

ウパシタ 静注透析用 25 μg シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μg シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μg シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μg シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μg シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μg シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μg シリンジ

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株式会社三和化学研究所にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

株式会社三和化学研究所

ウパシタ 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μ g シリンジ

第 1 部 (モジュール 1)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社三和化学研究所

目 次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	6
1.5.1	起原又は発見の経緯	6
1.5.1.1	二次性副甲状腺機能亢進症の病態と治療	6
1.5.1.2	SK-1403 について	7
1.5.2	開発の経緯	8
1.5.2.1	品質に関する開発の経緯	8
1.5.2.2	非臨床試験の経緯	8
1.5.2.2.1	薬理試験	8
1.5.2.2.2	薬物動態試験	8
1.5.2.2.3	毒性試験	9
1.5.2.3	臨床試験の経緯	10
1.5.2.3.1	AJ0001 試験 (第 I 相試験)	10
1.5.2.3.2	AJ1001 試験 (第 I/II 相試験)	10
1.5.2.3.3	AJ1002 試験 (第 II 相用量調整試験)	11
1.5.2.3.4	AJ1004 試験 (第 III 相比較試験)	11
1.5.2.3.5	AJ1003 試験 (第 III 相長期投与試験)	11
1.5.3	SK-1403 の特徴及び有用性	12
1.5.4	参考文献	14

表

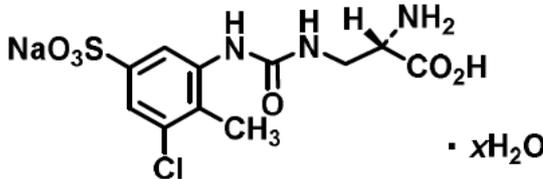
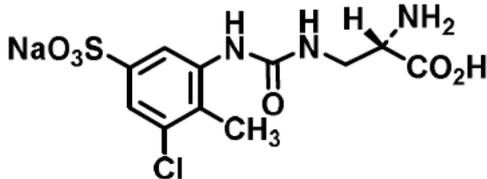
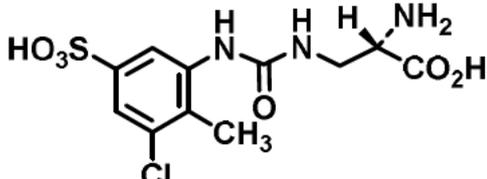
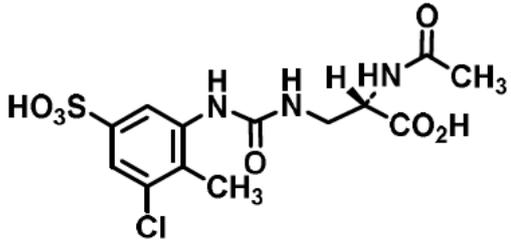
表 1.5.3-1	開発の経緯表	13
-----------	--------	----

図

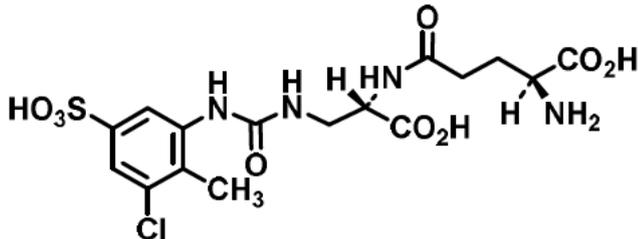
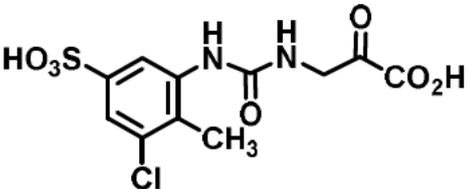
図 1.5.1-1	SK-1403 の化学構造式	6
-----------	----------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

SK-1403 及び代謝物の構造一覧

略号, 記号	項目	説明
SK-1403 ウパシカル セトナトリ ウム水和物 Upacalacet Sodium Hydrate	化学名:	Monosodium 3-({(2 <i>S</i>)-2-amino-2-carboxyethyl}carbamoyl)amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate 3-({(2 <i>S</i>)-2-アミノ-2-カルボキシエチル}カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベン ゼンスルホン酸一ナトリウム 水和物
	構造式:	
	分子式:	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₃ NaO ₆ S · xH ₂ O
	分子量:	-
SK-1403 脱水物 ウパシカル セトナトリ ウム Upacalacet Sodium	化学名:	Monosodium 3-({(2 <i>S</i>)-2-amino-2-carboxyethyl}carbamoyl)amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate 3-({(2 <i>S</i>)-2-アミノ-2-カルボキシエチル}カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベン ゼンスルホン酸一ナトリウム
	構造式:	
	分子式:	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₃ NaO ₆ S
	分子量:	373.75
SK-1403 遊離体 ウパシカル セト Upacalacet	化学名:	3-({(2 <i>S</i>)-2-amino-2-carboxyethyl}carbamoyl)amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-({(2 <i>S</i>)-2-アミノ-2-カルボキシエチル}カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベン ゼンスルホン酸
	構造式:	
	分子式:	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₆ S
	分子量:	351.76
M1 SK-1403 遊 離体のアセ チル抱合体	化学名:	3-({(2 <i>S</i>)-2-Acetamido-2-carboxyethyl}carbamoyl)amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-({(2 <i>S</i>)-2-アセトアミド-2-カルボキシエチル}カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチ ルベンゼンスルホン酸
	構造式:	
	分子式:	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₇ S
	分子量:	393.80

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略号, 記号	項目	説明
M2 SK-1403 遊離体のグルタミン酸抱合体	化学名:	3-{{{(2 <i>S</i>)-2-[(4 <i>S</i>)-4-amino-4-carboxybutyl-1-oxo]amino}-2-carboxyethyl}carbamoyl}amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-{{{(2 <i>S</i>)-2-[(4 <i>S</i>)-4-アミノ-4-カルボキシブチル-1-オキソ]アミノ}-2-カルボキシエチル}カルバモイル}アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式:	
	分子式:	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₄ O ₉ S
	分子量:	480.88
M3 SK-1403 遊離体の酸化的脱アミノ化体	化学名:	3-[[2-Oxo-2-carboxyethyl]carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid 3-[[2-オキソ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸
	構造式:	
	分子式:	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₇ S
	分子量:	350.73

SK-1403 については、特に断りのない限り添加量及び投与量はSK-1403 脱水物(ウパシカルセトナトリウム)として、試料中の濃度はSK-1403 遊離体(ウパシカルセト)濃度として表記
 なお、酵素阻害、酵素誘導並びにトランスポーターに対する基質性及び阻害に関する in vitro 試験はウパシカルセトとしての添加量で表記

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略号一覧表

略号	略号内容
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性タンパク
C ₀	Plasma concentration at time zero 投与終了直後の血漿中濃度
CaSR	Calcium-sensing receptor カルシウム感知受容体
CKD	Chronic Kidney Disease 慢性腎臓病
CKD-MBD	CKD-mineral and bone disorder 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常
CL _p	Plasma clearance 血漿クリアランス
CYP	Cytochrome P450 シトクロム P450
EC ₅₀	50% effective concentration 50%有効濃度
HEK 細胞	Human embryonic kidney cell ヒト胎児腎臓細胞
iPTH	intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン
MDR1	Multidrug resistance gene 1 多剤耐性遺伝子 (P 糖タンパク)
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
PTH	Parathyroid hormone 副甲状腺ホルモン
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism 二次性副甲状腺機能亢進症
t _{1/2}	Elimination half-life 消失半減期
UGT	UDP-glucuronosyltransferase ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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

SK-1403 は EA ファーマ株式会社（旧：味の素製薬株式会社）によって創製され、2011年11月より株式会社三和化学研究所が開発を引き継いだカルシウム感知受容体（以下、CaSR）作動薬である。SK-1403 は副甲状腺細胞膜上に存在する CaSR に対してアロステリック活性因子として作用し、副甲状腺ホルモン（以下、PTH）の生合成、分泌を抑制する。SK-1403 の化学構造式を図 1.5.1-1 に示した。

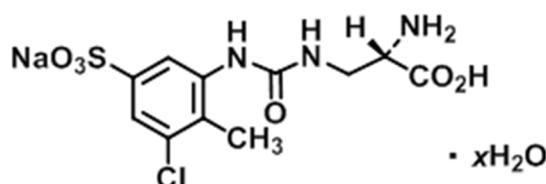


図 1.5.1-1 SK-1403 の化学構造式

1.5.1.1 二次性副甲状腺機能亢進症の病態と治療

二次性副甲状腺機能亢進症（以下、SHPT）は慢性腎臓病（以下、CKD）に伴う骨・ミネラル代謝異常（以下、CKD-MBD）の主要な病態とされる[1]。CKD の病態進展によって尿中の P 排泄が低下し、更に腎臓での活性型ビタミン D 産生が低下する。その結果、血清 P 濃度が上昇し、血清 Ca 濃度が低下する。血清 P 濃度上昇、Ca 濃度低下、活性型ビタミン D 濃度低下はそれぞれが副甲状腺の機能を亢進させるため、PTH の生合成及び分泌、副甲状腺細胞増殖が過剰になり、SHPT が発症する[2]。

透析期 CKD に移行し SHPT が更に進展すると、過剰放出された PTH によって骨吸収が亢進され、高 Ca 血症及び高 P 血症が発症する。そのような状態が長期間に亘ると、高回転型骨病変による骨折や血管石灰化による心血管合併症を引き起こし、透析患者の QOL や生命予後を悪化させる[3]。そのため、透析下における SHPT 患者の血清 PTH 濃度を適切に管理することが求められている[4]。

透析下の SHPT 患者における PTH の管理方法は、まず内科的治療を行うこと、内科的治療に抵抗する高度 SHPT には副甲状腺摘出術等の外科的インターベンションを適応することとされている[4]。内科的治療には活性型ビタミン D 製剤と CaSR 作動薬が用いられる。活性型ビタミン D 製剤は血清 PTH 濃度を低下させるが、腸管からの Ca、P 吸収亢進作用によって血清 Ca 濃度、P 濃度はむしろ上昇する。一方、CaSR 作動薬は血清 PTH 濃度を低下させることによって血清 Ca 濃度、P 濃度を低下させる。

2008 年に最初の CaSR 作動薬であるシナカルセット塩酸塩（以下、シナカルセット）が登場したことにより、高 Ca 血症及び高 P 血症のため従来の活性型ビタミン D 製剤では治療が困難であった SHPT 患者にも内科的治療が可能となった[5]。しかしながら、シナカルセットは悪心や嘔吐等の上部消化器系副作用の頻度が高く、これらが増量や治療継続の障壁となって十分な治療効果を発揮できていなかった[6][7]。シナカルセットにより発生する上部消化器系副作用

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

の機序の詳細は明らかにされていないが、消化管に存在する CaSR へのオンターゲット作用によって消化管の蠕動運動が低下することが知られている[8]。

また、透析患者は多数の薬を内服するため服薬アドヒアランスが低いとの報告が多くなされておき[9]、透析患者において服薬錠数増加によりアドヒアランスが低下するとの報告もある[10]。さらに透析患者にとって服薬時の飲水が体液管理不十分となる原因の一つとされており[11]、内服薬の多さが透析患者にとって負担となっている。

このような背景から、消化器系副作用が少なく、服薬負担を軽減する CaSR 作動薬が望まれていた。これらの課題を改善する薬剤として、2017年2月に透析回路より投与することで確実に投薬可能な合成ペプチド注射剤であるエテルカルセチド塩酸塩（以下、エテルカルセチド）が、2018年5月にシナカルセトと比較して消化器系副作用の発現を低減させた内服薬であるエボカルセトが、それぞれ上市された。

また、CaSR 作動薬は血清 Ca 濃度低下作用により低 Ca 血症を引き起こすおそれがある。低 Ca 血症は痙攣、テタニー等の症候を示す場合もあるが、無症状であることも多く[12]、QT 延長、不整脈、心不全の増悪等のリスクであることが広く知られている。そのためシナカルセト、エテルカルセチド、エボカルセトのいずれにおいても、重要な特定されたりリスクとして低 Ca 血症が挙げられている[13][14][15]。また、いずれの薬剤も過度の血清 Ca 濃度低下（例えば 7.5 mg/dL 未満）を来すと直ちに休薬するよう注意喚起されており[16][17][18]、そのような場合は CaSR 作動薬による治療を中断せざるを得ない。

このため、過剰な Ca 低下が起こりにくい、あるいは遷延しにくい CaSR 作動薬が開発されれば、治療の中断を減らし、透析下 SHPT 患者の血清 PTH 濃度をより適切に管理できる可能性があると考えられた。

1.5.1.2 SK-1403 について

SK-1403 は低分子 CaSR 作動薬であり、腎機能が維持されている人に静脈内投与した場合は未変化体のままで速やかに腎から排泄される。これに対して血液透析患者に投与した場合には、次回の透析までほぼ代謝及び排泄されずに血中濃度が維持され、安定した薬効発現が期待される。一方、SK-1403 は透析性が高く、一度の血液透析で大部分が除去されることから、血液透析患者においても血漿中薬物濃度は累積せず、体内蓄積による安全性への影響は小さいと考えられた。また、SK-1403 は分子量 500 未満の低分子であり、エテルカルセチドにおいて報告されたような薬物抗体が生成される可能性は低いと考えられた[19]。

以上の特性を踏まえて、株式会社三和化学研究所は SK-1403 を注射剤であるプレフィルドシリンジ製剤として開発した。注射剤とすることで、医師の管理下で毎透析後に透析回路から確実に投与でき、次回の透析まで血清 PTH 濃度低下作用を維持することができると考えた。また、SK-1403 投与時における安定した血中濃度は、薬効及び副作用を踏まえた適切な用量調整の上で投与することで、薬理作用の過剰な発現による副作用（低 Ca 血症、消化器系副作用等）の発生を低減しつつ血清 PTH 濃度を管理できると想定された。さらにプレフィルドシリンジ製剤として開発することで、医療従事者の調剤、投与に関する負担を軽減し、安全かつ迅速に投与できると考えた。以上により SK-1403 は既存の CaSR 作動薬における問題点を克服する新たな SHPT 治療薬となると期待された。なお、現在までに海外における開発は実施していない。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2 開発の経緯

本承認申請に係る開発の経緯を表 1.5.3-1 に示した。

原薬の開発は EA ファーマ株式会社が、製剤の開発は株式会社三和化学研究所が実施した。非臨床試験は一部 EA ファーマ株式会社が実施したもの以外は、株式会社三和化学研究所が実施した。臨床試験は全て株式会社三和化学研究所が実施した。

1.5.2.1 品質に関する開発の経緯

原薬については、20 年より構造決定及び物理的科学的性質の評価を開始し、製造方法、規格及び試験方法、安定性の検討を行った。原薬の安定性については、20 年 月より評価を開始し、長期保存試験（25°C/60%RH, 12 か月間）及び加速試験（40°C/75%RH, 6 か月間）において安定であった。長期保存試験は 月まで継続する予定である。

製剤については、20 年より製剤設計、製造方法、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。製剤の安定性については 20 年 月より評価を開始し、長期保存試験（5°C, 18 か月間）及び加速試験（25°C/60%RH, 6 か月間）において安定であった。長期保存試験は 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

20 年 月から 20 年 月にかけて、SK-1403 の薬理試験として効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験を実施した。

SK-1403 は濃度依存的にヒト CaSR に作用し、細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させた。また、SK-1403 はヒト CaSR に対して作用し、内因性リガンドである細胞外 Ca²⁺の作用をアロステリック効果により増強した。SK-1403 は正常ラット及びアデニン誘発腎不全ラットの血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させた。さらに、SK-1403 はアデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成を抑制した。

SK-1403 の代謝物 M1, M2 及び M3 のうち、M1 及び M2 は、SK-1403 と同様にヒト CaSR に対する作用を有するが、その作用強度は SK-1403 と比較してそれぞれ約 9000 倍及び約 130 倍弱く、また M3 はヒト CaSR に対して作用を示さなかった。

副次的薬理試験の結果、SK-1403 は CaSR への高い選択性を有し、他の標的分子に対して薬理作用を示す可能性は低いと考えられた。安全性薬理試験の成績から、SK-1403 は中枢神経系、呼吸器系、心血管系に対して臨床上問題となる作用を及ぼす可能性は低いと考えられた。薬力学的相互作用試験の結果、SK-1403 はエテルカルセチドとの併用により、薬理作用が増強すると考えられた。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

20 年 月から 20 年 月にかけて SK-1403 の非標識体及び¹⁴C標識体を用いて薬物動態試験を実施した。

SK-1403 を雄性ラットに単回静脈内投与したとき、血漿中の SK-1403 は速やかな消失を示し、AUC_{0-∞}及び C₀は投与量におおむね比例して増加した。両腎摘雄性ラットに SK-1403 を

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

単回静脈内投与したとき、正常ラットと比較して $t_{1/2}$ が延長し、CLp が低下した。雄性イヌに SK-1403 を単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度は、ラットと同様に投与後速やかな消失を示した。両腎摘雄性イヌに SK-1403 を単回静脈内投与したときの血漿中 SK-1403 濃度は正常イヌと比較して $t_{1/2}$ は延長し、CLp は低下した。

ラットを用いた分布試験において、組織中放射能は全ての組織で投与 5 分又は 1 時間後に最高濃度を示し、経時的に消失した。腎臓中の濃度が最も高値を示し、中枢神経系への移行はわずかだった。雌雄の生殖器への特異的な分布はなく、性差は認められなかった。また、メラニン含有組織に放射能は検出されなかった。

血漿タンパクに対する結合率は、マウスで 4.4%~10.1%、ラットで 20.9%~24.0%、ウサギで 23.9%~26.9%、イヌで 21.3%~22.8%、ヒトで 44.2%~45.6%であった。また、ヒト血清アルブミン溶液及びヒト α 1-酸性糖たん白溶液における結合率は、それぞれ 39.6%~41.1%及び 0.9%~1.6%であった。血球移行率はマウスで 6.9%~9.8%、ラットで 6.6%~9.9%、ウサギで 6.2%~8.7%、イヌで 7.0%~9.3%、ヒトで 5.5%~9.0%であった。妊娠ラットに投与したとき、胎児への放射能分布率は 0.0120%~0.0479%であった。

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果、SK-1403 の代謝物 (M1, M2 及び M3) はほとんど生成せず、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ラットにおける主要な排泄経路は腎臓で、排泄経路に性差は認められなかった。雄性イヌにおける主要な排泄経路は腎臓であった。授乳ラットに [14 C]SK-1403 を単回静脈内投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ の乳汁/血漿比は約 0.3 であった。

SK-1403 は主要な肝薬物代謝酵素 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A, 並びに UGT1A1 及び UGT2B7) に対する阻害作用は認められなかった。さらに、SK-1403 は CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 に対して 5 μ g/mL の濃度範囲まで誘導作用を示さなかった。

また、SK-1403 は各種トランスポーター (MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K) に対して 5 μ g/mL の濃度範囲まで阻害活性を示さず、MDR1, BCRP の基質ではなかった。

1.5.2.2.3 毒性試験

20 年 月 から 20 年 月 にかけて SK-1403 の毒性試験 (一般毒性, 遺伝毒性, がん原性, 生殖発生毒性及びその他の毒性) を実施した。

単回投与毒性試験では、死亡動物は認められず、概略の致死量はラットで 2000 mg/kg 超、イヌで 1000 mg/kg 超と推定された。

反復投与毒性試験では、ラットに最長 26 週間、イヌに最長 39 週間静脈内投与した。最長期間の試験における無毒性量は、ラットで 10 mg/kg/日、イヌで 3 mg/kg/日であった。ラット及びイヌともに水晶体混濁が認められた。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験のいずれにおいても陰性であった。

がん原性試験では、マウス及びラットともにがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性試験では、ラット受胎能・初期胚発生試験における生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量は、ともに 1000 mg/kg/日であった。ラット胚・胎児発生試験における生殖

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、ともに 1000 mg/kg/日、ウサギ胚・胎児発生試験における生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、それぞれ 30 及び 100 mg/kg/日であった。ラット出生前後発生・母体機能試験における生殖機能及び出生児に関する無毒性量は、それぞれ 1000 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日未満であった。ラット出生児において体重増加抑制、生後初期の生存性低下、水晶体混濁等が認められた。

その他の毒性として、SK-1403 は紫外可視光領域 (290~700 nm) において極大吸収を示さず、当該領域において最大吸光度を示す波長でのモル吸光係数は 657 (メタノールに溶解時) 及び $369 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (pH7.4 酸緩衝液に溶解時) であったことから、光毒性の懸念はないと考えられた。

