

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

カルシウム受容体作動薬

エテルカルセチド塩酸塩注射液

**パ-サビブ<sup>®</sup>** 静注透析用シリンジ **2.5mg**  
**パ-サビブ<sup>®</sup>** 静注透析用シリンジ **5mg**  
**パ-サビブ<sup>®</sup>** 静注透析用シリンジ **10mg**

PARSABIV<sup>®</sup> I.V. injection syringes for dialysis

剤形	注射剤（シリンジ）
製剤の規制区分	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
規格・含量	<p>パ-サビブ静注透析用シリンジ 2.5mg  1シリンジ中エテルカルセチドとして2.5mg含有</p> <p>パ-サビブ静注透析用シリンジ 5mg  1シリンジ中エテルカルセチドとして5mg含有</p> <p>パ-サビブ静注透析用シリンジ 10mg  1シリンジ中エテルカルセチドとして10mg含有</p>
一般名	<p>和名：エテルカルセチド塩酸塩（JAN）</p> <p>洋名：Etelcalcetide Hydrochloride（JAN）</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<p>製造販売承認年月日：2020年6月29日</p> <p>薬価基準収載年月日：2020年11月25日</p> <p>販売開始年月日：2020年12月21日</p>
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	<p>製造販売：<b>小野薬品工業株式会社</b> 提携：<b>AMGEN<sup>®</sup></b></p>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	<p>小野薬品工業株式会社 くすり相談室</p> <p>TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806</p> <p>受付時間 9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く）</p> <p>医療関係者向けホームページ</p> <p>URL <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a></p>

本IFは2020年12月作成（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医療用医薬品情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2020年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 溶出性	8
1. 開発の経緯	1	10. 容器・包装	8
2. 製品の治療学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
3. 製品の製剤学的特性	2	(2) 包装	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(3) 予備容量	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	9
(1) 承認条件	3	11. 別途提供される資材類	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	12. その他	9
6. RMPの概要	3	V. 治療に関する項目	10
II. 名称に関する項目	4	1. 効能又は効果	10
1. 販売名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(1) 和名	4	3. 用法及び用量	10
(2) 洋名	4	(1) 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
2. 一般名	4	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(1) 和名（命名法）	4	5. 臨床成績	12
(2) 洋名（命名法）	4	(1) 臨床データパッケージ	12
(3) ステム	4	(2) 臨床薬理試験	13
3. 構造式又は示性式	4	(3) 用量反応探索試験	16
4. 分子式及び分子量	4	(4) 検証的試験	19
5. 化学名（命名法）又は本質	4	1) 有効性検証試験	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2) 安全性試験	23
III. 有効成分に関する項目	5	(5) 患者・病態別試験	26
1. 物理化学的性質	5	(6) 治療的使用	26
(1) 外観・性状	5	(7) その他	26
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	27
(3) 吸湿性	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	2. 薬理作用	27
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	27
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	28
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 血中濃度の推移	37
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	37
1. 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	37
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	39
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	39
(3) 識別コード	7	2. 薬物速度論的パラメータ	39
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	39
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	39
2. 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	39
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	(4) クリアランス	39
(2) 電解質等の濃度	8	(5) 分布容積	39
(3) 熱量	8	(6) その他	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
4. 力価	8	(1) 解析方法	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	(2) パラメータ変動要因	40
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 吸収	40
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8		

5. 分布	40	IX. 非臨床試験に関する項目	52
(1) 血液-脳関門通過性	40	1. 薬理試験	52
(2) 血液-胎盤関門通過性	40	(1) 薬効薬理試験	52
(3) 乳汁への移行性	40	(2) 安全性薬理試験	52
(4) 髄液への移行性	40	(3) その他の薬理試験	53
(5) その他の組織への移行性	41	2. 毒性試験	54
(6) 血漿蛋白結合率 ( <i>in vitro</i> )	42	(1) 単回投与毒性試験	54
6. 代謝	42	(2) 反復投与毒性試験	54
(1) 代謝部位及び代謝経路	42	(3) 遺伝毒性試験	55
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率 ( <i>in vitro</i> )	43	(4) がん原性試験	55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	43	(5) 生殖発生毒性試験	55
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率 (外国人データ、 <i>in vitro</i> )	43	(6) 局所刺激性試験	56
7. 排泄	44	(7) その他の特殊毒性	56
8. トランスポーターに関する情報	44	X. 管理的事項に関する項目	57
9. 透析等による除去率	44	1. 規制区分	57
10. 特定の背景を有する患者	44	2. 有効期間	57
11. その他	44	3. 包装状態での貯法	57
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	45	4. 取扱い上の注意	57
1. 警告内容とその理由	45	5. 患者向け資材	57
2. 禁忌内容とその理由	45	6. 同一成分・同効薬	57
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45	7. 国際誕生年月日	57
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
5. 重要な基本的注意とその理由	45	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	58
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	11. 再審査期間	58
(2) 腎機能障害患者	46	12. 投薬期間制限に関する情報	58
(3) 肝機能障害患者	46	13. 各種コード	58
(4) 生殖能を有する者	46	14. 保険給付上の注意	58
(5) 妊婦	46	XI. 文献	59
(6) 授乳婦	47	1. 引用文献	59
(7) 小児等	47	2. その他の参考文献	60
7. 相互作用	47	XII. 参考資料	61
(1) 併用禁忌とその理由	47	1. 主な外国での発売状況	61
(2) 併用注意とその理由	47	2. 海外における臨床支援情報	65
8. 副作用	48	XIII. 備考	67
(1) 重大な副作用と初期症状	48	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	67
(2) その他の副作用	49	(1) 粉砕	67
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	67
10. 過量投与	51	2. その他の関連資料	67
11. 適用上の注意	51		
(1) 臨床使用に基づく情報	51		
(2) 非臨床試験に基づく情報	51		

