

オルケディア錠 1 m g オルケディア錠 2 m g 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。

協和キリン株式会社

当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」を参照。

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

協和キリン株式会社

目次

目次	2
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国における許可及び使用状況	3

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

2019年10月現在、KHK7580は、外国では承認及び販売はされていない。

1.7 同種同効品一覧表

本剤と同様に「副甲状腺癌における高カルシウム血症」や「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」に対する効能・効果を有する品目は、シナカルセト塩酸塩（製品名：レグパラ錠）のみである。（表 1.7-1）

当該品目の最新の添付文書を添付する。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KHK7580）

	申請品目	同種同効品 1
販売名	オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg	レグパラ錠 12.5mg レグパラ錠 25mg レグパラ錠 75mg
一般名	エボカルセト (Evocalcet)	シナカルセト塩酸塩 (Cinacalcet Hydrochloride)
会社名	協和キリン株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 ○ <u>下記疾患における高カルシウム血症</u> ・ <u>副甲状腺癌</u> ・ <u>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</u> (下線部：追加予定)	1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 2. 下記疾患における高カルシウム血症 ・ 副甲状腺癌 ・ 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症
添付文書改訂日	2019 年 10 月 作成案	2019 年 7 月（第 10 版）

※※2019年 7 月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第10版〉
※2018年 4 月改訂(再審査結果)

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 9 9

カルシウム受容体作動薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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

レグパラ[®]錠 12.5mg

レグパラ[®]錠 25mg

レグパラ[®]錠 75mg

REGPARA[®] TABLETS

シナカルセト塩酸塩錠

	12.5mg	25mg	75mg
承認番号	22700 AMX00169	21900 AMX01750	21900 AMX01751
薬価収載	2015年 5 月	2007年12月	
販売開始	2015年 6 月	2008年 1 月	
※再審査結果	2018年 3 月		
効能追加	－	2014年 2 月	
国際誕生	2004年 3 月		

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

【組 成 ・ 性 状】

1. 組成

販売名	レグパラ錠12.5mg	レグパラ錠25mg	レグパラ錠75mg
有効成分	1錠中 シナカルセト塩酸塩13.78mg (シナカルセトとして12.5mg)	1錠中 シナカルセト塩酸塩27.55mg (シナカルセトとして25mg)	1錠中 シナカルセト塩酸塩82.65mg (シナカルセトとして75mg)
添加物	部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄、青色 2 号アルミニウムレーキ	部分アルファー化デンプン、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄

2. 性状

販売名	色	剤型	表面	裏面	側面	直径	厚さ	総重量	識別コード
レグパラ錠12.5mg	淡黄赤色	フィルムコート錠				6mm	3.4mm	約104mg	KR05
レグパラ錠25mg	淡緑色～淡黄緑色					8mm	4mm	約207mg	KR02
レグパラ錠75mg	淡黄色								KR03

【効 能 ・ 効 果 、 用 法 ・ 用 量】

効 能 ・ 効 果	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. 下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	開始用量としては、成人にはシナカルセトとして1回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。

＜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。

血清カルシウム濃度	対 応			
	処 置	検 査	増量・再開	
8.4mg/dL以下	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)直ちに休薬する。	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。	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		心電図検査を実施することが望ましい。		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4.0 g/dL未満)の場合には、補正值*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、補正值*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

【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) 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]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること(<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。なお、低カルシウム血症との関連の可能性が考えられる症状として、本剤の臨床試験ではQT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等が報告されている。
- (2) 本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

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
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 バミドロロン酸二ナトリウム水和物 アレンドロン酸ナトリウム水和物 インカドロン酸二ナトリウム水和物等 副腎皮質ホルモン コルチゾン プレドニゾロン デキサメタゾン等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
ジギトキシン ジアゼパム等	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿たん白結合率が高いことによる【薬物動態】の項参照。

4. 副作用

○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。

(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		ALP上昇	肝機能異常[AST(GOT)・ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇*、 γ -GTP上昇*]
眼			結膜出血、眼乾燥
皮膚		そう痒	発疹、脱毛、皮下出血
内分泌			甲状腺腫
血液		貧血	血小板減少
その他		倦怠感、浮腫	気分不良、脱力、胸部不快感、口渇、体重減少、シャント閉塞、胸痛、発熱、勃起不全

5.高齢者への投与

65歳以上の患者における副作用(特にQT延長)の発現頻度は65歳未満の患者に比較して高い傾向が認められているため、副作用が発現した場合には減量するなど注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット及びウサギ)で母動物の低カルシウム血症、体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児重量の減少が観察されている。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎盤を通過することが報告されている]。

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されており、授乳期新生児の体重増加抑制が認められている]。

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(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、本剤はたん白結合率が高いので、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。

9.適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服薬するよう指導すること[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]。