1.5.2.3 臨床試験の経緯

臨床試験は 20 年に開始し、これまでに合計 5 試験を全て国内で実施した。臨床データパッケージに含まれる 5 試験は全て評価資料として提出した。

1.5.2.3.1 AJ0001 試験 (第 I 相試験)

日本人健康成人男子を対象として、SK-1403 を空腹時に 0.01, 0.1, 1 及び 2.5 mg 単回静脈内投与した際における安全性、薬物動態及び薬力学的評価について、プラセボ対照二重盲検比較試験で検討した。その結果、薬物動態及び薬力学的評価において用量反応性が示され、未変化体の約 80%以上が尿中排泄されることが確認された。安全性について、SK-1403 の 1 mg 以上の投与においては、悪心や嘔吐等の上部消化管障害の副作用が認められたが、いずれも非重篤、軽度であり投与当日中に消失した。

1.5.2.3.2 AJ1001 試験 (第 I/II 相試験)

維持血液透析下の SHPT 患者を対象として、SK-1403 を単回投与 (0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mg 計 7Step) 及び 3 週間の反復静脈内投与 (0.05, 0.1, 0.2 mg 計 3Step) における安全性、薬物動態、薬力学的評価について、プラセボ対照二重盲検比較試験で検討を行った。

その結果、SK-1403 の血漿中濃度は投与量に依存し、投与後速やかに低下した後は透析時まで安定していること、SK-1403 は血漿中では 90%以上が未変化体で存在すること、主要な排泄経路は血液透析による除去であること、蓄積性がなく反復投与による濃度上昇は認められないことが確認された。

薬力学的評価については、反復投与において血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度は用量に依存して低下する傾向が確認された。また、血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度の低下は同一用量を反復投与開始後、おおむね 1~2 週間で安定することが確認された。

安全性については、単回投与では 0.2 mg 以下の投与では上部消化管障害の副作用は発現せず、食欲減退が 0.8 mg 群で 5 例中 1 例 (20.0%) に、嘔吐が 0.4 mg 群で 4 例中 1 例 (25.0%)、0.6 mg 群で 4 例中 1 例 (25.0%)、0.8 mg 群で 5 例中 1 例 (20.0%) に、悪心が 0.6 mg 群で 4 例中 1 例 (25.0%) に発現したが、いずれも非重篤、軽度であった。反復投与では上部消化管障害の副作用は認められなかった。また血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった被験者は、単回投与では 0.1 mg 群で 4 例中 1 例 (25.0%)、0.2 mg 群で 4 例中 1 例 (25.0%)、0.4 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

群で4例中1例(25.0%), 0.6 mg 群で4例中1例(25.0%)及び0.8 mg 群で5例中3例(60.0%)であり, 反復投与では0.1 mg 群で8例中2例(25.0%)及び0.2 mg 群で10例中3例(30.0%)であった。

1.5.2.3.3 AJ1002 試験 (第 II 相用量調整試験)

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に, 非盲検非対照下において SK-1403 の開始用量を 50 µg とし, 25~300 µg の範囲内で個体内用量調整により 18 週間投与したときの有効性について, 血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者の割合 (以下, 目標達成率) を主要評価項目として検討し, 併せて安全性についても検討した (治療第 I 期)。その後, 治療第 I 期を完遂した被験者に対して継続して SK-1403 を 34 週間 (合計 52 週間) 投与したときの安全性及び有効性を検討した (治療第 II 期)。

治療第 I 期終了時 (投与 18 週時) における血清 iPTH 濃度の目標達成率は 57.9%, 治療第 II 期終了時 (投与 52 週時) における血清 iPTH 濃度の目標達成率は 80.8%であり, SK-1403 の有効性が確認された。

安全性については, 有害事象は 58 例中 55 例 (94.8%) に, 副作用は 12 例 (20.7%) に発現した。上部消化管障害の副作用は 1 例 (1.7%) に認められた。血清補正 Ca 濃度の過度な低下 (7.5 mg/dL 未満) によって SK-1403 を休薬した被験者は 58 例中 9 例 (15.5%) であったが, いずれも休薬後速やかに回復した。投与再開後に血清補正 Ca 濃度低下によって再度休薬した被験者は 1 例であった。

1.5.2.3.4 AJ1004 試験 (第 III 相比較試験)

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に, SK-1403 の開始用量を 25 又は 50 µg とし, SK-1403 を 25~300 µg の範囲内で個体内用量調整により 24 週間投与したときの有効性及び安全性について検討するため, プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。

有効性について, 主要評価項目となる治療期 22, 23, 24 週時における血清 iPTH 濃度平均値の目標達成率は SK-1403 群で 103 例中 69 例 (67.0%), プラセボ群で 50 例中 4 例 (8.0%) であった。投与群間差は 59.0%であり, 統計学的に有意であった ($P < 0.001$, Fisher の直接確率検定)。

安全性について, 有害事象は SK-1403 群で 103 例中 88 例 (85.4%), プラセボ群で 50 例中 36 例 (72.0%) に認められ, うち副作用は SK-1403 群で 103 例中 12 例 (11.7%), プラセボ群で 50 例中 4 例 (8.0%) に認められた。上部消化管障害の副作用は SK-1403 群で 103 例中 2 例 (1.9%), プラセボ群で 50 例中 3 例 (6.0%) であり, SK-1403 群とプラセボ群との間で発現率に有意な差は認められなかった ($P = 0.3307$, Fisher の直接確率検定)。血清補正 Ca 濃度の過度な低下によって休薬した被験者は SK-1403 群で 103 例中 2 例 (1.9%) であり, プラセボ群ではいなかった。

1.5.2.3.5 AJ1003 試験 (第 III 相長期投与試験)

維持血液透析下の SHPT 患者を対象に, SK-1403 の開始用量を 25 又は 50 µg とし, SK-1403 を 25~300 µg の範囲内で個体内用量調整により 52 週間投与したときの安全性及び有効性について検討するため, 非盲検非対象試験を実施した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

安全性について、有害事象は 157 例中 141 例 (89.8%)、うち副作用は 157 例中 10 例 (6.4%) に認められた。上部消化管障害の副作用は認められなかった。血清補正 Ca 濃度の過度な低下によって休薬した被験者はいなかった。

また、投与 52 週時点での目標達成率は 139 例中 131 例 (94.2%) であり、有効性が長期にわたり持続することが確認された。

1.5.3 SK-1403 の特徴及び有用性

これまで得られた臨床試験及び非臨床試験のデータを踏まえた結果、SK-1403 は以下に記す特徴を有し、前述した既存 CaSR 作動薬における問題点を改善する新たな SHPT 治療薬として、血液透析下の SHPT 患者の治療に寄与すると考えた。

- 1) 透析回路より投与するプレフィルドシリンジ製剤であり、医師管理下で確実かつ簡易に投与でき、透析患者の服薬負担軽減に寄与して病態を良好にコントロールできる
- 2) 投与直後から次回透析まで血中濃度が維持されることにより安定した薬効を示す
- 3) 透析によって約 8 割が除去されるため反復投与による蓄積性がなく、過剰な薬効による副作用のおそれが小さい
- 4) 上部消化管障害の発現頻度が低い
- 5) 過度な血清 Ca 濃度低下の発現頻度が低く、また発現しても休薬により速やかに回復し、遷延・再発しにくい
- 6) 分子量 500 未満の低分子化合物であり、抗体を産生する可能性が低い
- 7) 薬物代謝酵素及びトランスポーターに対して基質ではなく、また阻害や誘導をしないため薬物動態学的相互作用を引き起こしにくい
- 8) 肝臓での代謝をほぼ受けないため、肝機能障害による曝露量変化のおそれが小さい

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5.3-1 開発の経緯表

試験項目	
品質 (原薬)	物理化学的性質
	規格及び試験方法
	安定性試験
品質 (製剤)	物理化学的性質
	規格及び試験方法
	安定性試験
薬理	
薬物動態	
毒性	単回投与毒性試験
	反復投与毒性試験
	遺伝毒性試験
	がん原性試験
	生殖発生毒性試験
	その他の毒性試験
臨床	第 I 相試験
	第 I/II 相試験
	第 II 相用量調整試験
	第 III 相比較試験
	第 III 相長期投与試験

非臨床試験（薬理，動態，毒性）については申請資料に記載した試験の実施期間を記載
品質試験については申請用製剤及び原薬等登録原簿に記載した試験の実施期間を記載

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.4 参考文献

- [1] 溝渕 正英, 緒方 浩顕, 小岩 文彦. CKD-MBD 治療(1); ビタミン D 製剤とカルシウム感知受容体作動薬. 透析会誌. 2018; 51(11): 681-6.
- [2] Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011; 15(6): 797-809.
- [3] Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why?. Clin Exp Nephrol. 2017; 21(Suppl 1): 37-45.
- [4] 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.
- [5] Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(1): 328-35.
- [6] 医薬品インタビューフォーム, オルケディア錠. 協和キリン株式会社 (2019年12月改訂).
- [7] Gincherman Y, Moloney K, McKee C, Coyne DW. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2010; 14(1): 68-72.
- [8] 福本 和生, 野口 智永, 西家 佐吉子, 島津 栄一, 三宅 晋. シナカルセト塩酸塩の上部消化管合併症の機序. 透析会誌. 2010; 43(3): 309-15.
- [9] Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30(1): 39-44.
- [10] 伊藤 恭子, 永野 伸郎, 高橋 伴彰, 石田 秀岐, 田ヶ原 綾香, 塚田 美保ほか. リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下およびリン管理不良と関連する. 透析会誌. 2016; 49(7): 475-82.
- [11] 一般社団法人 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン: 血液透析処方. 透析会誌. 2013; 46 (7): 587-632.
- [12] 遠藤 逸朗, 松本 俊夫. 1. 鑑別診断と副甲状腺機能低下症の分類 (特集 カルシウム・リン代謝異常症: 診断と治療の進歩) - (II. 低カルシウム血症). 日内会誌. 2007; 96 (4): 688-95.
- [13] レグバラ錠 医薬品リスク管理計画書 令和元年11月5日
- [14] パーサビブ静注透析用 医薬品リスク管理計画書 令和元年9月26日
- [15] オルケディア錠 医薬品リスク管理計画書 令和元年12月25日
- [16] レグバラ錠 添付文書第1版 2019年11月改訂
- [17] パーサビブ静注透析用 添付文書第4版 2019年5月改訂
- [18] オルケディア錠 添付文書第2版 2019年12月改訂
- [19] 大沢 基保. 新規医薬品の開発と免疫毒性評価の課題. 秦野研究所年報. 2016; 39: 16-24.

ウパシタ 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μ g シリンジ

第 1 部 (モジュール 1)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

株式会社三和化学研究所

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

現在、SK-1403 は外国において承認及び販売はされていない。

1.7 同種同効品一覧表

ウパシタ 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μ g シリンジ

第 1 部 (モジュール 1)

1.7 同種同効品一覧表

株式会社三和化学研究所

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

	申請品目	同種同効薬 1	同種同効薬 2	同種同効薬 3	同種同効薬 4
販売名	ウパシタ静注透析用 25 µg シリンジ, 同 50 µg, 同 100 µg, 同 150 µg, 同 200 µg, 同 250 µg, 同 300 µg	パーサビブ静注透析用 2.5 mg, 同 5 mg, 同 10 mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ 2.5 mg, 同 5 mg, 同 10 mg	オルケディア錠 1 mg, 同錠 2 mg	レグパラ錠 12.5 mg, 同錠 25 mg, 同錠 75 mg
一般名	ウパシカルセトナトリウム水和物	エテルカルセチド塩酸塩	エテルカルセチド塩酸塩	エボカルセト	シナカルセト塩酸塩
会社名	株式会社三和化学研究所	小野薬品工業株式会社	小野薬品工業株式会社	協和キリン株式会社	協和キリン株式会社
効能・効果	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症	1.維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 2.下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	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	—	2020年8月	2020年12月	2019年12月	2019年11月

貯 法：2～8℃保存
有効期間：3年

カルシウム受容体作動薬
エテルカルセチド塩酸塩注射液

承認番号	2.5mg	5mg	10mg
	22800AMX00721	22800AMX00722	22800AMX00723
販売開始	2017年2月		

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

パ-サビブ[®] 静注透析用 2.5mg

パ-サビブ[®] 静注透析用 5mg

パ-サビブ[®] 静注透析用 10mg

PARSABIV[®] I.V. injection for dialysis

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パ-サビブ静注透析用2.5mg	パ-サビブ静注透析用5mg	パ-サビブ静注透析用10mg
有効成分	エテルカルセチド塩酸塩		
含量 ^{注1)} (1バイアル中)	エテルカルセチドとして2.5mg	エテルカルセチドとして5mg	エテルカルセチドとして10mg
容量 ^{注2)}	2mL		
添加剤 (1バイアル中)	塩化ナトリウム コハク酸 pH調節剤（2成分）		17.0mg 2.4mg 適量

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

注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、10%過量充填されているので、実充填量は2.2mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	パ-サビブ静注透析用2.5mg	パ-サビブ静注透析用5mg	パ-サビブ静注透析用10mg
剤形	注射剤（バイアル）		
pH	3.0～3.6		
浸透圧比	1.0～1.1（生理食塩液対比）		
性状	無色澄明の液		

4. 効能又は効果

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

6. 用法及び用量

通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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 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。[8.1、9.1、11.1.1、11.1.3 参照]

血清カルシウム濃度	対応		
	処置	検査	増量・再開
8.4mg/dL未満	原則として本剤の増量を行わず、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与、本剤の減量等の処置を考慮すること。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定し、心電図検査を実施	増量する場合には、目安として8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL未満	直ちに本剤の休薬を行うこと。	することが望ましい。	再開する場合には、目安として8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量か、それ以下の用量から再開すること。

低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満）がある場合には、補正カルシウム濃度*を指標に用いることが望ましい。

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

7.3 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。

7.4 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。

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。[9.1.1 参照] 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。[7.2 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。[11.1.1、11.1.3 参照]

8. 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。
8. 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。

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。[7.2、8.1、11.1.1、11.1.3 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が望ましい。なお、動物実験（ラット及びウサギ）において、それぞれ4.5及び2.25mg/kg/日（臨床最大用量15mg、週3回投与での曝露量のそれぞれ約2.2及び5.9倍に相当する）を器官形成期に静脈内急速投与した結果、母動物に対する影響（血清カルシウム低下、振戦、体重及び摂餌量の減少）により胎児体重の低値が認められたが、催奇形性は認められなかった。動物実験（ラット）において、1.5及び3mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）を着床から離乳時まで静脈内急速投与した結果、母動物に対する影響により、生産児数及びその生存率のわずかな低値や授乳期間中の出生児の一過性の体重増加抑制が認められ、妊娠期間のわずかな延長も認められた。また、動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。

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報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

高齢者では慎重に投与すること。一般に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薬剤 ミノドロン酸水和物 アレ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。

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、血中カルシウム減少

低カルシウム血症（1.0%）、血中カルシウム減少（14.7%）に基づくと考えられる症状（心不全の増悪、QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等）があらわれた場合には、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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.3 参照]

11.1.2 心不全の増悪（頻度不明）

11.1.3 QT延長（頻度不明）

[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	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、筋痙攣、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	そう痒症
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

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

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、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。

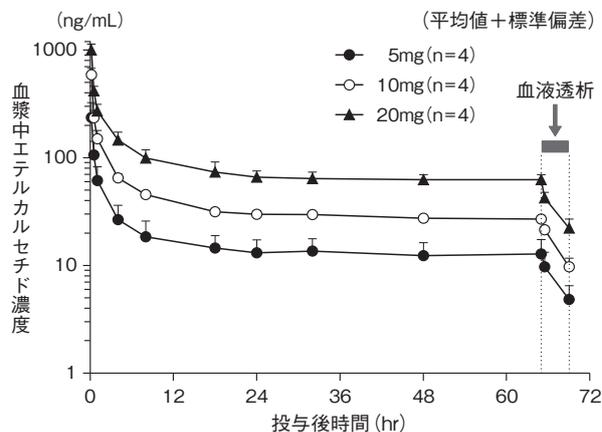
15.1.2 海外において、他のカルシウム受容体作動薬投与後の急激なPTHの低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の血液透析下の慢性腎臓病患者に本剤5、10及び20mgを透析終了後に単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移及びAUCは以下の通りであった。血漿中エテルカルセチド濃度は投与直後から速やかに低下したが、投与後24時間から次回透析まで概ね一定の濃度で推移した。¹⁾ 投与後65時間から69時間まで血液透析を実施した結果、透析直後の血漿中エテルカルセチド濃度は透析直前の35～38%であった。本剤のAUCは用量に比例して増加した。²⁾

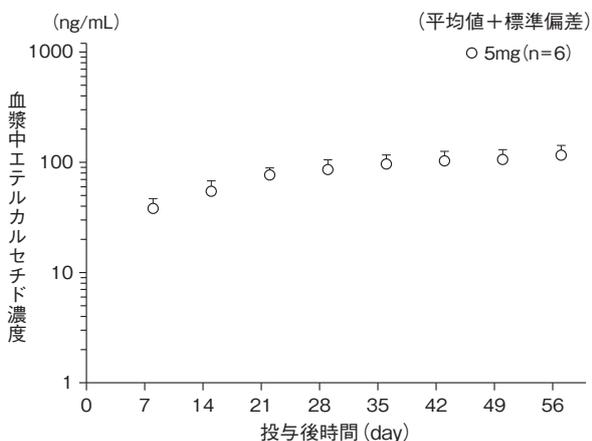


用量 (mg)	5mg	10mg	20mg
AUC (ng·hr/mL)	1110 ± 360	2550 ± 110	5460 ± 680

n=4, 平均値 ± 標準偏差

16. 1. 2 反復投与

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



16. 3 分布

16. 3. 1 慢性腎臓病患者の血漿中における本剤の非共有結合による蛋白結合率は41%、血液/血漿中濃度比は0.69であった (*in vitro*)。³⁾

16. 3. 2 本剤はジスルフィド交換反応により蛋白等と共有結合複合体を形成する。本剤のジスルフィド交換反応は可逆的であった (*in vitro*)。⁴⁾

16. 3. 3 血液透析下の慢性腎臓病患者に¹⁴Cエテルカルセチドを静脈内投与したとき、血漿中総放射能の73%が蛋白との複合体として存在した (参考:外国人でのデータ)。⁵⁾

16. 4 代謝

16. 4. 1 本剤はCYPによる代謝を受けなかった (*in vitro*)。³⁾

16. 4. 2 本剤はCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3Aを阻害せず、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった (*in vitro*)。³⁾

16. 5 排泄

16. 5. 1 本剤は主に透析により生体内から消失し、血液透析下の慢性腎臓病患者に¹⁴Cエテルカルセチドを静脈内投与したとき、175日以内に投与放射能の約60%が透析液中に排泄された。投与放射能の糞中及び尿中への排泄はいずれも5%未満であった (参考:外国人でのデータ)。⁵⁾

16. 5. 2 本剤はP-糖蛋白、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、PEPT1及びPEPT2の基質ではなく、P-糖蛋白、BCRP、BSEP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及びOCT2に阻害作用も示さなかった (*in vitro*)。^{3,6,7)}

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

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

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

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

安全性評価対象となった78例中15例 (19.2%)に副作用 (臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は低カルシウム血症関連事象6例 (7.7%)であった。

17. 1. 2 第Ⅲ相長期投与試験

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

安全性評価対象となった190例中53例 (27.9%)に副作用 (臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は低カルシウム血症関連事象37例 (19.5%)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合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。本剤は、カルシウム受容体に作動し、主としてPTH分泌を抑制することで、血中PTH濃度を低下させる。また、反復投与では本剤の副甲状腺細胞増殖抑制作用も血中PTH濃度低下に寄与すると考えられる。^{10~18)}

18. 2 薬理作用

18. 2. 1 PTH分泌抑制作用 (*in vitro*)

本剤は、ラット副甲状腺細胞及び組織からのPTH分泌を濃度依存的に抑制した。^{10,13)}

18. 2. 2 副甲状腺細胞増殖抑制作用

本剤は、部分腎摘及びアデニン負荷ラットへの反復皮下投与により副甲状腺細胞増殖を抑制し、副甲状腺過形成の進展を抑制した。^{14~17)}

18. 2. 3 血中PTH及びカルシウム濃度低下効果

本剤は、部分腎摘ラットへの単回静脈内投与により血中PTH及びカルシウム濃度を投与量依存的に低下させた。¹⁰⁾

18. 2. 4 骨障害抑制効果

二次性副甲状腺機能亢進症では、血中PTH濃度の上昇による骨障害が発症する。本剤は、部分腎摘ラットへの反復皮下投与により血中PTH濃度の上昇を抑制し、骨代謝回転を低下させることで骨強度低下を抑制した。^{17,18)}

18. 2. 5 血管石灰化抑制効果

二次性副甲状腺機能亢進症では、血中PTH濃度の上昇による血管石灰化が発症する。本剤は、部分腎摘及びアデニン負荷ラットへの反復皮下投与により血中PTH濃度の上昇を抑制し、血管石灰化の症状であるリン及びカルシウムの血管への沈着を抑制した。^{15,16)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エテルカルセチド塩酸塩

