

審議結果報告書

令和元年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg
[一般名] エボカルセト
[申請者名] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 4 月 24 日

[審議結果]

令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和元年 11 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg
[一般名] エボカルセト
[申請者] 協和キリン株式会社（協和発酵キリン株式会社から社名変更）
[申請年月日] 平成 31 年 4 月 24 日
[剤形・含量] 1 錠中にエボカルセト 1 mg 又は 2 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31 薬）第 426 号、平成 31 年 3 月 4 日付け薬生薬審発 0304 第 1 号）
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「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」に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の安全性及び有効性について、本剤が投与された副甲状腺癌における高カルシウム血症患者全症例、並びに本剤が投与された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患者全症例を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
- 下記疾患における高カルシウム血症
 - ・副甲状腺癌
 - ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

（下線部追加）

[用法及び用量]

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

通常、成人には、エボカルセトとして1回1 mg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1～8 mgの間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12 mgまで経口投与することができる。

＜副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症＞

通常、成人には、エボカルセトとして1回2 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として1回2 mgを1日2回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は1回6 mgまで、投与回数は1日4回までとする。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和元年10月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg
[一般名] エボカルセト
[申請者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成31年4月24日
[剤形・含量] 1錠中にエボカルセト 1 mg 又は 2 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果] ○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
○下記疾患における高カルシウム血症
・副甲状腺癌
・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症
(下線部追加)

[申請時の用法・用量] <維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>
通常、成人には、エボカルセトとして1回 1 mg 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 1~8 mg の間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回 12 mg まで経口投与することができる。
<副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症>
通常、成人には、エボカルセトとして1回 2 mg を開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて1回 2 mg を1日2回から投与を開始することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、通常1回 2~6 mg を1日1~4回の間で経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、最高用法・用量は1回 6 mg を1日4回とする。
(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

原発性副甲状腺機能亢進症（以下、「PHPT」）は、副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）が過剰分泌されることにより、血清カルシウム（以下、「Ca」）濃度が上昇し、腎機能障害、消化器症状、筋力低下、骨痛、神経関連症状、心血管イベント等の様々な症状をきたす疾患である。PHPTの原因として主に副甲状腺の腺腫又は過形成、副甲状腺癌がある。PHPT治療の第一選択は副甲状腺摘出術（以下、「PTx」）であるが、PTx術後再発患者等が存在する。現在、本邦では、副甲状腺癌における高カルシウム血症、PTx不能又は術後再発のPHPT（以下、「難治性PHPT」）における高カルシウム血症の治療薬として、カルシウム受容体（以下、「CaR」）作動薬であるシナカルセト塩酸塩（以下、「シナカルセト」）が承認されている。しかしながら、シナカルセトでは、嘔気、嘔吐等の上部消化管障害の副作用が一定割合で発現するため、十分量の服用が困難な患者も存在することが報告されている。

エボカルセト（以下、「本薬」）は、シナカルセトと同様にCaRに対する作動薬である。本薬は、本邦では2018年3月に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」の効能・効果で承認されており、シナカルセトで課題となっている上部消化管障害を軽減すること等が期待され、副甲状腺癌及び難治性PHPTにおける高カルシウム血症に係る開発に至った。

今般、申請者は国内試験より、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2019年9月時点において、海外において承認を取得している国はない。

また、本薬は、「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」を予定される効能・効果として、平成31年3月4日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（31薬）第426号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「オルケディア錠1mg他」審査報告書〈平成30年2月19日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「オルケディア錠1mg他」審査報告書〈平成30年2月19日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験で用いられた製剤と既承認製剤は、フィルムコーティングの組成及び含量が異なるものの、溶出試験により生物学的同等性が示されている（初回承認時に評価済み）。

本薬の未変化体の血漿中濃度は、LC/MS/MS 法により測定され、定量下限値は 0.05 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：試験番号 7580-101<2017 年 10 月～2019 年 4 月>）

副甲状腺癌患者又は難治性 PHPT 患者を対象とした国内試験において、本薬経口投与時の血漿中未変化体濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 2 mg を 1 日 1 回又は 2 回¹⁾ 経口投与で開始し、血清補正 Ca 濃度²⁾ に応じて 1 日 2～24 mg を連日経口投与することとされた。投与 24 週後までに血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者は、その時点で評価期から延長投与期に移行し、以降 52 週まで投与された。

薬物動態について、本薬初回投与後の血漿中未変化体の C_{max} 及び t_{max} は表 1 のとおりであった。また、本薬反復投与後の血漿中未変化体の C_{max} 及び t_{max} は表 2 のとおりであった。

表 1 本薬 2 mg 初回経口投与後における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)
全体	18	194±66	1.0 (0.5, 3.0)
PTx 不能の PHPT	13	200±63	1.0 (0.5, 3.0)
PTx 術後再発の PHPT	2	205, 245 ^{b)}	1.0, 1.0 ^{b)}
副甲状腺癌	3	149±91	2.1 (0.9, 2.9)

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 2 例の測定値

表 2 本薬反復経口投与後における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)
2 mg 1 日 2 回	4	184±29	1.9 (1.0, 2.0)
4 mg 1 日 2 回	4	479±43	1.0 (0.5, 1.0)
6 mg 1 日 2 回	4	1,100±644	1.4 (1.0, 2.8)
6 mg 1 日 4 回	4	1,080±658	0.8 (0.5, 2.9)

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

本薬初回投与後の原疾患別の血漿中未変化体濃度について、例数は極めて限られているものの、本薬の血漿中濃度に原疾患による大きな差異はないと考える。また、本薬反復投与後の血漿中未変化体濃度について、各投与量における例数が少なくばらつきが大きいものの、 C_{max} は概ね投与量に比例して上昇する傾向が認められた。

以上を踏まえると、本薬 24 mg（1 回 6 mg を 1 日 4 回）を反復経口投与したときに、本薬の血漿中濃度が著しく高くなり安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

¹⁾ 事前検査時の血清補正 Ca 濃度に応じて開始用法・用量が選択された

・ 12.5 mg/dL 以下→1 回 2 mg 1 日 1 回（2 mg/日）

・ 12.5 mg/dL 超 →1 回 2 mg 1 日 2 回（4 mg/日）

²⁾ 血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 未満の場合：

血清補正 Ca 濃度 (mg/dL) = 血清 Ca 濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度 (g/dL) + 4.0

血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 以上の場合：

血清補正 Ca 濃度 (mg/dL) = 血清 Ca 濃度 (mg/dL)

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、表 3 に示す国内試験（7580-101 試験）が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

試験番号	試験デザイン	対象患者	投与期間	用量群（投与例数）	主要評価項目
7580-101	非盲検 非対照	副甲状腺癌患者、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者	52 週間	本薬群（18 例）	評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合 14 例、77.8%

7.1 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：試験番号 7580-101＜2017 年 10 月～2019 年 4 月＞）

副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者（表 4）（目標症例数 10 例以上）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 14 施設にて実施された。

表 4 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上 ・副甲状腺癌患者又は難治性 PHPT 患者 ・事前検査時における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL 超
<p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセトを使用した患者 ・事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、Ca 製剤の用法・用量及び薬剤の種類の変更又は新規投薬を行った患者 ・副甲状腺癌以外の悪性腫瘍による高カルシウム血症患者