10.その他の注意

(1)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。

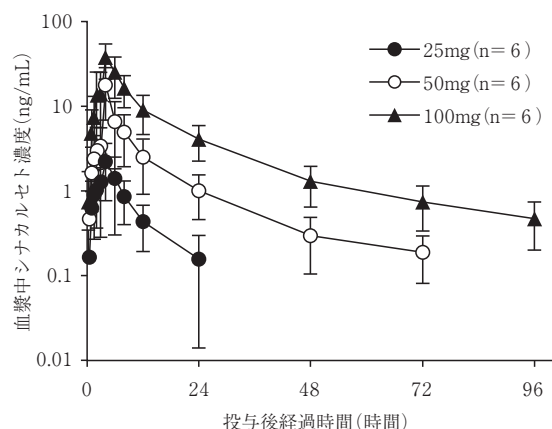
【薬物動態】

1.単回経口投与時の血中濃度

(1)健康成人⁴⁾

健康成人(日本人)に本剤25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与した時の血漿中シナカルセット濃度は投与量に依存して高くなっており、二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

健康成人にシナカルセット塩酸塩を
単回経口投与した時の血漿中濃度推移



健康成人にシナカルセット塩酸塩を単回投与した時の
薬物動態パラメータ

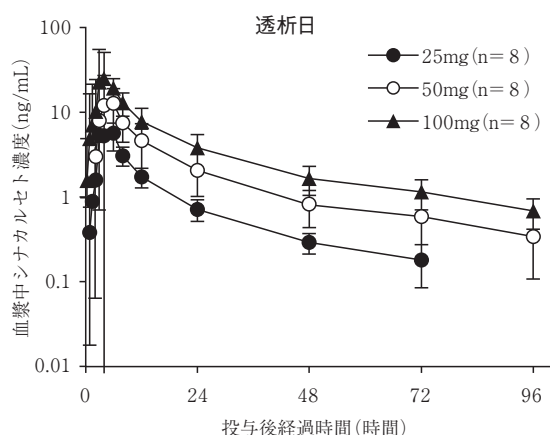
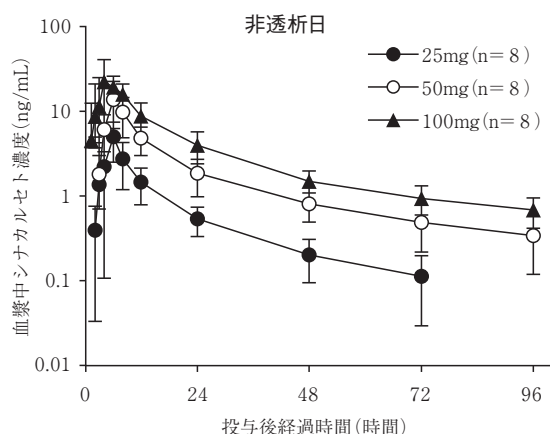
投与量 (mg)	薬物動態パラメータ	
25	C _{max} (ng/mL)	2.63±1.23
	t _{max} (hr)	3.9±1.4
	AUC (ng·hr/mL)	18.5±10.5
	t _{1/2} (hr)	7.70±3.54
50	C _{max} (ng/mL)	17.73±10.89
	t _{max} (hr)	4.0±0.0
	AUC (ng·hr/mL)	117.7±65.7
	t _{1/2} (hr)	24.81±9.41
100	C _{max} (ng/mL)	41.88±12.19
	t _{max} (hr)	4.0±1.3
	AUC (ng·hr/mL)	409.8±160.3
	t _{1/2} (hr)	32.22±5.63

n = 6 平均値±標準偏差

(2) 血液透析患者⁵⁾

血液透析患者(日本人)に本剤25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与した時の非透析日及び透析日における血漿中シナカルセット濃度は投与量に依存して高くなっており、二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは下表のとおりであり、透析の影響は認められなかった。

血液透析患者にシナカルセット塩酸塩を
単回投与した時の血漿中濃度推移



血液透析患者にシナカルセット塩酸塩を単回投与した時の
薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	薬物動態 パラメータ	非透析日	透析日
25	C _{max} (ng/mL)	5.16±2.34	9.92±6.64
	t _{max} (hr)	5.6±1.1	4.8±1.4
	AUC (ng·hr/mL)	57.6±25.1	85.4±26.0
	t _{1/2} (hr)	28.45±14.24	32.94±14.52
50	C _{max} (ng/mL)	17.89±10.00	20.71±13.71
	t _{max} (hr)	6.0±1.1	4.6±1.6
	AUC (ng·hr/mL)	207.1±91.8	218.6±99.6
	t _{1/2} (hr)	38.58±20.19	33.96±10.23
100	C _{max} (ng/mL)	26.92±15.80	36.70±26.09
	t _{max} (hr)	4.8±1.8	4.4±1.8
	AUC (ng·hr/mL)	383.3±126.5	408.4±125.8
	t _{1/2} (hr)	38.47±8.62	40.12±7.50

C_{max}, t_{max}はn = 8、それ以外はn = 7 平均値±標準偏差

2. 反復経口投与時の血中濃度

健康成人(日本人)に本剤50mgを7日間反復経口投与した時の血漿中シナカルセットのトラフ濃度推移より、7日間の投与期間中にはほぼ定常状態に達していることが確認された。

