オルケディア錠1mg
オルケディア錠2mg
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協和発酵キリン株式会社にあります。本資料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。

協和発酵キリン株式会社

KHK7580

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

協和発酵キリン株式会社

目次

目次 2
略号及び用語の定義一覧 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 二次性副甲状腺機能亢進症の病態 4
1.5.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症に対する主な治療法 4
1.5.1.3 KHK7580 について 5
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯 5
1.5.2.2 非臨床試験の経緯 5
1.5.2.3 臨床試験の経緯 7
1.5.2.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ 11
1.5.3 KHK7580 の特徴及び有用性 14
1.5.3.1 ベネフィット 14
1.5.3.2 リスク 15
1.5.3.3 特徴及び有用性のまとめ 16
1.5.4 参考文献 17

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
BCRP	Breast cancer resistance protein
CaR	Calcium receptor（カルシウム受容体）
CKD	Chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CKD-MBD	CKD-mineral and bone disorder（CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
EC_{50}	50% effective concentration（50%有効濃度）
HD	Hemodialysis（血液透析）
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go-related gene（ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
OAT	Organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
PD	Peritoneal dialysis（腹膜透析）
PEIT	Percutaneous ethanol injection therapy（副甲状腺エタノール注入療法）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖蛋白質）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PTH	Parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
PTx	Parathyroidectomy（副甲状腺摘出術）
SHPT	Secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）

用語の定義

用語	定義
AUC	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与後 t 時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
C_{trough}	血漿中濃度のトラフ値
ICH	医薬品規制調和国際会議
M1	KHK7580 代謝物：Taurine conjugate of KHK7580
M2	KHK7580 代謝物：Glycine conjugate of KHK7580
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PT	MedDRA における基本語
QOL	生活の質
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔（QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTc）
SMQ	Standardized MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
$t_{1/2}$	血漿中消失半減期
t_{max}	最高血漿中薬物濃度到達時間

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 二次性副甲状腺機能亢進症の病態

透析が必要となるような重症の慢性腎臓病（CKD）患者では、腎臓が本来有する、カルシウム（Ca）やリン（P）の代謝制御機能が著しく低下し、様々な骨・ミネラル代謝異常が生じる。CKD の骨・ミネラル代謝異常は、骨病変のみならず、長期的には血管等の軟部組織の石灰化を介して生命予後にも影響を及ぼす。このため、近年、全身性疾患として「CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）」という概念が提唱されている（Moe et al, 2006）。

二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）は CKD-MBD の中でも高頻度に生じる重要な疾患である。腎機能が低下すると、尿中への P の排泄が低下し、体内に P が蓄積される（高 P 血症）。また、腎臓で Ca を再吸収できなくなるとともに、腎臓での活性型ビタミン D_3 の産生が低下するため、小腸での Ca 吸収が低下し、低 Ca 血症を来す。これらを改善するための生体反応として、尿中からの P の再吸収を抑制し、活性型ビタミン D_3 の産生を刺激する副甲状腺ホルモン（PTH）が副甲状腺から分泌される。しかし、顕著な腎障害のために PTH の作用は不十分にとどまり、高 P 血症及び低 Ca 血症が更に持続する結果、PTH の分泌刺激が継続する。長期間刺激され続けた副甲状腺は腫大し、やがて血液中の Ca 濃度が高くなっても PTH の分泌が十分に抑制されずに過剰分泌される状態（SHPT）となる。SHPT では、過剰な PTH の作用により、骨の代謝回転が高まることで骨強度が低下したり（線維性骨炎）、P 及び Ca からなる結晶が骨以外の臓器に沈着して（異所性石灰化）、痛み等の症状を来したりする。また、血管の石灰化は動脈硬化の原因となり、患者の QOL や生命予後に悪影響を及ぼす。したがって SHPT では積極的に病態を是正することが必要であり、P、Ca、PTH のバランスを改善・管理することが重要となる。

1.5.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症に対する主な治療法

SHPT に対する薬剤治療としては、従来から活性型ビタミン D 製剤や P 吸着薬が用いられてきたが、2008 年にカルシミメティクス（Ca 受容体（CaR）に Ca 疑似様に選択的に作用する薬剤の総称）であるシナカルセト塩酸塩（レグパラ®錠）が国内でも使用可能となった。シナカルセト塩酸塩は、CaR に作用することによって、PTH の分泌を抑制する。

2012 年に日本透析医学会から SHPT を含む CKD-MBD の診療ガイドライン（「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」）が公表された（日本透析医学会, 2012）。この中で血清 P、Ca、PTH 濃度の管理目標値が示されており、血清 P 濃度は 3.5～6.0 mg/dL、血清補正 Ca 濃度は 8.4～10.0 mg/dL、intact PTH 濃度は 60～240 pg/mL とされている。また、予後改善の観点から、血清 P 濃度、血清補正 Ca 濃度、intact PTH 濃度の順に優先して管理目標値内に維持することが推奨されている。更に、intact PTH 濃度が高い場合は、P、Ca を管理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。このような内科的治療を行っても血清 P 濃度、血清 Ca 濃度、intact PTH 濃度を同時に管理目標値内に維持できない場合には、副甲状腺インターベンション治療（副甲状腺摘出術（PTx）又は副甲状腺エタノール注入療法（PEIT））の適応を検討することが推奨されている。

1.5.1.3 KHK7580 について

シナカルセト塩酸塩は高い intact PTH 濃度の低下効果を示す一方で、上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現する。維持透析下の SHPT 患者を対象とした国内臨床試験では、573 名中、悪心・嘔吐が 124 名（21.6%）、胃不快感が 107 名（18.7%）、食欲不振が 56 名（9.8%）、腹部膨満が 34 名（5.9%）に認められた（レグパラ®錠 package insert, 2015）。これらの症状は患者の負担であると同時に、十分な効果を示す用量までシナカルセト塩酸塩を増量できない一因となっている。また、シナカルセト塩酸塩は強いチトクローム P450（CYP）2D6 阻害作用を有するため、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等の血中濃度を上昇させる可能性があり、これらの薬剤との併用には十分注意しなければならない。このようなシナカルセト塩酸塩が有する問題を軽減する次世代のカルシミメティクスの開発が望まれてきた。

KHK7580（一般名：エボカルセト）は、田辺三菱製薬株式会社とキリンファーマ株式会社（現 協和発酵キリン株式会社）の共同研究で見出だされた、ナフチルアルキルアミン骨格を有する新規カルシミメティクスである。非臨床試験成績から、KHK7580 はシナカルセト塩酸塩と同様に CaR に対するアロステリック作動活性を有するとともに、上部消化管に対する副作用は軽減できる可能性が示唆された（1.5.2.2.1）。また、CYP 分子種に対して強い阻害作用を示さなかった（1.5.2.2.2）。このことから、KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩が有するアンメットメディカルニーズを満たしうると考え、開発に着手した。

1.5.2 開発の経緯

本申請における KHK7580 の開発の経緯図を巻末に示す。

1.5.2.1 原薬及び製剤に関する開発の経緯

原薬について、規格及び試験方法の設定及び安定性等の検討を行った。ポリエチレン袋（二重）/ファイバードラム包装した原薬は、長期保存試験（25°C/60%RH で 18 ヵ月間）及び加速試験（40°C/75%RH で 6 ヵ月間）において安定であった。

製剤（1 mg 錠及び 2 mg 錠）について、規格及び試験方法の設定及び安定性等の検討を行った。PTP/アルミ袋（乾燥剤入り）包装した製剤は、長期保存試験（25°C/60%RH で 18 ヵ月間）及び加速試験（40°C/75%RH で 6 ヵ月間）において安定であった。長期保存試験は、原薬は[redacted]ヵ月まで、製剤は[redacted]ヵ月まで継続する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験

ヒト CaR に対する KHK7580 の作用についてヒト CaR を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞（HEK293 細胞）を用いて検討した。KHK7580 は濃度の増加に伴い細胞内イオン化カルシウム濃度を上昇させ、その 50%有効濃度（EC_{50}）値は 6.70×10^{-8}～1.59×10^{-7} mol/L であった。また、ヒト CaR を発現させた HEK293 細胞において、KHK7580 は濃度増加に伴って Ca 刺激による反応曲線を低濃度側へシフトさせた。正常マウス及び正常ラットにおいて、KHK7580 は血漿中又は血清中 PTH 及び Ca 濃度を低下させた。部分腎摘ラットにおいて、KHK7580 は有意に血清中 PTH 及び Ca 濃度を低下させた。また、KHK7580 の 4 週間反復経口投与は、部分腎摘による副甲状腺細胞の増殖亢進及び副甲状腺の重量増加を有意に抑制した。ヒトにおける KHK7580 の主代謝物である M1 及び M2 のヒト CaR に対する EC_{50} 値はそれぞれ、7.89×10^{-8}～1.24×10^{-7} mol/L 及び 1.83×10^{-7}～2.08×10^{-7} mol/L であった。KHK7580 は、正常ラットにおいて

PTH を有意に低下させた投与量の 100 倍の投与量においてもラット胃排出率に影響を与えなかった。一方、シナカルセト塩酸塩は、正常ラットにおいて KHK7580 の 0.03 mg/kg と同程度の PTH 低下作用を示すと推定される投与量（1 mg/kg）(Nemeth et al, 2004)の 30 倍の投与量から胃排出率を有意に低下させた。

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす KHK7580 の影響を検討した。中枢神経系及び呼吸器系に KHK7580 の影響は認められなかった。心血管系に及ぼす影響を各種 *in vitro* 評価、ラット及びカニクイザルで検討した。ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）電流及びその他の心筋イオンチャネル電流に影響は認められず、モルモット乳頭筋及びラット右心房にも影響は認められなかった。ラットでは、心拍数の増加及び血圧の一過的な上昇が認められ、カニクイザルでは、心拍数の増加、血圧の上昇及び QTc の延長が認められた。これら心血管系の所見は、いずれも薬理作用による二次的な影響に起因すると考えた。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

KHK7580 の非標識体又は放射性標識体を用いて、種々の薬物動態試験を実施した。KHK7580 の経口吸収性は良好であり、生物学的利用率はラットで 81.6～85.6%、サルで 44.1～55.8%であった。ラットでは反復投与において、薬物動態に性差を伴った変化が認められたが、サルでは反復投与による薬物動態の顕著な変化は認められなかった。ラットを用いた分布試験において、放射能はほぼ全身に分布したが、投与後 96 時間には大部分の組織において放射能は検出されなかった。ラットにおいて、^{14}C-KHK7580 由来物質が、胎児及び乳汁へ移行することが示唆された。ヒトにおける KHK7580 の主代謝物は、第 II 相代謝物である M1 及び M2 であり、これらの代謝物は、ラット又はサルにおいても確認された。ラット、サル及びヒトにおける KHK7580 の主消失経路は代謝であり、代謝物はラットでは主に糞中に、サル及びヒトでは尿及び糞中に排泄された。また、ラットにおいて、KHK7580 の体内動態に腸肝循環の存在が示唆された。KHK7580 は CYP 分子種に対して強い阻害作用を示さなかった（IC_{50} 値 >50 μmol/L）。 KHK7580 は *in vitro* において CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 を誘導した。KHK7580 は P-glycoprotein（P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter（OCT）2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対して強い阻害作用を示さなかった（IC_{50} 値>10 μmol/L）。

1.5.2.2.3 毒性試験

非臨床における毒性試験として、反復投与毒性試験（ラット：最長 6 ヵ月間、カニクイザル：最長 9 ヵ月間）、遺伝毒性試験、がん原性試験（ラット：2 年間、rasH2 トランスジェニックマウス：6 ヵ月間）、生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）及びその他の毒性試験（Ca 補充試験、眼房水中 KHK7580 濃度測定試験及び光毒性試験）を実施した。反復投与における最長の投与期間における無毒性量は、ラットにおいて雄 0.3 mg/kg/day 未満、雌 0.1 mg/kg/day 未満であり、カニクイザルにおいて雌雄とも 0.3 mg/kg/day であった。反復投与毒性試験で認められたいずれの所見も薬理作用に起因すると考えられた。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄小核試験並びにラット及び rasH2 マウスを用いたがん原性試験は、いずれも陰性であった。ラット及びウサギを用いた生

殖発生毒性試験の結果、ラットにおいて、死産児率の高値、生後 4 日おける生存率の低値及び出生児における感覚・反射検査の異常等が認められた。光毒性試験は陰性であった。

1.5.2.3 臨床試験の経緯

20[redacted] 年に臨床試験を開始し、これまでに合計 12 試験の臨床試験を実施した。そのうち、マスバランス試験（7580-006 試験）は海外で、他の 11 試験は国内で実施した。

1.5.2.3.1 健康成人対象第 I 相臨床試験（7580-001 及び 7580-002 試験）

健康成人男性を対象として、KHK7580 の単回投与時の安全性及び忍容性を検討する試験を 20[redacted] 年から実施した（7580-001 試験）。その結果、単盲検下で KHK7580 又はプラセボを絶食下（KHK7580：0.3、1、3、6、12、20 mg）又は食後（KHK7580：6 mg）に単回経口投与した際の安全性及び忍容性が確認された。また、KHK7580 を絶食下投与したときの薬物動態は 1～20 mg の投与量範囲で線形であると考えられ、KHK7580 6 mg の絶食下投与と食後投与で KHK7580 の曝露量に顕著な差異は認められなかった。薬力学解析の結果、絶食下投与コホートにおいて、intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度はおおむね用量依存的に低下し、投与量が増加するに従って低下作用が持続する傾向が認められた。

次いで、健康成人男性を対象として、KHK7580 を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する試験を 20[redacted] 年から実施した（7580-002 試験）。その結果、単盲検下で KHK7580 6 及び 12 mg を 1 日 1 回 8 日間経口投与したときの安全性及び忍容性が確認された。また、KHK7580 の薬物動態について、この投与量範囲で蓄積性は認められなかった。更に、薬力学解析の結果、KHK7580 投与後に intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度が低下することが確認された。

1.5.2.3.2 血液透析施行中の SHPT 患者対象第 I／II 相臨床試験（7580-003 試験）

血液透析（HD）施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 の個体内漸増法による単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態、薬力学について検討する試験を 2013 年より実施した（7580-003 試験）。7580-003 試験では、非盲検下で、KHK7580 を順に単回投与（1、4、12 mg）、反復投与（1、4 mg；14 日間）、延長投与（8、12 mg；7 日間）した。その結果、安全性について大きな問題は認められず、検討した用法用量範囲内での安全性及び忍容性が確認された。また、KHK7580 1、4、12 mg 単回投与後の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量におおむね比例して上昇した。反復・延長投与期における C_{trough} は、いずれの投与量でも投与 3 日目から投与終了時まではほぼ一定の濃度で推移した。KHK7580 は HD によるクリアランスを受けないと考えられた。更に、intact PTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度は KHK7580 の投与により用量依存的に低下した。単回投与期では投与量が増加するに従って低値が持続し、反復投与期では投与 3 日目から投与終了時まで低下作用の持続が認められた。

1.5.2.3.3 腹膜透析施行中の SHPT 患者対象第 I 相臨床試験（7580-004 試験）

腹膜透析（PD）施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの安全性、薬物動態、薬力学について検討する試験を 20[redacted] 年に実施した（7580-004 試験）。その結果、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの安全性が確認された。また、KHK7580 1 mg 投与後の t_{max}（中央値）は 4.03 時間、C_{max}（平均値、以下同様）は 104 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 2040.5 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 33.58 時間であった。KHK7580 の透析排液への排泄はほとんど認められ

なかった。更に、KHK7580 投与後に、intact PTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度が低下することが確認された。