本試験は、スクリーニング期、本薬投与開始後最大 24 週間の評価期及びその後の 52 週までの延長投与期から構成された。24 週までに血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者は、その時点で延長投与期に移行した。また、その他の被験者のうち、24 週の時点で治験担当医師が延長投与期への移行に問題がないと判断した被験者も、延長投与期に移行した。治験薬投与期間は、評価期と延長投与期を合わせて 52 週間とされた。なお、治験担当医師の判断により延長投与期に移行しない被験者は 24 週の評価期終了時点で治験終了とされた。

用法・用量は、本薬 2 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与で開始し、表 5 に従い用量調節しながら経口投与することとされた。

表 5 用量調整表

開始用法・用量	事前検査の血清補正Ca濃度に応じて選択 ・ 12.5 mg/dL以下→1回2 mg 1日1回 (2 mg/日) ・ 12.5 mg/dL超 →1回2 mg 1日2回 (4 mg/日)														
用量調節範囲	<table border="1"> <thead> <tr> <th>段階</th> <th>用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1回2 mg 1日1回 (2 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1回2 mg 1日2回 (4 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1回4 mg 1日2回 (8 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>1回6 mg 1日2回 (12 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1回6 mg 1日3回 (18 mg/日)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>1回6 mg 1日4回 (24 mg/日)</td> </tr> </tbody> </table>	段階	用法・用量	1	1回2 mg 1日1回 (2 mg/日)	2	1回2 mg 1日2回 (4 mg/日)	3	1回4 mg 1日2回 (8 mg/日)	4	1回6 mg 1日2回 (12 mg/日)	5	1回6 mg 1日3回 (18 mg/日)	6	1回6 mg 1日4回 (24 mg/日)
段階	用法・用量														
1	1回2 mg 1日1回 (2 mg/日)														
2	1回2 mg 1日2回 (4 mg/日)														
3	1回4 mg 1日2回 (8 mg/日)														
4	1回6 mg 1日2回 (12 mg/日)														
5	1回6 mg 1日3回 (18 mg/日)														
6	1回6 mg 1日4回 (24 mg/日)														
増量基準	以下の基準をすべて満たす場合に1段階増量 ・ 来院時の血清補正Ca濃度が10.3 mg/dL超 ・ 同じ用法・用量を2週間以上継続 ・ 増量を行う上で被験者の安全に問題がないと治験担当医師が判断														
減量基準	・ 有害事象により治験担当医師が減量すべきと判断した場合は、減量 ・ 原則1段階減量。ただし、治験担当医師が必要と判断した場合は、1段階を超える減量も可 ・ 減量の下限は1回2 mg 1日1回 (2 mg/日) ・ 1回2 mg 1日1回 (2 mg/日) 投与時に減量すべきと判断した場合は休薬														
減量後の増量	・ 治験担当医師が増量可能と判断した場合に増量 ・ 原則1段階増量。ただし、治験担当医師等が必要と判断した場合は、減量直前の用法・用量までであれば1段階を超える増量も可														
休薬基準	以下のいずれかに該当する場合は休薬 ・ 血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下 ・ 有害事象により治験担当医師が休薬すべきと判断 ・ 1回2 mg 1日1回 (2 mg/日) 投与時に治験担当医師が減量すべきと判断														
休薬後の再開基準	・ 血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上、かつ治験担当医師が被験者の安全を考慮し、投与再開可能と判断した場合には、再開 ・ 再開時の用法・用量は休薬前と同一の用法・用量又はそれより低い段階の用法・用量 ・ 連続した休薬は、8週間まで														

本薬が投与された 18 例（副甲状腺癌患者 3 例及び難治性 PHPT 患者 15 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（副甲状腺癌患者 2 例及び難治性 PHPT 患者 1 例）であり、中止内容の内訳は「有害事象」、「患者の申し出による試験中止」及び「治験担当医師等が中止すべきと判断」が各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合 [95%信頼区間] は、14/18 例及び 77.8 [52.4, 93.6] %であり、被験者割合の 95%信頼区間の下限が、事前に設定した閾値 (11%) を上回った。

安全性について、有害事象は、本薬が投与された全ての被験者 (18 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 6 のとおりであった。副作用は、44.4% (8/18 例) に認められ、表 7 のとおりであった。

表 6 2 例以上に認められた有害事象

有害事象名	本薬 (18例)	有害事象名	本薬 (18例)
全有害事象	100 (18)	インフルエンザ	11.1 (2)
上咽頭炎	38.9 (7)	関節痛	11.1 (2)
悪心	16.7 (3)	背部痛	11.1 (2)
胸痛	11.1 (2)	筋肉痛	11.1 (2)
膀胱炎	11.1 (2)	頭痛	11.1 (2)

MedDRA ver21.1 発現割合% (例数)

表 7 認められた全ての副作用

副作用名	本薬 (18例)	副作用名	本薬 (18例)
全副作用	44.4 (8)	ウイルス感染	5.6 (1)
悪心	11.1 (2)	味覚異常	5.6 (1)
腹部不快感	5.6 (1)	咳嗽	5.6 (1)
消化不良	5.6 (1)	湿疹	5.6 (1)
嘔吐	5.6 (1)	高血圧	5.6 (1)

MedDRA ver21.1 発現割合% (例数)

死亡例は、認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、16.7% (3/18例) (腸炎、尿路感染及び子宮癌各1例) に認められ、いずれの有害事象も本薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、1例 (子宮癌) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.4の検討結果から、副甲状腺癌及び難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症に対する本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 国内試験を非盲検非対照試験としたことについて

申請者は、国内試験を非盲検非対照試験として計画し、実施したことについて、以下のように説明している。

副甲状腺癌は100万人に1人以下の割合で発生すると報告されている (Ann Endocrinol (Paris). 2015; 76: 169-77、Nat Rev Endocrinol. 2012; 8: 612-22)。また、1990～2000年に甲状腺外科研究会 (現 日本甲状腺外科学会) が実施したアンケート調査において、PHPT患者数は3,152例と報告されており、このうち難治性 PHPT患者数はさらに限られると考えられる。また、疾患の重篤性等も考慮すると、比較対照群を設定することは困難であり、国内試験を非盲検非対照試験として実施したことは妥当と考える。

機構は、副甲状腺癌及び難治性 PHPT の患者数は極めて限られること、疾患の重篤性等を考慮すると、国内試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ないと考える。

7.R.1.2 国内試験の主要評価項目について

申請者は、国内試験の主要評価項目の設定根拠及び結果について、以下のように説明している。

副甲状腺癌及び難治性 PHPT における血清 Ca 濃度の明確な治療目標が示されているガイドライン等は存在しないが、血清 Ca 濃度が一定以下に低下し維持される目安としてシナカルセトの臨床試験を参考に、主要評価項目は、「評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に2週間維持された被験者数及び被験者割合」とした。

有効性判定基準は、副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象としたシナカルセトの国内第 III 相試験 (KRN1493-101)、PTx 不能の PHPT 患者を対象に海外で実施されたシナカルセトのプラセボ対照比較試験 (Eur J Endocrinol. 2015;172:527-35)³⁾ 等を参考に、主要評価項目の95%信頼区間の下限值が11%を上回ることと規定した。

³⁾ プラセボ群において、評価期間に血清補正カルシウム濃度が 10.3 mg/dL 以下に低下した被験者割合は 0% (0/34例) であった。申請者は、当該結果からプラセボ群の被験者割合の95%区間の上限値を 10.3%と算出した。

国内試験において、主要評価項目である評価期の血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者割合 [95%信頼区間] は、77.8 [52.4, 93.6] %であり、被験者割合の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である 11%を上回った。また、試験計画時に想定した主要評価項目の達成割合 (70%) と同程度の結果であった。以上より、副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症に対する本薬の有効性は確認できたと考える。