(Etelcalcetide Hydrochloride)

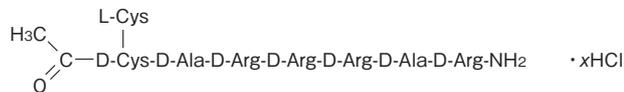
化学名：N-Acetyl-S-[(2R)-2-amino-2-carboxyethylsulfanyl]-D-cysteinyl-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide hydrochloride

分子式：C₃₈H₇₃N₂₁O₁₀S₂ · xHCl (4 ≤ x ≤ 5)

分子量：1048.25 (エテルカルセチドとして)

性状：本品は白色～灰白色の粉末で、水に溶けやすい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈パーサビブ静注透析用 2.5mg〉

10 バイアル

〈パーサビブ静注透析用 5mg〉

10 バイアル

〈パーサビブ静注透析用 10mg〉

10 バイアル

23. 主要文献

- 1) Yokoyama K. et al. : Kidney Int. Rep., 2017 ; 2 : 634-644
- 2) 小野薬品工業：国内第I/II相試験成績（2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.3）
- 3) Subramanian R. et al. : Drug Metab. Dispos., 2016 ; 44 : 1319-1331
- 4) Edson K. Z. et al. : KI Reports., 2016 ; 1 : 24-33
- 5) 小野薬品工業：海外マスバランス試験成績（2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.4）
- 6) Louie S. W. et al. : トランスポーターに対する基質性及び阻害作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.7.3, 2.6.4.7.4）
- 7) Morgan R. E. et al. : BSEPに対する阻害作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.7.4）
- 8) Fukagawa M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 2017 ; 32 : 1723-1730
- 9) Shigematsu T. et al. : Clin. Exp. Nephrol., 2018 ; 22 : 426-436
- 10) Harada K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2019 ; 842 : 139-145
- 11) Alexander S. T. et al. : Mol. Pharmacol., 2015 ; 88 : 853-865
- 12) Walter S. et al. : BMC Nephrol., 2014 ; 15 : 81-86
- 13) Tomlinson J. E. et al. : *In vitro* ラット副甲状腺組織PTH分泌抑制作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.1.5）
- 14) Walter S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2013 ; 346 : 229-240
- 15) Tomlinson J. E. et al. : 部分腎摘ラットにおける副甲状腺増殖抑制作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.5~7）
- 16) Tomlinson J. E. et al. : アデニン負荷ラットにおける血管石灰化抑制作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.8）
- 17) Li X. et al. : Bone, 2017 ; 105 : 163-172
- 18) Tomlinson J. E. et al. : 部分腎摘ラットにおける骨代謝回転改善作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.9）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 提携



*2020年12月改訂（第2版）
2020年7月作成

日本標準商品分類番号 873999

貯 法：2~8℃保存
*有効期間：3年

カルシウム受容体作動薬
エテルカルセチド塩酸塩注射液

承認番号	2.5mg 30200.AMX00469	5mg 30200.AMX00470	10mg 30200.AMX00471
*販売開始	2020年12月		

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

パ-サビブ[®] 静注透析用シリンジ 2.5mg

パ-サビブ[®] 静注透析用シリンジ 5mg

パ-サビブ[®] 静注透析用シリンジ 10mg

PARSABIV[®] I.V. injection syringes for dialysis

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）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パ-サビブ静注 透析用シリンジ 2.5mg	パ-サビブ静注 透析用シリンジ 5mg	パ-サビブ静注 透析用シリンジ 10mg
有効成分	エテルカルセチド塩酸塩		
含 量 ^{注1)} (1シリンジ中)	エテルカルセチドとして2.5mg	エテルカルセチドとして5mg	エテルカルセチドとして10mg
容 量 ^{注2)}	2mL		
添 加 剤 (1シリンジ中)	塩化ナトリウム コハク酸 pH調節剤（2成分）		17.0mg 2.4mg 適量

注1) 本品は注射液注射時の損失を考慮して、7.5%過量充填されているので、実充填量はエテルカルセチドとして各々 2.69mg、5.38mg、10.75mgである。

注2) 本品は注射液注射時の損失を考慮して、7.5%過量充填されているので、実充填量は2.15mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	パ-サビブ静注 透析用シリンジ 2.5mg	パ-サビブ静注 透析用シリンジ 5mg	パ-サビブ静注 透析用シリンジ 10mg
剤 形	注射液（シリンジ）		
pH	3.0~3.6		
浸透圧比	1.0~1.1（生理食塩液対比）		
性 状	無色澄明の液		

4. 効能又は効果

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

6. 用法及び用量

通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5~15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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 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。[8.1、9.1、11.1.1、11.1.3参照]

血清カルシウム濃度	対応		
	処置	検査	増量・再開
8.4mg/dL未満	原則として本剤の増量を行わず、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与、本剤の減量等の処置を考慮すること。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定し、心電図検査を実施	増量する場合には、目安として8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL未満	直ちに本剤の休薬を行うこと。	することが望ましい。	再開する場合には、目安として8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量か、それ以下の用量から再開すること。

低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満）がある場合には、補正カルシウム濃度*を指標に用いることが望ましい。

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

7.3 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。

7.4 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。

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。[9.1.1参照] 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。[7.2参照] 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。[11.1.1、11.1.3参照]

8. 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。
8. 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。

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。[7.2、8.1、11.1.1、11.1.3 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が望ましい。なお、動物実験（ラット及びウサギ）において、それぞれ4.5及び2.25mg/kg/日（臨床最大用量15mg、週3回投与での曝露量のそれぞれ約2.2及び5.9倍に相当する）を器官形成期に静脈内急速投与した結果、母動物に対する影響（血清カルシウム低下、振戦、体重及び摂餌量の減少）により胎児体重の低値が認められたが、催奇形性は認められなかった。動物実験（ラット）において、1.5及び3mg/kg/日（臨床曝露量にほぼ相当する）を着床から離乳時まで静脈内急速投与した結果、母動物に対する影響により、生産児数及びその生存率のわずかな低値や授乳期間中の出生児の一過性の体重増加抑制が認められ、妊娠期間のわずかな延長も認められた。また、動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。

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報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

高齢者では慎重に投与すること。一般に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薬剤 ミノドロン酸水和物 アレ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。

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、血中カルシウム減少

低カルシウム血症（1.0%）、血中カルシウム減少（14.7%）に基づくと考えられる症状（心不全の増悪、QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等）があらわれた場合には、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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.3 参照]

11.1.2 心不全の増悪（頻度不明）

11.1.3 QT延長（頻度不明）

[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	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、筋痙攣、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	そう痒症
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

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。

14. 適用上の注意

14.1 他剤との混注を行わないこと。

14.2 本剤を使用する際は、注射筒先端のキャップを外すこと。

14.3 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。

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、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。

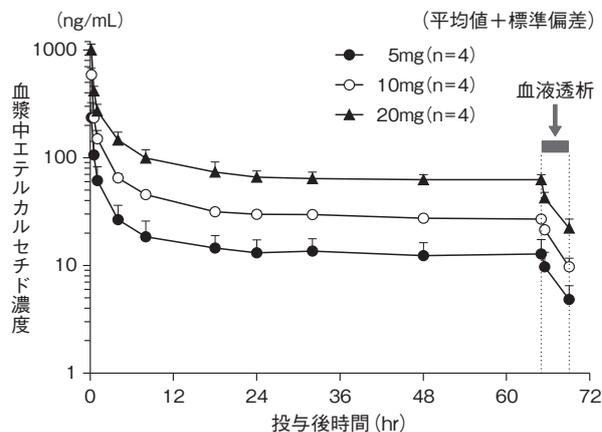
15.1.2 海外において、他のカルシウム受容体作動薬投与後の急激なPTHの低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）を発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の血液透析下の慢性腎臓病患者に本剤5、10及び20mgを透析終了後に単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移及びAUCは以下の通りであった。血漿中エテルカルセチド濃度は投与直後から速やかに低下したが、投与後24時間から次回透析まで概ね一定の濃度で推移した。¹⁾ 投与後65時間から69時間まで血液透析を実施した結果、透析直後の血漿中エテルカルセチド濃度は透析直前の35～38%であった。本剤のAUCは用量に比例して増加した。²⁾

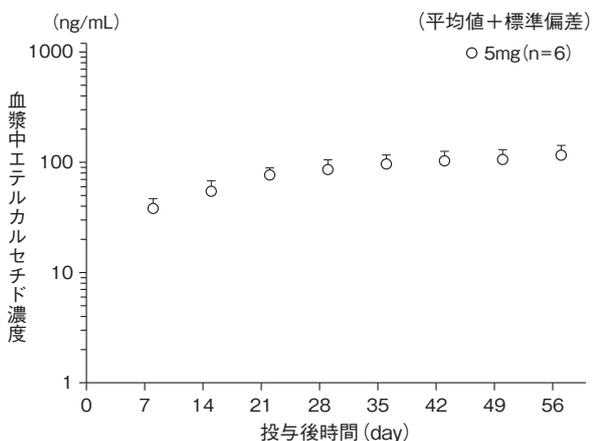


用量 (mg)	5mg	10mg	20mg
AUC (ng·hr/mL)	1110 ± 360	2550 ± 110	5460 ± 680

n=4、平均値 ± 標準偏差

16. 1. 2 反復投与

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



16. 3 分布

16. 3. 1 慢性腎臓病患者の血漿中における本剤の非共有結合による蛋白結合率は41%、血液/血漿中濃度比は0.69であった (*in vitro*)。³⁾

16. 3. 2 本剤はジスルフィド交換反応により蛋白等と共有結合複合体を形成する。本剤のジスルフィド交換反応は可逆的であった (*in vitro*)。⁴⁾

16. 3. 3 血液透析下の慢性腎臓病患者に[¹⁴C]エテルカルセチドを静脈内投与したとき、血漿中総放射能の73%が蛋白との複合体として存在した (参考:外国人でのデータ)。⁵⁾

16. 4 代謝

16. 4. 1 本剤はCYPによる代謝を受けなかった (*in vitro*)。³⁾

16. 4. 2 本剤はCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3Aを阻害せず、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった (*in vitro*)。³⁾

16. 5 排泄

16. 5. 1 本剤は主に透析により生体内から消失し、血液透析下の慢性腎臓病患者に[¹⁴C]エテルカルセチドを静脈内投与したとき、175日以内に投与放射能の約60%が透析液中に排泄された。投与放射能の糞中及び尿中への排泄はいずれも5%未満であった (参考:外国人でのデータ)。⁵⁾

16. 5. 2 本剤はP-糖蛋白、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、PEPT1及びPEPT2の基質ではなく、P-糖蛋白、BCRP、BSEP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及びOCT2に阻害作用も示さなかった (*in vitro*)。^{3,6,7)}

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

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

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

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

安全性評価対象となった78例中15例(19.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は低カルシウム血症関連事象6例(7.7%)であった。

17. 1. 2 第Ⅲ相長期投与試験

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

安全性評価対象となった190例中53例(27.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は低カルシウム血症関連事象37例(19.5%)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合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。本剤は、カルシウム受容体に作動し、主としてPTH分泌を抑制することで、血中PTH濃度を低下させる。また、反復投与では本剤の副甲状腺細胞増殖抑制作用も血中PTH濃度低下に寄与すると考えられる。^{10~18)}

18. 2 薬理作用

18. 2. 1 PTH分泌抑制作用 (*in vitro*)

本剤は、ラット副甲状腺細胞及び組織からのPTH分泌を濃度依存的に抑制した。^{10,13)}

18. 2. 2 副甲状腺細胞増殖抑制作用

本剤は、部分腎摘及びアデニン負荷ラットへの反復皮下投与により副甲状腺細胞増殖を抑制し、副甲状腺過形成の進展を抑制した。^{14~17)}

18. 2. 3 血中PTH及びカルシウム濃度低下効果

本剤は、部分腎摘ラットへの単回静脈内投与により血中PTH及びカルシウム濃度を投与量依存的に低下させた。¹⁰⁾

18. 2. 4 骨障害抑制効果

二次性副甲状腺機能亢進症では、血中PTH濃度の上昇による骨障害が発症する。本剤は、部分腎摘ラットへの反復皮下投与により血中PTH濃度の上昇を抑制し、骨代謝回転を低下させることで骨強度低下を抑制した。^{17,18)}

18. 2. 5 血管石灰化抑制効果

二次性副甲状腺機能亢進症では、血中PTH濃度の上昇による血管石灰化が発症する。本剤は、部分腎摘及びアデニン負荷ラットへの反復皮下投与により血中PTH濃度の上昇を抑制し、血管石灰化の症状であるリン及びカルシウムの血管への沈着を抑制した。^{15,16)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エテルカルセチド塩酸塩

(Etelcalcetide Hydrochloride)

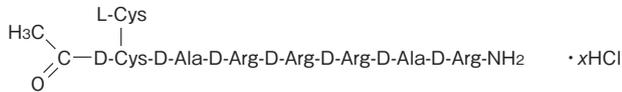
化学名：N-Acetyl-S-[(2R)-2-amino-2-carboxyethylsulfanyl]-D-cysteiny-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide hydrochloride

分子式：C₃₈H₇₃N₂₁O₁₀S₂ · xHCl (4 ≤ x ≤ 5)

分子量：1048.25 (エテルカルセチドとして)

性状：本品は白色～灰白色の粉末で、水に溶けやすい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のフィルム・キャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.3 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。

20.4 押子を引くなど無理な操作はしないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈パーサビブ静注透析用シリンジ 2.5mg〉

10 シリンジ

〈パーサビブ静注透析用シリンジ 5mg〉

10 シリンジ

〈パーサビブ静注透析用シリンジ 10mg〉

10 シリンジ

23. 主要文献

- 1) Yokoyama K. et al. : Kidney Int. Rep., 2017 ; 2 : 634-644
- 2) 小野薬品工業：国内第I/II相試験成績（2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.3）
- 3) Subramanian R. et al. : Drug Metab. Dispos., 2016 ; 44 : 1319-1331
- 4) Edson K. Z. et al. : KI Reports., 2016 ; 1 : 24-33
- 5) 小野薬品工業：海外マスバランス試験成績（2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.4）
- 6) Louie S. W. et al. : トランスポーターに対する基質性及び阻害作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.7.3, 2.6.4.7.4）
- 7) Morgan R. E. et al. : BSEPに対する阻害作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.7.4）
- 8) Fukagawa M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 2017 ; 32 : 1723-1730
- 9) Shigematsu T. et al. : Clin. Exp. Nephrol., 2018 ; 22 : 426-436
- 10) Harada K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2019 ; 842 : 139-145
- 11) Alexander S. T. et al. : Mol. Pharmacol., 2015 ; 88 : 853-865
- 12) Walter S. et al. : BMC Nephrol., 2014 ; 15 : 81-86
- 13) Tomlinson J. E. et al. : *In vitro* ラット副甲状腺組織PTH分泌抑制作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.1.5）
- 14) Walter S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2013 ; 346 : 229-240
- 15) Tomlinson J. E. et al. : 部分腎摘ラットにおける副甲状腺増殖抑制作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.5~7）
- 16) Tomlinson J. E. et al. : アデニン負荷ラットにおける血管石灰化抑制作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.8）
- 17) Li X. et al. : Bone, 2017 ; 105 : 163-172
- 18) Tomlinson J. E. et al. : 部分腎摘ラットにおける骨代謝回転改善作用（2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.9）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26.2 提携





*2019年12月改訂(第2版)
2019年9月改訂
貯法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

JB

日本標準商品分類番号
873999

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

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

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	黄白色	淡黄色
剤皮	フィルムコーティング錠	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以上の場合には、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	
8.4mg/dL未満	原則として本剤の増量には行わない。(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。	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。	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4.0g/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。

〈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2mg1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

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り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。
ジゴトキシン 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。	血漿蛋白結合率が低いことによる。

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、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、高血圧、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	発疹	
内分泌			PTH減少
血液		貧血	
代謝			CK上昇、痛風
呼吸器・胸部及び縦隔障害		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

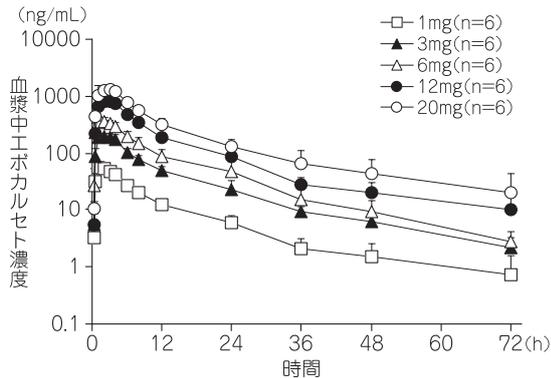
16.1 血中濃度

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-∞}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

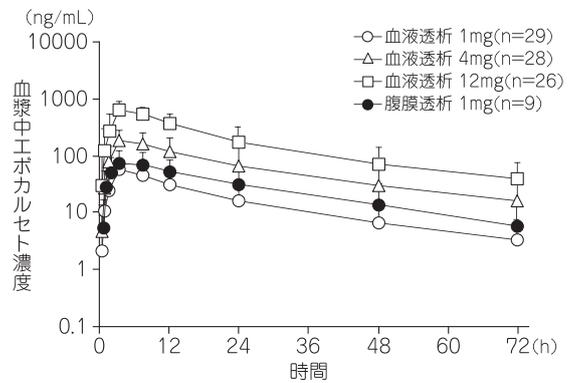
投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1mg (n=6)	58.8±13.2	1.50 1.00~3.00	601.6±170.3	19.77±13.82
3mg (n=6)	217±24	1.50 1.00~3.00	2239.7±269.5	17.32±6.74
6mg (n=6)	376±54	1.50 1.00~2.00	4038.5±1154.7	14.76±2.74
12mg (n=6)	867±109	2.00 1.00~3.00	8855.8±991.2	12.98±4.91
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-∞}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-∞} (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¹⁴C-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⁾。

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α₁-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

¹⁴C-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、¹⁴C-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 ¹⁴C-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¹⁴C-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%、AUC₀₋₇₂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%、AUC₀₋₇₂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¹⁴C-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、AUC_{0-∞}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2mg1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、ウィルス感染、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-[(3S)-3-{{(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl}amino}pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid

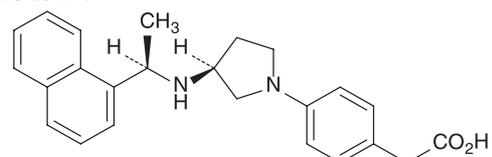
分子式

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°C(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 Investig. 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(2019年12月20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

2019年11月改訂(第1版)

貯法：室温保存
有効期間：3年処方箋医薬品^{注)}

カルシウム受容体作動薬

シナカルセト塩酸塩錠

レグパラ[®]錠 12.5mgレグパラ[®]錠 25mgレグパラ[®]錠 75mgREGPARA[®] TABLETS

	錠12.5mg	錠25mg	錠75mg
承認番号	22700AMX00169	21900AMX01750	21900AMX01751
販売開始	2015年6月	2008年1月	2008年1月

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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 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)
添加剤	黄色三二酸化鉄、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、マクロゴール400	青色2号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、マクロゴール400	黄色三二酸化鉄、クロスポビドン、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トリアセチン、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、マクロゴール400

3.2 製剤の性状

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

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〉
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。
〈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。

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9.0mg/dL以上)を確認して投与を開始すること。
 - 7.2 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。[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
	本剤の投与		
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。)	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。
7.5mg/dL以下	直ちに休薬する。		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。 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。

7.3 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。

〈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〉

7.4 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^(注)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。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

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。[7.2、7.4、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。[7.2、7.4、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 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。[11.1.3 参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は肝臓で代謝されるので、曝露量が増加する。[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が望ましい。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験(ラット)で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、授乳期新生児に一過性の体重増加抑制が認められている。

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。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。

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
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 アミノダロン塩酸塩 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。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⁾ 。
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。本剤とデキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物を併用したとき、デキストロメトर्फアンのAUCが約11倍増加した ²⁾ 。
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 [16.3 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・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)があらわれた場合には、血清カルシウム濃度を確し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。[7.2、7.4、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2 参照]

11.1.2 QT延長(5.3%)

[11.1.1 参照]

11.1.3 消化管出血、消化管潰瘍(頻度不明)

[9.1.3 参照]

11.1.4 意識レベルの低下(0.2%)、一過性意識消失(0.2%)

11.1.5 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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	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	AST・ALT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	

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 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