1.5.2.3.4 その他の臨床薬理試験（7580-006、7580-008、7580-009、7580-013 試験）

健康成人男性を対象に、^{14}C-KHK7580 1 mg（溶液）を単回経口投与したときの消失経路及びマスバランス（パート 1）並びに KHK7580 1 mg（カプセル剤）を単回経口投与して、その 2 時間後から 15 分かけて ^{14}C-KHK7580 4 μg を静脈内投与したときの生物学的利用率及び薬物動態を検討する（パート 2）試験を、20[redacted]年に実施した（7580-006 試験）。パート 1 では、血漿中 KHK7580 濃度、血漿中総放射能濃度、全血中総放射能濃度のいずれについても、t_{max} は 0.5 時間（中央値）であった。血漿中 KHK7580 濃度、血漿中総放射能濃度、全血中総放射能濃度の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 25.3、50.2、47.8 時間であった。このことから、KHK7580 よりも $t_{1/2}$ の長い代謝物の存在が示唆された。パート 2 では、血漿中 KHK7580 濃度の t_{max} は 1.0 時間（中央値）であった。血漿中 KHK7580 濃度及び血漿中 ^{14}C-KHK7580 濃度の $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 22.1 及び 40.4 時間であった。生物学的利用率は 62.7%であった。尿中及び糞中への総放射能の排泄率の和は、経口投与（パート 1）では 93.9%、静脈内投与（パート 2）では 75.1%であった。尿中及び糞中に排泄された総放射能は、経口投与ではそれぞれ 61.2%及び 32.7%、静脈内投与ではそれぞれ 51.2%及び 23.9%であった。主な血漿中代謝物として、おおむね濃度の高い順に、M1、M2 が認められた。C_{max} の総放射能に対する比は、KHK7580 が 0.955、M1 が 0.075、M2 が 0.031 であった。また、$AUC_{0\text{-}72}$ の総放射能に対する比は、KHK7580 が 0.800、M1 が 0.112、M2 が 0.085 であった。

軽度又は中等度の肝機能障害患者及び健康成人を対象に、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性、薬力学を検討する試験を 20[redacted]年から実施した（7580-008 試験）。肝機能障害患者での KHK7580 の C_{max} は健康成人と同様であり、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は健康成人より 1.28～2.18 倍高いことが示された。また、KHK7580 の血漿蛋白結合率は、健康成人と肝機能障害患者で差は認められなかった。安全性について、特に問題となるような有害事象は発現せず、被験者における安全性が確認された。intact PTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度については、肝機能障害患者の方が健康成人よりも低く推移する時点が認められた。

健康成人男性を対象に、KHK7580 6 mg を反復経口投与したときの CYP を介した薬物相互作用、安全性、薬力学を検討する試験を 20[redacted]年から実施した（7580-009 試験）。その結果、KHK7580 は、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A）の基質になる薬剤の薬物動態に、顕著な影響を与えないと考えられた。また、KHK7580 6 mg を 1 日 1 回 17 日間反復経口投与したときの安全性、及び KHK7580 の 1 日 1 回 14 日間の反復経口投与下で指標薬（テオフィリン 100 mg、エファビレンツ 200 mg、レパグリニド 0.25 mg、ジクロフェナクナトリウム 25 mg、タダラフィル 5 mg のカクテル）を単回経口投与したときの安全性が確認された。薬力学について、intact PTH 濃度は治験薬投与開始後に低下した。血清補正 Ca 濃度は治験薬投与開始後に低下した後、治験薬投与終了 2 日後にはおおむねベースライン値に回復していた。以上のことから、KHK7580 と各 CYP 分子種の基質となる薬剤との併用により、臨床的に重要な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

健康成人男性を対象として、KHK7580 の薬物動態に対する食事の影響を、最終製剤を用いて検討する試験を 20[redacted]年に実施した。試験デザインは、食後投与及び絶食下投与の 2 群×2 期のクロスオーバー法とし、各期に KHK7580 2 mg を単回投与した。KHK7580 の血漿中曝露に

ついて、絶食下投与に比べ食後投与では C_{max} の 20%程度の低下がみられたが、AUC には影響は認められなかった。安全性については問題となるような事象は認められなかった。これらのことから、食事の影響は臨床的に重要ではなく、KHK7580 の用法・用量については食事に関する規定は不要と考えられた。

1.5.2.3.5 血液透析施行中の SHPT 患者対象第 II 相臨床試験（7580-005 試験）

HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 0.5 mg、1 mg、2 mg 又はプラセボ、若しくはシナカルセト塩酸塩 25 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験を 20[redacted] 年に実施した（7580-005 試験）。治験薬投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度の変化率について、プラセボ群及び KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群の各平均値に対する 7 種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討した。多重性を調整した各対比パターンの p 値は、「単調減少」が p=0.002、「1 mg から減少」が p=0.009、「2 mg から減少」が p=0.029、「単調減少（ただし、0.5 mg と 1 mg が同程度）」が p=0.002、「単調減少（ただし、1 mg と 2 mg が同程度）」が p=0.004、「単調減少（ただし、0.5 mg、1 mg、2 mg が同程度）」が p=0.007、「単調減少（ただし、プラセボと 0.5 mg、1 mg と 2 mg がそれぞれ同程度）」が p=0.022 であり、いずれの対比パターンについても統計学的有意差が認められた。また、安全性については全体として KHK7580 群とプラセボ群及びシナカルセト塩酸塩 25 mg 群で明らかな差は認められなかった。これらのことから、HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 0.5、1、2 mg を 1 日 1 回 3 週間投与したときの有効性及び安全性が確認された。

1.5.2.3.6 医薬品第 II 相試験終了後相談

7580-005 試験実施後、医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#[redacted]）を 20[redacted] 年 6 月 4 日に実施し、第 III 相臨床試験の[redacted]、[redacted]について相談した（1.13.2）。第 III 相検証試験（7580-010 試験）について、協和発酵キリン株式会社は、[redacted]案を提示した。これに対して医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、[redacted]との助言を得た。この助言に従い、7580-010 の対象を、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者とした。

また、当初は 7580-010 試験の有効性の主要評価項目を、[redacted]と設定する計画であったが、PMDA の[redacted]との助言を受け、CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）の管理目標値をもとに、主要評価項目を「評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合」と設定した。

非劣性マージンについて、PMDA から[redacted]

[redacted]との助言を得た。加えて、事後面談で PMDA から、[redacted]との指示があったが、適切な文献等が存在しなかった。そこで、複数の臨床専門医の意見を聴取した上で医学専門家と協議し、非劣性マージンを 15%と設定した。

対照薬であるシナカルセト塩酸塩の増減量幅について、PMDA から[redacted]との助言を得た。更に事後相談にて[redacted]との助言を得た。これを受けて協和発酵キリン株式会社で検討し、シナカルセト塩酸塩の添付文書の用法・用量である、増量幅を 25 mg、減量幅を 25 又は 12.5 mg と設定した。

1.5.2.3.7 血液透析又は腹膜透析施行中の SHPT 患者対象第 III 相臨床試験（7580-010、7580-011、7580-012 試験）

HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 30 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価する目的で、シナカルセト塩酸塩を実対照薬としたランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験を 20[redacted]年から実施した（7580-010 試験）。KHK7580 は 1～8 mg、シナカルセト塩酸塩は 12.5～100 mg の範囲で用量を調整した。有効性について、評価期（投与開始後 28～30 週）における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、KHK7580 群では 253 名中 184 名（72.7%）、シナカルセト塩酸塩群では 266 名中 204 名及び（76.7%）であった。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−シナカルセト塩酸塩群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−4.0%（−11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は−11.4%であり、非劣性マージンである−15%を上回ったことから、intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を有効性の指標としたときの、KHK7580 のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が検証された。また、安全性について、全体として大きな問題は認められなかった。上部消化管障害（MedDRA PT の「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」）の副作用は、KHK7580 群では 317 名中 41 名（12.9%）、シナカルセト塩酸塩群では 317 名中 77 名（24.3%）に発現した。投与群間の発現割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））を算出したところ、発現割合の差は−11.4%（−17.4～−5.4%）であった。これらのことより、HD 施行中の SHPT 患者を対象として、KHK7580 を個体内用量調整で投与したときの、有効性及び安全性が確認された。

HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の安全性及び有効性を評価する目的で、非盲検個体内用量調整長期投与試験を 2015 年から実施した（7580-011 試験）。KHK7580 の用量は 1～12 mg の範囲で調整した。有効性について、intact

PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は投与開始後 52 週では 137 名中 99 名（72.3%）であった。また、安全性について、大きな問題は認められなかった。

PD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 32 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討し、その後 20 週間延長投与して長期投与時の安全性及び有効性も検討する目的で、非盲検個体内用量調整試験を 2015 年から実施した（7580-012 試験）。KHK7580 は、評価期までは 1～8 mg、延長投与期では 1～12 mg の範囲で用量を調整した。有効性について、評価期（投与開始後 30～32 週）における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数（被験者割合）は、39 名中 28 名（71.8%）であった。また、安全性について、大きな問題は認められなかった。

1.5.2.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#P3610）（1.13.2）で PMDA の助言を得て、臨床データパッケージを表 1.5.2.4-1 のとおり 12 試験で構築し、KHK7580 の製造販売承認申請を行うこととした。臨床データパッケージに含まれる 12 試験は、いずれも評価資料として提出することとした。

表 1.5.2.4-1 臨床データパッケージ

試験番号 試験の種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間
7580-013 第 I 相 国内	非盲検 クロスオーバー 臨床薬理	健康成人男性	KHK7580（錠剤） 2 mg 経口投与 A 群： 第 I 期（食後） 第 II 期（絶食下） B 群： 第 I 期（絶食下） 第 II 期（食後）	16 名（A 群 8 名、B 群 8 名）	第 I 期及び第 II 期の各期の Day 1 に単回投与
7580-001 第 I 相 国内	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	健康成人男性	プラセボ KHK7580（カプセル剤） 0.3、1、3、6、12、20、30 mg 経口投与	0.3 mg：6 名 1 mg：6 名 3 mg：6 名 6 mg：6 名（絶食下）、6 名（食後） 12 mg：6 名 20 mg：6 名 プラセボ：14 名	単回
7580-002 第 I 相 国内	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	健康成人男性	プラセボ KHK7580（カプセル剤） 6、12 mg 経口投与	6 mg：6 名 12 mg：6 名 プラセボ：6 名	1 日 1 回 8 日間
7580-006 第 I 相 海外	非盲検 臨床薬理	健康成人男性	パート 1（消失経路及びマスバランス） ^{14}C-KHK7580（溶液） 1 mg 経口投与 パート 2（生物学的利用率及び薬物動態） KHK7580（カプセル剤） 1 mg 経口投与 ^{14}C-KHK7580（注射剤） 4 μg 静脈内投与	パート 1：6 名 パート 2：5 名	単回（1 日間）
7580-003 第 I／II 相 国内	非盲検 用量反応 個体内漸増	HD 施行中の SHPT 患者	単回投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4、12 mg 経口投与 反復投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4 mg 経口投与 延長投与期 KHK7580（カプセル剤） 8 、12 mg 経口投与	単回投与期： 1 mg 29 名 4 mg 28 名 12 mg 26 名 反復投与期： 1 mg 27 名 4 mg 24 名 延長投与期： 8 mg 5 名 12 mg 4 名	単回投与期： 単回×3 ステップ 反復投与期： 1 日 1 回 14 日間×2 ステップ 延長投与期： 1 日 1 回 7 日間×2 ステップ
7580-004 第 I 相 国内	非盲検	PD 施行中の SHPT 患者	KHK7580（カプセル剤） 1 mg 経口投与	9 名	単回

表 1.5.2.4-1 臨床データパッケージ（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間
7580-008 第 I 相 国内	非盲検 臨床薬理	軽度及び中等度肝機能障害患者 健康成人（肝機能障害患者に対して年齢は±10 歳、性別は 100%、体重は±20%でマッチング）	KHK7580（錠剤） 1 mg 経口投与	軽度肝機能障害患者：6 名 中等度肝機能障害患者：6 名 健康成人：12 名	単回
7580-009 第 I 相 国内	非盲検 臨床薬理	健康成人男性	KHK7580（錠剤） 6 mg 経口投与 指標薬： テオフィリン 100 mg エファビレンツ 200 mg レパグリニド 0.25 mg ジクロフェナクナトリウム 25 mg タダラフィル 5 mg	40 名	KHK7580：1 日 1 回 17 日間（Day 4～20）反復投与 指標薬：1 日 1 回 2 日間経口投与（Day 1 及び Day 18 の各 1 日間）
7580-005 第 II 相 国内	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照（オープン対照薬群としてシナカルセト塩酸塩群を含む） 並行群間用量反応	HD 施行中の SHPT 患者	プラセボ KHK7580（錠剤） 0.5、1、2 mg 経口投与 シナカルセト塩酸塩（錠剤） 25 mg 経口投与	プラセボ：30 名 KHK7580： 0.5 mg 31 名 1 mg 30 名 2 mg 30 名 シナカルセト塩酸塩： 25 mg 30 名	1 日 1 回 3 週間
7580-010 第 III 相 国内	二重盲検 ランダム化 実薬対照（ダブルダミー法） 個体内用量調整 並行群間比較	HD 施行中の SHPT 患者	用量調整期 KHK7580 群： KHK7580（錠剤）1～8 mg（開始用量 1 又は 2 mg）及びシナカルセト塩酸塩プラセボ シナカルセト塩酸塩群： シナカルセト塩酸塩（錠剤）12.5～100 mg（開始用量 25 mg）及び KHK7580 プラセボ 評価期 用量調整期終了時点の用量を維持	KHK7580：317 名 シナカルセト塩酸塩：317 名	1 日 1 回 30 週間
7580-011 第 III 相 国内	非盲検 個体内用量調整 長期投与	HD 施行中の SHPT 患者	KHK7580（錠剤） 1～12 mg 経口投与（開始用量 1 又は 2 mg）	137 名	1 日 1 回 52 週間

表 1.5.2.4-1 臨床データパッケージ（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間
7580-012 第 III 相 国内	非盲検 個体内用量調整	PD 施行中の SHPT 患者	用量調整期 KHK7580 （錠剤） 1 ～ 8 mg 経口投与（開始用量 1 又は 2 mg） 評価期 用量調整期終了時点の用量を維持 延長投与期 KHK7580 （錠剤） 1 ～ 12 mg 経口投与	39 名	1 日 1 回 52 週間

1.5.3 KHK7580 の特徴及び有用性

1.5.3.1 ベネフィット

1.5.3.1.1 既存薬に比べて上部消化管障害の発現割合が低い

7580-010 試験で、上部消化管障害（副作用）の発現割合は、KHK7580 群では 12.9%（317 名中 41 名）であったのに対し、シナカルセト塩酸塩群では 24.3%（317 名中 77 名）であった。投与群間の発現割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））を算出したところ、発現割合の差は−11.4%（−17.4～−5.4%）であった（1.5.2.3.7）。また、上部消化管障害（副作用）のうち、「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」の発現割合は、シナカルセト塩酸塩群と比較して KHK7580 群で低く、発現割合の差はそれぞれ−6.0%（−9.7～−2.3%）、−6.3%（−10.6～−2.1%）、−1.6%（−5.0～1.9%）、−1.3%（−3.0～0.5%）、0.0%（−2.4～2.4%）であった。

このことから、KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩に比べて上部消化管障害の発現割合が低い薬剤であることが示された。