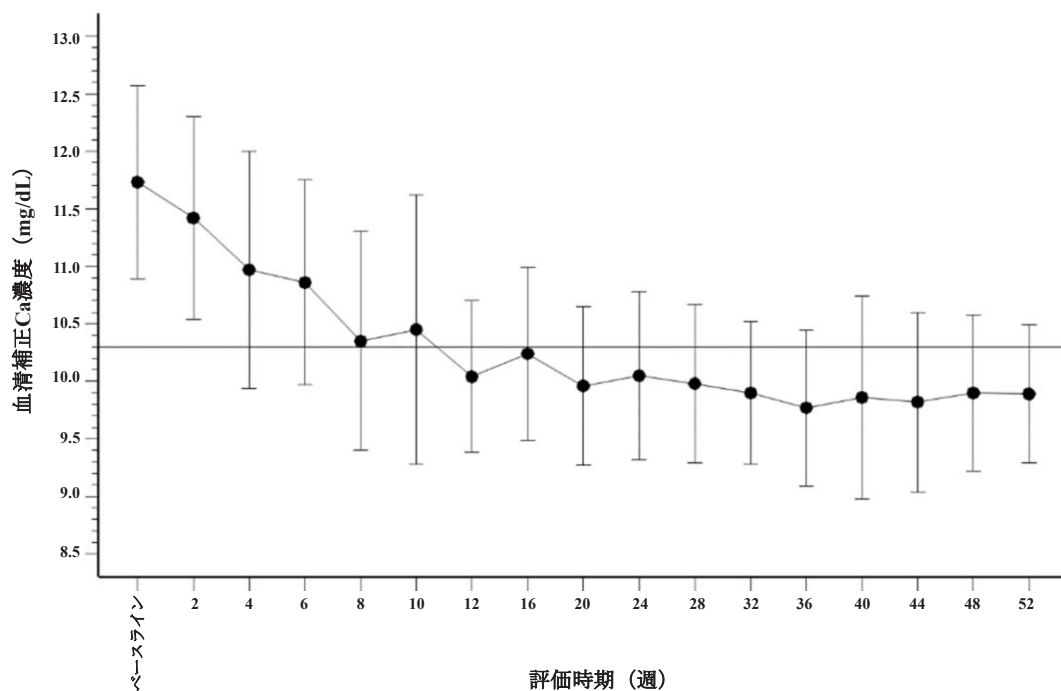
機構は、国内試験の主要評価項目について、申請者の説明に特段の問題はないと考える。また、国内試験の主要評価項目である評価期の血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者割合 [95%信頼区間] は、77.8 [52.4, 93.6] %であり、被験者割合の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値を上回ったこと、また原疾患別の結果 (7.R.1.4 参照) 等を踏まえると、副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症に対する本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.3 国内試験の主な副次評価項目について

機構は、国内試験の副次評価項目について、7.R.1.3.1~7.R.1.3.2 の検討結果から、主要評価項目の結果と矛盾する傾向が認められていないことを確認した。また、延長投与期においても血清補正 Ca 濃度について一定の効果が維持される傾向があることを確認した。

7.R.1.3.1 血清 Ca 濃度について

国内試験における副次評価項目である「評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合 [95%信頼区間]」は 12/18 例、66.7 [41.0, 86.7] %であった。また、投与 52 週までの平均血清補正 Ca 濃度は図 1 のとおり推移し、ベースラインからの変化量は表 8 のとおりであった。



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	18	18	18	18	18	14	17	17	15	15	15	15	15	15	15	15	15

図 1 血清補正 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (国内試験、FAS)

表 8 血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量 (国内試験、FAS)

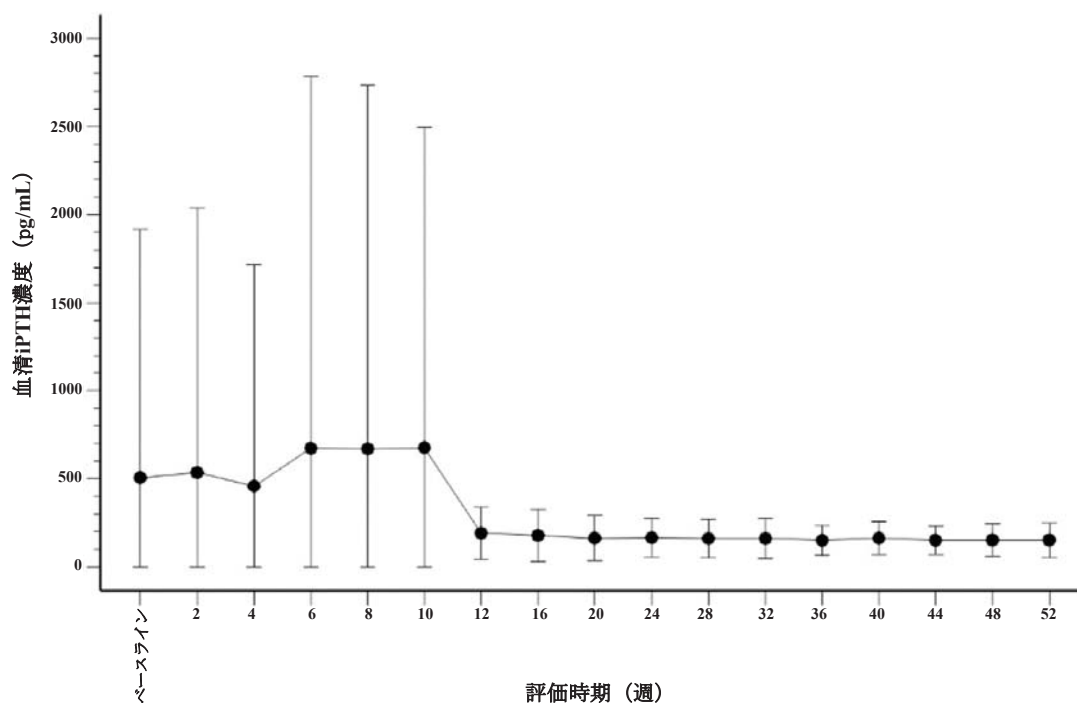
評価時期	例数	血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)	ベースラインからの変化量 (mg/dL)
ベースライン	18	11.73±0.84	—
24 週	15	10.05±0.73	-1.55±0.92
52 週	15	9.89±0.60	-1.71±0.52

平均値±標準偏差

以上より、機構は、国内試験において、平均血清補正 Ca 濃度は本薬投与により経時的に低下し、24 週以降、10.3 mg/dL 以下で推移していたことを確認した。

7.R.1.3.2 iPTH 濃度について

国内試験において、投与 52 週までの平均血清 iPTH 濃度の推移は図 2 のとおりであった。なお、血清 iPTH 濃度が他の被験者よりも著しく高値を示していた 1 例⁴⁾ が 10 週で治験中止に至ったため、平均血清 iPTH 濃度は 12 週に低下が認められ、12 週以降は概ね同程度で推移した。



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	18	18	18	18	18	14	17	17	15	15	15	15	15	15	15	15	15

図 2 血清 iPTH 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (国内試験、FAS)

機構は、本薬投与により血清 iPTH 濃度に明確な低下傾向が認められなかった理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