16. 薬物動態

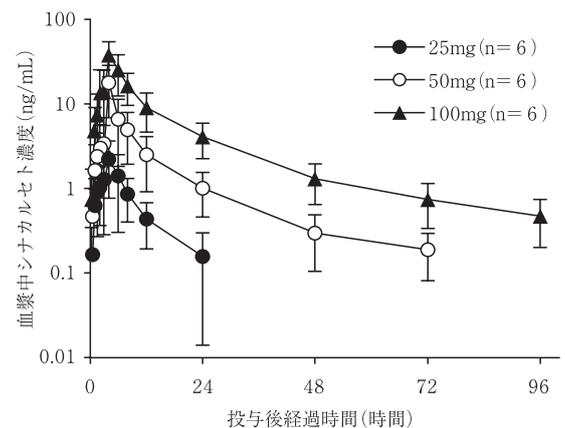
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

健康成人に本剤25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中シナカルセ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⁴⁾。

健康成人にシナカルセト塩酸塩を単回経口投与したときの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



健康成人にシナカルセト塩酸塩を単回投与したときの薬物動態パラメータ

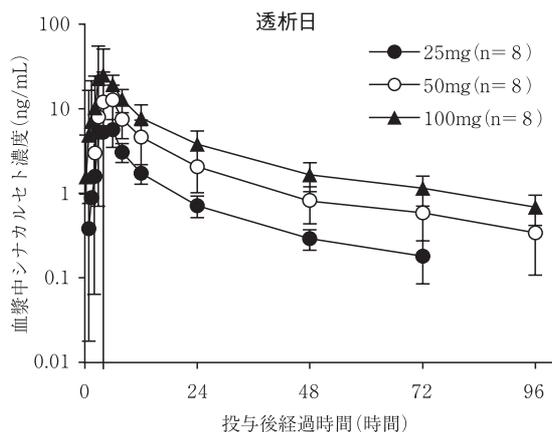
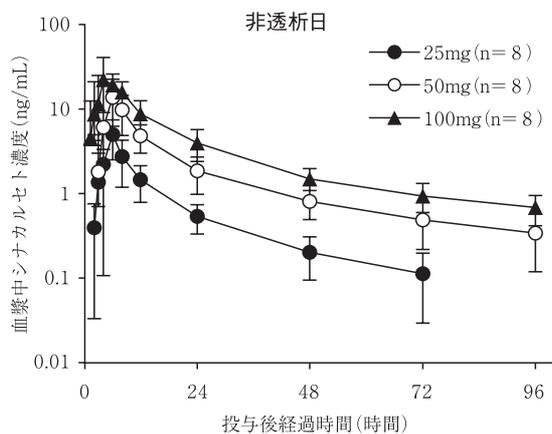
投与量 (mg)	薬物動態パラメータ	
25	C _{max} (ng/mL)	2.63±1.23
	t _{max} (h)	3.9±1.4
	AUC (ng·h/mL)	18.5±10.5
	t _{1/2} (h)	7.70±3.54
50	C _{max} (ng/mL)	17.73±10.89
	t _{max} (h)	4.0±0.0
	AUC (ng·h/mL)	117.7±65.7
	t _{1/2} (h)	24.81±9.41
100	C _{max} (ng/mL)	41.88±12.19
	t _{max} (h)	4.0±1.3
	AUC (ng·h/mL)	409.8±160.3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

平均値±標準偏差, n=6

(2) 血液透析患者

血液透析患者に本剤25、50及び100mgを空腹時に単回経口投与したときの非透析日及び透析日における血漿中シナカルセ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⁵⁾。

血液透析患者にシナカルセト塩酸塩を単回投与したときの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



血液透析患者にシナカルセト塩酸塩を単回投与したとき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} (h)	5.6±1.1	4.8±1.4
	AUC (ng·h/mL)	57.6±25.1	85.4±26.0
	t _{1/2} (h)	28.45±14.24	32.94±14.52
50	C _{max} (ng/mL)	17.89±10.00	20.71±13.71
	t _{max} (h)	6.0±1.1	4.6±1.6
	AUC (ng·h/mL)	207.1±91.8	218.6±99.6
	t _{1/2} (h)	38.58±20.19	33.96±10.23
100	C _{max} (ng/mL)	26.92±15.80	36.70±26.09
	t _{max} (h)	4.8±1.8	4.4±1.8
	AUC (ng·h/mL)	383.3±126.5	408.4±125.8
	t _{1/2} (h)	38.47±8.62	40.12±7.50

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

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤50mgを7日間反復経口投与したときの血漿中シナカルセトのトラフ濃度推移より、7日間の投与期間中にほぼ定常状態に達していることが確認された。

血液透析患者を対象に、反復投与時の血漿中シナカルセ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ト濃度は定常状態に到達していることが確認された。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

本剤(25~100mg)を経口投与したときのバイオアベイラビリティ(平均値)は、5.1~28.4%(国内)及び7.9~24.4%(海外)であった⁶⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人を対象に本剤50mgを単回経口投与したとき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と考えられた⁷⁾。

16.3 分布

健康成人の血漿を使用した*in vitro*試験でのシナカルセト(25~100ng/mL)の血漿蛋白結合率は男性で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⁸⁾。また、本剤を単回経口投与したときのシナカルセトの血漿蛋白結合率は、外国人肝機能正常者及び肝機能障害者を対象とした試験において94.7~97.1%、外国人腎機能正常者及び腎機能障害者を対象とした試験で92.7~95.1%とほぼ同じ値を示した^{9,10)}。結合蛋白種としてアルブミンが考えられ、サイトIIに対する親和性が高いことが示唆された^{8,11)}。[10.2 参照]

16.4 代謝

外国人健康成人を対象として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¹²⁾。

16.5 排泄

健康成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¹³⁾。外国人健康成人を対象として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¹²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常者と肝機能障害患者を対象に、本剤50mgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を検討した結果、Child-Pugh分類で中等度及び高度な肝機能障害を有する患者において、肝機能正常者と比べAUCがそれぞれ2.4倍及び4.2倍上昇した。なお、Child-Pugh分類で軽度の肝機能障害を有する患者のAUCは肝機能正常者と同様であった¹⁴⁾。[9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他の薬剤

胃内pHを変動させる薬剤(炭酸カルシウム)あるいはリン吸着剤(セベラマー塩酸塩)との併用試験において、本剤の薬物動態に変化は認められなかった^{15,16)}(外国人データ)。

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($\chi^2=42.521$ 、 $p<0.001$)¹⁷⁾。

副作用発現頻度は73.6%(53/72例)であった。主な副作用は、悪心33.3%(24/72例)、胃不快感22.2%(16/72例)、嘔吐19.4%(14/72例)、倦怠感9.7%(7/72例)及び消化不良8.3%(6/72例)であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(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369例を対象に、本剤を投与した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果は以下の通りであった¹⁸⁻²⁰⁾。

- 血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者65例を対象に、本剤を用量反応試験終了時と同用量又はそれより低い用量^{註1)}から投与開始し、100mgまでの範囲で用量調整を行い、44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43.1%であった。副作用発現頻度は70.8%(46/65例)であった。主な副作用は、嘔気18.5%(12/65例)、腹部膨満16.9%(11/65例)、胃不快感13.8%(9/65例)、食欲不振12.3%(8/65例)、上腹部痛、消化不良、嘔吐及び食欲減退 各7.7%(5/65例)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105例を対象に、本剤を1日1回12.5mg^{註1)}より投与開始し、100mgまでの範囲で用量調整を行い、52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43.8%であった。副作用発現頻度は84.8%(89/105例)であった。主な副作用は、胃不快感22.9%(24/105例)、低カルシウム血症21.9%(23/105例)、嘔気15.2%(16/105例)、心電図QT補正間隔延長13.3%(14/105例)及び食欲不振11.4%(12/105例)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199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、52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57.8%であった。

副作用発現頻度は72.5%(145/200例)であった。主な副作用は、胃不快感21.5%(43/200例)、悪心14%(28/200例)、嘔吐9.5%(19/200例)、低カルシウム血症9.0%(18/200例)及び食欲不振7.5%(15/200例)であった。

注1)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。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(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²¹⁾。

副作用発現頻度は75.9%(22/29例)であった。主な副作用は、悪心41.4%(12/29例)、嘔吐、胃不快感 各20.7%(6/29例)、食欲不振17.2%(5/29例)、腹部膨満、血中カルシウム減少、血圧低下及び低カルシウム血症 各6.9%(2/29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75mg 1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²²⁾。副作用の発現頻度は100%(7/7例)であった。主な副作用は、悪心57.1%(4/7例)、嘔吐42.9%(3/7例)、胃食道逆流性疾患28.6%(2/7例)、便秘、胃炎、口腔内不快感、肝障害、血中亜鉛減少、低比重リポ蛋白増加、体重減少、筋痙攣、頭痛及び感覚鈍麻 各14.3%(1/7例)であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験

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90mg 1日4回までの範囲^{注2)}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^{23,24)}。

副作用発現頻度は84.8%(39/46例)であった。主な副作用は、悪心58.7%(27/46例)、嘔吐41.3%(19/46例)、錯感覚15.2%(7/46例)、体重減少及び食欲減退 各8.7%(4/46例)、無力症、脱水、筋痙攣及び頭痛 各6.5%(3/46例)であった。

注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。

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生合成及び副甲状腺細胞増殖を抑制している。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²⁵⁻²⁷⁾。

18.2 PTH分泌抑制作用(in vitro)

本剤は、ウシ副甲状腺細胞及びヒト副甲状腺細胞からのPTH分泌を濃度依存的に抑制した^{25,26)}。

18.3 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²⁷⁾。

18.4 血清PTH及びカルシウム濃度低下効果

本剤は、正常ラット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²⁵⁾。

18.5 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。

19. 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-[(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl]-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-1-amine monohydrochloride

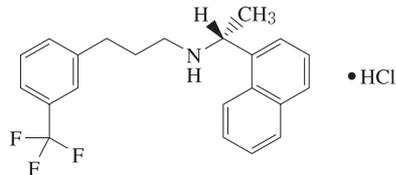
分子式

C₂₂H₂₂F₃N · HCl

分子量

393.87

化学構造式



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℃

21. 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。

22. 包装

〈レグパラ錠12.5mg〉

[PTP]100錠(10錠×10)

〈レグパラ錠25mg〉

[PTP]100錠(10錠×10)

〈レグパラ錠75mg〉

[PTP]100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- Harris RZ, et al. : Clin Pharmacokinet. 2007; 46: 495-501
- Nakashima D, et al. : J Clin Pharmacol. 2007; 47: 1311-1319
- Health Canada Endorsed Important Safety Information on Sensipar® (cinacalcet hydrochloride). June 19, 2007
- 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(2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)
- Ohashi N, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2004; 57: 726-734
- 社内資料：バイオアベイラビリティ(2007年10月19日承認、CTD2.5.2.1)
- 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(2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 社内資料：本剤の血漿蛋白結合に関する検討(2007年10月19日承認、CTD2.6.4.4.3.1)
- Padhi D, et al. : Clin Drug Investig. 2008; 28: 635-643
- Padhi D, et al. : Clin Pharmacokinet. 2005; 44: 509-516
- 社内資料：本剤の血漿蛋白に対する結合部位の検討(2007年10月19日承認、CTD2.6.4.4.3.2)
- Kumar GN, et al. : Drug Metab Dispos. 2004; 32: 1491-1500
- 東純一ほか：薬理と治療. 2007; 35: 953-962
- 社内資料：特別な患者集団における本剤の薬物動態(2007年10月19日承認、CTD2.7.2.3.8)
- 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(2007年10月19日承認、CTD2.7.6.3.9)
- 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(2007年10月19日承認、CTD2.7.6.3.10)

- 17) Fukagawa M, et al. : Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 328-335
- 18) 秋澤忠男ほか：腎と透析. 2007 ; 63 : 119-131
- 19) 田原英樹ほか：腎と透析. 2007 ; 63 : 275-288
- 20) Shigematsu T, et al. : Am J Nephrol. 2009; 29: 230-236
- 21) 窪田実ほか：腎と透析. 2007 ; 63 : 423-435
- 22) 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(2014年2月21日承認、CTD2.7.6.4)
- 23) Silverberg SJ, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 3803-3808
- 24) Marcocci C, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 2766-2772
- 25) Nemeth EF, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2004; 308: 627-635
- 26) Kawata T, et al. : J Bone Miner Metab. 2006; 24: 300-306
- 27) Colloton M, et al. : Kidney Int. 2005; 67: 467-476

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

ウパシタ 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μ g シリンジ

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

株式会社三和化学研究所

1.8 添付文書（案）

目 次

1.8	添付文書（案）	4
1.8.1	添付文書（案）	4
1.8.2	「効能又は効果」（案）及びその設定根拠	4
1.8.3	「用法及び用量」（案）, 「用法及び用量に関連する注意」（案）及びその設定根拠	4
1.8.3.1	用法の設定根拠	5
1.8.3.2	開始用量の設定根拠	6
1.8.3.3	最大用量の設定根拠	8
1.8.3.4	増量間隔の設定根拠	8
1.8.3.5	増量を行う場合の増量幅の設定根拠	9
1.8.3.6	休薬基準の設定根拠	9
1.8.3.7	血清カルシウム濃度の測定頻度の設定根拠	10
1.8.3.8	PTH 測定頻度の設定根拠	10
1.8.4	「使用上の注意」（案）及びその設定根拠	11
1.8.4.1	「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」（案）及びその設定根拠	11
1.8.4.2	「8. 重要な基本的注意」（案）及びその設定根拠	12
1.8.4.3	「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」（案）及びその設定根拠	12
1.8.4.4	「10. 相互作用」（案）及びその設定根拠	13
1.8.4.5	「11. 副作用」（案）及びその設定根拠	14
1.8.4.6	「13. 過量投与」（案）及びその設定根拠	15
1.8.4.7	「14. 適用上の注意」（案）及びその設定根拠	15
1.8.4.8	「15. その他の注意」（案）及びその設定根拠	15
1.8.5	引用文献	16
1.8.6	別添資料	16

図

図 1.8.3-1	各時点の血清 iPTH 濃度 目標達成割合推移（AJ1004 試験：最大の解析対象集団）	7
図 1.8.3-2	治験薬投与量別の推移（AJ1004 試験：最大の解析対象集団）	7
図 1.8.3-3	治験薬投与量別の推移（AJ1003 試験：最大の解析対象集団）	8
図 1.8.3-4	血清補正カルシウム濃度（透析前の測定値）の推移（AJ1001 試験，反復投与，薬力学評価解析対象集団）	9
図 1.8.3-5	血清 iPTH 濃度の推移図（透析前の測定値，平均±標準偏差，最大の解析対象集団，AJ1004 試験）	11

1.8 添付文書（案）

略号一覧

略号	略号内容
CaSR	Calcium-sensing receptor カルシウム感知受容体
CKD-MBD	CKD-mineral and bone disorder 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常
iPTH	intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン
PTH	Parathyroid hormone 副甲状腺ホルモン
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism 二次性副甲状腺機能亢進症

1.8 添付文書（案）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

SK-1403 の添付文書（案）を 1.8.6 別添資料に示す。

1.8.2 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠

4. 効能又は効果

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【設定根拠】

日本透析医学会の「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（2012）」（以下、CKD-MBD ガイドライン）によれば、透析期の副甲状腺機能における副甲状腺ホルモン（以下、PTH）の管理方針としてインタクト副甲状腺ホルモン（以下、iPTH）を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下（以下、管理目標値又は目標と呼称）の範囲に管理することが望ましいとされている[1]。

第 III 相試験である維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（以下、SHPT）患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験（AJ1004 試験）において、ウパシカルセトナトリウム（SK-1403）の有効性を評価した結果、主要評価項目である治験薬投与開始後 22, 23, 24 週時における血清 iPTH 濃度の平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合は、SK-1403 群 67.0% (69/103 例)、プラセボ群 8.0% (4/50 例)、群間差 59.0% (p 値<0.001, Fisher の直接確率検定) であり、SK-1403 のプラセボに対する優越性が確認された。治療期 22, 23, 24 週時における血清 iPTH 濃度平均値がベースラインから-30%以下となった被験者割合は SK-1403 群 80.6% (83/103 例) プラセボ群 8.0% (4/50 例)、群間差 72.6% (p<0.001, Fisher の直接確率検定) であり、-50%以下となった被験者割合は SK-1403 群 52.4% (54/103 例)、プラセボ群 4.0% (2/50 例)、群間の差 48.4% (p<0.001, Fisher の直接確率検定) であった。

また第 III 相試験である維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした長期投与試験（AJ1003 試験）において、非盲検、非対照、個体内用量調整により有効性と長期安全性を評価した結果、SK-1403 を 52 週投与した時点の血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合は 94.2% (131/139 例) であり、SK-1403 の血清 iPTH 濃度低下作用は減弱することなく 52 週まで維持されることが確認された。

以上のことから、SK-1403 の効能又は効果を「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」と設定した。

1.8.3 「用法及び用量」（案）、「用法及び用量に関連する注意」（案）及びその設定根拠

6. 用法及び用量

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25 µg 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。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を 1 回 50 µg とすることができる。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 回 25~300 µg の範囲内で適宜用量を調整する。

1.8 添付文書（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

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 8.4 mg/dL 以上）を確認して投与を開始すること。

7.2 血清カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 以上の場合は、開始用量として 1 回 50 µg を考慮すること。

7.3 血清カルシウム濃度は、本剤の投与開始時及び用量調整時は週 1 回測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 未満に低下した場合は、下表のように対応すること。なお、血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施すること。[8.1, 9.1.1, 11.1.1, 11.1.2 参照]

血清カルシウム濃度	対応		
	処置	検査	増量・再開
8.4 mg/dL 未満	原則として本剤の増量を行わず、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与、本剤の減量等の処置を考慮すること。	血清カルシウム濃度を週 1 回以上測定し、心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、目安として 8.4 mg/dL 以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5 mg/dL 未満			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。

低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0 g/dL 未満）がある場合には、補正カルシウム濃度^{注)}を指標に用いること。

注) 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

7.4 増量する場合には増量幅を 50 µg（ただし 25 µg から増量する場合は 50 µg へ増量）とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。

7.5 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 の測定は本剤の投与開始時及び用量調整時（目安として投与開始から 3 カ月程度）は月 2 回とし、PTH がほぼ安定したことを確認した後は月 1 回とすることが望ましい。PTH が管理目標値を下回った場合、減量又は休薬を考慮すること。なお、PTH の測定は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施すること。

1.8.3.1 用法の設定根拠

第 I/II 相試験である維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験 (AJ1001 試験) において、SK-1403 25~800 µg の単回静脈内投与後に血漿中 SK-1403 未変化体濃度は速やかに低下し、その後用量依存的に概ね一定の濃度で次回透析時（投与後 66 時間）まで推移した。t_{1/2} は 65.0~122 時間であった。また SK-1403 未変化体の透析除去率は、

1.8 添付文書（案）

78.40～100%であり、血漿中の SK-1403 は透析により生体内から除去された。透析終了直前に SK-1403 50, 100 及び 200 µg を透析回路静脈側へ注入し、以後週 3 回の透析日毎に 22 日間合計 9 回反復投与した際に、透析前血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度は、反復投与により上昇せず蓄積性がないことが示された。これらのことから、週 3 回、透析終了時の返血時に投与する方法を用法として設定し、AJ1003 試験及び AJ1004 試験を実施した。これらの試験において SK-1403 の有効性が確認され、長期投与時も含めて安全性に大きな問題は認められなかった。以上のことから、SK-1403 の用法を「週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する」と設定した。

1.8.3.2 開始用量の設定根拠

AJ1001 試験において血液透析下の SHPT 患者を対象に SK-1403 50, 100 及び 200 µg を週 3 回の透析日毎に 22 日間合計 9 回反復投与した結果、SK-1403 の血漿中未変化体のトラフ濃度は上昇せず、蓄積性はないことが示された。このため、開始用量を 50 µg と設定して第 II 相試験である維持血液透析下の SHPT 患者を対象とした用量調整試験 (AJ1002 試験) を実施した結果、有効性が確認されたが、治療期第 I 期 (投与開始～18 週目) において、過度の血清補正カルシウム濃度の低下 (<7.5 mg/dL) による休薬が、15.5% (9/58 例) に 10 件発現した。また、過度の血清補正カルシウム濃度の低下は、開始用量 50 µg を血清補正カルシウム濃度の初期値が 9.0 mg/dL 未満の患者に投与した際に高頻度に発現する傾向が認められた。

この結果を受けて、過度の血清補正カルシウム低下による休薬を減らすため、治験薬投与開始 1 週間前の血清補正カルシウム濃度が 9.0 mg/dL 未満の場合は SK-1403 の開始用量を 25 µg、9.0 mg/dL 以上の場合は開始用量を 50 µg とし、AJ1003 試験及び AJ1004 試験を実施した結果、AJ1004 試験では血清補正カルシウム濃度の低下 (<7.5 mg/dL) による休薬が 1.9% (2/103 例) に認められたが、2 例とも休薬後 1 週間で回復し、再投与後に血清補正カルシウム濃度低下による再度の休薬は発現しなかった。AJ1003 試験においては、過度の血清補正カルシウム濃度低下に伴う休薬は発現しなかった (0/157 例)。