血液透析患者(日本人)を対象に、反復投与時の血漿中シナカルセットのトラフ濃度推移について最長53週間検討しているが、経時的な上昇又は低下傾向は認められず、反復投与により血漿中シナカルセット濃度は定常状態に到達していることが確認された。

3. 食事の影響⁶⁾

健康成人(日本人)を対象に本剤50mgを単回経口投与した時の本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、空腹時及び食後投与時における本剤の薬物動態パラメータはほぼ同様な値を示しており、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいものと考えられた。

4. たん白結合率

健康成人の血漿を使用した*in vitro*試験でのシナカルセット(25～100ng/mL)の血漿たん白結合率は男性で96.67～97.67%、女性で94.33～97.67%と高く、男女間に差は認められなかった⁷⁾。また、本剤を単回経口投与した時のシナカルセットの血漿たん白結合率は、肝機能正常者及び肝機能障害者(外国人)を対象とした試験⁸⁾において94.7～97.1%、腎機能正常者及び腎機能障害者(外国人)を対象とした試験⁹⁾で92.7～95.1%とほぼ同じ値を示した。結合たん白種としてアルブミンが考えられ⁷⁾、サイトⅡに対する親和性が高いことが示唆された¹⁰⁾。

5. 代謝

健康成人(外国人)を対象として¹⁴C標識体75mgを単回経口投与した結果、シナカルセットはN-脱アルキル化又はナフタレン環の酸化により速やかに代謝されることが確認された¹¹⁾。

6. 排泄

健康成人(日本人)を対象とした試験における本剤の未変化体の尿中排泄率は非常に低く、反復投与による尿中排泄に対する影響は認められなかった¹²⁾。健康成人(外国人)を対象として¹⁴C標識体75mgを単回経口投与した結果より、本剤は主に代謝物として尿中に排泄されることが確認された¹¹⁾。

7. 薬物相互作用

健康成人(外国人)を対象に胃内pHを変動させる薬剤(炭酸カルシウム)の影響について検討した結果、これらの薬剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された¹³⁾。また、リン吸着剤(セベラマー塩酸塩)の影響について検討した結果、セベラマー塩酸塩は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された¹⁴⁾。

健康成人(外国人)を対象に本剤がワルファリンの薬物動態及び薬力学に与える影響を検討した結果、本剤はR-及びS-ワルファリンの薬物動態及びワルファリンの薬力学(プロトロンビン時間及び第Ⅶ血液凝固因子活性)に影響を与えないことが確認された¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. プラセボ対照二重盲検比較試験(血液透析)¹⁶⁾

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者143例(本剤72例、プラセボ71例)を対象に、本剤又はプラセボを1日1回25mgより投与開始し、100mgまでの範囲で用量調整を行い14週間経口投与した。その結果、投与終了時において血清intact PTH濃度が目標値(250pg/mL以下)に達した被験者の割合は、本剤で51.4%、プラセボで2.8%であり、本剤ではプラセボと比較し有意に高かった($\chi^2=42.521$, $p<0.001$)。

2. 長期投与試験(血液透析)¹⁷⁻¹⁹⁾

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者369例を対象に、本剤を1日1回12.5mg^{注)}又は25mgより投与開始し、100mgまでの範囲で用量調整を行い1年間経口投与した。その結果、本剤の血清intact PTH濃度低下効果は長期にわたり維持され、終了時に目標値(250pg/mL以下)に達した被験者の割合は48.2%であった。

注) 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対する本剤の開始用量は1日1回25mgである。

3. 一般臨床試験(腹膜透析)²⁰⁾

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者29例を対象に、本剤を1日1回25mgより投与開始し、100mgまでの範囲で用量調整を行い16週間経口投与した。その結果、投与終了時において血清intact PTH濃度が目標値(250pg/mL以下)に達した被験者の割合は24.1%であり、腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤の血清intact PTH濃度低下効果が確認された。

4. 一般臨床試験(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)

<国内臨床試験>²¹⁾

副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症患者5例、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伴う高カルシウム血症患者2例を対象に、本剤1回25mgを1日2回より投与開始し、1回75mg1日3回までの範囲で用量調整を行い経口投与した。用量調整終了時(投与期間4~13週間)には、補正血清カルシウム濃度は7例中5例でベースライン値から1.0mg/dL以上減少し、5例で10.3mg/dL以下に低下した。

<海外臨床試験>^{22,23)}

副甲状腺癌患者29例、副甲状腺摘出術が禁忌又は摘出後に再発し、血清カルシウム濃度が12.5mg/dLを超えた原発性副甲状腺機能亢進症患者17例を対象に、本剤1回30mgを1日2回より投与開始し、1回90mg1日4回までの範囲^{注)}で用量調整を行い経口投与した。用量調整終了時(投与期間1~22週間)には、血清カルシウム濃度は46例中33例(71.7%)でベースライン値から1.0mg/dL以上減少し、14例(30.4%)で10.3mg/dL以下に低下した。

注) 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剤の開始用法・用量は1回25mgを1日2回であり、最高用法・用量は1回75mgを1日4回である。

【薬効薬理】

1. 作用・効果

(1) PTH分泌抑制作用(*in vitro*)