健康成人を対象とした本薬の国内第 I 相試験 (7580-001 試験及び 7580-002 試験) において、血清 iPTH 濃度は本薬投与 4 時間後までに最も低下するものの、効果の持続時間は短いことが認められている。国内試験では、本薬投与直前に採血を行ったため、本薬投与による血清 iPTH 濃度の明確な低下を捉えられなかった可能性があると考えられる。

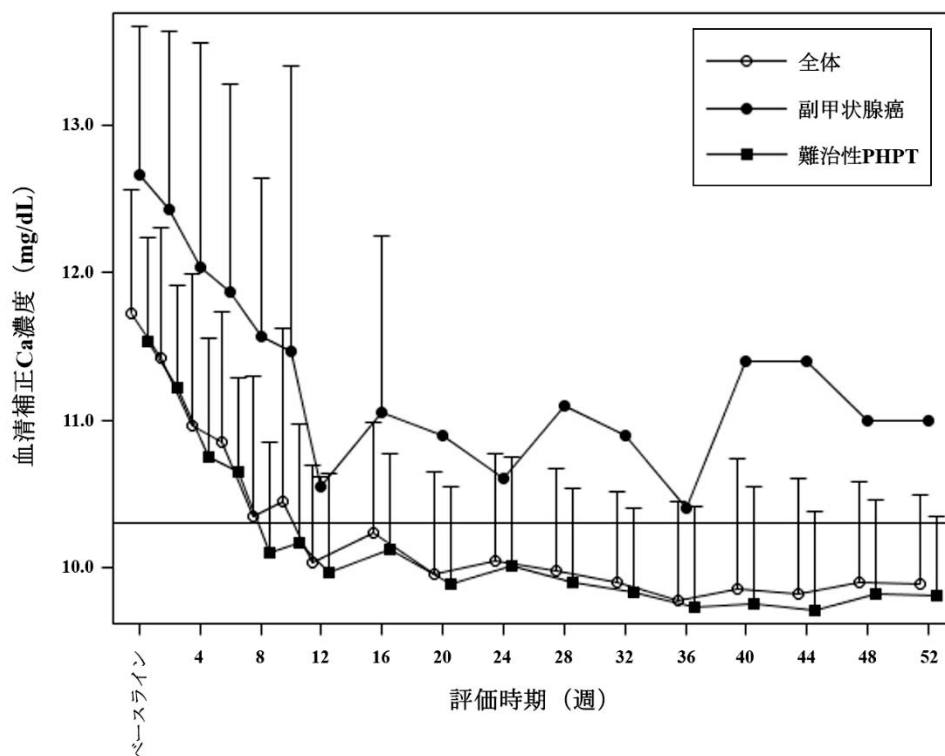
⁴⁾ 32 歳男性。血清 iPTH 濃度のベースライン値は 6,140pg/mL であり、血清 iPTH 濃度は 5,480~9,110 pg/mL で推移した。投与 76 日において、副甲状腺癌の悪化のため、治験担当医師の判断で治験中止。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.4 原疾患別の有効性について

申請者は、原疾患別の有効性について、以下のように説明した。

国内試験において、原疾患別の投与 52 週までの血清補正 Ca 濃度の推移は図 3 のとおりであった。また、評価期における原疾患別の有効性は表 9 のとおりであった。



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	全体	18	18	18	18	18	14	17	17	15	15	15	15	15	15	15	15
	副甲状腺癌	3	3	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	難治性PHPT	15	15	15	15	15	11	15	15	14	14	14	14	14	14	14	14

図 3 血清補正 Ca 濃度 (平均値+標準偏差) の推移 (国内試験、FAS)

表 9 評価期における原疾患別の有効性

原疾患	主要評価項目	副次評価項目
	血清補正Ca濃度が10.3 mg/dL以下に2週間維持された被験者割合	血清補正Ca濃度がベースラインから1.0 mg/dL以上低下し、低下が2週間維持された被験者割合
全体 (18例)	77.8 [52.4, 93.6] (14/18)	66.7 [41.0, 86.7] (12/18)
副甲状腺癌 (3例)	0 [0, 70.8] (0/3)	66.7 [9.4, 99.2] (2/3)
難治性PHPT (15例)	93.3 [68.1, 99.8] (14/15)	66.7 [38.4, 88.2] (10/15)

被験者割合 [95%信頼区間] % (例数)

難治性 PHPT 患者において、本薬の有効性が期待されることを確認した。副甲状腺癌患者において、主要評価項目である「評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合」は 0/3 例及び 0%であったものの、症例数が極めて限られていること、ベースラインの Ca 濃度が難治性 PHPT 患者と比較して高かったこと、評価期において血清補正 Ca 濃度がベースライン

から低下し維持されていたこと等を踏まえると、副甲状腺癌患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

難治性 PHPT 患者の有効性について現時点で臨床上問題となる傾向は認められておらず、本薬の有効性が期待されると考える。

副甲状腺癌患者について、主要評価項目を満たした被験者はいなかったものの、ベースラインの血清補正 Ca 濃度が難治性 PHPT 患者と比較して明らかに高かったこと（副甲状腺癌患者： 12.67 ± 1.01 mg/dL、難治性 PHPT 患者： 11.54 ± 0.7 mg/dL 〈平均値±標準偏差〉）が原因の一つとして考えられる。また、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者いずれにおいても投与 8 週後までに平均血清補正 Ca 濃度はベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下しており、投与 8 週後における血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量は副甲状腺癌患者と難治性 PHPT 患者で同程度であった（副甲状腺癌患者： -1.10 ± 0.52 mg/dL、難治性 PHPT 患者： -1.43 ± 0.81 mg/dL 〈平均値±標準偏差〉）。以上を踏まえると、検討された症例数が非常に限られており、結果の解釈に限界はあるものの、副甲状腺癌患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.3 の検討から、副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、国内試験に組み入れられた症例数は極めて限られており、上部消化管障害関連事象、低カルシウム血症関連事象等について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 国内試験における有害事象の発現状況

国内試験において 2 例以上に認められた有害事象は表 6 のとおりであり、いずれの事象も軽度又は中等度であった。また、副作用は表 7 のとおりであり、いずれの事象も軽度であった。重篤な有害事象について、16.7% (3/18 例) (腸炎、尿路感染及び子宮癌各 1 例) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

また、国内試験における投与時期別の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、本薬の長期投与に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。以上から、本薬の安全性について臨床上大きな問題はないと考える。

表 10 投与時期別の有害事象の発現状況

	1～13 週	14～26 週	27～39 週	40 週～52 週	全期間
	18 例	17 例	15 例	15 例	18 例
有害事象	83.3 (15)	58.8 (10)	66.7 (10)	46.7 (7)	100 (18)
副作用	38.9 (7)	5.9 (1)	6.7 (1)	6.7 (1)	44.4 (8)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡以外の重篤な有害事象	5.6 (1)	11.8 (2)	0 (0)	0 (0)	16.7 (3)
死亡以外の重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	5.9 (1)	0 (0)	0 (0)	5.9 (1)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上部消化管障害関連事象 ^{a)}	27.8 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	27.8 (5)
悪心	16.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (3)
腹部不快感	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)
嘔吐	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)
腹部膨満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
食欲減退	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上部腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低カルシウム血症関連事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver. 21.1 発現割合% (例数)

a) MedDRA の基本語「悪心」、「腹部不快感」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」及び「上腹部痛」

b) MedDRA の基本語「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」

7.R.2.2 二次性副甲状腺機能亢進症対象の臨床試験成績との比較について

機構は、副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症に対する本薬の申請用法・用量は、既承認の維持透析下の SHPT に対する用法・用量を上回ることも踏まえ、副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者と維持透析下の SHPT 患者における本薬の安全性プロファイルを比較し、維持透析下の SHPT に対する注意喚起に加え新たな注意喚起の必要性について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。