## 略語表

用語及び略語	内容あるいは英語名称（日本語名称）
AUC	area under the concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
BAP	bone alkaline phosphatase（骨型アルカリホスファターゼ）
Ca	calcium（カルシウム）
CaSR	Calcium-Sensing Receptor（カルシウム受容体）
cCa	corrected calcium（補正カルシウム）
cCa×P	corrected calcium phosphorus product
CKD	chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CKD-MBD	chronic kidney disease-mineral and bone disorder（慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常）
C <sub>max</sub>	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクロムP450）
FAS	Full Analysis Set
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
iFGF23	intact fibroblast growth factor23（インタクト線維芽細胞成長因子23）
iPTH	intact parathyroid hormone（インタクト副甲状腺ホルモン）
MBD	mineral and bone disorder（骨・ミネラル代謝異常）
P	phosphorus（リン）
PTH	parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）
QT	心電図QT間隔（電気的心室収縮時間）
QTcF	Fridericia-corrected QT interval（Fridericia法を用いて補正したQT間隔）
SAF	Safety Analysis Set
SAPC	Serum albumin peptide conjugate（エテルカルセチドのD-アミノ酸ペプチド骨格と血清アルブミンが共有結合した複合体）
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）
TRACP-5b	tartrate resistant acid phosphatase-5b（酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ）
wPTH	whole parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン）

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

パーサビブ静注透析用（一般名：エテルカルセチド塩酸塩）は、米国KAI Pharmaceuticals社（現Amgen社）で創製されたカルシウム受容体（Calcium-Sensing Receptor：CaSR）作動薬である。エテルカルセチド塩酸塩は、アロステリック活性因子として作用する\*7つのD-アミノ酸ペプチドとL-システインとのジスルフィド結合からなる合成ペプチドであり、副甲状腺細胞に発現するCaSRに作用し、副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone：PTH）の分泌を抑制する。

慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常（chronic kidney disease-mineral and bone disorder：CKD-MBD）の中で、頻度が高く、生命予後やQOLと直接関わる病態が二次性副甲状腺機能亢進症（Secondary Hyperparathyroidism：SHPT）であり、慢性腎臓病の進行に伴うリン（P）の排泄低下及びビタミンD活性化障害に伴う血中カルシウム（Ca）濃度低下によりPTHの過剰分泌を引き起こす<sup>参考文献1)</sup>。SHPT患者におけるPTH過剰分泌は、骨吸収の亢進を介して骨痛や骨折を生じやすくとともに、骨から血中へのCaやPの放出を過剰に亢進して心血管の石灰化を引き起こし、生命予後にも影響を与える<sup>参考文献2,3)</sup>。また、持続的なPTHの過剰分泌は副甲状腺過形成を生じ、SHPTの病態を更に進行させる。したがって、骨代謝の改善及び生命予後改善の観点から、SHPT患者の血清PTH濃度の適切な管理が必要とされている<sup>参考文献1)</sup>。

SHPTの内科的治療には、活性型ビタミンD製剤やCaSR作動薬が用いられており、日本透析医学会のCKD-MBD診療ガイドラインに定めた管理目標値の達成率は向上してきた。しかし、血清Ca、P及びPTHのすべての管理目標値の達成率は33.1%にとどまっている<sup>参考文献4)</sup>。CaSR作動薬であるシナカルセト塩酸塩（経口剤）は、CaSRを介して副甲状腺からのPTH分泌を制御し、血清PTH濃度の低下によって血清Ca濃度及び血清P濃度を低下させる薬剤である。CKD-MBD診療ガイドラインでは「PTHが高い場合において、CaもしくはPをコントロールする一つの方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましい」とされている<sup>参考文献1)</sup>。

エテルカルセチド塩酸塩はシナカルセト塩酸塩と同様にCaSR作動薬に分類される薬剤で、世界初の注射剤である。海外では2010年から臨床試験が開始され、米国において2015年8月、欧州において同年9月に承認申請が行われ、2016年11月に欧州、2017年2月に米国で承認された。本邦では、小野薬品工業株式会社がSHPT患者を対象とした2つの第Ⅲ相試験（国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験、国内第Ⅲ相長期投与試験）を実施した結果、有効性及び安全性が確認され、2016年12月に「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

また、2020年6月に、パーサビブ静注透析用シリンジ2.5mg、5mg、10mgの剤形追加の承認を取得した。

※：本来の受容体の活性部位とは違う場所に結合して、生理的なりガンドの作用を増強する作用様式



## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はカルシウム受容体 (CaSR) 作動薬として世界初の注射剤である。
  - 血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与する。副甲状腺細胞表面に存在するCaSRに作用して、副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌を抑制する作用を有する (P. 27)。
- (2) 血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) の患者において、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌を抑制し、血清intact PTH (iPTH) 濃度を低下させた。
  - 血清iPTH濃度は53週目 (365日目) には87.5%の患者が管理目標値<sup>\*1</sup>の範囲内であった。(P. 23~26) (国内第Ⅲ相長期投与試験)
  - 血清cCa濃度は投与8日目以降、血清P濃度は15日目以降すべての評価ポイントで、プラセボ群に対する有意な低下がみられた ( $p < 0.0001$ 又は $p < 0.05$ 、共分散分析)。(P. 19~22) (国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験)
- (3) チトクロムP450 (cytochrome P450 : CYP) による代謝を受けず、CYPを阻害又は誘導しなかった (*in vitro*)。 (P. 43)
- (4) トランスポーターの基質でなく、阻害作用は示さなかった (*in vitro*)。 (P. 44)
- (5) 重大な副作用として、低カルシウム血症、血中カルシウム減少、心不全の増悪、QT延長があらわれることがある。(P. 48~50)

