

再審査報告書

令和 8 年 4 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① パーサビブ静注透析用 2.5 mg ② パーサビブ静注透析用 5 mg ③ パーサビブ静注透析用 10 mg ④ パーサビブ静注透析用シリンジ 2.5 mg ⑤ パーサビブ静注透析用シリンジ 5 mg ⑥ パーサビブ静注透析用シリンジ 10 mg
有 効 成 分 名	エテルカルセチド塩酸塩
申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、エテルカルセチドとして 1 回 5 mg を開始用量とし、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。 以後は、患者の副甲状腺ホルモン (PTH) 及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 2.5～15 mg の範囲内で適宜用量を調整し、週 3 回、透析終了時の返血時に投与する。
承 認 年 月 日	1. ①～③ 平成 28 年 12 月 19 日 2. ④～⑥ 令和 2 年 6 月 29 日 (剤形追加)
再 審 査 期 間	1. ①～③ 8 年 2. ④～⑥ 1.の残余期間 (令和 2 年 6 月 29 日～令和 6 年 12 月 18 日)
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリ-1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

パーサビブ静注透析用 2.5 mg、同静注透析用 5 mg、同静注透析用 10 mg、同静注透析用シリンジ 2.5 mg、同注透析用シリンジ 5 mg、同静注透析用シリンジ 10 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低カルシウム血症 ・心不全の増悪 ・QT 延長 	<ul style="list-style-type: none"> ・過敏症反応 ・痙攣 ・骨代謝障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における長期投与時の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

パーサビブ特定使用成績調査（血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症）	
目的	血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）発生状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討する。
安全性検討事項※	低カルシウム血症、心不全の増悪、QT 延長、過敏症反応、痙攣、骨代謝障害
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を有し、本剤を新たに使用する患者
実施期間	平成 29 年 4 月～令和 2 年 9 月
目標症例数	1,000 例（安全性解析対象集団として）
観察期間	<ul style="list-style-type: none"> ・原則として、本剤使用開始後 52 週間観察した。52 週以後の最初の診察日を最終観察日とし、使用開始日から最終観察日までを観察期間とした。 ・安全性上の理由、あるいは調査の継続が不可能な事由の発生により調査を中止した場合には、使用中止日までを観察期間とした。
実施施設数	282 施設
収集症例数	1,210 例
安全性解析対象症例数	1,195 例
有効性解析対象症例数	1,192 例
備考	※特定使用成績調査では安全性検討項目として実施した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用の発現割合は 14.1%（169/1,195 例）であった。本調査において発現した主な副作用（基本語別で 5 例以上）は、低カルシウム血症 7.7%（92/1,195 例）、悪心 0.9%（11/1,195 例）、高リン酸塩血症 0.5%（6/1,195 例）、血中カルシウム減少 0.8%（10/1,195 例）であった。また、重篤な副作用の発現割合は 2.3%（28/1,195 例）であり、2 例以上認められた重篤な副作用は胃腸出血 0.2%（2/1,195 例）であった。承認時までの国内臨床試験における副作用の発現割合（国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（ONO-5163-03 試験、以下、「03 試験」）における本剤群 19.2%（15/78 例）、国内第Ⅲ相長期投与試験（ONO-5163-04 試験、以下、「04 試験」）27.9%（53/190 例））と比較して、本調査における副作用の発現割合は高くなかった。なお、副作用発現に影響を及ぼす要因¹⁾について検討した結果、BMI 及び透析歴において副作用の発現割合に有意差が認められたが、臨床上の問題となる要因ではないと考えられた。

本調査における安全性検討事項に関連する副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,195 例	
	重篤 発現例数（発現割合%）	非重篤 発現例数（発現割合%）
安全性検討事項 ^{*1}		
重要な特定されたリスク	-	-
低カルシウム血症 ^{*2}	0 (0)	104 (8.7)
心不全の増悪 ^{*3}	1 (0.1)	0 (0)
QT 延長 ^{*4}	1 (0.1)	1 (0.1)
重要な潜在的リスク	-	-
過敏症反応 ^{*5}	1 (0.1)	5 (0.4)
痙攣 ^{*6}	1 (0.1)	0 (0)
骨代謝障害 ^{*7}	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version (22.0)