1.5.3.1.2 透析施行中の SHPT 患者の intact PTH 濃度を低下させ、ガイドライン管理目標値達成に寄与する

HD 又は PD 施行中の SHPT 患者を対象としたいずれの臨床試験でも、KHK7580 投与後に intact PTH 濃度が低下した。また、第 III 相臨床試験では、有効性の評価項目として、CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で示された intact PTH 濃度の管理目標値（60～240 pg/mL）の達成割合を設定した。検証試験である 7580-010 試験では、達成割合は KHK7580 群で 72.7%、シナカルセト塩酸塩群で 76.7%であり、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−シナカルセト塩酸塩群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−4.0%（−11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は−11.4%であり、非劣性マージンである−15%を上回ったことから、KHK7580 のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が検証された（1.5.2.3.7）。更に、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした長期投与試験（7580-011 試験）及び PD 施行中の SHPT 患者を対象とした試験（7580-012 試験）でも、管理目標値達成割合は 7580-010 試験と同程度であり、KHK7580 の一貫した有効性が認められた。

また、部分集団（被験者背景、治験開始前の薬剤使用状況等）について検討したが、有効性の観点で特別に配慮が必要な集団は見出だされなかった。

更に、第 III 相臨床試験の被験者組入れ基準は、KHK7580 による治療の対象となる患者集団をおおむね反映するように設定した。このため、臨床試験の被験者集団と、維持透析下の SHPT 患者との間に、臨床的に重要な差異はないと考えられた。

以上から、シナカルセト塩酸塩と同様の有効性を有する KHK7580 は、HD 及び PD 施行中の SHPT 患者の intact PTH 濃度を低下させ、ガイドラインの管理目標値達成に寄与すると考えられる。

1.5.3.1.3 intact PTH 濃度低下作用は長期にわたり持続する

第 III 相臨床試験のいずれでも、intact PTH 濃度は KHK7580 投与後に低下し、投与期間中、低下した値を維持した。このことから、KHK7580 が長期にわたって intact PTH 濃度を低下させることが示された。なお、本製造販売承認申請時点では、臨床試験の評価期間を超える長期間のデータは得られていない。

1.5.3.1.4 臨床上問題となる薬物相互作用が少ない

非臨床試験で、KHK7580 は CYP 分子種に対して強い阻害作用を示さなかった（1.5.2.2.2）。また、KHK7580 は *in vitro* において CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 を誘導したが、薬物相互作用試験（7580-009 試験）の結果から、KHK7580 は、これらの CYP 分子種の基質になる薬剤の薬物動態に、顕著な影響を与えないと考えられた（1.5.2.3.4）。以上より、KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩と併用する際には十分な注意が必要であった、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等 CYP2D6 基質薬とも併用が可能になると考えられる。更に、KHK7580 は、他の CYP 分子種に関しても薬物相互作用のリスクが少ない、使用しやすい薬剤であると考えられる。

1.5.3.2 リスク

1.5.3.2.1 低 Ca 血症

カルシミメティクスは CaR に作用して PTH の分泌を抑制することから、低 Ca 血症が発現しうる。

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）では、KHK7580 群全体での低 Ca 血症関連事象（副作用）の発現割合は 16.8%（493 名中 83 名）であった。7580-010 試験では、低 Ca 血症関連事象（副作用）の発現割合はシナカルセト塩酸塩群で 24.3%（317 名中 77 名）であったのに対し KHK7580 群では 18.6%（317 名中 59 名）であった。また、第 III 相臨床試験の KHK7580 群では、重症度が高度、又は重篤な低 Ca 血症関連事象は発現せず、発現頻度は高かったものの、おおむね軽症で管理可能であった。第 III 相臨床試験の KHK7580 群全体では、「補正カルシウム減少」、「血中カルシウム減少」、「低カルシウム血症」により、それぞれ 8.7%（493 名中 43 名）、2.4%（12 名）、0.8%（4 名）の被験者が治験薬投与を中止又は休薬したが、これらの事象のほとんどは KHK7580 の休薬又は投与中止後に回復した。更に、低 Ca 血症関連事象（副作用）は比較的早期（～投与開始後 15 週）に多く初回発現する傾向がみられたが、初回発現の時期に顕著な特徴は認められなかった。

以上から、低 Ca 血症を重要な特定されたリスクとした。投与の際には患者の血清 Ca 濃度が低値でないことを確認するとともに、頻回の血清 Ca 濃度測定によりモニタリングするように添付文書等で注意喚起することにより、リスクの軽減を図る。

1.5.3.2.2 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈

「トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる副作用として、第 III 相臨床試験の KHK7580 群全体では、「心電図 QT 延長」（副作用）が 0.6%（493 名中 3 名）に発現した。7580-010 試験では、「心電図 QT 延長」が KHK7580 群 0.6%（317 名中 2 名）及び KRN1493 群 1.9%（317 名中 6 名）に発現し、KHK7580 群と KRN1493 群で発現割合に差は認められなかった。なお、第 III 相臨床試験では、催不整脈作用を示唆する副作用は発現しなかった。

また、健康成人又は HD 施行中の SHPT 患者を対象とした臨床試験（7580-001 試験、7580-002 試験、7580-003 試験、7580-005 試験）で、KHK7580 が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。その結果、KHK7580 が、ICH E14 ガイドラインで定義された基準（QT/QTc 間隔への作用の平均値としておよそ 5 msec）を上回る QT 間隔延長作用を有することが示された。一方、7580-001 試験、7580-002 試験、7580-003 試験で、QTcF 間隔のベースラインからの変化量と血清補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。また、非臨床安全性薬理試験において、KHK7580 は hERG 電流及びその他の心筋イオンチャネルに影響は認められず、モルモット乳頭筋及びラット右心房にも影響は認められなかった（1.5.2.2.1）。更に、QT 延長の原因の一つとして低 Ca 血症が知られていることから、臨床試験で認められた QT 間隔延長作用は、心血管系への直接作用ではなく血中 Ca 濃度低下を介したものであると考えられた。

以上から、QT 延長を重要な特定されたリスクとした。本リスクは、血清 Ca 濃度をモニタリングすることにより軽減できると考えられることから、添付文書等に記載して注意喚起する。

1.5.3.2.3 妊娠中の薬物曝露による胎児への影響

ラットを用いた生殖発生毒性試験で、死産児率の高値、生存率の低値等が認められた。このため、妊娠中の薬物曝露による胎児への影響を受け、KHK7580 の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とすることとした。なお、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されたため、妊婦に対する使用経験はない。

1.5.3.2.4 肝機能障害患者で作用が強くあらわれるおそれがある

7580-008 試験で肝機能障害の影響を検討した結果、C_{max} は健康成人及び肝機能障害患者で顕著な差が認められず、$AUC_{0-\infty}$は、肝機能障害患者の方が 1.28～2.18 倍高かった（1.5.2.3.4）。このことから、KHK7580 の薬物動態は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では KHK7580 の血漿中曝露量が増大する可能性があるため、肝機能低下患者に投与する際には注意が必要であると考えられた。

以上から、肝機能障害を有する患者では血中 KHK7580 濃度が上昇するおそれがある旨を添付文書等に記載し、注意喚起する。

1.5.3.3 特徴及び有用性のまとめ

上述のとおり、KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩と同様に透析施行中の SHPT 患者の intact PTH 濃度を低下させてガイドライン管理目標値達成に寄与し、その効果は長期にわたって持続する。また、シナカルセト塩酸塩と比較して KHK7580 は上部消化管障害の発現割合が低く、臨床上問題となる薬物相互作用を有しない。一方で、シナカルセト塩酸塩と同様に、血中 Ca 濃度の低下による、低 Ca 血症や QT 延長の発現が懸念される。しかしながら、KHK7580 の投与によるこれらのリスクは、臨床現場で広く使用されているシナカルセト塩酸塩による同様の

リスクを上回るものではなく、血中 Ca 濃度のモニタリングにより、軽減することが可能である。以上から、KHK7580 のベネフィットはリスクを上回り、シナカルセト塩酸塩の問題点を解決する、新規の有用な薬剤になると考える。

1.5.4 参考文献

Moe et al, 2006
Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006;69:1945-53.

Nemeth et al, 2004
Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. J Pharmacol Exp Ther. 2004;308:627-35.

日本透析医学会, 2012
社団法人 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌. 2012;45(4):301-56.

レグパラ®錠 package insert, 2015
レグパラ®錠 12.5mg, 25mg, 75mg [package insert]. 東京: 協和発酵キリン株式会社; 2015.

KHK7580 開発の経緯図

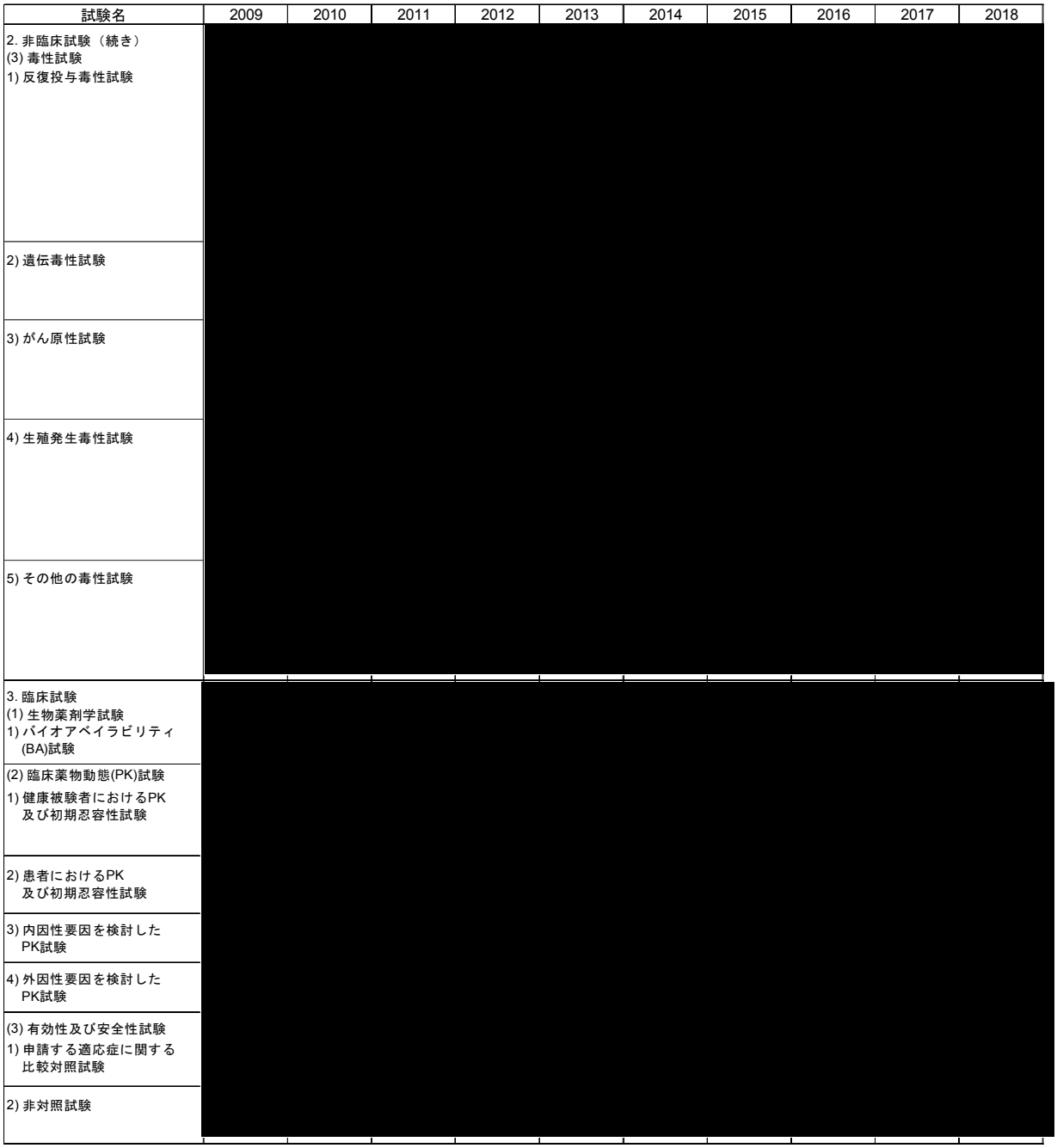
試験名	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1. 品質に関する試験 (1) 原薬 1) 製造方法	[redacted]									
2) 規格及び試験方法										
3) 安定性試験										
(2) 製剤 1) 製剤設計及び製造方法										
2) 規格及び試験方法										
3) 安定性試験										
2. 非臨床試験 (1) 薬理試験 1) 効力を裏付ける試験	[redacted]									
2) 副次的薬理試験										
3) 安全性薬理試験										
(2) 薬物動態試験 1) 吸収										
2) 分布										
3) 代謝										
4) 排泄										
5) 薬物動態学的薬物相互作用										
6) その他の薬物動態試験										

実線：国内での試験，破線：海外での試験

［品質パート］ 数字はそれぞれ開始月/終了月（原則として試験責任者の署名の期日に基づいた）
a) 長期保存試験は継続中。

［非臨床パート］数字はそれぞれ開始月/終了月（原則として試験責任者の署名の期日に基づいたが，薬理試験は試験実施期間に基づいた），［参考］：参考資料

KHK7580 開発の経緯図（続き）



実線：国内での試験，破線：海外での試験

［非臨床パート］数字はそれぞれ開始月/終了月（原則として試験責任者の署名の期日に基づいた），［参考］：参考資料

［臨床パート］　数字はそれぞれ開始月/終了月（原則として最終被験者の観察完了日）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

2018 年 1 月現在、KHK7580 は、外国では承認及び販売はされていない。

KHK7580

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

協和発酵キリン株式会社

目次

目次 2
表目次 2
1.7 同種同効品一覧表 3

表目次

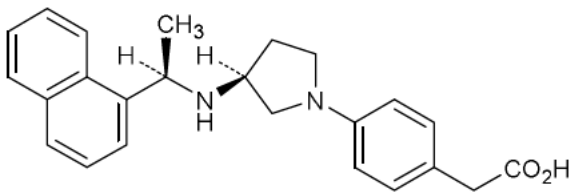
表 1.7-1 同種同効品一覧表（KHK7580） 3
表 1.7-2 同種同効品一覧表（レグパラ） 7
表 1.7-3 同種同効品一覧表（パーサビブ） 13

1.7 同種同効品一覧表

本剤と同様に二次性副甲状腺機能亢進症に対する効能・効果を有する品目には、薬理作用として活性型ビタミン D_3 補充作用を有する活性型ビタミン D_3 誘導体（マキサカルシトール、カルシトリオール及びファレカルシトリオール）と、カルシウム受容体活性化作用を有するシナカルセト塩酸塩、エテルカルセチド塩酸塩が存在する。本剤は後者と同様な薬理作用を有するため、同種同効品として、シナカルセト塩酸塩（製品名：レグパラ錠）とエテルカルセチド塩酸塩（製品名：パーサビブ静注透析用）を本項に掲載する。

本剤の添付文書（案）を表 1.7-1 に、レグパラ、パーサビブの添付文書の内容をそれぞれ表 1.7-2、表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KHK7580）

一般的名称	エボカルセト
販売名	オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月	―
規制区分	―
化学構造式	
剤型・含量	錠剤 オルケディア錠 1mg：1 錠中エボカルセト 1 mg オルケディア錠 2mg ：1 錠中エボカルセト 2 mg
効能・効果	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、エボカルセトとして 1 回 1mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2mg を経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 1～8mg の間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1 日 1 回 12mg まで経口投与することができる。
使用上の注意	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 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) 増量を行う場合は増量幅を 1mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。 (3) PTH が高値（目安として intact PTH が 500pg/mL 以上）かつ血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の場合は、開始用量として 1 日 1 回 2mg を考慮すること。（「臨床成績」の項参照） (4) 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回以上測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 未満に低下した場合は、下表のように対応すること。

