液は廃棄すること． (2) 投与速度：静注は約 30 秒間かけて緩徐に行うこと． (3) その他：本剤はワンポイントカットアンプルであるが，アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい．	8. 適用上の注意 調製時 (1) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと． (2) 本剤はワンポイントカットアンプルであるが，アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい． (3) アンプルカット後速やかに使用し，残液は廃棄すること．
	10. その他の注意 (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． (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。	9. その他の注意 (1) ラットの生殖試験において黄体数の減少が見られた． (2) ラット（F344 系）に 5～20 ng/kg を 104 週間経口投与したがん原性試験において，雌の高用量（20 ng/kg）で良性の副腎髄質褐色細胞腫が 6/55 例に見られた（対照群：2/55 例）．		9. その他の注意 (1) がん原性について，ラット（F344/DuCrj）に週 1 回 24 カ月間静脈内投与した結果，副腎において F344 ラットに好発する良性の褐色細胞腫の発現頻度が増加した．ラットでは血清カルシウム値の上昇に伴って発生が増加すると考えられている．マウスでは週 1 回 18 カ月間投与で発がん性は認められなかった． (2) 本薬の承認時までの臨床試験において投与された維持透析患者 977 例中，34 例（3.5%），38 件に心電図異常が認められた．その主なものは左室肥大 15 件，I 度 AV Block，T 波異常の各 6 件，心室性期外収縮，心房細動の各 3 件であった． 透析患者では心疾患の合併がみられ

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩	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
使用上の注意				ることが多く，また，透析時には体外循環及び除水などによる心機能への影響が大きいことなどから，心電図異常を発現しやすい．このため，本剤の投与に際しては心電図検査等の観察を十分に行うこと．
添付文書作成年月	—	フルスタン®錠 0.15，フルスタン®錠 0.3：2016 年 4 月改訂（第 7 版） ホーネル®錠 0.15，ホーネル®錠 0.3：2011 年 5 月改訂（第 6 版，使用上の注意改訂）	2015 年 3 月改訂（規制区分の記載整備，他）〈第 13 版〉	2015 年 10 月改訂（第 7 版）
備考	申請薬剤	—	—	—

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者に対するエテルカルセチド塩酸塩［ONO-5163（以下，本剤）］の有効性及び安全性は主に国内 2 試験で評価した．国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（ONO-5163-[redacted] 試験）は多施設共同二重盲検並行群間比較試験であり，本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした．国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-[redacted] 試験）は多施設共同非盲検非対照試験であり，本剤の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を検討することを目的とした．ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験のいずれも用量は，開始用量を 5 mg，用量調節基準に従って 2.5～15 mg の範囲で調節することで実施した．

ONO-5163-[redacted] 試験の有効性の主要な解析の結果を表 1.8.1.2-1 に示した．主要評価項目である，治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合は，本剤群 59.0%（46/78 例），プラセボ群 1.3%（1/77 例）であり，本剤のプラセボに対する優越性が検証された（層別 Mantel-Haenszel 検定，$p<0.0001$）．また，副次評価項目である，治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合は，本剤群 76.9%（60/78 例），プラセボ群 5.2%（4/77 例）であった（層別 Mantel-Haenszel 検定，$p<0.0001$）．

ONO-5163-[redacted] 試験において，治験薬投与開始 365 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合は，87.5%（140/160 例）であり，治験薬投与開始 365 日目時点においても本剤の血清 iPTH 濃度低下効果は維持された（2.7.3.5.1）．

以上の結果から，本剤の血液透析下の SHPT 患者に対する有効性が確認されたと判断し，効能・効果を「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」と設定した．

表 1.8.1.2-1　有効性の主要な解析の結果（ONO-5163-[redacted] 試験）

解析対象集団：**Full Analysis Set**

	ONO-5163 (N = 78)	プラセボ (N = 77)
治験薬投与開始 85 日目		
血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者の割合　[n (%)]	46 (59.0)	1 (　1.3)
割合の差 [a)]　[%]	60.0	
割合の差の 95%信頼区間 [a)]　[%]	[49.7, 70.4]	
p 値 [b)]	p < 0.0001	
血清 iPTH 濃度がベースラインから 30%以上低下した患者の割合　[n (%)]	60 (76.9)	4 (　5.2)
割合の差 [a)]　[%]	72.2	
割合の差の 95%信頼区間 [a)]　[%]	[62.4, 82.0]	
p 値 [b)]	p < 0.0001	

a)　スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセトの wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出した．
b)　スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度，シナカルセトの wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定による p 値

1.8.2　用量・用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（案）

通常，成人には，エテルカルセチドとして 1 回 5 mg 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 2.5～15 mg 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．

（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 8.4 mg/dL 以上）を確認して投与を開始すること．

（2）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 8.4 mg/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が望ましい．

<table>
<tr><th rowspan="2" colspan="2">血清カルシウム濃度</th><th colspan="3">対応</th></tr>
<tr><th>処置</th><th>検査</th><th>増量・再開</th></tr>
<tr><td colspan="2">8.4 mg/dL 未満</td><td>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．</td><td rowspan="2">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．</td><td>増量する場合には，目安として 8.4 mg/dL 以上に回復したことを確認後，増量すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>7.5 mg/dL 未満</td><td>直ちに本剤の休薬を行うこと．</td><td>再開する場合には，目安として 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．</td></tr>
</table>

低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0 g/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が望ましい．

※：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

（3）増量する場合には増量幅を 5 mg とし，4 週間以上の間隔をあけて行うこと．ただし，血清カルシウム濃度や PTH が管理目標値を下回らないように，2.5 mg の増量も考慮すること．

（4）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が望ましい．

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 用法（案）の設定根拠

血漿中の本剤は，透析により効率よく除去されることから，週 3 回，透析終了時の返血時の投与を用法として選択し，ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，有効性が確認され，かつ安全性に大きな問題は認められなかった．以上のことから，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．

1.8.2.2.2 推奨用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.2.1 開始用量について

国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験（ONO-5163-[redacted] 試験）の反復投与パートで，日本人の血液透析下の SHPT 患者を対象として，プラセボ，本剤 2.5 mg 及び 5 mg を 4 週間反復投与したとき，投与終了時における投与開始前からの血清 iPTH 濃度の変化率の平均値（最小値～最大値）はそれぞれ 0.25%（-33.4～32.7%），-26.25%（-53.2～18.0%）及び-45.65%（-69.6～-14.4%）であった．用量 5 mg での血清 iPTH 濃度の低下効果は用量 2.5 mg を上回っていたこと，また，用量 5 mg において，薬理作用に起因する血清 cCa 濃度の過度な低下を含めて安全性に問題がなく，忍容性が確認されたことから，日本人の血液透析下の SHPT 患者を対象とした第Ⅲ相試験での開始用量を 5 mg と設定した．

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，最初に増量の可否を判断した投与 5 週目までに血清 iPTH 濃度の経時的な低下が認められ，治験薬投与開始 29 日目透析前（最初の増量前）に本剤群で血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL の範囲となった患者はそれぞれ 22.4%（17/76 例）及び 45.5%（86/189 例），ベースラインから 30%以上低下した患者はそれぞれ 46.1%（35/76 例）及び 57.7%（109/189 例）であった．一方，投与 5 週目までに血清 iPTH 若しくは cCa 濃度の低下又は有害事象発現により減量又は休薬が必要と判断され，投与 29 日目の投与量が 0 mg 又は 2.5 mg であった被験者は 10%未満［ONO-5163-[redacted] 試験でそれぞれ 6.6%（5/76 例）及び 2.6%（2/76 例），ONO-5163-[redacted] 試験でそれぞれ 5.3%（10/189 例）及び 1.1%（2/189 例）］であった．

以上の有効性及び安全性の結果から，5 mg を開始用量として設定した．

1.8.2.2.2.2 最大用量について

ONO-5163-[redacted] 試験の漸増反復投与パートで，開始用量を 5 mg，最大用量を 15 mg とし，用量調節基準に従って 12 週間漸増反復投与したときの最終投与量の分布は，0 mg が 4.5%（1/22 例），2.5 mg が 0%（0/22 例），5 mg が 36.4%（8/22 例），7.5 mg が 4.5%（1/22 例），10 mg が 36.4%（8/22 例），12.5 mg が 0%（0/22 例），15 mg が 18.2%（4/22 例）で

あった．また，最大投与量ごとの投与終了時の血清 iPTH 濃度の変化率の平均値（最小値～最大値）は，5 mg で-57.79%（-92.3～-20.9%），10 mg で-61.55%（-87.4～-28.9%），15 mg で-57.99%（-75.4～-41.6%）であった．一方，最大投与量ごとの投与終了時の血清 iPTH 濃度の変化量の平均値（最小値～最大値）は 5 mg で-226.1 pg/mL（-372～-47 pg/mL），10 mg で-362.5 pg/mL（-666～-95 pg/mL），15 mg で-412.4 pg/mL（-571～-283 pg/mL）であったこと，また，治験薬が投与された 24 例のうち 5 例に最大投与量の 15 mg が投与され，そのうち 40.0%（2/5 例）で投与終了時の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL となったことから，増量による効果の上乗せが確認された．15 mg へ増量した被験者 5 例のうち 4 例（80.0%）が安全性に問題なく，治験薬の投与が完了した．なお，15 mg へ増量後に減量した被験者が 1 例認められたが，その理由は血中カルシウム減少であり，有害事象として報告された．この血中カルシウム減少は治験薬の減量及び処置（カルシウム含有リン吸着剤の投与）により回復した．以上のことから，日本人の血液透析下の SHPT 患者を対象とした第Ⅲ相試験での最大用量を 15 mg と設定した．