副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者を対象とした国内試験における有害事象及び維持透析下の SHPT 患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。全有害事象の発現割合は同程度であったが、上咽頭炎は副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者のみで 38.9% (7/18 例) に認められ、鼻咽頭炎は維持透析下の SHPT 患者のみで 41.0% (202/493 例) に認められた。これらの 2 つの有害事象の内容は概ね同様と考えられるものの、両集団での MedDRA のバージョンの違いにより異なる用語で定義されたことが、上記の発現割合における差異の要因と考える (それぞれ MedDRA ver. 21.1、MedDRA ver. 19.0)。なお、咽頭炎に関する両集団の発現割合に明らかな差は認められなかった。また、全副作用の発現割合は両集団で同程度あり、いずれかの集団で発現割合が明らかに高い副作用は認められなかった。

以上を踏まえ、副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者において、新たな注意喚起の必要はないと考える。

表 11 いずれかの疾患で 3%以上に認められた疾患別の有害事象

	副甲状腺癌又は難治性 PHPT	維持透析下の SHPT
	国内試験 (18 例)	併合解析 ^{a)} (493 例)
全有害事象	100 (18)	93.9 (463)
全副作用	44.4 (8)	42.2 (208)
死亡	0 (0)	0.4 (2)
死亡以外の重篤な有害事象	16.7 (3)	23.1 (114)
死亡以外の重篤な副作用	0 (0)	2.4 (12)
投与中止に至った有害事象	5.9 (1)	7.1 (35)
投与中止に至った副作用	0 (0)	1.8 (9)
有害事象		
上咽頭炎	38.9 (7)	0 (0)
悪心	16.7 (3)	8.1 (40)
関節痛	11.1 (2)	6.1 (30)

インフルエンザ	11.1 (2)	4.3 (21)
背部痛	11.1 (2)	3.9 (19)
頭痛	11.1 (2)	3.2 (16)
筋肉痛	11.1 (2)	2.6 (13)
胸痛	11.1 (2)	1.2 (6)
膀胱炎	11.1 (2)	1.0 (5)
嘔吐	5.6 (1)	8.5 (42)
腹部不快感	5.6 (1)	5.5 (27)
四肢痛	5.6 (1)	4.1 (20)
そう痒症	5.6 (1)	3.7 (18)
胃腸炎	5.6 (1)	3.2 (16)
高血圧	5.6 (1)	3.0 (15)
気管支炎	5.6 (1)	2.8 (14)
齦歯	5.6 (1)	2.8 (14)
口内炎	5.6 (1)	2.8 (14)
咳嗽	5.6 (1)	2.6 (13)
湿疹	5.6 (1)	2.6 (13)
鉄欠乏性貧血	5.6 (1)	2.0 (10)
軟便	5.6 (1)	1.8 (9)
結膜炎	5.6 (1)	1.8 (9)
肺炎	5.6 (1)	1.6 (8)
白内障	5.6 (1)	1.4 (7)
消化不良	5.6 (1)	1.2 (6)
麦粒腫	5.6 (1)	1.2 (6)
脊椎圧迫骨折	5.6 (1)	1.0 (5)
腸炎	5.6 (1)	0.8 (4)
蕁麻疹	5.6 (1)	0.8 (4)
眼充血	5.6 (1)	0.6 (3)
歯牙破折	5.6 (1)	0.6 (3)
心房細動	5.6 (1)	0.4 (2)
下腹部痛	5.6 (1)	0.4 (2)
尿路感染	5.6 (1)	0.4 (2)
上気道感染	5.6 (1)	0.2 (1)
血中クレアチニン増加	5.6 (1)	0.2 (1)
味覚異常	5.6 (1)	0.2 (1)
鼻咽頭炎	0 (0)	41.0 (202)
挫傷	0 (0)	11.4 (56)
補正カルシウム減少	0 (0)	11.0 (54)
下痢	0 (0)	9.3 (46)
上気道の炎症	0 (0)	6.3 (31)
シャント狭窄	0 (0)	5.7 (28)
創傷	0 (0)	4.5 (22)
擦過傷	0 (0)	4.3 (21)
シャント閉塞	0 (0)	3.9 (19)
血中カルシウム減少	0 (0)	3.7 (18)
咽頭炎	0 (0)	3.7 (18)
筋痙縮	0 (0)	3.4 (17)
皮膚剥脱	0 (0)	3.2 (16)

PHPT : MedDRA ver. 21.1、SHPT : MedDRA ver. 19.0 発現割合% (例数)

a) HD 施行中の SHPT 患者を対象とした本薬の国内第 III 相比較試験 (7580-010 試験)、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした本薬の国内長期投与試験 (7580-011 試験)、PD 患者を対象とした国内一般臨床試験 (7580-012 試験)

機構は、以下のように考える。

国内試験に組み入れられた副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者の症例数は極めて限られており、既承認の維持透析下の SHPT 患者との比較には限界があるが、現時点では副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者において新たに注意すべき事象は認められていないと考える。

7.R.2.3 注目すべき有害事象

機構は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験成績等に基づき、注目すべき有害事象として、上部消化管障害関連事象及び低カルシウム血症関連事象について、7.R.2.3.1～7.R.2.3.2 のとおり検討した。

7.R.2.3.1 上部消化管障害関連事象

上部消化管障害関連事象について、機構は、国内試験における上部消化管障害関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

国内試験における上部消化管障害関連事象（MedDRA の基本語「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」及び「上腹部痛」）の発現状況は表 12 のとおりであった。上部消化管障害関連事象は、全体で 27.8%（5/18 例）に認められたが、いずれの事象も軽度であった。

表 12 上部消化管障害関連事象
(国内試験、安全性解析対象集団)

有害事象名	本薬 (18例)
上部消化管障害関連事象	27.8 (5)
悪心	16.7 (3)
腹部不快感	5.6 (1)
嘔吐	5.6 (1)
腹部膨満	0 (0)
食欲減退	0 (0)
上部腹痛	0 (0)

MedDRA ver21.1 発現割合% (発現例数)

機構は、国内試験で認められた上部消化管障害関連事象はいずれも軽度であったこと等から、臨床上大きな問題はないと考える。ただし、国内試験に組み入れられた症例数は極めて限られていることから、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.3.2 低カルシウム血症関連事象

本薬により過度に血清 Ca 濃度が低下した場合、低カルシウム血症関連事象が発現する可能性があることから、現行添付文書では、低カルシウム血症関連事象の発現について注意喚起されている。SHPT 患者を対象とした本薬の国内第 III 相試験（7580-010、7580-011 及び 7580-012 試験）において、本薬との因果関係が否定できない低カルシウム血症関連事象は 16.8%（83/493 例）に認められている。機構は、副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者を対象とした国内試験における低カルシウム血症関連事象の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

国内試験において、低カルシウム血症関連事象（MedDRA の基本語「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」）は、認められなかった。また、血中 Ca 濃度低下が関連する可能性がある QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈及び催不整脈作用を示唆する有害事象並びに水晶体混濁についても検討した。その結果、国内試験において、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈、催不整脈作用を示唆する有害事象は、認められなかった。水晶体混濁に関連する有害事象として、白内障及び皮質白内障が各 1 例認められたが、それぞれ中等度及び軽度であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