^{*1} 特定使用成績調査では安全性検討項目として実施した。

下記において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT、下層語を LLT と略す。

^{*2} PT：低カルシウム血症、血中カルシウム減少、補正カルシウム減少のいずれかに該当する事象

^{*3} SMQ：心不全（狭域）に該当する事象

^{*4} PT：心電図 QT 延長に該当する事象

^{*5} SMQ：過敏症（狭域）に該当する事象

^{*6} SMQ：痙攣（狭域）に該当する事象

^{*7} PT：飢餓骨症候群、LLT：無形成骨症に該当する事象

安全性検討項目のうち、低カルシウム血症関連事象に関連する副作用の発現割合は、低カルシウム血症（基本語）7.7%（92/1,195 例）、血中カルシウム減少 0.8%（10/1,195 例）、及び補正カルシウム減少 0.2%（2/1,195 例）であり、いずれも非重篤であった。本調査における低カルシウム血症（基本語）の発現割合は、承認時の臨床試験における発現割合（03 試験 1.3%（1/78 例）、04 試験 1.1%（2/190 例））と比べて高い傾向であったが、低カルシウム血症関連事象（低カルシウム血症（基本語）、血中カルシウム減少、補正カルシウム減少の 3 事象）を統合して評価した結

¹⁾ 性別、年齢、体重（ドライウエイト）、BMI、本剤使用開始前の臨床検査値（血清 intact PTH（以下、「iPTH」、PTH: 副甲状腺ホルモン）濃度等）、透析歴、透析方法、合併症、シナカルセト塩酸塩（本剤の類薬）の使用経験の有無等

果、本調査における低カルシウム関連事象の発現割合 8.7% (104/1,195 例) は、03 試験の発現割合 7.7% (6/78 例) と同等の結果であり、04 試験の発現割合 18.9% (36/190 例) と比べて高くなかった。また、低カルシウム血症関連の副作用の発現に影響を与える患者背景要因をロジスティック重回帰分析にて検討した結果、年齢「65 歳未満」及び透析歴「5 年未満」が低カルシウム血症関連事象の副作用の発現に関連する因子と示唆されたが、本剤の使用において臨床上の問題となる因子ではないと考えられた。なお、低カルシウム血症、血中カルシウム減少に関しては添付文書の「重大な副作用」において承認時から記載し、注意喚起を行っている。低カルシウム血症関連事象以外の安全性検討項目に関連する副作用については、承認時の臨床試験における副作用発現状況と比べ、安全性上の懸念となる事項は認められなかった。

以上の結果から、本剤の安全性について現時点で特段の対応は不要と判断した。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 316 例 417 件 (重篤 148 例 190 件、非重篤 187 例 227 件)、予測できる重篤な副作用は 17 例 18 件であった。「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (基本語別で総数 5 件以上) は表 5 のとおりであった。なお、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、そう痒症については再審査期間中の集積状況を踏まえ、「使用上の注意」の「その他の副作用」に追記する改訂を行った (令和元年 5 月)。突然死については、合併症等、他の要因による可能性も考えられるため、本剤との関連性を判断することは困難であると考えられることから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の追加の措置は不要と判断し、今後も同様の情報収集に努めることとした。また、その他の副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (基本語別)

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	316	417	148	190	187	227
血液およびリンパ系障害	9	10	6	7	3	3
貧血	5	5	3	3	2	2
代謝および栄養障害	26	28	7	8	19	20
高カルシウム血症	8	8	3	3	5	5
高リン血症	7	7	0	0	7	7
神経系障害	60	63	27	29	33	34
脳梗塞	7	7	7	7	0	0
浮動性めまい	15	15	0	0	15	15
感覚鈍麻	7	7	1	1	6	6
味覚障害	6	6	0	0	6	6
心臓障害	29	30	24	24	5	6
心筋虚血	6	6	6	6	0	0
血管障害	12	13	10	11	2	2