一般的名称	エボカルセト

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

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

(5) PTH が管理目標値に維持されるように、定期的に PTH を測定すること。PTH の測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から 3 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。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。

＊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

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）肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある］（「薬物動態」の項参照）

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ある症状として、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）
（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。

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製剤** アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物 ミノドロン酸水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物　等 **カルシトニン** **副腎皮質ホルモン** プレドニゾロン デキサメタゾン　等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。

一般的名称	エボカルセト

テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの AUC_{0-t} が 26%、C_{max} が 15% 増加した。（「薬物動態」の項参照）	機序は不明である。
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。	血漿蛋白結合率が高いことによる。（「薬物動態」の項参照）

副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象 493 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 208 例（42.2%）に認められた。

そのうち主な副作用は、低カルシウム血症 83 例（16.8%）、悪心 23 例（4.7%）、嘔吐 20 例（4.1%）、腹部不快感 18 例（3.7%）、下痢 16 例（3.2%）であった。［申請時］

（1）重大な副作用

1）低カルシウム血症（16.8%）

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（0.6%）

QT 延長があらわれることがあるので、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

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。

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

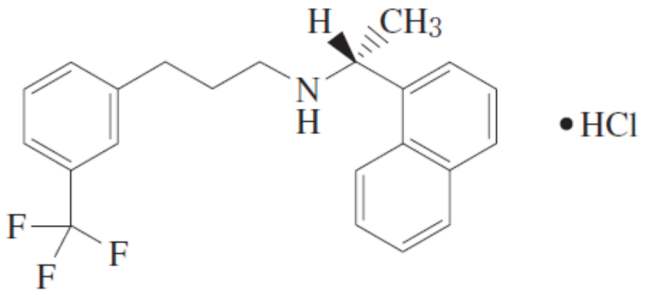
高齢者への投与

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

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

一般的名称	エボカルセト
	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。［動物実験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められている。］ (2) 授乳中の女性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認められている。］ 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）。 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、本剤は血液透析により除去されないため、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。 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。］ 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。
添付文書 作成年月	2018 年 2 月(案)
備考	-

表 1.7-2　同種同効品一覧表（レグパラ）

一般的名称	シナカルセト塩酸塩
販売名	レグパラ錠 12.5mg レグパラ錠 25mg レグパラ錠 75mg
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月	レグパラ錠 25mg、レグパラ錠 75mg：2007 年 10 月 レグパラ錠 12.5mg：2015 年 2 月
規制区分	処方箋医薬品
化学 構造式	
剤型・含量	錠剤 レグパラ錠 12.5mg：1 錠中にシナカルセト塩酸塩 13.78mg（シナカルセトとして 12.5mg） レグパラ錠 25mg：1 錠中にシナカルセト塩酸塩 27.55mg（シナカルセトとして 25mg） レグパラ錠 75mg：1 錠中にシナカルセト塩酸塩 82.65mg（シナカルセトとして 75mg）
効能・効果	１．維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 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
用法・用量	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 25mg 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 25～75mg 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 100mg を上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を 25mg とし、3 週間以上の間隔をあけて行うこと。 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 開始用量としては、成人にはシナカルセトとして 1 回 25mg 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 25～75mg 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 25mg 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 75mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる。
使用上の注意	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 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 9.0mg/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 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 12.5mg とすることを考慮すること。

一般的名称	シナカルセト塩酸塩

<table>
<tr><td rowspan="2">血清カルシウム濃度</td><td colspan="3">対　応</td></tr>
<tr><td colspan="2">処　置
本剤の投与</td><td>検　査</td><td>増量・再開</td></tr>
<tr><td>8.4mg/dL以下</td><td>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 rowspan="2">カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。</td><td rowspan="2">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、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。</td></tr>
<tr><td>7.5mg/dL以下</td><td>直ちに休薬する。</td><td>再開する場合には、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。</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 4.0g/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 ヶ 月 程度）は月 2 回とし、 PTH がほぼ安定したことを確認した後は月 1 回とすることが望ましい。なお、PTH の測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

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 8.4mg/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 7.5mg/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 4.0g/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 12.5mg 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

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］

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

一般的名称	シナカルセト塩酸塩

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。

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール 等 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	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。本剤とケトコナゾールを併用したとき、本剤のAUCが約2倍増加した[1)]。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のような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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[2)]。	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)。

一般的名称	シナカルセト塩酸塩
	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%)、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。

一般的名称	シナカルセト塩酸塩

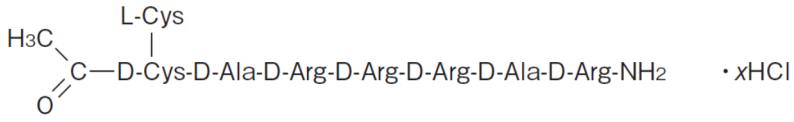
（2）その他の副作用

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

	副作用頻度(%)		
	5%以上	1～5%未満	1%未満又は頻度不明
消化器	悪心･嘔吐(25.1%)、胃不快感(17.1%)、食欲不振、腹部膨満	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	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
循環器		血圧上昇、不整脈	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
精神･神経		頭痛、しびれ、めまい、錯感覚、不眠症	
筋骨格		筋痙攣、四肢痛、関節痛	筋痛、こわばり
代謝			CK(CPK)上昇、LDH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

一般的名称	シナカルセト塩酸塩
	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。 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］。 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)。 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。 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］。 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 (8.4mg/dL) 未満になりやすいとの報告がある [3)]。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（第 8 版）
備考	対照薬

表 1.7-3　同種同効品一覧表（パーサビブ）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エテルカルセチド塩酸塩</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>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</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>小野薬品工業株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>2016 年 12 月</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学
構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>注射剤（バイアル）
パーサビブ静注透析用 2.5mg：1 バイアル中　エテルカルセチドとして 2.5mg
パーサビブ静注透析用 5mg：1 バイアル中　エテルカルセチドとして 5mg
パーサビブ静注透析用 10mg ：1 バイアル中　エテルカルセチドとして 10mg</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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>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。</td></tr>
<tr><td>使用上の
注意</td><td>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

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。

<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>8.4mg/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>7.5mg/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 4.0g/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</td></tr>
</table>

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩

（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。

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）〕

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。

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。

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

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩

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

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。

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

一般的名称	エテルカルセチド塩酸塩
	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。〕 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）。 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。 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。 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。
添付文書 作成年月	2017 年 2 月改訂 （第 2 版）
備考	-

KHK7580

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

協和発酵キリン株式会社

目次

目次 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 設定根拠 4
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 4
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 5
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠 15
1.8.2.4 引用文献 20

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

2018 年●月作成〈第 1 版〉

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
873999

劇薬、
処方箋医薬品*

カルシウム受容体作動薬

オルケディア®錠 1mg
オルケディア®錠 2mg

ORKEDIA® TABLETS

エボカルセト錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

＊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）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 製剤の性状

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

【効能・効果】

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

〈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. 増量を行う場合は増量幅を 1mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。
3. PTH が高値（目安として intact PTH が 500pg/mL 以上）かつ血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の場合は、開始用量として 1 日 1 回 2mg を考慮すること。（「臨床成績」の項参照）
4. 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回以上測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 未満に低下した場合は、下表のように対応すること。

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

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

5. PTH が管理目標値に維持されるように、定期的に PTH を測定すること。PTH の測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から 3 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。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。

＊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

【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）

(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) 肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照）

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ある症状として、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）

(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。

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製剤** アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物 ミノドロン酸水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物 等 **カルシトニン** **副腎皮質ホルモン** プレドニゾロン デキサメタゾン 等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。

テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。 本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの AUC_{0-t} が26%、C_{max} が15%増加した。(「薬物動態」の項参照)	機序は不明である。
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。	血漿蛋白結合率が高いことによる。(「薬物動態」の項参照)

4. 副作用

国内臨床試験において、安全性評価対象 493 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 208 例（42.2%）に認められた。

そのうち主な副作用は、低カルシウム血症 83 例（16.8%）、悪心 23 例（4.7%）、嘔吐 20 例（4.1%）、腹部不快感 18 例（3.7%）、下痢 16 例（3.2%）であった。

［申請時］

(1) 重大な副作用

1) 低カルシウム血症（16.8%）

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（0.6%）

QT 延長があらわれることがあるので、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

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。

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

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、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女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。［動物実験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められている。］

（2） 授乳中の女性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（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。なお、本剤は血液透析により除去されないため、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

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。］

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】

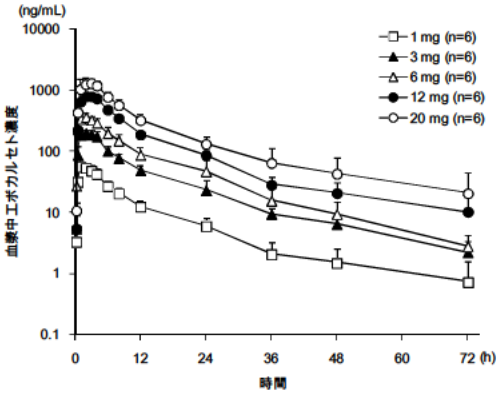
1. 単回投与時の血中濃度

（1）健康成人 [1)]

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

注）本剤の承認された1日用量は、12mgまでである。

日本人健康成人に単回投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）



日本人健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg (n=6)	58.8 ±13.2	1.50 1.00～3.00	601.6 ±170 3	19.77 ±13.82
3mg (n=6)	217 ±24	1.50 1.00～3.00	2239.7 ±269 5	17.32 ±6.74
6mg (n=6)	376 ±54	1.50 1.00～2.00	4038 5 ±1154.7	14.76 ±2.74
12mg (n=6)	867 ±109	2.00 1.00～3.00	8855.8 ±991 2	12.98 ±4.91
20mg (n=6)	1400 ±240	2.00 1.00～3.00	15307.4 ±4442.1	18.89 ±8.95

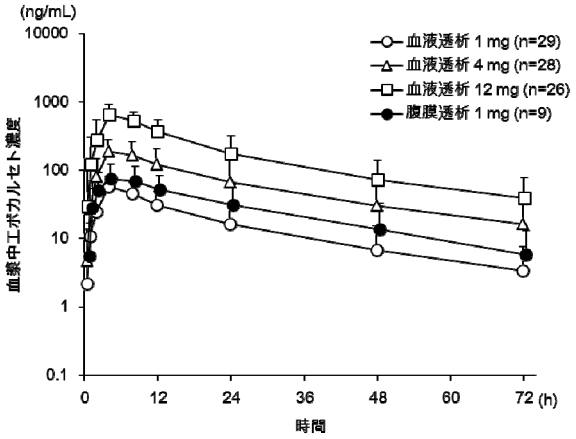
平均値±標準偏差

a)：中央値、最小値～最大値

（2）二次性副甲状腺機能亢進症患者 [2~3)]

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1、4 及び 12mg 並びに腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 1mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤単回投与後の血漿中エボカルセトの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、投与量に比例して増加した。

日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの血漿中濃度推移（平均値＋標準偏差）



血液透析：血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者、腹膜透析：腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者

日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	透析の種類	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg (n=29)	血液透析	61.9 ±21.6	4.00 1.95～11.88	1288.5 ±954.9	20.86 ±13.07
4mg (n=28)	血液透析	210 ±98	4.08 2.02～12.07	5267.8 ±5818.7	22.42 ±16.89
12mg (n=26)	血液透析	706 ±208	4.00 0.88～11.92	14680.4 ±8473.0	22.52 ±12 24
1mg (n=9)	腹膜透析	104 ±49	4.03 0.93～24.07	2040.5 ±938.5[b)]	33.58 ±11.62[b)]

平均値±標準偏差
a)：中央値、最小値～最大値
b)： n=7

2. 反復投与時の血中濃度 [4)]

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

日本人健康成人に 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
6mg (n=6)	1	393 ±118	4.00 3.00～4.00	3447 1 ±721 3	-
6mg (n=6)	8	394 ±97	4.00 2.00～4.00	3860.6 ±643 3	18.50 ±3.76
12mg (n=5)	1	898 ±182	4.00 2.00～4.00	8517.8 ±2599.6	-
12mg (n=5)	8	1050 ±250	3.00 2.00～8.00	10836.3 ±4690.7	16.30 ±5.24

平均値±標準偏差
a)：中央値、最小値～最大値

3. 食事の影響 [5)]

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

4. 吸収 [6)]

外国人健康成人にエボカルセト 1mg を単回経口投与及び ^{14}C-エボカルセト 4μg を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、62.7%であった。

5. 分布 [7~9)]

in vitro でのヒト血球移行率は 5.2～9.2%であり、ヒト血漿蛋白結合率は 97.8～98.4%であった。血漿中の主結合蛋白はアルブミン及び α_1-酸性糖蛋白であった。また、日本人健康成人及び日本人肝機能障害患者での血漿蛋白結合率は 97.9～98.2%と同程度であった。

（参考）動物実験の結果

^{14}C-エボカルセトを雄性ラット（アルビノ及び有色ラット）に単回経口投与したとき、放射能はほぼ全身に分布し、アルビノラットで高い放射能が認められた組織はハーダー氏腺及び肝臓であった。有色ラットにおいて、眼球の放射能濃度はアルビノラットより高かった。更に、有色ラットの眼球、有色皮膚及びブドウ膜の放射能の消失は緩やかであり、^{14}C-エボカルセト由来物質がメラニンに対して親和性を有することが示唆された。

6. 代謝 [6)、10)]

（1）^{14}C-エボカルセトを用いた *in vitro* 試験において、エボカルセトの代謝に寄与する UGT 分子種及び CYP 分子種は UGT1A1、UGT1A3、CYP2D6 及び CYP3A4 であることが示唆されたが、ヒト肝ミクロソーム中で生成した代謝物はいずれも試料中放射能の 4%未満であり、極めて少なかった。

（2）外国人健康成人に ^{14}C-エボカルセト 1mg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められ、総放射能に対する未変化体の比は、C_{max} では 95.5%、$AUC_{0\text{-}72}$ では 80.0%であった。血漿中の主な代謝物として、活性を有する代謝物であるタウリン抱合体及びグリシン抱合体が認められたが、総放射能に対するそれぞれの比は C_{max} では 7.5%及び 3.1%、$AUC_{0\text{-}72}$ では 11.2%及び 8.5%であった。

7. 排泄 [6)、11)]

外国人健康成人に ^{14}C-エボカルセト 1mg を単回経口投与したとき、投与後 264 時間までに、糞及び尿中にそれぞれ投与放射能の 32.7%及び 61.2%が排泄された。糞中には未変化体として投与放射能の 8.6%が排泄され、尿中には未変化体は認められなかった。

8. 肝機能障害患者 [8)]

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の日本人肝機能障害患者に本剤 1mg を単回経口投与したとき、日本人健康成人と比較して、$AUC_{0\text{-}\infty}$ はそれぞれ 2.18 倍及び 1.28 倍高かった。C_{max} はそれぞれ 1.10 倍及び 0.91 倍であり、顕著な差が認められなかった。

9. 透析による影響 [2~3)]

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤 1 及び 4mg を経口投与した後の、透析器の動脈側及び静脈側から同時採血して得られた血漿中エボカルセト濃度を比較した結果、透析による除去は認められなかった。また、腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤 1mg を経口投与した後の透析排液中エボカルセト濃度から算出された排泄率は 2.33%以下であり、透析排液への排泄はほとんど認められなかった。

10. 薬物相互作用 [12)]