主な副作用は、嘔吐、下痢、味覚異常等が報告されている。

添付文書の「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の安全性の結果を参照すること。

※1：「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」/日本透析医学会<sup>参考文献1</sup>が推奨する目標値

①血清P濃度：3.5~6.0mg/dL ②血清cCa (補正カルシウム) 濃度：8.4~10.0mg/dL

③血清iPTH濃度：60~240pg/mL

①、②、③の順番に目標範囲内のコントロールを目指す。

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する注射液剤である。(Ⅳ. 1. (1) 剤形の区別の項 (P. 7) 参照)
- (2) あらかじめ薬液がシリンジに充填されたプレフィルドシリンジ製剤であることから、薬液の吸引操作が不要となり、簡便かつ迅速な投与が可能である。(Ⅳ. 1. (1) 剤形の区別の項 (P. 7) 参照)
- (3) シリンジ先端部には可動式のルアーロックアダプタを採用しており、透析回路のルアーロック形状の接続部に加えて、ニードルレスアクセスポートへ直接接続できる。
- (4) 個装箱には、開封を示す目印「開封済」を表示している。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「6. RMPの概要」の項 (P. 3) 参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	



## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。（「6. RMPの概要」の項（P.3）参照）

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低カルシウム血症 心不全の増悪 QT延長	過敏症反応 痙攣 骨代謝障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動： 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動： 添付文書による情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動： 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

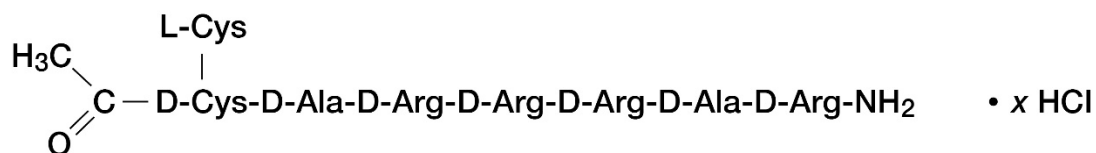
### 1. 販売名

- (1) 和名 パーサビブ静注透析用シリンジ2.5mg・5mg・10mg
- (2) 洋名 PARSABIV I.V. injection syringes for dialysis
- (3) 名称の由来 Parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)、注射剤 (IV) を連想させることから命名

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) エテルカルセチド塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Etelcalcetide Hydrochloride (JAN)  
etelcalcetide (INN)
- (3) ステム ペプチド及びグリコペプチド: -tide

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{N}_{21}\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot x\text{HCl}$  ( $4 \leq x \leq 5$ )  
分子量: 1048.25 (エテルカルセチドとして)

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

日本名: *N*-アセチル-*S*-[(2*R*)-2-アミノ-2-カルボキシエチルスルファニル]-*D*-システイニル-*D*-アラニル-*D*-アルギニル-*D*-アルギニル-*D*-アルギニル-*D*-アラニル-*D*-アルギニンアミド塩酸塩 (IUPAC)

英名: *N*-Acetyl-*S*-[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethylsulfanyl]-*D*-cysteinyl-*D*-alanyl-*D*-arginyl-*D*-arginyl-*D*-arginyl-*D*-alanyl-*D*-argininamide hydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社コード: ONO-5163HCL、AMG 416 hydrochloride、KAI-4169 hydrochloride

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～灰白色の粉末

##### (2) 溶解性

エテルカルセチド塩酸塩の各種溶媒及び水溶液に対する溶解性

対象	溶解度 (mg/mL)	溶解性
0.85% (w/v) 塩化ナトリウム、 10mmol/Lコハク酸 (pH 3.3)	>100	溶けやすい
リン酸塩緩衝生理食塩水 (pH 7.2)	>100	溶けやすい
水 (pH 1.7)	>100	溶けやすい
水 (pH 4.0)	>100	溶けやすい
水 (pH 7.2)	>100	溶けやすい
水 (pH 10.4)	>100	溶けやすい
メタノール	>50	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	>50	やや溶けやすい
2-プロパノール	<2	溶けにくい
アセトニトリル	<2	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

15%RH以上で吸湿し、95%RHにて重量が70%増加し液化する。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ガラス転移点：101～136℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

-5.9 (*n*-オクタノール/水)

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +21.8° (1%酢酸溶液中)

pH : 1.7 (100mg/mLの水溶液、25℃)

熱重量減少 130～140℃ : 水分減少による重量減少

150℃以上 : 熱分解による重量減少

真密度 : 1.4g/cm<sup>3</sup>

等電点 : 12.5

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	-20℃	低密度ポリエチレン袋/アルミニウム袋	36ヵ月	規格内
苛酷試験 (温度及び湿度)	25℃/60%RH 及び40℃/75%RH		6ヵ月	25℃/60%RH：規格内 40℃/75%RH：3ヵ月目より純度試験（類縁物質）が規格外となり、一部のロットで水分が規格外となった。
苛酷試験 (光)	25℃/60%RH	ペトリ皿	120万lx・hr、 及び約495W・ hr/m <sup>2</sup> 以上	純度試験（類縁物質）が規格外となった。