末梢動脈閉塞性疾患	6	6	6	6	0	0
皮膚および皮下組織障害	18	20	4	4	14	16
脱毛症	7	7	0	0	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	43	45	21	21	22	24
異常感	5	5	0	0	5	5
熱感	5	5	0	0	5	5
突然死	13	13	13	13	0	0
臨床検査	59	61	6	6	53	55
血中副甲状腺ホルモン減少	26	26	0	0	26	26
血中副甲状腺ホルモン増加	6	6	0	0	6	6
血圧上昇	5	5	0	0	5	5
体重減少	6	6	1	1	5	5
傷害、中毒および処置合併症	13	14	6	6	8	8
シャント狭窄	8	8	1	1	7	7

MedDRA/J version (27.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査における有効性は、調査担当医師の判定による全般改善度²⁾、血清 iPTH 濃度の推移、血清 iPTH 濃度の管理目標値達成率（血清 iPTH 濃度が 60~240 pg/mL の範囲内となった症例の割合）等により評価を行った。

全般改善度において有効と判断された症例の割合は 96.4%（1,105/1,146 例）であった。

血清 iPTH 濃度（中央値）の推移は表 6 のとおりであり、本剤投与開始から 52 週間後には血清 iPTH 濃度は低下した。また、血清 iPTH 濃度の管理目標値達成率の推移は、表 7 のとおりであり、本剤使用開始から 52 週間後には達成率は増加した。血清補正カルシウム濃度、血清リン濃度、カルシウム・リン積、血清アルカリホスファターゼ濃度も本剤使用開始後に低下した。

表 6 血清 iPTH 濃度の推移

時期	例数	中央値 (pg/mL)	最小値 (pg/mL)	最大値 (pg/mL)	使用開始前との比較		
					例数	中央値 (pg/mL)	95%信頼区間 (pg/mL)
使用開始前	1,084	346.5	23.0	3,715.0	-	-	-
52 週間後	637	143.0	12.0	1,590.0	598	-209.0	[-268.8, -223.7]

表 7 血清 iPTH 濃度の管理目標達成率の推移

時期	例数	達成率 (%) (達成例数)
使用開始前	1,084	19.5 (211)
52 週間後	637	67.7 (431)

²⁾ 有効、無効、判定不能の 3 段階で判定を行い、判定不能と判定された症例を有効性解析対象症例から除外し、有効と判断された症例率を算出した。判定の内訳：有効 1,105 例、無効 41 例、判定不能 46 例

承認時の長期投与試験である 04 試験では、本剤投与開始前の血清 iPTH 濃度（中央値）は 406.5 pg/mL（190 例）から投与 365 日後には 135.0 pg/mL（160 例）に低下し、血清 iPTH 濃度変化量（中央値）は -260.0 pg/mL（160 例）であった。また、04 試験における本剤投与 365 日後の血清 iPTH 濃度の管理目標値達成率は 87.5%（140/160 例）であり、本調査における血清 iPTH 濃度変化量及び血清 iPTH 濃度の管理目標値達成率は 04 試験の結果と比較して低値であった。

日常診療下での本調査と承認時の臨床試験では、本剤使用開始前の血清 iPTH 濃度、血清 iPTH 濃度の管理目標の遵守状況等が異なるため厳密な比較は困難であるが、本調査において本剤投与後には血清 iPTH 濃度等の臨床検査値はいずれも一定の低下が認められており、血清 iPTH 濃度の管理目標値達成率は増加していることから、本剤の有効性に特段の問題はないと考えられた。

なお、有効性に影響を及ぼす要因を検討した結果、本剤使用開始前の血清 iPTH 濃度が高いことが有効性に影響を及ぼす因子と考えられたが、特段の問題点は認められなかった。

以上の結果から、使用実態下における本剤の有効性に関して、特段の懸念は認められず新たな検討事項はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上