有効性については、AJ1004 試験において、治験薬投与開始 1 週間前の血清補正カルシウム濃度 9.0 mg/dL を目安にして、SK-1403 の開始用量を 25 又は 50 µg に、増量幅を 50 µg (25 µg から増量する場合は 50 µg に増量) にそれぞれ設定し、週 3 回透析終了時の返血時に透析回路静脈側に SK-1403 を 24 週間投与した結果、投与開始 4 週目以降、血清 iPTH 濃度の平均値が 60～240 pg/mL の範囲内を達成した被験者の割合が 40%を超え、以降も増加し 24 週時点で 76.8%だった (図 1.8.3-1)。AJ1003 試験において SK-1403 を 52 週間投与した際の結果も、AJ1004 試験と同様に投与期間とともに血清 iPTH 濃度の平均値が 60～240 pg/mL の範囲を達成した被験者の割合が増加し、投与期間 52 週では 94.2%だった。

投与期間中の安全性については、AJ1003 試験、AJ1004 試験ともに大きな問題はなかった。

以上の結果から、SK-1403 の開始用量は一律に 50 µg とするよりも、投与前の血清補正カルシウム濃度によって 25 µg 又は 50 µg を選択する方が、有効性を保ちつつ、より安全に投与できると考えた。なお、それぞれの試験の開始用量は、AJ1004 試験においては、25 µg が 26.2% (27/103 例)、50 µg が 73.8% (76/103 例) (図 1.8.3-2)、AJ1003 試験においては、25 µg が 14.6% (23/157 例)、50 µg が 85.4% (134/157 例) であり (図 1.8.3-3)、両試験ともに、開始用量 50 µg の被験者のほうが多かったが、投与初期における過度の血清補正カルシウム

1.8 添付文書（案）

濃度低下を考慮してSK-1403の開始用量は基本として25 µgとし、その上で投与前の血清補正カルシウム濃度が9.0 mg/dL以上の場合は、50 µgから投与開始できるように設定した。

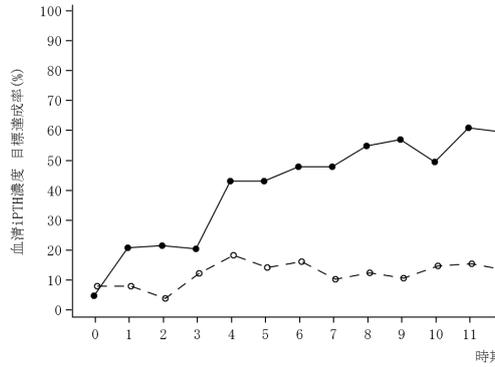
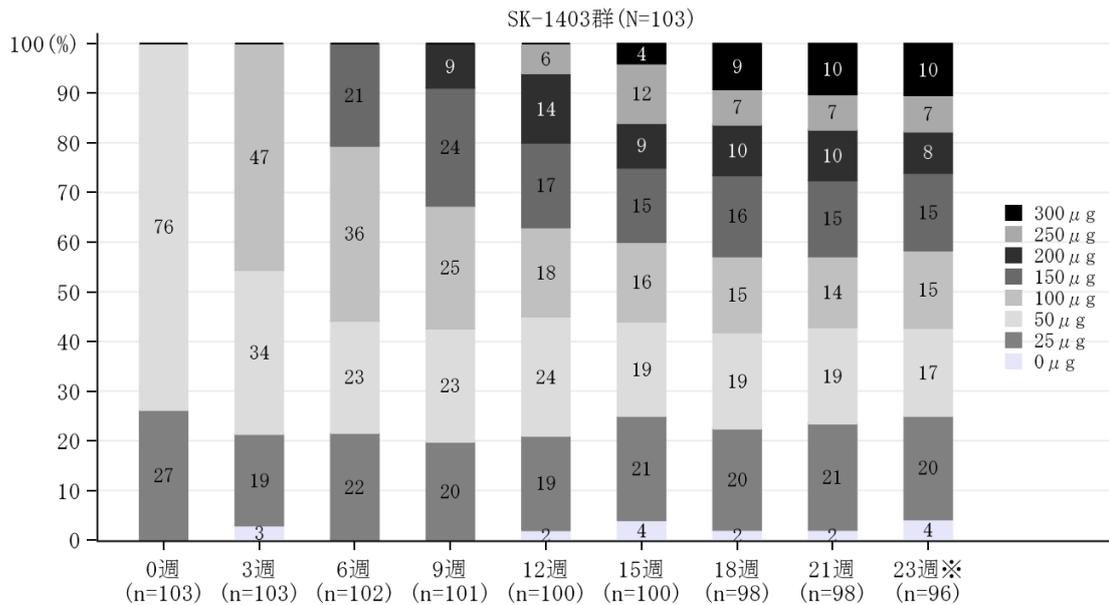


図 1.8.3-1 各時点の血清iPTH濃度 目標達成割合推移
(AJ1004 試験：最大の解析対象集団)

(治験総括報告書 5.3.5.1-1 図 14.2.1-1 より引用)

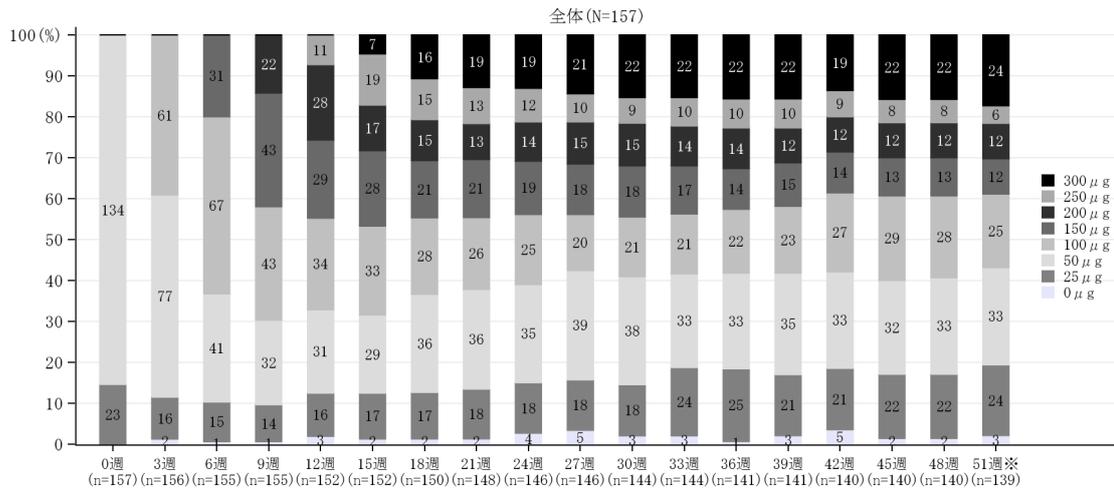


※23週については3回目投与量，その他の週については1回目投与量を示す

図 1.8.3-2 治験薬投与量別の推移 (AJ1004 試験：最大の解析対象集団)

(治験総括報告書 5.3.5.1-1 図 14.1.4-1 より引用)

1.8 添付文書（案）



※51週については3回目投与量，その他の週については1回目投与量を示す

図 1.8.3-3 治験薬投与量別の推移（AJ1003 試験：最大の解析対象集団）
（治験総括報告書 5.3.5.2-2 図 14.1.4-1 より引用）

1.8.3.3 最大用量の設定根拠

AJ1001 試験において、800 µg まで単回投与、及び 200 µg まで 3 週間投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったものの、400 µg 以上の投与において嘔吐の副作用が認められた。また、有効性においては 200 µg の反復投与時に効果不十分例が認められ、患者によっては 200 µg 以上の用量が必要になる可能性があると考えられた。さらに、維持血液透析下の SHPT 患者に対し SK-1403 を 50 µg から漸増後に 300 µg を反復静脈内投与した時の血漿中 SK-1403 未変化体濃度についてシミュレーションを行い、300 µg 反復投与時における透析終了時の血漿中 SK-1403 未変化体トラフ濃度の上昇はないと予測した。以上のことから、AJ1002 試験における最大用量を 300 µg に設定した。AJ1002 試験において、治療目標である血清 iPTH 濃度（60～240 pg/mL）を達成するために、300 µg まで SK-1403 の増量が必要であった被験者の割合は 20.7%（12/58 例）であった。以上のことから、AJ1003 試験及び AJ1004 試験においては、最大用量を 300 µg と設定し、開始用量を 25 µg 及び 50 µg とし、25～300 µg の範囲で用量調整を行った。300 µg まで増量が必要であった被験者の割合は AJ1003 試験では、18.5%（29/157 例）、AJ1004 試験では、9.7%（10/103 例）であった。最大投与量として 300 µg を投与された被験者における血清 iPTH 濃度の目標達成率は、AJ1003 試験において 72.4%（投与開始 52 週後）、AJ1004 試験において 50.0%（投与開始 24 週後）であり、有効性が確認された。また両試験において、投与量に依存した安全性上の大きな問題は認められなかった。

以上のことから、国内臨床試験において有効性及び安全性が確認された用量 300 µg を「本剤の投与可能な最大用量」に設定した。

1.8.3.4 増量間隔の設定根拠

SK-1403 はカルシウム感受容体（以下、CaSR）作動薬であり、血清カルシウム濃度を低下させる作用を有する。SK-1403 を増量する際には、血清カルシウム濃度の急激な低下を避けるため、増量前に測定を行い、増量の適否を判断する必要があると考えられた。AJ1001 試

1.8 添付文書（案）

験において、SK-1403 を 50, 100 及び 200 μg の用量で反復投与した際に血清補正カルシウム濃度は投与開始後 1~2 週間で一定となる傾向が認められたことから（図 1.8.3-4）、AJ1002 試験、AJ1003 試験、AJ1004 試験においては、同一用量を 3 週間以上維持し、増量する直前（同一用量を 2 週間以上投与した時点）の血清補正カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 以上である場合に増量することとした。その結果、3 試験ともに増量による安全性上の大きな問題は発生しなかった。

以上のことから、増量間隔は、患者の安全性確保の観点より、過度な血清カルシウム濃度の低下を避けるために 2 週間以上の間隔が必要であること、実診療時には、血清カルシウム濃度の検査実施後、即日に結果が判明する施設も存在するため、2 週間後の血清カルシウム濃度検査結果を確認し、増量を行うことは可能と判断し、SK-1403 の増量間隔を「2 週間以上」と設定した。

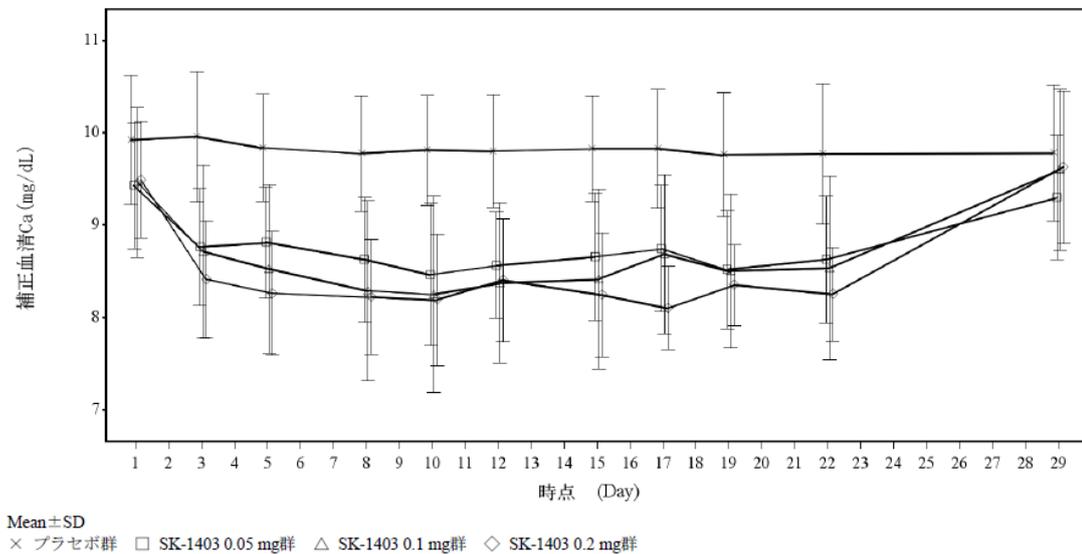


図 1.8.3-4 血清補正カルシウム濃度（透析前の測定値）の推移
(AJ1001 試験, 反復投与, 薬力学評価解析対象集団)
(治験総括報告書 5.3.3.2-1 図 14.2.8-1 より引用)

1.8.3.5 増量を行う場合の増量幅の設定根拠

SK-1403 は血清カルシウム濃度を低下させる作用を有するため、急激な増量は避けるべきと考えて、AJ1002 試験、AJ1003 試験、AJ1004 試験において増減量を 50 μg 幅 (50 μg と 25 μg の間の増減量を除く) で用量調整することとした。その結果、増量・減量に基づく大きな問題は認められなかった。これらの結果に基づき、SK-1403 の増量幅を「50 μg (ただし 25 μg から増量する場合は 50 μg へ増量)」に設定した。

1.8.3.6 休薬基準の設定根拠

SK-1403 は CaSR 作動薬であり、血清カルシウム濃度を低下させる作用を有する。低カルシウム血症はテタニーや全身痙攣を引き起こすおそれがあり、また QT 延長や不整脈のリスクにもなることから、同じ CaSR 作動薬であるパーサビブ (エテルカルセチド塩酸塩)、オル

1.8 添付文書（案）

ケディア（エボカルセト）では血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合、レグパラ（シナカルセト塩酸塩）では血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 以下に低下した場合には直ちに休薬する旨の注意喚起がなされている[2] [3] [4]。AJ1003 試験及び AJ1004 試験において、血清補正カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 未満の場合には SK-1403 を休薬し、8.4 mg/dL 以上になったことを確認してから投与再開するように設定した。また、SK-1403 を増量する場合は血清補正カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 以上であることを条件とした。その結果、血清カルシウム濃度低下に関連する大きな安全性上の問題は認められなかった。

以上のことから、血清カルシウム濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合は SK-1403 を休薬するように設定した。また、投与再開並びに増量する際は血清カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 以上であることを確認してから行うように設定した。

なお、血清カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 未満の場合は、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与、SK-1403 の減量等、更なる血清カルシウム濃度低下を防止するために有効と考えられる処置を考慮することとした。

透析患者は低アルブミン血症の場合が多く、低アルブミン血症の場合には、血清カルシウム濃度を血清アルブミン濃度で補正した上で、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。したがって、SK-1403 使用時の血清カルシウム濃度の評価においても、「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」と設定した。

1.8.3.7 血清カルシウム濃度の測定頻度の設定根拠

SK-1403 の投与開始時、用量調整を行う期間は、血清カルシウム濃度を頻回に測定する必要があると考え、AJ1002 試験では投与開始 18 週後まで、AJ1003 試験、AJ1004 試験では、投与開始 24 週後までの間は、週 1 回測定するように設定した。一方、52 週間の長期観察を行った AJ1002 試験の投与開始 18 週後以降、AJ1003 試験の投与開始 24 週以降は、2 週間おきに 1 回測定することとした。これらの 3 試験において投与量が安定した後では、血清補正カルシウム濃度の大きな変動はなく安定し、安全性上大きな問題を認めなかった。また CKD-MBD ガイドライン[1]によると、「血清リン、カルシウム濃度は最低月に 1~2 回の測定が妥当である」と記載されている。

以上のことから、SK-1403 の使用における血清カルシウム濃度の測定頻度を、「投与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」と設定した。

1.8.3.8 PTH測定頻度の設定根拠

AJ1001 試験において、SK-1403 を同一用量で反復投与した際に血清 iPTH 濃度は投与開始後 1~2 週間で一定となる傾向が認められた。AJ1004 試験においては、投与開始から終了時まで、週 1 回の頻度で血清 iPTH 濃度を測定し、用量調整（増量）しながら投与した結果、投与期間とともに血清 iPTH 濃度の低下が認められた（図 1.8.3-5）。AJ1003 試験においては、24 週までは週 1 回、24 週以降は 2 週に 1 回の頻度で血清 iPTH を測定した。AJ1003 試験においても、用量調整（増量）しながら投与した結果、投与期間とともに血清 iPTH 濃度の低下が認められた。以上のことから、SK-1403 の効果を判定し、用量調整が必要な間は、少なくとも 2 週に 1 回、月 2 回程度測定することが望ましいが、用量調整が終了して同一用

1.8 添付文書（案）

量で維持する場合には、測定頻度を減らすことが可能であると考えた。一方でCKD-MBDガイドライン[1]によると、「PTHは通常3か月に1回測定する。ただし、管理目標値から逸脱した場合、治療の変更や高PTH血症に対する積極的な治療（静注活性型ビタミンD製剤、シナカルセト塩酸塩、インターベンション）を施行中では、安定するまで月1回の測定が望ましい」とされている。

以上のことから、実診療での測定頻度を踏まえてSK-1403の使用時のPTH測定頻度を、「本剤の投与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」と設定した。

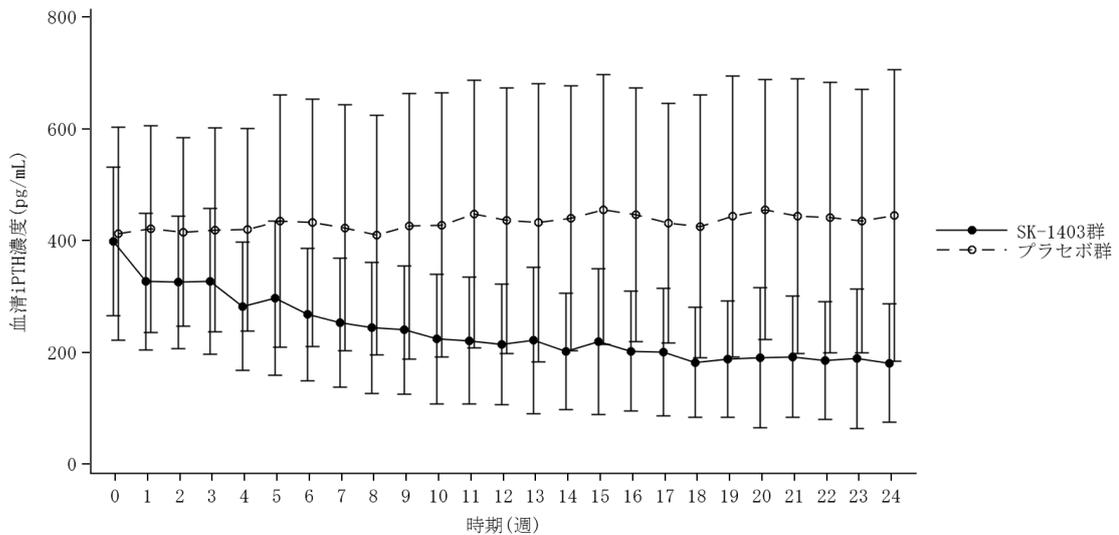


図 1.8.3-5 血清iPTH濃度の推移図（透析前の測定値，平均±標準偏差，最大の解析対象集団，AJ1004 試験）

（治験総括報告書 5.3.5.1-1 図 14.2.2-1 より引用）

1.8.4 「使用上の注意」（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」（案）及びその設定根拠

- 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症のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

【設定根拠】

(1) 2.1

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

(2) 2.2

動物実験（ラット）で死産児数の高値，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。

1.8 添付文書（案）

1.8.4.2 「8. 重要な基本的注意」（案）及びその設定根拠

- 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、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。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, 9.1.1, 11.1.1, 11.1.2 参照]
- 8.2 投与開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

【設定根拠】

(1) 8.1

SK-1403 は血清カルシウム濃度低下作用を有するため設定した。

(2) 8.2

SK-1403 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が発現するおそれがあるため設定した。

1.8.4.3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」（案）及びその設定根拠

- 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, 8.1, 11.1.1, 11.1.2 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。
動物実験（ラット）で最低用量 100 mg/kg/日（臨床最大用量 300 µg, 週3回投与での AUC_{0-168h} の 517 倍に相当する）を静脈内投与した結果、出生児で生後初期の生存性低下、水晶体混濁、体重の低値等が認められている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。[2.2 参照]
- 9.6 授乳婦
本剤投与中及び本剤最終投与後に透析を実施した日の翌日までは授乳を避けさせること。
動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。また、授乳期に最低用量 100 mg/kg/日（臨床最大用量 300 µg, 週3回投与での AUC_{0-168h} の 517 倍に相当する）を母動物に静脈内投与した結果、出生児で生後初期の生存性低下、水晶体混濁、体重の低値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
高齢者では慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