ONO-5163-[redacted] 試験では，治験薬が投与された 78 例のうち 16 例に最大投与量の 15 mg が投与され，そのうち 43.8%（7/16 例）で治験薬投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL となった．ONO-5163-[redacted] 試験では，治験薬投与開始 365 日目の評価時において，160 例のうち 25 例に最大投与量の 15 mg が投与され，そのうち 76.0%（19/25 例）で血清 iPTH 濃度が 60～240 pg/mL となった．また，ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験いずれの試験においても，有害事象又は副作用の全体及び個々の発現率に，本剤の投与量依存的な上昇傾向は認められなかった．

以上の結果から，国内臨床試験で有効性及び安全性が確認された 15 mg を最大用量として設定した．

1.8.2.2.2.3　　用量範囲について

ONO-5163-[redacted] 試験における治験薬投与開始 82 日目（最終投与時）の投与量の分布は 0 mg が 10.8%（8/74 例），2.5 mg が 12.2%（9/74 例），5 mg が 23.0%（17/74 例），7.5 mg が 4.1%（3/74 例），10 mg が 28.4%（21/74 例），12.5 mg が 1.4%（1/74 例），15 mg が 20.3%（15/74 例）であった．ONO-5163-[redacted] 試験における治験薬投与開始 362 日目の投与量の分布は 0 mg が 13.8%（22/160 例），2.5 mg が 35.6%（57/160 例），5 mg が 18.1%（29/160 例），7.5 mg が 6.9%（11/160 例），10 mg が 11.3%（18/160 例），12.5 mg が 1.9%（3/160 例），15 mg が 12.5%（20/160 例）であった．

以上の結果より，患者ごとに血清 iPTH 濃度若しくは血清 cCa 濃度の低下又は有害事象によって用量調節されていたことから，本剤の臨床使用に際しては，2.5～15 mg の範囲内で適宜用量を調整することとした．

1.8.2.2.2.4　　用法・用量に関連する使用上の注意

（1）増量する場合の増量幅及び増量間隔について

ONO-5163-[redacted] 試験の反復投与パートでは，薬力学は概ね 4 週間で定常状態に到達した［2.7.3.2.3 1）］．また，ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，本剤の用量を 5 mg から開始し，有効性及び安全性を観察しながら 4 週間の増量間隔で試験を実施し，安全性に大きな問題は認められなかった．以上の結果から，本剤の臨床使用に際しては，増量間隔として 4 週間を設定した．

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，増量幅を 5 mg とし，増量間隔を 4 週間に設定して試験を実施し，安全性に大きな問題は認められなかった．ただし，これらの試験では減量基準（表 2.7.3.1-4）に該当した場合には減量前の用量から，原則，2.5 mg 減量することとしたところ，ONO-5163-[redacted] 試験では，治験薬投与開始 82 日目（最終投与時）に本剤の投与量が 7.5 mg 及び 12.5 mg の被験者はそれぞれ 4.1%（3/74 例）及び 1.4%（1/74 例）認められ，ONO-5163-[redacted] 試験では，治験薬投与開始 362 日目（最終投与時）にそれぞれ 6.9%（11/160 例）及び 1.9%（3/160 例）認められた．このことから，血清 iPTH 濃度を管理目標値まで低下させるために開始用量 5 mg よりも高用量の投与を必要とした一方で，血清 iPTH 濃度若しくは血清 cCa 濃度の低下又は有害事象発現により，減量による用量調節も必要とした被験者が存在した．したがって，2.5 mg 増量の選択肢も必要と考えた．

以上の結果から，本剤の効果を十分に確認しながら，安全に治療を行うために，増量幅を 5 mg，ただし，血清 Ca 濃度や PTH が管理目標値を下回らないように，2.5 mg の増量も考慮することとし，増量は 4 週間以上の間隔をあけて行うこととした．

（2）投与開始時の血清 Ca 濃度

本剤の薬理作用が強く発現した場合，血中 Ca 濃度が低下し，低カルシウム血症，心不全の増悪，QT 延長，しびれ，筋痙攣，気分不良，不整脈，血圧低下及び痙攣など，血中 Ca 濃度低下に関連する事象を生じる可能性がある．したがって，患者の血清 Ca 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が必要である．ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，スクリーニング検査時の血清 cCa 濃度が 8.4 mg/dL 以上という被験者エントリー基準を設定し，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 Ca 濃度の目安として 8.4 mg/dL 以上を設定した．

（3）血清 Ca 濃度の測定頻度及び血清 Ca 濃度が低下した場合の対処

CKD-MBD 診療ガイドラインでは，血清 Ca 濃度の測定頻度は最低月 1～2 回，シナカルセト塩酸塩などによる積極的な治療を施行中の場合には安定するまでより頻回に測定することが望ましいとされている．ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，血清 cCa 濃度の測定に関して，本剤投与開始 12 週までは週 1 回，ONO-5163-[redacted] 試験では，本剤投与開始 12 週以降は 2 週に 1 回と設定し，安全性に大きな問題は認められなかった．以上を踏まえ，安全性に対する配慮から，血清 Ca 濃度の測定は，本剤の開始時及び用量調整時においては週 1 回，維持期においては 2 週に 1 回以上の頻度で行うことが適切であると考えた．

本剤は血清 Ca 濃度を低下させるため，患者の血清 Ca 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．ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，8.4 mg/dL 及び 7.5 mg/dL 未満をそれぞれ増量禁止及び休薬の基準として設定し，安全性の面で血清 Ca 濃度の低下に関連すると考えられる大きな問題は認められなかったことから，本基準をそれぞれ増量禁止及び休薬の基準とした．また，安全性に対する配慮から，本剤により血清 Ca 濃度の低下が認められた場合，更に血清 Ca 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 製剤の投与又は必要に応じて本剤の減量等の処置を考慮することとした．

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 Ca 濃度を補正した上で，患者の血清 Ca 濃度の評価を行うことが適切とされている．したがって，本剤使用時の血清 Ca 濃度の評価においてもアルブミン補正が望ましいとした．

（4）PTH の測定頻度及び PTH が低下した場合の対処

ONO-5163-[redacted] 試験及び ONO-5163-[redacted] 試験では，血清 iPTH 濃度を投与開始 3 週間後，それ以降は 4 週間ごとの血清 iPTH 濃度を測定し増量の可否を判断した．ONO-5163-[redacted] 試験では，投与開始 3 カ月程度から血清 iPTH 濃度は安定して推移していたことから，本剤の維持にあたっては CKD-MBD 診療ガイドラインに記載されている，シナカルセト塩酸塩などによる積極的な治療を施行中の測定頻度に準じた，1 カ月に 1 回とすることが望ましいと考えた．一方，PTH が管理目標値を下回らないよう，PTH が安定するまでの期間（本剤の開始時や用量調整時から 3 カ月程度）は，治療効果の判定のために月 2 回確認することが望ましいと考えた．

本剤は PTH を低下させるが，海外において，類薬による過度の 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．したがって，PTH が管理目標値を下回った場合には減量又は休薬を考慮することとした．

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国際標準添付文書を参考に，非臨床試験並びに臨床試験成績に基づき設定した．

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では，重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから，薬剤の一般的な注意事項として記載した．

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
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．（「重要な基本的注意」の項参照）〕

設定根拠

本剤は血清 Ca 濃度の低下作用を有するため，低カルシウム血症が助長されるのを防ぐため設定した．

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため，低カルシウム血症を発現させる可能性がある．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（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）．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．なお，低カルシウム血症に基づくと考えられる症状として，心不全の増悪，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．〔「重大な副作用」の項参照〕

(2) 本剤は静脈内に投与するペプチド製剤であることから，過敏症反応を発現させる可能性があるため，本剤投与終了後は患者の状態を十分に観察すること．

(3) 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．

設定根拠

（1）本剤が血清 Ca 濃度低下作用を有するため設定した．

（2）本剤はペプチド製剤であることから，本剤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設定した．

（3）本剤の開始時及び用量調整時には血清 Ca 濃度低下等の副作用が発現する可能性があることから設定した．

1.8 添付文書（案）
エテルカルセチド塩酸塩

3．相互作用

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　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.

設定根拠

併用注意（併用に注意すること）について

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 Ca 濃度を低下させる恐れがあり，本剤との併用により，本剤の血中 Ca 濃度低下作用が増強される可能性があるため設定した.