日本人健康成人にテオフィリン 100mg、エファビレンツ 200mg、レパグリニド 0.25mg、ジクロフェナクナトリウム 25mg 及びタダラフィル 5mg（1 日目及び 18 日目に経口投与）及び本剤 6mg（4～20 日目に 1 日 1 回反復経口投与）を併用した。その結果、テオフィリンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.26 倍（90%信頼区間：1.19～1.33）、1.15 倍（90%信頼区間：1.10～1.20）であり、$AUC_{0\text{-}t}$ の 90%信頼区間の上限値が基準値 1.25 を上回った。エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム及びタダラフィルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ については、本剤併用の有無による影響は認められなかった。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相比較試験（血液透析）[13)]

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、本剤は 1～8mg（開始用量：1mg；ただし intact PTH 濃度 500pg/mL 以上の場合は 2mg）、実対照薬（シナカルセト塩酸塩）は 12.5～100mg（開始用量：25mg）の間で用量を調整し、1 日 1 回 30 週間経口投与した。その結果、投与開始 28～30 週の intact PTH 濃度平均値が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は、本剤では 72.7%（184/253 例）、シナカルセト塩酸塩では 76.7%（204/266 例）であった。達成した被験者割合の差（本剤−シナカルセト塩酸塩）（差の両側 95%信頼区間）は、−4.0%（−11.4～3.5%）（非劣性マージン：−15%）であり、本剤のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された。

2. 長期投与試験（血液透析）[14)]

血液透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者 137 例を対象に、本剤を 1mg より開始後（ただし、intact PTH 濃度 500pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0mg/dL 以上の場合は 2mg より開始）、1～12mg の間で用量を調整し、1 日 1 回 52 週間経口投与した。投与開始後 52 週では、intact PTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下の目標を達成した被験者割合は 72.3%であった。

3. 一般臨床試験（腹膜透析）[15)]

腹膜透析施行中の日本人二次性副甲状腺機能亢進症患者39例を対象に、本剤を1mgより開始後（ただし、intact PTH濃度500pg/mL以上かつ血清補正カルシウム濃度9.0mg/dL以上の場合は2mgより開始）、1～12mgの間で用量を調整し、1日1回52週間経口投与した。投与開始後30～32週のintact PTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下の目標を達成した被験者割合は71.8%であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序[16~20)]

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。

2. 作用・効果[18~20)]

本剤は、正常ラット及びマウス並びに部分腎摘ラットへの単回及び反復経口投与により血中PTH及びカルシウム濃度を低下させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

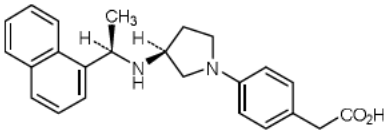
一般名：エボカルセト　Evocalcet

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

分子式：$C_{24}H_{26}N_2O_2$

分子量：374.48

化学構造式：



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

融点：約177°C（分解）

分配係数：logP = 1.00

【包装】

オルケディア錠1mg：［PTP］100錠（10錠×10）

オルケディア錠2mg：［PTP］100錠（10錠×10）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 社内資料：健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験
2) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第I／II相臨床試験
3) 社内資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第I相臨床試験
4) 社内資料：健康成人男性を対象とした第I相反復投与試験
5) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験
6) 社内資料：健康成人男性を対象としたマスバランス試験
7) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性（*in vitro*）
8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
9) 社内資料：ラットにおける組織分布
10) 社内資料：代謝に関与する酵素
11) 社内資料：*In vivo* 代謝プロファイル
12) 社内資料：健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験
13) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相臨床試験
14) 社内資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相臨床試験（長期投与試験）
15) 社内資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第III相臨床試験（一般臨床試験）
16) 社内資料：ヒトカルシウム受容体に対する作用
17) 社内資料：ヒトカルシウム受容体に対する作用様式
18) 社内資料：マウスにおける2週間反復経口投与による血漿中PTH及びCa濃度に対する作用
19) 社内資料：ラットにおける血清中PTH及びCa濃度に対する作用
20) 社内資料：部分腎摘ラットにおける2週間反復経口投与による血清中PTH及びCa濃度に対する作用

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

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。

協和発酵キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-8185　東京都千代田区大手町 1-6-1
フリーダイヤル　0120-850-150
電話　03(3282)0069　FAX　03(3282)0102
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日および弊社休日を除く）

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

【効能・効果】
維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【設定根拠】

血液透析（HD）施行中の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象とし、シナカルセト塩酸塩（KRN1493）を実対照薬とした二重盲検比較試験（7580-010 試験）において、主要評価項目である評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）（PPS）は、KHK7580 群ではそれぞれ 184 名及び 72.7%（66.8～78.1%）、 KRN1493 群ではそれぞれ 204 名及び 76.7%（71.1～81.6%）であった。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−4.0%（−11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は−11.4%であり、非劣性マージンである−15%を上回ったことから、intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を有効性の指標としたときの、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された。

また、HD 施行中の SHPT 患者を対象に実施された第 III 相長期投与試験（7580-011 試験）では、投与開始後 52 週における intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合（FAS）は 72.3%であった。

腹膜透析（PD）患者を対象に実施した第 III 相一般臨床試験（7580-012 試験）においても、評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合（FAS）は 71.8%であり、PD 施行中の SHPT 患者に対しても本剤の有効性が確認された。

以上の試験結果から、HD 及び PD 施行中の SHPT 患者に対する本剤の有効性が確認され、かつ安全性に問題がみられなかったことから、効能・効果を「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」とした。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

【用法・用量】
開始用量としては、通常、成人には 1 日 1 回エボカルセトとして 1mg 又は 2mg 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、通常 1 日 1 回 1～6mg 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 日 1 回 12mg を上限として経口投与する。

＜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) 増量を行う場合は増量幅を通常 1mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。
(3) intact PTH が 500pg/mL 以上かつ血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の患者については、開始用量として 1 日 1 回 2mg を経口投与することを考慮すること。
(4) 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回測定し、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。

<table>
<tr><th rowspan="2" colspan="2">血清カルシウム濃度</th><th colspan="4">対　応</th></tr>
<tr><th colspan="2">処置
本剤の投与</th><th>検　査</th><th>増量・
再開</th></tr>
<tr><td colspan="2">8.4mg/dL
未満</td><td>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 rowspan="2">カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮する。</td><td rowspan="2">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、8.4mg/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 5mg/dL
以下</td><td>直ちに休薬する。</td><td>再開する場合には、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。</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 4.0g/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。

(5) PTH が管理目標値に維持されるように、定期的に PTH を測定すること。PTH の測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から 3 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。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。

＊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

【用法・用量の設定根拠】

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 II 相試験（7580-005 試験）の主要評価項目である投与終了時における intact PTH 濃度の変化率の平均値（95%信頼区間、以下同様）は、KHK7580 1 mg 群で−10.56%（−20.45～−0.67%）、2 mg 群で−20.16%（−30.40～−9.92%）、KRN1493 25 mg 群で−25.86%（−36.10～−15.62%）であった（表 1.8.2-1）。また、KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に血清補正カルシウム濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 15 に最大となった。Day 15 の変化率は、KHK7580 1 mg 群で−7.38%、2 mg 群で−8.62%、KRN1493 25 mg 群で−7.70%であった（図 1.8.2-1）。

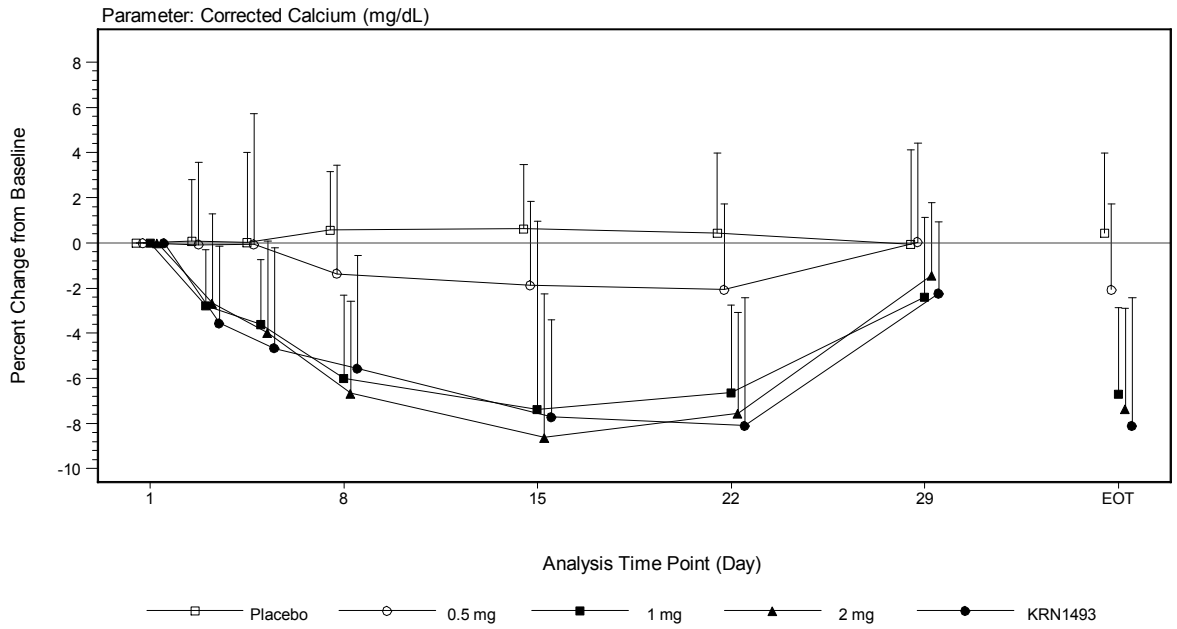
これらの結果から、KHK7580 2 mg と KRN1493 25 mg の intact PTH 濃度低下作用及び血清補正カルシウム濃度低下作用が近似していることが示唆された。一方、カルシミメティクスに特徴的なカルシウム減少に関する有害事象及びカルシウム低下によって治験の中止に至った被験者は、KHK7580 2 mg 群で 3 名（10.0%）、1 mg 群で 1 名（3.3%）、プラセボ群で 1 名（3.3%）、KRN1493 25 mg 群で 2 名（6.7%）であり、KHK7580 1 mg 群よりも 2 mg 群で多く認められた。このことから、被験者の安全を考慮し、主たる開始用量としては 1 mg が適切と考えた。ただし、「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」[1)]において intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の患者を高度の SHPT 患者と分類していることを踏まえ、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0 mg/dL 以上の SHPT 患者では、2 mg を開始用量とすることで早期に治療効果が発揮できると考えた。したがって、KHK7580 の開始用量は、1 mg 又は 2 mg と設定した。

表 1.8.2-1 治験薬投与終了時における intact PTH 濃度の変化率（%）（PPS）（7580-005 試験）

Statistic	Placebo N=28	KHK7580			KRN1493
		0.5 mg N=30	1 mg N=30	2 mg N=28	25 mg N=28
N	28	30	30	28	28
Mean	5.44	−8.40	−10.56	−20.16	−25.86
SD	25.85	25.43	22.86	34.23	27.76
Min	−37.21	−47.48	−44.95	−81.15	−64.95
Median	3.52	−12.16	−14.24	−23.83	−29.79
Max	66.60	43.61	48.58	66.82	31.86
95%CI	−4.80, 15.68	−18.29, 1.49	−20.45, −0.67	−30.40, −9.92	−36.10, −15.62
The difference between the Placebo					
Mean	−	−13.84	−16.00	−25.60	−31.30
95%CI	−	−28.08, 0.40	−30.24, −1.76	−40.08, −11.12	−45.78, −16.82
The difference between the KRN1493					
Mean	−	17.46	15.30	5.70	−
95%CI	−	3.22, 31.70	1.06, 29.54	−8.78, 20.18	−

End of Treatment (EOT) visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
N: Number of subjects in analysis set
n: Number of subjects who were randomized and had a valid measurement value at Day22, after imputation
The difference between the Placebo: Mean of percent change from baseline in each KHK7580 dose group - mean of percent change from baseline in Placebo
The difference between the KRN1493: Mean of percent change from baseline in each KHK7580 dose group - mean of percent change from baseline in KRN1493
Mean and 95% CI (Confidence Interval) are based on an ANOVA model.
Last Observation until Day 22 carried forward (LOCF) is used to impute missing data.

図 1.8.2-1 血清補正カルシウム濃度変化率の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-005 試験）



EOT visit is to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.

また、図 1.8.2-2 及び図 1.8.2-3 に示すとおり、7580-010 試験及び 7580-011 試験における投与量は、約 80%の患者が 6 mg までの用量範囲に分布したことから、本剤の臨床使用に際しては、通常 1～6 mg の間で適宜増減することとした。

更に、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（7580-003 試験）で KHK7580 12 mg を反復投与したときの安全性及び忍容性が確認されたことから、7580-011、7580-012 試験では 12 mg まで投与可能とし、それぞれ 10 名、1 名に最高用量として 12 mg が投与された。いずれの被験者においても、安全性に問題はなかったことから、効果が十分にみられない場合には、臨床試験で安全性が確認されている最高用量である 12 mg を上限として投与することとした。

HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 I/II 相試験（7580-003 試験）及び PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 I 相試験（7580-004 試験）では、HD 患者と PD 患者で、本剤を 1 mg 投与したときの血漿中 KHK7580 濃度は PD 患者のほうがやや高めに推移したものの、薬物動態パラメータに顕著な差はなく、intact PTH 濃度及び血清補正カルシウム濃度の変化率は PD 患者と HD 患者で同様であった。PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験（7580-012 試験）の評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の達成割合は 71.8%と、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相試験（7580-010 試験及び 7580-011 試験）と同様の有効性を示し、安全性プロファイルにも大きな差異はなかった。更に PD 患者と HD 患者では、SHPT の発症メカニズムや病態に大きな差異はないこと、SHPT に対して同様の治療がなされていることから、PD 患者でも HD 患者と同じ用法・用量を設定することは妥当と考えられた。

以上から、開始用量としては、通常、成人には 1 日 1 回エボカルセトとして 1 mg 又は 2 mg を経口投与することとした。以後は、患者の PTH 及び血清カルシウム濃度の十分な観察のも

と、通常 1 日 1 回 1～6 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 日 1 回 12 mg を上限として経口投与することとした。