本剤は、ウシ副甲状腺細胞²⁴⁾及びヒト副甲状腺細胞²⁵⁾からのPTH分泌を濃度依存的に抑制した。

(2) 副甲状腺細胞増殖抑制作用

本剤は、部分腎摘ラットへの反復経口投与により副甲状腺細胞増殖を抑制し、副甲状腺過形成の進展を抑制した²⁶⁾。

(3) 血清PTH及びカルシウム濃度低下効果

本剤は、正常ラット²⁴⁾及び部分腎摘ラットへの単回経口投与により血清PTH及びカルシウム濃度を投与量依存的に低下させた。

(4) 骨障害抑制効果

二次性副甲状腺機能亢進症では、血清PTH濃度の上昇による骨障害が発症する。本剤は、部分腎摘ラットへの反復経口投与により血清PTH濃度の上昇による骨障害の症状である骨髄線維化、皮質骨粗鬆化、皮質骨骨密度低下及び骨強度低下を抑制した。

2. 作用機序²⁴⁻²⁶⁾

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合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。本剤は、カルシウム受容体に作動し、主としてPTH分泌を抑制することで、血清PTH濃度を低下させる。また、反復投与では本剤の副甲状腺細胞増殖抑制作用も血清PTH濃度低下に寄与すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

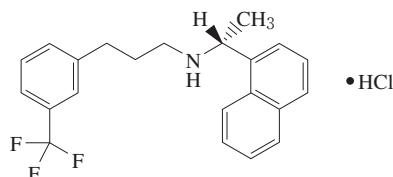
一般名：シナカルセト塩酸塩(Cinacalcet Hydrochloride) (JAN)

化学名：*N*-[(1*R*)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-amine monohydrochloride

分子式： $C_{22}H_{22}F_3N \cdot HCl$

分子量：393.87

構造式：



性状：白色～帯微黄白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

融点：約181℃

【承認条件】

○副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

【包装】

レグバラ錠12.5mg	100錠(PTP)
レグバラ錠25mg	100錠(PTP)
レグバラ錠75mg	100錠(PTP)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>	<文献請求No.>
1) Harris R.Z. et al. : Clin. Pharmacokinet. 46, 495(2007)	018-112
2) Nakashima D. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47, 1311(2007)	018-119
3) Health Canada Endorsed Important Safety Information on Sensipar® (cinacalcet hydrochloride). June 19(2007)	018-117
4) 社内資料：健康成人を対象とした本剤の単回経口投与試験	
5) Ohashi N. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 57, 726(2004)	018-110
6) 社内資料：本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響に関する検討	
7) 社内資料：本剤の血漿たん白結合に関する検討	
8) Padhi D. et al. : Clin. Drug Investig. 28, 635(2008)	018-784
9) Padhi D. et al. : Clin. Pharmacokinet. 44, 509(2005)	018-113
10) 社内資料：本剤の血漿たん白に対する結合部位の検討	
11) Kumar G.N. et al. : Drug Metab. Dispos. 32, 1491(2004)	018-115
12) 東純一ほか：薬理と治療 35, 953(2007)	018-130
13) 社内資料：本剤の薬物動態に対する炭酸カルシウムの影響に関する検討	
14) 社内資料：本剤の薬物動態に対するセベラマー塩酸塩の影響に関する検討	
15) Padhi D. et al. : Drugs RD. 8, 79(2007)	018-044
16) Fukagawa M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 23, 328(2008)	018-122
17) 秋澤忠男ほか：腎と透析 63, 119(2007)	018-125

18)田原英樹ほか：腎と透析 63, 275(2007)	018-126
19)Shigematsu T. et al.：Am. J. Nephrol. 29, 230(2009)	018-315
20)窪田実ほか：腎と透析 63, 423(2007)	018-127
21)社内資料：副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症患者を対象とした本剤の効果	
22)Silverberg S. J. et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab. 92, 3803(2007)	024-516
23)Marcocci C. et al.：J. Clin. Endocrinol. Metab. 94, 2766(2009)	024-517
24)Nemeth E.F. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 308, 627(2004)	018-120
25)Kawata T. et al.：J. Bone Miner. Metab. 24, 300(2006)	018-118
26)Colloton M. et al.：Kidney Int. 67, 467(2005)	018-121

※※＜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。

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG

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）

最新の添付文書を参照する

協和キリン株式会社

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	14
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠	14
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠	14
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠	17

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX 年 XX 月改訂（部会前改訂版）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存

有効期間：3 年

	錠 1mg	錠 2mg
承認番号	23000AMX00465	23000AMX00466
販売開始	2018 年 5 月	2018 年 5 月

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

カルシウム受容体作動薬
エボカルセト錠
オルケディア®錠 1mg
オルケディア®錠 2mg
ORKEDIA® TABLETS

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること


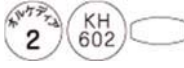
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状**3.1 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
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

販売名	オルケディア錠 1mg	オルケディア錠 2mg
直径 (mm)	7.2	7.2
厚さ (mm)	3.3	3.3
重量 (mg)	139	139
外形		
色調 剤皮	黄白色 フィルムコーティング錠	淡黄色 フィルムコーティング錠