なお、現行添付文書において注意喚起されているように、PHPT 患者において本薬を使用する際にも、血清 Ca 濃度を定期的に測定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験において、低カルシウム血症及び低カルシウム血症に起因する有害事象について特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、本薬により過度に血中 Ca 濃度が低下する可能性はあることから、現行添付文書で注意喚起されているように副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者においても血清 Ca 濃度を定期的に確認し、低カルシウム血症及び低カルシウム血症に起因する有害事象の発現に注意が必要と考える。また、国内試験の症例数は極めて限られていることから、低カルシウム血症及び低カルシウム血症に起因する有害事象の発現状況について製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では、副甲状腺癌及び難治性 PHPT における高カルシウム血症の治療薬として、シナカルセトが使用されている。しかしながら、シナカルセトを服用している PHPT 患者において、悪心、嘔吐等の上部消化管障害が一定割合で発現し、十分な効果を示す用量まで増量できない一因となっている。

本薬は、副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象とした国内試験において、上部消化管障害関連事象は 27.8% (5/18 例) に認められた。一方、シナカルセトは、副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象とした国内第 III 相試験 (KRN1493-101 試験) 及び海外第 II 相試験 (AMG 073 20000204 試験) において、胃腸障害関連事象はそれぞれ 85.7% (6/7 例) 及び 80.4% (37/46 例) に認められた (「レグパラ錠 25 mg 他」審査報告書〈平成 25 年 12 月 5 日〉)。

なお、本申請とは対象が異なるものの、本薬の HD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内第 III 相試験 (7580-010 試験) において、シナカルセトに比べて上部消化管障害の発現割合が低かった (本薬群 18.6% 〈59/317 例〉、シナカルセト群 32.8% 〈104/317 例〉) (「オルケディア錠 1 mg 他」審査報告書〈平成 30 年 2 月 19 日〉)。

シナカルセトは、主な代謝経路が CYP3A4 であり、強い CYP2D6 阻害作用を有するため、シナカルセトの添付文書においてアゾール系抗真菌剤等の CYP3A4 阻害薬、三環系抗うつ薬等の CYP2D6 基質薬が併用注意とされているが、本薬の代謝に係る CYP の寄与及び本薬の CYP に対する阻害作用が極めて低いため、CYP3A4 阻害薬及び CYP2D6 基質薬と併用が可能である。

以上を踏まえ、本薬は、副甲状腺癌及び難治性 PHPT における高カルシウム血症に対してシナカルセトと同様の位置付けで使用される薬剤であるとともに、シナカルセトと比較して上部消化管障害の発現が改善されることが期待され、CYP3A4 阻害薬及び CYP2D6 基質薬と併用が可能な薬剤と考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験において、副甲状腺癌及び難治性 PHPT における高カルシウム血症に対する本薬の有効性が示唆され (7.R.1 参照)、副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者における本薬の安全性は許容可能であった (7.R.2 参照)。以上より、本薬は、副甲状腺癌及び難治性 PHPT における高カルシウム血症に対する治療選択肢の一つとなる。

なお、上部消化管障害については、副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象に本薬とシナカルセトとを直接比較した試験成績はないものの、本薬はシナカルセトに比べ発現割合が明らかに上回っていないことを確認した。

7.R.4 効能・効果について

副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象とした国内試験において有効性が期待でき（7.R.1）、安全性も許容可能と考えられた（7.R.2）。したがって、機構は、本薬の効能・効果を申請のとおり「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」と設定することは差し支えないと考える。

7.R.5 用法・用量について

機構は、7.R.5.1～7.R.5.3 の検討結果から、本薬の用法・用量は国内試験に準じて設定すること、また血清 Ca 濃度のコントロール困難な場合には 1 回投与量の増減幅を 1 mg とすることに特段問題ないと考ええる。

7.R.5.1 開始用法・用量について

申請者は、本薬の投与開始時の用法・用量の設定理由について、以下のように説明している。

副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者は極めて少数であることから（7.R.1.1）、当該患者を対象とした本薬の用量設定試験を実施することは困難と考えた。そのため、国内試験（7580-101 試験）における本薬の用法・用量を検討するにあたり、血液透析患者対象とした本薬の国内第 II 相試験（7580-005 試験）及び副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象としたシナカルセトの国内第 III 相試験（KRN1493-101 試験）を参考とした。

血液透析患者対象とした本薬の国内第 II 相試験（7580-005 試験）の結果から、本薬 2 mg とシナカルセト 25 mg の iPTH 濃度低下作用及び血清補正 Ca 濃度低下作用が近似していることが示唆された（「オルケディア錠 1 mg 他」審査報告書〈平成 30 年 2 月 19 日〉）。また、シナカルセトの国内第 III 相試験（KRN1493-101 試験）の血清補正 Ca 濃度に係る選択基準は、副甲状腺癌患者 11.3 mg/dL 超及び難治性 PHPT 患者 12.5mg/dL 超であったが、国内試験（7580-101 試験）では試験計画時の医療実態等を踏まえ、血清補正 Ca 濃度に係る選択基準をいずれの患者についても 11.3 mg/dL 超と設定し、難治性 PHPT 患者については血清補正 Ca 濃度がより低い患者も対象とした。

以上を踏まえ、本薬の国内試験（7580-101 試験）の開始用法・用量は、シナカルセトの国内第 III 相試験（KRN1493-101 試験）における開始用法・用量（シナカルセト 1 回 25 mg を 1 日 2 回）に相当すると考えられる本薬 2 mg 1 日 2 回よりも低用量の本薬 2 mg 1 日 1 回と設定した。ただし、事前検査における血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL 超の被験者では、より速やかな高 Ca 血症の是正が必要と考えられるため、本薬 2 mg 1 日 2 回を開始用法・用量とした。

国内試験において、平均血清補正 Ca 濃度は本薬投与により経時的に低下し、12 週で 10.3 mg/dL 以下に到達した。また、国内試験における開始用法・用量別の本薬投与開始 14 日後までの有害事象について、本薬開始用量 2 mg 1 日 1 回の集団（16 例）で腹部不快感 1 例が認められ、2 mg 1 日 2 回の集団（2 例）では認められなかった。当該試験における被験者数が極めて限られているものの、本薬の開始用法・用量の違いが有害事象の発現状況に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、国内試験において、本薬の開始用法・用量として本薬 2 mg 1 日 1 回又は 2 回を投与後、平均血清補正 Ca 濃度は低下傾向を示し、また安全性が確認されたことから、血清 Ca 濃度に応じて本薬の開始用法・用量を本薬 2 mg 1 日 1 回又は 2 回とすることは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

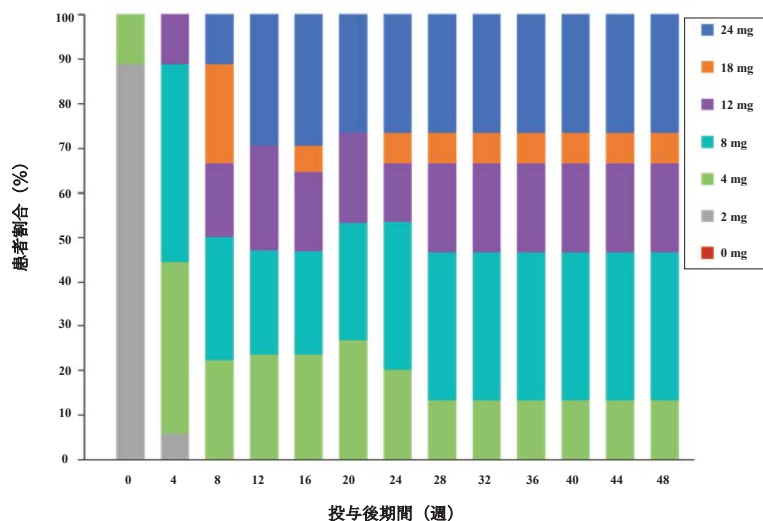
国内試験の結果及び申請者の説明から、本薬の通常の開始用法・用量を本薬 2 mg 1 日 1 回とすること、また、患者の状態に応じて（血清補正 Ca 濃度 12.5 mg/dL 以上の場合）、開始用法・用量を 2 mg 1 日 2 回とすることについては特段問題ない。