図 1.8.2-2　7580-010 試験の投与量分布（PPS）

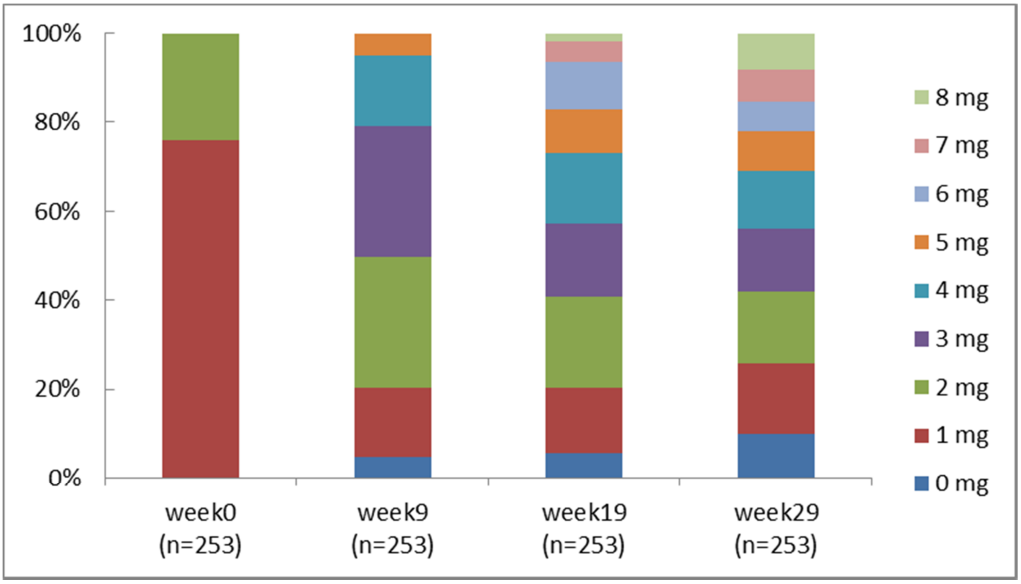
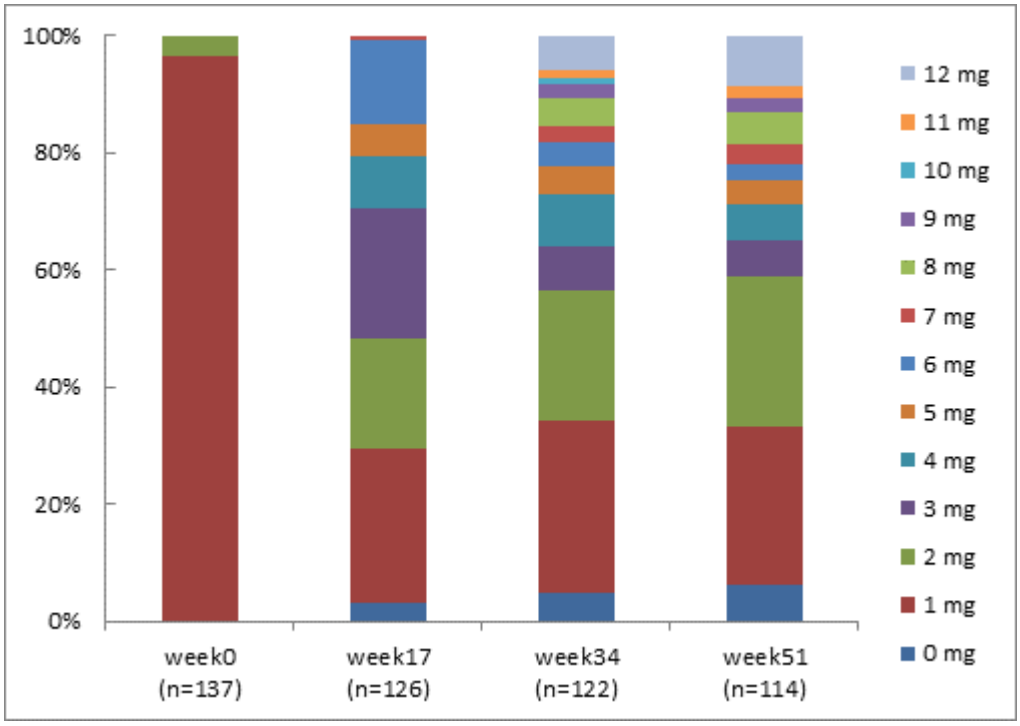


図 1.8.2-3　7580-011 試験の投与量分布（FAS）



しかしながら、審査の過程で、下記の用法及び用量を設定することとした。

（下線部追加、取消し線部削除）。

【用法及び用量】

~~開始用量としては、~~通常、成人には~~、1 日 1 回~~エボカルセトとして 1 回 1mg ~~又は 2mg~~ を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2mg を経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、~~通常~~ 1 日 1 回 1～~~6~~8mg の間で適宜用量を調整し、経口投与する。~~が、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、ただし、PTH の改善が認められない場合には、~~1 日 1 回 12mg ~~を上限として~~まで経口投与することができる。

【用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠】

（1）投与開始時の血清カルシウム濃度

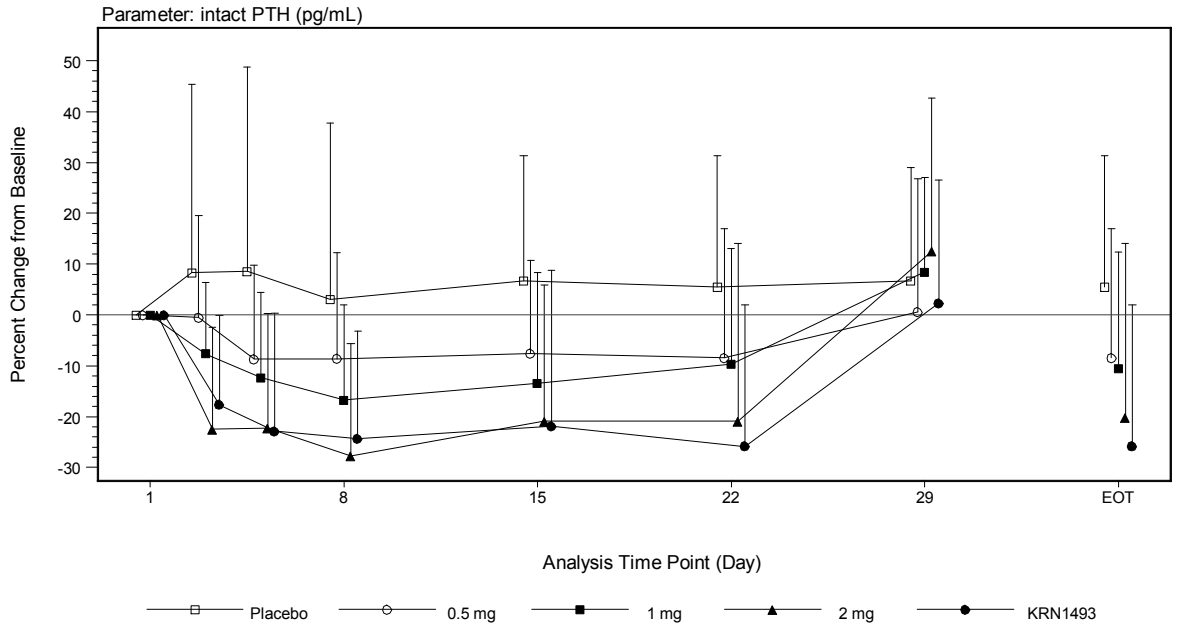
本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため、血清カルシウム濃度が低値の患者に投与された場合、血清カルシウム濃度が過度に低下し、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等を生じる可能性がある。したがって、患者の血清カルシウム濃度が低値でないことを確認した上で、本剤の投与を開始することが必要である。7580-011 試験および 7580-012 試験では選択基準として血清補正カルシウム濃度 8.4 mg/dL 以上と設定し、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤開始時の血清カルシウム濃度の目安として 8.4 mg/dL 以上を設定した。なお、7580-010 試験ではシナカルセト塩酸塩を対照薬としたため、レグパラ錠の添付文書を参考に選択基準を血清補正カルシウム濃度 9.0 mg/dL 以上と設定し実施した。

（2）増量を行う場合の増量幅及び増量間隔

7580-005 試験では、KHK7580 0.5、1、2 mg を投与したときの intact PTH 濃度及び血清補正カルシウム濃度の変化率は、おおむね投与開始後 2 週間までで最大となった（図 1.8.2-4、図 1.8.2-1）。この結果を踏まえ、第 III 相臨床試験では、検査値報告までの期間を考慮し、各用量を 3 週間以上維持してから増量することとした。また、第 III 相臨床試験（7580-010、7580-011 及び 7580-012 試験）においても、intact PTH 濃度及び血清補正カルシウム濃度は、本剤の投与開始後おおむね 2 週間で安定することが確認された。したがって、安全性の観点から、急激な血清カルシウム濃度の低下を避けるため、2 週間未満の間隔で増量を行うべきでないと考えられた。また、第 III 相臨床試験では検査値報告までの期間を考慮し、各用量を 3 週間以上維持してから増量することとしたが、実医療下では、検査実施後、即日に結果が判明する施設も存在するため、増量後 2 週間後の検査結果を確認し、増量を行うことは可能と考えた。したがって、増量間隔として 2 週間以上と設定した。第 III 相臨床試験では、いずれも本剤の用量を 1 mg 又は 2 mg から開始し、増量幅を 1 mg とし、試験を実施したが、安全性の上で大きな問題はみられなかったことから、本剤の増量幅を 1 mg に設定した。

以上より、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、増量幅を通常 1 mg とし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて行うこととした。

図 1.8.2-4　intact PTH 濃度変化率の推移（PPS、平均値+標準偏差）（7580-005 試験）



EOT visit is to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.

（3）開始用量

7580-005 試験の結果から、KHK7580 2 mg と KRN1493 25 mg の intact PTH 濃度低下作用及び血清補正カルシウム濃度低下作用が近似していることが示唆された。一方、カルシミメティクスに特徴的なカルシウム減少に関する有害事象及びカルシウム低下によって治験の中止に至った被験者は、KHK7580 2 mg 群で 3 名（10.0%）、1 mg 群で 1 名（3.3%）、プラセボ群で 1 名（3.3%）、KRN1493 25 mg 群で 2 名（6.7%）であり、KHK7580 1 mg 群よりも 2 mg 群で多く認められた。このことから、被験者の安全を考慮し、主たる開始用量として 1 mg が適切と考えた。

ただし、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」[1)]において intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の患者を高度の SHPT 患者と分類していることを踏まえ、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正カルシウム濃度 9.0 mg/dL 以上の SHPT 患者では、2 mg を開始用量とすることで早期に治療効果が発揮できると考えた。

また、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）において、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の患者に KHK7580 2 mg を投与した場合の安全性が確認されており、2 mg を開始用量とすることは可能と考えた。

以上から、intact PTH が 500 pg/mL 以上かつ血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の患者については、開始用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与することを考慮することとした。

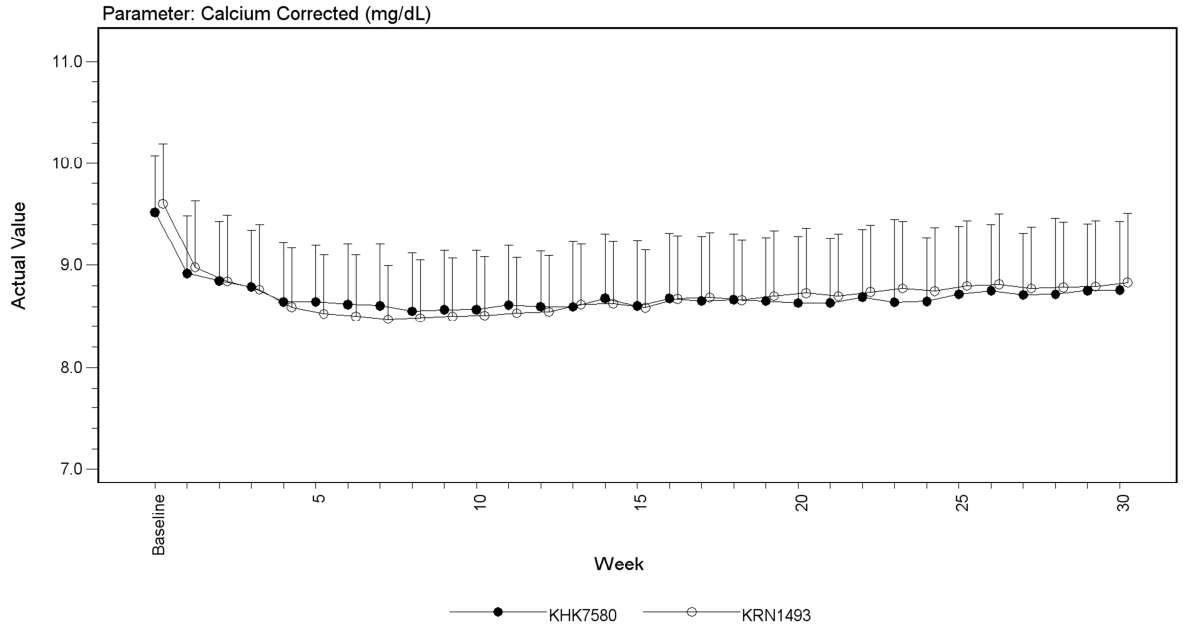
（4）血清カルシウム濃度の測定頻度、血清カルシウム濃度が低下した場合の対処及び血清カルシウム濃度の測定タイミング

・血清カルシウム濃度の測定頻度

7580-010 試験では、週 1 回の頻度で血清カルシウム濃度を測定し、1 mg 又は 2 mg を本剤の開始用量としたが、本剤開始 1 週間後に速やかな血清補正カルシウム濃度の低下を認めた（図 1.8.2-5）。また、本剤の増量を行った 1 週間後にも血清補正カルシウム濃度は速やかな低下を

認めた。したがって、本剤の開始時及び用量調整時においては、安全性に対する配慮から、血清カルシウム濃度の測定は週 1 回行うことが適切と考えた。一方、7580-011 及び 7580-012 試験の 2 つの長期投与試験においては、投与量が安定した後は、血清補正カルシウム濃度の大きな変動も無く、安全性の上で大きな問題は生じなかった。以上より、血清カルシウム濃度の測定頻度は、本剤の開始時及び用量調整時には週 1 回とし、維持期には少なくとも 2 週に 1 回測定することとした。また、血清カルシウム濃度が低下した場合には安全性に配慮し、週 1 回以上の測定とした。

図 1.8.2-5血清補正カルシウム濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）（7580-010 試験）



・血清カルシウム濃度が低下した場合の対処

本剤は血中カルシウムを低下させるため、患者の血清カルシウム濃度が過度に低下した状態で本剤を増量又は継続することは、安全性の面で問題がある。したがって、血清カルシウム濃度に関して、本剤の増量を禁止する基準及び休薬すべき基準を設定した。設定にあたり、二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした国内臨床試験において採用され、安全性の面で血清カルシウム濃度の低下に関連すると考えられる大きな問題を生じなかった 8.4 mg/dL 及び 7.5 mg/dL をそれぞれ増量禁止及び休薬の基準として設定した。

なお、透析患者は低アルブミン血症の場合が多く、低アルブミン血症の場合には、血清アルブミン濃度で血清カルシウム濃度を補正したうえで、患者の血清カルシウム濃度の評価を行うことが適切とされている [1)]。したがって、本剤使用時の血清カルシウム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。

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

・血清カルシウム濃度の測定タイミング

HD 及び PD 施行中の SHPT 患者を対象とした本剤の第 II 相以降の試験（7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験及び 7580-012 試験）においては、1 日 1 回ほぼ同時刻の服薬とし、血清カルシウム濃度の検査は服薬前に実施した。これらの試験では、既述したように、血清補正カルシウム濃度が低下した際の増量禁止基準及び休薬基準をあらかじめ設定したうえで、検査直前の服薬からほぼ 24 時間後の検査結果に基づき、本剤の安全性を評価しながら試験を行ったが、安全性のうえで大きな問題は認められなかった。

