

オルケディア錠 1mg  
オルケディア錠 2mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協和キリン株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

協和キリン株式会社

オルケディア錠 1mg、オルケディア錠 2mg  
に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg	有効成分	エボカルセト
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	873999
提出年月		令和元年10月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">低カルシウム血症</a>	3	<a href="#">骨代謝障害</a>	5	該当なし	6
<a href="#">QT延長</a>	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		7			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		8
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">特定使用成績調査 (血液透析患者の長期使用に関する調査)</a>		8
<a href="#">特定使用成績調査 (腹膜透析患者の長期使用に関する調査)</a>		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		10

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		11
追加のリスク最小化活動		
なし		

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和元年 10 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区大手町 1-9-2

氏名：協和キリン株式会社

代表取締役社長 宮本 昌志

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2018年3月23日	薬効分類	873999
再審査期間	8年	承認番号	23000AMX00465000 23000AMX00466000
国際誕生日	2018年3月23日		
販売名	オルケディア錠 1mg オルケディア錠 2mg		
有効成分	エボカルセト		
含量及び剤型	1錠中にエボカルセトとして 1mg を含有するフィルムコーティング錠 1錠中にエボカルセトとして 2mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 1mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 1～8mg 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。		
効能又は効果	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症		
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	2018年3月23日に「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、販売名「オルケディア錠」が承認された。		

変更の履歴

前回提出日：令和元年7月1日

変更内容の概要：

①「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」の修正（軽微変更）。

変更理由：

①添付文書新記載要領に基づいた記載整備のため。

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
低カルシウム血症	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>本剤の薬理作用である副甲状腺ホルモン（PTH）分泌抑制作用を介し、血清カルシウム濃度低下作用を有することが示されている。</li><li>ラット、マウス、サルを用いた非臨床試験において、血中カルシウム濃度の低下が認められた。二次的影響として、筋攣縮、歯の所見（切歯破損等）等が認められた。サルを用いた非臨床試験において、四肢の震え等が認められた。</li><li>国内第Ⅲ相臨床試験（第Ⅲ相比較試験（血液透析）、長期投与試験（血液透析）、一般臨床試験（腹膜透析））を対象に、低カルシウム血症に関連する有害事象として、ICH 国際医薬用語集日本語版（以下、MedDRA/J）の基本語（以下、PT）「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」の発現状況を以下に示した。 低カルシウム血症に関連する有害事象は、本剤投与群全体で 16.8%（493 例中 83 例）に発現し、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。低カルシウム血症に関連する有害事象は、いずれも軽度～中等度であった。〔申請時〕</li><li>低カルシウム血症との関連の可能性がある症状として、QT 延長、しびれ、筋攣縮、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等があらわれることがある。 本剤の薬理作用の一つとして血清カルシウム濃度の低下が認められていることから、過度に血清カルシウム濃度が低下した場合、QT 延長、しびれ、筋攣縮、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等が現れる可能性が考えられ、国内臨床試験において一定以上の割合で低カルシウム血症の発現が認められていることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。</li></ul>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常の医薬品安全性監視活動</li><li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1) 特定使用成績調査</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低カルシウム血症の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>7.用法及び用量に関連する注意</u>」、「<u>8.重要な基本的注意</u>」、「<u>9.特定の背景を有する患者に関する注意</u>」、及び「<u>11.1 重大な副作用</u>」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

## QT 延長

### 重要な特定されたリスクとした理由：

- 心血管系への直接作用ではなく、本剤の薬理作用の一つである血清カルシウム濃度低下に伴い、心電図 QT 間隔が延長し、不整脈を起こす可能性が考えられる。
- サルを用いた非臨床試験において、QTc 間隔の延長が認められた。
- 国内第 I 相臨床試験（健康成人対象第 I 相単回投与試験、健康成人男性対象第 I 相反復投与試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（血液透析）において、QTc 間隔のベースラインからの変化量と血清カルシウム濃度に負の相関が認められた。
- 国内第 III 相臨床試験（第 III 相比較試験（血液透析）、長期投与試験（血液透析）、一般臨床試験（腹膜透析））を対象に、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈に関連する有害事象として、MedDRA/J の MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象の発現状況を以下に示した。

国内第 III 相臨床試験において、SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象として、本剤投与群全体で「意識消失」が 1.0%（493 例中 5 例）、「心電図 QT 延長」が 0.6%（493 例中 3 例）に発現し、いずれも軽度～中等度であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象として、本剤投与群全体で「心電図 QT 延長」が 0.6%（493 例中 3 例）に発現し、いずれも軽度であった。〔申請時〕

本剤の薬理作用の一つである血清カルシウム濃度低下に伴い、QT 延長が現れる可能性が考えられ、国内臨床試験において心電図 QT 延長の発現が認められていることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 1) 特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における QT 延長の発現状況を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8.重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