7.R.5.2 用量調節について

申請者は、本薬の用量調節方法について、以下のように説明している。

副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象としたシナカルセトの国内第 III 相試験 (KRN1493-101 試験) を参考に、国内試験 (7580-101 試験) における本薬の用量調節方法を表 5 のとおり規定した。

国内試験における血清補正 Ca 濃度の推移は図 1 のとおりであり、血清補正 Ca 濃度に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 12 週以降、投与 52 週まで血清補正 Ca 濃度の平均値は 10.3 mg/dL 以下で維持されていた。なお、本薬の投与量の推移は図 4 のとおりであり、1 日投与量 2 mg (2 mg 1 日 1 回) ~ 24 mg (6 mg 1 日 4 回) の範囲に広く分布していた。



投与後期間 (週)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
例数	18	18	18	17	17	15	15	15	15	15	15	15	15

図 4 本薬投与量の推移 (国内試験)

また、安全性について、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった (7.R.2.1)。

以上より、本薬の用量調節について、国内試験に準じて表 5 のとおり設定することが適切と考えた。なお、国内試験では 1 回投与量の増減幅を 2 mg と設定していたが、血清 Ca 濃度のコントロールが困難な場合⁵⁾には、1 回投与量の増減幅を 1 mg とすることも可能と考える。

また、血清 Ca 濃度は、本薬の開始時及び用量調節時には 2 週に 1 回を目安に、維持期には定期的に測定することが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

⁵⁾ 現用量では十分な血清 Ca 濃度低下が得られないため増量が必要であるが、2 mg 以上の増量幅で増量すると、血清 Ca 濃度低下量が大きくなり過ぎてしまうことが懸念される状態。又は、現用量では血清 Ca 濃度低下作用が強いため減量が必要であるが、2 mg 以上の減量幅で減量すると、血清 Ca 濃度低下量が不十分であることが懸念される状態。

国内試験において有効性が示唆され、安全性に大きな問題は認められていないことから、国内試験に準じて用量調節すること、また、血清 Ca 濃度のコントロール困難な場合には 1 回投与量の増減幅を 1 mg とすることに、特段の問題はない。

7.R.5.3 最高用法・用量について

申請者は、本薬の最高用法・用量の設定理由について、以下のように説明している。

副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者を対象としたシナカルセトの国内第 III 相試験 (KRN1493-101 試験) における最高用量はシナカルセト 75 mg 1 日 4 回であったこと、副甲状腺癌患者等の一部の患者において重度の高カルシウム血症を来すこと等を踏まえ、国内試験 (7580-101 試験) における最高用法・用量を本薬 6 mg 1 日 4 回 (シナカルセト 75 mg 1 日 4 回に相当) と設定することが必要と考えた。1 日 2 回以上の分割投与又は本薬の 1 日投与量として 12 mg を超える投与経験がなかったものの、血清 Ca 濃度を頻回かつ適切にモニタリングすることで被験者の安全確保は可能と考え、国内試験 (7580-101 試験) の最高用量として 24 mg (6 mg 1 日 4 回) を設定した。

国内試験における本薬の投与量推移は図 1 のとおりであり、12 週以降の各投与期において 26.7~29.4% の被験者が最高用法・用量を投与された。また、投与量別の有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、副作用発現時の投与量別の発現割合に大きな違いは認められなかった。

以上より、本薬の最高用法・用量を 6 mg 1 日 4 回とすることは妥当であると考えられる。

表 13 投与量別の有害事象の発現状況

	2 mg (16 例)	4 mg (18 例)	8 mg (17 例)	12 mg (11 例)	18 mg (8 例)	24 mg (6 例)
有害事象	6.3 (1)	44.4 (8)	47.1 (8)	72.7 (8)	37.5 (3)	100 (6)
副作用	6.3 (1)	11.1 (2)	17.6 (3)	18.2 (2)	12.5 (1)	16.7 (1)
死亡以外の重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18.2 (2)	0 (0)	16.7 (1)
死亡以外の重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上部消化管障害関連事象 ^{a)}	6.3 (1)	11.1 (2)	5.9 (1)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (例数)

a) MedDRA の基本語「悪心」、「腹部不快感」、「腹部膨満」、「嘔吐」、「食欲減退」及び「上腹部痛」

機構は、以下のように考える。

国内試験の用量調節基準 (表 5) に基づいて本薬を漸増した結果、6 mg 1 日 4 回が投与された患者が一定数認められており、また安全性に特段問題は認められなかったこと、本薬は血清 Ca 濃度等を確認しながら必要に応じて漸増していくものであることから、本薬の最高用法・用量を 6 mg 1 日 4 回とすることは差し支えない。ただし、国内試験の症例数は極めて限られていることから、製造販売後調査等において、6 mg 1 日 4 回投与時の安全性及び有効性について引き続き情報収集し検討する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 14 に示した特定使用成績調査を実施すると説明している。

表 14 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の患者における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症患者
予定症例数	250 例
調査期間	4 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	1 年間（ただし、観察期間中に本薬の投与を中止した場合は、中止時まで）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（原疾患、既往歴・合併歴等） ・ 本薬の投与状況（1 回投与量、1 日あたりの投与回数、継続状況、中止理由等） ・ 併用薬剤の投与状況 ・ 外科的治療法（PTx 等）の実施状況 ・ 臨床検査（血清 Ca 濃度、血清 iPTH 濃度、血清リン等） ・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等）

機構は、国内試験における症例数は極めて限られていることから、可能な限り全症例を対象とした調査を実施すべきであり、以下の点について製造販売後に情報収集する必要があると考える。

- ・ 本薬最高用量 24 mg 使用時の安全性及び有効性
- ・ 上部消化管障害関連事象及び低カルシウム血症関連事象の発現状況

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、機構は、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に対する本品目の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名]	オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名]	エボカルセト
[申 請 者]	協和キリン株式会社 (協和発酵キリン株式会社から社名変更)
[申請年月日]	平成 31 年 4 月 24 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。なお、副甲状腺癌患者の成績について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 副甲状腺癌が極めて稀な疾患であるため、症例数が 3 例のみであったことはやむを得ないと考えられる。いずれの被験者も血清補正 Ca 濃度は主要評価項目⁶⁾を満たしていないものの、ベースライン値より低下していることから、本薬の有効性は期待され、血清 Ca 濃度を低い値でコントロールし高カルシウム血症による合併症を抑制するという臨床上の意義があると考えられる。
- ・ 国内試験に組み入れられた副甲状腺癌患者は 3 例のみであるため、各被験者における有効性についても詳細に検討することが適切と考える。