【設定根拠】

(1) 9.1 合併症・既往歴等のある患者

SK-1403 は PTH 分泌抑制作用を介した血中カルシウム濃度低下作用を有するため、低カルシウム血症が助長されることを防ぐために設定した。

(2) 9.5 妊婦

1.8 添付文書（案）

動物実験（ラット）において死産児数の高値，出生児の体重低値等が認められている。国内臨床試験では，妊婦，産婦に対する使用経験がなく，安全性が確立していないことから設定した。

(3) 9.6 授乳婦

動物実験（ラット）において乳汁中への移行及び出生児への影響が認められている。国内臨床試験では，授乳婦，出生児に対する使用経験がなく，安全性が確立していないことから設定した。

本剤は血液透析により血中から除去され，動物実験（ラット）における乳汁からの消失半減期（4.14時間）から，本剤最終投与後に透析を実施した日の翌日まで授乳を避ける必要があると考えた。

(4) 9.7 小児等

小児等に対する SK-1403 の使用経験はなく，安全性が確立していないことから設定した。

(5) 9.8 高齢者

SK-1403 の投与対象である透析患者には高齢者が多いこと，さらに高齢者は一般的に生理機能が低下していることが多く，医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ，医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから設定した。

1.8.4.4 「10. 相互作用」（案）及びその設定根拠

10. 相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	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 ミノドロネ酸水和物 アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロネ酸ナトリウム イバンドロン酸ナトリウム水和物 ゴレドロネ酸水和物 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 プレドニゾン デキサメタゾン 等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。

【設定根拠】

1.8 添付文書（案）

デノスマブ、ビスホスホネート系薬剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン及び副腎皮質ホルモンは血清カルシウム濃度を低下させるおそれがあり、SK-1403との併用により、SK-1403の血中カルシウム濃度低下作用が増強されるおそれがあるため設定した。

1.8.4.5 「11. 副作用」(案) 及びその設定根拠

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（5.7%）

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, 8.1, 9.1.1, 11.1.2, 13.2 参照]

11.1.2 QT延長（1.3%）

[7.4, 8.1, 9.1.1, 11.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	0.5～1%未満	0.5%未満
胃腸障害		嘔吐，便秘，悪心
代謝および栄養障害		食欲減退
肝胆道系障害		肝機能異常
筋骨格系および結合組織障害		筋痙攣
神経系障害		浮動性めまい，パーキンソン病
皮膚および皮下組織障害		多汗症
血管障害		高血圧
傷害，中毒および処置合併症		シャント血栓症
眼障害	水晶体混濁	
一般・全身障害および投与部位の状態		顔面浮腫，口渇

【設定根拠】

(1) 11.1 重大な副作用

SK-1403の作用機序、並びにAJ1002試験、AJ1003試験及びAJ1004試験の併合解析結果に基づき、特に注意を要する副作用を設定した。

低カルシウム血症については、「補正カルシウム減少」の副作用発現頻度を記入した。その他の「低カルシウム血症」に関連する副作用の発現は認められなかった。

QT延長については、「心電図QT延長」の副作用発現頻度を記入した。その他の「QT延長」に関連する副作用の発現は認められなかった。

(2) 11.2 その他の副作用

国内で実施したAJ1002試験、AJ1003試験及びAJ1004試験の併合解析結果の副作用

1.8 添付文書（案）

発現頻度に基づいて記載した。

1.8.4.6 「13. 過量投与」（案）及びその設定根拠

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る。[11.1.1 参照]

【設定根拠】

SK-1403 は血清カルシウム濃度低下作用を有するため、過量投与が行われた場合、血清カルシウム濃度が過度に低下する可能性があり、その場合は適切な処置を行う必要があることから設定した。

AJ1001 試験の結果、SK-1403 未変化体の透析除去率は 78.40～100%であったことが確認された。

1.8.4.7 「14. 適用上の注意」（案）及びその設定根拠

14 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は透析回路静脈側に注入し、皮下、筋肉内には投与しないこと。

【設定根拠】

(1) 14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注時に発生する物理化学的変化等を検討していないため、注意喚起の目的で設定した。

(2) 14.2 薬剤投与時の注意

臨床試験において行った投与方法以外についての有効性、安全性は確認していないことから、注意喚起の目的で設定した。

1.8.4.8 「15. その他の注意」（案）及びその設定根拠

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、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。

15.1.2 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¹⁾。

【設定根拠】

1.8 添付文書（案）

海外において、類薬であるシナカルセト塩酸塩で、過度の PTH の低下により無形成骨症及び急激な PTH の低下により低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）が生じたとの報告[5]があるため注意喚起の目的で記載した。

1.8.5 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):301-356
- [2] パーサビブ静注透析用 添付文書第4版 2019年5月改訂
- [3] オルケディア錠 添付文書第2版 2019年12月改訂
- [4] レグパラ錠 添付文書第1版 2019年11月改訂
- [5] Nowack R, Wachtler P. Hypophosphatemia and Hungry Bone Syndrome in a Dialysis Patient With Secondary Hyperparathyroidism Treated With Cinacalcet--Proposal for an Improved Monitoring. Clin Lab. 2006; 52(11-12): 583-7.

1.8.6 別添資料

添付文書（案）を次頁に添付した。

1.8 添付文書（案）

****年**月作成（第1版）

貯 法：2～8℃に保存
有効期間：**ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

カルシウム受容体作動薬
ウパシカルセトナトリウム水和物注射液
劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

- ウパシタ®静注透析用 25 μg シリンジ
- ウパシタ®静注透析用 50 μg シリンジ
- ウパシタ®静注透析用 100 μg シリンジ
- ウパシタ®静注透析用 150 μg シリンジ
- ウパシタ®静注透析用 200 μg シリンジ
- ウパシタ®静注透析用 250 μg シリンジ
- ウパシタ®静注透析用 300 μg シリンジ

UPASITA® IV Injection Syringe for Dialysis

	承認番号	販売開始
25 μg		
50 μg		
100 μg		
150 μg		
200 μg		
250 μg		
300 μg		

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症のある患者
 - 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	容量	有効成分	含量（ウパシカルセトナトリウムとして）	添加剤
ウパシタ静注透析用 25 μg シリンジ	1シリンジ 1mL	ウパシカルセトナトリウム水和物	25 μg	塩化ナトリウム 8.8 mg リン酸水素ナトリウム水和物 適量 リン酸二水素ナトリウム水和物 適量
ウパシタ静注透析用 50 μg シリンジ			50 μg	
ウパシタ静注透析用 100 μg シリンジ			100 μg	
ウパシタ静注透析用 150 μg シリンジ			150 μg	
ウパシタ静注透析用 200 μg シリンジ			200 μg	
ウパシタ静注透析用 250 μg シリンジ			250 μg	
ウパシタ静注透析用 300 μg シリンジ			300 μg	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	性状	pH	浸透圧比
ウパシタ静注透析用 25 μg シリンジ	注射剤 (プレフィルドシリンジ)	無色澄明の液	6.0～7.0	約1 (生理食塩液対比)
ウパシタ静注透析用 50 μg シリンジ				
ウパシタ静注透析用 100 μg シリンジ				
ウパシタ静注透析用 150 μg シリンジ				
ウパシタ静注透析用 200 μg シリンジ				
ウパシタ静注透析用 250 μg シリンジ				
ウパシタ静注透析用 300 μg シリンジ				

4. 効能又は効果

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

6. 用法及び用量

通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして1回 25 μg 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。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を1回 50 μg とすることができる。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回 25～300 μg の範囲内で適宜用量を調整する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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 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回 50 μg を考慮すること。

7.3 血清カルシウム濃度は、本剤の投与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。[8.1、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

1.8 添付文書（案）

血清カルシウム濃度	対応		
	処置	検査	増量・再開
8.4mg/dL未満	原則として本剤の増量を行わず、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与、本剤の減量等の処置を考慮すること。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定し、心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、目安として8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。
7.5mg/dL未満	直ちに本剤の休薬を行うこと。		再開する場合には、目安として8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休薬前の用量か、それ以下の用量から再開すること。

低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満）がある場合には、補正カルシウム濃度³⁾を指標に用いること。

注) 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

7.4 増量する場合には増量幅を50 μ g（ただし25 μ gから増量する場合は50 μ gへ増量）とし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。

7.5 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の測定は本剤の投与開始時及び用量調整時（目安として投与開始から3カ月程度）は月2回とし、PTHがほぼ安定したことを確認した後は月1回とすることが望ましい。PTHが管理目標値を下回った場合、減量又は休薬を考慮すること。なお、PTHの測定は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施すること。

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、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。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、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 投与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、8.1、11.1.1、11.1.2参照]

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。動物実験（ラット）で最低用量100mg/kg/日（臨床最大用量300 μ g、週3回投与でのAUC_{0-168h}の517倍に相当する）を静脈内投与した結果、出生児で生後初期の生存性低下、水晶体混濁、体重の低値等が認められている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。[2.2参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中及び本剤最終投与後に透析を実施した日の翌日までは授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。また、授乳期に最低用量100mg/kg/日（臨床最大用量300 μ g、週3回投与でのAUC_{0-168h}の517倍に相当する）を母動物に静脈内投与した結果、出生児で生後初期の生存性低下、水晶体混濁、体重

の低値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

高齢者では慎重に投与すること。一般に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	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 ゾレドロン酸水和物 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。

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（5.7%）

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、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2参照]

11.1.2 QT延長（1.3%）

[7.4、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	0.5～1%未満	0.5%未満
胃腸障害		嘔吐、便秘、悪心
代謝および栄養障害		食欲減退
肝胆道系障害		肝機能異常
筋骨格系および結合組織障害		筋痙攣
神経系障害		浮動性めまい、パーキンソン病
皮膚および皮下組織障害		多汗症
血管障害		高血圧
傷害、中毒および処置合併症		シャント血栓症
眼障害	水晶体混濁	
一般・全身障害および投与部位の状態		顔面浮腫、口渇

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

1.8 添付文書 (案)

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る。[11.1.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

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、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。

15.1.2 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¹⁾。

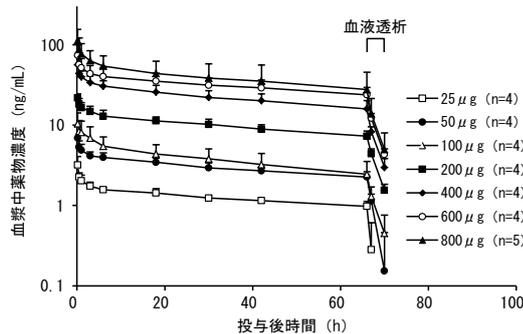
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 25、50、100、200、400、600 及び 800 μg (注) を単回静脈内投与して血漿中の薬物濃度を測定した。単回投与において、血漿中薬物濃度の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い上昇した。投与 66 時間後に血液透析を実施した結果、透析直後の血漿中薬物濃度は透析直前の値より 78.40~100%低下した²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25~300 μg である。



血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者における単回静脈内投与後の血漿中薬物濃度推移 (平均値±標準偏差)

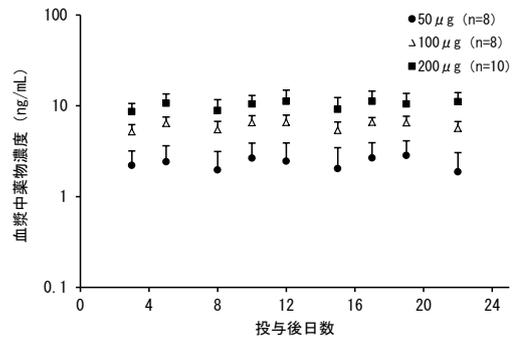
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

用量 (μg)	例数	C_{max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
25	4	3.20±0.862	270±161
50	4	6.93±1.62	456±63.3
100	4	10.5±3.79	506±235
200	4	21.9±2.61	1480±257
400	4	56.5±8.32	3150±1080
600	4	74.2±25.1	5000±1350
800	5	113±42.0	6130±3530

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 50、100 及び 200 μg を週 3 回、22 日間、合計 9 回反復静脈内投与した。3 週間の反復投与において、血漿中には主に未変化体として存在し、反復投与によって透析前の血漿中トラフ濃度は上昇しないことが示された²⁾。



血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者における反復投与後の血漿中薬物濃度推移 (平均値±標準偏差)

16.3 分布

ヒト血漿タンパク結合率は、0.01~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の本剤濃度範囲において概ね一定で、44.2~45.6%であった³⁾。ヒト血液を用いた赤血球移行率は、同濃度範囲において 5.5~9.0%であった。雌雄ラットに本剤放射ラベル体を 1mg/kg で単回静脈内投与し、投与後 5 分、1、3、6、24、48 及び 72 時間の各組織中の放射能濃度を測定した。雄性ラットに単回静脈内投与後 5 分間で殆どの組織において C_{max} を示し、腎臓、腎皮質及び腎髄質に高濃度分布し、次いで膀胱、肝臓及び前立腺に分布した。各組織に移行した放射能は経時的に消失し、投与後 72 時間で殆どの組織から放射能は消失した。雌性ラットにおいても同様の組織分布を示し、雌雄の生殖器への特異的な分布はなく、性差は認められなかった⁴⁾。

16.4 代謝

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤 25、50、100、200、400、600 及び 800 μg (注) を単回静脈内投与したとき、血漿中には総曝露量の 90%以上が未変化体として存在した。本剤の主な代謝物は、アセチル抱合体 (M1)、グルタミン酸抱合体 (M2)、酸化的脱アミノ化体 (M3) と推定された。M1 は、いずれの用量においても血漿中に認められなかった。M2 の血漿中濃度は総曝露量の 0.8%以下であった。M3 は総曝露量の 5.8%以下であった²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、通常、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25~300 μg である。

16.5 排泄

雄性ラットに放射ラベル化した本剤を 10mg/kg で単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の 89.6 及び 6.4%が排泄された。主排泄経路は腎臓であった⁵⁾。本剤は健康成人では約 80%以上が未変化体として尿中に排泄され、血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者においては、未変化体が主に血液透析により生体内から除去される。また代謝物 M2 及び M3 についても、未変化体と同様、主に血液透析により生体内から除去される²⁾。

16.7 薬物相互作用

本剤は主要な CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A)、UGT 分子種 (UGT1A1、UGT2B7) を阻害しなかった。また本剤は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。本剤は MDR1 及び BCRP の基質ではなく、各種トランスポーター (MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K) を阻害しなかった⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験)

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者 153 例を対象に、本剤及びプラセボを個体内用量調整により週 3 回 24 週間透析終了後に投与した。その結果、治療期 22、23 及び 24 週時における平均血清 iPTH 濃度平均値が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下を達成した被験者割合は、プラセボ群と比較して有意に高かった ($p<0.001$, Fisher の直接確率検定)。

投与群	目標達成患者の割合	p 値
本剤群	67.0% (69/103 例)	<0.001
プラセボ群	8.0% (4/50 例)	

副作用発現頻度は、本剤群で11.7% (12/103例)であった。発現した副作用は、補正カルシウム減少8.7% (9/103例)、悪心1.0% (1/103例)、シャント血栓症1.0% (1/103例)、食欲減退1.0% (1/103例)、筋痙縮1.0% (1/103例)であった。⁷⁾

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした長期投与試験)

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者157例を対象に、本剤を個体内用量調整により週3回52週間透析終了後に投与した。その結果、投与52週間後における平均血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した被験者割合は、94.2% (131/139例)であった。

副作用発現頻度は、6.4% (10/157例)であった。発現した副作用は、心電図QT延長1.3% (2/157例)、水晶体混濁1.3% (2/157例)、多汗症0.6% (1/157例)、補正カルシウム減少0.6% (1/157例)、顔面浮腫0.6% (1/157例)、口渇0.6% (1/157例)、急性心筋梗塞0.6% (1/157例)、高血圧0.6% (1/157例)、肝機能異常0.6% (1/157例)、便秘0.6% (1/157例)であった。⁸⁾

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合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している^{9), 10)}。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^{11), 12)}。

18.2 作用・効果

本剤はアデニン誘発腎不全ラットへの単回静脈内投与により血清iPTH濃度及び血清カルシウムを用量依存的に低下させた¹²⁾。また、アデニン誘発腎不全ラットへの3週間反復静脈内投与により、異所性石灰化及び副甲状腺過形成を用量依存的に抑制した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ウパシカルセトナトリウム水和物 (Upacicalcet Sodium Hydrate)

化学名：Monosodium

3-([(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl)amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate

分子式：C₁₁H₁₃ClN₃NaO₆S・xH₂O

分子量：373.75 (脱水物として)

性状：白色の粉末である。

構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 ブランジャーロッドの無理な操作はしないこと。

20.2 できるだけ使用直前までプリスター包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 シリンジ先端部のチップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

<ウパシタ静注透析用 25µg シリンジ> 1mL[10シリンジ]

<ウパシタ静注透析用 50µg シリンジ> 1mL[10シリンジ]

<ウパシタ静注透析用 100µg シリンジ> 1mL[10シリンジ]

<ウパシタ静注透析用 150µg シリンジ> 1mL[10シリンジ]

<ウパシタ静注透析用 200µg シリンジ> 1mL[10シリンジ]

<ウパシタ静注透析用 250µg シリンジ> 1mL[10シリンジ]

<ウパシタ静注透析用 300µg シリンジ> 1mL[10シリンジ]

23. 主要文献

1) Nowack R et al. Clin Lab. 2006;52(11-12):583-7.

2) 社内資料：臨床薬理試験の概要 第Ⅰ/Ⅱ相試験 (2021年○月○日承認、CTD2.7.2.2.3)

3) 社内資料：血漿タンパク結合 (*in vitro*) (2021年○月○日承認、CTD2.6.4.4.4)

4) 社内資料：組織分布(アルビノラット) (2021年○月○日承認、CTD2.6.4.4.1)

5) 社内資料：尿糞及び呼気中排泄 (2021年○月○日承認、CTD2.6.4.6.1)

6) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用 (2021年○月○日承認、CTD2.6.4.7)

7) 社内資料：第Ⅲ相試験 - 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験 - (2021年○月○日承認、CTD2.7.6.3)

8) 社内資料：長期投与試験 - 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした長期投与試験(第Ⅲ相試験) - (2021年○月○日承認、CTD2.7.6.5)

9) Brown EM. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27(3): 333-43

10) Kos CH et al. J Clin Invest. 2003; 111(7): 1021-8

11) 社内資料：ヒトCaSRに対する作用 (2021年○月○日承認、CTD2.6.2.2.1)

12) 社内資料：アデニン誘発腎不全ラットの血清iPTH濃度及び血清Ca濃度に対する作用 (2021年○月○日承認、CTD2.6.2.2.4)

13) 社内資料：アデニン誘発腎不全ラットの異所性石灰化及び副甲状腺過形成に対する作用 (2021年○月○日承認、CTD2.6.2.2.5)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社 三和化学研究所 コンタクトセンター

〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地

TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社 三和化学研究所

名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

ウパシタ 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μ g シリンジ

第 1 部 (モジュール 1)

1.9 一般的名称に係る文書

株式会社三和化学研究所

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和元年5月24日付薬生薬審発0524第1号により、以下のとおり通知された。

日本名：ウパシカルセトナトリウム水和物

英名：Upacicalcet Sodium Hydrate

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol 32, No. 3, 2018, Recommended INN: List 80 により、以下のとおり通知された。

r-INN : upacicalcet

ウパシタ 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μ g シリンジ

第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社三和化学研究所

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Upacalcet Sodium Hydrate (別名：ウパシカルセトナトリウム水和物)										
構造式											
効能又は効果	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症										
用法及び用量	通常，成人には，ウパシカルセトナトリウムとして1回25 µg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。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を1回50 µgとすることができる。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回25～300 µgの範囲内で適宜用量を調整する。										
劇薬等の指定											
市販名及び有効成分・分量	原薬：ウパシカルセトナトリウム水和物 製剤： ウパシタ静注透析用 25 µg シリンジ(1 mL 中ウパシカルセトナトリウムとして 25 µg 含有) ウパシタ静注透析用 50 µg シリンジ(1 mL 中ウパシカルセトナトリウムとして 50 µg 含有) ウパシタ静注透析用 100 µg シリンジ (1 mL 中ウパシカルセトナトリウムとして 100 µg 含有) ウパシタ静注透析用 150 µg シリンジ (1 mL 中ウパシカルセトナトリウムとして 150 µg 含有) ウパシタ静注透析用 200 µg シリンジ (1 mL 中ウパシカルセトナトリウムとして 200 µg 含有) ウパシタ静注透析用 250 µg シリンジ (1 mL 中ウパシカルセトナトリウムとして 250 µg 含有) ウパシタ静注透析用 300 µg シリンジ (1 mL 中ウパシカルセトナトリウムとして 300 µg 含有)										
毒性	<単回投与> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">動物種（性）</th> <th style="width: 33%;">投与経路</th> <th style="width: 33%;">概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット（♂♀）</td> <td>静脈内</td> <td>1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>イヌ（♂♀）</td> <td>静脈内</td> <td>1000 mg/kg 超</td> </tr> </tbody> </table>		動物種（性）	投与経路	概略の致死量	ラット（♂♀）	静脈内	1000 mg/kg	イヌ（♂♀）	静脈内	1000 mg/kg 超
動物種（性）	投与経路	概略の致死量									
ラット（♂♀）	静脈内	1000 mg/kg									
イヌ（♂♀）	静脈内	1000 mg/kg 超									