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、定量法等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

マススペクトル（質量分析法）、液体クロマトグラフィー、アミノ酸分析

定量法

液体クロマトグラフィー

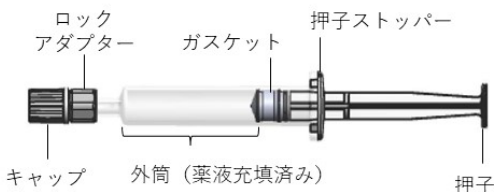
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

販売名	パーサビブ静注透析用 シリンジ2.5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ10mg
剤形の区別	注射剤（シリンジ、溶液）		

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	パーサビブ静注透析用 シリンジ2.5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ10mg
性状	無色澄明の液		
外観			

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

販売名	パーサビブ静注透析用 シリンジ2.5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ10mg
pH	3.0～3.6		
浸透圧比	1.0～1.1（生理食塩液対比）		

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	パーサビブ静注透析用 シリンジ2.5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ5mg	パーサビブ静注透析用 シリンジ10mg
有効成分	エテルカルセチド塩酸塩		
含量 <sup>注1)</sup> (1シリンジ中)	エテルカルセチド として2.5mg	エテルカルセチド として5mg	エテルカルセチド として10mg
容量 <sup>注2)</sup>	2mL		
添加剤 (1シリンジ中)	塩化ナトリウム コハク酸 pH調節剤（2成分）	17.0mg 2.4mg 適量	

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

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

## (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

〈参考〉

本剤は添加剤として、塩化ナトリウム、コハク酸及びpH調節剤（2成分）を含有する（上表参照）。

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物及び有効成分の分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

	製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	2.5mg 10 mg	5℃	シリンジ/ピロー包装/白色紙箱	30 ヶ月 (継続中)	規格内
加速試験*1	2.5mg 10 mg	25℃/40%RH	シリンジ/ピロー包装/白色紙箱	6 ヶ月	規格内
光安定性試験*2	2.5mg 10 mg	700lx (昼白色蛍光灯) 室温	シリンジ	1 ヶ月	規格内

測定項目(\*1)：性状、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法等  
測定項目(\*2)：性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

〈参考〉

本剤は必要量をそのまま、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない（本剤は他剤との混注を行わない）

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

- ・シリンジ先端部のフィルム・キャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- ・できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。

- ・ 押子を引くなど無理な操作はしないこと。

(2) 包装

パーサビブ静注透析用シリンジ2.5mg : 10シリンジ

パーサビブ静注透析用シリンジ5mg : 10シリンジ

パーサビブ静注透析用シリンジ10mg : 10シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

外筒：環状オレフィンポリマー

ガスケット：ブチルゴム

パッキン：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

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

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

血漿中の本剤は透析により効率よく除去されることから、用法として、「週3回、透析終了時の返血時の投与」を選択した国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>を実施した結果、有効性及び安全性が確認されたことから、用法を「週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する」と設定した。また、国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>の用量は、開始用量を5mg、用量調整基準に従って2.5～15mgの範囲で用量を調整することとして実施した結果、有効性及び安全性が確認されたことから、用量を「エテルカルセチドとして、開始用量を1回5mg、用量範囲を1回2.5～15mgの範囲で適宜調整」と設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと（目安として8.4mg/dL以上）を確認して投与を開始すること。

7.2 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL未満に低下した場合は、下表のように対応すること。なお、血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施することが望ましい。[8.1、9.1、11.1.1、11.1.3参照]

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

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

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

- 7.3 増量する場合には増量幅を5mgとし、4週間以上の間隔をあけて行うこと。ただし、血清カルシウム濃度やPTHが管理目標値を下回らないように、2.5mgの増量も考慮すること。
- 7.4 PTHが管理目標値の範囲に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から3ヵ月程度）は月2回とし、PTHがほぼ安定したことを確認した後は月1回とすることが望ましい。PTHが管理目標値を下回った場合、減量又は休薬を考慮すること。なお、PTHの測定は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施することが望ましい。

(解説)

- 7.1 本剤の薬理作用が強く発現した場合、低カルシウム血症、心不全の増悪、QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣など、血清Ca濃度低下に関連する症状があらわれることがあるため、患者の血清Ca濃度が低値でないこと（目安として8.4mg/dL以上）を確認した上で本剤の投与を開始することが必要である。国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>において血清Ca濃度8.4mg/dL以上の登録基準で安全性に大きな問題が認められなかったことから、投与開始時の血清Ca濃度の目安として8.4mg/dL以上を設定した。
- 7.2 CKD-MBD診療ガイドラインを踏まえ、血清Ca濃度は国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>では投与開始12週まで週1回、国内第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>では12週以降は2週に1回測定し、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤の投与開始時及び用量調整時において週1回、維持期においては2週に1回以上の頻度で血清Ca濃度の測定を行うことが適切と判断し設定した。
- 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>において増量禁止及び休薬の基準を血清Ca濃度8.4mg/dL未満及び7.5mg/dL未満に設定したところ、安全性に血清Ca濃度の低下に関連すると考えられる大きな問題は認められなかったことから、血清Ca濃度8.4mg/dL未満を増量禁止、血清Ca濃度7.5mg/dL未満を休薬の基準とした。また、血清Ca濃度の低下が認められた場合、更なる血清Ca濃度の低下を防ぐためにCa剤やビタミンD製剤の投与又は必要に応じて本剤の減量等の処置を考慮することとした。
- 透析患者は低アルブミン血症の場合が多く、低アルブミン血症の場合には血清アルブミン濃度で血清Ca濃度を補正した上で、患者の血清Ca濃度の評価を行うことが適切とされていることから、本剤使用時の血清Ca濃度の評価においてもアルブミン補正が望ましいとした。
- VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（P. 45）、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」の項（P. 46）及び「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項（P. 48～49）参照
- 7.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験反復投与パート<sup>3)</sup>において、薬力学〔血清iPTH濃度、血清cCa濃度、血清P濃度〕は概ね4週間で定常状態に到達したこと、国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>において4週間の増量間隔で安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤の増量間隔を4週間と設定した。
- また、国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>において増量幅5mg、増量間隔4週間で安全性に大きな問題が認められなかったことから、本剤の効果を十分に確認しながら安全に治療を行うために増量幅を5mgとした。ただし、血清Ca濃度やPTHが管理目標値を下回らないように、2.5mgの増量も考慮し、増量は4週間以上の間隔をあけて行うこととした。
- 7.4 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>において、投与開始3週間後、それ以降は4週間ごとに血清iPTH濃度を測定し、増量の可否を判断した。国内第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>において、投与開始3ヵ月以降から血清iPTH濃度は安定して推移していたことから、本剤の維持にあたってはCKD-MBD診療ガイドラインを踏まえ、1ヵ月に1回とす

ることが望ましいと判断し設定した。一方、PTHが管理目標値を下回らないようにPTHが安定するまでの期間（本剤の開始時や用量調整時から3ヵ月程度）は、治療効果の判定のために月2回確認することが望ましいと判断し設定した。

本剤はPTHを低下させるが、海外において、類薬による過度のPTHの低下により無形成骨症及び急激なPTHの低下により低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）が生じたとの報告があるため、PTHが管理目標値を下回った場合には減量又は休薬を考慮することとした。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈2016年12月承認時申請資料：パーサピブ静注透析用2.5mg・5mg・10mg（バイアル製剤）〉

#### 国内試験（評価資料）

フェーズ	試験デザイン (投与期間)	対象	評価項目
I	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、 並行群間比較 (単回投与)	日本人健康成人男性16例 (本剤群12例、プラセボ群4例)	安全性、薬力学、 薬物動態
I / II	単回投与パート/反復投与パート： プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、 無作為化、並行群間比較 (反復投与パート4週間) 漸増反復投与パート： 多施設共同、非盲検、非対照 (12週間)	単回投与パート： 血液透析下のSHPT患者18例 (本剤群12例、プラセボ群6例) 反復投与パート： 血液透析下のSHPT患者22例 (本剤群16例、プラセボ群6例) 漸増反復投与パート： 血液透析下のSHPT患者24例	安全性、薬力学、 薬物動態
III	プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、 無作為化、並行群間比較 (12週間)	血液透析下のSHPT患者155例 (本剤群78例、プラセボ群77例)	有効性、安全性
III	非対照、多施設共同、非盲検 (52週間)	血液透析下のSHPT患者190例	長期投与時の 安全性、有効性

#### 海外試験（参考資料）

試験番号	フェーズ	試験デザイン (投与期間)	対象	評価項目
20130107	I	プラセボ対照、二重盲検、無作為化 (単回投与)	健康成人男性32例 (本剤群24例、プラセボ群8例)	安全性、薬力学、 薬物動態
20130147	I	非盲検、非対照 (単回投与)	血液透析下の末期腎不全患者6例	マスバランス、 安全性、薬物動態
20130139	I	プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、 無作為化 (単回投与)	血液透析下のSHPT患者28例 (クロスオーバー12例、並行群間 16例：本剤群8例、プラセボ群8例)	安全性、薬力学、 薬物動態
20120330	前期II	プラセボ対照、多施設共同、無作為化、 二重盲検 (コホート1：2週間/コホート2及び 3：4週間)	血液透析下のSHPT患者78例 [本剤群40例（コホート1：6例、 コホート2及び3：34例）、 プラセボ群38例]	有効性、安全性、 薬物動態
20120331	後期II	多施設共同、非盲検、単群 (12週間)	血液透析下のSHPT患者37例	有効性、安全性
20120334	後期II	多施設共同、非盲検、単群、継続投与 [第1期40週間及び第2期2年： 最長 144週間（親試験12週間を含めて 156週間）]	血液透析下のSHPT患者30例 (20120331試験から移行)	長期投与時の 安全性、有効性
20120229	III	プラセボ対照、多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間比較 (26週間)	血液透析下のSHPT患者505例 (本剤群251例、プラセボ群254例)	有効性、安全性
20120230	III	プラセボ対照、多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間比較 (26週間)	血液透析下のSHPT患者511例 (本剤群252例、プラセボ群259例)	有効性、安全性
20120360	III	実薬対照（シナカルセト塩酸塩）、 ダブルダミー、多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間比較 (26週間)	血液透析下のSHPT患者679例 (本剤群338例、シナカルセト群341例)	有効性、安全性