機構は、副甲状腺癌患者における本薬の有効性に関する専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

国内試験に組み入れられた副甲状腺癌患者の各血清補正 Ca 濃度推移は表 15 のとおりであった。原疾患の悪化により 10 週で試験を中止した被験者 C は、ベースラインの血清補正 Ca 濃度が全被験者中で最も高い 13.6 mg/dL であったが、8 週時点で 12.8 mg/dL まで低下した。しかしながら、10 週時点で原疾患悪化に伴う血清補正 Ca 濃度の上昇を認めており、副次評価項目⁷⁾も満たしていない。一方、有害事象として子宮癌の発現 (本薬との因果関係は否定) により 18 週で試験を中止した被験者 B は、血清補正 Ca 濃度が 10 週及び 12 週時点で 10.3 mg/dL 付近まで低下し、副次評価項目⁷⁾を満たした。また、52 週まで本薬が投与された被験者 A は、血清補正 Ca 濃度が 10 週及び 16 週時点で 10.3 mg/dL を下回っており、副次評価項目⁷⁾を満たした。

以上より、副甲状腺癌患者において、いずれの被験者も主要評価項目を満たさなかったものの、3 例中 2 例において本薬投与により一定の血清補正 Ca 濃度の低下が認められたことを確認し、「7.R.1.4 原疾患別

⁶⁾ 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持

⁷⁾ 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持

の有効性について」における検討内容等も踏まえ、副甲状腺癌患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

表 15 国内試験の副甲状腺癌患者における血清補正 Ca 濃度

評価時期 (週)	血清補正カルシウム濃度 (mg/dL)		
	被験者 A	被験者 B	被験者 C
0	12.8	11.6	13.6
2	12.0	11.5	13.8
4	11.1	11.2	13.8
6	11.1	11.0	13.5
8	11.1	10.8	12.8
10	10.3	10.4	13.7
12	10.6	10.5	試験中止 (原疾患の悪化)
14	10.7	11.2	
16	10.2	11.9	
18	10.6	10.7	
20	10.9	試験中止 (有害事象)	
22	11.0		
24	10.6		
28	11.1		
32	10.9		
36	10.4		
40	11.4		
44	11.4		
48	11.0		
52	11.0		

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能又は効果、用法及び用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。なお、「7.R.5 用法・用量について」に関して、専門委員から以下の意見が出された。

- 国内試験において、本薬の有効性及び安全性が確認されていることから、本薬の用法・用量について、国内試験に準じて設定することは差し支えない。また、1回投与量の増減幅を 1 mg としてもよいとする判断について、個々の患者の状態に応じて血清 Ca 濃度をきめ細かく調整でき、臨床上有益である。
- 最高用法・用量を 6 mg 1日4回とすることの妥当性について、国内試験における 6 mg 1日4回投与時の安全性の観点から、より詳細に確認するべきと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬の副甲状腺癌又は難治性 PHPT における高カルシウム血症に係る【効能又は効果】を承認申請されたとおりにすることを了承した。

また、機構は、本薬の最高用法・用量を 6 mg 1日4回とすることについて、以下のように考える。

国内試験において本薬 6 mg 1日4回投与時に、有害事象は 100% (6/6 例) (上咽頭炎 3 例、副鼻腔炎、歯牙破折、上気道感染、心房細動、背部痛、味覚異常、熱射病、腎性貧血、そう痒症、脊椎圧迫骨折、軟便、鉄欠乏性貧血、気管支炎、齲歯、胃腸炎、麦粒腫、インフルエンザ、眼出血、咽頭出血、子宮癌及び胸痛各 1 件) に認められ、子宮癌を除きいずれの事象も軽度又は中等度であった。また、副作

用は味覚異常 1 例であり、軽度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、子宮癌 1 例が認められたが、本薬との因果関係は否定されており、転帰は回復であった。したがって、本薬 6 mg 1 日 4 回投与時の有害事象の発現状況について、臨床上大きな問題はないことを確認し、また「7.R.5.3 最高用法・用量について」における検討内容等も踏まえ、本薬の最高用法・用量を 6 mg 1 日 4 回とすることは差し支えないと考える。

以上を踏まえ、機構は、本薬の副甲状腺癌又は難治性 PHPT における高カルシウム血症に係る【用法及び用量】並びに添付文書の副甲状腺癌又は難治性 PHPT に係る [用法及び用量に関連する注意] を以下のように整備するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

【効能又は効果】

○下記疾患における高カルシウム血症

- ・副甲状腺癌
- ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

【用法及び用量】

＜副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症＞

通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 2 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として 1 回 2 mg を 1 日 2 回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は 1 回 6 mg まで、投与回数は 1 日 4 回までとする。

[用法及び用量に関連する注意]

＜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＞

1. 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は 2 週に 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。
2. 血清カルシウム濃度が 12.5 mg/dL を超える場合には、開始用量として 1 回 2 mg 1 日 2 回を考慮すること。
3. 投与量の調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として 2 週間以上の間隔をあけて 1 段階ずつ行うこと。血清カルシウム濃度のコントロールが困難な場合には 1 回投与量の増減幅を 1 mg としてもよい。

段階	用法・用量	1日投与量
1	2 mg 1日1回	2 mg
2	2 mg 1日2回	4 mg
3	4 mg 1日2回	8 mg
4	6 mg 1日2回	12 mg
5	6 mg 1日3回	18 mg
6	6 mg 1日4回	24 mg

4. 血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、必要に応じてカルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること。

5. 低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 未満）の場合には、補正值^{注)}を指標に用いることが望ましい。

注) 補正カルシウム濃度算出方法：

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

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 16 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 18 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 低カルシウム血症 QT 延長 	<ul style="list-style-type: none"> 骨代謝障害 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（HD 施行中の SHPT） 特定使用成績調査（PD 施行中の SHPT） 市販直後調査（高カルシウム血症） 特定使用成績調査（高カルシウム血症） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（高カルシウム血症）

表 18 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	副甲状腺癌又は難治性 PHPT ^{a)} に伴う高カルシウム血症患者における安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	副甲状腺癌又は難治性 PHPT ^{a)} に伴う高カルシウム血症患者
予定症例数	全症例（安全性解析対象集団としての目標症例数 250 例）
観察期間	1 年間（ただし、観察期間中に本薬の投与を中止した場合は、中止時まで）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（原疾患、既往歴・合併歴等） 本薬の投与状況（1 回投与量、1 日あたりの投与回数、継続状況、中止理由等） 併用薬剤の投与状況 外科的治療法（PTx 等）の実施状況 臨床検査（血清カルシウム濃度、血清アルブミン濃度、血清 iPTH 濃度、血清リン等） 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等）

a) 副甲状腺摘出術施行不能又は術後再発の PHPT

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、追加される効能・効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

○下記疾患における高カルシウム血症

・副甲状腺癌

・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

(下線部追加)

[用法・用量]

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

通常、成人には、エボカルセトとして1回1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として1日1回2mgを経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回1～8mg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。

<副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症>

通常、成人には、エボカルセトとして1回2mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として1回2mgを1日2回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は1回6mgまで、投与回数は1日4回までとする。

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Ca	Calcium	カルシウム
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
iPTH	Intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集日本語版
PHPT	Primary hyperparathyroidism	原発性副甲状腺機能亢進症
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTx	Parathyroidectomy	副甲状腺摘出術
PTx 施行不能又は術後再発の PHPT	—	難治性 PHPT
SHPT	Secondary hyperparathyroidism	二次性副甲状腺機能亢進症
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内試験	—	副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者を対象とした本薬の国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 7580-101)
シナカルセト	—	シナカルセト塩酸塩
本薬	—	エボカルセト
本剤	—	オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg