

総合製品情報概要



カルシウム受容体作動薬

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

エボカルセト錠

オルケディア[®]錠

1mg
2mg
4mg

- 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]

開発の経緯 p.4

オルケディア®の特性 p.5

Drug Information p.6

- ・禁忌
- ・組成・性状
- ・効能又は効果
- ・用法及び用量、用法及び用量に関連する注意
- ・重要な基本的注意
- ・特定の背景を有する患者に関する注意
- ・相互作用
- ・副作用
- ・過量投与
- ・適用上の注意
- ・その他の注意

臨床成績 p.12

- ・維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 p.12
- ・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 p.52

薬物動態 p.60

薬効薬理 p.70

- ・作用機序
- ・薬理作用
- ・副次的薬理試験

安全性薬理試験及び毒性試験 p.76

- ・安全性薬理試験
- ・毒性試験

有効成分に関する理化学的知見・製剤学的事項 p.81

取扱い上の注意・包装・関連情報 p.82

主要文献 p.83

製造販売業者の名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先） p.85

二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT) に対する薬剤治療としては、従来活性型ビタミンD製剤やリン (P) 吸着薬が用いられてきましたが、2008年にカルシウム (Ca) 受容体作動薬であるレグパラ® (有効成分：シナカルセト塩酸塩) が「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能・効果として国内で使用可能となりました。シナカルセト塩酸塩はCa受容体に作用することによって、血清Ca濃度を上昇させずに副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌を抑制する性質を有します。

シナカルセト塩酸塩は高い血清PTH濃度の低下効果を示す一方で、上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現します¹⁾。これらの症状は患者の負担であると同時に、十分な効果を示す用量までシナカルセト塩酸塩を増量できない一因となっています。また、シナカルセト塩酸塩は強いチトクロームP450 (CYP) 2D6阻害作用を有するため²⁾、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等の血中濃度を上昇させる可能性があります³⁾、これらの薬剤との併用には十分注意しなければなりません。このようなシナカルセト塩酸塩が有する問題を軽減するCa受容体作動薬の開発が望まれてきました。

オルケディア® (有効成分：エポカルセト) は、田辺三菱製薬株式会社とキリンファーマ株式会社 (現 協和キリン株式会社) の共同研究で見出された、ナフチルアルキルアミン骨格を有する新規Ca受容体作動薬です。非臨床試験成績から、エポカルセトはシナカルセト塩酸塩と同様にCa受容体に対するアロステリック作動活性*を有するとともに、上部消化管に対する副作用を軽減できる可能性が示唆されました。また、CYP分子種に対して強い阻害作用を示しませんでした。このことから、エポカルセトはシナカルセト塩酸塩におけるアンメットメディカルニーズを満たしうると考え、開発に着手しました。

*活性部位以外の場所に結合し作用すること

オルケディア®の維持透析下の2HPT患者に対する臨床開発は2012年に開始されました。血液透析患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検用量反応試験及び第Ⅲ相臨床試験 (ランダム化二重盲検比較試験、長期投与試験)、腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験において2HPT患者に対する有効性及び安全性が示されました。この結果に基づき、2017年4月に製造販売承認申請を行い、2018年3月に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能・効果として、承認を取得しました。

さらに、2017年10月からオルケディア®の副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術 (PTx) 不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) における高Ca血症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験が開始され、オルケディア®の有効性及び安全性が示されました。この結果に基づき、2019年4月に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019年12月に「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」を効能・効果として、承認を取得しました。

PHPTは、副甲状腺にできた腺腫やがん等の腫瘍、又は過形成した副甲状腺からPTHが過剰分泌される疾患であり、高Ca血症を呈します⁴⁾。治療の第一選択はPTxですが⁵⁾、合併症等の問題でPTxが不可能な患者や、術後に再発した患者、病変の多発転移で病的副甲状腺の全切除が不可能な副甲状腺癌患者も存在します。このような場合には内科的治療が考慮されます。オルケディア®は「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Ca血症」の患者において有用な選択肢となります。

なお、オルケディア®は、当該疾患に対する治療薬として、2019年3月4日に希少疾病用医薬品指定を受けています。

また、4mg製剤の製造販売承認申請を行い、2023年8月に承認されました。

二次性副甲状腺機能亢進症 (2HPT: secondary hyperparathyroidism)、副甲状腺ホルモン (PTH: parathyroid hormone)、カルシウム (Ca: calcium)、リン (P: phosphorus)、副甲状腺摘出術 (PTx: parathyroidectomy)、原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT: primary hyperparathyroidism)

1) レグパラ®錠承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKRN1493長期投与試験Ⅲ (第Ⅲ相)
2) Nakashima D. et al.: J. Clin. Pharmacol. 47 (10) : 1311-1319, 2007
著者にキリンビール株式会社 (現 協和キリン株式会社) の社員が含まれる。
3) Harris RZ. et al.: Clin. Pharmacokinet. 46 (6) : 495-501, 2007
4) 岩下裕ら: 腎臓内科・泌尿器科. 2 (6) : 564-570, 2015
5) Bilezikian JP. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (2) : 335-339, 2009

1 本剤は国内で研究開発された、経口Ca受容体作動薬です。 (▶ p.4)

2 維持透析下の2HPT患者の血清intact PTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度を低下させ、ガイドライン*管理目標値達成に寄与します。

• 血清intact PTH濃度の管理目標値 (60~240pg/mL) 達成割合についてオルケディア®のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が認められました。

(第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験 ▶ p.23)

• オルケディア®群において、血清iPTH濃度は、ベースラインの418.3±176.9pg/mLから評価期には207.8±148.7pg/mL、血清補正Ca濃度は、ベースラインの9.52±0.56mg/dLから投与後30週には8.76±0.67mg/dL、血清P濃度は、ベースラインの5.75±1.31mg/dLから投与後30週には4.96±1.42mg/dLとなりました。

(第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験 ▶ p.25, 26)

3 腹膜透析施行中の2HPT患者においても血清intact PTH濃度ガイドライン*管理目標値達成を指標とし、有効性が確認されました。

(第Ⅲ相一般臨床試験 (PD) ▶ p.45)

4 副甲状腺癌及びPTx不能又は術後再発のPHPTにおける高Ca血症患者の血清補正Ca濃度を低下させました。

• 血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者割合は、77.8% (18例中14例、95%信頼区間: 52.4~93.6%) でした。 (第Ⅲ相非盲検臨床試験 ▶ p.55)

5 • 重大な副作用：低カルシウム血症、QT延長
• 主な副作用 (1%以上)：悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退、そう痒症

副作用の詳細については、電子添文及び臨床成績の安全性をご参照ください。

*慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン¹⁾より抜粋

第3章 副甲状腺機能の評価と管理 ステートメント I. PTHの管理指針

1) PTHはintact PTH 60pg/mL以上240pg/mL以下の範囲に管理することが望ましい (2D*)

#推奨度: 2. 弱い (望ましい)、エビデンスレベル: D (最も低い)

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. 45 (4): 301-356, 2012

Drug Information

製品電子添文第3版(2023年11月改訂)の記載に基づき改訂しました。「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

2. 禁忌

- 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	オルケディア錠 4mg
有効成分	1錠中エボカルセト 1mg	1錠中エボカルセト 2mg	1錠中エボカルセト 4mg
添加剤	黄色三酸化鉄、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		黄色三酸化鉄、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、三酸化鉄、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	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	外形	色調 剤皮	識別コード
オルケディア錠 1mg	7.2	3.3	139		黄白色 フィルムコーティング錠	KH601 (錠剤本体、PTPシートに表示)
オルケディア錠 2mg	7.2	3.3	139		淡黄色 フィルムコーティング錠	KH602 (錠剤本体、PTPシートに表示)
オルケディア錠 4mg	7.2	3.3	139		黄赤色 フィルムコーティング錠	KH603 (錠剤本体、PTPシートに表示)

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

- 7.1 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと(目安として8.4mg/dL以上)を確認して投与を開始すること。
- 7.2 増量を行う場合は増量幅を1mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。
- 7.3 PTHが高値(目安としてintact PTHが500pg/mL以上)かつ血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、開始用量として1日1回2mgを考慮すること。[17.1.2、17.1.3参照]
- 7.4 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回以上測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL未満に低下した場合は、下表のように対応すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

血清カルシウム濃度	対 応		
	処 置	検 査	増量・再開
8.4mg/dL未満	原則として本剤の増量は行わない。(必要に応じて本剤の減量を行う。)	血清カルシウム濃度を週1回以上測定する。 心電図検査を実施することが望ましい。	増量する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、増量すること。 再開する場合には、8.4mg/dL以上に回復したことを確認後、休業前の用量か、それ以下の用量から再開すること。
7.5mg/dL以下	直ちに休業する。		

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。

注) 補正カルシウム濃度算出方法:

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

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

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

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

- 7.9 血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、必要に応じてカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 7.10 低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満）の場合には、補正值^{注)}を指標に用いることが望ましい。

注) 補正カルシウム濃度算出方法：

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

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。低カルシウム血症が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、低カルシウム血症が発現に注意すること。[7.4、7.9、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低カルシウム血症の患者

低カルシウム血症を悪化させるおそれがある。[7.4、7.9、8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

動物実験(ラット)で胎盤通過性、死産児率の高値、出生率の低値、出生児の体重低値等が認められている。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。動物実験(ラット)で出生児に発育遅延等が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デノスマブ ビスホスホネート系製剤 アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物 ミノドロン酸水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物 等 カルシトニン 副腎皮質ホルモン プレドニゾロン デキサメタゾン 等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。
テオフィリン [16.7.1 参照]	テオフィリンの作用が増強するおそれがある。	機序は不明であるが、テオフィリンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤とテオフィリン併用時に、テオフィリンのC _{max} 及びAUC _{0-t} が増加した。
ジギトキシン ジアゼパム 等 [16.3.1 参照]	本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低カルシウム血症(16.2%)

低カルシウム血症に基づくと考えられる症状(QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等)があらわれた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。[7.4、7.9、8.1、9.1.1、11.1.2、13.2 参照]

11.1.2 QT延長(0.6%)

[11.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
腹部・消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退	胃腸炎、腹痛、便秘、逆流性食道炎、口内炎、歯肉炎、腹部膨満	消化管潰瘍、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・胸郭及び縦隔障害		胸痛、胸部不快感	呼吸困難
その他		シャント閉塞	ALP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。

臨床成績「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」

第Ⅱ相二重盲検用量反応試験¹⁾

1) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験

一部承認を受けた用法及び用量と異なりますが、用量反応性を検討している試験のため掲載しています。

試験方法

【目的】 オルケディア®を経口投与した際の有効性及び安全性を多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験（オープン対照薬群としてシナカルセット塩酸塩群を含む）にて検討する。

【試験デザイン】 第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間用量反応試験

【対象】 血液透析（HD）施行中の2HPT患者 150例（FAS）

【方法】 オルケディア® 0.5、1、2mg又はプラセボ若しくはシナカルセット塩酸塩 25mgを1日1回3週間経口投与した。投与終了後、1週間の後観察期間を設けた。なお、オルケディア®及びプラセボは二重盲検下で投与し、シナカルセット塩酸塩は非盲検下で投与した。

【主な選択基準】 20歳以上75歳未満。週3回の血液透析を受け、事前検査までに12週間以上の透析歴を有し、事前検査において血清 intact PTH（iPTH）濃度が240pg/mL以上、血清補正Ca濃度が8.4mg/dL以上の患者。

【併用薬剤】

併用禁止： 事前検査実施日から規定された最終検査まで、シナカルセット塩酸塩（対照薬としての投与は除く）、ビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤、カルシトニン製剤は、併用禁止とした。

併用制限： 活性型ビタミンD製剤及びその誘導体、P吸着薬及びCa製剤は、薬剤の種類、用法・用量の変更、新規投薬を禁止とし、透析条件の変更も禁止とした。

なお、事前検査実施前2週間以内にシナカルセット塩酸塩を使用した患者は除外された。

【評価項目】

●有効性の評価

主要評価項目： 投与終了時における血清 iPTH 濃度変化率

副次評価項目：

- 投与終了時に血清 iPTH 濃度が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合
- 投与終了時に血清 iPTH 濃度が240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合
- 各検査時期及び投与終了時における血清 iPTH 濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度、血清 intact FGF23（iFGF23）濃度、Ca・P積、イオン化Ca濃度、血清 whole PTH濃度

●安全性の評価：有害事象、投与開始から後観察期間終了時までの最低血清補正Ca濃度、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図、眼科学的検査

●薬物動態評価：血漿中エポカルセット濃度

【解析計画】

有効性の主たる解析の対象はPPS（144例）とした。試験薬が投与された患者（151例）を安全性解析対象集団とし安全性を評価した。カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は患者数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

主要評価項目： 投与終了時における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率について、各群の平均値に対する7種類の対比パターンを用いて、用量反応プロファイルを検討した。検定にはt検定を用いた。

なお、検定の多重性を調整するために、標本再抽出法（permutation：抽出回数=30000回、乱数シード=7580005）を用いた。有意水準は両側p値で5%とした。

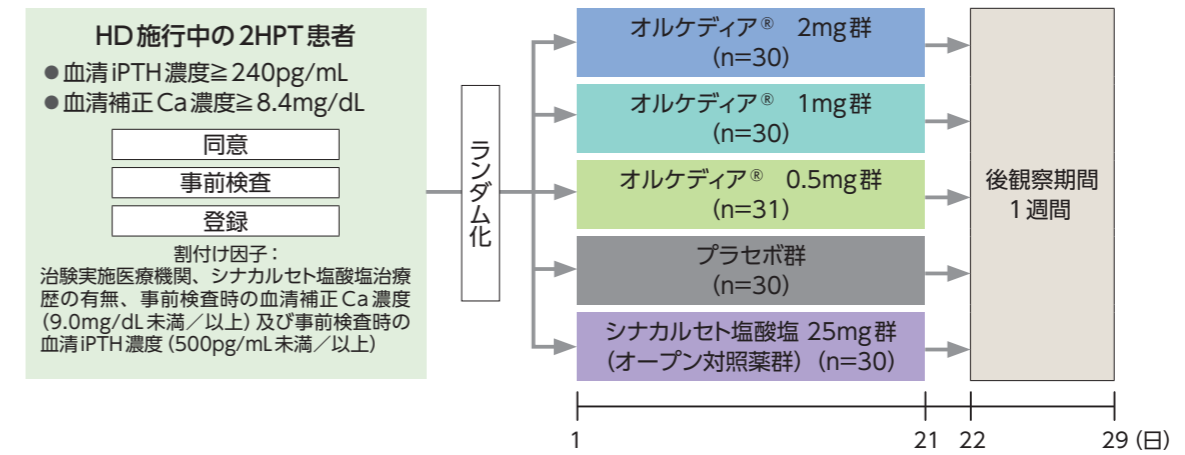
投与終了時における血清 iPTH 濃度のベースラインからの変化率について、投与群を因子とした分散分析により、投与群ごとの平均値及びその95%信頼区間（CI）を算出した。また、プラセボ群に対する差の平均値及びその95%CIを算出した。更に、オルケディア® 0.5mg、1mg及び2mg群それぞれについて、シナカルセット塩酸塩 25mg群に対する差の平均値及びその95%CIを算出した。

副次評価項目： 達成患者数、その割合及び割合の95%CI、又は検査時期別及び投与終了時の基本統計量を投与群ごとに示した。検査時期別及び試験薬投与終了時の基本統計量及びベースラインからの変化量、変化率の基本統計量を投与群ごとに示した。

安全性の解析： 投与開始後に発現したすべての有害事象を対象として、有害事象、因果関係が否定できない有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。試験薬との因果関係が「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

血液透析（HD）：hemodialysis、CI：confidence interval、SD：standard deviation

試験デザイン



主要評価項目：投与終了時*における血清 iPTH 濃度変化率 ※投与後22日又はそれ以前の中止時

併用薬・併用療法	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
シナカルセット塩酸塩	事前検査実施2週間前から	使用不可
ビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤	事前検査実施24週間前から	使用不可
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体	事前検査実施2週間前から	変更及び新規投与不可
P吸着薬、Ca製剤	事前検査実施2週間前から	変更及び新規投与不可
透析条件	事前検査実施日から	変更不可

安全性解析対象集団： 登録適格患者のうち、試験薬の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

FAS (Full Analysis Set)： 登録適格患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

- 無作為化されていない患者
- 試験薬の投与を一度も受けていない患者
- 投与開始前の血清 iPTH 濃度が得られていない又は投与開始後の血清 iPTH 濃度が1つも得られていない患者

PPS (Per Protocol Set)： FASのうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

- 選択基準を満たさない又は除外基準に合致する患者
- 投与開始から投与終了までの服薬率が70%未満である患者
 [服薬率(%) = 100 × 実服薬錠数 / 規定服薬錠数 (21錠)]
- 有効性評価に影響を与える重大な試験実施計画書違反がある患者

オルケディア®の用法及び用量（抜粋）

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

通常、成人には、エポカルセットとして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。

患者特性 (安全性解析対象集団)

		プラセボ群 n=30	オルケディア® 0.5mg群 n=31	オルケディア® 1mg群 n=30	オルケディア® 2mg群 n=30	シナカルセト 塩酸塩 25mg群 n=30
性別、n (%)	女性	5 (16.7)	12 (38.7)	9 (30.0)	12 (40.0)	10 (33.3)
	男性	25 (83.3)	19 (61.3)	21 (70.0)	18 (60.0)	20 (66.7)
年齢、平均値±SD (歳)		58.1±10.2	58.4±9.5	59.8±10.7	56.6±10.2	58.2±10.4
BMI、平均値±SD (kg/m ²)		24.78±4.46	24.17±4.41	23.70±3.08	23.22±3.73	25.50±3.85
透析歴、平均値±SD (月)		136.9±114.5	123.7±98.2	112.0±78.3	160.9±110.7	122.7±104.7
透析液Ca濃度、 n (%)	2.5mEq/L	6 (20.0)	8 (25.8)	3 (10.0)	3 (10.0)	5 (16.7)
	2.75mEq/L	9 (30.0)	9 (29.0)	13 (43.3)	8 (26.7)	11 (36.7)
	3.0mEq/L	15 (50.0)	14 (45.2)	14 (46.7)	19 (63.3)	14 (46.7)
	その他	0	0	0	0	0
透析療法、 n (%)	HD	20 (66.7)	26 (83.9)	24 (80.0)	22 (73.3)	20 (66.7)
	HDF	9 (30.0)	5 (16.1)	6 (20.0)	7 (23.3)	7 (23.3)
	その他	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	3 (10.0)
原疾患、 n (%)	糖尿病性腎症	8 (26.7)	8 (25.8)	10 (33.3)	7 (23.3)	6 (20.0)
	慢性糸球体腎炎	10 (33.3)	10 (32.3)	11 (36.7)	15 (50.0)	13 (43.3)
	腎硬化症	4 (13.3)	4 (12.9)	2 (6.7)	1 (3.3)	4 (13.3)
	多発性嚢胞腎	2 (6.7)	1 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)
	慢性腎盂腎炎	0	0	0	1 (3.3)	0
	その他	6 (20.0)	8 (25.8)	6 (20.0)	5 (16.7)	5 (16.7)
事前検査前の Ca受容体作動 薬の使用歴、 n (%)	シナカルセト塩酸塩	17 (56.7)	16 (51.6)	16 (53.3)	15 (50.0)	16 (53.3)
	その他	2 (6.7)	2 (6.5)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
併用薬、 n (%)	活性型ビタミンD製 剤及びその誘導体	27 (90.0)	22 (71.0)	21 (70.0)	22 (73.3)	20 (66.7)
	P吸着薬及びCa製剤	27 (90.0)	28 (90.3)	28 (93.3)	29 (96.7)	28 (93.3)
ベースラインの血清iPTH濃度、 平均値±SD (pg/mL)		411.2±143.7	404.4±156.6	360.0±134.1	397.0±157.5	441.3±156.3
ベースラインの血清補正Ca濃度、 平均値±SD (mg/dL)		9.45±0.70	9.41±0.74	9.68±0.74	9.46±0.87	9.37±0.57
ベースラインの血清P濃度、 平均値±SD (mg/dL)		5.49±1.36	6.06±1.53	5.33±1.25	5.81±1.35	5.43±1.26

血液濾過透析 (HDF: hemodiafiltration)

オルケディア®の用法及び用量 (抜粋)
 <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。

投与終了時における血清iPTH濃度変化率 (主要評価項目)

投与終了時におけるベースラインからの血清iPTH濃度変化率の平均値 (95%CI) は、オルケディア® 0.5mg群で-8.40% (-18.29~1.49%)、1mg群で-10.56% (-20.45~-0.67%)、2mg群で-20.16% (-30.40~-9.92%)、プラセボ群で5.44% (-4.80~15.68%)、シナカルセト塩酸塩 25mg群で-25.86% (-36.10~-15.62%) でした。

投与終了時における血清iPTH濃度変化率 (%) (PPS)

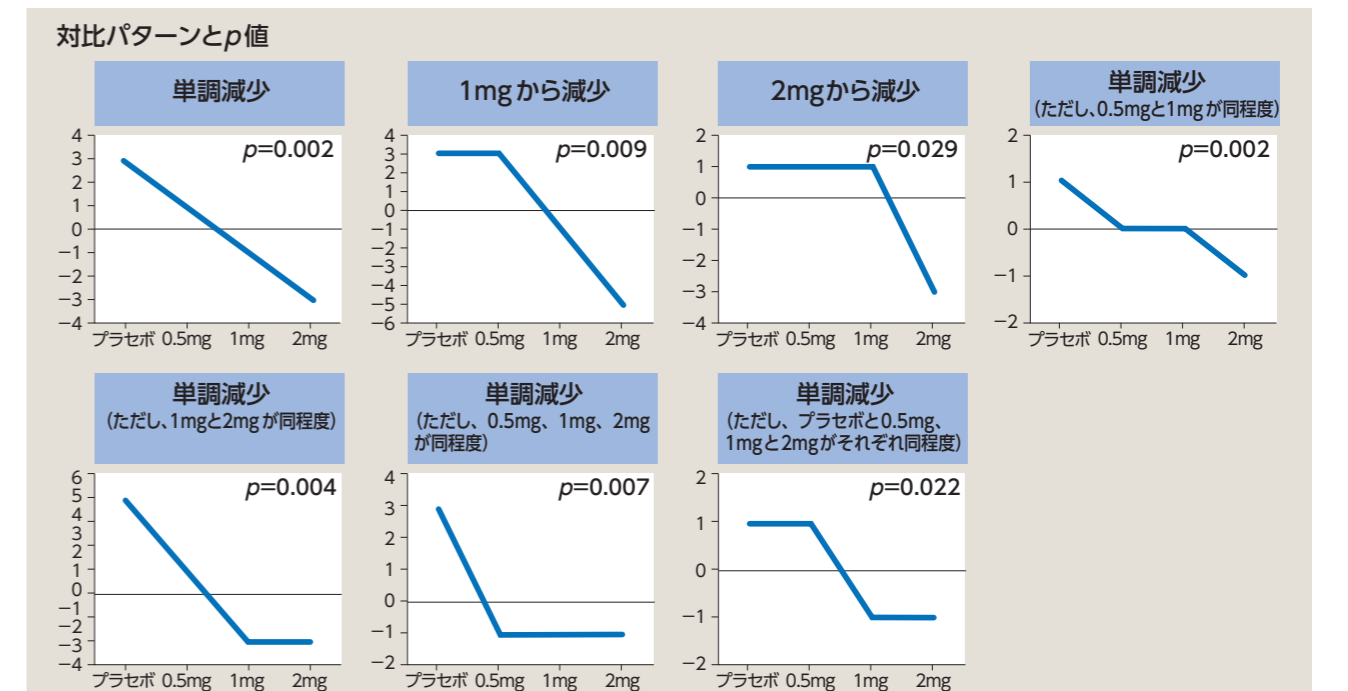
	プラセボ群 n=28	オルケディア® 0.5mg群 n=30	オルケディア® 1mg群 n=30	オルケディア® 2mg群 n=28	シナカルセト塩酸塩 25mg群 n=28
平均値±SD	5.44±25.85	-8.40±25.43	-10.56±22.86	-20.16±34.23	-25.86±27.76
中央値 (最小値~最大値)	3.52 (-37.21~66.60)	-12.16 (-47.48~43.61)	-14.24 (-44.95~48.58)	-23.83 (-81.15~66.82)	-29.79 (-64.95~31.86)
95%CI	-4.80~15.68	-18.29~1.49	-20.45~-0.67	-30.40~-9.92	-36.10~-15.62
プラセボ群との差 平均値 (95%CI)	-	-13.84 (-28.08~0.40)	-16.00 (-30.24~-1.76)	-25.60 (-40.08~-11.12)	-31.30 (-45.78~-16.82)
シナカルセト塩酸塩 25mg群との差 平均値 (95%CI)	-	17.46 (3.22~31.70)	15.30 (1.06~29.54)	5.70 (-8.78~20.18)	-

平均値及び95%CIは、ANOVAを用いて算出した。

血清iPTH濃度変化率用量反応プロファイル (主要評価項目): 検証的解析結果

投与終了時におけるベースラインからの血清iPTH濃度変化率について、オルケディア® 0.5mg群、1mg群、2mg群及びプラセボ群の各平均値に対する7種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討しました。いずれの対比パターンについても統計学的有意差 (t検定、 $p < 0.05$ 、多重性調整済みp値) が認められました。

用量反応プロファイル (対比パターン)

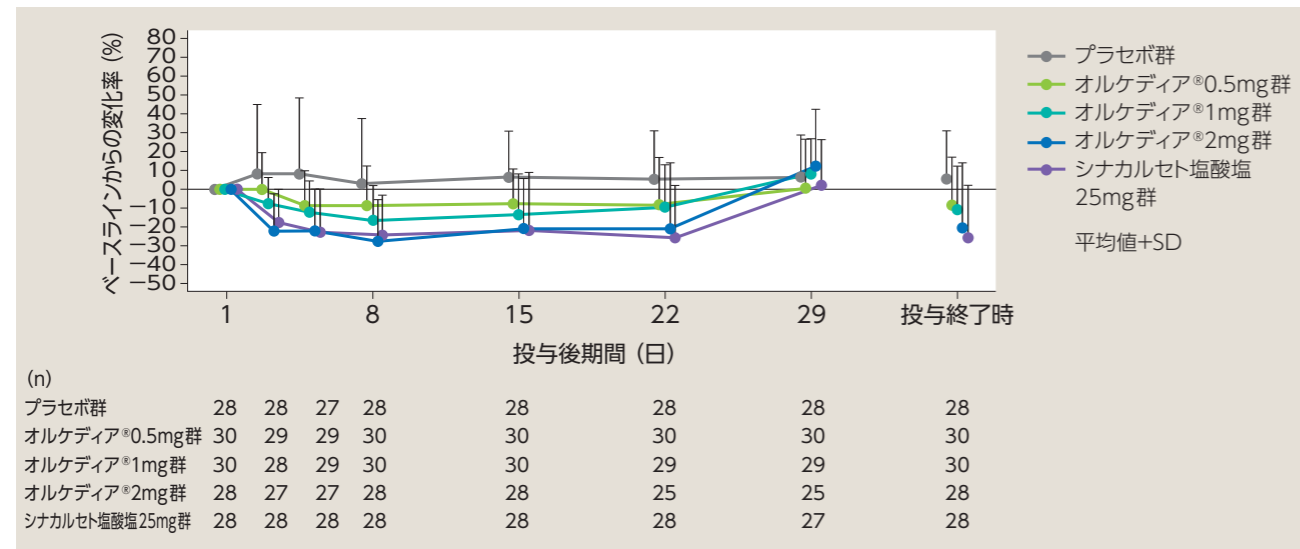


t検定、有意水準: 0.05、多重性の調整済みp値

■血清iPTH濃度 (副次評価項目)

投与後8日目の変化率は、オルケディア® 0.5mg群で-8.63%、1mg群で-16.72%、2mg群で-27.76%、プラセボ群で3.01%、シナカルセット塩酸塩 25mg群で-24.33%でした。

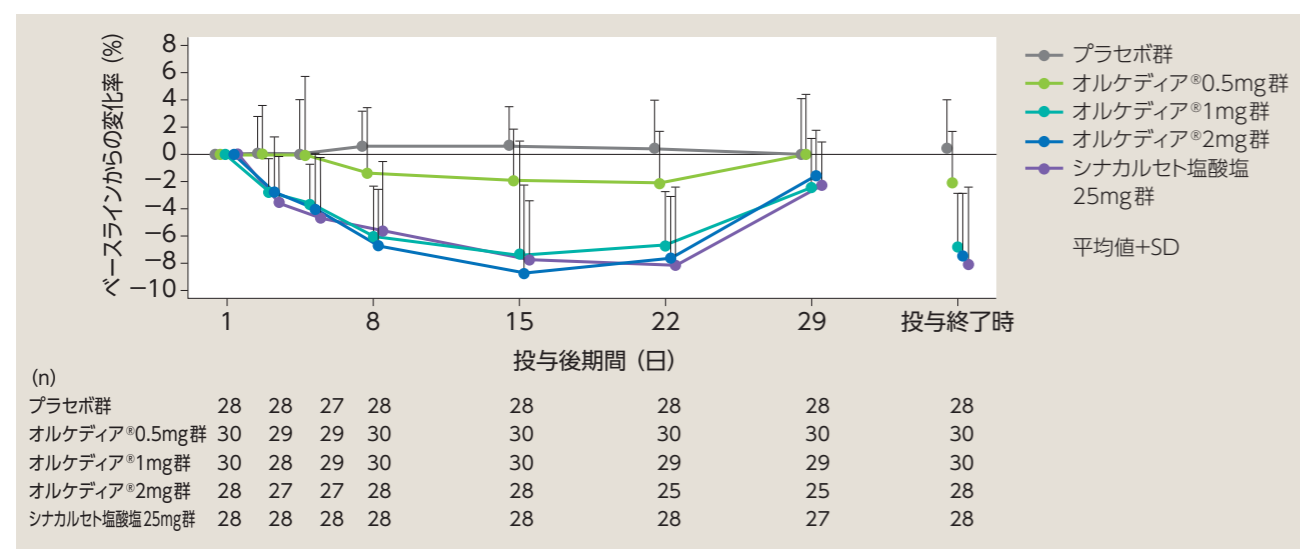
▶血清iPTH濃度変化率の推移 (PPS)



■血清補正Ca濃度 (副次評価項目)

投与後15日目の変化率は、オルケディア® 0.5mg群で-1.87%、1mg群で-7.38%、2mg群で-8.62%、プラセボ群で0.63%、シナカルセット塩酸塩 25mg群で-7.70%でした。

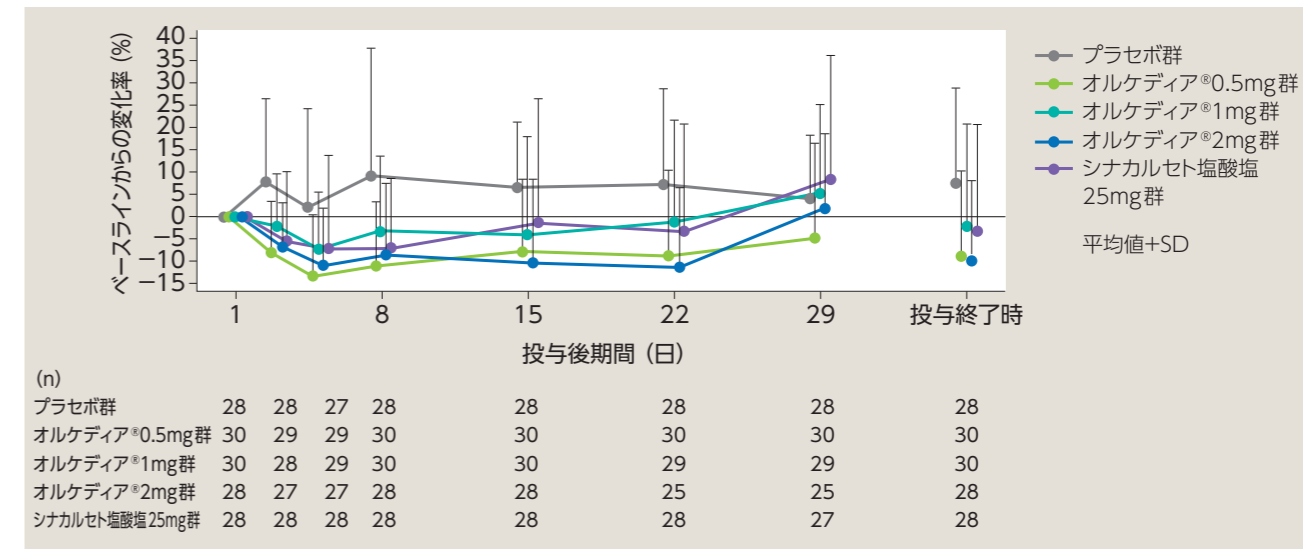
▶血清補正Ca濃度変化率の推移 (PPS)



■血清P濃度 (副次評価項目)

投与後5日目の変化率は、オルケディア® 0.5mg群で-13.20%、1mg群で-7.10%、2mg群で-10.83%、プラセボ群で2.26%、シナカルセット塩酸塩 25mg群で-7.11%でした。

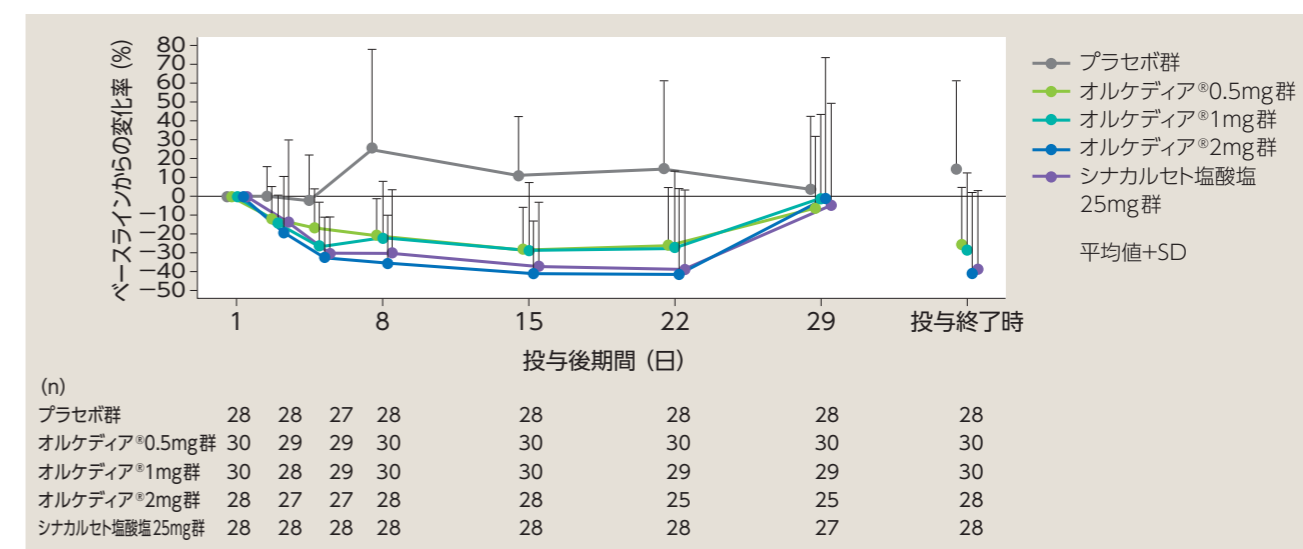
▶血清P濃度変化率の推移 (PPS)



【参考情報】血清iFGF23濃度 (副次評価項目)

投与後15日目の変化率は、オルケディア® 0.5mg群で-28.37%、1mg群で-28.60%、2mg群で-40.57%、プラセボ群で11.47%、シナカルセット塩酸塩 25mg群で-36.97%でした。

▶血清iFGF23濃度変化率の推移 (PPS)



オルケディア®の用法及び用量 (抜粋)
 <維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>
 通常、成人には、エポカルセットとして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。

臨床成績

■安全性

副作用(因果関係の否定できない有害事象)は、オルケディア® 0.5mg群で2例(6.5%)、1mg群で2例(6.7%)、2mg群で6例(20.0%)、プラセボ群で4例(13.3%)、シナカルセット塩酸塩 25mg群で5例(16.7%)に発現しました。主な副作用は、補正カルシウム減少でした[オルケディア® 2mg群で3例(10.0%)、プラセボ群で2例(6.7%)、シナカルセット塩酸塩 25mg群で1例(3.3%)]。

本試験において死亡に至った有害事象、重症度が高度と判定された有害事象及びその他の重篤な副作用は、発現しませんでした。

重篤な有害事象以外のうち、治験を中止した副作用は、オルケディア® 2mg群の4例(13.3%)、プラセボ群の2例(6.7%)、シナカルセット塩酸塩 25mg群の2例(6.7%)に発現しました。事象別では、動悸がプラセボ群で1例(3.3%)、倦怠感がオルケディア® 2mg群で1例(3.3%)、補正カルシウム減少がオルケディア® 2mg群で3例(10.0%)、プラセボ群で1例(3.3%)、シナカルセット塩酸塩 25mg群で1例(3.3%)、血中カルシウム減少がシナカルセット塩酸塩 25mg群で1例(3.3%)に発現しました。

オルケディア®の用法及び用量(抜粋)

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

通常、成人には、エポカルセットとして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。

臨床成績「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」

第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験²⁾

2) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験

試験方法

【目的】 オルケディア®の有効性及び安全性を、シナカルセット塩酸塩を対照としたランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験にて検討する。
【試験デザイン】 シナカルセット塩酸塩を対照とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、個体内用量調整、並行群間比較試験
【対象】 HD施行中の2HPT患者623例 (FAS)
【方法】 用量調整期を28週間、評価期を2週間とし、対象をオルケディア®群又はシナカルセット塩酸塩群のいずれかに均等に割り付け、治験薬の投与を開始した。オルケディア®群にはオルケディア®の実薬及びシナカルセット塩酸塩のプラセボ、シナカルセット塩酸塩群にはシナカルセット塩酸塩の実薬及びオルケディア®のプラセボを1日1回30週間経口投与した(ダブルブラインドダブルダミー法)。オルケディア®は事前の血清iPTH濃度が500pg/mL未満では1mg、500pg/mL以上では2mgから開始し、シナカルセット塩酸塩は25mgから投与を開始した。血清iPTH濃度を60pg/mL以上240pg/mL以下の範囲に管理することを目標とし、血清iPTH濃度150pg/mLを目安に用量を調整し、最大用量はオルケディア®では8mg、シナカルセット塩酸塩では100mgとした。
【主な選択基準】 20歳以上。週3回のHDを受け、事前検査までに12週間以上の透析歴を有し、事前検査における治験薬投与開始2週間前及び1週間前のiPTH濃度(中央測定値)の平均値が240pg/mL超、事前検査における血清補正Ca濃度が9.0mg/dL以上の患者。
【併用薬剤】
併用禁止: 事前検査実施2週間前から30週(又は中止時)まで、シナカルセット塩酸塩(対照薬として投与される場合は除く)の併用を禁止とし、事前検査実施24週間前から30週(又は中止時)まで、ビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤の併用を禁止とした。
併用制限: 事前検査の実施2週間前から30週(又は中止時)まで、活性型ビタミンD製剤及びその誘導体は、薬剤の種類、用法・用量の変更、新規投与を禁止した(治験薬投与開始後は、規定条件^{*1}により可)。事前検査実施2週間前から0週まで、P吸着薬、Ca製剤は、薬剤の種類、用法・用量の変更、新規投与を禁止した。事前検査実施2週間前から30週(又は中止時)まで、透析条件の変更を禁止した(血液浄化器は治験薬投与開始日翌日以降、変更可)。
 なお、事前検査実施前2週間以内にシナカルセット塩酸塩を使用した患者は除外された。

【評価項目】
●有効性の評価
主要評価項目: 評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合
副次評価項目: ・評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合
 ・評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率
 ・血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度
その他の評価項目: ・血清whole PTH濃度、イオン化Ca濃度、血清iFGF23濃度、血清cFGF23濃度、Ca・P積
 ・骨代謝マーカー(BAP、TRACP-5b、total P1NP)
 ・副甲状腺(体積及び血流評価)
●安全性の評価: 有害事象、上部消化管障害に関する有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

【解析計画】
 有効性の主たる解析の対象はPPS(519例)とした。治験薬が投与された患者(634例)を安全性解析対象集団とし安全性を評価した。カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は患者数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。
主要評価項目: 評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数、患者割合及び95%CIを投与群ごとに算出した。また、投与群間の達成割合の差(オルケディア®群-シナカルセット塩酸塩群)及び差の両側95%CI(正規近似)を算出した。非劣性は差の両側95%CIの下限値が非劣性マージン-15%を上回ったときに示されるとした^{*2}。
副次評価項目: 達成した患者数やその割合、95%CI、投与群間の差、差の両側95%CI(正規近似)、測定値及びベースラインからの変化率/変化量、基本統計量等を示した。
その他の評価項目: 投与群、検査時期別の基本統計量を示した。
安全性の解析: 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とし、ランダム化された投与群に従って実施した。治験薬投与開始後に発現したすべての有害事象を対象として、有害事象、因果関係が否定できない有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。治験薬との因果関係を「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA version 19.0のSOC及びPT別の実施した。また、重症度別、発現時投与量別、発現時期別の集計も同様に実施した。上部消化管障害(MedDRA/JのPTの「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」を含む)の発現の有無を集計した。更に、催不整脈作用を示唆する有害事象(Torsades de pointes [トルサード ポイント]、突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神、てんかん発作)に該当するMedDRA/JのPTについても別途集計した。

※1 減量/中止: 治験薬投与開始後、血清補正Ca濃度が11.0mg/dL超(減量/中止後、以前の用量まで再開可)。増量/新規投与: ①補正血清Ca濃度が7.5mg/dL以下となり、Ca製剤の増量又は新規投与を行っても7.5mg/dL以下②低Ca血症に基づくと考えられる臨床症状が発現し、Ca製剤の増量又は新規投与を行っても症状の改善が認められない場合。
※2 非劣性マージンについて、臨床的な意義を説明する文献は存在しないため、複数の臨床専門家の意見を聴取した上で非劣性マージンを-15%と設定した。

安全性解析対象集団: 登録適格患者のうち、治験薬の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

FAS (Full Analysis Set): 登録適格患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

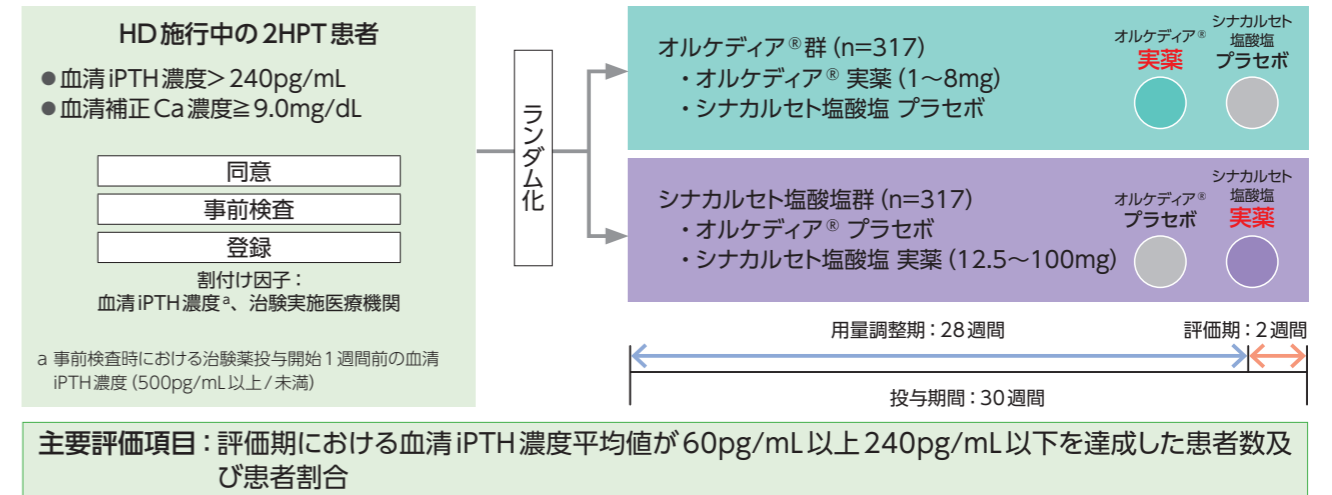
- ・治験薬の投与を一度も受けていない患者
- ・投与開始後の血清iPTH濃度が1つも得られていない患者

PPS (Per Protocol Set): FASのうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

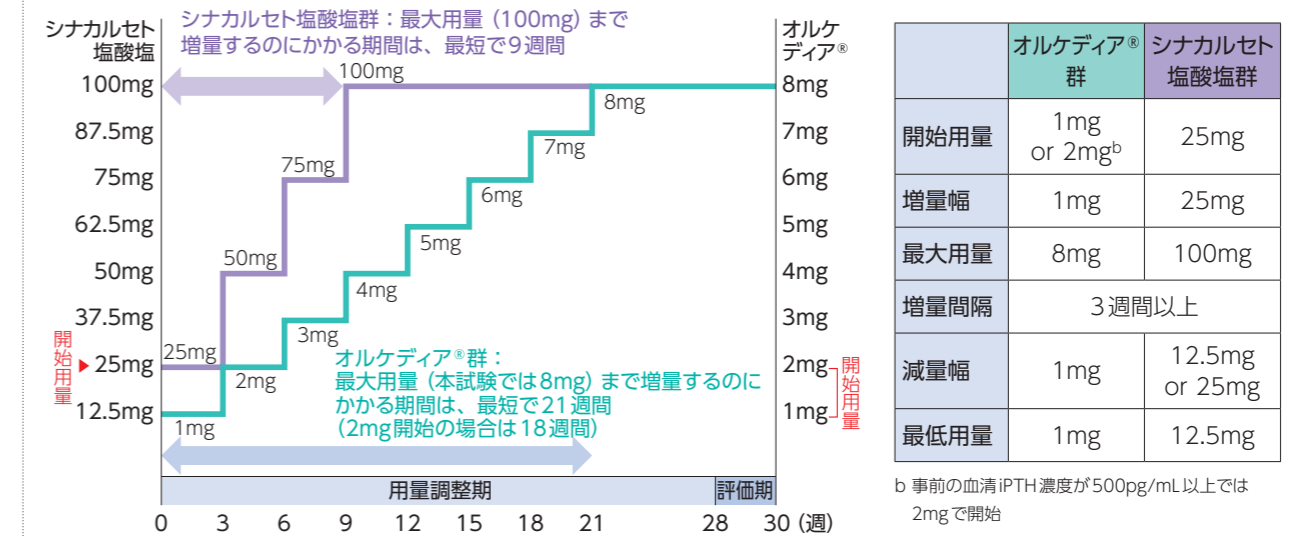
- ・選択基準を満たさない又は除外基準に合致する患者
- ・治験薬が28週間以上処方され、かつ治験薬投与開始から評価期終了までの服薬率が70%未満である患者 [服薬率(%) = 100 × 処方どおり投与された日数 / 総処方日数]
- ・併用禁止薬の使用、併用禁止療法を行った患者
- ・評価期(投与後28~30週)3時点中2時点以上血清iPTH濃度が欠測している患者
- ・有効性評価に影響を与えうる治験実施計画書違反がある患者

器官別大分類(SOC: system organ class)、基本語(PT: preferred term)

試験デザイン



【本試験における用法・用量の概略】



【併用薬・併用療法】

併用薬・併用療法	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
シナカルセット塩酸塩	事前検査実施2週間前から 使用不可	
ビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤	事前検査実施24週間前から 使用不可	
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体	事前検査実施2週間前から 変更及び新規投与不可	変更及び新規投与不可 条件 ^{*1} により、減量又は中止を可、増量又は新規投与を可
P吸着薬、Ca製剤	事前検査実施2週間前から 変更及び新規投与不可	変更及び新規投与を可
透析条件	事前検査実施2週間前から 変更不可	透析液Ca濃度、処方透析時間、週あたりの処方透析回数 の変更不可 血液浄化器のみ変更可
制吐剤等	制限なし	

オルケディア®の用法及び用量に関する注意(抜粋)
<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>
 2 増量を行う場合は増量幅を1mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。
 3 PTHが高値(目安としてintact PTHが500pg/mL以上)かつ血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、開始用量として1日1回2mgを考慮すること。[国内第Ⅲ相長期投与試験(血液透析)、国内第Ⅲ相一般試験(膜腹透析)の項参照]

■患者特性 (安全性解析対象集団)

		オルケディア®群 n=317	シナカルセット塩酸塩群 n=317
性別、n (%)	女性	95 (30.0)	91 (28.7)
	男性	222 (70.0)	226 (71.3)
年齢、平均値±SD (歳)		61.5±11.3	61.2±11.0
体重、平均値±SD (kg)		65.71±14.51	63.54±14.92
BMI、平均値±SD (kg/m ²)		24.61±4.41	23.82±4.26
透析歴、平均値±SD (月)		130.2±88.5	149.0±106.6
透析液Ca濃度、n (%)	2.5mEq/L	83 (26.2)	82 (25.9)
	2.75mEq/L	114 (36.0)	111 (35.0)
	3.0mEq/L	120 (37.9)	124 (39.1)
透析療法、n (%)	HD	251 (79.2)	244 (77.0)
	HDF	66 (20.8)	73 (23.0)
原疾患、n (%)	糖尿病性腎症	85 (26.8)	72 (22.7)
	慢性糸球体腎炎	132 (41.6)	139 (43.8)
	腎硬化症	38 (12.0)	31 (9.8)
	多発性嚢胞腎	17 (5.4)	21 (6.6)
	慢性腎盂腎炎	4 (1.3)	3 (0.9)
	その他	41 (12.9)	51 (16.1)
事前検査前のシナカルセット塩酸塩の使用歴、n (%)	なし	127 (40.1)	105 (33.1)
	あり	190 (59.9)	212 (66.9)
併用薬、n (%)	活性型ビタミンD製剤及びその誘導体	264 (83.3)	281 (88.6)
	P吸着薬及びCa製剤	296 (93.4)	302 (95.3)
	P吸着作用を有する食品	1 (0.3)	0
ベースラインの血清iPTH濃度、平均値±SD (pg/mL)		417.4±175.1	425.8±189.8
ベースラインの血清補正Ca濃度、平均値±SD (mg/dL)		9.51±0.56	9.61±0.62
ベースラインの血清P濃度、平均値±SD (mg/dL)		5.77±1.30	5.56±1.14
投与開始用量※、n (%)	オルケディア® 1mg	245 (77.3)	247 (77.9)
	オルケディア® 2mg	72 (22.7)	70 (22.1)

※事前検査における投与開始1週間前の血清iPTH濃度が500pg/mL未満は1mg、500pg/mL以上は2mgとした。

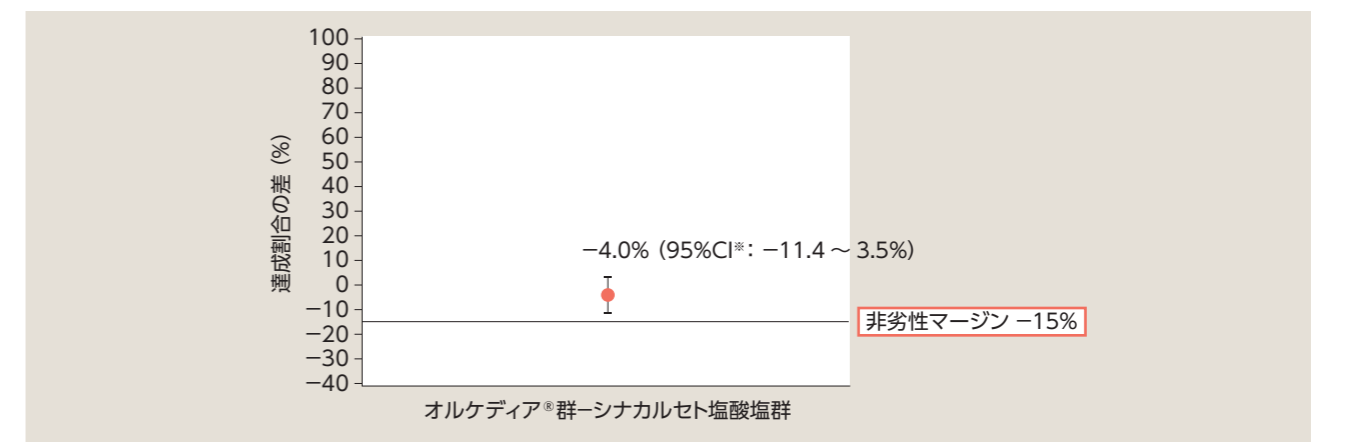
オルケディア®の用法及び用量に関する注意 (抜粋)
 <維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>
 3 PTHが高値 (目安として intact PTHが500pg/mL以上) かつ血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、開始用量として1日1回2mgを考慮すること。[国内第Ⅲ相長期投与試験 (血液透析)、国内第Ⅲ相一般試験 (腹膜透析) の項参照]

■評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合 (主要評価項目): 検証的解析結果

評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合 (95%CI) は、オルケディア®群では72.7% (184/253例、66.8~78.1%)、シナカルセット塩酸塩群では76.7% (204/266例、71.1~81.6%) でした。

投与群間の達成割合の差 (オルケディア®群-シナカルセット塩酸塩群) (差の両側95%CI [正規近似]、Wald法) は、-4.0% (-11.4~3.5%) でした。差の両側95%CIの下限値は-11.4%であり、非劣性マージンである-15%を上回り、オルケディア®のシナカルセット塩酸塩に対する非劣性が検証されました。

▶評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合の差 (PPS)



※Wald法により算出

■評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合、血清iPTH濃度平均変化率 (副次評価項目)

評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者割合 (95%CI) は、オルケディア®群では82.2% (76.9~86.7%)、シナカルセット塩酸塩群では88.3% (83.9~91.9%) でした。評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率は、オルケディア®群では-49.64±25.87%、シナカルセット塩酸塩群では-53.57±23.00% でした。

▶評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合、血清iPTH濃度平均変化率 (PPS)

		オルケディア®群 n=253	シナカルセット塩酸塩群 n=266
ベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下	達成した患者数及び患者割合	208 (82.2%)	235 (88.3%)
	95%CI※1	76.9~86.7	83.9~91.9
ベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率	平均値±SD	-49.64±25.87	-53.57±23.00
	95%CI※2	-52.85~-46.44	-56.34~-50.79

※1 Clopper-Pearson法により算出

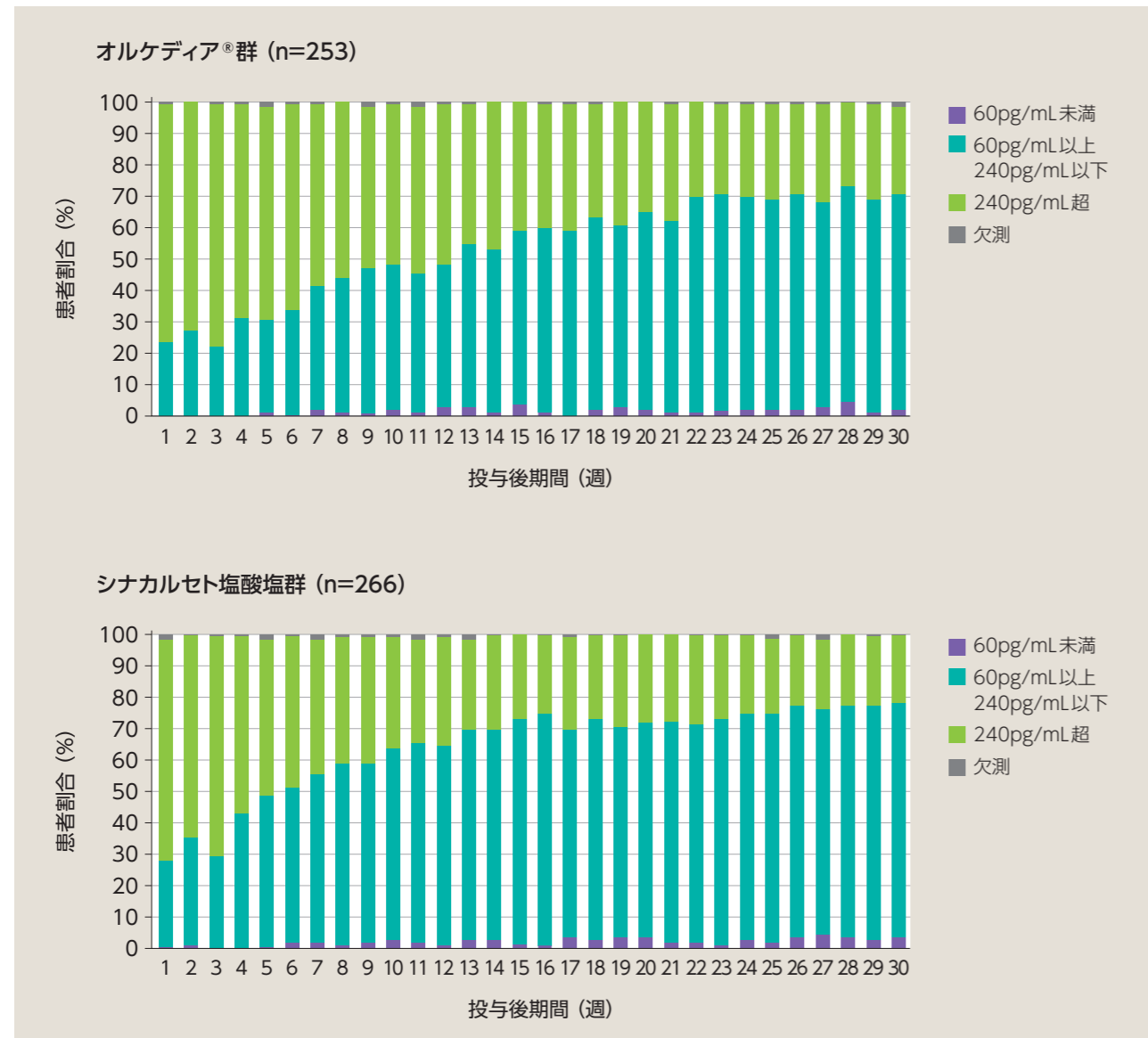
※2 t statisticにより算出

■血清iPTH濃度 (副次評価項目)

①血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合 (PPS)

血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合は、オルケディア®群では投与開始後から増加し、投与後22週に69.2% (175/253例) となりました。シナカルセット塩酸塩群では投与後16週に73.7% (196/266例) となりました。

▶血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合 (PPS)

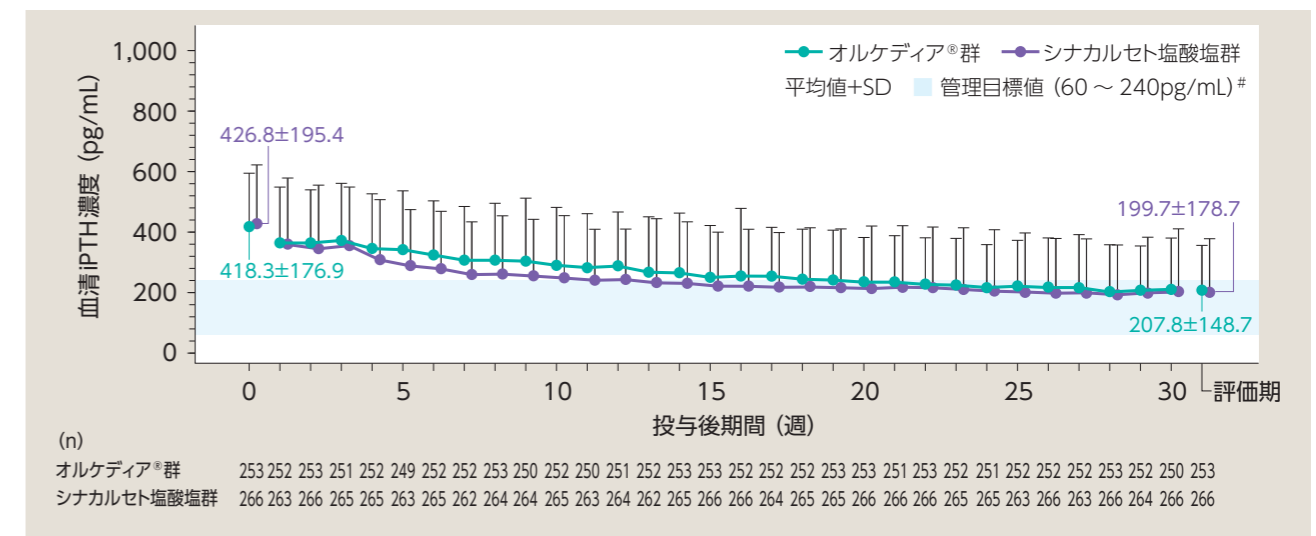


②血清iPTH濃度の推移及びベースラインからの変化率

血清iPTH濃度は、オルケディア®群では、ベースラインの418.3±176.9pg/mLから評価期には207.8±148.7pg/mLとなりました。シナカルセット塩酸塩群では、426.8±195.4pg/mLから199.7±178.7pg/mLとなりました。

評価期でのベースラインからの変化率は、オルケディア®群では-49.64±25.87%、シナカルセット塩酸塩群では-53.57±23.00%でした。

▶血清iPTH濃度の推移 (PPS)



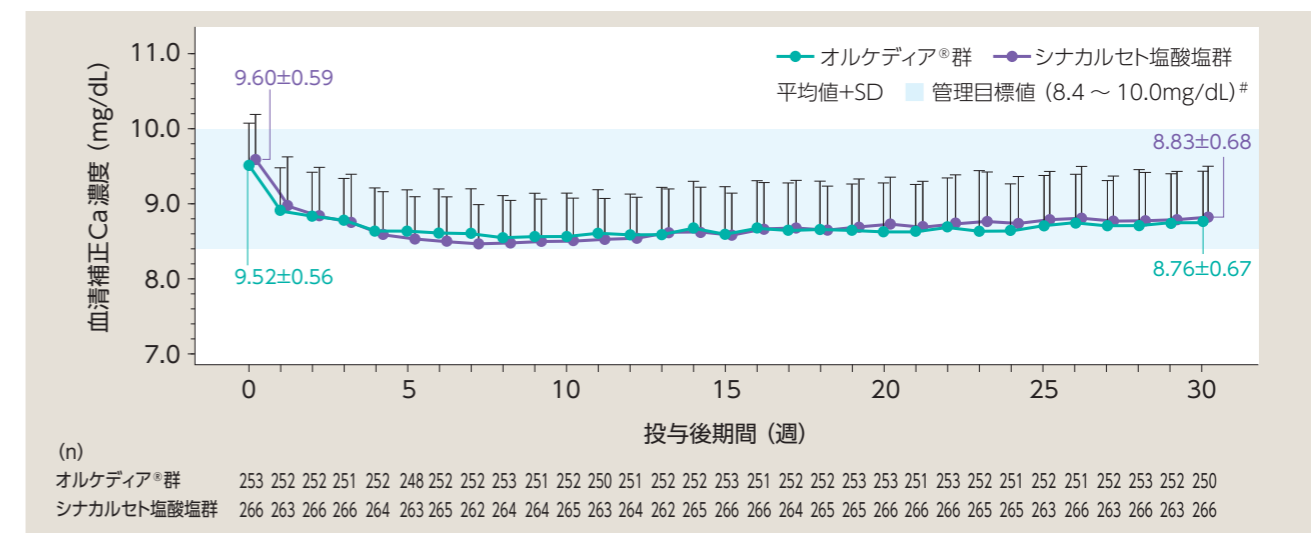
#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

■血清補正Ca濃度 (副次評価項目)

血清補正Ca濃度は、オルケディア®群では、ベースラインの9.52±0.56mg/dLから投与後30週には8.76±0.67mg/dLとなりました。シナカルセット塩酸塩群では、9.60±0.59mg/dLから8.83±0.68mg/dLとなりました。

投与後30週でのベースラインからの変化量は、オルケディア®群では-0.76±0.80mg/dL、シナカルセット塩酸塩群では-0.77±0.74mg/dLでした。

▶血清補正Ca濃度の推移 (PPS)

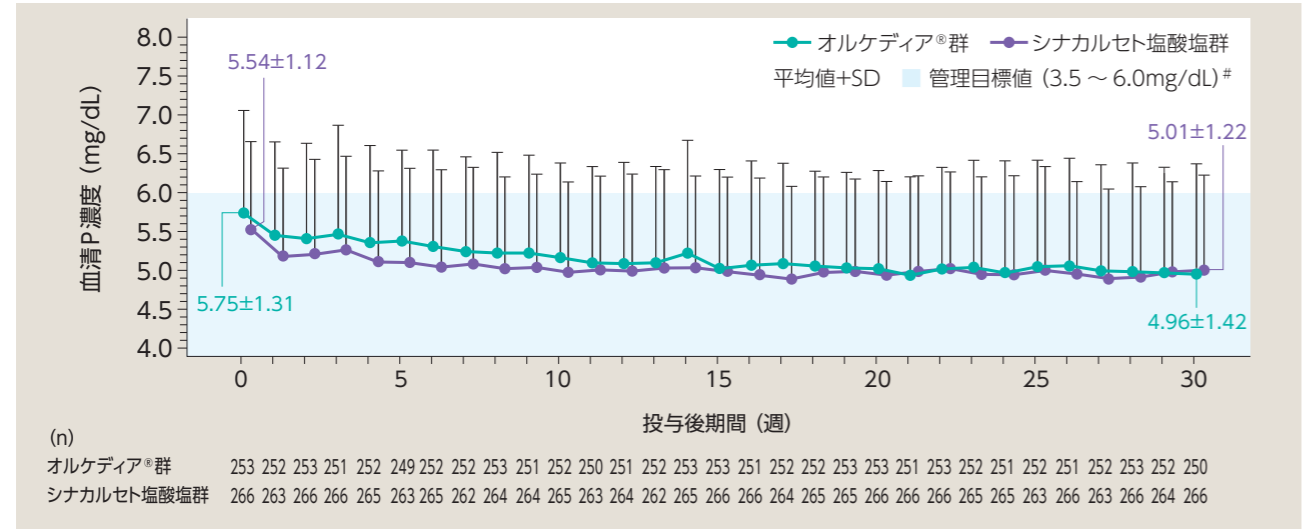


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

■血清P濃度 (副次評価項目)

血清P濃度は、オルケディア®群では、ベースラインの5.75±1.31mg/dLから投与後30週には4.96±1.42mg/dLとなりました。シナカルセト塩酸塩群では5.54±1.12mg/dLから5.01±1.22mg/dLとなりました。投与後30週でのベースラインからの変化量は、オルケディア®群では-0.79±1.43mg/dL、シナカルセト塩酸塩群では-0.53±1.30mg/dLでした。

▶血清P濃度の推移 (PPS)

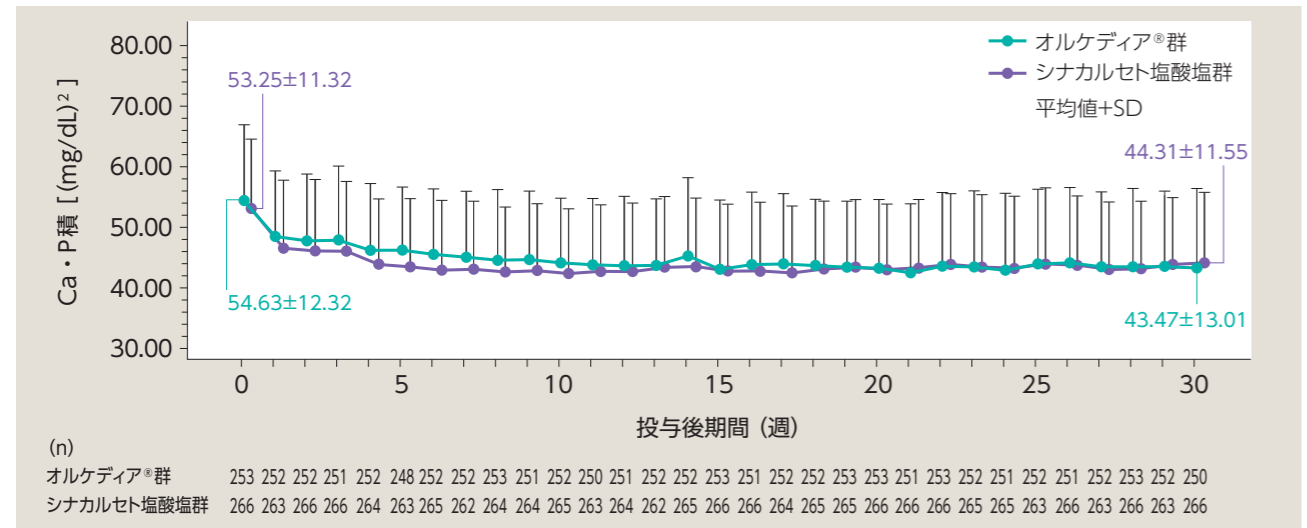


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

■Ca・P積 (その他の評価項目)

Ca・P積は、オルケディア®群では、ベースラインの54.63±12.32 (mg/dL)²から投与後30週には43.47±13.01 (mg/dL)²となりました。シナカルセト塩酸塩群では53.25±11.32 (mg/dL)²から44.31±11.55 (mg/dL)²となりました。投与後30週でのベースラインからの変化量は、オルケディア®群では-11.16±13.36 (mg/dL)²、シナカルセト塩酸塩群では-8.94±12.50 (mg/dL)²でした。

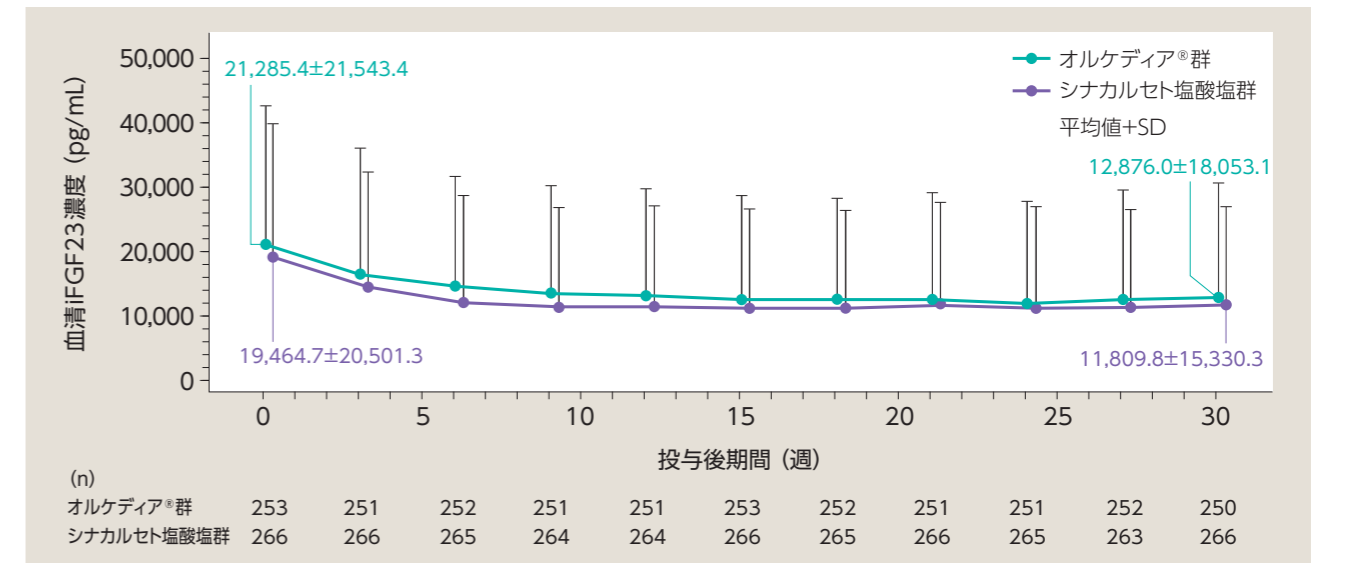
▶Ca・P積の推移 (PPS)



【参考情報】血清iFGF23濃度 (その他の評価項目)

血清iFGF23濃度は、オルケディア®群では、ベースラインの21,285.4±21,543.4pg/mLから投与後30週には12,876.0±18,053.1pg/mLとなりました。シナカルセト塩酸塩群では、19,464.7±20,501.3pg/mL、11,809.8±15,330.3pg/mLでした。投与後30週でのベースラインからの変化率は、オルケディア®群では-35.09±92.21%、シナカルセト塩酸塩群では-33.09±76.70%でした。

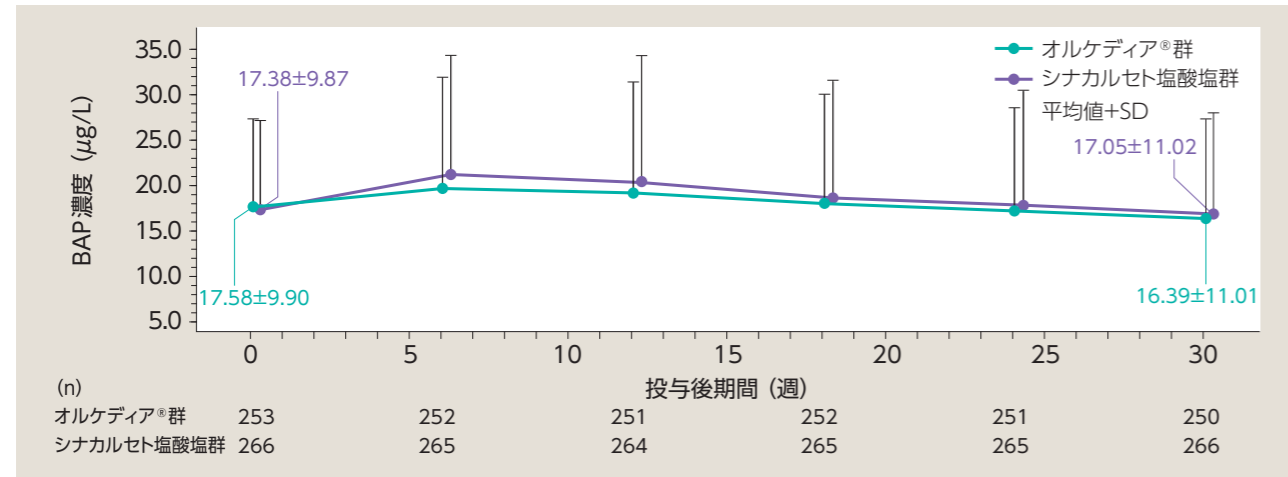
▶血清iFGF23濃度の推移 (PPS)



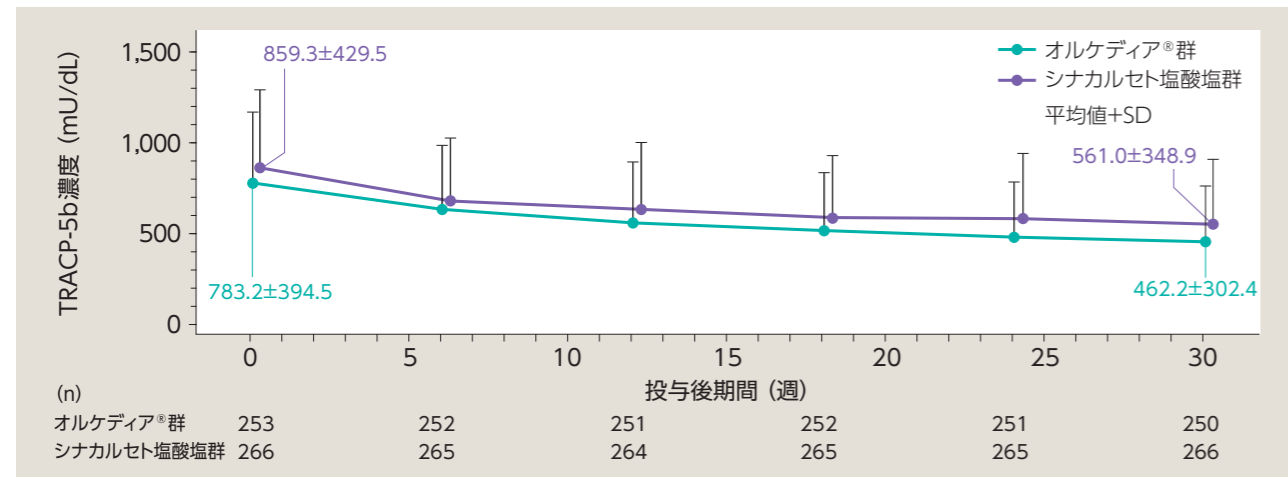
【参考情報】骨代謝マーカーへの影響 (その他の評価項目)

各骨代謝マーカーは、図のように推移しました。

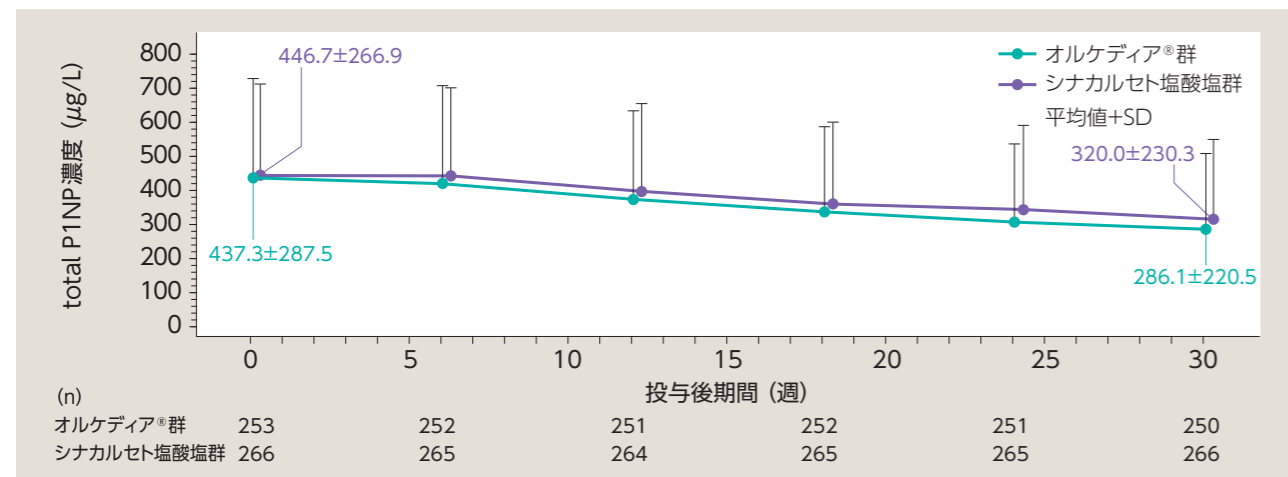
▶ BAP濃度の推移 (PPS)



▶ TRACP-5b濃度の推移 (PPS)



▶ total P1NP濃度の推移 (PPS)



■投与期間及び投与量

投与期間は、オルケディア®群では26.85±7.40週、シナカルセット塩酸塩群では27.18±7.46週でした。また、1日あたりの投与量はオルケディア®群では2.58±1.39mg、シナカルセット塩酸塩群では42.93±20.65mgでした。

▶投与状況の要約

	オルケディア®群 n=317	シナカルセット塩酸塩群 n=317
投与期間 (週)	26.85±7.40	27.18±7.46
投与量 (mg/日)	2.58±1.39	42.93±20.65

平均値±SD

■安全性

副作用 (因果関係の否定できない有害事象) は、オルケディア®群で317例中142例 (44.8%)、シナカルセット塩酸塩群で317例中186例 (58.7%) に発現しました。

主な副作用は、オルケディア®群では、補正カルシウム減少37例 (11.7%)、悪心16例 (5.0%) でした。シナカルセット塩酸塩群では、補正カルシウム減少50例 (15.8%)、悪心36例 (11.4%)、腹部不快感29例 (9.1%)、血中カルシウム減少24例 (7.6%)、嘔吐19例 (6.0%) でした。

本試験において死亡に至った副作用は、オルケディア®群の1例 (0.3%) に認められました (急性膵炎)。

重症度が高度と判定された副作用は、オルケディア®群では3例、シナカルセット塩酸塩群では4例に発現しました。オルケディア®群では急性膵炎、肝膿瘍、結腸癌が各1例に発現し、シナカルセット塩酸塩群では心房細動、シャント閉塞、低カルシウム血症、脳梗塞が各1例に発現しました。

その他の重篤な副作用は、オルケディア®群で8例 (2.5%)、シナカルセット塩酸塩群で6例 (1.9%) に発現しました。オルケディア®群では、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、頭位性回転性めまい、肝膿瘍、乳癌、結腸癌、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT型) が各1例に発現しました。シナカルセット塩酸塩群では、うっ血性心不全、心房細動、頭位性回転性めまい、腹水、胃腸炎、脳梗塞が各1例に発現しました。

重篤な有害事象以外のうち、治験薬投与を中止又は休薬した副作用は、オルケディア®群の49例 (15.5%) 及びシナカルセット塩酸塩群の81例 (25.6%) に発現しました。最も多く発現した副作用は、いずれの投与群でも補正カルシウム減少であり、オルケディア®群では28例 (8.8%)、シナカルセット塩酸塩群では43例 (13.6%) に発現しました。

▶いずれかの群で5%以上の頻度で認められた副作用

器官別大分類 [SOC]	副作用名 (PT)	オルケディア®群 n=317	シナカルセット塩酸塩群 n=317
全副作用		142 (44.8)	186 (58.7)
胃腸障害	悪心	16 (5.0)	36 (11.4)
	嘔吐	14 (4.4)	19 (6.0)
	腹部不快感	10 (3.2)	29 (9.1)
臨床検査	補正カルシウム減少	37 (11.7)	50 (15.8)
	血中カルシウム減少	11 (3.5)	24 (7.6)

n (%)

<注目すべき有害事象>**①上部消化管障害**

医学専門家と協議の上、治験実施計画書に従って、上部消化管障害を、「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」と定義しました。これらのPT*を合わせた上部消化管障害について発現の有無を集計しました。

上部消化管障害の有害事象は、オルケディア®群では317例中59例(18.6%)、シナカルセット塩酸塩群では317例中104例(32.8%)に発現しました。

また、上部消化管障害の副作用は、オルケディア®群では317例中41例(12.9%)、シナカルセット塩酸塩群では317例中77例(24.3%)に発現しました。

②催不整脈作用を示唆する有害事象

医学専門家と協議の上、治験実施計画書に従って、催不整脈作用を示唆する有害事象を「Torsades de pointes (トルサードドポアント)」、「突然死」、「心室性頻脈」、「心室細動」、「心室粗動」、「失神」、「てんかん」と定義しました。いずれの投与群でも催不整脈作用を示唆する有害事象は発現しませんでした。

不整脈がオルケディア®群の3例(0.9%)に発現し、いずれも副作用と判定されました。これらの重症度は、2例では軽度、1例では中等度と判定されました。シナカルセット塩酸塩群では不整脈は発現しませんでした。

*試験概要解析計画 (p.20) をご参照ください。

臨床成績「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」

第Ⅲ相長期投与試験 (HD)³⁾

3) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）

試験方法

【目的】 HD施行中の2HPT患者にオルケディア®を52週間経口投与したときの安全性及び有効性について検討する。

【試験デザイン】 第Ⅲ相多施設共同非盲検個体内用量調整試験

【対象】 HD施行中の2HPT患者 137例

【方法】 対象にはオルケディア®を1日1回経口投与した。開始用量は1mg（事前検査時の血清iPTH濃度が500pg/mL以上かつ血清補正Ca濃度が9.0mg/dL以上の場合は2mg）とし、血清iPTH濃度を60pg/mL以上240pg/mL以下の範囲に管理することを目標とし、血清iPTH濃度150pg/mLを目安に、1~12mgの範囲で用量調整を行った。

【主な選択基準】 20歳以上。週3回の血液透析を受け、事前検査までに12週間以上の透析歴を有し、事前検査において、血清iPTH濃度が240pg/mL超（シナカルセット塩酸塩服用患者は除く）、血清補正Ca濃度が8.4mg/dL以上の患者。

【併用薬剤】

併用禁止： 0週から52週（又は中止時）までシナカルセット塩酸塩の併用を禁止とした。なお、投与開始前日までのシナカルセット塩酸塩の使用は可とした（事前検査実施2週間前からの用法・用量の変更及び新規投与は不可）。事前検査実施24週間前から52週（又は中止時）までのビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤の併用を禁止とした。

併用制限： 事前検査実施2週間前から0週まで、活性型ビタミンD製剤及びその誘導体、P吸着薬及びCa製剤は、薬剤の種類、用法・用量の変更又は新規投与を禁止とし、透析条件の変更を禁止とした（投与開始翌日以降は可）。

【評価項目】

●有効性の評価

- 血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合
- ベースラインからの血清iPTH濃度変化率
- ベースラインからの血清iPTH濃度変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合
- 血清iPTH濃度、血清whole PTH濃度、血清補正Ca濃度、イオン化Ca濃度、血清P濃度、血清iFGF23濃度、Ca・P積
- 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP）
- 副甲状腺（体積及び血流評価）

●安全性の評価：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図、眼科学的検査

【解析計画】

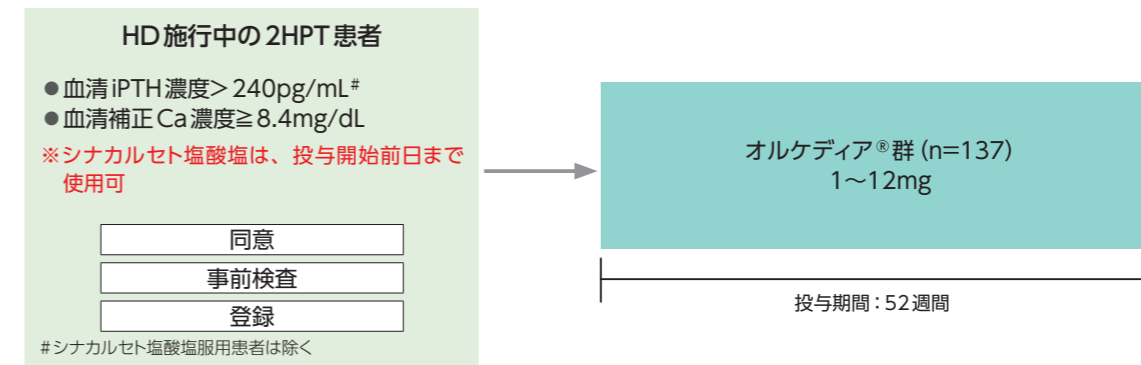
有効性の解析はFAS（137例）を対象に実施し、原則として、カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は患者数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約し、ベースラインからの変化量、変化率も算出した。有効性の評価項目は検査時期別の基本統計量を算出した。安全性の解析は安全性解析対象集団（137例）を対象に実施した。発現した有害事象のうち、オルケディア®投与後に発現又は悪化した有害事象を集計対象とし、集計はMedDRAのSOC及びPT別に実施した。オルケディア®との因果関係が「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

安全性解析対象集団： 登録適格患者のうち、オルケディア®の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

FAS (Full Analysis Set)： 登録適格患者のうち、以下に該当する患者を除いた集団

- オルケディア®の投与を一度も受けていない患者
- 投与開始後の血清iPTH濃度が1つも得られていない患者

試験デザイン



【オルケディア® 開始用量】

		事前検査時の血清補正Ca濃度	
		9.0mg/dL未満	9.0mg/dL以上
事前検査時の血清iPTH濃度	500pg/mL未満	1mg	1mg
	500pg/mL以上	1mg	2mg

【併用薬・併用療法】

併用薬・併用療法	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
シナカルセット塩酸塩	事前検査実施2週間前から投与開始前日まで、 変更及び新規投与不可	使用不可
ビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤	事前検査実施24週間前から 使用不可	
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体	事前検査実施2週間前から 変更及び新規投与不可	変更及び新規投与を可
P吸着薬、Ca製剤	事前検査実施2週間前から 変更及び新規投与不可	変更及び新規投与を可
透析条件	事前検査2週間前から 変更不可	変更可

用法及び用量に関する注意（抜粋）

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

3 PTHが高値（目安として intact PTHが500pg/mL以上）かつ血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、開始用量として1日1回2mgを考慮すること。【国内第Ⅲ相長期投与試験（血液透析）、国内第Ⅲ相一般試験（腹膜透析）の項参照】

■患者特性 (FAS 及び安全性解析対象集団)

		オルケディア®群 n=137
性別、n (%)	女性	56 (40.9)
	男性	81 (59.1)
年齢、平均値±SD (歳)		60.3±10.3
体重、平均値±SD (kg)		61.83±15.43
BMI、平均値±SD (kg/m ²)		23.28±4.16
透析歴、平均値±SD (月)		163.6±114.9
透析液 Ca 濃度、n (%)	2.5mEq/L	12 (8.8)
	2.75mEq/L	59 (43.1)
	3.0mEq/L	66 (48.2)
透析療法、n (%)	HD	90 (65.7)
	HDF	47 (34.3)
原疾患、n (%)	糖尿病性腎症	27 (19.7)
	慢性糸球体腎炎	67 (48.9)
	腎硬化症	4 (2.9)
	多発性嚢胞腎	8 (5.8)
	慢性腎盂腎炎	1 (0.7)
	その他	30 (21.9)
事前検査前のシナカルセット塩酸塩の使用歴、n (%)	なし	20 (14.6)
	あり*	117 (85.4)
シナカルセット塩酸塩投与量 (投与開始前日)、n (%)	12.5mg	11 (8.0)
	25mg	46 (33.6)
	37.5mg	4 (2.9)
	50mg	28 (20.4)
	75mg	18 (13.1)
	100mg	6 (4.4)
併用薬、n (%)	活性型ビタミンD製剤及びその誘導体	119 (86.9)
	P吸着薬及びCa製剤	131 (95.6)
	P吸着作用を有する食品	0
ベースラインの血清 iPTH 濃度、平均値±SD (pg/mL)		306.2±257.3
ベースラインの血清補正 Ca 濃度、平均値±SD (mg/dL)		9.14±0.57
ベースラインの血清 P 濃度、平均値±SD (mg/dL)		5.42±1.21
投与開始用量、n (%)	オルケディア® 1mg	132 (96.4)
	オルケディア® 2mg	5 (3.6)

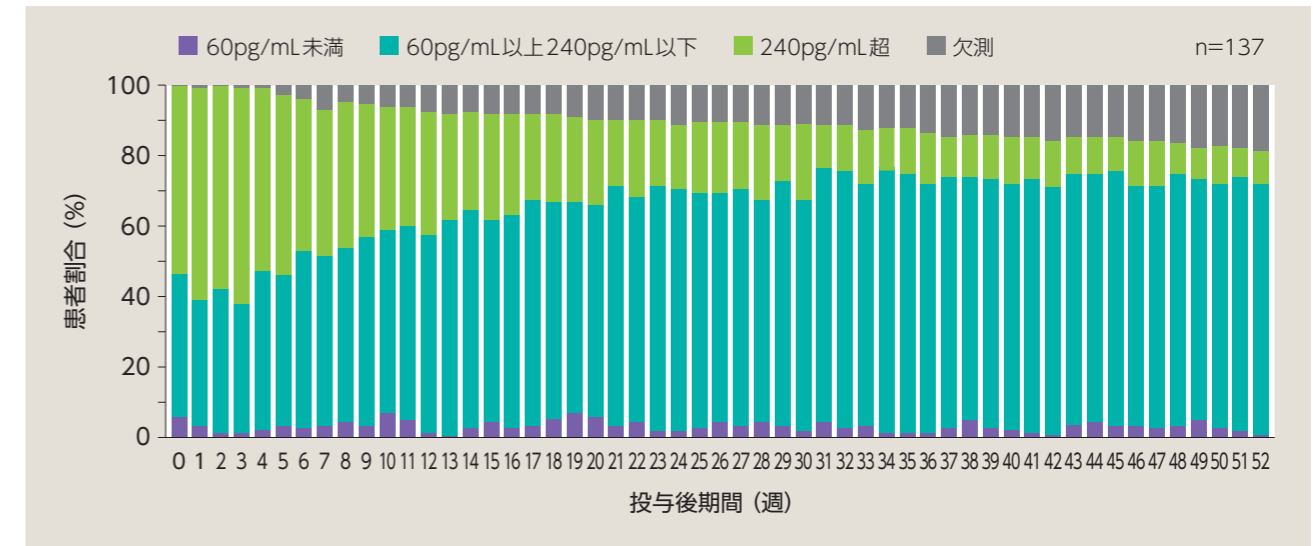
*投与開始前にシナカルセット塩酸塩を一度でも投与されたことがある患者

■血清 iPTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下を達成した患者数及び患者割合

血清 iPTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下を達成した患者割合は、ベースラインでは 40.9% (56/137 例)、投与後 52 週では 72.3% (99/137 例) でした。

なお、52 週のデータが得られた患者での割合は、87.6% (99/113 例) でした。

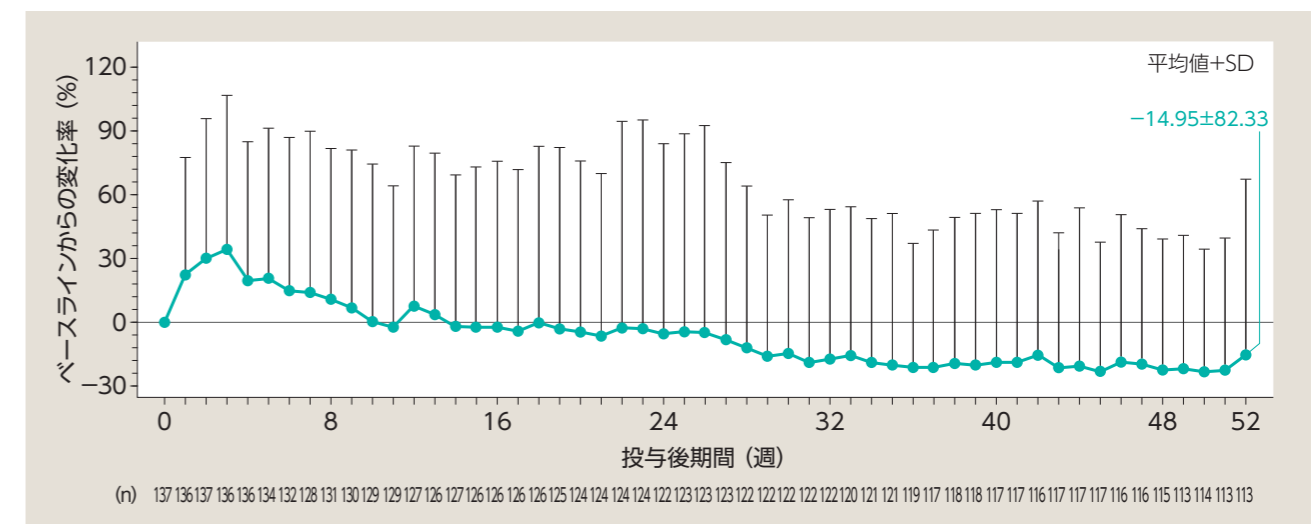
▶血清 iPTH 濃度が 60pg/mL 以上 240pg/mL 以下を達成した患者割合の推移



■ベースラインからの血清 iPTH 濃度変化率

血清 iPTH 濃度変化率は、投与後 3 週では 34.58±71.67%、投与後 10 週ではベースラインと同程度となり、投与後 52 週では -14.95±82.33% でした。

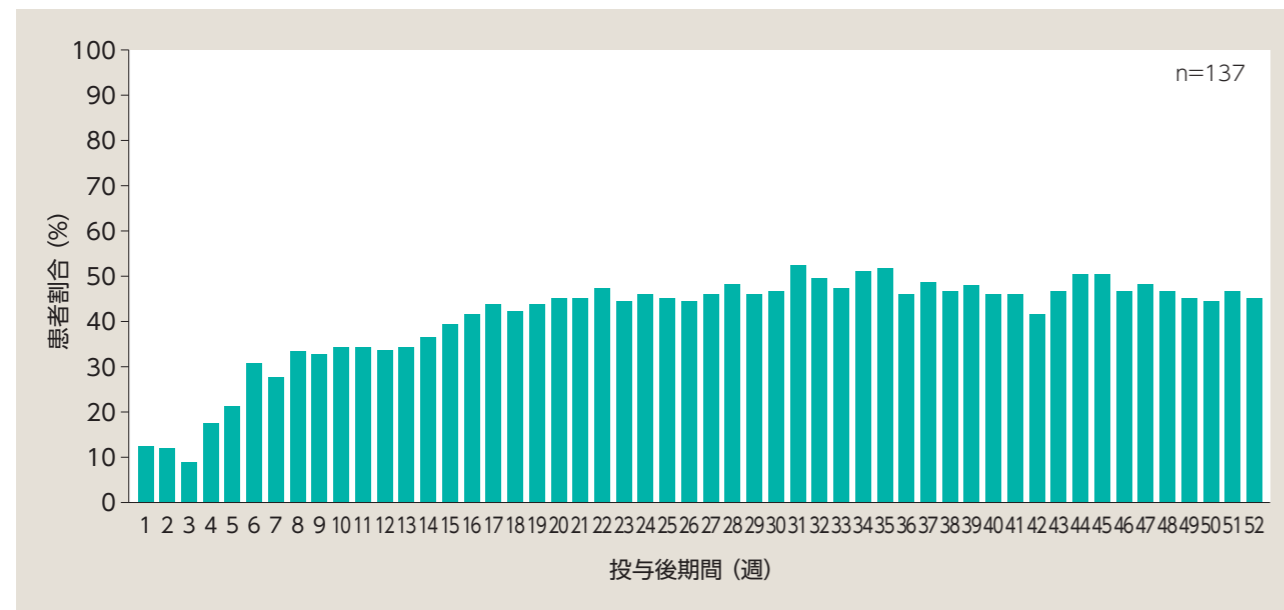
▶血清 iPTH 濃度変化率の推移



■ベースラインからの血清iPTH濃度変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合

血清iPTH濃度変化率が30%以上低下を達成した患者割合は、投与後52週では45.3% (62/137例) でした。

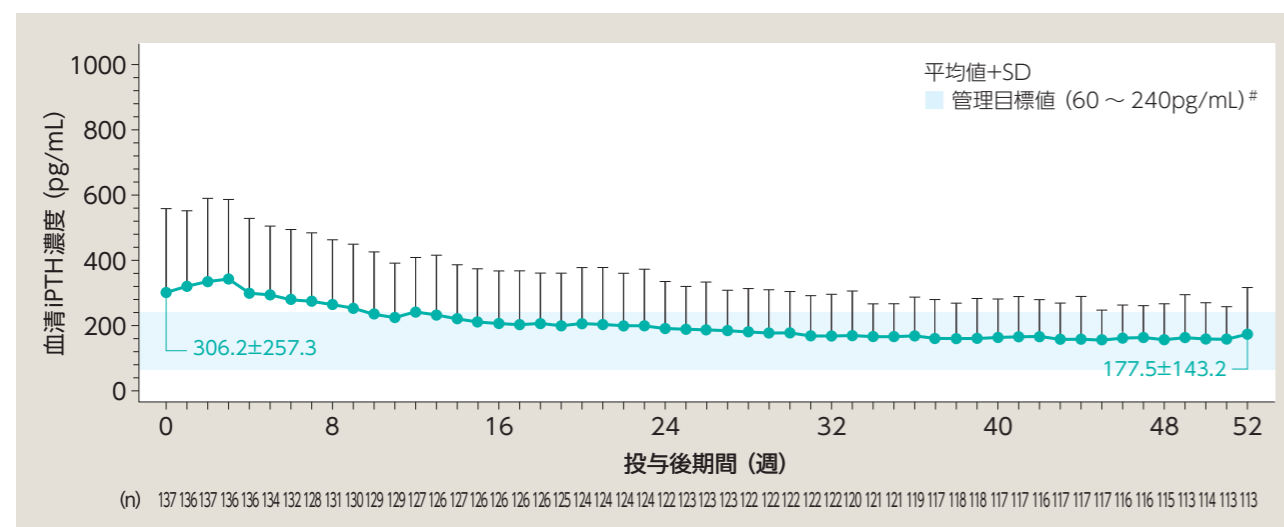
▶ベースラインからの血清iPTH濃度変化率が30%以上低下を達成した患者割合の推移



■血清iPTH濃度

血清iPTH濃度は、ベースラインの306.2±257.3pg/mLから、投与後52週では177.5±143.2pg/mLとなりました。

▶血清iPTH濃度の推移

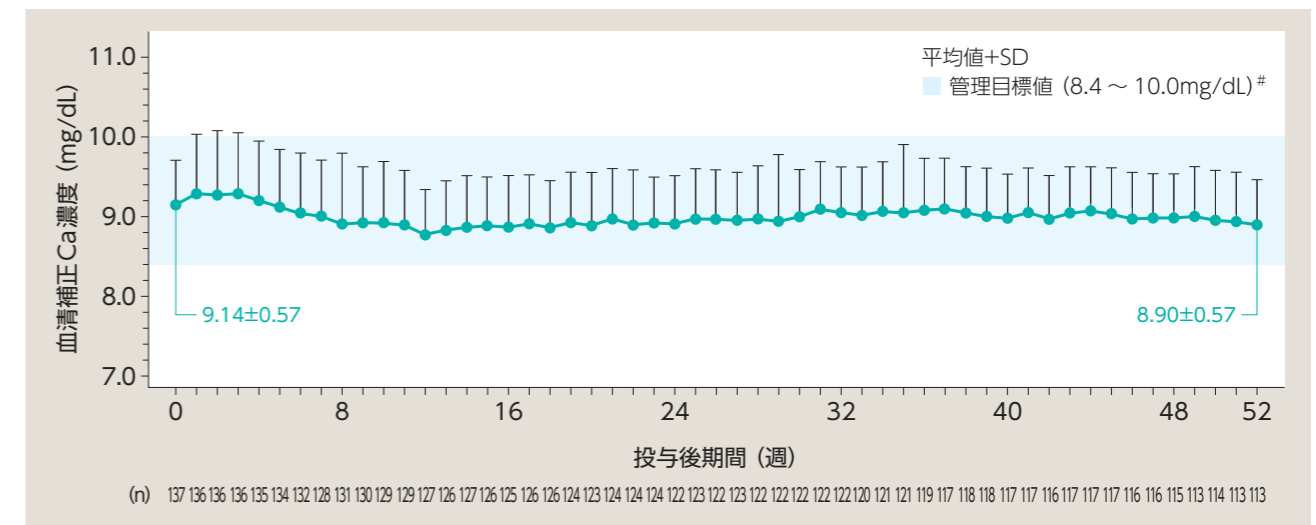


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

■血清補正Ca濃度

血清補正Ca濃度は、ベースラインの9.14±0.57mg/dLから、投与後52週では8.90±0.57mg/dLとなりました。

▶血清補正Ca濃度の推移

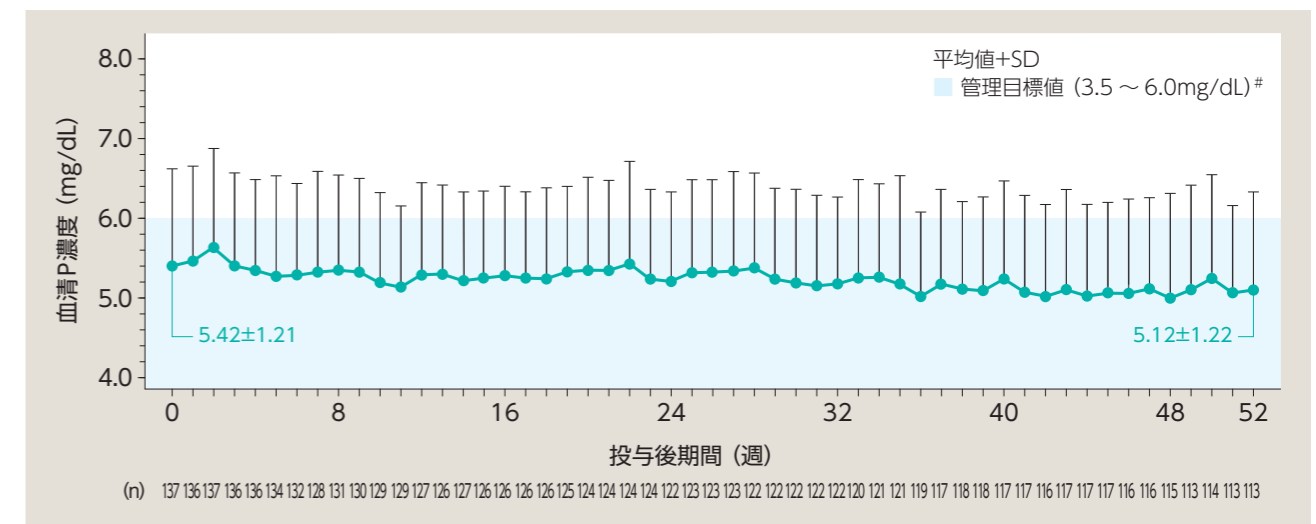


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

■血清P濃度

血清P濃度は、ベースラインの5.42±1.21mg/dLから、投与後52週では5.12±1.22mg/dLとなりました。

▶血清P濃度の推移

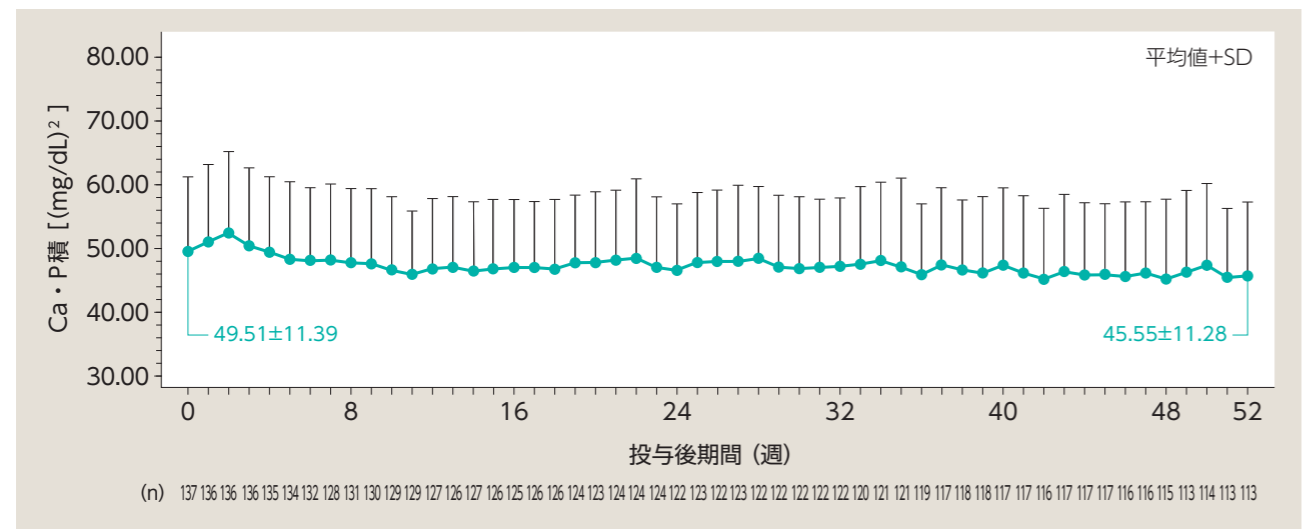


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

Ca・P積

Ca・P積は、ベースラインの 49.51 ± 11.39 (mg/dL)²から、投与後52週では 45.55 ± 11.28 (mg/dL)²となりました。

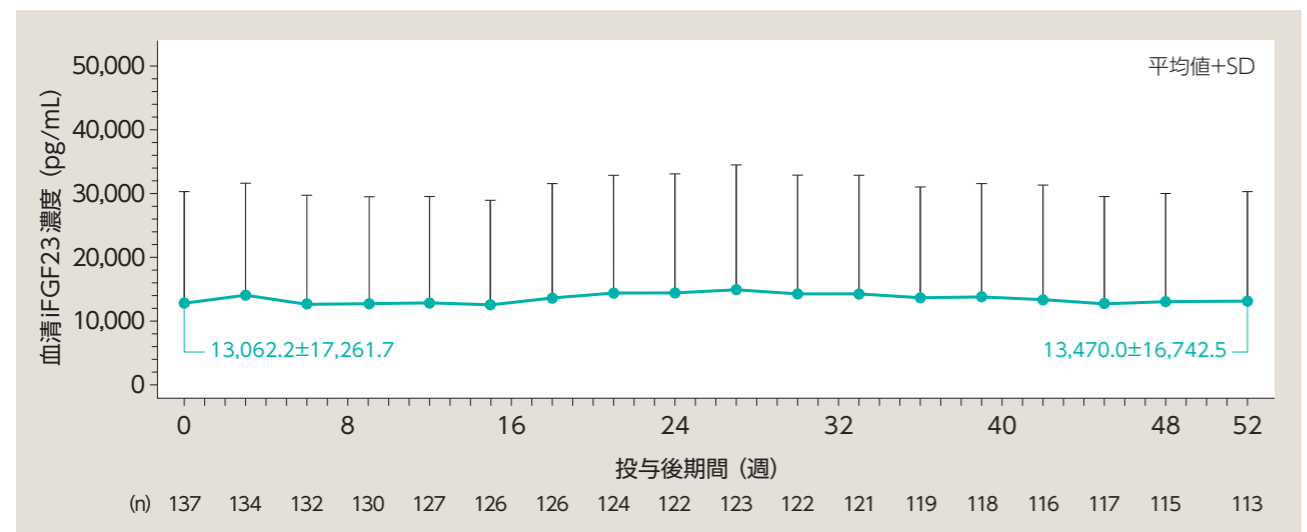
Ca・P積の推移



【参考情報】血清iFGF23濃度

血清iFGF23濃度は、ベースラインでは $13,062.2 \pm 17,261.7$ pg/mLであり、投与後52週では $13,470.0 \pm 16,742.5$ pg/mLでした。

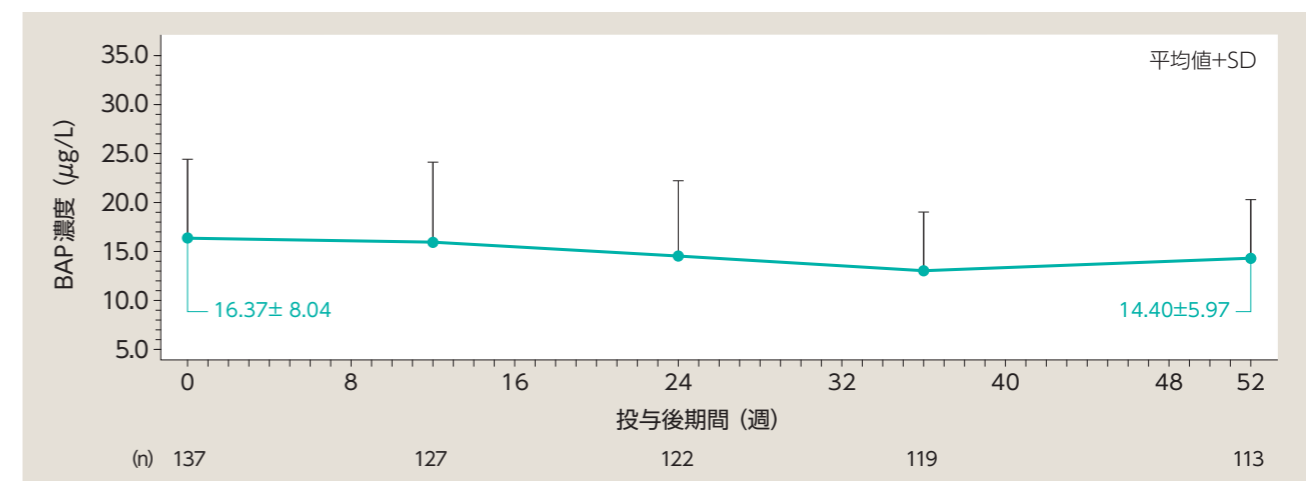
血清iFGF23濃度の推移



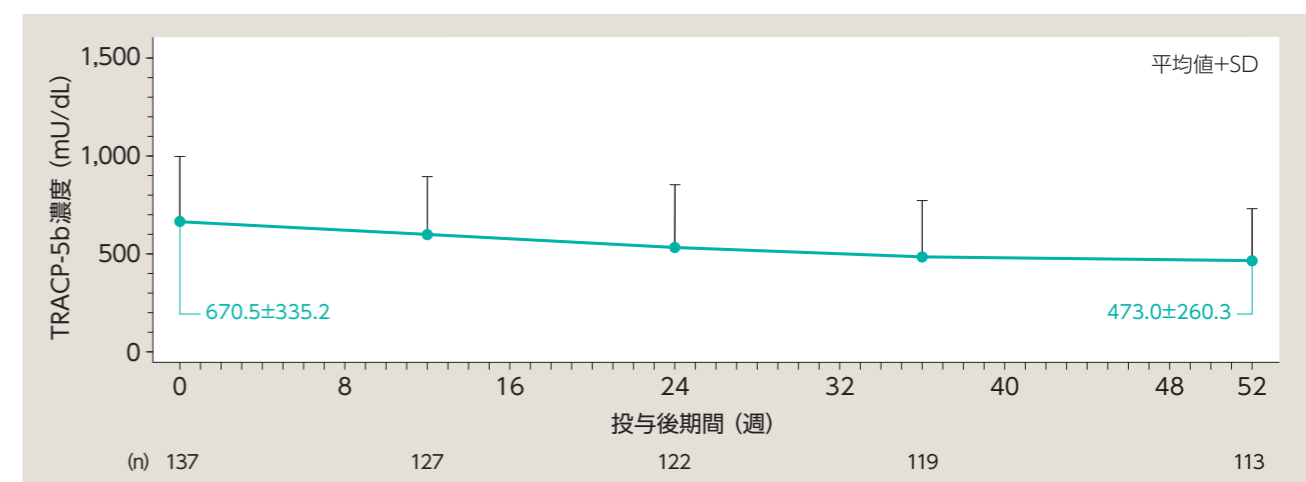
【参考情報】骨代謝マーカーへの影響

各骨代謝マーカーは、図のように推移しました。

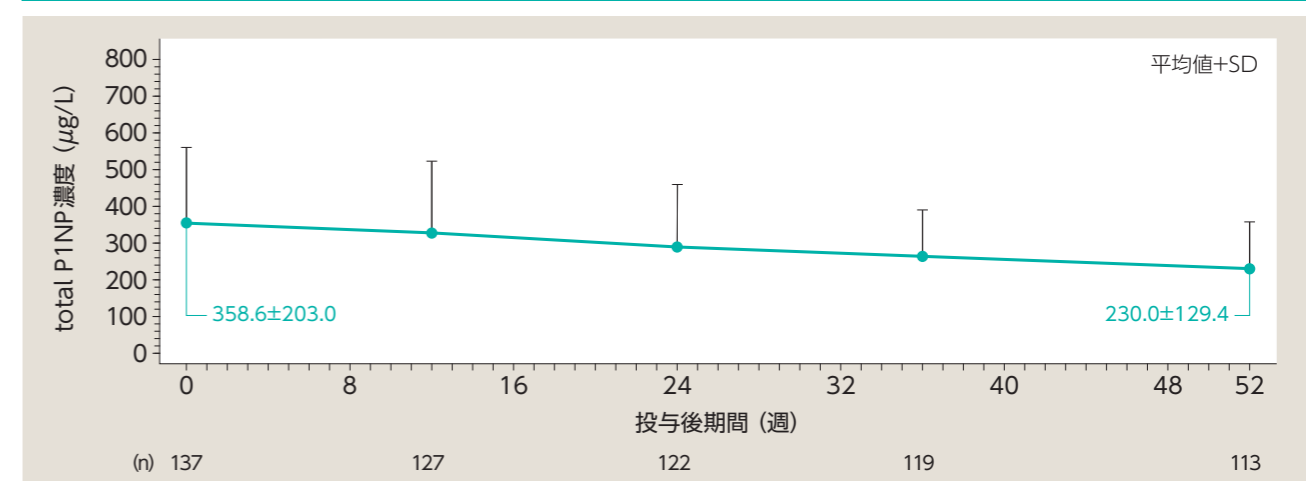
BAP濃度の推移



TRACP-5b濃度の推移



total P1NP濃度の推移

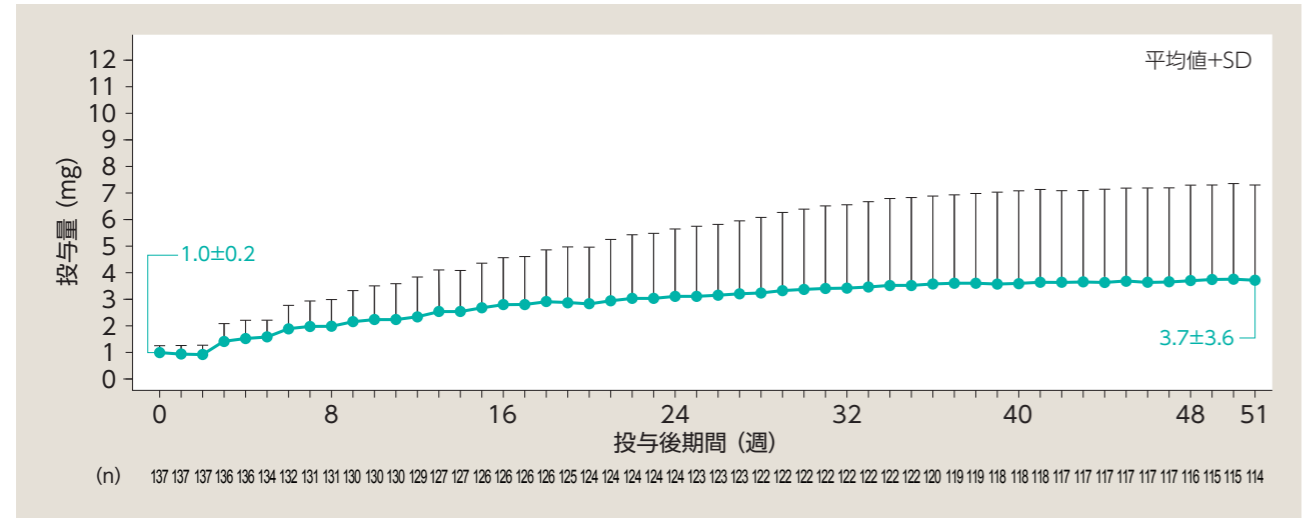


■投与期間及び投与量

オルケディア®が投与された患者全体137例での投与期間(平均値±SD)は47.07±12.79週、一日あたりの投与量は2.740±2.196mgでした。

オルケディア®の投与量は、投与後51週では3.7±3.6mgでした。

▶投与量の推移 (FAS)



オルケディア®が投与された患者のうち、シナカルセット塩酸塩の投与歴があり、投与後23週にオルケディア®が投与されている102例では、オルケディア®投与開始前日のシナカルセット塩酸塩の投与量は40.81±22.38mg、投与後23週のオルケディア®の投与量は3.40±2.55mgでした。

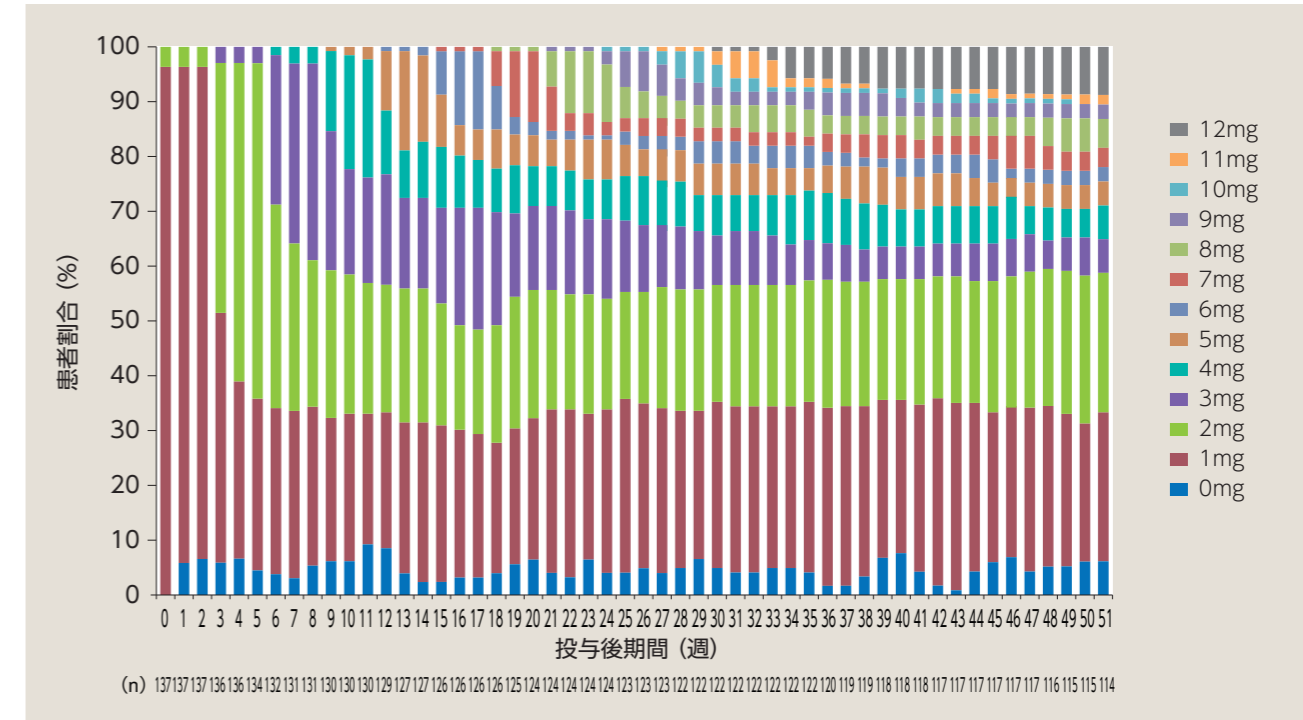
▶投与開始前日のシナカルセット塩酸塩の投与量及び投与後23週のオルケディア®の投与量

		オルケディア®投与開始前日のシナカルセット塩酸塩の投与量	投与後23週のオルケディア®の投与量
シナカルセット塩酸塩の投与歴があり、投与後23週にオルケディア®が投与されている患者	n	102	102
	平均±SD (mg)	40.81±22.38	3.40±2.55

投与開始時のオルケディア®の投与量は、1mgが96.4%、2mgが3.6%でした。

投与後51週のオルケディア®の投与量は、0mgが6.1%、1mgが27.2%、2mgが25.4%、3mgが6.1%、4mgが6.1%、5mgが4.4%、6mgが2.6%、7mgが3.5%、8mgが5.3%、9mgが2.6%、10mgが0%、11mgが1.8%、12mgが8.8%でした(欠測値は除く)。

▶投与量別の患者割合の推移 (FAS) ※



※欠測値は除く

■安全性

副作用(因果関係の否定できない有害事象)は、137例中48例(35.0%)に発現しました。

主な副作用は、補正カルシウム減少10例(7.3%)、悪心及び腹部不快感が各7例(5.1%)でした。

本試験において死亡に至った有害事象は発現しませんでした。重症度が高度と判定された副作用は腸閉塞で1例に発現しました。その他の重篤な副作用は、5例(3.6%)に発現しました。うつ血性心不全、心筋症、白内障、腸閉塞、薬物性肝障害が各1例に発現しました。

重篤な有害事象以外のうち、投与を中止又は休業した副作用は、137例中19例(13.9%)に発現しました。事象別では、補正カルシウム減少が最も多く10例(7.3%)に発現し、次いで、血中カルシウム減少が4例(2.9%)、下痢、びらん性胃炎、悪心、嘔吐、胸部不快感、そう痒症が各1例(0.7%)に発現しました。

用法及び用量(抜粋)
 <維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>
 通常、成人には、エポカルセットとして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。

臨床成績「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」

第Ⅲ相一般臨床試験 (PD)⁴⁾

4) 承認時評価資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（一般臨床試験）

試験方法

【目的】 腹膜透析 (PD) 施行中の 2HPT 患者を対象に、オルケディア®を経口投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした。また、32週間の投与終了後、オルケディア®を20週間延長投与し、長期投与時の安全性及び有効性も検討した。

【試験デザイン】 第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験

【対象】 PD施行中の2HPT患者39例 (FAS)

【方法】 本試験は用量調整期を30週間 (0～30週の前日)、評価期を2週間 (30～32週の規定された検査)、延長投与期を20週間 (32～52週) とした。対象にはオルケディア®を1日1回経口投与し、開始用量は1mg (事前検査時の血清iPTH濃度が500pg/mL以上かつ血清補正Ca濃度が9.0mg/dL以上の場合には2mg) とした。用量調整期は1～8mg、延長投与期は1～12mgで用量調整を行った。

【主な選択基準】 20歳以上。事前検査実施前16週間以上のPD歴を有し、事前検査において血清iPTH濃度が240pg/mL超、血清補正Ca濃度が8.4mg/dL以上の患者。

【併用薬剤】

併用禁止： 事前検査実施2週間前から52週 (若しくは32週終了時又は中止時) まで、シナカルセット塩酸塩の併用を禁止とし、事前検査実施24週間前から52週 (若しくは32週終了時又は中止時) まで、ビスホスホネート製剤、デノスマブ及びテリパラチド製剤の併用を禁止とした。

併用制限： 事前検査実施前2週間から0週まで、活性型ビタミンD製剤及びその誘導体、P吸着薬及びCa製剤は、薬剤の種類、用法・用量の変更、新規投与を禁止し、事前検査実施4週間前から0週まで、透析条件の変更を禁止した (投与開始日翌日以降は可)。

なお、事前検査実施前2週間以内にシナカルセット塩酸塩を使用した患者は除外された。

【評価項目】

● 有効性の評価

主要評価項目： 評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合

副次評価項目： 評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合

- ・ 評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率
- ・ 血清iPTH濃度、血清補正Ca濃度、血清P濃度

その他の評価項目： 血清 whole PTH濃度、イオン化Ca濃度、血清iFGF23濃度、Ca・P積

- ・ 骨代謝マーカー (BAP、TRACP-5b、total P1NP)
- ・ 副甲状腺 (体積及び血流評価)

● 安全性の評価：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図

【解析計画】

有効性の主たる解析の対象はFASとした。有効性の主要評価項目について主たる解析の安定性を確認することを目的にPPS (28例) を対象とした解析も実施。原則として、カテゴリカルデータは度数及び割合で要約し、連続量は患者数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

主要評価項目： 評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数、患者割合及び95%CIを算出した。

副次評価項目： 評価期における以下の項目について評価。ベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合及び95%CIを算出。ベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率の基本統計量及び95%CIを算出した。

また、以下の項目について検査時期別にカテゴリカルデータについては達成した患者数及び患者割合を算出し、連続量については基本統計量を示した。血清iPTH濃度：60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合、ベースラインからの血清iPTH濃度変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合、測定値及びベースラインからの変化率。血清補正Ca濃度/血清P濃度：測定値及びベースラインからの変化率。

その他の評価項目： 検査時期別の基本統計量を示した。

安全性の解析： 安全性の解析は安全性解析対象集団 (39例) を対象に実施した。オルケディア®投与開始後に発現したすべての有害事象を対象として、有害事象、因果関係が否定できない有害事象の有無及び内容別の発現割合を集計した。オルケディア®との因果関係が「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

安全性解析対象集団： 登録適格患者のうち、オルケディア®の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

FAS (Full Analysis Set)： 登録適格患者のうち、以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

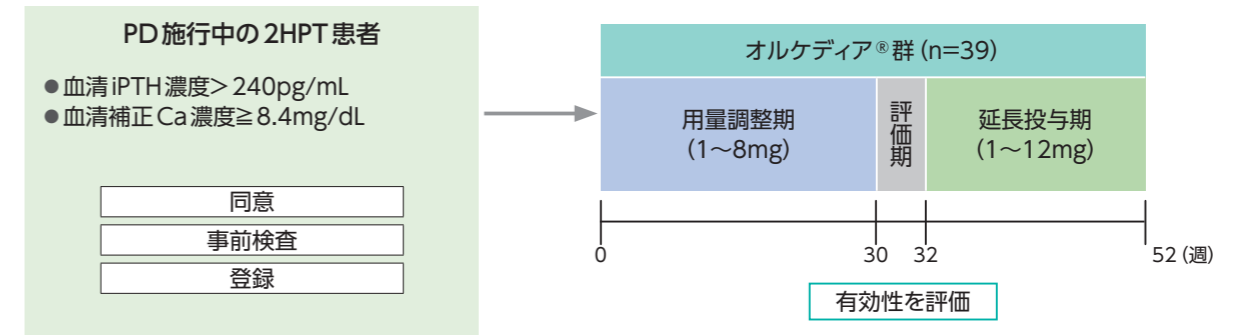
- ・ オルケディア®の投与を一度も受けていない患者
- ・ 投与開始後の血清iPTH濃度が1つも得られていない患者

PPS (Per Protocol Set)： FASのうち、32週までに以下のいずれかに該当する患者を除いた集団

- ・ 選択基準を満たさない又は除外基準に合致する患者
- ・ オルケディア®が30週間以上処方され、かつ投与開始から評価期終了までの服薬率が70%未満である患者 [服薬率 (%) = 100 × 処方どおり投与された日数 / 総処方日数]
- ・ 併用禁止薬の使用、併用禁止療法を行った患者
- ・ 評価期 (30週及び32週) の2時点ともに血清iPTH濃度が欠測している患者
- ・ 有効性評価に影響を与えうる治験実施計画書違反がある患者

腹膜透析 (PD: peritoneal dialysis)

試験デザイン



長期投与時の安全性データをより多く集積するために評価期を完遂した患者のうち、52週までの継続が可能であると治験責任医師等に判断された患者が延長投与期に移行できるものとした。延長投与期への移行には休業期間を設けなかった。

【オルケディア® 開始用量】

		事前検査時の血清補正Ca濃度	
		9.0mg/dL未満	9.0mg/dL以上
事前検査時の血清iPTH濃度	500pg/mL未満	1mg	1mg
	500pg/mL以上	1mg	2mg

【併用薬・併用療法】

併用薬・併用療法	投与開始日まで	投与開始日翌日以降
シナカルセット塩酸塩	事前検査実施2週間前から 使用不可	
ビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤	事前検査実施24週間前から 使用不可	
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体	事前検査実施2週間前から 変更及び新規投与不可	変更及び新規投与を可
P吸着薬、Ca製剤	事前検査実施2週間前から 変更及び新規投与不可	変更及び新規投与を可
透析条件	事前検査実施4週間前から透析の種類 (CAPD、APD等)、透析液Ca濃度、1日交換回数、1回貯留量の処方 変更不可	透析液Ca濃度の処方は投与後32週まで 変更不可 、延長投与期は変更可 透析の種類 (CAPD、APD等)、透析液Ca濃度、1日交換回数、1回貯留量の処方の変更可

連続携帯式腹膜透析 (CAPD: continuous ambulatory peritoneal dialysis)
自動腹膜透析 (APD: automated peritoneal dialysis)

用法及び用量に関する注意 (抜粋)

<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>

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、開始用量として1日1回2mgを考慮すること。【国内第Ⅲ相長期投与試験 (血液透析)、国内第Ⅲ相一般臨床試験 (腹膜透析) の項参照】

■患者特性 (安全性解析対象集団及びFAS)

		オルケディア®群 n=39
性別、n (%)	女性	16 (41.0)
	男性	23 (59.0)
年齢、平均値±SD (歳)		62.4±10.1
体重、平均値±SD (kg)		65.11±11.86
BMI、平均値±SD (kg/m ²)		24.93±3.18
透析歴、平均値±SD (月)		32.4±23.6
透析液Ca濃度、n (%)	2.3mEq/L	4 (10.3)
	2.5mEq/L	10 (25.6)
	3.5mEq/L	15 (38.5)
	4.0mEq/L	0
	その他	10 (25.6)
透析療法、n (%)	CAPD	29 (74.4)
	APD	10 (25.6)
	その他	0
残腎機能 (1日尿量)、n (%)	<100mL	2 (5.1)
	≥100 to <500mL	8 (20.5)
	≥500mL	29 (74.4)
原疾患、n (%)	糖尿病性腎症	9 (23.1)
	慢性糸球体腎炎	15 (38.5)
	腎硬化症	6 (15.4)
	多発性嚢胞腎	5 (12.8)
	慢性腎盂腎炎	0
	その他	4 (10.3)
事前検査前のシナカルセット塩酸塩の使用歴、n (%)	なし	30 (76.9)
	あり	9 (23.1)
併用薬、n (%)	活性型ビタミンD製剤及びその誘導体	25 (64.1)
	P吸着薬及びCa製剤	31 (79.5)
	P吸着作用を有する食品	0
ベースラインの血清iPTH濃度、平均値±SD (pg/mL)		465.7±281.6
ベースラインの血清補正Ca濃度、平均値±SD (mg/dL)		9.13±0.50
ベースラインの血清P濃度、平均値±SD (mg/dL)		4.86±1.07
投与開始用量、n (%)	オルケディア® 1mg	32 (82.1)
	オルケディア® 2mg	7 (17.9)

■評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合 (主要評価項目)、投与後52週での患者数及び患者割合 (副次評価項目)

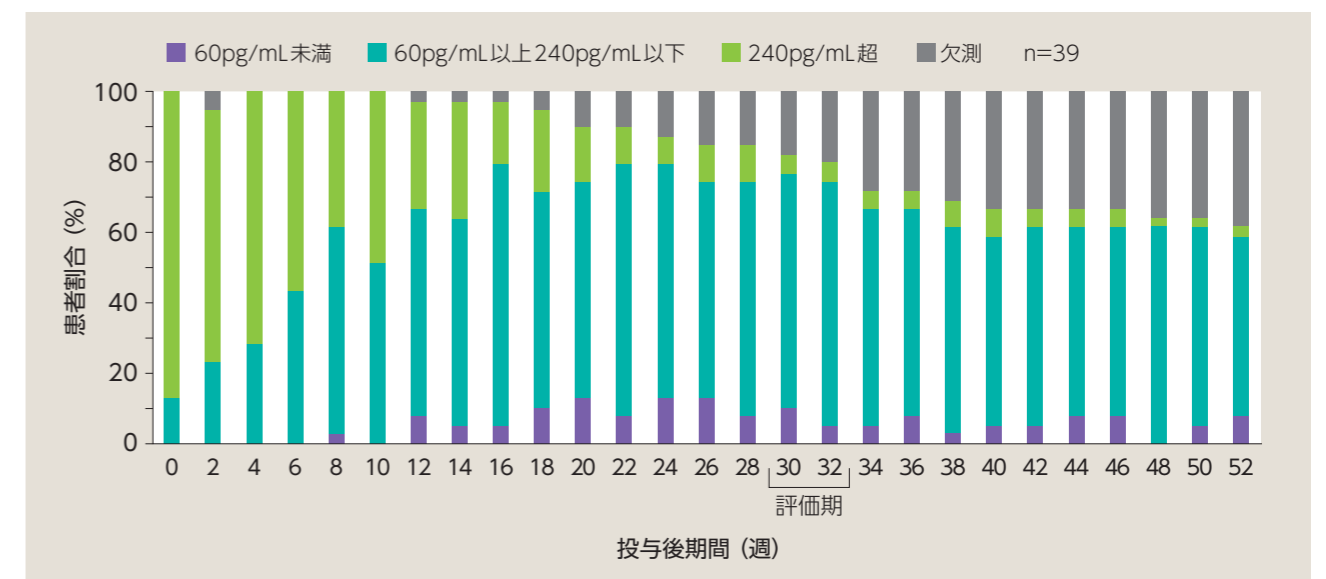
評価期における血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合は、71.8% (28/39例、95%CI: 55.1~85.0%) でした。

▶血清iPTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者数及び患者割合 (評価期及び投与後52週)

解析対象集団		主要評価項目 評価期 (投与後30~32週)	副次評価項目 投与後52週
FAS (39例)	n (%)	28 (71.8%)	20 (51.3%)
	95%CI	55.1~85.0	—
PPS (28例)	n (%)	26 (92.9%)	20 (71.4%)
	95%CI	76.5~99.1	—

血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合は、投与後16週に74.4% (29/39例) に達し、投与後52週では51.3% (20/39例) でした。各時点でデータが得られた患者では、投与後16週で76.3% (29/38例)、投与後52週では83.3% (20/24例) でした。

▶血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下を達成した患者割合の推移

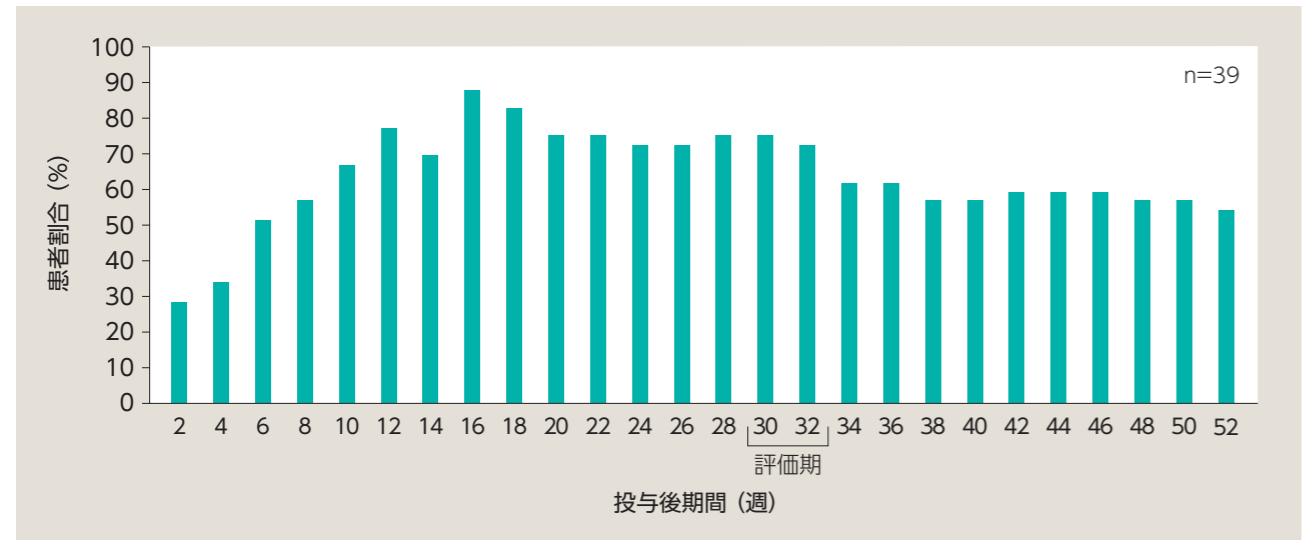


■評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者数及び患者割合 (副次評価項目)

評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率が30%以上低下を達成した患者割合は、74.4% (29/39例、95%CI: 57.9~87.0%) でした。

ベースラインからの血清iPTH濃度変化率が30%以上低下を達成した患者は、投与後16週に87.2% (34/39例) に達し、投与後52週では53.8% (21/39例) でした。各時点でデータが得られた患者では、投与後16週で89.5% (34/38例)、投与後52週では87.5% (21/24例) でした。

▶ベースラインからの血清iPTH濃度変化率が30%以上低下を達成した患者割合の推移



■評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率 (副次評価項目)

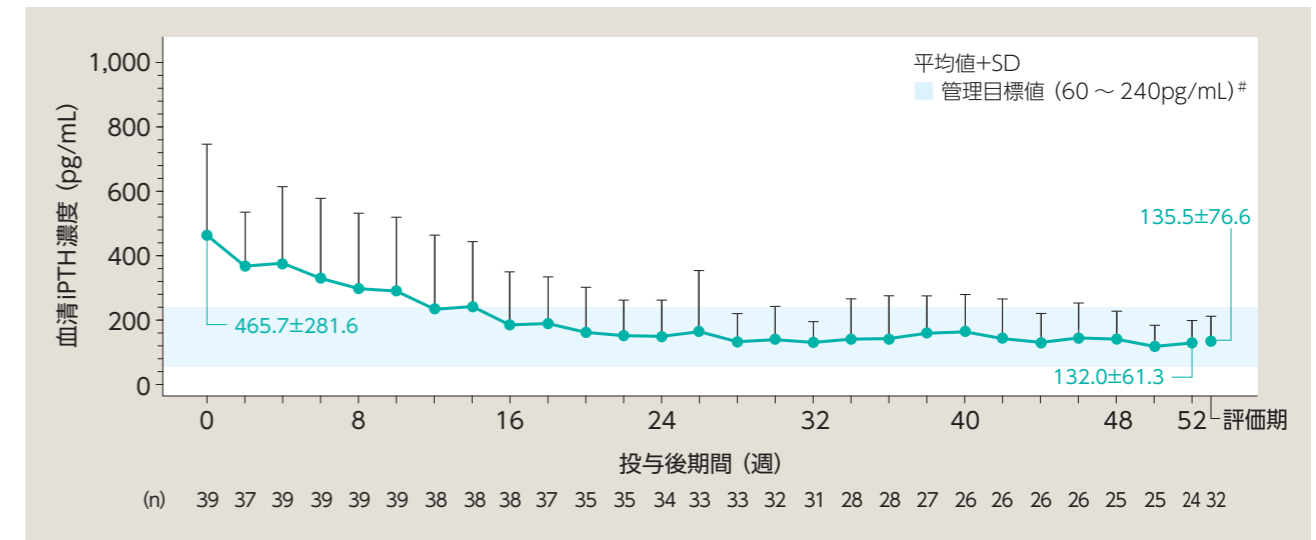
評価期におけるベースラインからの血清iPTH濃度平均変化率は、-64.44±26.03% でした。

■血清iPTH濃度 (副次評価項目)

血清iPTH濃度は、ベースラインの465.7±281.6pg/mLから、投与後16週では184.7±165.1pg/mL、投与後52週では132.0±61.3pg/mLとなりました。

ベースラインからの変化率は、投与後16週では-58.31±23.06%、投与後52週では-63.53±22.25% でした。

▶血清iPTH濃度の推移

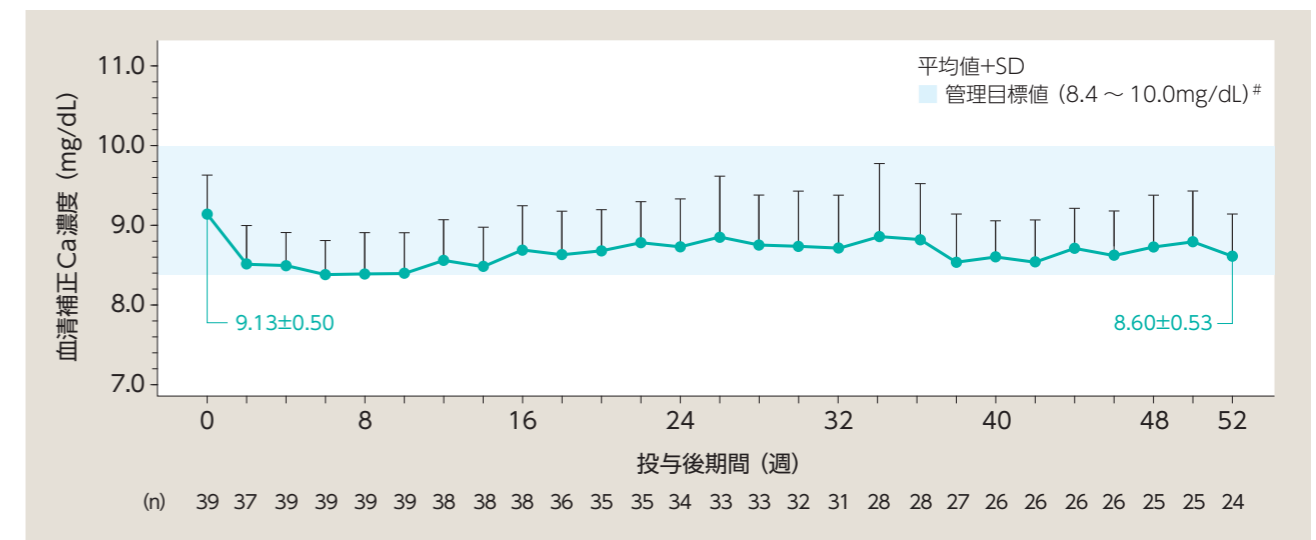


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

■血清補正Ca濃度 (副次評価項目)

血清補正Ca濃度は、ベースラインでは9.13±0.50mg/dLでした。オルケディア®投与後2週に8.52±0.48mg/dLとなり、投与後52週では、8.60±0.53mg/dL でした。

▶血清補正Ca濃度の推移

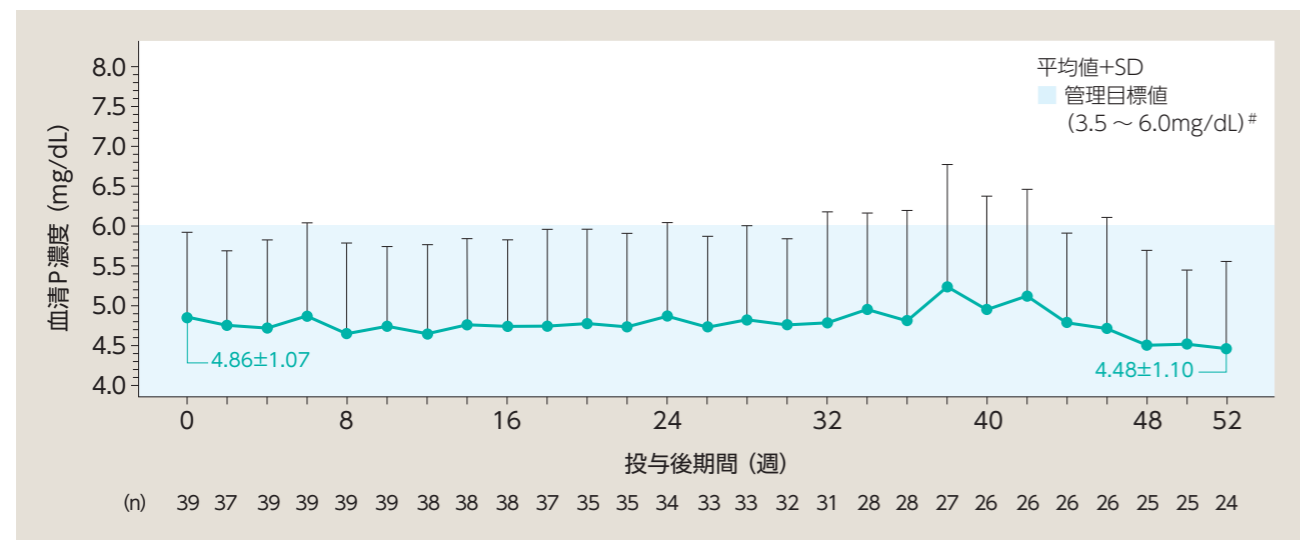


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

■ 血清P濃度 (副次評価項目)

血清P濃度は、ベースラインでは4.86±1.07mg/dLでした。投与後52週では4.48±1.10mg/dLでした。

▶ 血清P濃度の推移

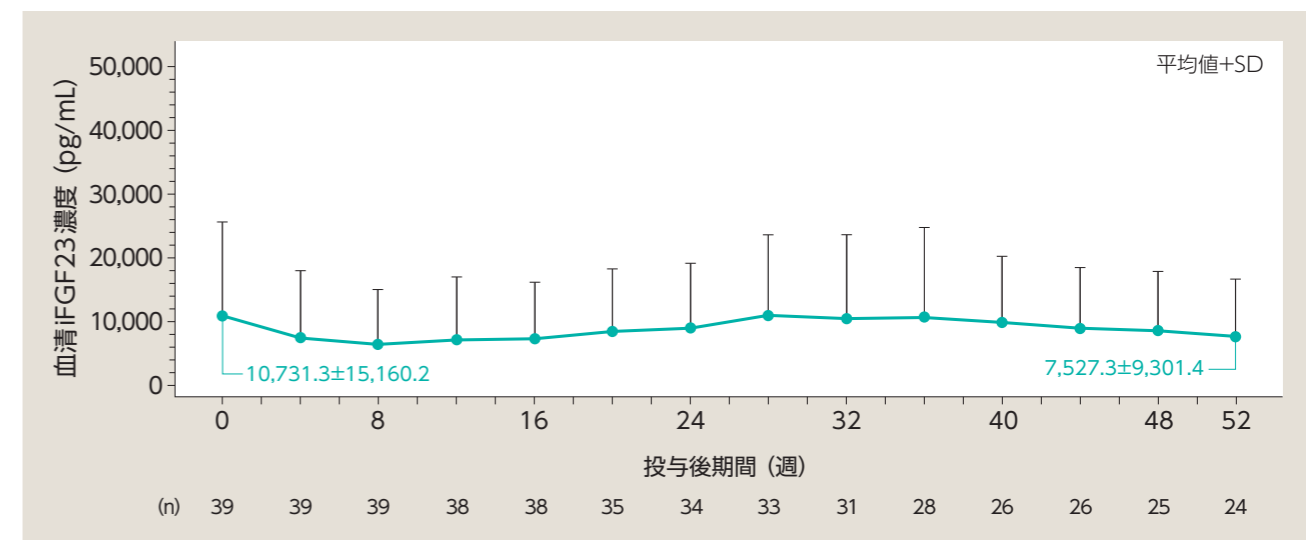


#日本透析医学会 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン

【参考情報】 血清iFGF23濃度 (その他の評価項目)

血清iFGF23濃度は、ベースラインでは10,731.3±15,160.2pg/mLであり、投与後8週に6,376.5±8,844.3pg/mLとなり、投与後52週では7,527.3±9,301.4pg/mLでした。

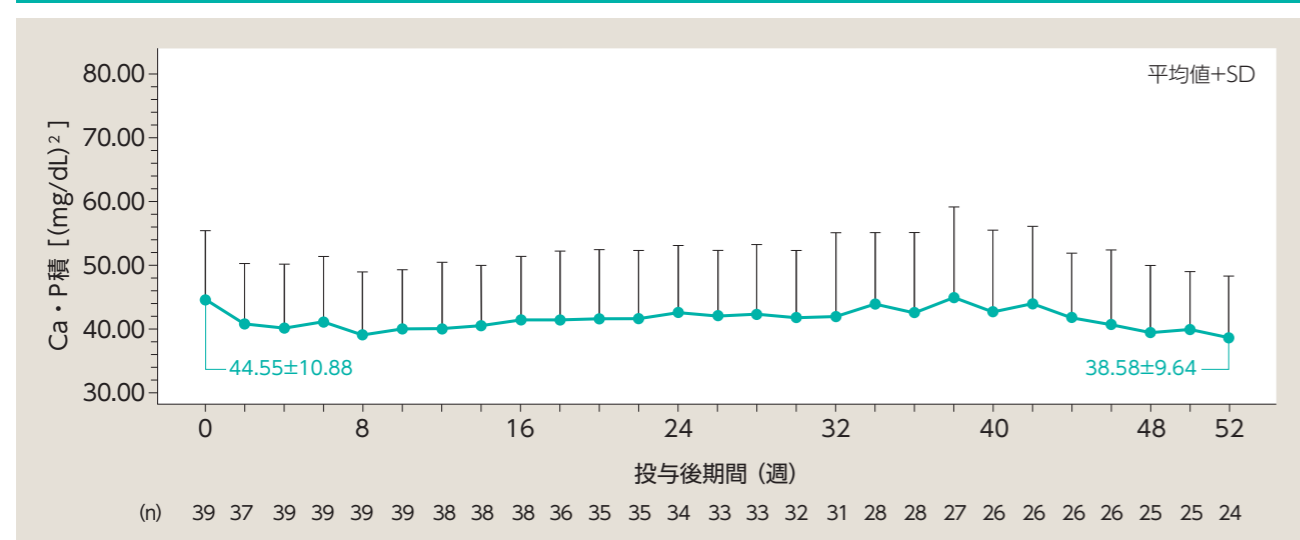
▶ 血清iFGF23濃度の推移



■ Ca・P積 (その他の評価項目)

Ca・P積は、ベースラインでは44.55±10.88 (mg/dL)²でした。投与後2週で40.75±9.39 (mg/dL)²となり、投与後52週では38.58±9.64 (mg/dL)²でした。

▶ Ca・P積の推移

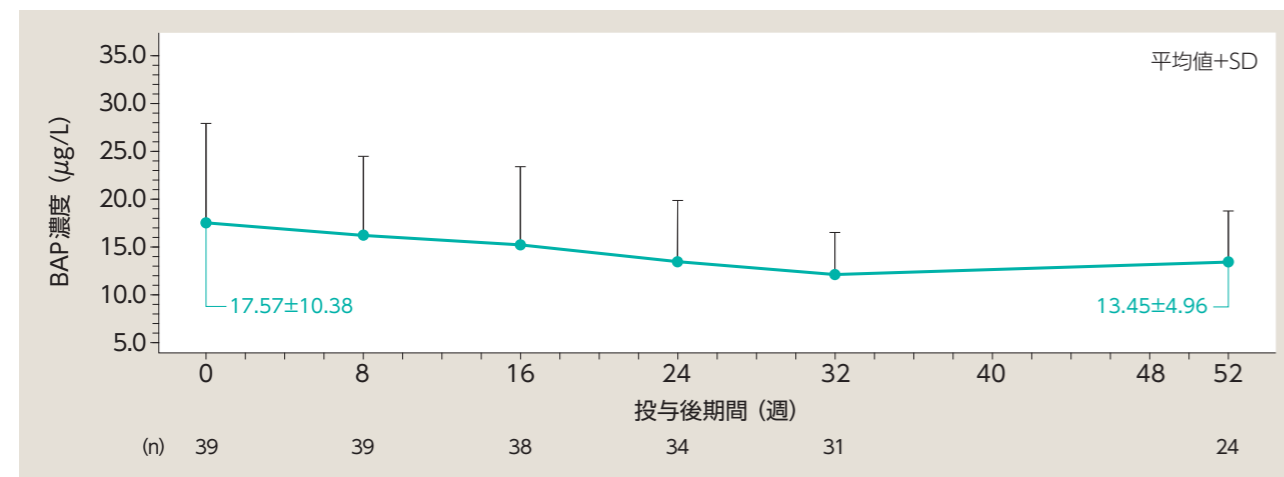


臨床成績

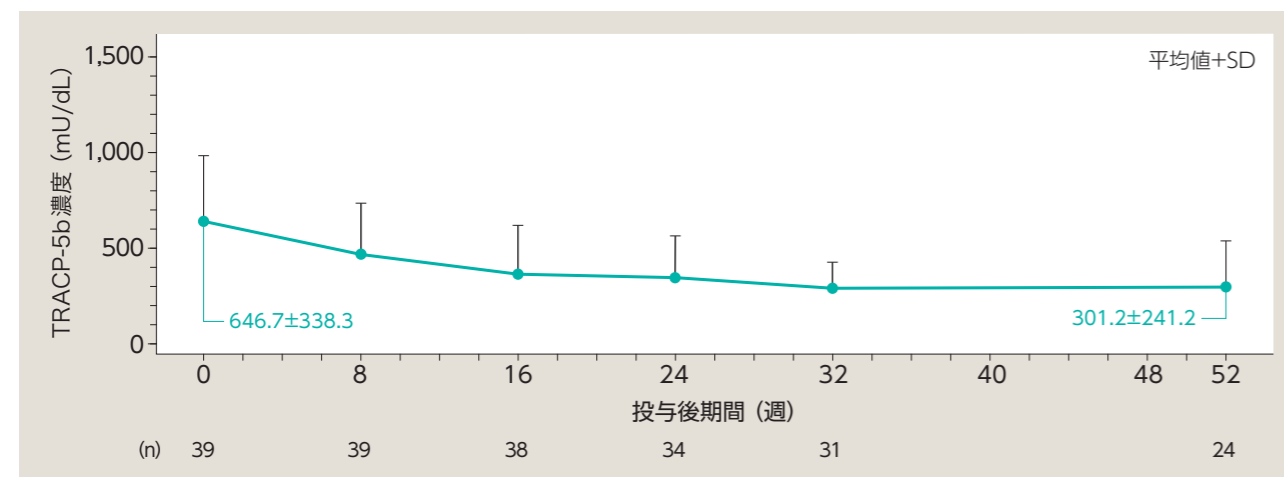
【参考情報】骨代謝マーカーへの影響 (その他の評価項目)

各骨代謝マーカーは、図のように推移しました。

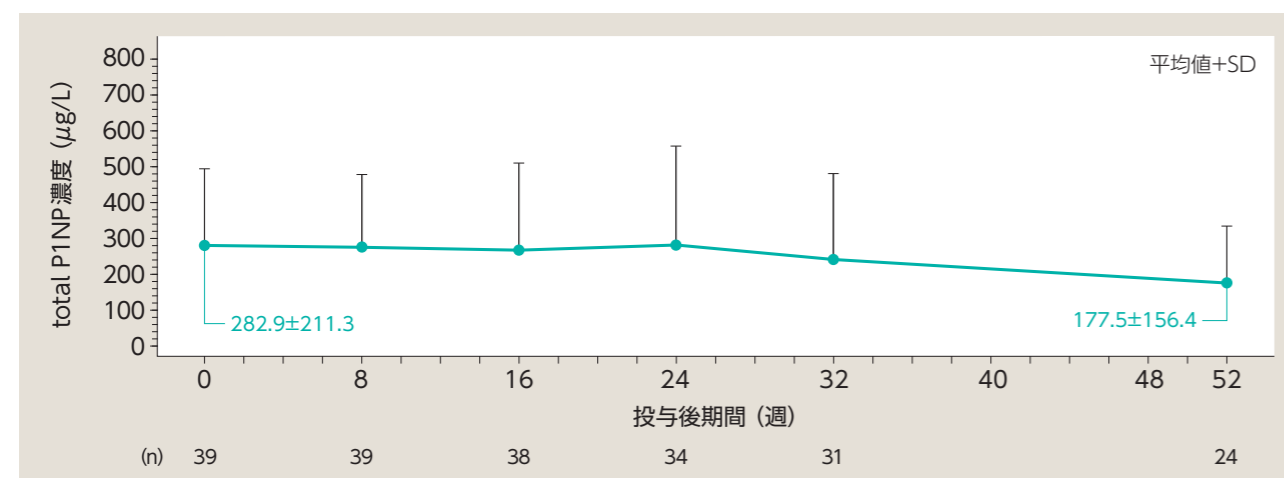
▶ BAP 濃度の推移



▶ TRACP-5b 濃度の推移



▶ total P1NP 濃度の推移



■ 投与期間及び投与量

オルケディア®が投与された患者 39 例での投与期間 (平均値±SD) は 43.74 ± 12.48 週、1 日あたりの投与量は 1.762 ± 1.289mg でした。

オルケディア®の投与量は、投与後 50 週では 2.3 ± 2.5mg (FAS) でした。

■ 安全性

副作用 (因果関係の否定できない有害事象) は、39 例中 18 例 (46.2%) に発現しました。主な副作用は、補正カルシウム減少 7 例 (17.9%)、血中カルシウム減少 2 例 (5.1%) でした。

本試験において死亡に至った有害事象として、意識変容状態が 1 例 (2.6%) に発現しましたが、オルケディア®との因果関係は否定されました。重症度が高度と判定された有害事象は、39 例中 7 例 (17.9%) に発現しましたが、いずれもオルケディア®との因果関係は否定されました。

その他の重篤な有害事象は、16 例 (41.0%) に発現しましたが、いずれもオルケディア®との因果関係は否定されました。

重篤な有害事象以外のうち、投与を中止又は休薬した副作用は、39 例中 8 例 (20.5%) に発現しました。事象別では、補正カルシウム減少が最も多く 5 例 (12.8%) に発現し、血中カルシウム減少が 2 例 (5.1%)、湿疹が 1 例 (2.6%) に発現しました。

第Ⅲ相非盲検臨床試験⁵⁾

5) 承認時評価資料：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

試験方法

【目的】 副甲状腺癌及びPTx不能又は術後再発のPHPTにおける高Ca血症患者を対象にオルケディア®を経口投与したときの有効性及び安全性を第Ⅲ相非盲検臨床試験にて検討する。

【試験デザイン】 第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験

【対象】 副甲状腺癌及びPTx不能又は術後再発のPHPTにおける高Ca血症患者18例 (FAS)

【方法】 本試験は投与開始から最大24週間の評価期、その後の52週までの延長投与期より構成された。オルケディア®の開始用量は2mg 1日1回 (事前検査の血清補正Ca濃度が12.5mg/dLを超えた場合は2mg 1日2回投与が可能) とし、血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下になるよう、2mg 1日1回 (1日投与量2mg)～6mg 1日4回 (1日投与量24mg) の範囲で用量調整を行った。投与後24週までに血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者は、その時点で延長投与期に移行した。また、その他の患者のうち、投与後24週に治験責任医師等が延長投与期への移行に問題がないと判断した場合も、延長投与期に移行した (評価期と延長投与期を合わせて52週間投与)。

【来院及び検査頻度】 患者は評価期には2週間に1回来院して検査を実施し、血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された時点で延長投与期に移行した。延長投与期は、4週ごとに必ず来院して検査を実施し、増量又は休業後の再開をした場合は、その2週後に必ず来院し検査を実施した。

【主な選択基準】 20歳以上。事前検査における血清補正Ca濃度が11.3mg/dLを超えている患者。

【併用薬剤】

併用禁止： 事前検査実施2週間前から試験終了時又は中止時まで、シナカルセト塩酸塩の併用を禁止した。

併用制限： 活性型ビタミンD製剤及びその誘導体、Ca製剤、高Ca血症の治療を目的としないカルシトニン製剤、骨粗鬆症の治療を目的としたビスホスホネート製剤は、事前検査実施2週間前から試験終了時又は中止時まで薬剤の種類、用法・用量の変更、新規投与を禁止した。骨粗鬆症の治療を目的としたゾレドロン酸水和物、デノスマブ、高Ca血症の治療を目的としたカルシトニン製剤及びビスホスホネート製剤は、事前検査実施12週間前から試験終了時又は中止時まで、薬剤の種類、用法・用量の変更、新規投与を禁止した。

【評価項目】

●有効性の評価

主要評価項目： 評価期における血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者数及び患者割合

副次評価項目：

- ・評価期における血清補正Ca濃度がベースラインから1.0mg/dL以上低下し、低下が2週間維持された患者数及び患者割合
- ・検査時点別の血清補正Ca濃度、血清iPTH濃度、血清whole PTH濃度

●安全性の評価：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン

●その他の評価：QOL評価 (EQ-5D-5L)

【解析計画】

有効性の解析はFAS (18例) を対象として評価した。また、オルケディア®が投与された患者 (18例) を安全性解析対象集団とし、安全性を評価した。カテゴリカルデータは頻度と割合で要約し、連続データは基本統計量で要約し、患者数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値を算出した。

主要評価項目： 評価期における血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者数、患者割合及び正確な95%CIを算出した。なお、正確な95%CIの下限が閾値割合11%を上回るか否かを有効性の判断基準とした*1。

副次評価項目： 評価期における血清補正Ca濃度がベースラインから1.0mg/dL以上の低下が2週間維持された患者数、患者割合及び正確な両側95%CIを算出した。血清補正Ca濃度は実測値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出し、血清iPTH濃度と血清whole PTH濃度は、実測値及びベースラインからの変化率の基本統計量を算出した。

サブグループ解析： 原疾患別 (副甲状腺癌、PTx不能のPHPT、術後再発のPHPT) の有効性評価を実施した。

安全性の解析： 投与開始後に発現したすべての有害事象及び副作用を対象として、内容別の発現患者数を集計し、発現割合を算出した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA version 21.1のPT及びSOC別に実施した。また、重症度別、発現時投与量別、発現時期別の集計も同様に実施した。オルケディア®との因果関係が「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。

その他： EQ-5D-5Lの結果を一覧に示した。

*1 シナカルセト塩酸塩の国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ相試験、海外で実施されたシナカルセト塩酸塩とプラセボの比較試験 [Khan A. et al.: Eur. J. Endocrinol. 172(5): 527-535, 2015] の有効性評価項目の成績を参考に設定した。

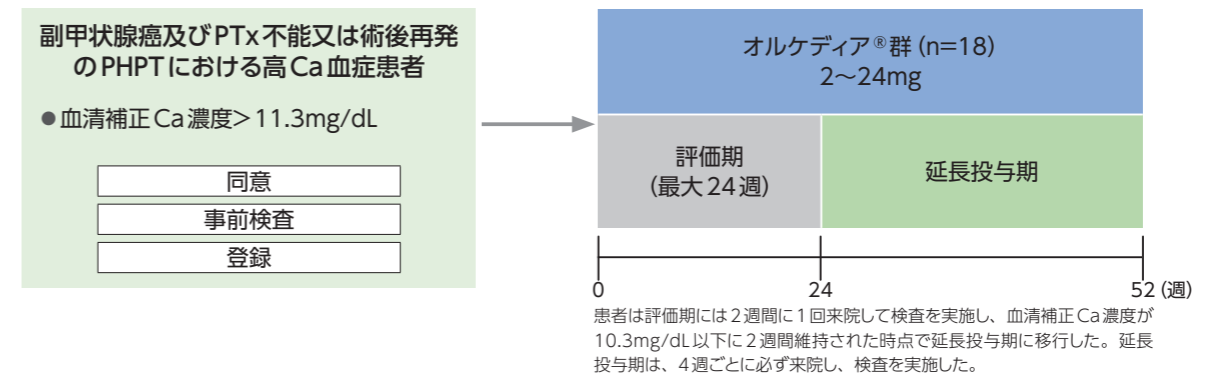
EQ-5D-5L: The 5-level EQ-5D version QOL: quality of life

安全性解析対象集団： 登録適格患者のうち、オルケディア®の投与を一度も受けていない患者を除いた集団

FAS：登録適格患者のうち、以下に該当する患者を除いた集団

- ・オルケディア®の投与を一度も受けていない患者
- ・投与開始後の血清補正Ca濃度が1つも得られていない患者

試験デザイン



主要評価項目： 評価期における血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者数及び患者割合

【投与量のパターン】

投与量
(1) 2mg 1日1回 (1日投与量2mg)
(2) 2mg 1日2回 (1日投与量4mg)
(3) 4mg 1日2回 (1日投与量8mg)
(4) 6mg 1日2回 (1日投与量12mg)
(5) 6mg 1日3回 (1日投与量18mg)
(6) 6mg 1日4回 (1日投与量24mg)

オルケディア® 2mg 1日1回 (1日投与量2mg) から投与開始した。ただし事前検査の血清補正Ca濃度が12.5mg/dLを超えている患者は2mg 1日2回 (1日投与量4mg) からの投与開始を可とした。以降は、用量調整基準に従って用法・用量を調整し、(1)～(6)のいずれかの用法・用量で連日経口投与しそれ以外の用法・用量の投与は禁止した。