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

		＜反復投与＞					
		動物種 (性)	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 (♂♀)	4 週 間	静脈 内	10, 100, 1000	10	100 mg/kg/日以上: 血漿 Ca の低値, 水 晶体混濁, 腺胃びらん
		イヌ (♂♀)	4 週 間	静脈 内	3, 30, 300	3	30 mg/kg/日以上: 血漿 Ca の低値, 嘔吐, QTc の延長 300 mg/kg/日: QT 間隔の延長
		ラット (♂♀)	13 週 間	静脈 内	10, 100, 1000	10	100 mg/kg/日以上: 血漿 Ca の低値, 水 晶体混濁 1000 mg/kg/日: 死亡 (雄 1/10 例, 投与 6 日), 体重増加抑制, 腺胃びらん, 胆 管上皮肥大
		イヌ (♂♀)	13 週 間	静脈 内	3, 30, 300	3	30 mg/kg/日以上: 血漿 Ca の低値, 嘔吐, QT 間隔及び QTc の延長 300 mg/kg/日: 水晶体混濁
		ラット (♂♀)	26 週 間	静脈 内	10, 100, 1000	10	100 mg/kg/日以上: 血漿 Ca の低値, 水 晶体混濁, 心筋症, 胆管上皮肥大 1000 mg/kg/日: 死亡 (雄 2/12 例, 投与 72 及び 111 日), 体重増加抑制, 摂餌量 の低値, 腺胃びらん, 大腿骨骨梁の増 加
		イヌ (♂♀)	39 週 間	静脈 内	3, 30, 300	3	30 mg/kg/日以上: 血漿 Ca の低値, 嘔吐, QT 間隔の延長 300 mg/kg/日: QTc の延長, 水晶体混濁
副作用	副作用発現率 10.7% (34 例/318 例)						
	副作用の種類						例数
	心電図 QT 延長						4
	補正カルシウム減少						18
	嘔吐						1
	便秘						1
	悪心						1
	食欲減退						1
	肝機能異常						1
	筋痙縮						1
	浮動性めまい						1
	パーキンソン病						1
	多汗症						1
	高血圧						1
	シャント血栓症						1
	急性心筋梗塞						1
	水晶体混濁						2
	顔面浮腫						1
	口渇						1
会社	株式会社三和化学研究所 (製造販売)						

ウパシタ 静注透析用 25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用 300 μ g シリンジ

第 1 部（モジュール 1）

1.12 添付資料一覧

株式会社三和化学研究所

1.12 添付資料一覧

第3部

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

3.2.S.1 一般情報（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

3.2.S.1.1 名称（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.1.1	—	名称（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.1.2 構造（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.1.2	—	構造（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.1.3 一般特性（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.1.3	—	一般特性（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2 製造（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

3.2.S.2.1 製造業者（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.2.1	—	製造業者（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.2.2	—	製造方法及びプロセス・コントロール（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2.3 原材料の管理（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.2.3	—	原材料の管理（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.2.4	—	重要工程及び重要中間体の管理（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.2.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.2.6	—	製造工程の開発の経緯（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.3 特性（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.3.1	—	構造その他の特性の解明（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.3.2 不純物（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.3.2	—	不純物（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.4 原薬の管理（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

3.2.S.4.1 規格及び試験方法（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.4.1	—	規格及び試験方法（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.4.2	—	試験方法（分析方法）（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-1	0691	AJT240のバリデーション試験（確認試験，水分）	株式会社	20年 月～20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.S.4.3-2	0694	AJT240のバリデーション試験（類縁物質）	株式会社	20年 月～20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.S.4.3-3	0693	AJT240のバリデーション試験（鏡像異性体）	株式会社	20年 月～20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.S.4.3-4	0690	AJT240のバリデーション試験（残留溶媒）	株式会社	20年 月～20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.S.4.3-5	0916	AJT240のエンドトキシン試験法バリデーション	株式会社	20年 月～20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.S.4.3-6	0692	AJT240のバリデーション試験（定量法）	株式会社	20年 月～20年 月	株式会社	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4.4 ロット分析（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.4.4	—	ロット分析（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.4.5	—	規格及び試験方法の妥当性（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.5 標準品又は標準物質（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.5	—	標準品又は標準物質（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.6 容器及び施栓系（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.6	—	容器及び施栓系（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.S.7 安定性（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.7.1	—	安定性のまとめ及び結論（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.7.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.S.7.3 安定性データ（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.S.7.3		安定性データ（ウパシカルセトナトリウム水和物，味の素株式会社）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.1	—	製剤及び処方（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.2 製剤開発の経緯（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

3.2.P.2.1 製剤成分（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.2.1	—	製剤成分（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.2.2 製剤（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.2.2	—	製剤（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.2.3	—	製造工程の開発の経緯（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.2.4	—	容器及び施栓系（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.2.5	—	微生物学的観点からみた特徴（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.2.6	—	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3 製造（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

3.2.P.3.1 製造者

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.1	—	製造者	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.P.3.2 製造処方（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.2	—	製造処方（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.3	—	製造工程及びプロセス・コントロール（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.4	—	重要工程及び重要中間体の管理（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内/ 海外）	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.3.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.P.4 添加剤の管理（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

3.2.P.4.1 規格及び試験方法（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.1	—	規格及び試験方法（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.2	—	試験方法（分析方法）（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.4	—	規格及び試験方法の妥当性（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.5	—	ヒト又は動物起源の添加剤（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.4.6 新規添加剤（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.4.6	—	新規添加剤（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.5 製剤の管理（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.1	—	規格及び試験方法（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.2	—	試験方法（分析方法）（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.2-1	00210	SK-1403製剤の規格及び試験方法の設定(3ロット3回の実測)	株式会社三和化学研究所	20 年 月～ 20 年 月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.5.2-2	10-2	SK-1403 製剤の規格及び試験方法の設定(3 ロット3 回の実測) (エンドトキシン, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 無菌)	株式会社	20 年 月～ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.3-1	00140	SK-1403 製剤25 μ g の分析法バリデーション	株式会社三和化学研究所	20 年 月～ 20 年 月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.5.3-2	08-9	SK-1403製剤の分析バリデーション(エンドトキシン，無菌)	株式会社	20 年 月～ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無

3.2.P.5.4 ロット分析（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.4	—	ロット分析（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.4-1	—	試験成績書(第I相試験，SK-1403製剤 10mg 09NG1)	株式会社	20 年 月～ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-2	—	試験成績書(第I/II相試験，SK-1403製剤 1mg 02QC1)	株式会社	20 年 月～ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-3	-PFS3-ST-製剤01-RP	バリデーション実施報告書（第II相試験用試作，SK-1403製剤_50 μ g，200 μ g，1000 μ g_16T01P，16T02P，16T03P）	株式会社	20 年 月～ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-4	—	製品試験成績書（第II相試験，SK-1403製剤_50 μ g_24SD1）	株式会社	20 年 月～ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-5	—	製品試験成績書（第II相試験，SK-1403製剤_100 μ g_25SD1）	株式会社	20 年 月～ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.4-6	—	製品試験成績書（第II相試験, SK-1403製剤_150µg_26SD1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-7	—	製品試験成績書（第II相試験, SK-1403製剤_200µg_27SD1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-8	—	製品試験成績書（第II相試験, SK-1403製剤_250µg_28SD1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-9	—	製品試験成績書（第II相試験, SK-1403製剤_300µg_29SD1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-10	-PFS3-ST-製剤_02-RP	バリデーション実施報告書（第III相試験用試作, SK-1403製剤_25µg_29TC1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-11	—	製品試験成績書（第III相試験, SK-1403製剤_25µg_15TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-12	—	製品試験成績書（第III相試験, SK-1403製剤_50µg_16TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-13	—	製品試験成績書（第III相試験, SK-1403製剤_100µg_17TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-14	—	製品試験成績書（第III相試験, SK-1403製剤_150µg_18TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-15	—	製品試験成績書（第III相試験, SK-1403製剤_200µg_19TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-16	—	製品試験成績書（第III相試験, SK-1403製剤_250µg_20TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-17	—	製品試験成績書（第III相試験, SK-1403製剤_300µg_21TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-18	—	製品試験成績書（長期投与試験, SK-1403製剤_25µg_22TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-19	—	製品試験成績書（長期投与試験, SK-1403製剤_50µg_23TH1）	株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.4-20	—	製品試験成績書(長期投与試験, SK-1403製剤 100 μ g 24TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-21	—	製品試験成績書(長期投与試験, SK-1403製剤 150 μ g 28TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-22	—	製品試験成績書(長期投与試験, SK-1403製剤 200 μ g 30TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-23	—	製品試験成績書(長期投与試験, SK-1403製剤 250 μ g 01TJ1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-24	—	製品試験成績書(長期投与試験, SK-1403製剤 300 μ g 03TJ1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-25	—	製品試験成績書(SK-1403製剤_25 μ g 25TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-26	—	製品試験成績書(SK-1403製剤_50 μ g 26TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-27	—	製品試験成績書(SK-1403製剤_100 μ g 27TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-28	—	製品試験成績書(SK-1403製剤_150 μ g 29TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-29	—	製品試験成績書(SK-1403製剤_200 μ g 31TH1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-30	—	製品試験成績書(SK-1403製剤_250 μ g 02TJ1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無
3.2.P.5.4-31	—	製品試験成績書(SK-1403製剤_300 μ g 04TJ1)	株式会社	20年 月～ 20年 月	株式会社	国内	—	評価	無

3.2.P.5.5 不純物の特性 (ウパシタ静注透析用シリンジ, 注射剤)

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.5	—	不純物の特性 (ウパシタ静注透析用シリンジ, 注射剤)	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.5.6	—	規格及び試験方法の妥当性（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5.6-1	■00210	SK-1403製剤の規格及び試験方法の設定（3ロット3回の実測）	株式会社三和化学研究所	20■年■月～ 20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.5.6-2	■10-2	SK-1403製剤の規格及び試験方法の設定（3ロット3回の実測）（エンドトキシン，不溶性異物，不溶性微粒子，無菌）	株式会社■	20■年■月～ 20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
3.2.P.5.6-3	8718686	注射剤（液剤）における元素不純物測定（スクリーニング）	株式会社■	20■年■月～ 20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無

3.2.P.6 標準品又は標準物質（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.6	—	標準品又は標準物質（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	—	—	—	—	—	—	—

3.2.P.7 容器及び施栓系（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.7	—	容器及び施栓系（ウパシタ静注透析用シリンジ，注射剤）	—	—	—	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.8.3-3	PFS3-■■-23	SK-1403 申請用製剤の安定性試験（長期保存試験）（25 µg, 150 µg, 300 µg）（機能性試験）（24か月中間報告）	株式会社■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社■■■■	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-4	■■00243	SK-1403 申請用製剤の安定性試験（長期保存試験）（25 µg, 150 µg, 300 µg）（水分損失率）（24か月中間報告）	株式会社三和化学研究所	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-5	■■00211	SK-1403 申請用製剤の安定性試験（加速試験）（25 µg, 150 µg, 300 µg）	株式会社三和化学研究所	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-6	■■■■08-10-1	SK-1403 申請用製剤の安定性試験（加速試験）（25 µg, 150 µg, 300 µg）（エンドトキシン, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 無菌）	株式会社■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社■■■■	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-7	PFS3-■■-21	SK-1403 申請用製剤の安定性試験（加速試験）（25 µg, 150 µg, 300 µg）（機能性試験）	株式会社■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社■■■■	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-8	■■00041	SK-1403 申請用製剤の安定性試験（加速試験）（25 µg, 150 µg, 300 µg）（水分損失率）	株式会社三和化学研究所	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-9	■■00080	SK-1403 申請用製剤の光安定性試験（25 µg, 150 µg, 300 µg）	株式会社三和化学研究所	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-10	■■■■04-12	SK-1403 申請用製剤の光安定性試験（25 µg, 150 µg, 300 µg）（不溶性異物, 不溶性微粒子）	株式会社■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	株式会社■■■■	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
3.2.P.8.3-11	■00252	SK-1403 申請用製剤の苛酷試験 (25 μg, 150 μg, 300 μg)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～ 20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-12	■00098	SK-1403第III相試験用試作製剤 (25 μg/mL) の予備安定性試験 (長期保存試験) (18か月 中間報告)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～ 20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-13	■00135	SK-1403 第II相試験用製剤の安定性試験 (長期保存試験) (24 か月中間報告)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～ 20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-14	■00097	SK-1403第III相試験用試作製剤 (25 μg/mL) の予備安定性試験 (加速試験)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～ 20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
3.2.P.8.3-15	■00136	SK-1403 第II相試験用製剤の安定性試験 (加速試験)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～ 20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備（ウパシタ静注透析用シリンジ, ██████████ 株式会社）

該当資料なし

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（ウパシタ静注透析用シリンジ, 注射剤, ██████████ 株式会社）

該当資料なし

3.2.A.3 新規添加剤

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

1.12 添付資料一覧

3.3 参考文献

タイトル	著者	掲載誌
[OECD Guideline for Testing of Chemicals - Dissociation Constants in Water (Titration Method - Spectrophotometric Method - Conductometric Method)] (Guideline 112. 12 May 1981.)	—	—
[OECD Guideline for Testing of Chemicals - Partition Coefficient (n-Octanol/Water), Shake flask method] (Guideline 107. 27 July 1995.)	—	—
医薬品添加物事典2016.	日本医薬品添加剤協会.	—
Chronic toxicity and oncogenicity of inhaled methyl acrylate and n-butyl acrylate in Sprague-Dawley rats.	Reininghaus W, Koestner A, Klimisch HJ.	Food Chem Toxicol. 1991; 29(5): 329-39.

1.12 添付資料一覧

第4部

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.1.1-1	■00656	SK-1403及び代謝物（M1, M2及びM3）のヒトCaS受容体に対する作用評価	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
4.2.1.1-2	■00118	SK-1403のヒトCaS受容体に対する作用様式	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
4.2.1.1-3	■00453	正常ラットにおける血清intact PTHに対するSK-1403の作用	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
4.2.1.1-4	■00228	アデニン誘発腎不全ラットに対するSK-1403の作用評価（単回投与）	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
4.2.1.1-5	■00040	アデニン誘発腎不全ラットに対するSK-1403の作用評価（反復投与）	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
4.2.1.2-1	■7092■	SK-1403の各種受容体に対する結合性の検討	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.1.3-1	■2502■	AJT240ナトリウム水和物のラットを用いた中枢神経系に及ぼす影響	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.1.3-2	■2512■	AJT240ナトリウム水和物のラットを用いた呼吸系に及ぼす影響	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.1.3-3	■2529■	AJT240ナトリウム水和物のhERG導入HEK293細胞を用いたK ⁺ チャンネルに及ぼす影響	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.1.3-4	■2535■	AJT240ナトリウム水和物のモルモット乳頭筋を用いた活動電位に及ぼす影響	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	株式会社	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.1.3-5	■0284■	AJT240ナトリウム水和物の無麻酔イヌを用いた心血管系に及ぼす影響	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■ 月	株式会社■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.1.4-1	■00126	SK-1403におけるAMG416との薬力学的相互作用についての検討試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■ 月	株式会社三和化学研究所	国内	—	参考	無

1.12 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.1-1	■■■■■	Certificate of Analysis of [¹⁴ C]AJT240 Sodium	味の素製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■■株式会社	国内	—	参考	無
4.2.2.1-2	■■■■■	Certificate of Analysis of [¹⁴ C]AJT240 Sodium	味の素製薬株式会社	20■■年■■月	■■■■■株式会社	国内	—	参考	無
4.2.2.1-3	T240-■■E-101	AJT240及びその代謝物(ACR0711及びACR0712)のラット血漿中濃度測定法バリデーション試験	味の素製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.1-4	■■00327	イヌ血漿中SK-1403及び代謝物3種の薬物濃度分析法バリデーション	株式会社三和化学研究所	20■■年■■月～20■■年■■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
4.2.2.1-5	■■-31101	AJT240のラット血漿中濃度測定法バリデーション試験	味の素製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-6	■■-31102	AJT240の代謝物(ACR0711及びACR0712)のラット血漿中濃度測定法バリデーション試験	味の素製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-7	■■-36201	ラット血漿中SK-1403及び代謝物3種の薬物濃度分析法バリデーション(短期)	株式会社三和化学研究所	20■■年■■月～20■■年■■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-8	■■-36202	ラット血漿中SK-1403及び代謝物3種の薬物濃度分析法バリデーション(長期)	株式会社三和化学研究所	20■■年■■月～20■■年■■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-9	■■-31103	AJT240のイヌ血漿中濃度測定法バリデーション試験	味の素製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-10	■■-31104	AJT240の代謝物(ACR0711及びACR0712)のイヌ血漿中濃度測定法バリデーション試験	味の素製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.1-11	■-36203	イヌ血漿中SK-1403及び代謝物3種の薬物濃度分析法バリデーション(短期)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-12	■-36204	イヌ血漿中SK-1403及び代謝物3種の薬物濃度分析法バリデーション(長期)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-13	■-36205	ウサギ血漿中SK-1403及び代謝物3種の薬物濃度分析法バリデーション(短期)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-14	■-36206	ウサギ血漿中SK-1403及び代謝物3種の薬物濃度分析法バリデーション(長期)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-15	■-36216	Partial validation of an analytical method for determining SK-1403 and its three metabolites in Fischer rat plasma (2 analytical methods)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.1-16	■-36217	Validation of an analytical method for determining SK-1403 and its three metabolites in mouse plasma (2 analytical methods) and long-term stability	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.2-1	T240-■E-104	雄性SDラットにおける ¹⁴ C]AJT240の血漿中動態	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.2-2	■167-111	Radioactivity Concentration in Plasma, Excretion in Urine and Feces, and Metabolite Analysis Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Dogs	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.2-3	■00631	SK-1403 正常イヌ単回投与時の血漿中動態試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社三和化学研究所	国内	—	評価	無
4.2.2.3-1	■167-102	Tissue Distribution Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Rats	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.3-2	■167-103	Whole Body Autoradiography Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Rats	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.3-3	■167-113	Quantitative Whole Body Autoradiography Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Pigmented Rats	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.3-4	■167-104	Plasma-Protein Binding and Plasma/Blood Cell Partitioning of ¹⁴ C-SK-1403 (<i>in vitro</i>)	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.3-5	■167-116	Whole Body Autoradiography and Tissue Radioactivity Concentration Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Pregnant Rats	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.2.4-1	T240-■E-106	凍結肝細胞を用いたAJT240の代謝物プロファイルの検討	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.4-2	■167-128	SK-1403 未知代謝物Xの同定試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	参考	無

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.4-3	167-106	Metabolite Analysis Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Rats (Preliminary Study)	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	参考	無
4.2.2.4-4	167-107	Metabolite Analysis Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Rats	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.5-1	T240-E-102	雄性SD ラットにおける[¹⁴ C] AJT240 の尿糞呼気中排泄率	味の素製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.5-2	167-105	Excretion Study of ¹⁴ C-SK-1403 after Single Administration to Adenine-Induced Renal Failure Rats	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.5-3	167-117	Transfer of ¹⁴ C-SK-1403 into Milk after Single Administration to Lactating Rats	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.6-1	167-109	P450 Enzyme Inhibition Study using Human Liver Microsomes in SK-1403	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.6-2	167-115	Enzyme Induction Study by SK-1403 in Human Cryopreserved Hepatocytes	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.6-3	167-118	Transport and Inhibition Study of SK-1403 on Transporters	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.6-4	1611	Inhibition Study of SK-1403 on MATE1 and MATE2-K	株式会社三和化学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.7-1	T240- ■ E-105	アデニン誘発腎不全ラットにおけるAJT240の血漿中動態	味の素製薬株式会社	20 ■ 年 ■ 月～20 ■ 年 ■ 月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.2.7-2	K021-C2-003	両腎摘ラットにおけるAJT240ナトリウム投与後の血漿中動態	味の素製薬株式会社	—	味の素製薬株式会社	国内	—	参考	無
4.2.2.7-3	K021-C2-005	両腎摘イヌにおけるAJT240ナトリウム投与後の血漿中動態	味の素製薬株式会社	—	味の素製薬株式会社	国内	—	参考	無