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において，292 例中 77 例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは血中カルシウム減少 43 例（14.7%），嘔吐 6 例（2.1%），低カルシウム血症 3 例（1.0%），味覚異常 3 例（1.0%）及び下痢 3 例（1.0%）等であった．（承認時）

（1）重大な副作用

1）低カルシウム血症，血中カルシウム減少

低カルシウム血症（1.0%），血中カルシウム減少（14.7%）に基づくと考えられる症状（心不全の増悪，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ので，〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上，血清カルシウム濃度を定期的に測定すること．異常が認められた場合には，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．また，必要に応じて本剤を減量又は中止すること．

2）心不全の増悪

心不全の増悪（頻度不明※）があらわれることがあるので，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．

3）QT 延長

血中のカルシウム低下に伴う QT 延長（頻度不明※）が起こることがあるので，異常が認められた場合は，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．また，必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること．

（2）その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．

	1～3%未満	1%未満	頻度不明※
心臓障害		心房細動，右脚ブロック，心室性期外収縮，心筋梗塞，上室性期外収縮，頻脈性不整脈	
眼障害		眼瞼炎	

胃腸障害	嘔吐，下痢	腹部不快感，便秘，腸炎，胃食道逆流性疾患，悪心，口内炎，心窩部不快感，痔出血，口の感覚鈍麻，軟便	
全身障害		胸痛，倦怠感，突然死	
感染症		単純ヘルペス	
代謝及び栄養障害		食欲減退	
筋骨格系及び結合組織障害		側腹部痛，筋痙縮，脊椎すべり症	筋肉痛
神経系障害	味覚異常	ジスキネジア，手根管症候群，視神経炎	頭痛，感覚異常
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		鼻出血	
皮膚及び皮下組織障害		発疹，斑状皮疹，蕁麻疹	
血管障害		大動脈解離	低血圧
臨床検査		心電図 ST 部分下降，尿量減少	高カリウム血症，低リン酸血症

※：発現頻度は国内の第Ⅰ／Ⅱ相漸増反復投与試験，第Ⅲ相二重盲検及び長期投与試験の結果から集計した．頻度不明の副作用は海外の臨床試験での報告による．

設定根拠

（1）重大な副作用

国内外の臨床試験成績に基づき，特に注意を要する副作用を設定した．

（2）その他の副作用

国内で実施した血液透析下の SHPT 患者を対象とした第Ⅰ／Ⅱ相試験の漸増反復投与パート及び第Ⅲ相試験の発現頻度に基づいて記載した．なお，海外の臨床試験での報告による副作用については頻度不明として記載した．

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること．

設定根拠

高齢者で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．

6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．なお，動物実験（ラット及びウサギ）において，それぞれ 4.5 及び 2.25 mg/kg/日（臨床最大用量 15 mg，週 3 回投与での曝露量のそれぞれ約 2.2 及び 5.9 倍に相当する）を器官形成期に静脈内急速投与した結果，母動物に対する影響（血清カルシウム低下，振戦，体重及び摂餌量の減少）により胎児体重の低値が認められたが，催奇形性は認められなかった．動物実験（ラット）において，1.5 及び 3 mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）を着床から離乳時まで静脈内急速投与した結果，母動物に対する影響により，生産児数及びその生存率のわずかな低値や授乳期間中の出生児の一過性の体重増加抑制が認められ，妊娠期間のわずかな延長も認められた．また，動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている．〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている．〕

設定根拠

(1) 本剤の妊婦，産婦，授乳婦，胎児及び出生児に対する安全性が確立されていないことから設定した．

(2) 本剤のヒト乳汁中への移行は検討しておらず，安全性が確立されていないことから設定した．

7．小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．

設定根拠

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する本剤の使用経験はなく，安全性が確立されていないことから設定した．

8．過量投与

本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる．過量投与の場合，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．

設定根拠

本剤は血清 Ca 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 Ca 濃度が過度に低下する可能性があるため設定した．

9．適用上の注意

（1）他剤との混注を行わないこと．

（2）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．

設定根拠

（1）他剤との混注を検討した試験は実施していないことから設定した．

（2）本剤は透析回路静脈側以外の投与経路での有効性及び安全性は確認されていないことから設定した．

10．その他の注意

（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．

（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．

設定根拠

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設定した．

1.8.4　　添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示した．

20〇年〇月初版作成

日本標準商品分類番号	873999

承認番号	2.5mg：
	5mg ：
	10mg ：
薬価収載	20〇年〇月
販売開始	**20〇年〇月**
国際誕生	20〇年〇月

カルシウム受容体作動薬

劇薬、処方箋医薬品[注)]

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

《PARSABIV®》

エテルカルセチド塩酸塩注射液

貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示（2年）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

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		
含　量[注1)]（1バイアル中）	エテルカルセチドとして2.5mg	エテルカルセチドとして5mg	エテルカルセチドとして10mg
容　量[注2)]	2mL		
添加物（1バイアル中）	塩化ナトリウム 17.0mg コハク酸 2.4mg pH調節剤（2成分） 適量		
剤　形	注射剤（バイアル）		
pH	3.0～3.6		
浸透圧比	1.0～1.1（生理食塩液対比）		
性　状	無色澄明の液		

注1）：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、10%過量充填されているので、実充填量はエテルカルセチドとして各々2.75mg、5.5mg、11mgである。
注2）：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、10%過量充填されているので、実充填量は2.2mLである。

〔効能・効果〕
血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

〔用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(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。
(2) 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が望ましい。

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※を指標に用いることが望ましい。

※：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

(3) 増量する場合には増量幅を5mgとし、4週間以上の間隔をあけて行うこと。ただし、血清カルシウム濃度やPTHが管理目標値を下回らないように、2.5mgの増量も考慮すること。

(4) 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の測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から3ヵ月程度）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が望ましい。

〔使用上の注意〕

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2．重要な基本的注意
(1) 本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため、低カルシウム血症を発現させる可能性がある。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（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。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。なお、低カルシウム血症に基づくと考えられる症状として、心不全の増悪、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。〔「重大な副作用」の項参照〕

(2) 本剤は静脈内に投与するペプチド製剤であることから、過敏症反応を発現させる可能性があるため、本剤投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。

(3) 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。

3．相互作用

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　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。

4．副作用

国内で実施された臨床試験において、292例中77例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは血中カルシウム減少43例（14.7%）、嘔吐6例（2.1%）、低カルシウム血症3例（1.0%）、味覚異常3例（1.0%）及び下痢3例（1.0%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 低カルシウム血症、血中カルシウム減少

低カルシウム血症（1.0%）、血中カルシウム減少（14.7%）に基づくと考えられる症状（心不全の増悪、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ので、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、血清カルシウム濃度を定期的に測定すること。異常が認められた場合には、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。また、必要に応じて本剤を減量又は中止すること。

2) 心不全の増悪

心不全の増悪（頻度不明※）があらわれることがあるので、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。

3) QT延長

血中のカルシウム低下に伴うQT延長（頻度不明※）が起こることがあるので、異常が認められた場合は、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。また、必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	1～3%未満	1%未満	頻度不明※
心臓障害		心房細動、右脚ブロック、心室性期外収縮、心筋梗塞、上室性期外収縮、頻脈性不整脈	
眼障害		眼瞼炎	
胃腸障害	嘔吐、下痢	腹部不快感、便秘、腸炎、胃食道逆流性疾患、悪心、口内炎、心窩部不快感、痔出血、口の感覚鈍麻、軟便	
全身障害		胸痛、倦怠感、突然死	
感染症		単純ヘルペス	
代謝及び栄養障害		食欲減退	
筋骨格系及び結合組織障害		側腹部痛、筋痙縮、脊椎すべり症	筋肉痛
神経系障害	味覚異常	ジスキネジア、手根管症候群、視神経炎	頭痛、感覚異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、斑状皮疹、蕁麻疹	
血管障害		大動脈解離	低血圧
臨床検査		心電図ST部分下降、尿量減少	高カリウム血症、低リン酸血症

※：発現頻度は国内の第Ⅰ/Ⅱ相漸増反復投与試験、第Ⅲ相二重盲検及び長期投与試験の結果から集計した。頻度不明の副作用は海外の臨床試験での報告による。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（ラット及びウサギ）において、それぞれ4.5及び2.25mg/kg/日（臨床最大用量15mg、週3回投与での曝露量のそれぞれ約2.2及び5.9倍に相当する）を器官形成期に静脈内急速投与した結果、母動物に対する影響（血清カルシウム低下、振戦、体重及び摂餌量の減少）により胎児体重の低値が認められたが、催奇形性は認められなかった。動物実験（ラット）において、1.5及び3mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）を着床から離乳時まで静脈内急速投与した結果、母動物に対する影響により、生産児数及びその生存率のわずかな低値や授乳期間中の出生児の一過性の体重増加抑制が認められ、妊娠期間のわずかな延長も認められた。また、動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8．過量投与

本剤の過量投与は低カルシウム血症を発現させると考えられる。過量投与の場合、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。

9．適用上の注意

(1) 他剤との混注を行わないこと。

(2) 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。

10. その他の注意

(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。

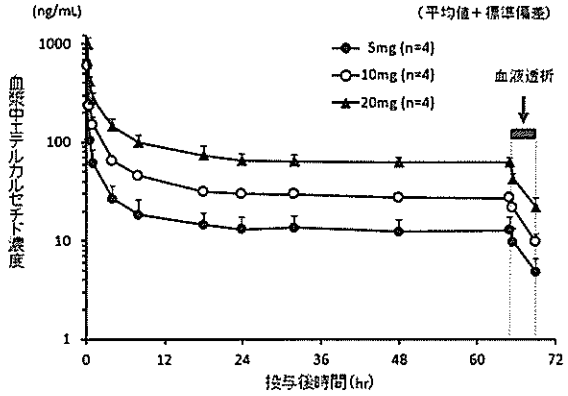
(2) 海外において、他のカルシウム受容体作動薬投与後の急激なPTHの低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告がある。

〔薬 物 動 態〕

1．血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人の血液透析下の慢性腎臓病患者に本剤5、10及び20mgを単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移及びAUCは以下の通りであった。血漿中エテルカルセチド濃度は投与直後から速やかに低下したが、投与後24時間から次回透析まで概ね一定の濃度で推移した。投与後65時間から69時間まで血液透析を実施した結果、透析直後の血漿中エテルカルセチド濃度は透析直前の35～38%であった。本剤のAUCは用量に比例して増加した。[1)]