用量調整基準	
増量基準	血清補正Ca濃度 > 10.3mg/dLかつ同じ用量が2週間以上投与されている場合で治験責任医師等が問題ないと判断した場合は、1段階ずつ増量。
減量基準	有害事象の発現等により治験責任医師等が必要と判断した場合に原則1段階ずつ。治験責任医師等の判断によりそれ以上の減量も可能だが、減量の下限は2mg 1日1回 (1日投与量2mg) まで (それ以下に減量する場合は休業)。
減量後の増量	治験責任医師等が増量可能と判断した場合に原則1段階ずつ (治験責任医師等の判断により、減量直前までの用法・用量であれば1段階を超える増量も可)。

【併用制限薬・併用制限療法】

併用制限薬	治療目的	期間
シナカルセト塩酸塩 (併用禁止)		事前検査実施2週間前から 使用不可
ビスホスホネート製剤	高Ca血症治療を目的とした場合	事前検査実施12週間前から薬剤の種類、用法・用量の 変更、新規投与と禁止
	骨粗鬆症治療を目的とした場合	事前検査実施2週間前から薬剤の種類、用法・用量の 変更、新規投与と禁止 (ゾレドロン酸水和物は12週間前から)
カルシトニン製剤	高Ca血症治療を目的とした場合	事前検査実施12週間前から薬剤の種類、用法・用量の 変更、新規投与と禁止
	高Ca血症治療を目的としない場合	事前検査実施2週間前から薬剤の種類、用法・用量の 変更、新規投与と禁止
デノスマブ		事前検査実施12週間前から薬剤の種類、用法・用量の 変更、新規投与と禁止
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体		事前検査実施2週間前から薬剤の種類、用法・用量の 変更、新規投与と禁止
Ca製剤		事前検査実施2週間前から薬剤の種類、用法・用量の 変更、新規投与と禁止

用法及び用量 (抜粋)

<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、エポカルセトとして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。

用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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

■患者特性 (FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団)

		オルケディア®群 n=18
性別、n (%)	女性	13 (72.2)
	男性	5 (27.8)
年齢、平均値±SD (歳)		62.2±11.9
体重、平均値±SD (kg)		56.23±8.69
BMI、平均値±SD (kg/m ²)		22.82±3.11
原疾患、n (%)	副甲状腺癌	3 (16.7)
	PTx不能のPHPT	13 (72.2)
	術後再発のPHPT	2 (11.1)
原疾患に対する薬物療法、n (%)	なし	15 (83.3)
	あり	3 (16.7)
PTx、n (%)	なし	12 (66.7)
	あり	6 (33.3)
副甲状腺インターベンション、n (%)	なし	18 (100.0)
	あり	0 (0.0)
事前検査前のシナカルセット塩酸塩の使用歴、n (%)	なし	5 (27.8)
	あり	13 (72.2)
事前検査前のシナカルセット塩酸塩の投与量*、平均値±SD (mg/日)		81.5±71.3
ベースラインの血清補正Ca濃度、平均値±SD (mg/dL)		11.73±0.84
ベースラインの血清iPTH濃度、平均値±SD (pg/mL)		507.7±1,409.8
投与開始用量、n (%)	オルケディア® 2mg 1日1回	16 (88.9)
	オルケディア® 2mg 1日2回	2 (11.1)

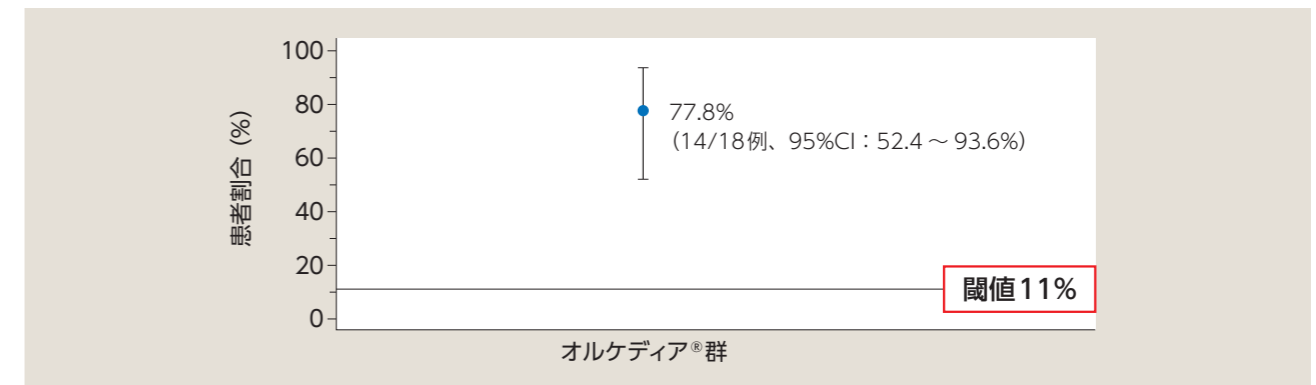
* n=13

用法及び用量に関連する注意 (抜粋)
 <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 血清カルシウム濃度が12.5mg/dLを超える場合には、開始用量として1回2mg 1日2回を考慮すること。
 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)
 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。

■評価期における血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者数及び患者割合 (主要評価項目): 検証的解析結果

評価期における血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者割合は、77.8% (14/18例、95%CI: 52.4~93.6%) でした。95%CIの下限が設定した閾値割合である11%を上回ったことから、有効性が確認されました (検証的解析結果)。

主要評価項目を達成した患者14例の評価期は4~22週間でした。この14例における評価期終了時のオルケディア®の用法・用量は、2mg 1日2回が4例、4mg 1日2回が5例、6mg 1日2回が3例、6mg 1日4回が2例でした。

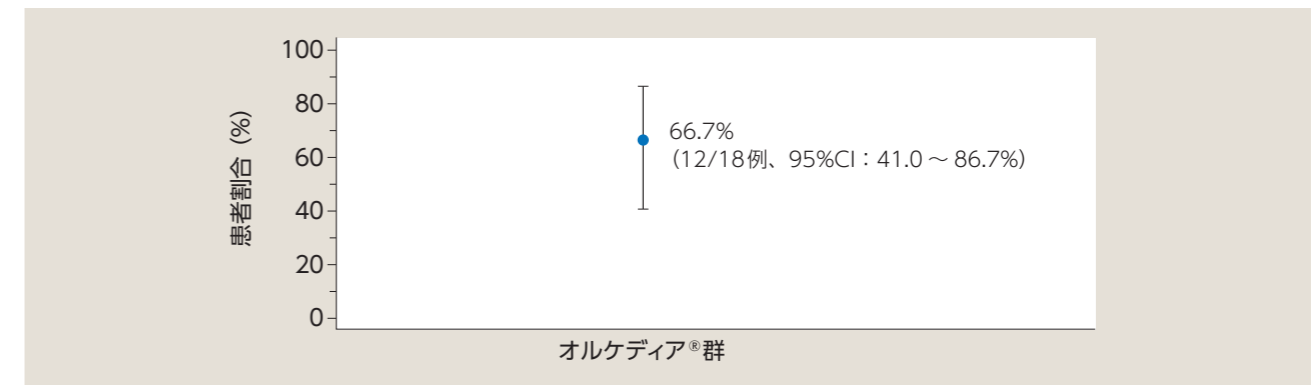


原疾患別の評価期における血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された患者数 (サブグループ解析)

原疾患	患者数
副甲状腺癌 (n=3)	0例
PTx不能のPHPT (n=13)	12例
術後再発のPHPT (n=2)	2例

■評価期における血清補正Ca濃度がベースラインから1.0mg/dL以上低下し、低下が2週間維持された患者数及び患者割合 (副次評価項目)

評価期における血清補正Ca濃度がベースラインから1.0mg/dL以上低下し、低下が2週間維持された患者割合は66.7% (12/18例、95%CI: 41.0~86.7%) でした。



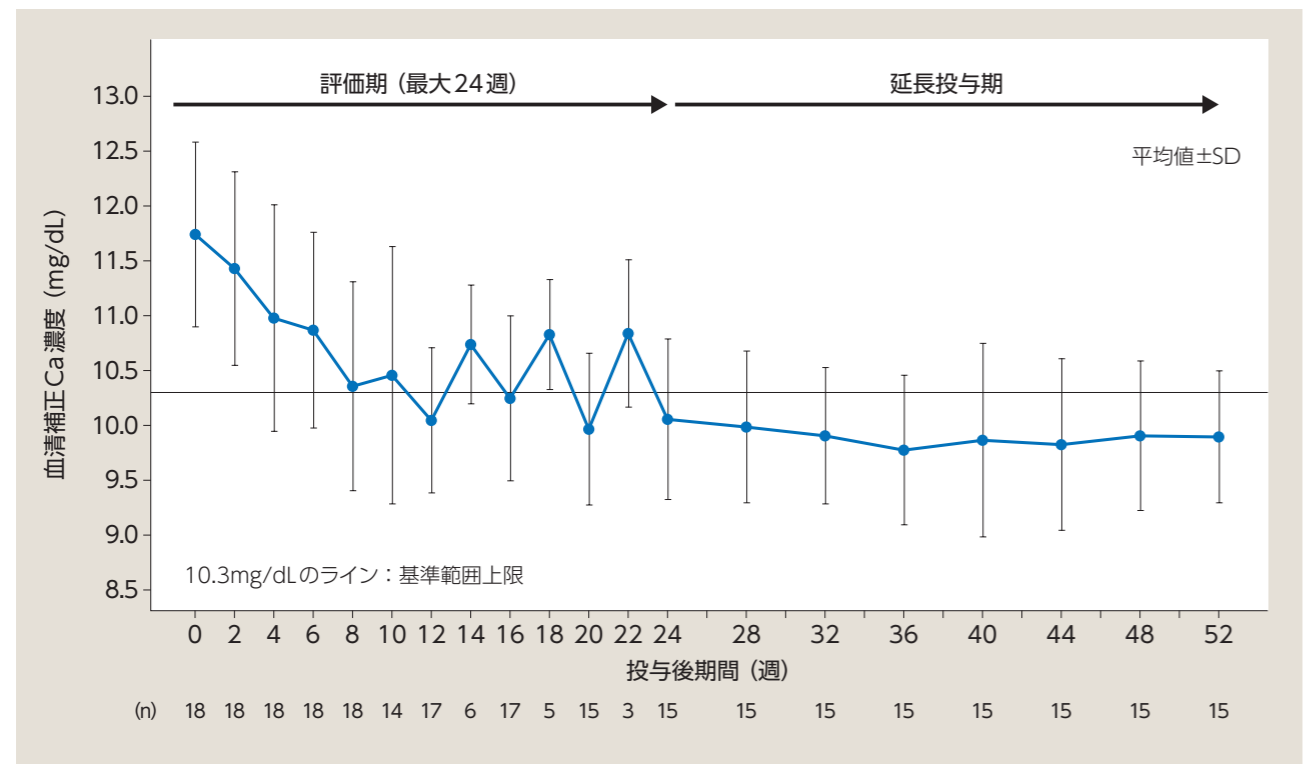
原疾患別の評価期における血清補正Ca濃度がベースラインから1.0mg/dL以上低下し、低下が2週間維持された患者数 (サブグループ解析)

原疾患	患者数
副甲状腺癌 (n=3)	2例
PTx不能のPHPT (n=13)	9例
術後再発のPHPT (n=2)	1例

■ 検査時点別の血清補正Ca濃度 (副次評価項目)

血清補正Ca濃度は、ベースラインの11.73±0.84mg/dLから、投与後12週では10.04±0.66mg/dL、投与後52週では9.89±0.60mg/dLとなりました。ベースラインからの変化量は、投与後8週で-1.38±0.77mg/dL、投与後52週では-1.71±0.52mg/dLでした。

▶ 血清補正Ca濃度の推移



来院及び検査頻度：患者は評価期には2週間に1回来院し、血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された時点で延長投与期に移行した。延長投与期は、4週ごとに必ず来院して検査を実施し、増量又は休薬後の再開をした場合は、その2週後に必ず来院し検査を実施した。

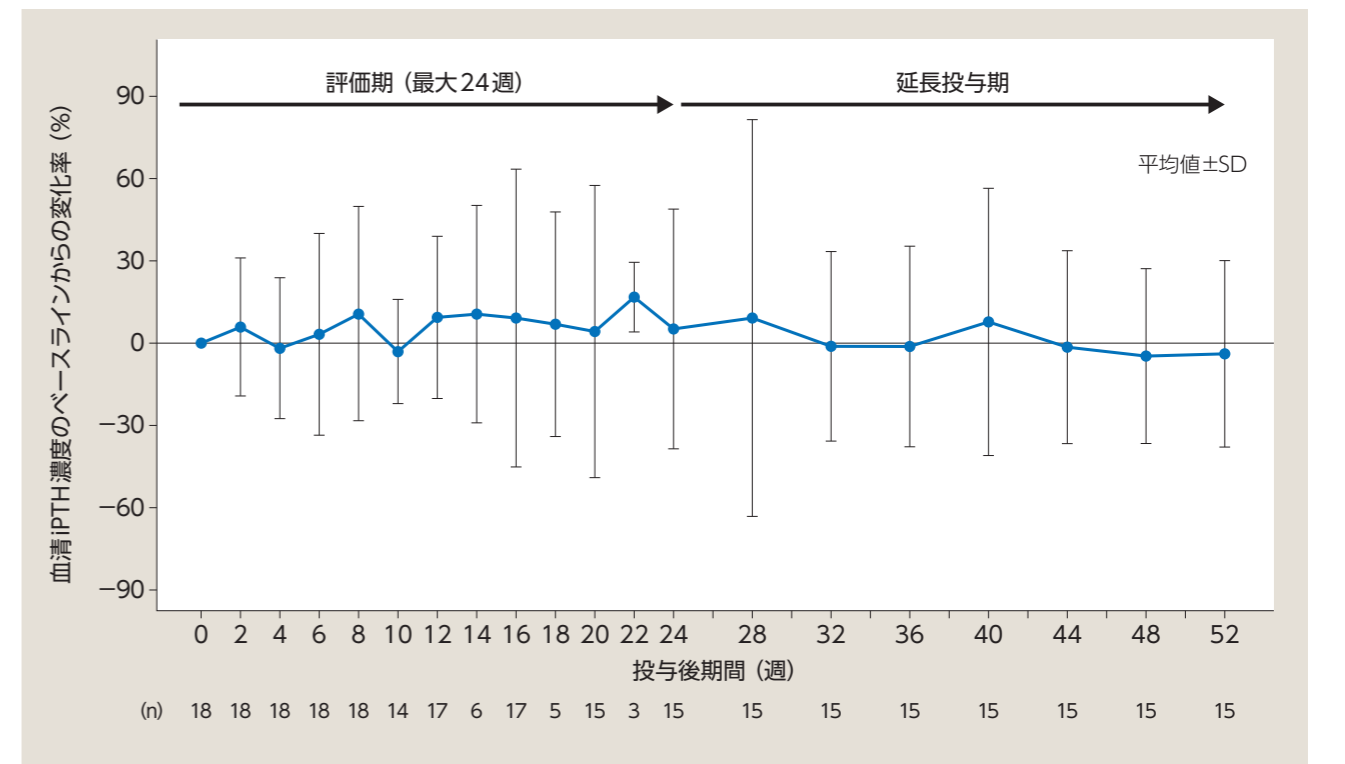
原疾患別の血清補正Ca濃度 (サブグループ解析)

	ベースライン 平均値±SD (mg/dL)	投与後52週 平均値±SD (mg/dL)
副甲状腺癌	12.67±1.01 (n=3)	11.0 (n=1)
PTx不能のPHPT	11.57±0.73 (n=13)	9.84±0.58 (n=12)
術後再発のPHPT	11.35±0.49 (n=2)	9.65±0.07 (n=2)

■ 検査時点別の血清iPTH濃度のベースラインからの変化率 (副次評価項目)

血清iPTH濃度のベースラインからの変化率は、投与後52週では-3.90±33.89%でした。血清iPTH濃度は、ベースラインの507.7±1,409.8pg/mL (中央値：140.5pg/mL) から、投与後52週では152.6±97.3pg/mL (中央値：116.0pg/mL) となりました。

▶ 血清iPTH濃度変化率の推移



来院及び検査頻度：患者は評価期には2週間に1回来院し、血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された時点で延長投与期に移行した。延長投与期は、4週ごとに必ず来院して検査を実施し、増量又は休薬後の再開をした場合は、その2週後に必ず来院し検査を実施した。

原疾患別の血清iPTH濃度 (ベースライン時) と血清iPTH濃度のベースラインからの変化率 (サブグループ解析)

	ベースライン 平均値±SD、中央値 (pg/mL)	投与後52週時点の ベースラインからの変化率 平均変化率±SD、中央値 (%)
副甲状腺癌	2,225.7±3,389.9 中央値：275.0 (n=3)	17.82 (n=1)
PTx不能のPHPT	177.6±115.5 中央値：132.0 (n=13)	-7.92±32.44 中央値：-14.99 (n=12)
術後再発のPHPT	76.5±44.5 (n=2)	9.35±59.06 (n=2)

■投与期間及び投与量 (安全性解析対象集団)

オルケディア®の1日あたりの投与量は11.85±6.22mg、投与期間は46.29±13.71週、累積投与量は3,752.3±2,426.5mgでした。

オルケディア®の用法・用量は、ベースラインでは2mg 1日1回が16例(88.9%)、2mg 1日2回が2例(11.1%)でした。その後、すべての患者は投与後6週までに増量し、試験期間を通して6例は最高用量である6mg 1日4回でオルケディア®が投与されました。

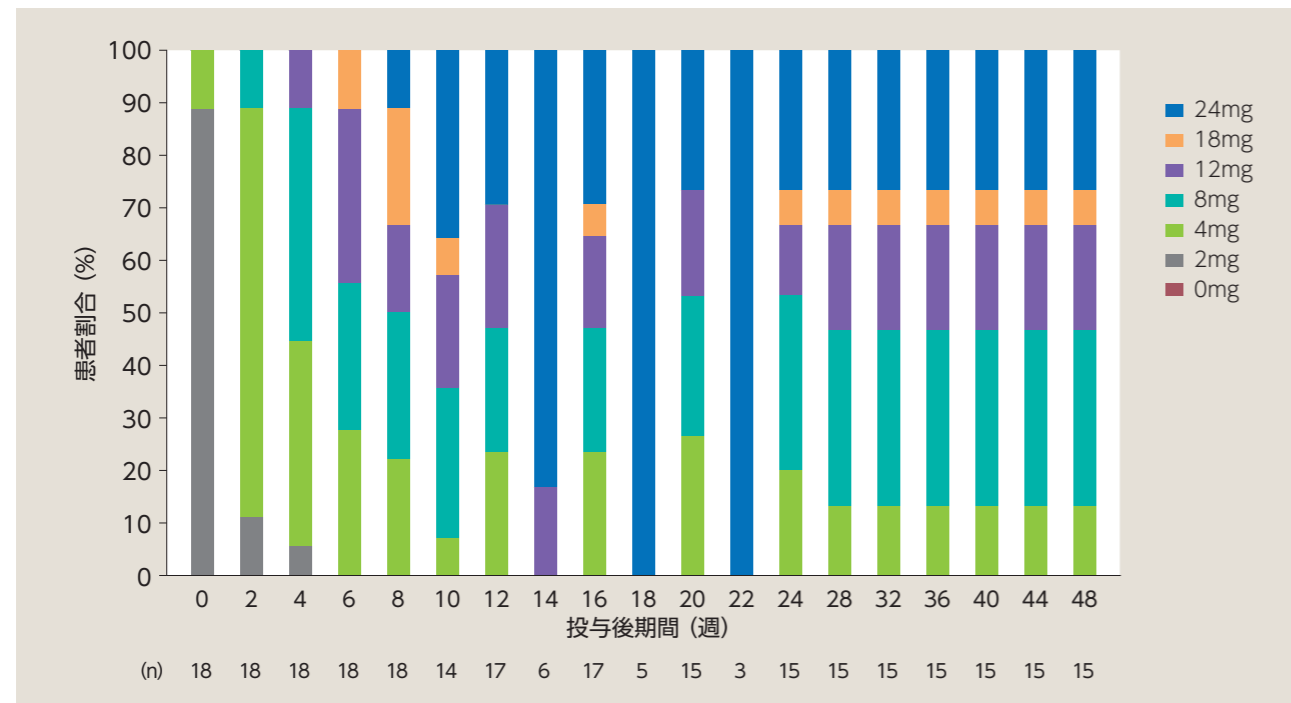
延長投与期へ移行した患者16例の評価期の期間は4~24週間でした。この16例の評価期終了時のオルケディア®の用法・用量は、2mg 1日2回が4例、4mg 1日2回が5例、6mg 1日2回が3例、6mg 1日4回が4例でした。

▶投与状況の要約

	オルケディア®群 (n=18)
投与期間 (週)	46.29±13.71
1日あたりの投与量 (mg/日)	11.85±6.22
累積投与量 (mg)	3,752.3±2,426.5

平均値±SD

▶投与量別の患者割合の推移 (FAS)



来院及び検査頻度：患者は評価期には2週間に1回来院し、血清補正Ca濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された時点で延長投与期に移行した。
延長投与期は、4週ごとに必ず来院して検査を実施し、増量又は休薬後の再開をした場合は、その2週後に必ず来院し検査を実施した。

用法及び用量 (抜粋)
 <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、エボカルセットとして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。

【参考情報】QOLへの影響 (EQ-5D-5L質問票を用いた調査) (その他の評価)

患者に対し質問票を用いて5つの質問(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み)を行い、No problems、Slight problems、Moderate problems、Severe problems、Unableの5段階でオルケディア®がQOLに与える影響について評価しました。ベースラインから投与後52週までに、5つの質問のQOLが変化しなかった患者は18例中7例でした。52週(又は中止時点)で5つの質問のいずれかのQOLが1段階悪化した患者は3例、QOLが2段階以上悪化した患者は3例でした。

■安全性

本試験において有害事象は安全性解析対象集団18例中18例(100%)に発現しました。主な有害事象は、上咽頭炎7例(38.9%)、悪心3例(16.7%)、胸痛、膀胱炎、インフルエンザ、関節痛、背部痛、筋肉痛、頭痛が各2例(11.1%)でした。

副作用は、8例(44.4%)に発現しました。主な副作用は、悪心2例(11.1%)でした。重症度が高度と判定された有害事象は、18例中2例に発現し、その内訳は尿路感染及び子宮癌が各1例でした。その他の重篤な有害事象は18例中3例(16.7%) [腸炎、尿路感染、子宮癌が各1例(5.6%)]に発現しましたが、いずれもオルケディア®との因果関係は否定されました。

本試験において死亡に至った有害事象は発現しませんでした。

本試験において投与中止に至った有害事象は1例(子宮癌)でした。

吸収

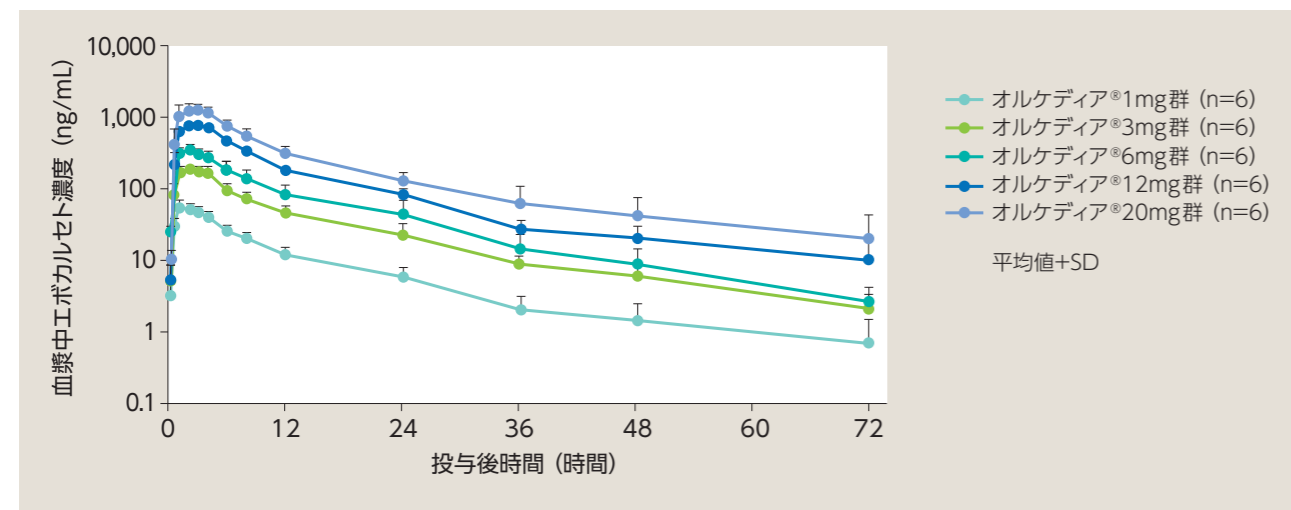
■血中濃度 (健康成人) 1,2)

1) 承認時評価資料：健康成人男性を対象とした第1相単回投与試験
2) 承認時評価資料：健康成人男性を対象とした第1相反復投与試験

1) 単回経口投与¹⁾

健康成人にオルケディア® 1、3、6、12及び20mgを絶食下で単回経口投与したところ、血漿中エボカルセト濃度は投与後1.5～2.0時間(中央値)に t_{max} を示した後、2相性に消失しました。血漿中エボカルセトの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は下表に示す通りでした。 $t_{1/2}$ は12.98～19.77時間(平均値)でした。

▶ 単回経口投与時の血漿中エボカルセト濃度推移



▶ 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg (n=6)	58.8±13.2	1.50 (1.00～3.00)	601.6±170.3	19.77±13.82
3mg (n=6)	217±24	1.50 (1.00～3.00)	2,239.7±269.5	17.32±6.74
6mg (n=6)	376±54	1.50 (1.00～2.00)	4,038.5±1,154.7	14.76±2.74
12mg (n=6)	867±109	2.00 (1.00～3.00)	8,855.8±991.2	12.98±4.91
20mg (n=6)	1,400±240	2.00 (1.00～3.00)	15,307.4±4,442.1	18.89±8.95

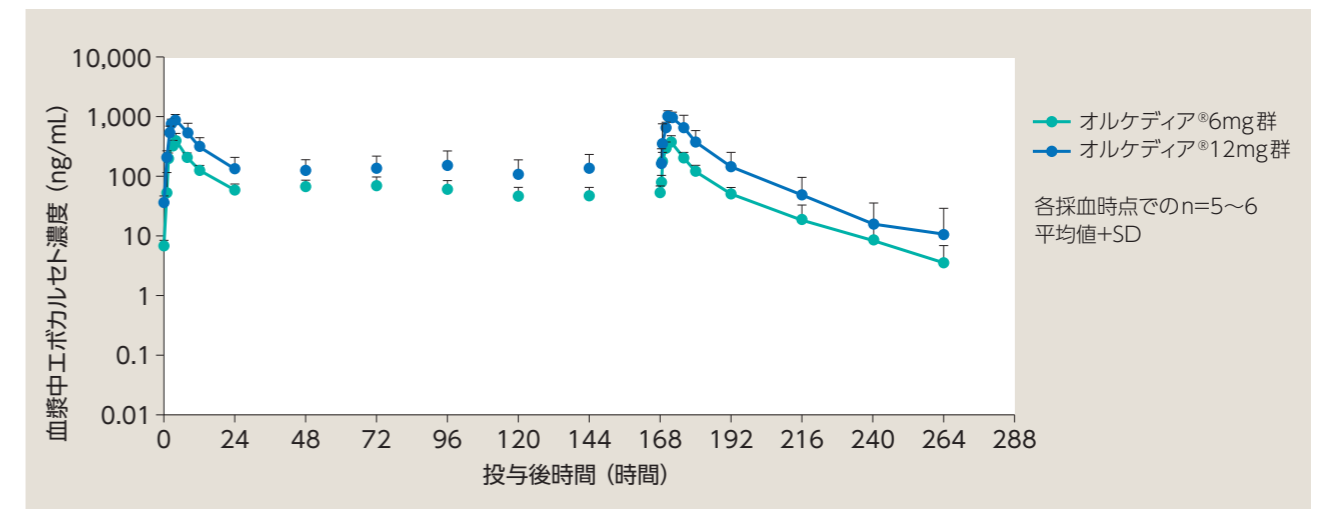
平均値±SD
a: 中央値 (最小値～最大値)

【対象と方法】健康成人男性48例にオルケディア® 0.3、1、3、6、12、20mg又はプラセボを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態を検討した。0.3mg群で使用された0.1mgカプセルは溶出率の低下により品質不適合と判断されたため、0.3mg群のデータは評価には含めない参考値扱いとした。

2) 反復経口投与²⁾

健康成人にオルケディア®6及び12mgを1日1回8日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を示しました。反復投与開始後、 C_{trough} は定常状態に到達し、投与8日目における C_{trough} から算出した累積係数は0.95～0.97(平均値)でした。投与8日目にオルケディア®を投与したときの血漿中エボカルセト濃度は3.00～4.00時間(中央値)に t_{max} を示しました。 $t_{1/2}$ は16.30～18.50時間(平均値)でした。

▶ 反復経口投与時の血漿中エボカルセト濃度推移



▶ 反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	計測日	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)	3,447.1±721.3	—
6mg (n=6)	8	394±97	4.00 (2.00～4.00)	3,860.6±643.3	18.50±3.76
12mg (n=5)	1	898±182	4.00 (2.00～4.00)	8,517.8±2,599.6	—
12mg (n=5)	8	1,050±250	3.00 (2.00～8.00)	10,836.3±4,690.7	16.30±5.24

平均値±SD
a: 中央値 (最小値～最大値)

【対象と方法】健康成人男性12例にオルケディア® 6及び12mgを食後に1日1回8日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。

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。

■血中濃度 (2HPT患者) 3,4)

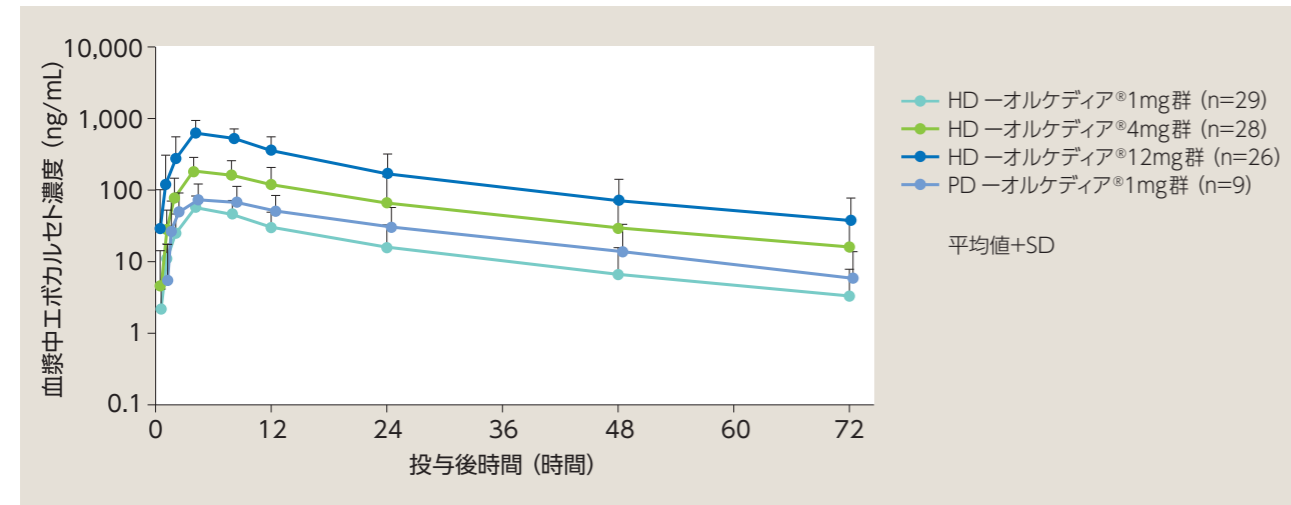
3) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第I/II相臨床試験
4) 承認時評価資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第I相臨床試験

1) 単回経口投与^{3,4)}

血液透析施行中の2HPT患者にオルケディア® 1、4及び12mgを非透析日に単回経口投与したところ、血漿中エボカルセト濃度は投与後約4時間(中央値)にC_{max}に到達しました。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ました。t_{1/2}は20.86~22.52時間(平均値)でした。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ませんでした。

腹膜透析施行中の2HPT患者にオルケディア® 1mgを単回経口投与したところ、血漿中エボカルセト濃度は投与後4.03時間(中央値)にt_{max}を示しました。C_{max}は104ng/mL(平均値)、AUC_{0-∞}は2,040.5ng・h/mL(平均値)、t_{1/2}は33.58時間(平均値)でした。排泄率は2.33%以下でした。

▶ 単回経口投与時の血漿中エボカルセト濃度推移



HD：血液透析施行中の2HPT患者、PD：腹膜透析施行中の2HPT患者

▶ 薬物動態パラメータ

投与量	透析療法 ^a	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1mg (n=29)	HD	61.9±21.6	4.00 (1.95~11.88)	1,288.5±954.9	20.86±13.07
4mg (n=28)	HD	210±98	4.08 (2.02~12.07)	5,267.8±5,818.7	22.42±16.89
12mg (n=26)	HD	706±208	4.00 (0.88~11.92)	14,680.4±8,473.0	22.52±12.24
1mg (n=9)	PD	104±49	4.03 (0.93~24.07)	2,040.5±938.5 ^c	33.58±11.62 ^c