20120231	Ⅲ	多施設共同、非盲検、単群、継続投与 (52週間)	血液透析下のSHPT患者890例 (20120229試験、20120230試験、 20120359試験から移行)	長期投与時の 安全性、有効性
20120359	Ⅲ	多施設共同、非盲検、単群 (4週間)	シナカルセト塩酸塩投与中の 血液透析下のSHPT患者148例	シナカルセト塩酸塩 から本剤への 切替え時の 安全性、有効性
20130213	Ⅲ	多施設共同、介入、非盲検、単群、 継続投与 (最長2.5年間)	中間解析時 <sup>a</sup> ：538例 (20120231試験、20120334試験、 20120360試験から移行)	長期投与時の 安全性、有効性

a：中間解析時：2015年1月15日データカットオフ  
SHPT：二次性副甲状腺機能亢進症

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験単回及び反復投与パート<sup>3)</sup>

血液透析下の日本人SHPT患者12例における本剤5mg、10mg、20mgの単回静脈内投与（各4例）で、最大用量である20mgで有害事象の発現はなかった。血液透析下の日本人SHPT患者16例における本剤2.5mg、5mgの週3回、4週間反復静脈内投与で、2.5mg群の7/8例（87.5%）、5mg群の3/8例（37.5%）に有害事象が認められた。2.5mg群で高度の心肺停止及び中等度の徐脈が認められた。

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）

〈参考：海外臨床試験における最大用量（外国人データ）〉

臨床開発段階で用いられた本剤の最大用量は、血液透析下の外国人SHPT患者を対象とした海外臨床試験において、単回投与では60mg（20130139試験<sup>5)</sup>及び反復投与では22.5mgの週3回、透析終了時投与（20120334試験<sup>6)</sup>であった。

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。」である。

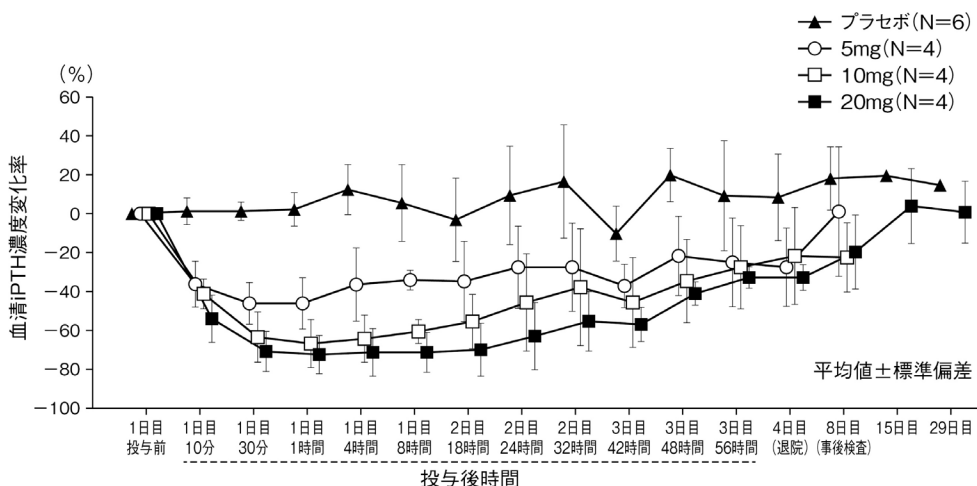
## 2) 薬力学的試験（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）<sup>3)</sup>

### ① 単回投与

血液透析下の日本人SHPT患者18例に、本剤5mg、10mg、20mg又はそれぞれのプラセボ（本剤各4例+プラセボ各2例）を単回静脈内投与（透析終了後2～4時間）したとき、血清iPTH濃度の変化量（平均値±標準偏差）について、投与後10分ではプラセボ群 $1.9 \pm 28.2$ pg/mLに対し5mg群 $-83.8 \pm 21.8$ pg/mL、10mg群 $-209.0 \pm 95.0$ pg/mL、20mg群 $-206.1 \pm 45.2$ pg/mLであった。また、血清iPTH濃度は投与後56時間においてもベースラインより約30%低下していた。血清補正カルシウム（cCa）濃度の変化量（平均値±標準偏差）について、投与後8時間ではプラセボ群 $-0.18 \pm 0.39$ mg/dLに対し5mg群 $-0.63 \pm 0.41$ mg/dL、20mg群 $-0.60 \pm 0.22$ mg/dL、18時間ではプラセボ群 $0.02 \pm 0.62$ mg/dLに対し10mg群 $-0.35 \pm 0.64$ mg/dLであった。投与後56時間ではプラセボ群 $-0.23 \pm 0.62$ mg/dLに対し5mg群 $-0.73 \pm 0.40$ mg/dL、10mg群 $-0.50 \pm 0.47$ mg/dL、20mg群 $-1.40 \pm 0.84$ mg/dLであった。

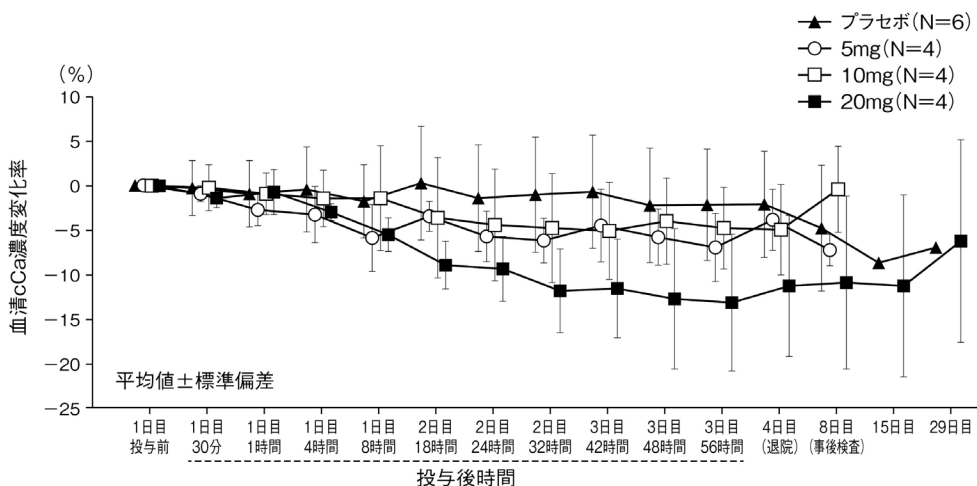
注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。」である。