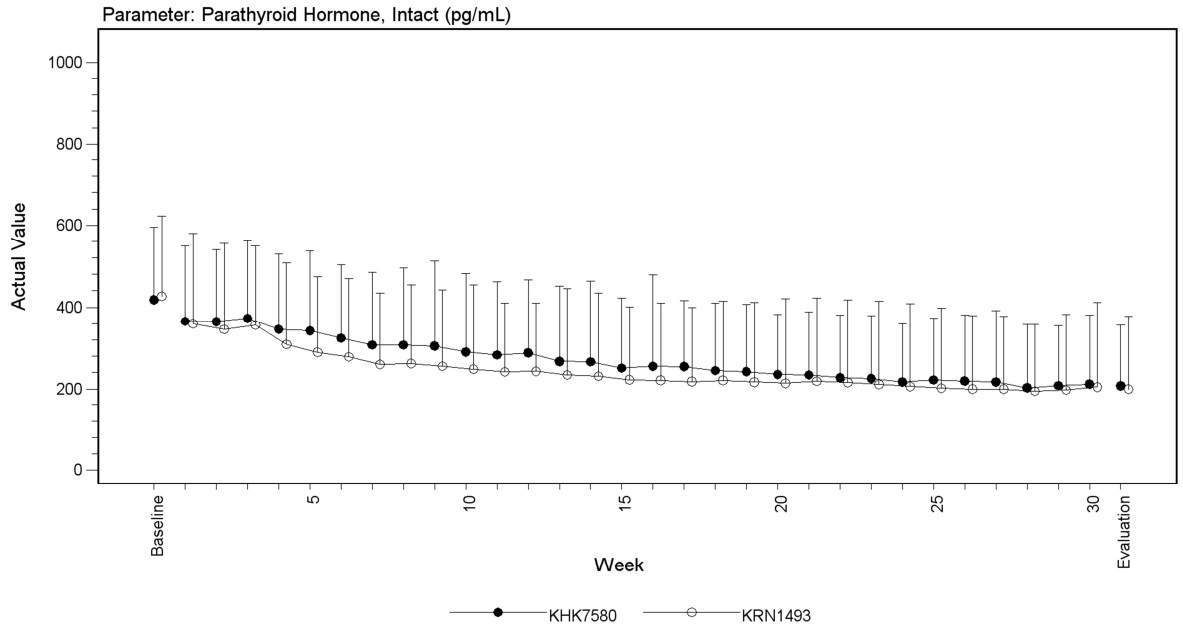
したがって、本剤の臨床使用に際しては、血清補正カルシウム濃度が低下した際の増量禁止基準及び休薬基準を設定したうえで、検査を服薬前に実施することが望ましいとした。

（5）PTH の測定頻度及びタイミング

・PTH の測定頻度

7580-010 試験では、週 1 回の頻度で intact PTH 濃度を測定した。図 1.8.2-6 に示すとおり、intact PTH 濃度は、本剤開始 1～2 週間後には安定したことより、本剤の効果を判定し、用量を調整するためには月 2 回の検査により評価することが適切であると判断した。また、intact PTH 濃度が安定したことを確認した後は、検査頻度を月 1 回としても効果の判定及び安全性の評価に十分であると判断した。また、7580-010、011 試験における投与量分布では、約 80%の患者が 6 mg までの用量範囲に維持されていた。6 mg まで増量するにはおよそ 3 ヵ月かかることから、維持用量に到達するまでの期間の目安として投与開始 3 ヵ月後とした。

図 1.8.2-6　intact PTH 濃度の推移（平均値+標準偏差）（PPS）（7580-010 試験）



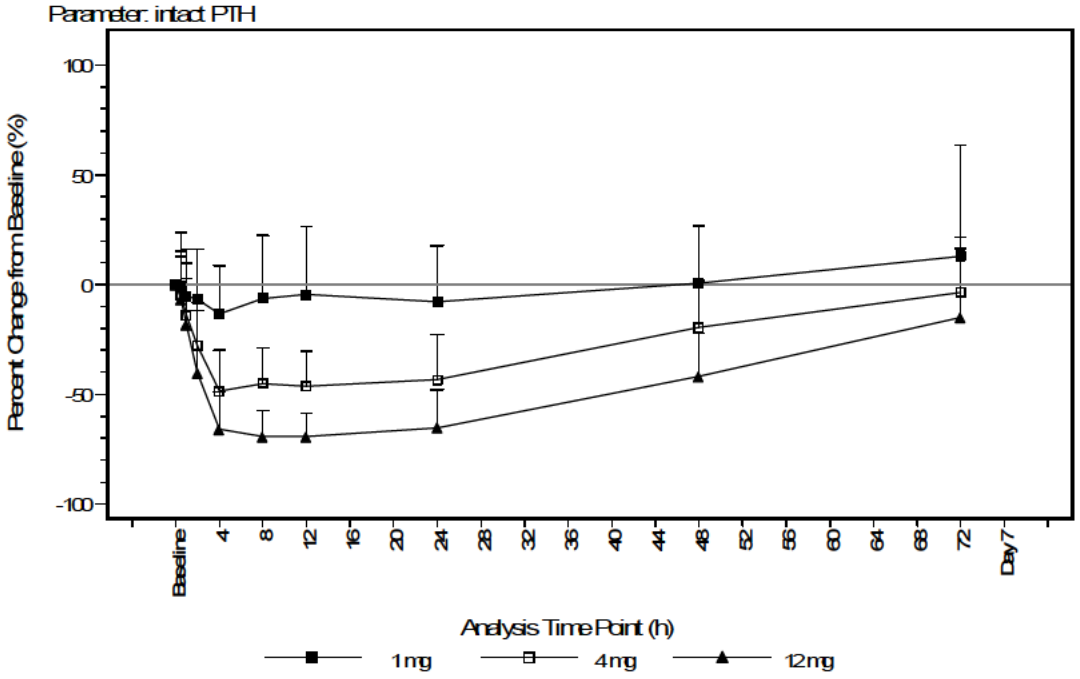
・PTH の測定タイミング

HD 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（7580-003 試験）において、図 1.8.2-7 に示すとおり、intact PTH 濃度は本剤投与 4～12 時間後に最低値となり、その後、投与前値に向けて上昇することが明らかとなっている。すなわち、本剤投与後の intact PTH 濃度は、服薬から検査までの

時間の影響を受けるため、服薬後に検査を行うと PTH の低下が過大に評価され、本剤の用量調整が適切に行われず、薬効が十分に得られない可能性がある。

したがって、本剤の臨床使用に際しては、PTH 測定の検査を服薬前に実施することとした。

図 1.8.2-7　intact PTH 濃度の変化率の推移（Mean+SD）（単回投与期）（7580-003 試験）



しかしながら、審査の過程で、下記の「用法・用量に関連する使用上の注意」を設定することとした。

（下線部追加、取消し線部削除）。

＜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）増量を行う場合は増量幅を~~通常~~ 1mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。

（3）PTH が高値（目安として intact PTH が 500pg/mL 以上）かつ血清カルシウム濃度が 9.0mg/dL 以上の~~患者について~~場合は、開始用量として 1 日 1 回 2mg ~~を経口投与すること~~を考慮すること。（「臨床成績」の項参照）

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

血清カルシウム濃度		対応			
		処置		検査	増量・再開
		本剤の投与			
8.4mg/dL 未満		原則として本剤の増量は行わない。（必要に応じて本剤の減量を行う。）	カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週 1 回以上測定する。 心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4mg/dL 以上に回復したことを確認後、増量すること。
	7 5mg/dL 以下	直ちに休薬する。			再開する場合には、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。

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

（5）PTH が管理目標値に維持されるように、定期的に PTH を測定すること。PTH の測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から 3 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。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。

＊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

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
禁忌（次の患者には使用しないこと）	
1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
2．妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	動物試験（ラット）で、胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められたため設定した。
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）	本剤は血清カルシウム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に設定した。

<table>
<tr><td>（2）肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するおそれがある。］（「薬物動態」の項参照）</td><td>肝機能障害を有する患者においては本剤の血中濃度が上昇する傾向があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>2.重要な基本的注意</td><td></td></tr>
<tr><td>（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ある症状として、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等があらわれることがある。（「重大な副作用」の項参照）</td><td>本剤が血清カルシウム濃度低下作用を有するために設定した。</td></tr>
<tr><td>（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><td>本剤の開始時及び用量調整時には血清カルシウム濃度低下等の副作用を発現する可能性が高いことから設定した。</td></tr>
<tr><td>3.相互作用（併用に注意すること）</td><td></td></tr>
<tr><td>
<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製剤
アレンドロン酸ナトリウム水和物
リセドロン酸ナトリウム水和物
ミノドロン酸水和物
イバンドロン酸ナトリウム水和物
ゾレドロン酸水和物 等
カルシトニン
副腎皮質ホルモン
プレドニゾロン
デキサメタゾン
等</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>
<tr><td>テオフィリン</td><td>テオフィリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。
本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの AUC_{0-t} が 26%、C_{max}</td><td>機序は不明である。</td></tr>
</table>
</td><td>カルシウム低下作用を有する薬剤
デノスマブ、ビスホスホネート系製剤、カルシトニン、副腎皮質ホルモンは、血清カルシウム濃度を低下させるおそれがあり、本剤との併用により、本剤の血中カルシウム濃度低下作用が増強される可能性が考えられるため設定した。

テオフィリン
機序は不明であるが、本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの AUC_{0-t} が 26%、C_{max} が 15%増加したため設定した。

蛋白結合率の高い薬剤
本剤は血漿蛋白結合率が高いことから、他剤（ジギトキシン、ジアゼパム　等）との併用により本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられるため設定した。</td></tr>
</table>

	が 15%増加した。（「薬物動態」の項参照）		
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。	血漿蛋白結合率が高いことによる。（「薬物動態」の項参照）	
4.副作用			
国内臨床試験において、安全性評価対象 493 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 208 例（42.2%）に認められた。 そのうち主な副作用は、低カルシウム血症 83 例（16.8%）、悪心 23 例（4.7%）、嘔吐 20 例（4.1%）、腹部不快感 18 例（3.7%）、下痢 16 例（3.2%）であった。［申請時］			国内臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。
（1）重大な副作用			
1）低カルシウム血症（16.8%） 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。			作用機序から本剤が低カルシウム血症を引き起こす可能性は否定できず、臨床試験において低カルシウム血症の発現が認められていることから、注意喚起が必要であると考え設定した。
2）QT 延長（0.6%） QT 延長がお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。			本剤の薬理作用の一つである血清カルシウム濃度低下に伴い、QT 延長が起こる可能性があることから、注意喚起が必要であると考え設定した。
（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。			国内臨床試験において発現した副作用に基づき記載した。

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
腹部・消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退	胃腸炎、腹痛、便秘、逆流性食道炎、口内炎、歯肉炎、腹部膨満	消化管潰瘍、腸炎、便潜血
循環器		不整脈	期外収縮、狭心症・心筋虚血、動悸
精神・神経	眩暈	感覚鈍麻	頭部不快感、振戦

	筋骨格		筋骨格痛、筋痙縮	
	肝臓		肝機能異常［AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇］	
	眼			眼乾燥、視力障害
	皮膚	そう痒症		発疹
	内分泌			PTH減少
	血液		貧血	
	代謝			CK（CPK）上昇、痛風
	呼吸器・胸郭及び縦隔障害		胸痛、胸部不快感	呼吸困難
	その他		シャント閉塞	Al-P 上昇、浮腫
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、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。				高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、本剤投与後は患者の状態を慎重に観察する必要があるため設定した。
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女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。［動物実験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められている。なお、催奇形性は認められていない。］				動物実験（ラット）で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められていることから設定した。
（2）授乳中の女性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認められている。］				動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められていることから設定した。
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）。				低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないため設定した。
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。なお、本剤は血液透析により除去されないため、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。				本剤は血中カルシウム低下作用を有するため、過量投与が行われた場合、血清カルシウム濃度が過度に低下する危険性があるため設定した。
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				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

るよう指導すること［P T P 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。］	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。	他のカルシウム受容体作動薬の非臨床試験及び海外臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.2.4 引用文献

1. 社団法人 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌. 2012;45(4):301-56.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

KHK7580 の国内での一般的名称は、平成 28 年 12 月 9 日付け薬生薬審発 1209 第 1 号により登録番号 27-5-B10 として通知された。

1） JAN
［日本名］エボカルセト
［英 名］Evocalcet

2） 化学名
［日本名］2-{4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]アミノ}ピロリジン-1-イル]フェニル}酢酸
［英 名］2-{4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]amino}pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid

1.9.2 国際一般名（INN）

KHK7580 の国際一般名称は、「WHO Drug Information, Vol.30, No. 1, 2016」に r-INN が掲載されている。

1) r-INN
evocalcet

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

薬生薬審発１２０９第１号
平成２８年１２月９日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

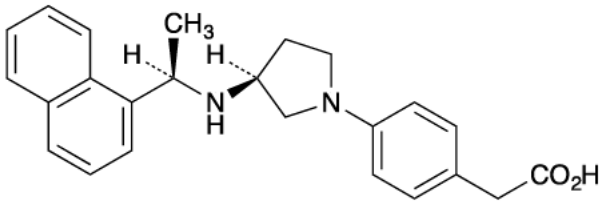
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　27-5-B10

JAN（日本名）：エボカルセト

JAN（英　名）：Evocalcet

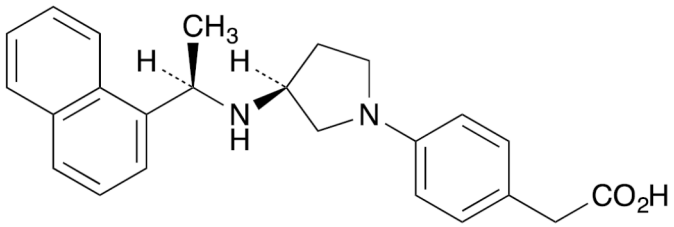


$C_{24}H_{26}N_2O_2$

2-{4-[(3*S*)-3-{[(1*R*)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]アミノ}ピロリジン-1-イル]フェニル}酢酸

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

1.10 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>2-{4-[(3S)-3-{[(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]amino}pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>維持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>通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 1mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2mg を経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 1～8mg の間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1 日 1 回 12mg まで経口投与することができる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：エボカルセト
製剤：オルケディア®錠 1mg（1 錠中エボカルセト 1mg 含有）
　　オルケディア®錠 2mg（1 錠中エボカルセト 2mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>単回　　概略の致死量（mg/kg）　　経口
ラット　　♂♀　　10
カニクイザル　　♂♀　　>10

反復
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td rowspan="2">26週</td><td rowspan="2">経口</td><td>雄：0, 0.3, 1.5, 6</td><td>雄<0.3</td><td rowspan="2">筋攣縮、体重及び摂餌量の低値、血中 Ca の低値、血中 IP の高値、副甲状腺の萎縮、鉱質沈着 (循環器系、腎臓等)、眼の所見 (水晶体混濁、水晶体線維膨化等)、心臓の所見 (心筋変性、心筋線維化等)、骨の所見 (外環状層板過骨症、海綿骨肥厚等)並びに歯の所見 (切歯欠損等)</td></tr>
<tr><td>雌：0, 0.1, 0.6, 3</td><td>雌<0.1</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>39週</td><td>経口</td><td>0, 0.3, 1, 3</td><td>0.3</td><td>QTc延長、血中Caの低値、血中IPの高値及び腎臓における鉱質沈着</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>国内臨床試験において、安全性評価対象 493 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 208 例（42.2%）に認められた。
そのうち主な副作用は、低カルシウム血症83例（16.8%）、悪心23例（4.7%）、嘔吐20例（4.1%）、腹部不快感18例（3.7%）、下痢16例（3.2%）であった。</td></tr>
</table>

会　　社	協和発酵キリン株式会社（製造販売）

1.12　添付資料一覧

第3部　品質に関する文書
3.2　データまたは報告書
3.2.S　原薬

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.S.1.1	名称（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.1.2	構造（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.1.3	一般特性（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.2.1	製造業者（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.2.3	原材料の管理（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.3.2	不純物（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.4.4	ロット分析（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.5	標準品又は標準物質（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.6	容器及び施栓系（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考
3.2.S.7.3	安定性データ（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考