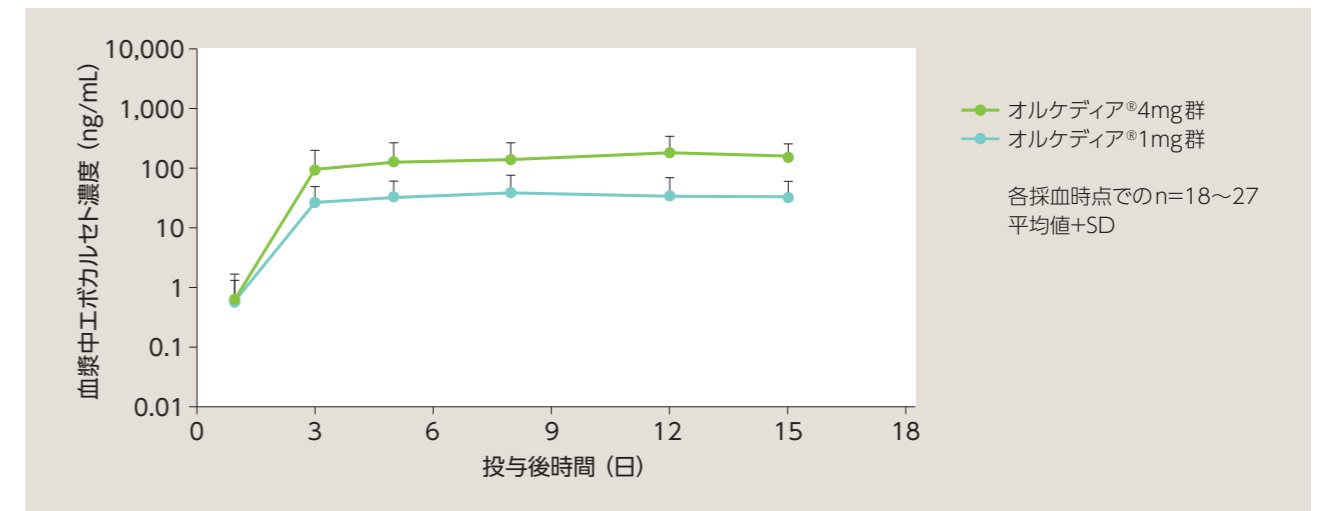
平均値±SD
a：HD：血液透析、PD：腹膜透析
b：中央値(最小値~最大値)
c：n=7

【対象と方法】血液透析施行中の2HPT患者29例に個体内漸増法によりオルケディア® 1、4及び12mgを非透析日の食後に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。また、腹膜透析施行中の2HPT患者9例にオルケディア® 1mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

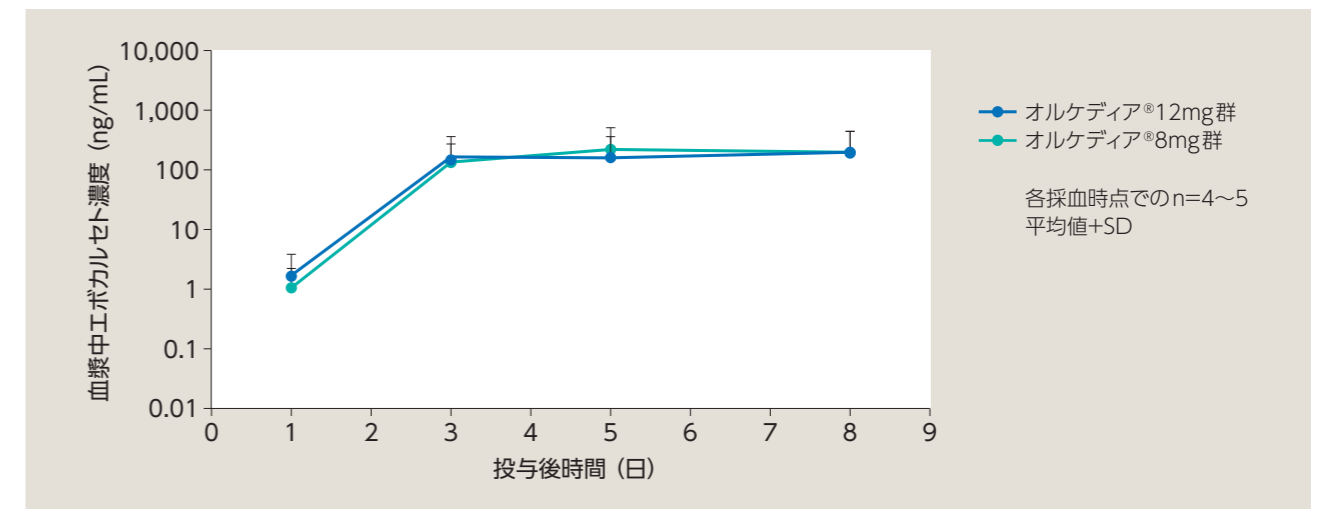
2) 反復経口投与³⁾

血液透析施行中の2HPT患者にオルケディア® 1及び4mgを1日1回14日間反復経口投与、又は8及び12mgを1日1回7日間反復経口投与したところ、反復投与により血漿中濃度は定常状態に到達することが確認されました。

▶ 14日間反復経口投与時の血漿中エボカルセト濃度のトラフ値の推移



▶ 7日間反復経口投与時の血漿中エボカルセト濃度のトラフ値の推移



【対象と方法】血液透析施行中の2HPT患者27例に個体内漸増法によりオルケディア® 1及び4mgを1日1回、最大透析間隔後の透析日を投与開始日として14日間反復経口投与、又は8及び12mgを1日1回、最大透析間隔後の透析日を投与開始日として7日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。

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。

■血中濃度(副甲状腺癌及びPTx不能又は術後再発のPHPTにおける高Ca血症患者)⁵⁾

5) 承認時評価資料：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

単回及び反復投与

第Ⅲ相非盲検臨床試験において、2mgを単回投与後の t_{max} (中央値) は1.00時間 (範囲：0.50～3.00)、 C_{max} (平均値±SD) は 194 ± 66 ng/mLでした。

また、反復投与後の t_{max} 及び C_{max} は下表に示す通りでした。

▶ 薬物動態パラメータ				
	投与量	n	t_{max}^a (h)	C_{max} (ng/mL)
単回投与時	2mg	18	1.00 (0.50～3.00)	194 ± 66
反復投与時	2mg 1日2回	4	1.93 (1.00～2.00)	184 ± 29
	4mg 1日2回	4	0.98 (0.50～1.03)	479 ± 43
	6mg 1日2回	4	1.41 (1.02～2.83)	$1,100 \pm 644$
	6mg 1日4回	4	0.77 (0.47～2.90)	$1,080 \pm 658$

平均値±SD
a：中央値 (最小値～最大値)

【対象と方法】第Ⅲ相非盲検臨床試験において、副甲状腺癌及びPTx不能又は術後再発のPHPTにおける高Ca血症患者を対象に、オルケディア®単回投与時及び反復投与時 (評価期終了後の採血時点) に、投与前並びに投与後0.5、1、2及び3時間の血漿中エボカルセト濃度を測定し、 t_{max} 及び C_{max} を評価した。

■食事の影響⁶⁾

健康成人にオルケディア® 2mgを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討しました。高脂肪食摂取後に投与したときの血漿中エボカルセトは、絶食下投与に比べて、 C_{max} が約20%低下しましたが、AUCは、幾何平均値の比の90%信頼区間が生物学的同等性の判断基準である80～125%の範囲に含まれており、食事の影響は認められませんでした。

▶ 薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{max}^a (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
絶食下投与 (n=16)	173 ± 42 168	1.09 ± 0.76 0.90	1.00 (0.50～3.00)	$1,669.9 \pm 426.0$ 1,617.7	$1,700.9 \pm 441.3$ 1,645.8
食後投与 (n=16)	139 ± 27 137	1.56 ± 0.73 1.42	1.00 (1.00～3.00)	$1,627.8 \pm 489.4$ 1,560.0	$1,682.6 \pm 529.1$ 1,606.1

上段：算術平均値±SD、下段：幾何平均値
a：中央値 (最小値～最大値)

▶ 分散分析の結果

	幾何平均値比 (%) (食後投与/絶食下投与)	90%CI下限 (%)	90%CI上限 (%)
C_{max}	81.3	73.0	90.6
AUC _{0-t}	96.4	84.1	110.6
AUC _{0-∞}	97.6	84.8	112.4

【対象と方法】健康成人男性16例にオルケディア® 2mgを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を、ランダム化、非盲検、クロスオーバー試験により検討した。患者は、絶食下投与では、10時間以上絶食後にオルケディア®を服用した。食後投与では、高脂肪食摂取後10分以内にオルケディア®を服用した。

■バイオアベイラビリティ(外国人データ)⁷⁾

健康成人男性4例にオルケディア® 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%でした。

■高齢者における薬物動態⁸⁾

透析施行中の2HPT患者のデータを用いた母集団薬物動態解析により、エボカルセトのみかけの全身クリアランスの中央値は低年齢患者と比べて高年齢患者において低下する傾向が認められましたが、個体間及び個体内変動を考慮すると年齢はオルケディア®の薬物動態に大きな影響は与えないと考えられました。

■肝機能障害患者における薬物動態⁹⁾

軽度 (Child-Pugh分類A) 及び中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害患者にオルケディア® 1mgを食後に単回経口投与したところ、健康成人と比べて、AUC_{0-∞}はそれぞれ2.18倍及び1.28倍、 C_{max} はそれぞれ1.10倍及び0.91倍でした。

<p>用法及び用量</p> <p><維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症></p> <p>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。</p> <p><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></p> <p>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。</p> <p>特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)</p> <p>3 肝機能障害患者 血中濃度が上昇するおそれがある。[肝機能障害患者の項参照]</p> <p>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。</p>
--

分布

■ 血漿蛋白結合率 (*in vitro*、健康成人・肝機能障害患者) 9,10)

*In vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は97.8~98.4%であり、血漿中の主な結合蛋白はアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白でした。健康成人、軽度及び中等度の肝機能障害患者における血漿蛋白結合率は97.9~98.2%でした。

■ 血球移行性 (*in vitro*、外国人データ) 7,10)

*In vitro*におけるヒト血球移行率は5.2~9.2%でした。健康成人男性に¹⁴C-エボカルセト 1mgを単回経口投与したとき、投与後168時間までの放射能濃度の血液/血漿比は0.53~0.58(平均値)であり、血球移行性は低いと考えられました。

■ 組織内分布 (ラット) 11)

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した。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くなりました。有色ラットの眼球、有色皮膚及びブドウ膜において投与後336時間においてもそれぞれの組織における最高濃度の約13%、7%及び12%の放射能が検出されたことから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ました。

■ 胎児への移行性 (ラット) 12)

妊娠ラットに¹⁴C-エボカルセト 1mg/kgを単回経口投与したとき、胎児組織中放射能濃度は、胎児の腸内容物を除く検討したすべての組織において投与後1時間に最高値を示し、その後、投与後48時間には投与後1時間の各組織中放射能濃度の26%以下に低下しました。投与後1及び10時間の胎児組織中放射能濃度は、肝臓及び脳で高くなりましたが、いずれも母体血漿より低値でした。胎児の腸内容物の放射能濃度は、投与後48時間に投与後1及び10時間より高値を示し、母体血漿の29.74倍でした。

■ 乳汁中への移行性 (ラット) 13)

授乳ラットに¹⁴C-エボカルセト 1mg/kgを単回経口投与したとき、放射能濃度の乳汁/血漿比は投与後24時間に最大(3.71)となり、AUC₀₋₄₈の乳汁/血漿比は1.32でした。

禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)
2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [妊婦の項参照]

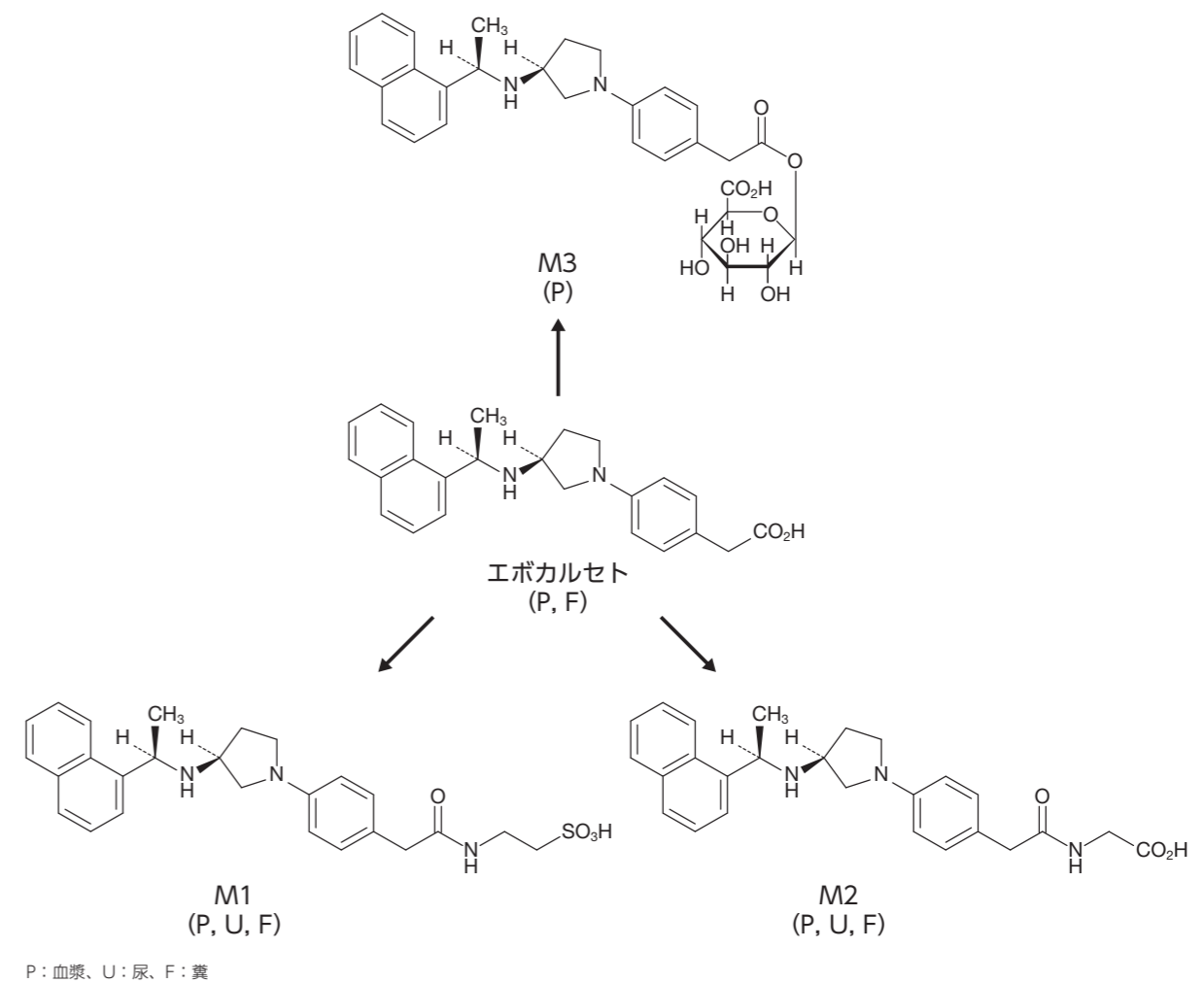
用法及び用量
<維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症>
 通常、成人には、エボカルセトとして1回1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として1日1回2mgを経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン(PTH)及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回1~8mgの間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12mgまで経口投与することができる。
<副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症>
 通常、成人には、エボカルセトとして1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。
特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
 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。[禁忌の項参照]
 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。

代謝 (*in vitro*、外国人データ) 7,14,15)

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ましたが、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%未満でした。

健康成人男性に¹⁴C-エボカルセト 1mgを単回経口投与したとき、血漿中総放射能の組成は未変化体が最も多くなりました。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%でした。血漿中の主な代謝物として、活性を有するタウリン抱合体(M1)及びグリシン抱合体(M2)が認められましたが、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%でした。わずかにグルクロン酸抱合体(M3)も検出されました。ヒトにおける主代謝経路はM1及びM2への第II相代謝であると考えられ、血漿中には主に未変化体として存在しました。

▶ エボカルセトの推定代謝経路



排泄 (外国人データ)^{7,16)}

健康成人男性に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エネルギーの32.7%及び61.2%が排泄されました。糞中には未変化体として投与放射エネルギーの8.6%が排泄され、尿中には未変化体は認められませんでした。これらの結果から、エボカルセトは主に代謝物として尿中に排泄されることが確認され、主消失経路は代謝と推定されました。

薬物相互作用 (*in vitro*、健康成人)¹⁷⁻¹⁹⁾

薬物代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用について、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」(平成26年7月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)に基づき *in vitro* 試験、臨床薬物相互作用試験を実施しました。

初代培養ヒト肝細胞を用いてCYP誘導を評価した結果、エボカルセトは濃度依存的にCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4のmRNA発現量を増加させました。
エボカルセトはヒト肝ミクロソームにおいて、CYP2D6に対して競合的な阻害傾向を示しましたが、IC₅₀値は評価した最大濃度である50μmol/Lより高値でした。また、エボカルセトはCYP3Aに対して時間依存的な阻害傾向を示しましたが、最大不活化速度定数等の時間依存的阻害に関するパラメータは算出できませんでした。

▶ CYP分子種に対する作用 (*in vitro*)

試験の種類 (試験系)	CYP分子種	結果
CYP分子種の誘導作用 (初代培養ヒト肝細胞) ¹⁷⁾	CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> 各CYP分子種のmRNA発現量が増加 CYP2C19は評価できず
CYP分子種の阻害作用 (ヒト肝ミクロソーム) ¹⁷⁾	CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> CYP2D6に対して競合阻害を示したが、IC₅₀値は50μmol/Lより高値 その他のCYP分子種に対して、明確な阻害作用なし
CYP分子種の時間依存的阻害作用 (ヒト肝ミクロソーム) ¹⁷⁾	CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> CYP3Aに対して時間依存的阻害傾向を示したが、最大不活化速度定数等の時間依存的阻害に関するパラメータは算出できず CYP3Aを除いて時間依存的阻害作用なし

上記のとおり *in vitro* 試験において、エボカルセトはCYP3Aに対して時間依存的な阻害傾向を示したこと並びにCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して誘導作用を有すると考えられたことから、健康成人を対象に、エボカルセトがCYPの各分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A) の基質薬 (テオフィリン、エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム及びタダラフィル) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、国内第I相臨床試験を実施しました。

健康成人男性にテオフィリン100mg、エファビレンツ200mg、レパグリニド0.25mg、ジクロフェナクナトリウム25mg及びタダラフィル5mgを1日目及び18日目に経口投与し、4~20日目にオルケディア® 6mgを1日1回反復経口投与により併用したときの各薬剤の薬物動態を検討しました。その結果、テオフィリンのAUC_{0-t}及びC_{max}は、オルケディア®非併用時と比べてそれぞれ1.26倍 (90%CI: 1.19~1.33)、1.15倍 (90%CI: 1.10~1.20) であり、AUC_{0-t}の90%CIの上限値が基準値1.25を上回りました。エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム及びタダラフィルのC_{max}及びAUC_{0-t}については、オルケディア®併用の有無による影響は認められませんでした。

▶ CYP分子種に対する作用 (健康成人)

18) 承認時評価資料: 健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験

試験の種類	CYP分子種 (基質)	結果
CYP分子種の基質の薬物動態に対する影響 (健康成人) ¹⁸⁾	CYP1A2 (テオフィリン) CYP2B6 (エファビレンツ) CYP2C8 (レパグリニド) CYP2C9 (ジクロフェナクナトリウム) CYP3A (タダラフィル)	<ul style="list-style-type: none"> オルケディア®併用投与時にテオフィリンのAUC_{0-t}及びC_{max}がそれぞれ26%、15%増加 テオフィリンを除いて、C_{max}及びAUC_{0-t}にオルケディア®併用の有無による影響は認められなかった

トランスポーターに関する *in vitro* 試験において、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示唆されました。P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kに対するIC₅₀値は評価した最高濃度 (P-gp及びBCRPでは50μmol/L、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kでは10μmol/L) より高値でした。OATP1B3に対する阻害作用は認められませんでした。

▶ トランスポーターに対する作用 (*in vitro*)

試験の種類 (試験系)	トランスポーター	結果
経細胞輸送及び細胞内取り込み作用 (Caco-2細胞、ヒトトランスポーター発現細胞) ¹⁹⁾	P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3	基質性なし
	P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K	IC ₅₀ 値は評価した最高濃度より高値
	OATP1B3	阻害作用なし

Caco-2細胞: Human colorectal adenocarcinoma cell (ヒト結腸腺癌由来細胞)
P-gp: P-glycoprotein (P糖蛋白質)
BCRP: Breast cancer resistance protein
OATP: Organic anion transporting polypeptide (有機アニオン輸送ポリペプチド)

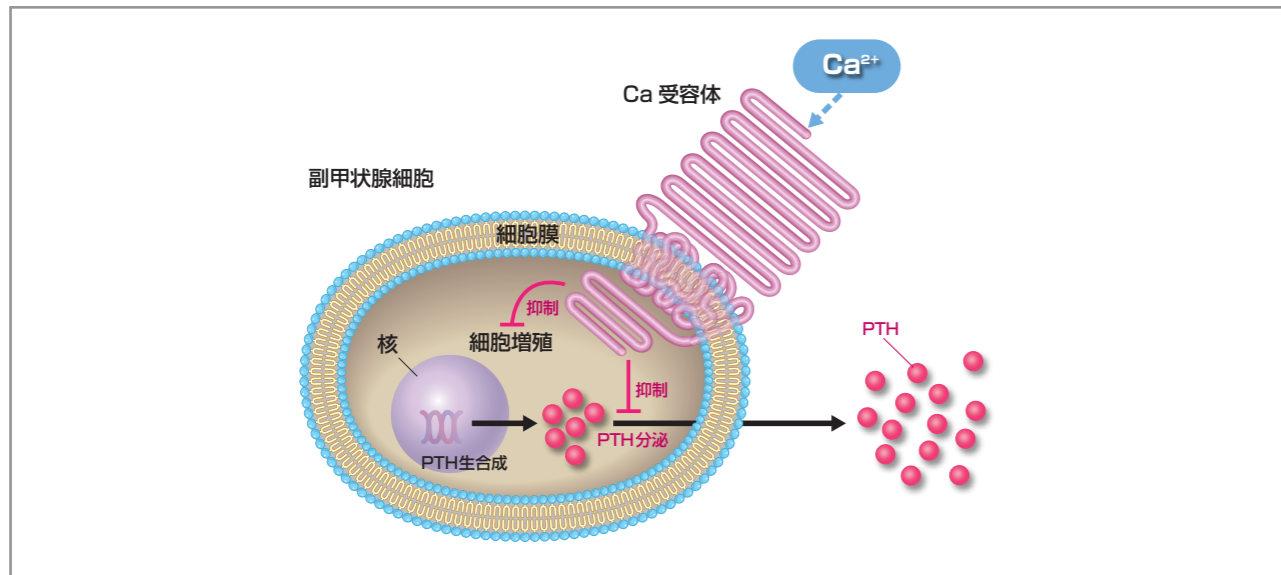
OAT: Organic anion transporter (有機アニオントランスポーター)
OCT: Organic cation transporter (有機カチオントランスポーター)
MATE: Multidrug and toxin extrusion

<p>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。 相互作用 (抜粋) 2 併用注意 (併用に注意すること) テオフィリン [薬物相互作用 (テオフィリン) の項参照]</p>

作用機序¹⁻⁵⁾

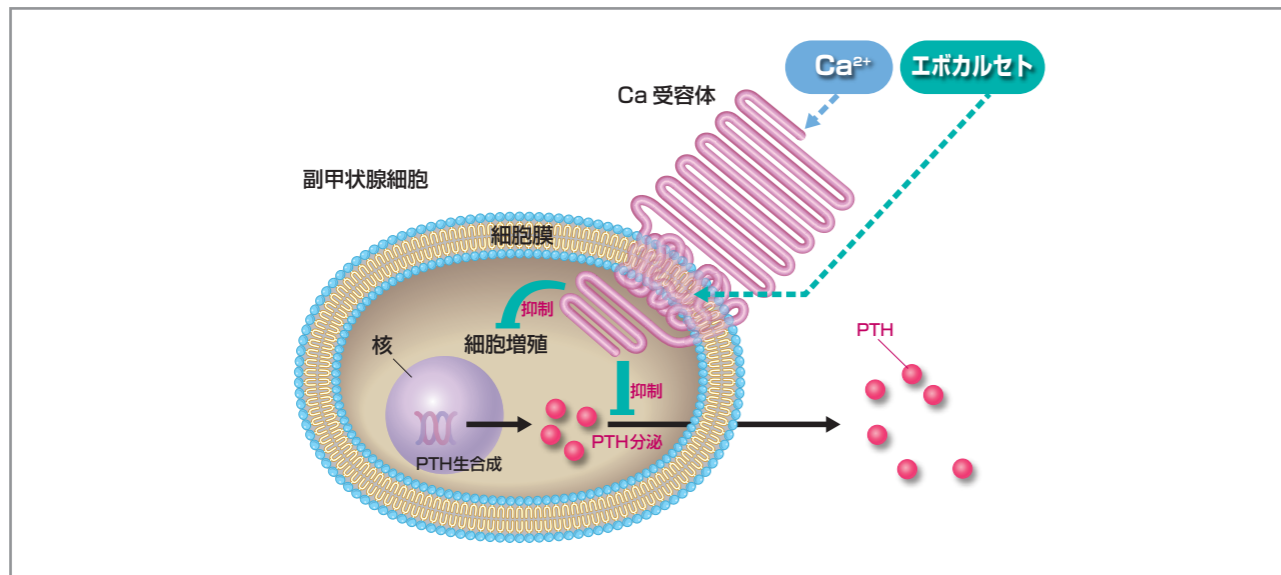
エボカルセトは、副甲状腺細胞表面のCa受容体を介して作用を発現します。Ca受容体はPTH分泌に加え、PTH生成及び副甲状腺細胞増殖を制御しています。エボカルセトは、Ca受容体に作動し、主としてPTH分泌を抑制することで、血清PTH濃度を低下させます。

▶ 副甲状腺機能亢進症



副甲状腺細胞におけるPTH分泌及び生成が亢進する。

▶ 副甲状腺機能亢進症+エボカルセト



エボカルセトは、副甲状腺細胞の膜表面上に存在するCa受容体にアロステリックに作用^{*}し、細胞外 Ca^{2+} と同様の機構を介してPTHの分泌を抑制すると考えられる。

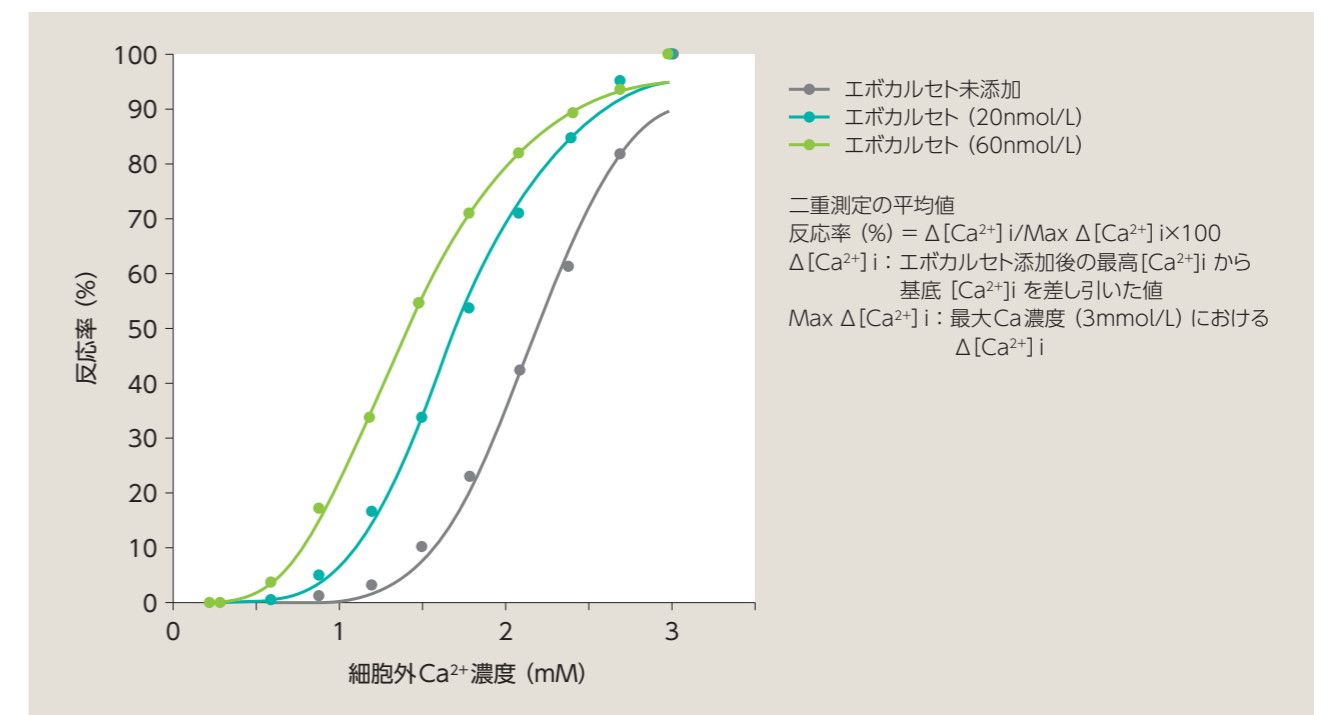
^{*} Ca受容体の基質結合部位とは異なる部位に結合し、細胞外Caへの感受性を高めます。

薬理作用

■ ヒトCa受容体に対する作用 (in vitro)^{1,2)}

エボカルセトは、ヒトCa受容体発現細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、その EC_{50} 値は $6.70 \times 10^{-8} \sim 1.59 \times 10^{-7} \text{mol/L}$ でした。また、エボカルセトは、図に示すように、濃度の増加に伴い細胞外 Ca^{2+} 濃度反応曲線を低濃度側へシフトさせました。この作用様式はアロステリックに作用する化合物の特徴として知られているため⁶⁾、アロステリック作動活性を有することが示唆されました。

▶ ヒトCa受容体に対する作用様式



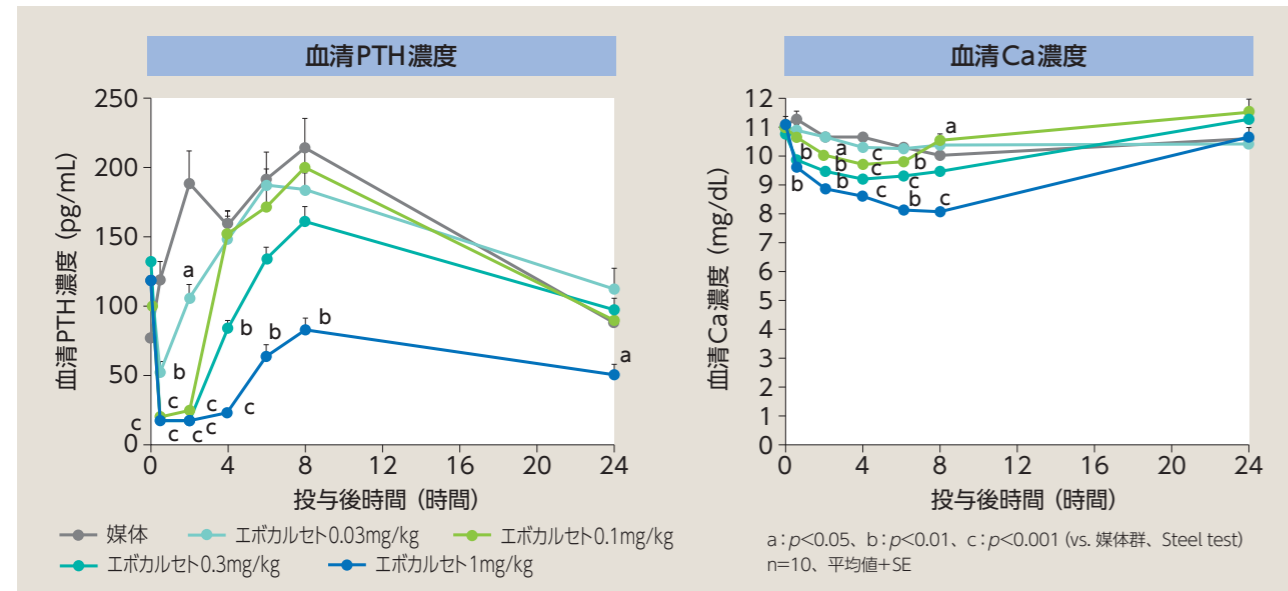
【方法】ヒトCa受容体を発現させたHEK293細胞に蛍光 Ca^{2+} 指示薬Fura2を取り込ませ、培養液に1mmol/Lの Ca^{2+} 存在下でエボカルセト(3~30,000nmol/L)を添加し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定して EC_{50} 値を求めた。また、 Ca^{2+} (最終濃度:0.25~3mmol/L)存在下でエボカルセト(0、20及び60nmol/L)を添加し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定して細胞外 Ca^{2+} 濃度反応曲線を作成した。

HEK293細胞: Human embryonic kidney 293 cell (ヒト胎児由来腎臓293細胞)

■血清PTH濃度及び血清Ca濃度に対する作用(ラット)³⁾

ラットにエボカルセト0.03、0.1、0.3及び1mg/kgを単回経口投与したとき、0.03mg/kg以上で血清PTH濃度を、0.1mg/kg以上で血清Ca濃度を有意に低下させました (vs. 媒体群、Steel test)。