単回投与後における血清iPTH濃度変化率の経時推移



iPTH：インタクト副甲状腺ホルモン  
15日目及び29日目のプラセボ群n=2

単回投与後における血清cCa濃度変化率の経時推移



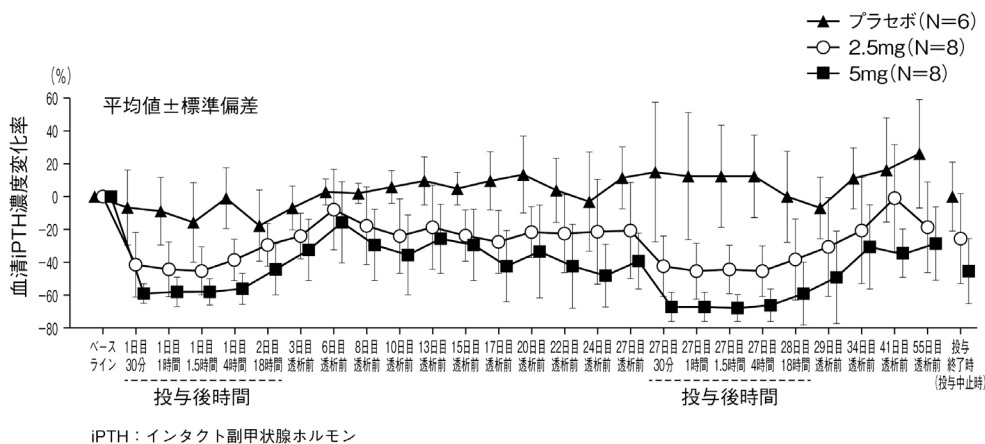
cCa：補正カルシウム  
15日目及び29日目のプラセボ群n=2



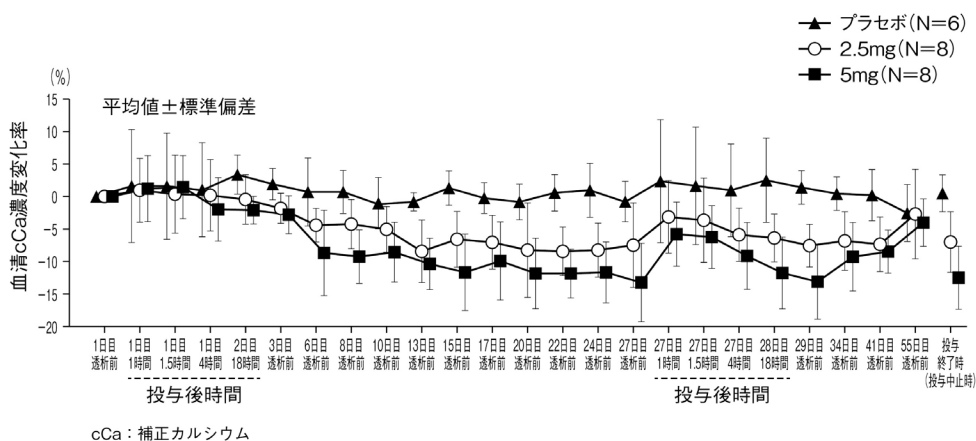
## ②反復投与

血液透析下の日本人SHPT患者22例に本剤2.5mg、5mg又はそれぞれのプラセボ（本剤各8例＋プラセボ各3例）を週3回、4週間反復静脈内投与（透析終了時の返血時に透析回路の静脈側ルートより投与）したとき、ベースライン値に対する投与終了時（投与中止時）の血清iPTH濃度の変化率（平均値±標準偏差）は、2.5mg群で-26.25±26.94%及び5mg群で-45.65±20.06%、血清cCa濃度の変化率（平均値±標準偏差）は2.5mg群で-7.05±4.60%及び5mg群で-12.75±4.88%であった。「(3)用量反応探索試験」の項（P.16～18）参照。