識別コード	KH601 (錠剤本体、PTP シートに表示)	KH602 (錠剤本体、PTP シートに表示)
-------	----------------------------	----------------------------

4. 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

6. 用法及び用量〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

- 7.1 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。
- 7.2 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。
- 7.3 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。
[17.1.2、17.1.3 参照]
- 7.4 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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

血清カルシウム濃度	対応			
	処置 本剤の投与		検査	増量・再開
8.4mg/dL 未満	原則として本剤の増量はない。（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、補正值^注）を指標に用いることが望ましい。

- 7.5 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 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。

〈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〉

7.6 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。

7.7 血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL を超える場合には、開始用量として 1 回 2mg 1 日 2 回を考慮すること。

7.8 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 1mg としてもよい。

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

7.9 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、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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

7.10 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^{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：

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

8. 重要な基本的注意

8.1 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。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。[7.4、7.9、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[7.4、7.9、8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。
[16.6.1 参照]

9.5 妊婦

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。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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）で出生児に発育遅延等が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 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 [16.7.1 参照]	テオフィリンの作用が増強するおそれがある。	機序は不明であるが、テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} が増加した。
ジギトキシン ジアゼパム 等 [16.3.1 参照]	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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症（16.2%）

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。[7.4、7.9、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2 参照]

11.1.2 QT 延長（0.6%）

[11.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	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、 <u>消化不良</u> 、腸炎、便潜血
循環器		不整脈	期外収縮、狭心症・心筋虚血、 <u>高血圧</u> 、動悸
精神・神経		<u>眩暈</u> 、感覚鈍麻	頭部不快感、振戦
筋骨格		筋骨格痛、筋痙攣	
肝臓		肝機能異常 [AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇]	
眼			眼乾燥、視力障害
皮膚	そう痒症	<u>発疹</u>	
内分泌			PTH 減少
血液		貧血	
代謝			CK 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

13. 過量投与

13.1 症状

低カルシウム血症を発現させると考えられる。

13.2 処置

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。

[11.1.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、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。

15.1.2 海外において、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。

16. 薬物動態

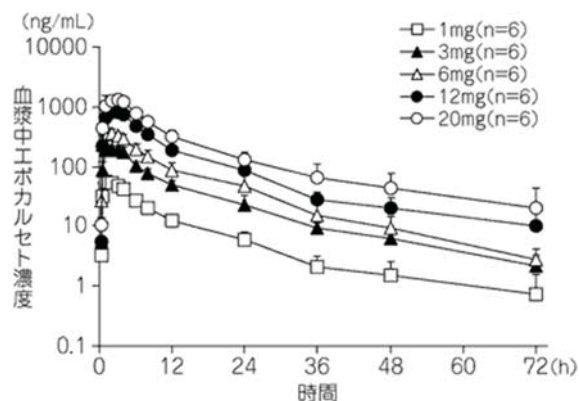
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

健康成人に本剤 1、3、6、12 及び 20mg ^{注)}を絶食下单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以下のとおりであった。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¹⁾。

注) 本剤の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する承認用量は 1 回 12mg まで、副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、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に対する承認用量は 1 回 6mg までである。



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）

健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

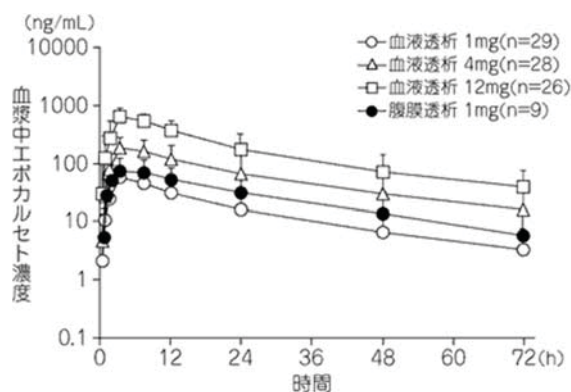
投与量	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg (n=6)	58.8 ± 13.2	1.50 1.00 ~ 3.00	601.6 ± 170.3	19.77 ± 13.82
3mg (n=6)	217 ± 24	1.50 1.00 ~ 3.00	2239.7 ± 269.5	17.32 ± 6.74
6mg (n=6)	376 ± 54	1.50 1.00 ~ 2.00	4038.5 ± 1154.7	14.76 ± 2.74
12mg (n=6)	867 ± 109	2.00 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

血液透析施行中の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以下のとおりであった。血液透析施行中の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^{2,3)}。



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：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

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

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

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

態パラメータは以下のとおりであった。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¹⁾。

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

(2) 副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、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

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、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に本剤を下表の投与量で反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、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に反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}^{a)}$ (ng/mL)	$t_{max}^{a, b)}$ (h)
2mg 1 日 2 回 (n=4)	184 ± 29	1.93 1.00 ~ 2.00
4mg 1 日 2 回 (n=4)	479 ± 43	0.98 0.50 ~ 1.03

6mg 1 日 2 回 (n=4)	1100±644	1.41 1.02～2.83
6mg 1 日 4 回 (n=4)	1080±658	0.77 0.47～2.90