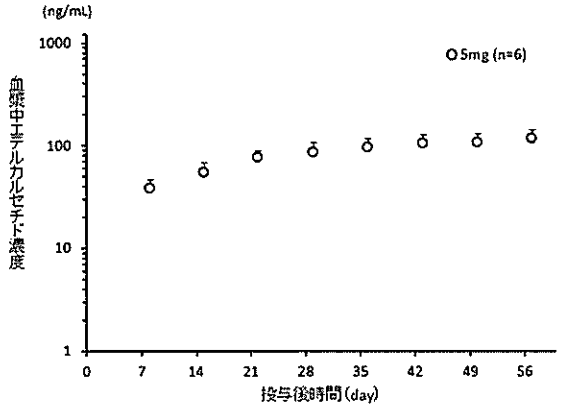


用量（mg）	5 mg	10 mg	20 mg
AUC (ng･hr/mL)	1110±360	2550±110	5460±680

n=4、平均値±標準偏差

(2) 反復投与

日本人の血液透析下の慢性腎臓病患者に本剤5mgを透析終了時の返血時に透析回路静脈側から週3回反復投与したときの透析直前の血漿中エテルカルセチド濃度推移は以下の通りであった。[2)]



2．分布

(1) 慢性腎臓病患者の血漿中における本剤の非共有結合による蛋白結合率は41%、血液/血漿中濃度比は0.69であった（*in vitro*）。[3)]

(2) 本剤はジスルフィド交換反応により蛋白等と共有結合複合体を形成する。本剤のジスルフィド交換反応は可逆的であった（*in vitro*）。[4)]

(3) 血液透析下の慢性腎臓病患者に[^{14}C]エテルカルセチドを静脈内投与したとき、血漿中総放射能の73%が蛋白との複合体として存在した（参考：外国人でのデータ）。[5)]

3．代謝

(1) 本剤はCYPによる代謝を受けなかった（*in vitro*）。[3)]

(2) 本剤はCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3Aを阻害せず、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった（*in vitro*）。[3)]

4．排泄

(1) 本剤は主に透析により生体内から消失し、血液透析下の慢性腎臓病患者に[^{14}C]エテルカルセチドを静脈内投与したとき、175日以内に投与放射能の約60%が透析液中に排泄された。投与放射能の糞中及び尿中への排泄はいずれも5%未満であった（参考：外国人でのデータ）。[5)]

(2) 本剤はP-糖蛋白、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、PEPT1及びPEPT2の基質ではなく、P-糖蛋白、BCRP、BSEP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及びOCT2に阻害作用も示さなかった（*in vitro*）。[3,6,7)]

〔臨 床 成 績〕

1．プラセボ対照二重盲検比較試験

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者155例（本剤78例、プラセボ77例）を対象に、本剤又はプラセボを5mgより投与開始し、2.5mg～15mgの範囲で用量調整を行い週3回12週間透析回路静脈側に注入した。その結果、治験薬投与開始85日目の血清iPTH濃度が60～240pg/mLの範囲となった患者の割合（目標達成患者の割合）は、本剤で59.0%、プラセボで1.3%であり、本剤ではプラセボと比較し有意に高かった（p<0.0001）。[8)]

投与群	目標達成患者の割合	p値 a)
本剤群	59.0%（46/78名）	<0.0001（プラセボ群との比較）
プラセボ群	1.3%（1/77名）	

a) スクリーニング検査時の血清iPTH濃度、スクリーニング検査時の血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無により層別したMantel-Haenszel検定

2．長期投与試験

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者190例を対象に、本剤を5mgより投与開始し、2.5mg～15mgの範囲で用量調整を行い週3回1年間透析回路静脈側に注入した。その結果、本剤の血清iPTH濃度低下効果は長期にわたり維持され、治験薬投与開始365日目に目標値（60～240pg/mL）に達した患者の割合は87.5%（140/160名）であった。[9)]

〔薬 効 薬 理〕

1．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生合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。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。また、反復投与では本剤の副甲状腺細胞増殖抑制作用も血中PTH濃度低下に寄与すると考えられる。[10～20)]

2．薬理作用

(1) PTH分泌抑制作用（*in vitro*）

本剤は、ラット副甲状腺細胞及び組織からのPTH分泌を濃度依存的に抑制した。[13,14)]

(2) 副甲状腺細胞増殖抑制作用

本剤は、部分腎摘及びアデニン負荷ラットへの反復皮下投与により副甲状腺細胞増殖を抑制し、副甲状腺過形成の進展を抑制した。[15～18)]

(3) 血中PTH及びカルシウム濃度低下効果

本剤は、部分腎摘ラットへの単回静脈内投与により血中PTH及びカルシウム濃度を投与量依存的に低下させた。[19)]

(4) 骨障害抑制効果
二次性副甲状腺機能亢進症では、血中 PTH 濃度の上昇による骨障害が発症する。本剤は、部分腎摘ラットへの反復皮下投与により血中 PTH 濃度の上昇を抑制し、骨代謝回転を低下させることで骨強度低下を抑制した。[18,20]

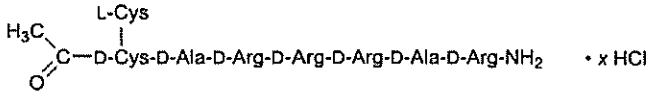
(5) 血管石灰化抑制効果
二次性副甲状腺機能亢進症では、血中 PTH 濃度の上昇による血管石灰化が発症する。本剤は、部分腎摘及びアデニン負荷ラットへの反復皮下投与により血中 PTH 濃度の上昇を抑制し、血管石灰化の症状であるリン及びカルシウムの血管への沈着を抑制した。[16,17]

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名： エテルカルセチド塩酸塩（Etelcalcetide Hydrochloride）

化学名：*N*-Acetyl-*S*-[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethylsulfanyl]-D-cysteinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide hydrochloride

構造式：



分子式：$C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2 \cdot x$HCl（$4 \leqq x \leqq 5$）

分子量：1048.25（エテルカルセチドとして）

性　状：本品は白色～灰白色の粉末で、水に溶けやすい。

〔包　　装〕

パーサビブ静注透析用 2.5mg：10 バイアル
パーサビブ静注透析用 5mg　：10 バイアル
パーサビブ静注透析用 10mg　：10 バイアル

〔主要文献〕

1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相単回投与試験成績（社内資料）
2) 小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相漸増反復投与試験成績（社内資料）
3) Subramanian R.et al.：Drug Metab. Dispos.，44：1319，2016
4) Edson K.Z.et al.：KI Reports.，1：24，2016
5) 小野薬品工業：海外マスバランス試験成績（社内資料）
6) Louie S.W.et al.：トランスポーターに対する基質性及び阻害作用（社内資料）
7) Morgan R.E.et al.：BSEP に対する阻害作用（社内資料）
8) 小野薬品工業：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験成績（社内資料）
9) 小野薬品工業：国内第Ⅲ相長期投与試験成績（社内資料）
10) 原田一恒ほか：*In vitro* ヒトカルシウム受容体活性化作用（社内資料）
11) Alexander S.T.et al.：Mol.Pharmacol.，88：853，2015
12) Walter S.et al.：BMC Nephrol.，15：81，2014
13) 原田一恒ほか：*In vitro* ラット副甲状腺細胞 PTH 分泌抑制作用（社内資料）
14) Tomlinson J.E.et al.：*In vitro* ラット副甲状腺組織 PTH 分泌抑制作用（社内資料）
15) Walter S.et al.：J.Pharmacol.Exp.Ther.，346：229，2013
16) Tomlinson J.E.et al.：ラット部分腎摘ラットにおける副甲状腺増殖抑制作用（社内資料）
17) Tomlinson J.E.et al.：ラットアデニン負荷ラットにおける血管石灰化抑制作用（社内資料）
18) Tomlinson J.E.et al.：ラット部分腎摘ラットにおける骨強度改善作用（社内資料）
19) 原田一恒ほか：ラット部分腎摘ラットにおける血漿 PTH 及び血清カルシウム低下作用（社内資料）
20) Tomlinson J.E.et al.：ラット部分腎摘ラットにおける骨代謝回転改善作用（社内資料）

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564　大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号
電話 0120-626-190

〔製造販売〕

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

エテルカルセチド塩酸塩の JAN は，平成 27 年 12 月 15 日付薬生審査発 1215 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により，以下のように通知された．

(1) 医薬品一般的名称

日本名：エテルカルセチド塩酸塩

英　名：Etelcalcetide Hydrochloride

(2) 化学名

日本名：*N*-アセチル-*S*-[(2*R*)-2-アミノ-2-カルボキシエチルスルファニル]-D-システイニル-D-アラニル-D-アルギニル-D-アルギニル-D-アルギニル-D-アラニル-D-アルギニンアミド塩酸塩

英　名：*N*-Acetyl-*S*-[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethylsulfanyl]-D-cysteinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide hydrochloride

1.9.2 INN

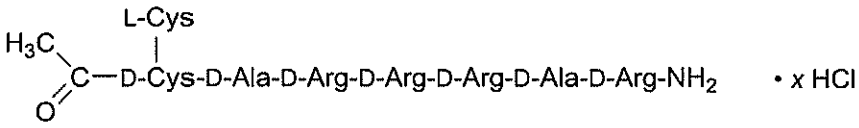
エテルカルセチド塩酸塩の INN は，WHO の Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として，以下のように掲載されている．

r-INN：etelcalcetide

(r-INN: List 74, WHO Drug Information, Vol.29, No.3, 2015)

1.9.3 構造式等

（1） 化学構造式



（2） 化学式

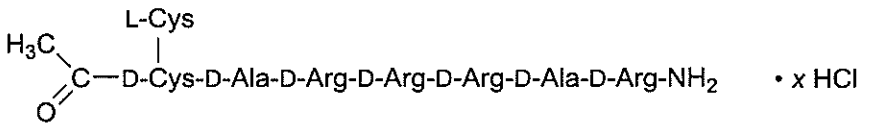
$C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2 \cdot x\mathrm{HCl}$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">N-アセチル-S-[(2R)-2-アミノ-2-カルボキシエチルスルファニル]-D-システイニル-D-アラニル-D-アルギニル-D-アルギニル-D-アルギニル-D-アラニル-D-アルギニンアミド　塩酸塩</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常，成人には，エテルカルセチドとして 1 回 5 mg 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 2.5～15 mg 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．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td colspan="6">原体：エテルカルセチド塩酸塩
製剤：パーサビブ静注透析用 2.5mg（1 バイアル中にエテルカルセチドを 2.5 mg 含有）
パーサビブ静注透析用 5mg（1 バイアル中にエテルカルセチドを 5 mg 含有）
パーサビブ静注透析用 10mg（1 バイアル中にエテルカルセチドを 10 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="6">急性（ラット及びイヌの 7 日間反復投与毒性試験並びにラット小核試験の用量設定試験の投与初期の結果より）
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td colspan="3">概略の致死量</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内急速</td><td>♂♀</td><td colspan="3">＞5 mg/kg</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内持続</td><td>♂</td><td colspan="3">7.5 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内急速</td><td>♂♀</td><td colspan="3">＞5 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="7">亜急性・慢性（反復投与毒性）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
期間
頻度</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td colspan="2">主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内急速
7 日間
1 日 1 回</td><td>♂♀</td><td>0.5，2，5</td><td>評価せず</td><td colspan="2">5 mg/kg：
死亡（雌 1/4 例，投与 7 日），
血清 Ca の低値（雄：-41%，
雌：-36%）[1]，振戦，痙攣，
自発運動減少，摂餌量の減少，体重減少，上記変化に伴うリンパ球数及び胸腺重量の低値などのストレスに関連した変化</td></tr>
<tr><td></td><td>静脈内急速
4 週間
1 日 1 回</td><td>♂♀</td><td>0.3，1，3</td><td>1</td><td colspan="2">3 mg/kg：
血清 Ca の低値（雄：-25%，
雌：-23%）[1]，振戦，平伏姿勢，上記変化に伴う脾臓及び胸腺重量の低値などのストレスに関連した変化</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

毒性（続き）	ラット（続き）	静脈内急速 3カ月間／6カ月間 1日1回	♂♀	0.3，1，3	1	3 mg/kg： 死亡（TK群：雄1/3例，投与167日），血清Caの低値（雄：-27%，雌：-24%）[1)] 振戦，摂餌量の減少，体重増加抑制，上記変化に伴うリンパ球数及び胸腺重量の低値などのストレスに関連した変化
		静脈内急速 6カ月間 1日1回	♂♀	0.3，1，3	1	3 mg/kg： 切迫剖検[2)]（雄1/20例，投与114日），血清Caの低値（雄：-26%，雌：-25%）[1)] 振戦，流涎，自発運動減少，平伏姿勢，摂餌量の減少，体重増加抑制，上記変化に伴うリンパ球数の低値及び胃粘膜のびらんなどのストレスに関連した変化
	イヌ	静脈内急速 7日間 1日1回／2日に1回	♂♀	0.5，2，5（5 mg/kgは2日間，0.5及び2 mg/kgは3日間で投与中止，1日1回）	評価せず	0.5 mg/kg以上： 血清Caの低値（0.5 mg/kg：-27%，2 mg/kg：-51%，5 mg/kg：-49%）[1) 3)]，嘔吐，摂餌の減少，体重減少 2 mg/kg以上： 嗜眠，振戦，痙攣，平伏姿勢，呼吸困難，流涎，摂餌及び飲水行動の減少（廃絶）
				0.08，0.2，0.5（2日に1回）		0.5 mg/kg： 血清Caの低値（-22%）[1) 3)] 嘔吐，流涎，体重減少
		静脈内急速 4週間 2日に1回	♂♀	0.1，0.3，1.5	0.3	1.5 mg/kg： 血清Caの低値（雄：-31%，雌：-33%）[1)]，嗜眠，流涎，皮膚温低下，平伏姿勢，摂餌の減少，体重増加抑制，QTcの延長，上記変化に伴う胸腺重量の低値及び胸腺のリンパ球枯渇などのストレスに関連した変化
		静脈内急速 6カ月間 2日に1回	♂♀	0.2，0.5，0.9	0.2	0.5 mg/kg以上： 血清Caの低値（0.5 mg/kg雄：-24%，雌：-21%，0.9 mg/kg雄：-30%，雌：-29%）[1)]，嘔吐，自発運動減少，流涎，摂餌量の減少，体重増加抑制，QTcの延長 0.9 mg/kg： 振戦
		静脈内急速 3カ月間／9カ月間 2日に1回	♂♀	0.2，0.5，1.2/0.9[3)]	0.5	1.2/0.9 mg/kg[3)]： 血清Caの低値（雄：-27%，雌：-27%）[1)]，振戦，嗜眠，平伏姿勢，自発運動減少，摂餌の減少，体重増加抑制，QTcの延長
	1）対照群に対する変化率（投与期間中の最大値） 2）断続的な痙攣が認められたため，切迫剖検を実施 3）雌雄平均値 4）動物の状態悪化のため，雄は投与25日，雌は投与27日より投与量を1.2 mg/kgから0.9 mg/kgに変更					

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
エテルカルセチド塩酸塩

副作用	国内で実施された臨床試験において，292 例中 77 例（26.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは血中カルシウム減少 43 例（14.7%），嘔吐 6 例（2.1%），低カルシウム血症 3 例（1.0%），味覚異常 3 例（1.0%）及び下痢 3 例（1.0%）等であった．		
会社	小野薬品工業株式会社	製剤：製造販売	