▶ラットにおける血清PTH濃度及び血清Ca濃度に対する作用

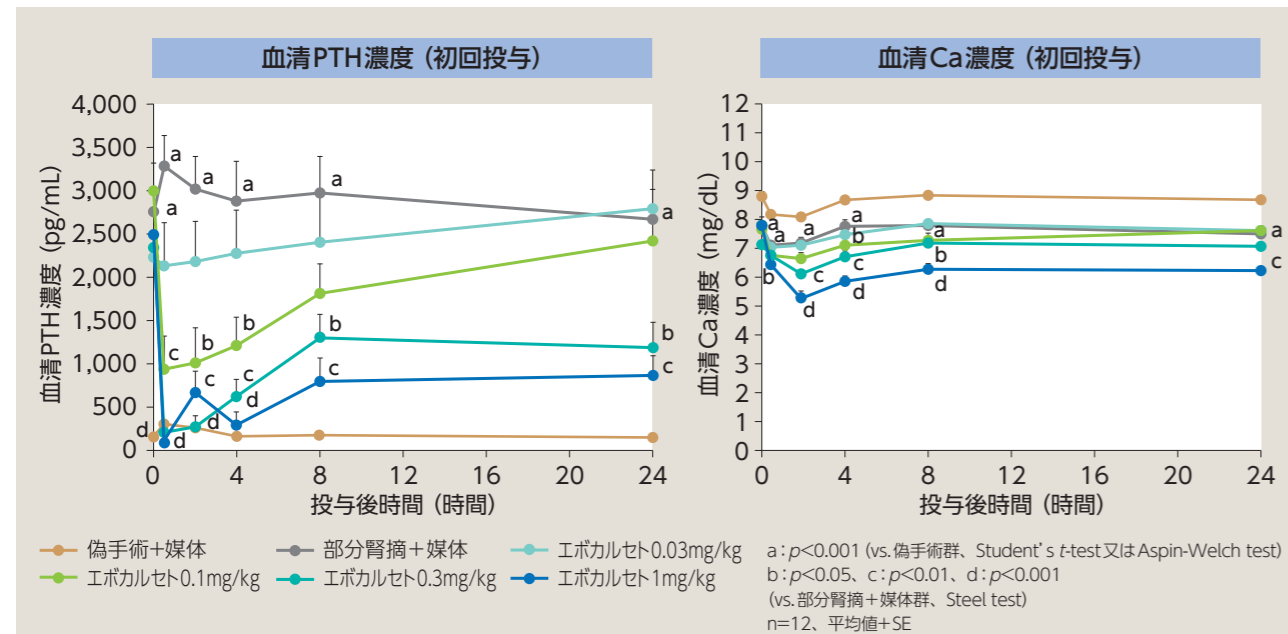


【方法】 雄性ラット (Jcl:SD, 投与開始時8~9週齢) にエボカルセト (0.03、0.1、0.3及び1mg/kg) 又は媒体 (0.5w/v%MC溶液) を単回経口投与し、血清PTH濃度及び血清Ca濃度を測定した。

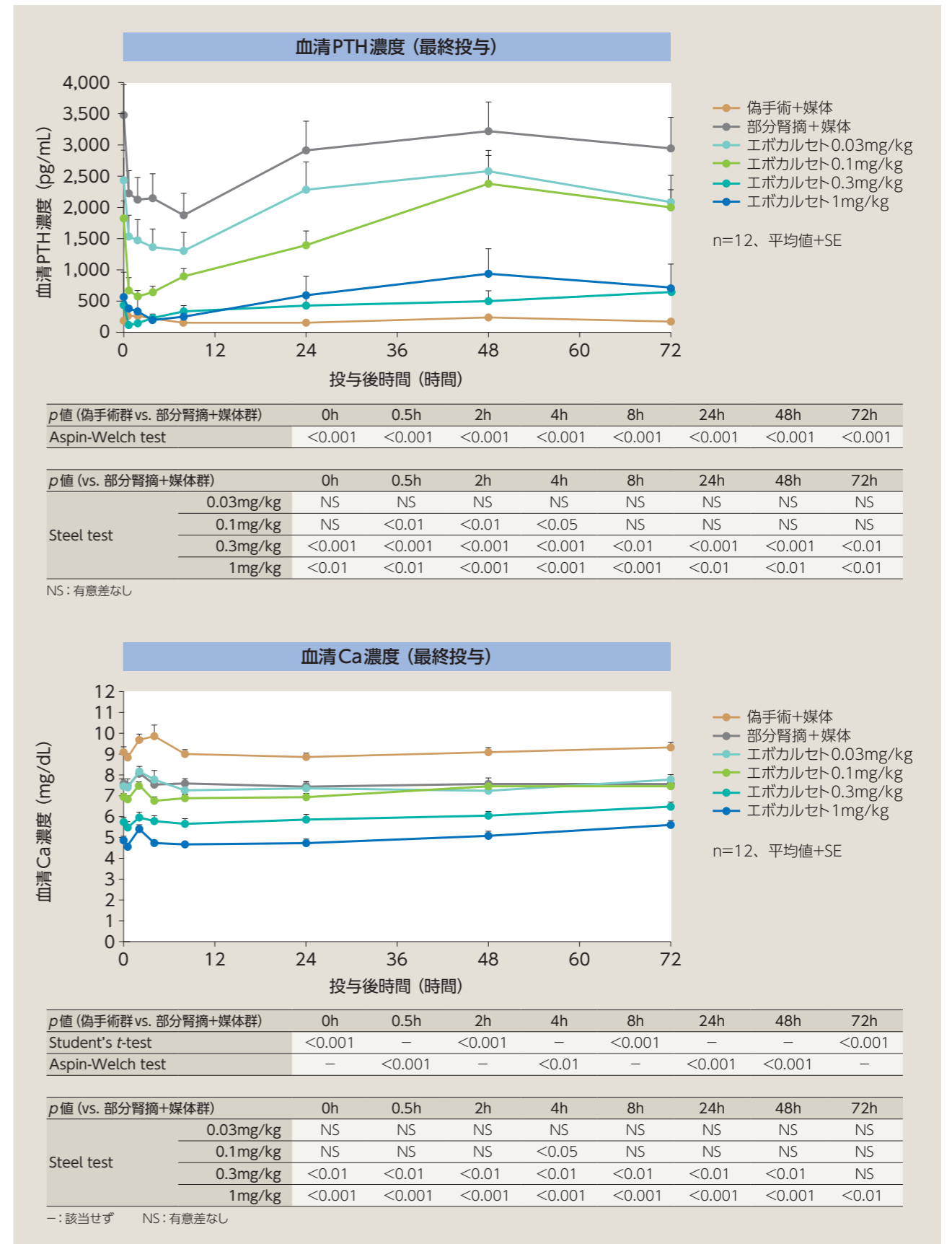
■血清PTH濃度及び血清Ca濃度に対する作用(部分腎摘ラット)⁴⁾

部分腎摘ラットにエボカルセト0.03、0.1、0.3及び1mg/kgを1日1回2週間反復経口投与したとき、初回及び最終投与後それぞれにおいて、0.1mg/kg以上で血清PTH濃度及び血清Ca濃度を有意に低下させました。

▶部分腎摘ラットにおける血清PTH濃度及び血清Ca濃度に対する作用



SE: 標準誤差, MC: メチルセルロース

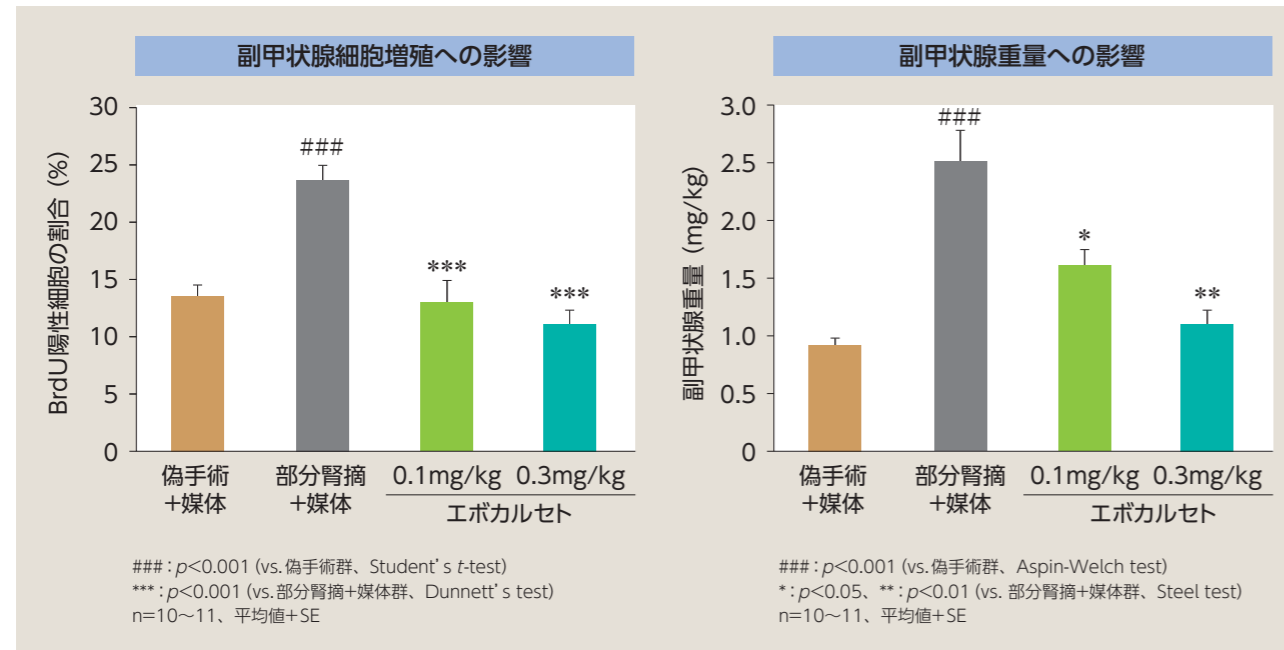


【方法】 5/6腎臓摘出(部分腎摘)術又は偽手術を雄性ラット (Jcl:SD, 手術時8~9週齢) に施した。部分腎摘ラットにエボカルセト (0.03、0.1、0.3及び1mg/kg) 又は媒体 (0.5w/v%MC溶液) を、偽手術ラットには媒体を1日1回2週間反復経口投与し、血清PTH濃度及び血清Ca濃度を測定した。

【参考情報】副甲状腺細胞増殖への影響 (部分腎摘ラット) ⁵⁾

部分腎摘ラットにエボカルセト0.1及び0.3mg/kgを1日1回4週間反復経口投与したとき、0.1mg/kg以上の投与群で副甲状腺細胞の増殖亢進が有意に抑制されました (vs. 部分腎摘+媒体群、Dunnett's test)。また、0.1mg/kg以上の投与群で副甲状腺の重量増加が有意に減少しました (vs. 部分腎摘+媒体群、Steel test)。

▶ 部分腎摘ラットにおける副甲状腺細胞増殖及び副甲状腺重量への影響



【方法】部分腎摘術又は偽手術を雄性ラット [CrI: CD (SD)、手術時7~8週齢] に施した。部分腎摘ラットにエボカルセト (0.1及び0.3mg/kg) 又は媒体 (0.5w/v% MC 溶液) を、偽手術ラットに媒体を1日1回4週間反復経口投与した。副甲状腺採材1週間前からBrdUを充填させた浸透圧ポンプを皮下に埋め込み、増殖期の細胞を標識した。最終投与後翌々日に副甲状腺を採材して組織切片を作製し、免疫染色法を用いてBrdUが取り込まれた細胞を染色して副甲状腺細胞に占めるBrdU陽性細胞の割合を算出した。また、採材した副甲状腺の重量を測定し、体重値で補正して副甲状腺重量値を算出した。

副次的薬理試験

■ 受容体結合試験 (in vitro) ⁷⁾

動物組織又は市販のクローンレセプターを用いて、エボカルセトの各種受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対するトレーサー結合阻害作用を検討しました。エボカルセトは、10 μ mol/Lの濃度において、アドレナリン α 2A、アドレナリン α 2B、アドレナリン α 2C及びドパミンD3受容体に対して各々82.03%、46.76%、55.68%及び41.41%の阻害率を示しました。これらの受容体に対して、1 μ mol/Lの濃度のエボカルセトは、いずれも40%未満の結合阻害率でした。

【参考情報】ラット尿中電解質に関する試験 (ラット) ⁸⁾

エボカルセトの尿量及び尿中電解質 [ナトリウム (Na)、カリウム (K) 及びクロール (Cl)] 排泄に対する影響、尿中Ca及び無機リン (IP) 排泄量並びに尿pHに対する影響を検討しました。雄性ラットにエボカルセト (0.3、1及び3mg/kg) を単回経口投与したとき、0.3mg/kg以上の投与量でCa排泄量が増加し ($p < 0.01$ 、Dunnett's test)、IP排泄量が減少しました (0.3mg: $p < 0.05$ 、1、3mg: $p < 0.01$ 、Dunnett's test)。更に、1mg/kg以上の投与量でCl排泄量が増加し、3mg/kgの投与量では尿pHが低下しました ($p < 0.01$ 、Dunnett's test)。尿量とNa及びK排泄量に対しては、エボカルセトは影響を及ぼませんでした。

【参考情報】ラットにおける胃排出に対する作用 (ラット) ⁹⁾

エボカルセトの胃排出に対する作用について検討しました。雄性ラットにエボカルセト (0.3、1及び3mg/kg) 又はシナカルセト塩酸塩 (10、30及び100mg/kg) を単回経口投与し、その10分後に0.05w/v% フェノールレッド呈色液を投与しました。胃内のフェノールレッド残存量を測定することで各個体の胃排出率を算出しました。正常ラットにおいて、エボカルセトはPTHを有意に低下させた投与量 (0.03mg/kg; $p < 0.05$ 、Steel test)^{*}の100倍の投与量 (3mg/kg) でも胃排出率に影響を与えませんでした。一方、シナカルセト塩酸塩は、正常ラットにおいてエボカルセトの0.03mg/kgと同程度のPTH低下作用を示すと推定される投与量 (1mg/kg) の30倍の投与量 (30mg/kg) から、胃排出率が有意に低下しました ($p < 0.001$ 、Dunnett's test)。

^{*}詳細は「血清PTH濃度及び血清Ca濃度に対する作用 (ラット)」 (p.72) をご参照ください。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験¹⁾

試験の種類	動物種(性別:例数)	投与方法	投与量	試験結果	
中枢神経系に及ぼす影響					
一般症状及び行動 (Irwin 変法)	ラット(雄:各6)	単回経口	0、1、3、 10mg/kg	投与後72時間まで、影響は認められなかった。	
心血管系に及ぼす影響					
心筋イオンチャンネル電流 (ホールセルパッチクランプ法)	・hERG	hERG 導入 HEK293細胞(一:各4)	<i>In vitro</i>	3、10、30、 100µmol/L	IC ₅₀ 値>100µmol/L
	・hCav1.2 ・hKv1.5 ・hKvLQT1/minK ・hKv4.3 ・hNav1.5	hCav1.2 導入 CHO 細胞 又は hKv1.5、 hKvLQT1/minK、 hKv4.3 若しくは hNav1.5 導入 HEK293細胞 (一:各4~5)	<i>In vitro</i>	10µmol/L	いずれのイオン電流も抑制しなかった。
	・hKir2.1 ・hKir6.2/SUR2A	hKir2.1 又は hKir6.2/SUR2A 導入 HEK293細胞 (一:各5)	<i>In vitro</i>	10µmol/L	いずれのイオン電流も抑制しなかった。
乳頭筋の活動電位 (微小電極法)	モルモット摘出乳頭筋 (一:各5)	<i>In vitro</i>	10µmol/L	活動電位に影響を及ぼさなかった。	
右心房の拍動数 (マグナス槽内懸垂)	ラット摘出右心房 (一:各5)	<i>In vitro</i>	10µmol/L	拍動数に影響を及ぼさなかった。	
心拍数及び血圧 (テレメトリー)	ラット (無麻酔無拘束) (雄:各6)	単回経口	0、1、3、 10mg/kg	投与後69時間までの検討で、 ・心拍数の増加が、3及び10mg/kg投与群の投与後1~8時間まで認められた。 ・拡張期血圧及び平均血圧の一過的な上昇が10mg/kg投与群の投与後1時間に認められた。 ・収縮期血圧には影響は認められなかった。	
心拍数、血圧及び心電図 (テレメトリー)	カニクイザル (無麻酔無拘束) (雄:4 ^a)	単回経口	0、1、3、 10mg/kg	投与後72時間までの検討で、 ・心拍数の増加が3mg/kg投与群の1例、10mg/kg投与群の3例で認められた。 ・血圧の上昇及びQTcの延長が10mg/kg投与群の3例で認められた。 ・PR間隔 ^b 、QRS幅 ^b 及びQT間隔に影響は認められなかった。	
呼吸器系に及ぼす影響					
呼吸数、1回換気量及び 分時換気量 (全身プレシスモグラフィ)	ラット (無拘束) (雄:各8)	単回経口	0、1、3、 10mg/kg	投与後24時間まで、影響は認められなかった。	

a: ラテン方格法によるクロスオーバーデザイン
b: 投与後24時間まで検討

hERG: ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子
hCav1.2: ヒト電位依存性カルシウムチャンネル 1.2
hKv1.5: ヒト電位依存性カリウムチャンネル 1.5
hKvLQT1: ヒト電位依存性カリウムチャンネル 7.1
minK: 最小カリウムチャンネルサブユニット
hKv4.3: ヒト電位依存性カリウムチャンネル 4.3

hNav1.5: ヒト電位依存性ナトリウムチャンネル 1.5
hKir2.1: ヒト内向き整流カリウムチャンネル 2.1
hKir6.2: ヒト内向き整流カリウムチャンネル 6.2
SUR2A: スルホニル尿素受容体 2A
QTc: 心拍数で補正したQT間隔

毒性試験

■単回投与毒性試験²⁾

単回投与毒性試験を実施していませんが、ラット及びカニクイザルいずれも反復投与毒性試験の中で最も高用量のエボカルセト(10mg/kg)が投与された2週間反復経口投与毒性試験で急性毒性を検討しました。ラット及びカニクイザルではいずれも投与1日では10mg/kgまで死亡や一般状態の悪化は認められませんでした。しかし、ラットでは投与2日に10mg/kgの1例が死亡しました。

また、カニクイザルでは10mg/kgの1例で投与4日に不活発や腹臥位が認められ、投与5日に投与を中止しました。

動物種	性別、例数	投与経路及び投与量(mg/kg/日)	概略の致死量(mg/kg)
ラット	毒性試験群: 雌雄各6	経口 0、0.3、1、3、10	10
	TK用サテライト群: 雌雄各6*	経口 0.3、1、3、10	
カニクイザル	雌雄各2	経口 0、1、3、10	>10

*投与1日、14日にそれぞれ3例を使用した。

■反復投与毒性試験²⁾

動物種 (性:例数)	投与方法、 投与期間	投与量		無毒性量	主な所見
		(mg/kg/日)			
ラット (雌雄:各12~18) [休薬試験群含む] ^{注1}	経口/1日1回 4週間 (+4週間休薬)	0、0.1、0.3、 1.5、6	<0.1	雄 ≥0.1mg/kg: 水晶体混濁 ≥0.3mg/kg: 血中Ca濃度低値、水晶体線維膨化 ≥1.5mg/kg: 心筋線維変性/壊死、血中IP濃度高値 6mg/kg: 筋攣縮、体重低値、摂餌量低値、十二指腸びらん 雌 ≥0.1mg/kg: 血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値、 水晶体混濁 ≥0.3mg/kg: 水晶体線維膨化 ≥1.5mg/kg: 摂餌量低値、胆管上皮細胞肥大 6mg/kg: 筋攣縮、体重低値、心筋線維変性/壊死、 心臓鈣質沈着、十二指腸びらん 上記変化は、水晶体混濁を除き、4週間の休薬で回復又は回復傾向を示した。	
ラット (雌雄:各12) ^{注1}	経口/1日1回 13週間	雄: 0、0.3、 1.5、6 雌: 0、0.1、 0.6、3	雄:<0.3 雌:0.1	雄 ≥0.3mg/kg: 血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値、 水晶体混濁、外環状層板過骨症 ≥1.5mg/kg: 心筋変性、心筋線維化、水晶体線維膨化 6mg/kg: 体重低値、摂餌量低値、筋攣縮、心内 膜下出血、胆管上皮細胞肥大、腎盂鈣質沈着 雌 ≥0.1mg/kg: 血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値 ≥0.6mg/kg: 水晶体混濁、心筋変性、水晶体線維膨化、 胆管上皮細胞肥大、外環状層板過骨症 3mg/kg: 体重低値、摂餌量低値、腎盂鈣質沈着、 十二指腸びらん、副腎皮質球状帯細胞肥大	

TK: トキシコキネティクス

安全性薬理試験及び毒性試験

動物種 (性:例数)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
		(mg/kg/日)		
ラット (雌雄:各12) ^{注2}	経口/1日1回 26週間	雄:0、0.3、 1.5、6 雌:0、0.1、 0.6、3	雄:<0.3 雌:<0.1	雄 ≥0.3mg/kg:血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値、 水晶体混濁、副甲状腺萎縮、肺動脈壁 限局性鈣質沈着、外環状層板過骨症、 切歯所見 ≥1.5mg/kg:水晶体線維膨化、心筋変性、心筋線維 化、海綿骨肥厚、精巢上体間質限局性 鈣質沈着 6mg/kg:筋攣縮、切歯欠損、体重低値、摂餌量 低値、副腎皮質球状帯細胞肥大、小葉 中心性肝細胞肥大、腎盂鈣質沈着 雌 ≥0.1mg/kg:血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値、 水晶体混濁、副甲状腺萎縮 ≥0.6mg/kg:海綿骨肥厚、胆管上皮細胞肥大、腎盂 鈣質沈着 3mg/kg:筋攣縮、切歯欠損、体重低値、摂餌量 低値、心筋変性、心筋線維化、肺動脈 壁限局性鈣質沈着、水晶体線維膨化、 副腎皮質球状帯細胞肥大、外環状層板 過骨症、切歯所見
カニクイザル (雌雄:各4~6) 〔休業試験群含む〕	経口/1日1回 4週間 (+4週間休業)	0、0.1、0.3、 1、3	0.3	雄 ≥1mg/kg:血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値、 QTc延長、腎臓集合管上皮細胞肥大 3mg/kg:腎臓間質浮腫、腎臓乳頭部鈣質沈着 雌 ≥1mg/kg:血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値、 QTc延長 上記変化は、すべて4週間の休業で回復した。
カニクイザル (雌雄:各4)	経口/1日1回 13週間	0、0.3、1、3	雄:0.3 雌:1	雄 ≥1mg/kg:血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値、 QTc延長、腎臓集合管上皮細胞肥大 雌 ≥1mg/kg:血中Ca濃度低値、血中IP濃度高値 3mg/kg:QTc延長、腎臓集合管上皮細胞肥大
カニクイザル (雌雄:各4)	経口/1日1回 39週間	0、0.3、1、3	0.3	雄 ≥0.3mg/kg:血中Ca濃度低値 ≥1mg/kg:血中IP濃度高値、QTc延長 3mg/kg:腎重量高値、腎臓集合管上皮細胞肥 大、腎臓髓質間質鈣質沈着 雌 ≥0.3mg/kg:血中Ca濃度低値 ≥1mg/kg:血中IP濃度高値、QTc延長 3mg/kg:腎重量高値、腎臓集合管上皮細胞肥 大、腎臓髓質間質鈣質沈着、腎盂鈣質 沈着、腎臓髓質間質浮腫

注1:別途、各群にCa及びPTH測定用サテライト群(雌雄各8例)を設定し、4例ずつ各時点交互に採血した。

注2:別途、各群にCa及びPTH測定用サテライト群(雌雄各9例、予備動物1例を含む)を設定し、4例ずつ各時点交互に採血した。

生殖発生毒性試験²⁾

動物種 (性:例数)	投与方法、 投与期間	投与量	無毒性量	毒性所見
		(mg/kg/日)		
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
ラット (雄雌:各20)	経口/1日1回 ^a	雄: 0、0.3、1.5、6 雌: 0、0.1、0.6、3	<親動物の一般毒性>	
			雄:1.5 雌:0.6	雄6mg/kg、雌3mg/kg:体重低値、摂餌量低値
			<親動物の生殖、初期胚発生>	
			雄:6 雌:0.6	雄:毒性所見は認められなかった 雌3mg/kg:発情回数減少傾向、発情周期延長傾向、黄 体数減少
胚・胎児発生に関する試験				
ラット (妊娠雌:各20)	経口/1日1回 妊娠6~17日	0、0.3、1、3	<母動物>	
			0.3	≥1mg/kg:体重低値、摂餌量低値
			<胚・胎児発生>	
			0.3	≥1mg/kg:体重低値 3mg/kg:内臓変異、骨格変異
ウサギ (妊娠雌:各19~21)	経口/1日1回 妊娠6~18日	0、0.1、0.25、 0.6	<母動物>	
			0.25	0.6mg/kg:糞量減少、体重低値、摂餌量低値
			<胚・胎児発生>	
			0.6	毒性所見は認められなかった
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				
ラット (妊娠雌:各19~20)	経口/1日1回 ^b	0、0.3、1、3	<母動物>	
			0.3	≥1mg/kg:体重低値、摂餌量低値 3mg/kg:妊娠期間延長、出産率低値、子宮内受胎 産物
			<出生児>	
			<0.3	≥0.3mg/kg:体重低値、水晶体混濁、陰茎龟头包皮分離 遅延、総行動距離及び立ち上がり回数の高 値(オープンフィールド検査) ≥1mg/kg:死産児率高値、生後4日の生存率低値、眼 球混濁、虹彩瞳孔膜遺残、正向反射反応時 間延長、自由落下反射消失、瞳孔反射消失 3mg/kg:出生率低値、生後21日の生存率低値、切歯 破損、膈開口遅延

a:雄は交配2週間前~剖検前日まで、雌は交配2週間前~妊娠7日まで投与

b:妊娠6日~哺育20日まで投与

■その他の特殊毒性²⁾

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄小核試験により遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験結果も陰性でした。

2) がん原性試験

ラットを用いたがん原性試験及びrasH2 マウスを用いたがん原性試験によりがん原性を検討した結果、いずれの試験結果も陰性でした。

3) 局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性試験は検討しませんでした。

4) 毒性発現の機序に関する試験

水晶体混濁は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験では認められたものの、カニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験では認められませんでした。本所見の発現機序を明らかにすべく、雄性ラットにおける水晶体混濁発現に対する血中Ca濃度の影響並びに雄性ラット及び雄性カニクイザルにおける眼房水中エボカルセト濃度を検討しました。雄性ラットへのエボカルセトの反復投与によって生じる血中Ca濃度低下をグルコン酸Ca液の静脈内持続投与で抑制すると、水晶体混濁の発現も同時に抑制されました。眼房水中エボカルセト濃度は、雄性ラット及び雄性カニクイザルいずれにおいても検出され、全身曝露からの移行率についても大きな差異はありませんでした。以上より、ラットにおいて認められた水晶体混濁は、血中Ca濃度低下による二次的影響であり、エボカルセトの直接的な影響ではないと判断しました。

5) 光毒性試験

雌性有色ラットを用いた光毒性試験(1、3及び6mg/kg)を実施した結果、陰性でした。

有効成分に関する理化学的知見

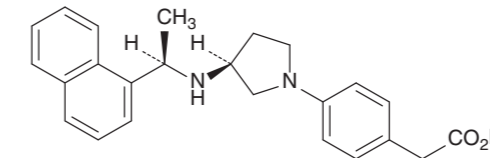
一般名：エボカルセト Evocalcet

化学名：2-{4-[(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

オルケディア®の安定性¹⁾

■オルケディア®錠1mg、2mg

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 ^a	
長期保存試験	25°C	60%RH	暗所	PTP/AL袋(乾燥剤入り) ^b	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	暗所	PTP/AL袋(乾燥剤入り) ^b	1、3、6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	60°C	—	暗所	ガラス瓶(密栓)	0.5、1ヵ月	規格内
	湿度	25°C	75%RH	暗所	ガラスシャーレ(開放)	1、2、3ヵ月	規格内
					ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	規格内
	光	25°C	60%RH	D65ランプ(2,000lx)	ガラスシャーレ(曝光)	12.5、25日 ^c	規格内
ガラスシャーレ(遮光)					規格内		

■オルケディア®錠4mg

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果 ^a	
長期保存試験	25°C	60%RH	暗所	PTP/AL袋(乾燥剤入り) ^b	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	暗所	PTP/AL袋(乾燥剤入り) ^b	1、3、6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	60°C	—	暗所	褐色ガラス瓶(密栓)	0.5、1ヵ月	規格内
	湿度	25°C	75%RH	暗所	シャーレ(開放)	1、2、3ヵ月	規格内
					褐色ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	規格内
	光	25°C	—	D65ランプ(2,000lx)	シャーレ(曝光)	60万lx・h ^d 120万lx・h ^e	規格内
シャーレ(遮光)					規格内		

(社内資料)

—：制御せず

a：試験項目：性状(外観)、確認試験、純度試験、溶出性、含量等

b：PTP(片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔)のアルミ袋包装品(乾燥剤入り)

c：25日後の総照度は120万lx・h、総近紫外放射エネルギーは348.6W・h/m²(1mg錠)もしくは374.4W・h/m²(2mg錠)であった

d：総照度は60.94万lx・hr、総近紫外放射エネルギーは193.7W・h/m²であった

e：総照度は120.01万lx・hr、総近紫外放射エネルギーは381.2W・h/m²であった

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）

貯法：室温保存

有効期間：3年

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）

オルケディア®錠 4mg：[PTP、乾燥剤入り] 100錠（10錠×10）

関連情報

	オルケディア®錠 1mg	オルケディア®錠 2mg	オルケディア®錠 4mg
承認番号	23000AMX00465	23000AMX00466	30500AMX00235
承認年月	2018年3月		2023年8月
薬価基準収載年月	2018年5月		2023年11月
販売開始年月	2018年5月		2023年11月
効能又は効果追加承認年月	2019年12月		—
承認条件	<p>〈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。</p>		
再審査期間満了年月	・維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症：2026年3月（8年） ・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：2029年12月（10年）		

開発の経緯

- 1) レグパラ®錠承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象としたKRN1493長期投与試験Ⅲ（第Ⅲ相）
- 2) Nakashima D. et al.: J. Clin. Pharmacol. 47 (10): 1311-1319, 2007
著者にキリンビール株式会社（現 協和キリン株式会社）の社員が含まれる。
- 3) Harris RZ. et al.: Clin. Pharmacokinet. 46 (6): 495-501, 2007
- 4) 岩下裕ら：腎臓内科・泌尿器科. 2 (6): 564-570, 2015
- 5) Bilezikian JP. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (2): 335-339, 2009

オルケディア®の特性

- 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. 45 (4): 301-356, 2012

臨床成績

- 1) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験
- 2) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験
- 3) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）
- 4) 承認時評価資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（一般臨床試験）
- 5) 承認時評価資料：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

薬物動態

- 1) 承認時評価資料：健康成人男性を対象とした第Ⅰ相単回投与試験
- 2) 承認時評価資料：健康成人男性を対象とした第Ⅰ相反復投与試験
- 3) 承認時評価資料：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験
- 4) 承認時評価資料：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
- 5) 承認時評価資料：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
- 6) 承認時評価資料：健康成人を対象とした食事の影響試験
- 7) 承認時評価資料：健康成人男性を対象としたマスバランス試験
- 8) 承認時評価資料：薬物動態に影響を及ぼす内因性要因
- 9) 承認時評価資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
- 10) 承認時評価資料：薬物動態試験（血漿蛋白結合及び血球移行性 *(in vitro)*）
- 11) 承認時評価資料：薬物動態試験（ラットにおける組織分布）
- 12) 承認時評価資料：薬物動態試験（非臨床：分布）
- 13) 承認時評価資料：薬物動態試験（非臨床：排泄）
- 14) 承認時評価資料：薬物動態試験 *(In vitro)* 代謝プロファイル
- 15) 承認時評価資料：薬物動態試験（代謝に関与する酵素）
- 16) 承認時評価資料：薬物動態試験 *(In vivo)* 代謝プロファイル
- 17) 承認時評価資料：薬物動態試験（非臨床：代謝）
- 18) 承認時評価資料：健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験
- 19) 承認時評価資料：薬物動態試験（薬物動態学的薬物相互作用）

薬効薬理

- 1) 承認時評価資料：薬理試験(ヒトカルシウム受容体に対する作用)
- 2) 承認時評価資料：薬理試験(ヒトカルシウム受容体に対する作用様式)
- 3) 承認時評価資料：薬理試験(ラットにおける血清中PTH及びCa濃度に対する作用)
- 4) 承認時評価資料：薬理試験(部分腎摘ラットにおける2週間反復経口投与による血清中PTH及びCa濃度に対する作用)
- 5) 承認時評価資料：薬理試験(部分腎摘ラットにおける副甲状腺細胞増殖に対する作用)
- 6) Parmentier ML. et al.: Trends Pharmacol. Sci. 23 (6): 268-274, 2002
- 7) 承認時評価資料：薬理試験(受容体結合試験)
- 8) 承認時評価資料：薬理試験(ラット尿中電解質に関する試験)
- 9) 承認時評価資料：薬理試験(ラットにおける胃排出に対する作用)

安全性薬理試験及び毒性試験

- 1) 承認時評価資料：安全性薬理試験
- 2) 承認時評価資料：毒性試験

製剤学的事項

- 1) 社内資料：製剤の安定性試験

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

くすり相談窓口(文献請求先及び問い合わせ先)

0120-850-150

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

<https://medical.kyowakirin.co.jp>