平均値±標準偏差

a): 投与後 0.5～3 時間までの採血時点における最高血漿中濃度を C_{\max} 、最高血漿中濃度到達時間を t_{\max} とした。

b): 中央値、最小値～最大値

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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 $4\mu\text{g}$ 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⁾。

16.2.2 食事の影響

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⁶⁾。

16.3 分布

16.3.1 血球移行性及び血漿蛋白結合

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、健康成人及び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^{7,8)}。[10.2 参照]

16.3.2 組織移行性

^{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⁹⁾。

16.4 代謝

16.4.1 ^{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¹⁰⁾。

16.4.2 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_{0-72} 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_{0-72} では 11.2%及び 8.5%であった⁵⁾。

16.5 排泄

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^{5,11)}。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）の肝機能障害患者に本剤 1mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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⁸⁾。[9.3 参照]

16.6.2 透析患者

血液透析施行中の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^{3,12)}。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 テオフィリン

健康成人にテオフィリン 100mg（1 日目及び 18 日目に経口投与）と本剤 6mg（4～20 日目に 1 日 1 回反復経口投与）を併用した結果、テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.15 倍（90%信頼区間：1.10～1.20）及び 1.26 倍（90%信頼区間：1.19～1.33）であり、 AUC_{0-t} の 90%信頼区間の上限値が基準値 1.25 を上回った¹³⁾。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症＞

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験（血液透析）

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¹⁴⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 44.8%（142/317 例）であった。主な副作用は、補正カルシウム減少 11.7%（37/317 例）、悪心 5.0%（16/317 例）、嘔吐 4.4%（14/317 例）、血中カルシウム減少及び低カルシウム血症 各 3.5%（11/317 例）、下痢及び腹部不快感 各 3.2%（10/317 例）、食欲減退 2.5%（8/317 例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験（血液透析）

血液透析施行中の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¹⁵⁾。[7.3 参照]

副作用発現頻度は 35.0%（48/137 例）であった。主な副作用は、補正カルシウム減少 7.3%（10/137 例）、悪心及び腹部不快感 各 5.1%（7/137 例）、嘔吐及び血中カルシウム減少 各 3.6%（5/137 例）、下痢、便秘、腹痛及び胸部不快感 各 1.5%（2/137 例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相一般試験（腹膜透析）

腹膜透析施行中の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¹⁶⁾。[7.3 参照]

副作用発現頻度は 46.2%（18/39 例）であった。主な副作用は、補正カルシウム減少 17.9%（7/39 例）及び血中カルシウム減少 5.1%（2/39 例）であった。

〈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〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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患者 18 例を対象に、本剤 2mg を 1 日 1 回より開始後（ただし血清補正カルシウム濃度が 12.5mg/dL を超えている場合は 1 回 2mg 1 日 2 回より開始することを可とした）、1 回 2～6mg を 1 日 1～4 回の間で用法・用量を調整し、52 週間経口投与した。その結果、投与開始 24 週までに血清補正カルシウム濃度が 10.3mg/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 例及び 77.8%（52.4, 93.6%）であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値である 11%を上回った⁴⁾。

副作用発現頻度は 44.4%（8/18 例）であった。認められた副作用は、悪心 11.1%（2/18 例）、腹部不快感、消化不良、嘔吐、ウイルス感染、味覚異常、咳嗽、湿疹及び高血圧 各 5.6%（1/18 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体を介して作用を発現する。カルシウム受容体は PTH 分泌に加え、PTH 生合成を制御している。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^{17,18)}。

18.2 作用・効果

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^{17,18)}。

19. 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

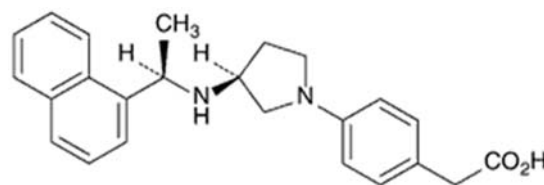
分子式

C₂₄H₂₆N₂O₂

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℃（分解）

分配係数

logP=1.00

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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〉

21.2 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。

22. 包装

〈オルケディア錠 1mg〉

[PTP、乾燥剤入り] 100 錠 (10 錠×10)

〈オルケディア錠 2mg〉

[PTP、乾燥剤入り] 100 錠 (10 錠×10)

23. 主要文献

- 1) Akizawa T, et al. : Clin Drug Investing. 2018; 38: 945-954
- 2) Shigematsu T, et al. : Clin Pharmacol. 2018; 10: 101-111
- 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（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6）
- 4) 社内資料：副甲状腺癌及び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を対象とした第Ⅲ相非盲検試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.1）
- 5) 社内資料：健康成人男性を対象としたマスバランス試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4）
- 6) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性（*in vitro*）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.2）