1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12　添付資料一覧

1.12.1　　添付資料一覧

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

3.2.S.1　一般情報

3.2.S.1.1

Nomenclature

3.2.S.1.2

Structure

3.2.S.1.3

General Properties

3.2.S.2　製造

3.2.S.2.1

Manufacturer

3.2.S.2.2

Description of Manufacturing Process and Process Controls

3.2.S.2.3

Control of Materials

3.2.S.2.4

Control of Critical Steps and Intermediates

3.2.S.2.5-1

Process Validation and-or Evaluation

1.12 添付資料一覧
エテルカルセチド塩酸塩

3.2.S.2.6

Manufacturing Process Development

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1

Elucidation of Structure and Other Characteristics

3.2.S.3.2

Impurities

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1

Specification

3.2.S.4.2-1

Analytical Procedures Overview

3.2.S.4.2-2

Appearance

3.2.S.4.2-3

Appearance of Solution

3.2.S.4.2-4

Identification by ESI-MS

3.2.S.4.2-5

Identification by HPLC

3.2.S.4.2-6

Identification by Amino Acid Analysis

3.2.S.4.2-7

Specific Optical Rotation

3.2.S.4.2-8

Assay and Related Substances

3.2.S.4.2-9

Water Content

3.2.S.4.2-10

Chloride Content

3.2.S.4.2-11

Trifluoroacetic Acid Content

3.2.S.4.2-12

Residual Organic Solvents

3.2.S.4.2-13

Elemental Impurities

3.2.S.4.2-14

Bacterial Endotoxins

3.2.S.4.2-15

Microbial Test Limit

3.2.S.4.3-1

Validation of Analytical Procedures Overview

3.2.S.4.3-2

Identification by ESI-MS

3.2.S.4.3-3

Identification by HPLC

3.2.S.4.3-4

Identification by Amino Acid Analysis

3.2.S.4.3-5

Specific Optical Rotation

3.2.S.4.3-6

Assay and Related Substances

3.2.S.4.3-7

Water Content

3.2.S.4.3-8

Chloride Content

3.2.S.4.3-9

Trifluoroacetic Acid Content

3.2.S.4.3-10

Residual Organic Solvents

3.2.S.4.3-11

Elemental Impurities

3.2.S.4.3-12

Bacterial Endotoxins

3.2.S.4.3-13

Microbial Limit Test

3.2.S.4.4

Batch Analyses

3.2.S.4.5

Justification of Specification

3.2.S.5 標準品又は標準物質

3.2.S.5

Reference Standards or Materials

3.2.S.6 容器及び施栓系

3.2.S.6

Container Closure System

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1

Stability Summary and Conclusions

3.2.S.7.2

Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.S.7.3

Stability Data

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

3.2.P.1

製剤及び処方

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2

製剤開発の経緯

1.12 添付資料一覧
エテルカルセチド塩酸塩

3.2.P.3　製造

3.2.P.3.1

製造者

3.2.P.3.2

製造処方

3.2.P.3.3

製造工程及びプロセス・コントロール

3.2.P.3.4

重要工程及び重要中間体の管理

3.2.P.3.5

プロセス・バリデーション／プロセス評価

3.2.P.4　添加剤の管理

3.2.P.4.1

規格及び試験方法

3.2.P.4.2

試験方法（分析方法）

3.2.P.4.3

試験方法（分析方法）のバリデーション

3.2.P.4.4

規格及び試験方法の妥当性

3.2.P.4.5

ヒト又は動物起源の添加剤

1.12 添付資料一覧
エテルカルセチド塩酸塩

3.2.P.4.6
新規添加剤

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1
規格及び試験方法

3.2.P.5.2
試験方法（分析方法）

3.2.P.5.3-1
試験方法（分析方法）のバリデーション

3.2.P.5.3-2
ONO-5163 注の純度試験 類縁物質，定量法及び確認試験（HPLC）の分析法バリデーション試験報告書

3.2.P.5.4
ロット分析

3.2.P.5.5
不純物の特性

3.2.P.5.6-1
規格及び試験方法の妥当性

3.2.P.5.6-2
ONO-5163 注（2mL 充填）申請用安定性試験 実測 試験報告書

3.2.P.6 標準品又は標準物質

3.2.P.6
標準品又は標準物質

1.12 添付資料一覧
エテルカルセチド塩酸塩

3.2.P.7　容器及び施栓系

3.2.P.7

容器及び施栓系

3.2.P.8　安定性

3.2.P.8.1

安定性のまとめ及び結論

3.2.P.8.2

承認後の安定性試験計画の作成及び実施

3.2.P.8.3-1

安定性データ

3.2.P.8.3-2

ONO-5163 注（2mL 充填）申請用安定性試験 長期保存試験 試験報告書（12 箇月）

3.2.P.8.3-3

ONO-5163 注（2mL 充填）申請用安定性試験 加速試験 試験報告書

3.2.P.8.3-4

ONO-5163 注（2mL 充填）申請用安定性試験 光苛酷試験 試験報告書

3.2.A　その他

該当資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

該当資料なし

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1-1

ヒトカルシウム受容体強制発現細胞の細胞内カルシウムシグナルに対する ONO-5163 の作用

4.2.1.1-2

Nonclinical Pharmacology of KAI-4169: Characterization of the PTH-lowering Activity of KAI-4169 in Normal Animals and in Models of Renal Insufficiency

4.2.1.1-3

Molecular Pharmacology of KAI-4169 and Agonist Peptide Binding Site with the Human Calcium Sensing Receptor (CaSR): Activity of Agonist Peptides Requires a Disulfide Bond Between the Peptide d-cysteine and Cysteine 482 in the CaSR

4.2.1.1-4

ラット副甲状腺初代培養細胞の PTH 分泌に対する ONO-5163 の作用

4.2.1.1-5

Determination of IC50 for AMG 416. Ex-vivo Isolated Rat Parathyroid Glands

4.2.1.1-6

An Exploratory Pharmacokinetic and Pharmacodynamic 24-Hour Intravenous Infusion Study of KAI-4169 in Beagle Dogs

4.2.1.1-7

高リン食負荷外科的部分腎摘出ラットの血漿副甲状腺ホルモン濃度及び血清カルシウム濃度に対する ONO-5163 の作用

4.2.1.1-8

Chronic Dosing of KAI-4169 in a Preclinical Model of CKD: The 5/6 Nephrectomy Model

4.2.1.1-9

Effects of AMG 416 on Vascular Calcification in a Rat Model (Wistar Males) of Uremia Induced by a Diet Supplemented with Adenine

4.2.1.1-10

Effects of AMG 416 and Cinacalcet on Trabecular Bone Histomorphometry in a Rat Model of Secondary Hyperparathyroidism

4.2.1.1-11

Effects of AMG 416 on Bone in 5/6 Nephrectomized Rats with Established Secondary Hyperparathyroidism

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.2-1

Distribution of Calcium-Sensing Receptor mRNA in Rodent and Primate Tissues

4.2.1.2-2

mRNA Expression Assessment of the Calcium Sensing Receptor in Mouse, Rat, Cynomolgus Monkey and Human

4.2.1.2-3

Ricerca Biosciences, LLC Pharmacology Data Report: On Compound KAI-12, KAI-4169 For KAI Pharmaceuticals Inc

4.2.1.2-4

In Vitro Activity of Biotransformation Products Glutathione Disulfide (M10) and Serum Albumin Peptide Conjugate (SAPC) in a HEK-293T Cell Line Overexpressing the Human Calcium-Sensing Receptor

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.3-1

A Rising-Dose Safety Pharmacology Study of KAI-4169 Administered by Intravenous Injection to Beagle Dogs

4.2.1.3-2

In Vitro Effect of KAI-4169 on hERG Current (I_{Kr}) Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK) Cells

4.2.1.3-3

Assessment of the Hemolytic Potential of KAI-4169 in Human Blood

4.2.1.3-4

Assessment of the Hemolytic Potential of KAI-4169 in Human Blood

4.2.1.3-5

Effect of AMG 416 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.1.4-1

Characterization of the Additivity Observed Following Coadministration of the Calcimimetics AMG 416 and Cinacalcet in Two Different Cell Lines, Each Overexpressing the Human Calcium-Sensing Receptor

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.1-1

Method Validation for the Quantitation of KAI-4169 in Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

4.2.2.1-2

Method Validation for the Quantitation of KAI-4169 in Dog Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

4.2.2.1-3

Method Validation for the Quantitation of AMG 416 in Acidified Dog Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

4.2.2.1-4

Method Validation for the Quantitation of KAI-4169 in Acidified Mouse Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

4.2.2.1-5

Method Validation for the Quantitation of AMG 416 in Acidified Rabbit Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

4.2.2.2 吸収

4.2.2.2-1

Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of [^{14}C]AMG 416 in Sprague-Dawley Rats

4.2.2.2-2

KAI-4169:Pharmacokinetics of KAI-4169 by Intravenous Bolus in Sprague-Dawley Rats

4.2.2.3 分布

4.2.2.3-1

Quantitative Whole-Body Autoradiography of Rats After a Single Intravenous Dose of ^{14}C-AMG 416

4.2.2.3-2

Definitive Assessment of Non-Covalent Protein Binding of AMG 416 in Rat, Dog and Human Plasma in Vitro

4.2.2.3-3

In Vitro Biotransformation of [^{14}C]AMG 416 in Whole Blood and Human and Rat Subcellular Fractions Derived from Liver and Kidney

4.2.2.4 代謝

4.2.2.4-1

Preliminary Assessment of Hepatic Metabolic Stability of KAI-4169

4.2.2.5 排泄

4.2.2.5-1

Excretion of Radioactivity into Milk in Lactating Rats after Single Intravenous Administration of [^{14}C]ONO-5163

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.2.7-1

In Vitro Dialysis of [^{14}C]AMG 416 in Bovine Whole Blood

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

4.2.3.2-1

KP-2082: An Exploratory 7-Day Intravenous Repeat-Dose Study of KP-2082 in Sprague-Dawley Rats

4.2.3.2-2

A 28-Day Repeat-Dose Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study of KAI-4169 in Sprague-Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period

4.2.3.2-3

A Combination 3- and 6-Month Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study of KAI-4169 in Sprague-Dawley Rats, with Respective 2- and 4-Week Recovery Periods

4.2.3.2-4

AMG 416: A 6-Month Intravenous Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat with a 28-Day Recovery Period

4.2.3.2-5

A Two-phase Intravenous Dose Range-Finding Study of KAI-4169 in Beagle Dogs

4.2.3.2-6

A 4-Week Intravenous Toxicity, Toxicokinetic and Pharmacodynamic Study of KAI-4169 in Beagle Dogs

4.2.3.2-7

AMG 416: Six Month Intravenous Toxicology Study in a Beagle Dog with 28 Day Recovery

4.2.3.2-8

A Combination 13- and 39-Week Intravenous Toxicity, Toxicokinetic and Pharmacodynamic Study of KAI-4169 in Beagle Dogs, with Respective 2- and 4-Week Recovery Periods

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

4.2.3.3.1-1

Bacterial Reverse Mutation Assay

4.2.3.3.1-2

Bacterial Reverse Mutation Assay with KAI-4169 (Treat and Plate Method)

4.2.3.3.1-3

A Bacterial Reverse Mutation Assay of KAI-4169 Lot # [redacted] Performed with Tester Strains TA100 and TA1535

4.2.3.3.1-4

A Bacterial Reverse Mutation Assay of KAI-4169 Lot [redacted] Performed with Tester Strains TA100 and TA1535

4.2.3.3.1-5

In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test

4.2.3.3.1-6

In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (CHO/HGPRT Assay)

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

4.2.3.3.2-1

Rat Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Following Intravenous Infusion of KAI-4169 HCl

4.2.3.3.2-2

AMG-416: 28-Day Subcutaneous Mutagenicity Study in the Male Muta Mouse

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

4.2.3.4.1-1

A 28-Day Repeated Dose Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study of KAI-4169 in CByB6F1 Mice With A Preliminary 5-Day Range-Finding Toxicity Study

4.2.3.4.1-2

AMG-416: 26-Week Repeated Dose Subcutaneous Carcinogenicity Study in Tg.rasH2 Mice

4.2.3.4.1-3

A 4-Week Subcutaneous Range-Finding Toxicity Study of KAI-4169 in Rats

4.2.3.4.1-4

A 13-Week Subcutaneous Dose Range-Finding Toxicity Study of KAI-4169 in Rats

4.2.3.4.1-5

AMG-416: 24 Month Subcutaneous Carcinogenicity Study in the Sprague Dawley Rat

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

4.2.3.5.1-1

An Intravenous Study of the Potential Effects of KAI-4169 on Fertility and Early Embryonic Development through Implantation in Rats

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.5.2-1

An Intravenous Dose Range-Finding Study of the Effects of KAI-4169 on Embryo/Fetal Development in Rats

4.2.3.5.2-2

An Intravenous Study of the Effects of KAI-4169 on Embryo/Fetal Development in Rats

4.2.3.5.2-3

AMG 416: Fertility and Embryo-Fetal Development Study in the Sprague Dawley Rat

4.2.3.5.2-4

An Intravenous Dose Range-Finding Study of the Effects of KAI-4169 on Embryo/Fetal Development in Rabbits