3.2.P 製剤

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1	製剤及び処方（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.1	製剤成分（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.1	製造者（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	製造処方（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1-A	KHK7580錠（1 mg）の規格及び試験方法（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.1-B	KHK7580錠（2 mg）の規格及び試験方法（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-A	KHK7580錠（1 mg）の試験方法（分析方法）（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2-B	KHK7580錠（2 mg）の試験方法（分析方法）（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-A	確認試験の分析法バリデーション（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-B	純度試験 類縁物質の分析法バリデーション（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-C	含量均一性試験及び定量法の分析法バリデーション（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-D	溶出試験の分析法バリデーション（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-A	不純物の特性（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-B	[redacted]の構造決定（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-C	[redacted]の構造決定（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5.5-D	元素不純物の管理戦略（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5-E	元素不純物の測定（KHK7580錠、錠剤）	株式会社住化分析センター	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-A	KHK7580錠（1 mg）の規格及び試験方法の妥当性（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-B	KHK7580錠（2 mg）の規格及び試験方法の妥当性（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6-C	[redacted]バリデーション（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-A	KHK7580錠（1 mg）の長期保存試験（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-B	KHK7580錠（2 mg）の長期保存試験（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-C	KHK7580錠（1 mg）の加速試験（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-D	KHK7580錠（2 mg）の加速試験（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-E	KHK7580錠（1 mg）の苛酷試験（温度及び湿度）（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-F	KHK7580錠（2 mg）の苛酷試験（温度及び湿度）（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-G	KHK7580錠（1 mg）の苛酷試験（光）（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-H	KHK7580錠（2 mg）の苛酷試験（光）（KHK7580錠、錠剤）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.A　その他

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1	製造施設及び設備（KHK7580原薬、[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（KHK7580錠、錠剤、協和発酵キリン及び[redacted]）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	添加剤	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.R　各極の要求資料

該当資料なし

3.3　参考文献

2.3項で引用した文献を添付した。

1.12 添付資料一覧

第4部 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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1-1	Agonistic activity of MT-4580 on human calcium receptors ([redacted]061[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Assessment for allosteric effect of MT-4580 on the human calcium receptor ([redacted]102[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	The pharmacological effect of MT-4580 by 14 days repeated oral administration on plasma parathyroid hormone levels in mice (d-[redacted]-0838)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	The pharmacological effect of MT-4580 by single oral administration on serum parathyroid hormone levels in rats (d-[redacted]-926)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	The pharmacological effect of MT-4580 by 14 days repeated oral administration on serum parathyroid hormone levels in 5/6 nephrectomized rats (d-[redacted]-0633)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-6	The pharmacological effect of MT-4580 by 28 days repeated oral administration on parathyroid gland cell proliferation in 5/6 nephrectomized rats (r-[redacted]-0196)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.2-1	Binding Study of MT-4580 to Various Receptors ([redacted]137[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.2-2	Supplemental Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on Urine Volume and Urinary Electrolyte Excretion in Rats ([redacted]170)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.2-3	Effect of MT-4580 by single oral administration on gastric emptying in rats (d-[redacted]-0068)	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
4.2.1.2-4	Effects of new compounds on the human calcium receptor ([redacted]361[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.3-1	Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on General Physical Condition and Behavior in Rats ([redacted]275)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.1.3-2	Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on hERG Current ([redacted]037)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3	Effects of MT-4580 on Cloned Cardiac Ion Channels Expressed in Mammalian Cells ([redacted]923[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	Effects of MT-4580 on Cloned Kir6.2/SUR2A and hKir2.1 Channels Expressed in Mammalian Cells ([redacted]924[redacted])	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-5	Supplemental Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on Action Potential of Isolated Guinea Pig Papillary Muscles ([redacted]271)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-6	Follow-up Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on Beating Rate in Isolated Rat Right Atria ([redacted]713)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-7	Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on Blood Pressure and Heart Rate of Conscious Rats ([redacted]362[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-8	Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on Cardiovascular System in Conscious Monkeys ([redacted]167)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-9	Safety Pharmacology Studies of MT-4580 Effects on Respiratory System in Conscious Rats ([redacted]012)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1-1	Bioanalytical Method Validation for Determination of MT-4580 Concentration in Mouse Plasma ([redacted]326)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Bioanalytical Method Partial Validation for Determination of MT-4580 Concentration in Mouse Plasma ([redacted]333)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Bioanalytical Method Validation for Determination of MT-4580 Concentration in Rat Plasma ([redacted]575)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Plasma Concentrations of MT-4580 after Single Oral Administration to 5/6 Nephrectomized Rats: Nonclinical Pharmacology Study for Effect on Serum PTH ([redacted]234)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-5	Bioanalytical Method Validation for Determination of MT-4580 Concentration in Rabbit Plasma ([redacted]139)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Bioanalytical Method Validation for Determination of MT-4580 Concentration in Monkey Plasma ([redacted]576)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Bioanalytical Method Validation for Determination of MT-4580 Concentration in Rat and Monkey Aqueous Humor([redacted]770)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.2-1	Absorption, Distribution and Excretion of [14C]MT-4580 after Single Oral and Intravenous Administration to Rats ([redacted]795[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Absorption and Excretion of [14C]MT-4580 after Single Oral and Intravenous Administration to Monkeys ([redacted]454[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetic Study of MT-4580 after Single Oral and Intravenous Administration to Rats ([redacted]877)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4	Pharmacokinetic Study of MT-4580 after Single Oral and Intravenous Administration to Monkeys ([redacted]878)	[redacted]	国内	社内資料	評価

「A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period」は、共通資料として、4.2.3.2-2に添付した。

「A 26-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Rats」は、共通資料として、4.2.3.2-4に添付した。

「A 39-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Cynomolgus Monkeys」は、共通資料として、4.2.3.2-8に添付した。

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.3-1	In Vitro Plasma Protein Binding of [14C]MT-4580 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, Cynomolgus Monkeys, and Humans ([redacted]738)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	In Vitro Plasma Protein Binding of MT-4580 Metabolites in Humans ([redacted]857)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3	In Vitro Blood Cell Distribution and Identification of Plasma Binding Protein of [14C]MT-4580 ([redacted]739)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	Feto-Placental Transfer of [14C]MT-4580 after Single Oral Administration to Rats ([redacted]472[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価

「Absorption, Distribution and Excretion of [14C]MT-4580 after Single Oral and Intravenous Administration to Rats」は、共通資料として、4.2.2.2-1に添付した。

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.4-1	In Vitro Metabolism Study of [14C]MT-4580 in Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes ([redacted]860[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2	In vivo Metabolism Study of [14C]MT-4580 in Rats ([redacted]859[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-3	In vivo Metabolism Study of [14C]MT-4580 in Monkeys ([redacted]482[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-4	Identification of Cytochrome P450 (CYP450) involved in Biotransformation of MT-4580 in vitro ([redacted]01)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	Identification of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) involved in Biotransformation of MT-4580 in vitro ([redacted]02)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.4-6	Inductive Effect of MT-4580 on CYP1A2, 2B6, 2C and 3A in Cultured Human Hepatocytes ([redacted]03)	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-7	Inhibitory Effect of MT-4580 on the Specific Activities of Human CYP Isozymes ([redacted]432)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-8	Time-Dependent Inhibitory Effect of MT-4580 on Cytochrome P450 3A in Human Liver Microsomes ([redacted]944)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.5-1	Excretion of [14C]MT-4580 into Milk after Single Oral Administration to Lactating Rats ([redacted]473[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価

「Absorption, Distribution and Excretion of [14C]MT-4580 after Single Oral and Intravenous Administration to Rats」は、共通資料として、4.2.2.2-1に添付した。

「Absorption and Excretion of [14C]MT-4580 after Single Oral and Intravenous Administration to Monkeys 」は、共通資料として、4.2.2.2-2に添付した。

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 （非臨床）

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.6-1	Investigation on Involvement of P-gp and BCRP in Transcellular Transports of [14C]MT-4580 and Inhibitory Effects of MT-4580 on P-gp and BCRP in Caco-2 Cells ([redacted]144[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-2	Investigation on Uptake Transports of [14C]MT-4580 in Human OATP1B1- or OATP1B3-expressing HEK293 Cells and Inhibitory Effect of MT-4580 on OATP-mediated Transport of [3H]Estradiol 17β-D-glucuronide ([redacted]204[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-3	Investigation on Inhibitory Effects of MT-4580 on OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K ([redacted]405[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.7-1	Plasma Concentrations of MT-4580 after Repeated Oral Administration to 5/6 Nephrectomized Rats: Nonclinical Pharmacology Study for Effect on Serum PTH ([redacted]651)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.2-1	A 2-week Oral Repeated Dose Toxicity Study of 1204580 in Rats ([redacted]220)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-2	A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period ([redacted]949)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-3	A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Rats ([redacted]163)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-4	A 26-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Rats ([redacted]153)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-5	A 2-week Oral Repeated Dose Toxicity Study of 1204580 in Cynomolgus Monkeys ([redacted]391)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-6	A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period ([redacted]973)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-7	A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Cynomolgus Monkeys ([redacted]228)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-8	A 39-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of MT-4580 in Cynomolgus Monkeys ([redacted]163)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Study of MT-4580 ([redacted]964)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	Chromosomal Aberration Study of MT-4580 in Cultured Mammalian Cells ([redacted]965)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2-1	Micronucleus Test of MT-4580 using Rats ([redacted]967)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.4.1-1	A 104-Week Oral Repeated Dose Carcinogenicity Study of MT-4580 in Rats ([redacted]920)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.4.2-1	A 2-Week Oral Gavage Range-finding Toxicity Study of MT-4580 in Mice ([redacted]678)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.4.2-2	A 4-Week Oral Gavage Range-finding Toxicity Study of MT-4580 in CB6F1-non Tg rasH2 Mice ([redacted]559)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.4.2-3	A Twenty-six-week Oral Gavage Carcinogenicity Study of MT-4580 in CB6F1-Tg rasH2 Mice ([redacted]851)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.5.1-1	Study for Effects of MT-4580 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation by Oral Administration in Rats ([redacted]702)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-1	Dose Range Finding Study for Effects of the Oral Administration of MT-4580 on Embryo-Fetal Development in Rats ([redacted]095)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	Study for Effects of the Oral Administration of MT-4580 on Embryo-Fetal Development in Rats ([redacted]119)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	Dose Range Finding Study for Effects of the Oral Administration of MT-4580 on Embryo-Fetal Development in Rabbits ([redacted]094)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	Study for Effects of the Oral Administration of MT-4580 on Embryo-Fetal Development in Rabbits ([redacted]120)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3-1	Study for Effects of the Oral Administration of MT-4580 on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function in Rats ([redacted]172)	[redacted]	国内	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7.3-1	EFFECTS OF CALCIUM GLUCONATE SUPPLEMENT BY INTRAVENOUS INFUSION ON LENS OPACITY OBSERVED IN MT-4580-TREATED RATS ([redacted]099)	[redacted]	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.3-2	Determination of MT-4580 Concentration in Aqueous Humor in Rats after 7-Day Oral Repeated Administration ([redacted]891)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-3	Determination of MT-4580 Concentration in Aqueous Humor in Cynomolgus Monkeys after 7-Day Oral Repeated Administration ([redacted]892)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-1	In Vitro Phototoxicity Test of MT-4580 ([redacted]001)	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	A Single Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration of MT-4580 on Eyes and Skin in Pigmented Rats ([redacted]690)	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.3 参考文献

2.4及び2.6項で引用した文献を添付した。

1.12 添付資料一覧

第5部 臨床試験報告書
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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.1.1-1	KHK7580最終製剤の健康成人に対する食事の影響試験（7580-013）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.1-2	「KHK7580最終製剤の健康成人に対する食事の影響試験（治験実施計画書番号：7580-013）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]051[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.1.4-1	LC/MS/MS法によるヒト血漿中KHK7580濃度測定のバリデーション（[redacted]104[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	Method Validation for Determinaton of KHK7580 in Human Plasma by LC-MS/MS ([redacted]018[redacted])	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	LC/MS/MS法によるヒト尿中KHK7580濃度測定のバリデーション（[redacted]105[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	透析液中KHK7580の定量法バリデーション試験（[redacted]038[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	LC/MS/MS法によるヒト血漿中KHK7580長期保存安定性試験（[redacted]110[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.1.4-6	LC/MS/MS法によるヒト尿中KHK7580長期保存安定性試験（[redacted]111[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

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

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.1-1	KHK7580の健康成人男性を対象とした第I相臨床試験（7580-001）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-2	KHK7580の健康成人男性を対象とした第I相臨床試験（反復投与試験）（7580-002）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-3	A single center two part study in healthy adult male subjects to determine the human mass balance and pharmacokinetics of a single oral dose of ^{14}C-KHK7580 (PART 1) and to assess the absolute bioavailability based on the pharmacokinetic parameters of a single intravenous microdose of ^{14}C-KHK7580 following a single oral dose of KHK7580 (PART 2)（7580-006）	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1-4	「KHK7580 の健康成人男性を対象とした第I 相臨床試験（治験実施計画書番号：7580-001）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]153[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-5	「KHK7580 の健康成人男性を対象とした第I 相臨床試験（治験実施計画書番号：7580-001）」におけるヒト尿中KHK7580濃度測定（[redacted]154[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-6	「KHK7580 の健康成人男性を対象とした第I 相臨床試験（反復投与試験）（治験実施計画書番号：7580-002）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]058[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-7	Analysis of metabolites in samples from KHK7580 mass balance and absolute bioavailability study (7580-006)（[redacted]436[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-8	7580-006試験におけるKHK7580及び代謝物の薬物動態の検討	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.2-1	KHK7580第I／II相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580の個体内漸増法による単回及び反復投与試験）（7580-003）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.2-2	KHK7580第I相臨床試験（腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580の単回投与試験）（7580-004）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.2-3	「KHK7580 第I／II 相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580 の個体内漸増法による単回及び反復投与試験）（治験実施計画書番号：7580-003）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.2-4	「KHK7580 第I 相臨床試験（腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580 の単回投与試験）（治験実施計画書番号：7580-004）」におけるヒト血漿及び透析排液中KHK7580濃度測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.3-1	KHK7580の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（7580-008）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.3-2	「KHK7580 の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（治験実施計画書番号：7580-008）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.3-3	「KHK7580 の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（治験実施計画書番号：7580-008）」におけるKHK7580 の血漿中蛋白結合率測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.4-1	KHK7580の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（チトクロームP450を介した薬物相互作用試験）（7580-009）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.4-2	「KHK7580 の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（チトクロームP450 を介した薬物相互作用試験）（治験実施計画書番号：7580-009）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.4-3	LC/MS/MS法によるヒト血漿中Theophylline、Efavirenz、Tadalafil、Repaglinide及びDiclofenac濃度測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.4-4	KHK7580並びに代謝物M1及びM2の臨床薬物相互作用試験の必要性の評価（7580-DDI-01）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.3.5-1	KHK7580のPPK解析（1）（7580-PPK-01）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.1-1	KHK7580第II相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580の二重盲検並行群間用量反応試験）（7580-005）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	KHK7580第III相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580とシナカルセト塩酸塩のランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験）（7580-010）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	「KHK7580 第II相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580 の二重盲検並行群間用量反応試験）（治験実施計画書番号：7580-005）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]096[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.1-4	「KHK7580第III相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580とシナカルセト塩酸塩のランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験）（治験実施計画書番号：7580-010）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]060[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.2-1	KHK7580第III相臨床試験（血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580の長期投与試験）（7580-011）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	KHK7580第III相臨床試験（腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580の一般臨床試験）（7580-012）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	「KHK7580第III 相臨床試験（腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKHK7580 の一般臨床試験）（治験実施計画書番号：7580-012）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定（[redacted]059[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出の有無
5.3.5.3-1	KHK7580併合解析報告書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

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

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。