- 8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7）
- 9) 社内資料：ラットにおける組織分布（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 10) 社内資料：代謝に関与する酵素（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.5.4）
- 11) 社内資料：*In vivo* 代謝プロファイル（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.5）
- 12) Shigematsu T, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019;23:258-267
- 13) Narushima K, et al. : Clin Transl Sci. 2019; 12: 20-27
- 14) Fukagawa M, et al. : Kidney Int. 2018; 94: 818-825
- 15) Yokoyama K, et al. : Sci Rep. 2019; 9:6410
- 16) Tsuruya K, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019;23:739-748
- 17) Kawata T, et al. : PLoS One. 2018;13:e0195316
- 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（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-9-2

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

○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

【設定根拠】

副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術（PTx）不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）における高 Ca 血症患者を対象とした 7580-101 試験において、有効性の主要評価項目である血清補正 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 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であった。95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症に対する KHK7580 の有効性が確認された。

以上のとおり有効性が確認され、かつ安全性に問題がなかったことから、効能・効果を「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」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】

〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉

- 7.1 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。
- 7.2 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。
- 7.3 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。[17.1.2、17.1.3 参照]
- 7.4 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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

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、補正值^注）を指標に用いることが望ましい。

- 7.5 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 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。

〈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〉

- 7.6 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。

- 7.7 血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL を超える場合には、開始用量として 1 回 2mg 1 日 2 回を考慮すること。

- 7.8 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 1mg としてもよい。

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

- 7.9 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、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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

- 7.10 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：

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】

7580-101 試験の用法・用量は、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、本剤を反復経口投与（1 日 1 回、3 週間）したときの有効性及び安全性の検討を行った国内第 II 相臨床試験（7580-005 試験）の結果から、KHK7580 2 mg とシナカルセト塩酸塩 25 mg の intact PTH 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ため、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象としたシナカルセト塩酸塩の国内第 III 相臨床試験（KRN1493-101 試験）の用法・用量を参考に以下のとおり設定した（1.13.2 医薬品第 II 相試験終了後相談資料「2.1.4 用法・用量の妥当性について」）。

＜7580-101 試験の用法・用量＞

- ・ 開始の用法・用量は KHK7580 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）とした。ただし事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えている被験者は KHK7580 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から投与を開始することを可とした。
- ・ 以降は、治験終了又は中止まで、2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）、2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）、4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）、6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg）、6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg）、6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）の範囲で適宜用量調整しながら、KHK7580 を連日経口投与した。

＜KRN1493-101 試験におけるシナカルセト塩酸塩の用法・用量（参照）＞

- (1) 25 mg 1 日 2 回（1 日投与量 50 mg）
- (2) 50 mg 1 日 2 回（1 日投与量 100 mg）
- (3) 75 mg 1 日 2 回（1 日投与量 150 mg）
- (4) 75 mg 1 日 3 回（1 日投与量 225 mg）
- (5) 75 mg 1 日 4 回（1 日投与量 300 mg）

7580-101 試験における投与開始時の用法・用量は、2 mg 1 日 1 回が 16 名（88.9%）、2 mg 1 日 2 回が 2 名（11.1%）であった。また、本治験では、最高用量である 1 日投与量 24 mg（6 mg 1 日 4 回）が 6 名に投与された。

以上より、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対して KHK7580 を 1 日 2～24 mg 経口投与した際、KHK7580 はこれらの患者における血清補正 Ca 濃度を低下させることが明らかとなった。

このことから、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対する用法・用量を上記のように設定した。また、臨床試験における投与方法を参考に、用量調整の目安を「7. 用法及び用量に関連する注意」の 7.8 項に設定した。

【用法及び用量に関連する注意の設定根拠】

＜開始用量＞

7580-101 試験では対象被験者の選択基準の 1 項目である血清補正 Ca 濃度を、現在の医療実態を踏まえ、KRN1493-101 試験よりも低い 11.3 mg/dL 超と設定した。そのため、前述したシ

ナカルセト塩酸塩の開始用量（1）25 mg 1 日 2 回（1 日投与量 50 mg）に相当すると考えられる KHK7580 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）より低用量の 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）を本試験の開始用量として設定した。ただし、事前検査における血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えている被験者では、より速やかな高 Ca 血症の是正が必要と考えられるため 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）を開始用量とすることも可とした（CTD モジュール 1.13.2 試験相談記録）。

<血清 Ca 濃度が低下した場合の対処>

本剤は血中 Ca 濃度を低下させるため、患者の血清補正 Ca 濃度が過度に低下した状態で本剤の投与を継続することは、安全性の面で問題がある。したがって、血清補正 Ca 濃度に関して、本剤を休薬すべき基準を設定した。設定にあたり、7580-101 試験において採用され、安全性の面で血清補正 Ca 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 7.5mg/dL を休薬の基準として設定した。また、患者の安全に対する配慮から、本剤により血清補正 Ca 濃度の過度の低下がみられた場合、更に血清補正 Ca 濃度が低下するのを防ぐために、Ca 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。

<増減幅 1mg での用量調整>

シナカルセト塩酸塩の特定使用成績調査において、12.5mg 幅での用量調整が必要な患者が、全使用患者数の約 ■ 割存在した。本使用実態を考慮すると、本剤においても、シナカルセト塩酸塩 12.5mg 相当とされる本剤 1mg を増減量幅とした用量調整が必要となる可能性がある。

したがって、7.8 項に「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 1mg としてもよい。」と記載した。