4.2.3.5.2-5

An Intravenous Study of the Effects of KAI-4169 on Embryo/Fetal Development in Rabbits

4.2.3.5.2-6

AMG-416: Embryo-Fetal Development Study in the New Zealand White Rabbit

4.2.3.5.3 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

4.2.3.5.3-1

AMG-416: Pre- and Postnatal Development Study in the Sprague-Dawley Rat

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.6-1

AMG-416: Single-Dose Intravenous and Paravenous Local Tolerance Study in the Male Beagle Dog

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.3-1

Mutagenicity of KP-2326, KP-2140, KP-2067 and AMG 416 in TA1535 in the absence of S9 activation

4.2.3.7.3-2

Mutagenicity of KP-2067 in TA1535 in the absence of S9 activation

4.2.3.7.3-3

Evaluation of the Metabolism of KP-2326, KP-2140, KP-2067, and AMG 416 in Salmonella Typhimurium TA1535

4.2.3.7.3-4

Bacterial Reverse Mutation Assay: AMG2508#5

4.2.3.7.3-5

Investigation of Mutagenic Effects of Oxidants and Antioxidants in Three Salmonella typhimurium Strains

4.2.3.7.3-6

Investigation of the Reversibility of Glyoxal-induced Mutagenicity by Antioxidants

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

4.2.3.7.6-1

Mixture of AMG 416 and Impurities: A 28-Day Intravenous Injection Toxicity Study in the Sprague Dawley Rat

4.2.3.7.6-2

A 4-Week Intravenous Bridging Toxicity and Toxicokinetic Study of Two Lots of KAI-4169 in Beagle Dogs

4.2.3.7.6-3

ONO-5163HCL の V79 細胞を用いる遺伝子突然変異試験

4.2.3.7.6-4

*不純物A : Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium and Escherichia coli

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

4.3-1

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

4.3-2

Association of Elevated Serum PO_4, Ca × PO_4 Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients

*新薬承認情報提供時に置換えた

1.12 添付資料一覧
エテルカルセチド塩酸塩

4.3-3

Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: The Japan dialysis outcomes and practice patterns study

4.3-4

Oral and Parenteral Calcitriol for the Management of End-Stage Renal Disease

4.3-5

New vitamin D analogs

4.3-6

Cinacalcet Effectively Reduces Parathyroid Hormone Secretion and Gland Volume Regardless of Pretreatment Gland Size in Patients with Secondary Hyperparathyroidism

4.3-7

副甲状腺ホルモン分泌抑制薬：calcimimetics

4.3-8

Effects of Cinacalcet on Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events （EVOLVE） Trial

4.3-9

Cinacalcet による CKD-MBD 治療アルゴリズムと適切な投与方法

4.3-10

Cinacalcet の副作用とその対策

4.3-11

シナカルセト塩酸塩（レグパラ錠 12.5 mg，25 mg，75 mg．協和発酵キリン株式会社），医薬品インタビューフォーム．2015 年 6 月改訂

1.12 添付資料一覧
エテルカルセチド塩酸塩

4.3-12

シナカルセト塩酸塩，審議結果報告書．平成 19 年 8 月 15 日

4.3-13

Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a Novel Peptide Agonist of the Calcium-Sensing Receptor, for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients

4.3-14

カルシウム受容体作動薬（calcimimetics）の薬理・臨床試験成績；維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療薬（シナカルセト塩酸塩，レグパラ錠）

4.3-15

Critical Cysteine Residues in Both the Calcium-Sensing Receptor and the Allosteric Activator AMG 416 Underlie the Mechanism of Action

4.3-16

Multiple Ca^{2+}-Binding Sites in the Extracellular Domain of the Ca^{2+}-Sensing Receptor Corresponding to Cooperative Ca^{2+} Response

4.3-17

Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism

4.3-18

The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis

4.3-19

Mutagenicity of Glutathione and Cysteine in the Ames Test

4.3-20

Mutagenicity spectra in Salmonella typhimurium strains of glutathione, L-cysteine and active oxygen species

4.3-21

Mutagenicity of Cysteine and Penicillamine and Its Enantiomeric Selectivity

4.3-22

Mutagenicity experiments on L-cysteine and D-penicillamine using V79 cells as indicators and for metabolic activation

4.3-23

Mechanism and relevance of glutathione mutagenicity

4.3-24

Activating Effect of Several Enzyme-Proteins on the Mutagenicity of Amino-thiol Compounds

4.3-25

The effects of antioxidants and enzymes involved in glutathione metabolism on mutagenesis by glutathione and L-cysteine

4.3-26

Glutathione mutagenesis in Salmonella typhimurium is a Gamma-glutamyltranspeptidase-enhanced process involving active oxygen species

4.3-27

Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+}-sensing receptor from bovine parathyroid

4.3-28

Comparison of AMG 416 and cinacalcet in rodent models of uremia

4.3-29

Homology Modeling of the Transmembrane Domain of the Human Calcium Sensing Receptor and Localization of an Allosteric Binding Site

4.3-30

Npt2 Gene Disruption Confers Resistance to the Inhibitory Action of Parathyroid Hormone on Renal Sodium-Phosphate Cotransport

4.3-31

シナカルセト塩酸塩とリン代謝

4.3-32

Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know

4.3-33

Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism

4.3-34

Chapter 79, Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth. Hypocalcemia Causes Nervous System Excitement and Tetany.

4.3-35

The Relationship Between Duration of Q-T Interval and Plasma Ionized Calcium Concentration: Experiments with Acute, Steady-state [Ca^{++}] Changes in the Dog

4.3-36

レグパラ錠 25mg, 同錠 75mg 申請資料概要 2.4 非臨床試験の概括評価

4.3-37

Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, FDA, May 2001

4.3-38

Kinetics and Mechanisms of Thiol-Disulfide Exchange Covering Direct Substitution and Thiol Oxidation-Mediated Pathways

4.3-39

Plasma aminothiol oxidation in chronic hemodialysis patients

4.3-40

Alteration of Redox State of Human Serum Albumin before and after Hemodialysis

4.3-41

Preclinical QT safety assessment: Cross-species comparisons and human translation from an industry consortium

4.3-42

Modified bacterial mutation test procedures for evaluation of peptides and amino acid-containing material

4.3-43

Uterine Activity after Induction of Hypocalcaemia in the Ovariectomized Camel (Camelus Dromedarius)

4.3-44

Characteristics of mutagenesis by glyoxal in Salmonella typhimurium: contribution of singlet oxygen

4.3-45

Calcium block of Na^{+} channels and its effect on closing rate

4.3-46

Chapter 5 Fluid Therapy. Carcium. Hypocarcemia. In: Tobias KM, Jhonston SA, editors. Veterinary surgery: small animal

4.3-47

Functions and roles of the extracellular Ca^{2+}-sensing receptor in the gastrointestinal tract

4.3-48

カルシウム・リン代謝異常症：診断と治療の進歩 Ⅱ．低カルシウム血症　2．特発性副甲状腺機能低下症

4.3-49

レグパラ錠 25mg，同錠 75mg 申請資料概要 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 毒性試験

4.3-50

毒性病理組織学 8 章 腎臓

4.3-51

Interpreting Stress Responses during Routine Toxicity Studies:A Review of the Biology, Impact, and Assessment

4.3-52

Calcimimetics の副作用とさまざまな臓器への効果

4.3-53

Benzene-, catechol-, hydroquinone- and phenol-induced cell transformation, gene mutations, chromosome aberrations, aneuploidy, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo cells

4.3-54

Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds

4.3-55

Mutagenicity of hydrogen peroxide in V79 Chinese hamster cells

4.3-56

Negative Cross-talk between Calcium-sensing Receptor and β-Catenin Signaling Systems in Colonic Epithelium

4.3-57

Chemoprevention of Colon Cancer by Calcium, Vitamin D and Folate: Molecular Mechanisms

4.3-58

Diet and risk of colon cancer in a large prospective study of older women: an analysis stratified on family history (Iowa, United States)

4.3-59

Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism

4.3-60

Mutations of the Calcium-Sensing Receptor (CASR) in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia, Neonatal Severe Hyperparathyroidism, and Autosomal Dominant Hypocalcemia

4.3-61

Effects of Dietary Fat, Calcium, and Vitamin D on Growth and Mammary Tumorigenesis Induced by 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene in Female Sprague-Dawley Rats

4.3-62

Influence of Dietary Calcium and Vitamin D on Diet-Induced Epithelial Cell Hyperproliferation in Mice

4.3-63

Dairy, Calcium, and Vitamin D Intake and Postmenopausal Breast Cancer Risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort

4.3-64

A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism

4.3-65

Neonatal, severe primary hyperparathyroidism: a 7-year clinical and radiological follow-up of one patient

4.3-66

An Association between Neonatal Severe Primary Hyperparathyroidism and Familial Hypocalciuric Hypercalcemia in Three Kindreds

4.3-67

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. Mild Expression of the Gene in Heterozygotes and Severe Expression in Homozygotes

4.3-68

Secretory Dysfunction in Parathyroid Cells from a Neonate with Severe Primary Hyperparathyroidism

4.3-69

Differential expression of the calcium sensing receptor and combined loss of chromosomes 1q and 11q in parathyroid carcinoma

4.3-70

Reduced Immunostaining for the Extracellular Ca^{2+}-Sensing Receptor in Primary and Uremic Secondary Hyperparathyroidism