1.12 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.1-1	■901	AJT240 ナトリウム水和物のラットを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.2-1	■002	ACR0594のラットを用いた静脈内投与による2週間反復投与毒性試験	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	味の素製薬株式会社	国内	—	参考	無
4.2.3.2-2	■009	AJT240 ナトリウムの雌性ラットを用いた静脈内投与による2週間反復投与毒性試験	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	味の素製薬株式会社	国内	—	参考	無
4.2.3.2-3	■901	AJT240 ナトリウム水和物のラットを用いた静脈内投与による4週間反復投与毒性試験及び2週間回復性試験	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.2-4	■901	AJT240 ナトリウム水和物のラットを用いた4週間反復静脈内投与によるTK測定試験	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	味の素製薬株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.2-5	■7748	SK-1403のラットを用いた13週間反復静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.3.2-6	■7880	SK-1403のラットを用いた26週間反復静脈内投与毒性試験及び8週間回復性試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無
4.2.3.2-7	■640	AJT240ナトリウム水和物のイヌを用いた2週間反復静脈内投与毒性予備試験	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	株式会社■■■■■	国内	—	参考	無
4.2.3.2-8	■7413	AJT240ナトリウム水和物のイヌを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験及び2週間回復性試験	味の素製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	株式会社■■■■■	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.2-9	7749	SK-1403のビーグル犬を用いた13週間 反復静脈内投与毒性試験及び4週間回 復性試験	株式会社三和化 学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.2-10	7881	SK-1403のビーグル犬を用いた39週間 反復静脈内投与毒性試験及び4週間回 復性試験	株式会社三和化 学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.3.1-1	901	AJT240ナトリウム水和物の細菌を用 いる復帰突然変異試験	味の素製薬株式 会社	20 年 月 ~ 20 年 月	味の素製薬株式 会社	国内	—	評価	無
4.2.3.3.1-2	2548	AJT240ナトリウム水和物のほ乳類培 養細胞を用いる染色体異常試験	味の素製薬株式 会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.3.2-1	1500	AJT240ナトリウム水和物のラットを 用いた小核試験	味の素製薬株式 会社	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.4.1-1	750	SK-1403のマウスを用いた2週間反復 皮下投与毒性試験（がん原性予備試 験）	株式会社三和化 学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	参考	無
4.2.3.4.1-2	00596	SK-1403のマウスを用いた2週間反復 皮下投与による投与部位に対する影 響	株式会社三和化 学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社三和化 学研究所	国内	—	参考	無
4.2.3.4.1-3	8003	SK-1403のマウスを用いた13週間反復 皮下投与毒性試験（がん原性予備試 験）	株式会社三和化 学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.4.1-4	8175	SK-1403のマウスを用いた24箇月間皮 下投与がん原性試験	株式会社三和化 学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社	国内	—	評価	無
4.2.3.4.1-5	00434	SK-1403の雄性F344ラットを用いた2 週間反復皮下投与毒性試験（がん原 性予備試験）	株式会社三和化 学研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	株式会社三和化 学研究所	国内	—	参考	無

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.4.1-6	■8002	SK-1403のラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.3.4.1-7	■8174	SK-1403のラットを用いた24箇月間皮下投与がん原性試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.3.5.1-1	■1181	SK-1403のラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.3.5.2-1	■184	SK-1403のラットを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験のための投与量設定試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	参考	無
4.2.3.5.2-2	■1161	SK-1403のラットを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.3.5.2-3	■183	SK-1403のウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験のための投与量設定試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	参考	無
4.2.3.5.2-4	■1162	SK-1403のウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無
4.2.3.5.3-1	■187	SK-1403のラットを用いた静脈内投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験のための投与量設定試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	参考	無
4.2.3.5.3-2	■1227	SK-1403のラットを用いた静脈内投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	株式会社三和化学研究所	20■年■月～20■年■月	株式会社■	国内	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.7.3-1	■2185	SK-1403のラットを用いた2週間反復 静脈内投与によるカルシウム補充試 験（予備試験）	株式会社三和化 学研究所	20■年■月～20■年■ 月	株式会社■ ■	国内	—	参考	無
4.2.3.7.3-2	■2039	SK-1403のラットを用いた3週間反復 静脈内投与によるカルシウム補充試 験	株式会社三和化 学研究所	20■年■月～20■年■ 月	株式会社■ ■	国内	—	参考	無
4.2.3.7.7-1	■00192	SK-1403の光化学的特性の検討	株式会社三和化 学研究所	20■年■月	株式会社三和化 学研究所	国内	—	参考	無
4.2.3.7.7-2	■00242	「SK-1403のラットを用いた静脈内投 与による出生前及び出生後の発生並 びに母体の機能に関する試験」にお ける出生児の血漿中SK-1403濃度測定 試験	株式会社三和化 学研究所	20■年■月～20■年■ 月	株式会社三和化 学研究所	国内	—	参考	無

1.12 添付資料一覧

4.3 参考文献

タイトル	著者	掲載誌・その他
Calcimimetic and Calcilytic Drugs: Feats, Flops, and Futures.	Nemeth EF, Goodman WG.	Calcif Tissue Int. 2016; 98(4): 341-58.
Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl.	Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Van Wagenen BC, et al.	J Pharmacol Exp Ther. 2004; 308(2): 627-35.
Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis.	Brown EM.	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27(3): 333-43.
医薬品インタビューフォーム, レグパラ錠, (2019年12月改訂)	協和キリン株式会社.	—
医薬品インタビューフォーム, パーサビブ静注透析用, (2019年5月改訂)	小野薬品工業株式会社.	—
Ca受容体作動薬(calcimimetics)の薬理・臨床試験成績;維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症治療薬(シナカルセット塩酸塩, レグパラ®錠).	永野 伸郎, 川田 剛央, 和田 倫 齊.	日薬理誌. 2008; 132(5): 301-8.
The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure.	Drücke TB.	Kidney Int. 1995; 48(1): 259-72.
The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone.	Kos CH, Karaplis AC, Peng JB, Hediger MA, Goltzman D, Mohammad KS, et al.	J Clin Invest. 2003; 111(7): 1021-8.
A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism.	Ho C, Conner DA, Pollak MR, Ladd DJ, Kifor O, Warren HB, et al.	Nat Genet. 1995; 11(4): 389-94.

1.12 添付資料一覧

タイトル	著者	掲載誌・その他
The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor.	Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, Kobayashi N, Miyata S, Ishii H, et al.	J Clin Invest. 1997; 100(12): 2977-83.
厚生労働省医薬食品局審査管理課: 医薬品の光安全性評価ガイドラインについて.	—	平成26年5月21日薬食審査発0521第1号.
Calcium-sensing receptor regulation of renal mineral ion transport.	Ba J, Friedman PA.	Cell Calcium. 2004; 35(3): 229-37.
The calcium-sensing receptor promotes urinary acidification to prevent nephrolithiasis.	Renkema KY, Velic A, Dijkman HB, Verkaart S, van der Kemp AW, Nowik M, et al.	J Am Soc Nephrol. 2009; 20(8): 1705-13.
PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY REVIEW OF NDA	—	FDA No. NDA 21-688. 2004; p.45-174.
Nonclinical safety profile of etelcalcetide, a novel peptide calcimimetic for the treatment of secondary hyperparathyroidism.	Fielden MR, Dean C Jr, Black K, Sawant SG, Subramanian R, Tomlinson JE, et al.	Int J Toxicol. 2016; 35(3): 294-308.
Skeletal abnormalities in <i>Pth</i> -null mice are influenced by dietary calcium.	Miao D, He B, Lanske B, Bai XY, Tong XK, Hendy GN, et al.	Endocrinology. 2004; 145(4): 2046-53.
各論15章 甲状腺／上皮小体.	今井清, 広瀬雅雄.	In: 日本毒性病理学会編. 毒性病理組織学. 名古屋: 日本毒性病理学会; 2000. p.435-46.
Clinical practice: hypoparathyroidism.	Shoback D.	N Engl J Med. 2008; 359(4): 391-403.
Dynamic assessment of the electrocardiographic QT interval during citrate infusion in healthy volunteers.	Davis TME, Singh B, Choo KE, Ibrahim J, Spencer JL, St John A.	Br Heart J. 1995; 73(6): 523-6.

1.12 添付資料一覧

タイトル	著者	掲載誌・その他
Tolerable infusion rate of citrate based on clinical signs and the electrocardiogram in conscious dogs.	Fukuda T, Toyoshima S, Nakashima Y, Koshitani O, Kawaguchi Y, Momii A.	Clin Nutr. 2006; 25(6): 984-93.
Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, phosphorus, and electrocardiographic QT interval duration: findings from NHANES III and ARIC.	Zhang Y, Post WS, Dalal D, Bansal S, Blasco-Colmenares E, Jan De Beur S, et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(6): 1873-82.
Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.	Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, et al.	Heart Fail Rev. 2014; 19(2): 199-205.
Activating calcium-sensing receptor mutation in the mouse is associated with cataracts and ectopic calcification.	Hough TA, Bogani D, Cheeseman MT, Favor J, Nesbit MA, Thakker RV, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(37): 13566-71.
Hypocalcemic cataract: I. An animal model and cation distribution study.	Delamere NA, Paterson CA, Holmes DL.	Metab Pediatr Ophthalmol. 1981; 5(2): 77-82.
Primary hypoparathyroidism in the dog: Report of 15 cases and review of 13 previously reported cases.	Bruyette DS, Feldman EC.	J Vet Intern Med. 1988; 2(1): 7-14.
Ocular manifestations of endocrine disease.	Plummer CE, Specht A, Gelatt KN.	Compend Contin Educ Vet. 2007; 29(12): 733-43.
Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases.	Russell NJ, Bond KA, Robertson ID, Parry BW, Irwin PJ.	Aust Vet J. 2006; 84(8): 285-90.
Identification and localization of extracellular Ca ²⁺ -sensing receptor in rat intestine.	Chattopadhyay N, Cheng I, Rogers K, Riccardi D, Hall A, Diaz R, et al.	Am J Physiol. 1998; 274(1): G122-30.
Identification of a functional Ca ²⁺ -sensing receptor in normal human gastric mucous epithelial cells.	Rutten MJ, Bacon KD, Marlink KL, Stoney M, Meichsner CL, Lee FP, et al.	Am J Physiol. 1999; 277(3): G662-70.
Functions and roles of the extracellular Ca ²⁺ -sensing receptor in the gastrointestinal tract.	Hebert SC, Cheng S, Geibel J.	Cell Calcium. 2004; 35(3): 239-47.

1.12 添付資料一覧

タイトル	著者	掲載誌・その他
Activation of the calcium sensing receptor decreases secretagogue-induced fluid secretion in the rat small intestine.	Barahona MJ, Maina RM, Lysyy T, Finotti M, Caturegli G, Baratta V, et al.	Front Physiol. 2019; 10: 1-9.
Chapter 5 Fluid Therapy. Calcium. Hypocalcemia.	Silverstein D, Campbell J.	In: Tobias KM, Jhonston SA, editors. Veterinary surgery: small animal. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012; 58-9.
Roles of the calcium sensing receptor in the central nervous system.	Ruat M, Traiffort E.	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27(3): 429-42.
Spontaneous glutamate release is independent of calcium influx and tonically activated by the calcium-sensing receptor.	Vyleta NP, Smith SM.	J Neurosci. 2011; 31(12): 4593-606.
PTH: Potential role in management of heart failure.	Gruson D, Buglioni A, Burnett JC Jr.	Clin Chim Acta. 2014; 433: 290-6.
Parathyroid hormone-related peptide improves contractile function of stunned myocardium in rats and pigs.	Jansen J, Gres P, Umschlag C, Heinzl FR, Degenhardt H, Schlüter KD, et al.	Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 284(1): H49-55
The coronary effects of parathyroid hormone.	Fazekas R, Soós P, Kékesi V, Fazekas L, Juhász-Nagy A.	Horm Res. 2004; 61(5): 234-41.
Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival.	Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, Deindl E, David R, Fischer R, et al.	Cardiovasc Res. 2008; 77(4): 722-31.
Vasoactive parathyroid hormone in the treatment of acute ischemic left ventricular failure and the prevention of cardiogenic shock.	Feola M, Gonzales H, Canizaro PC.	Circ Shock. 1985; 17(2): 163-77.
各論I 第3章 循環器系 1心臓.	永井博文, 泉澤信行.	In: 日本毒性病理学会編. 新毒性病理組織学. 東京: 西村書店; 2017. p.271-86.
Morphologic aspects of rodent cardiotoxicity in a retrospective evaluation of National Toxicology Program studies.	Jokinen MP, Lieuallen WG, Boyle MC, Johnson CL, Malarkey DE, Nyska A.	Toxicol Pathol. 2011; 39(5): 850-60.

1.12 添付資料一覧

タイトル	著者	掲載誌・その他
各論7章 循環器.	岡宮英明, 花田貴宣, 福島昭治, 萩原昭裕.	In: 日本毒性病理学会編. 毒性病理組織学. 名古屋: 日本毒性病理学会; 2000. p.223-45.
Extracellular calcium-sensing receptor is expressed in rat hepatocytes. Coupling to intracellular calcium mobilization and stimulation of bile flow.	Canaff L, Petit JL, Kisiel M, Watson PH, Gascon-Barré M, Hendy GN.	J Biol Chem. 2001; 276(6): 4070-9.
Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment.	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al.	Toxicol Pathol. 2013; 41(4): 560-614.
Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients.	Kimura K, Saika Y, Otani H, Fujii R, Mune M, Yukawa S.	Kidney Int. 1999; 56 Suppl 71: S238-41.
Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: Roles of the calciotropic and phosphotropic hormones.	Kovacs CS.	Physiol Rev. 2014; 94(4): 1143-218.
Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn.	Kovacs CS.	Early Hum Dev. 2015; 91(11): 623-8.
Regulation of calcium homeostasis in the fetal and neonatal rat.	Thomas ML, Anast CS, Forte LR.	Am J Physiol. 1981; 240(4): E367-72.
Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation.	Kovacs CS, Kronenberg HM.	Endocr Rev. 1997; 18(6): 832-72.
Calcilytic ameliorates abnormalities of mutant calcium-sensing receptor (CaSR) knock-in mice mimicking autosomal dominant hypocalcemia (ADH).	Dong B, Endo I, Ohnishi Y, Kondo T, Hasegawa T, Amizuka N, et al.	J Bone Miner Res. 2015; 30(11): 1980-93.

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4-3	167-099	「SK-1403 第I/II相試験 - 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験 -」の血漿中未変化体及び3代謝物濃度測定	株式会社三和化学研究所	20██年██月～20██年██月	株式会社██ ██	国内	無	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

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.3.1-1	AJ0001	SK-1403 第I相試験 -健康成人男子を対象とした単回投与試験-	株式会社三和化学研究所	20██年██月～20██年██月	日本	国内	無	評価	無

1.12 添付資料一覧

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.3.2-1	AJ1001	SK-1403 第I/II相試験 維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験	株式会社三和化学研究所	20●●年●月～20●●年●月	日本	国内	無	評価	無
5.3.3.2-2	●●00146	維持血液透析患者にSK-1403を0.3 mg 反復静脈内投与時の血漿中SK-1403濃度推移予測	株式会社三和化学研究所	20●●年●月～20●●年●月	株式会社三和化学研究所	国内	無	参考	無
5.3.3.2-3	●●00054	維持血液透析患者にSK-1403を25 µgもしくは300 µg反復静脈内投与時の血漿中SK-1403濃度推移予測	株式会社三和化学研究所	20●●年●月	株式会社三和化学研究所	国内	無	参考	無
5.3.3.2-4	●●00029	維持血液透析患者にSK-1403を300 µg 反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータの推定	株式会社三和化学研究所	20●●年●月	株式会社三和化学研究所	国内	無	参考	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

1.12 添付資料一覧

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

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.5.1-1	AJ1004	SK-1403 第III相試験 -維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした二重盲検並行群間比較試験-	株式会社三和化学研究所	2019年1月～2019年12月	—	国内	無	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
5.3.5.2-1	AJ1002	維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたSK-1403の用量調整試験（第II相試験）	株式会社三和化学研究所	2017年6月～2018年9月	—	国内	無	評価	有
5.3.5.2-2	AJ1003	SK-1403 長期投与試験 -維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした長期投与試験（第III相試験）-	株式会社三和化学研究所	2018年9月～2020年2月	—	国内	無	評価	有

1.12 添付資料一覧

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

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

添付資料 番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/ 海外)	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ 提出有無
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症例一覧表	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	評価	無
5.3.7.2	—	副作用が観察された症例の一覧表	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	評価	無
5.3.7.3	—	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	評価	無
5.3.7.4	—	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	評価	無
5.3.7.5	—	臨床検査値の変動を示した図_散布図	株式会社三和化学研究所	—	—	—	—	評価	無

1.12 添付資料一覧

5.4 参考文献

タイトル	著者	掲載誌・その他
わが国の慢性透析療法の現況(2017年12月31日現在).	新田 孝作, 政金 生人, 花房 規男, 谷口 正智, 長谷川 毅, 中井 滋, 他.	透析会誌. 2018;51(12):699-766.
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.	社団法人 日本透析医学会.	透析会誌. 2012;45 (4): 301-56.
Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO).	Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.	Kidney Int. 2006; 69(11):1945-1953.
Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease.	Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M.	Clin Exp Nephrol. 2011; 15(6): 797-809.
Management of secondary hyperparathyroidism: how and why?.	Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M.	Clin Exp Nephrol. 2017; 21(Suppl 1): 37-45.
CKD-MBD治療(1);ビタミンD製剤とカルシウム感受受容体作動薬.	溝渕 正英, 緒方 浩顕, 小岩 文彦.	透析会誌. 2018; 51(11): 681-6.
Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients.	Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(1): 328-35.
医薬品インタビューフォーム, オルケディア錠, (2019年12月改訂).	協和キリン株式会社.	—
Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients.	Gincherman Y, Moloney K, McKee C, Coyne DW.	Hemodial Int. 2010; 14(1): 68-72.
シナカルセト塩酸塩の上部消化管合併症の機序.	福本 和生, 野口 智永, 酉家 佐吉子, 島津 栄一, 三宅 晋.	透析会誌. 2010; 43(3): 309-15.
Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis.	Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V.	Nephrol Dial Transplant. 2015; 30(1): 39-44.

1.12 添付資料一覧

タイトル	著者	掲載誌・その他
リン吸着薬処方錠数の増加は服薬アドヒアランス低下およびリン管理不良と関連する.	伊藤 恭子, 永野 伸郎, 高橋 伴彰, 石田 秀岐, 田ヶ原 綾香, 塚田 美保, 他.	透析会誌. 2016; 49(7): 475-82.
維持血液透析ガイドライン: 血液透析処方.	一般社団法人 日本透析医学会.	透析会誌. 2013; 46 (7): 587-632.
1. 鑑別診断と副甲状腺機能低下症の分類(特集 カルシウム・リン代謝異常症: 診断と治療の進歩)-(II. 低カルシウム血症).	遠藤 逸朗, 松本 俊夫.	日内会誌. 2007; 96 (4): 688-95.
レグバラ錠 医薬品リスク管理計画書 令和元年11月5日.	協和キリン株式会社.	—
パーサビブ静注透析用 医薬品リスク管理計画書 令和元年9月26日.	小野薬品工業株式会社.	—
オルケディア錠 医薬品リスク管理計画書 令和元年12月25日.	協和キリン株式会社.	—
レグバラ錠 添付文書第1版 2019年11月改訂.	協和キリン株式会社.	—
パーサビブ静注透析用 添付文書第4版 2019年5月改訂.	小野薬品工業株式会社.	—
オルケディア錠 添付文書第2版 2019年12月改訂.	協和キリン株式会社.	—
新規医薬品の開発と免疫毒性評価の課題.	大沢 基保.	秦野研究所年報. 2016; 39: 16-24.
Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.	Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z et.al.	Heart Fail Rev. 2014; 19(2): 199-205.
Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects.	Iorio BD, Torraca S, Piscopo C, Sirico ML, Micco LD, Pota A et.al.	J Nephrol. 2012; 25(5): 653-660.

1.12 添付資料一覧

タイトル	著者	掲載誌・その他
Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily.	Harris RZ, Padhi D, Marbury TC, Noveck RJ, Salfi M, Sullivan JT.	Am J Kidney Dis. 2004; 44(6): 1070-6.
シナカルセト塩酸塩の嘔吐誘発作用に対するドンペリドンの予防効果—マーモセットおよびラットを用いた基礎検討—.	春山 和佳, 川田 剛央, 紹慶 洋治, 加藤 恵理, 荒木 美保, 増田 奈美, 他.	腎と透析. 2011; 70(2): 301-6.
エテルカルセチドの非臨床試験成績と静注剤としての特長.	井上 敦人, 原田 一恒.	透析療法ネクスト. 2018; XXIV: 30-9.
Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis.	Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper M, Levin NW.	Ann Intern Med. 1986; 104(3): 358-61.
Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients.	van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM.	Am J Kidney Dis. 1998; 32(1): 125-31.