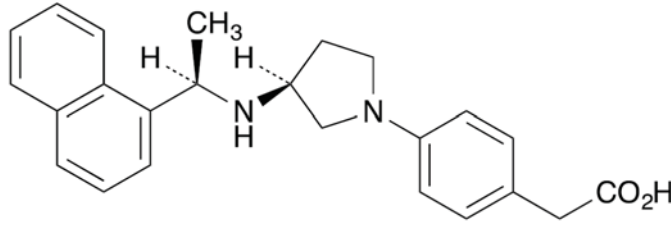
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

記載案	設定根拠
8. 重要な基本的注意	
8.1 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。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。[7.4、7.9、9.1.1、11.1.1 参照]	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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 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。[7.4、7.9、8.1、11.1.1 参照]	本剤は血清カルシウム濃度の低下作用を有することから、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。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う	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。

こと。				
11.1 重大な副作用				
11.1.1 低カルシウム血症（16.2%） 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。〔7.4、7.9、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2 参照〕				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。
11.2 その他の副作用				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。
部位分類	1%以上	0.5～1%	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、消化不良、腸炎、便潜血	
循環器		不整脈	期外収縮、狭心症・心筋虚血、 <u>高血圧</u> 、動悸	
精神・神経		<u>眩暈</u> 、感覚鈍麻	頭部不快感、振戦	
筋骨格		筋骨格痛、筋痙攣		
肝臓		肝機能異常 〔AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇〕		
眼			眼乾燥、視力障害	
皮膚	そう痒症	<u>発疹</u>		
内分泌			PTH 減少	
血液		貧血		
代謝			CK 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	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	2-{4-[(3 <i>S</i>)-3-{[(1 <i>R</i>)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]amino}pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid					
構 造 式						
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。					
劇薬等の指定	原体：毒薬 製剤：劇薬 ＜参考＞ 薬事法施行規則 別表第三 毒薬 有機薬品及びその製剤 七の三十 劇薬 有機薬品及びその製剤 六十九の五					
市販名及び有効成分・分量	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）					
毒 性	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					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	26週	経口	雄：0, 0.3, 1.5, 6	雄<0.3	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、鈣質沈着（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）	
			雌：0, 0.1, 0.6, 3	雌<0.1		
カニク	39週	経口	0, 0.3, 1, 3	0.3	QTc延長、血中Caの低	

	<table><tr><td>イザル</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>値、血中IPの高値及び腎臓における鉍質沈着</td></tr><tr><td colspan="6"></td></tr></table>	イザル					値、血中IPの高値及び腎臓における鉍質沈着						
イザル					値、血中IPの高値及び腎臓における鉍質沈着								
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。												
会 社	協和発酵キリン株式会社（製造販売）												

(変更) 下線部変更

化学名・別名						
構 造 式						
効能・効果	<div>○維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</div> <div>○下記疾患における高カルシウム血症</div> <div><div>・副甲状腺癌</div><div>・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</div></div>					
用法・用量	<div>〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉</div> <div>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。</div> <div>〈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〉</div> <div>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。</div>					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量						
毒 性	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					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	26週	経口	雄：0, 0.3, 1.5, 6	雄<0.3	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、鈣質沈着（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
				雌：0, 0.1, 0.6, 3	雌<0.1	

						歯の所見 (切歯欠損等)
	カニクイザル	39週	経口	0, 0.3, 1, 3	0.3	QTc延長、血中Caの低値、血中IPの高値及び腎臓における鉍質沈着
副 作 用	<u>国内臨床試験において、安全性評価対象511例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は216例（42.3%）に認められた。</u> <u>そのうち主な副作用は、低カルシウム血症83例（16.2%）、悪心25例（4.9%）、嘔吐21例（4.1%）、腹部不快感19例（3.7%）、下痢16例（3.1%）であった。</u>					
会 社	協和キリン株式会社（製造販売）					

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

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

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

該当資料なし

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

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

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

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

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

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

該当資料なし

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

該当資料なし

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

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
------	------	--------	-----	----------	-------------	-------------------

該当資料なし

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	Population Pharmacokinetic Analysis of KHK7580 in Patients with Hypercalcemia in Parathyroid Carcinoma or Primary Hyperparathyroidism who are Unable to Undergo Parathyroidectomy or Relapse after Parathyroidectomy (7580-PPK-02)	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有 (CDISCではな くデータのみ提 出)

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

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
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

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
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
該当資料なし						

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	副甲状腺癌及び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を対象とした第III相非盲検試験（試験番号：7580-101）	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	「KHK7580第III相臨床試験（副甲状腺癌及び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を対象としたKHK7580の個体内用量調整試験）（試験実施計画書番号：7580-101）」におけるヒト血漿中KHK7580濃度測定()		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
該当資料なし						

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

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
該当資料なし						

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

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
5.3.6-1	第1回安全性定期報告書	協和キリン株式会社	国内	社内資料	参考	有
5.3.6-2	第2回安全性定期報告書	協和キリン株式会社	国内	社内資料	参考	有

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	協和キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

2.2項及び2.5項で引用した文献を添付した。