4.3-71

Decreased Expression of Calcium Receptor in Parathyroid Tissue in Patients with Hyperparathyroidism Secondary to Chronic Renal Failure

4.3-72

Expression of Calcium-Sensing Receptor and Characterization of Intracellular Signaling in Human Pituitary Adenomas

4.3-73

Biology of breast cancer bone metastasis

4.3-74

Parathyroid hormone related protein and hypercalcaemia in breast cancer

4.3-75

Parathyroid Hormone Related Protein and Skeletal Morbidity in Breast Cancer

4.3-76

Cinacalcet attenuates hypercalcemia observed in mice bearing either Rice H-500 Leydig cell or C26-DCT colon tumors

4.3-77

Parathyroid Hormone Contributes to Regulating Milk Calcium Content and Modulates Neonatal Bone Formation Cooperatively with Calcium

4.3-78

The calcium-sensing receptor regulates PTHrP production and calcium transport in the lactating mammary gland

4.3-79

The calcium-sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport

4.3-80

Mammary-Specific Ablation of the Calcium Sensing Receptor During Lactation Alters Maternal Calcium Metabolism, Milk Calcium Transport, and Neonatal Calcium Accrual

1.12 添付資料一覧
エテルカルセチド塩酸塩

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.2-1

全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1

Method Validation for the Quantitation of KAI-4169 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

5.3.1.4-2

Method Validation for the Quantitation of AMG 416 (KAI-4169) in Acidified Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

5.3.1.4-3

HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of AMG 416 from Human Acidified K_2EDTA Plasma

5.3.1.4-4

Method Validation Report: Determination of Total AMG2940944 (M11; metabolite of AMG 416) in Human Plasma using LC/MS/MS after reduction with TCEP

5.3.1.4-5

Method Validation for the Quantitation of ONO-5163 in Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS

5.3.1.4-6

ANTI-KAI-4169 ANTIBODIES: VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) FOR THE DETECTION OF HUMAN ANTIBODIES AGAINST KAI-4169 IN HUMAN SERUM

5.3.1.4-7

ANTI-AMG 416: PARTIAL VALIDATION OF AN ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) TO DETECT ANTIBODIES AGAINST AMG 416 IN HUMAN SERUM

5.3.1.4-8

Analytical Method Validation Report for the Detection of Antibodies Against AMG 416 in Human Serum Using the Biacore 3000

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.2-1

Definitive Assessment of Hepatic Metabolic Stability of AMG 416

5.3.2.2-2

In Vitro Biotransformation Kinetics of AMG 416 and its Serum Albumin Peptide Conjugate in Human Whole Blood

5.3.2.2-3

Evaluation of the Potential for KAI-4169 to Inhibit CYP450 Activities in Human Liver Microsomes

5.3.2.2-4

Assessment of AMG 416 as a Potential In Vitro Time-Dependent Inhibitor of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes

5.3.2.2-5

Evaluation of the Potential for KAI-4169 to Induce CYP450 Enzymes in Primary Human Hepatocytes

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.2.3-1

In Vitro Evaluation of AMG 416 for Uptake into Red Blood Cells and as a Substrate and Inhibitor of Select Human Transporters

5.3.2.3-2

Effect of AMG 416 on human BSEP transport

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.1-1

ONO-5163 第Ⅰ相試験健康成人男性を対象とした単回静脈内投与試験（ONO-5163-[redacted]）

5.3.3.1-2

A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Rising Single Intravenous Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of KAI-4169 in Healthy Male Volunteers (20130107)

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2-1

ONO-5163 第Ⅰ／Ⅱ相試験 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした多施設共同単回及び反復静脈内投与試験（ONO-5163-[redacted]）

5.3.3.2-2

An Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of [^{14}C]AMG 416 in Patients with End Stage Renal Disease Receiving Dialysis (20130147)

5.3.3.2-3

A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Tolerability of Single Ascending Doses of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism (20130139)

5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.3.5-1

ONO-5163　母集団薬物動態解析

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2　患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.1-1

ONO-5163 第Ⅲ相試験　血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検並行群間比較試験（ONO-5163-[redacted]）

5.3.5.1-2

A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of KAI-4169 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism (20120330)

5.3.5.1-3

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis (20120229)

5.3.5.1-4

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis (20120230)

5.3.5.1-5

A Multicenter, Multiple-dose, Two-arm, Active-controlled, Double-blind, Double-dummy Study to Compare the Therapeutic Efficacy and Safety of Oral Doses of Cinacalcet HCl With Intravenous Doses of AMG 416 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism (20120360)

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.2-1

ONO-5163 第Ⅲ相試験　血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する多施設共同非盲検非対照 52 週間長期投与試験（ONO-5163-[redacted]）

5.3.5.2-2

A Single-arm, Open-label, Multicenter, Dose Titration Study of KAI-4169 to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Subjects with Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (20120331)

5.3.5.2-3

A Multicenter Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of KAI-4169 (also known as AMG 416) in the Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Patients with Secondary Hyperparathyroidism (20120334)

5.3.5.2-4

A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis (20120231)

5.3.5.2-5

A Multicenter, Multiple-dose, Single-arm Study to Switch Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism From Oral Cinacalcet HCl to Intravenous AMG 416 (20120359)

5.3.5.2-6

A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis (20130213)

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.3-1

Integrated Summary of Efficacy

5.3.5.3-2

Integrated Summary of Safety

5.3.5.3-3

Integrated Immunogenicity Report

5.3.5.3-4

Summary of Electrocardiographic Evaluations for AMG 416

5.3.5.3-5

ONO-5163 薬物動態の試験間比較－1－

5.3.5.3-6

ONO-5163 血漿中 ONO-5163 濃度と QT 間隔の関連性評価　併合解析－1－

5.3.5.4　その他の試験報告書

該当資料なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7-1

患者データ一覧表

5.3.7-2

副作用一覧表

5.3.7-3

重篤な有害事象一覧表

5.3.7-4

臨床検査値異常変動一覧表

5.3.7-5

臨床検査値変動図

5.4　参考文献

5.4-1

New vitamin D analogs

5.4-2

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

5.4-3

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

5.4-4

Analysis of drug prescription in chronic haemodialysis patients

5.4-5

Cinacalcet による CKD-MBD 治療アルゴリズムと適切な投与方法

5.4-6

Cinacalcet の副作用とその対策

5.4-7

維持血液透析ガイドライン：血液透析処方

5.4-8

レグパラ®錠 12.5 mg，レグパラ®錠 25 mg，レグパラ®錠 75 mg（シナカルセト塩酸塩錠）添付文書. 2015 年 6 月改訂（第 8 版）

5.4-9

図説　わが国の慢性透析療法の現況　2013 年 12 月 31 日現在

5.4-10

CKD-MBD

5.4-11

Association of Elevated Serum PO_4, Ca X PO_4 Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients

5.4-12

Association of Mineral Metabolism Factors with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients: The Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

5.4-13

図説　わが国の慢性透析療法の現況　2012 年 12 月 31 日現在

5.4-14

Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 Receptor Density is Associated with a More Severe Form of Parathyroid Hyperplasia in Chronic Uremic Patients

5.4-15

Cinacalcet Effectively Reduces Parathyroid Hormone Secretion and Gland Volume Regardless of Pretreatment Gland Size in Patients with Secondary Hyperparathyroidism

5.4-16

Can Cinacalcet Replace Parathyroid Intervention in Severe Secondary Hyperparathyroidism?

5.4-17

Reversible Cardiac Dysfunction Associated with Hypocalcemia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data

5.4-18

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease

5.4-19

Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism

5.4-20

Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease

5.4-21

Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis

5.4-22

Impaired Secretion of Parathyroid Hormone Is Coherent to Diabetic Hemodialyzed Patients

5.4-23

キックリン®カプセル 250 mg（ビキサロマーカプセル）添付文書. 2015 年 5 月改訂（第 6 版）

5.4-24

透析患者さんを対象とした「透析治療に関する意識調査」結果発表 [Internet]. Press Detail-バイエル薬品 [cited 2012.5.31]. Available from: http://byl.bayer.co.jp/scripts/pages/jp/press_release/press_detail.php?file_path=2012%2Fnews2012-05-31-b.html

5.4-25

患者調査シリーズ No.44　CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常の患者調査

5.4-26

血液透析患者の薬剤コンプライアンスと二次性副甲状腺機能亢進症-1 α (OH)D_3 少量間欠投与の試み-

5.4-27

レグパラ錠 12.5mg　レグパラ錠 25mg　レグパラ錠 75mg に係る医薬品リスク管理計画書

5.4-28

Adynamic bone disease-bone and beyond

5.4-29

Osteoprotegerin and Parathyroid Hormone as Markers of High-Turnover Osteodystrophy and Decreased Bone Mineralization in Hemodialysis Patients

5.4-30

FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease

5.4-31

Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease

5.4-32

Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality Among Patients Undergoing Hemodialysis

5.4-33

Current issues in the management of secondary hyperparathyroidism and bone disease

5.4-34

Electrocardiography

5.4-35

Sensipar® (cinacalcet) tablets Prescribing Information

5.4-36

Mimpara (cinacalcet) Summary of Product Characteristics

5.4-37

Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs

5.4-38

Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals: M3 (R2)

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

項目		項目名
モジュール	番号	
第 3 部	3.2.A	その他
	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第 4 部	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.3.1	単回投与毒性試験
	4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	4.2.3.4.3	その他の試験
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.7	その他の試験
第 5 部	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
	5.3.2.1	血漿タンパク結合試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
	5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
	5.3.5.4	その他の試験報告書
	5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書