## 重要な潜在的リスク

### 骨代謝障害

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

- 本剤の薬理作用である副甲状腺ホルモン（PTH）分泌抑制作用を介し、血清カルシウム濃度低下作用を有することを考慮すると、過度の PTH 低下による無形成骨症や急激な PTH 低下による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）が発現する可能性は否定できない。
- ラットを用いた非臨床試験において、骨病変として大腿骨の外環状層板過骨症、大腿骨の海綿骨肥厚、大腿骨の皮質骨軟骨遺残、大腿骨の海綿骨軟骨遺残、胸骨の海綿骨肥厚、胸骨の海綿骨軟骨遺残が認められている。
- 類薬であるシナカルセト塩酸塩では、過度の PTH の低下による無形成骨症や海外において急激な PTH の低下による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が生じたと報告されている。
- 国内臨床試験では過度の PTH の低下による無形成骨症や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は認められず、骨代謝障害を示唆する検査結果は認められなかった。

国内臨床試験において骨代謝障害に関する有害事象は認められていないが、本剤の作用機序を考慮すると無形成骨症や飢餓骨症候群等の骨代謝障害が発現する可能性は否定できず、類薬であるシナカルセト塩酸塩での報告を考慮し、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 1) 特定使用成績調査

##### 【選択理由】

製造販売後における骨代謝障害の発現状況を詳細に把握するため。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「15.その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。

##### 【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし



1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
<b>特定使用成績調査（血液透析患者の長期使用に関する調査）</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 低カルシウム血症、QT延長、骨代謝障害</p> <p><b>【目的】</b> 本調査は、血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、本剤を長期使用した際の使用実態下における（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）安全性検討事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 実施期間：2018年5月より4年</li><li>・ 登録期間：2018年5月より2年</li><li>・ 目標症例数：2,400例</li><li>・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始後1年間とする。</li></ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 目標症例数の設定根拠： 当該登録期間内に収集する血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者として2,400例を設定した。 本剤の投与対象は、他のカルシウム受容体作動薬からの切り替え例や未治療例が想定される。当該登録期間内に収集可能な未治療例として、実施可能性を考慮し、約300例を収集することとした。なお、300例収集することで、1%以上の頻度で発現する事象を95%以上の確率で少なくとも1件以上検出することができる。 また、全体としては、未治療例との比率を考慮しカルシウム受容体作動薬からの切り替え例を含み2,000例、中止脱落例を考慮し2,400例を収集することで、臨床試験（第III相比較試験（血液透析）及び長期投与試験（血液透析））において0.7%（454例中3例）に発現した安全性検討事項「QT延長」の関連事象を95%以上の確率で複数検出することができる。</p> <p>観察期間の設定根拠： 国内で実施された臨床試験において、有害事象の初回発現時期の多くは本剤投与開始後15週以内であった。しかし、本剤は通常使用実態下、長期使用されることが想定されることから観察期間として1年を設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。</li></ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 安全性検討事項について好発時期やリスク要因が明確になった場合又はその他の副</li></ul>

	<p>作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合に、添付文書の改訂又は新たな資料作成の可否を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更可否及びリスク最小化計画の策定可否について検討を行う。</li> </ul>
<p><b>特定使用成績調査（腹膜透析患者の長期使用に関する調査）</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 低カルシウム血症、QT延長、骨代謝障害</p> <p><b>【目的】</b> 本調査は、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に、本剤を長期使用した際の使用実態下における（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）安全性検討事項等 を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>実施期間：2018年5月より4年</li> <li>登録期間：2018年5月より2年</li> <li>目標症例数：100例</li> <li>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与後1年間とする。</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 目標症例数の設定根拠： 当該登録期間内に収集する腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者として100例を設定した。「わが国の慢性透析療法の現況（2015年）」では、全透析患者324,986人のうち、腹膜透析患者は全透析患者数の2.9%であり、このうち約20%が血液透析との併用療法であることから、腹膜透析のみを実施している患者数は、約7,000人である。また、本剤の投与対象となるカルシウム受容体作動薬を使用している患者数は更に限られており約1,500人と推定される。 安全性検討事項である「低カルシウム血症」に関連する本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相一般臨床試験において23.1%（39例中9例）であった。低カルシウム血症の発現割合の95%信頼区間幅をそれぞれ±10%以内の精度で推定するために、症例数を設定した。国内第Ⅲ相一般臨床試験の成績は被験者数も少ないことから、低カルシウム血症の発現割合を信頼区間幅が最大となる50%と仮定し、目標症例数として100例を設定した。</p> <p>観察期間の設定根拠： 国内で実施された臨床試験において、有害事象の初回発現時期の多くは本剤投与開始後15週以内であった。しかし、本剤は通常使用実態下、長期使用されることが想定されることから観察期間として1年を設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性検討事項について好発時期やリスク要因が明確になった場合又はその他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合に、添付文書の改訂又は新たな資料作成の可否を検討する。</li> <li>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更可否及びリスク最小化計画の策定可否について検討を行う。</li> </ul>

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等により報告される有害事象症例の評価。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2019年1月提出)
特定使用成績調査 (血液透析患者 of 長期使用に関する調査)	2,400例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>
特定使用成績調査 (腹膜透析患者 of 長期使用に関する調査)	100例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>

### 5.2 有効性に関する調査・試験 of 計画の一覧

該当なし
------

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月間	終了