反復投与における血清iPTH濃度変化率の経時推移



反復投与における血清cCa濃度変化率の経時推移



小野薬品工業社内資料（国内第I/II相試験）

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。」である。

## (3) 用量反応探索試験

試験名	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 <sup>3,4)</sup>
目的	血液透析下の日本人SHPT患者を対象に、本剤を単回あるいは反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・単回投与パート・反復投与パート：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較</li> <li>・漸増反復投与パート：多施設共同、非盲検、非対照</li> </ul>
対象	血液透析下の日本人SHPT患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上で、スクリーニング検査時までに90日以上、週3回の血液透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者</li> <li>・標準化透析量 (Kt/V) <math>\geq 1.2</math>、もしくは尿素除去率 (URR) <math>\geq 65\%</math> の患者</li> <li>・スクリーニング検査時の血清 intact 副甲状腺ホルモン (iPTH) 濃度が300pg/mL以上の患者</li> <li>・透析液カルシウム (Ca) 濃度がスクリーニング検査前14日から2.25mEq/L以上で変更のない患者</li> <li>・シナカルセト塩酸塩の最終服薬からスクリーニング検査時の血清 iPTH濃度測定まで14日以上経過し、かつ治験薬初回投与時まで28日以上経過している患者</li> <li>・スクリーニング検査前14日から活性型ビタミンD製剤及びリン (P) 吸着剤、7日からCa製剤の用法・用量を変更していない患者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性副甲状腺機能亢進症の患者</li> <li>・治験期間中に副甲状腺摘出術あるいは腎移植を予定している患者</li> <li>・初回投与前に、副甲状腺摘出術 (90日以内) あるいは副甲状腺インターベンション療法 (28日以内) を実施した患者</li> <li>・症候性の狭心症あるいは慢性心不全 (NYHA III/IV) を合併している患者</li> <li>・心臓ペースメーカーを装着、心房細動あるいは完全左脚ブロックを合併する患者</li> <li>・発作性てんかんの合併又は初回投与前1年以内に発作の既往がある患者</li> <li>・スクリーニング検査時の血清補正Ca (cCa) 濃度が9.0mg/dL未満の患者</li> <li>・QT/QTc間隔の著明な延長やそれを示唆する症状の既往又はその家族歴を有する患者</li> <li>・スクリーニング検査から初回投与前のQTcF値が450msを超える患者 等</li> </ul>
試験方法	<p><b>単回投与パート</b>：本剤5mg、10mg、20mgの3コホート (本剤各4例、プラセボ各2例) に分け、低用量コホートから順に単回静脈内投与 (透析終了後2~4時間に投与) し、忍容性を確認しながらコホート移行した。</p> <p><b>反復投与パート</b>：本剤2.5mgと5mgの2コホート (本剤各8例、プラセボ各3例) に分け、週3回、4週間反復投与 (透析終了時の返血時に透析回路の静脈側ルートより投与) し、2.5mgコホートの忍容性を確認した後に5mgコホートに移行した。</p> <p><b>漸増反復投与パート</b>：単一コホート (24例) とし、本剤5mgを開始用量として、12週間の漸増反復投与期間中、用量調節基準<sup>a)</sup>に従って2.5mgから15mgの範囲で用量調節しながら週3回、透析終了時の返血時に透析回路の静脈側ルートより投与した。</p> <p>a) 投与開始5週目及び9週目の投与前に以下の増量判定基準を評価し、安全性及び忍容性に問題がなく該当する場合には5mg増量した。また、休薬判定基準に該当した場合には休薬した。</p> <p>増量判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 増量1週間前 (22日目、50日目) の血清 iPTH濃度 <math>&gt; 240\text{pg/mL}</math></li> <li>2) 増量1週間前 (22日目、50日目) の血清 cCa濃度 <math>\geq 8.4\text{mg/dL}</math></li> </ol> <p>休薬判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 透析前の血清 cCa濃度が7.5mg/dL未満に低下した場合</li> <li>2) 症候性低カルシウム血症が発現した場合</li> <li>3) 有害事象の発現により休薬が必要と治験責任医師等が判断した場合</li> </ol> <p>休薬後の投与再開は、休薬前と同用量か休薬前の用量から2.5mg減量して再開したが、血清 cCa濃度が7.5mg/dL未満に低下して休薬した場合は、1週間以上休薬し、血清 cCa濃度が8.4mg/dL以上に回復した後に、休薬前の用量から2.5mg減量して再開した。</p>
評価項目	<p><b>薬力学</b>：血清 iPTH濃度、血清 cCa濃度、血清 P濃度、whole 副甲状腺ホルモン (PTH) (単回投与パートのみ)、Bone Alkaline Phosphatase (BAP) 等</p> <p><b>安全性</b>：自覚症状、他覚所見、理学的検査 [血圧・脈拍数 (臥位)、呼吸数、体温、体重]、心電図検査 [12誘導心電図、モニター心電図 (漸増反復投与パートを除く)]、一般臨床検査 (生化学検査、血液検査、凝固系検査)、抗エテルカルセチド抗体</p>



解析方法	<p>安全性に関する解析対象集団（SAF）は、薬剤が1回以上投与された患者の集団とした。薬力学解析対象集団は、薬剤が1回以上投与された患者のうち、投与後に1回以上薬力学評価が行われている患者の集団とした。薬力学の各項目に対して、各時点[薬剤投与開始1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、82/83、89/90、96、110日目及び投与終了時（投与中止時）の透析前]の実測値及び変化量、変化率などの要約統計量を算出した。</p>																																																							
結果	<p><b>〔単回投与パート〕 薬力学</b>  血清iPTH濃度の投与前から投与4日目までの最大変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-16.21±8.51%に対し本剤5mg群-50.43±12.63%、10mg群-69.26±11.35%、20mg群-74.47±11.12%であった。血清cCa濃度が7.5mg/dL未満となった患者は本試験では確認されなかった。</p> <p style="text-align: center;"><b>投与1日目投与前に対する投与4日目（退院）までの最大変化率（%）</b></p> <table border="1" data-bbox="459 577 1385 752"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>5mg群</th> <th>10mg群</th> <th>20mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清iPTH濃度</td> <td>-16.21±8.51</td> <td>-50.43±12.63</td> <td>-69.26±11.35</td> <td>-74.47±11.12</td> </tr> <tr> <td>血清cCa濃度</td> <td>-4.13±5.41</td> <td>-7.26±3.48</td> <td>-6.79±5.86</td> <td>-14.26±6.01</td> </tr> <tr> <td>血清P濃度</td> <td>77.41±39.50</td> <td>49.97±43.84</td> <td>61.79±25.89</td> <td>54.13±19.67</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p><b>〔反復投与パート〕 薬力学</b>  投与終了時（投与中止時）の血清iPTH濃度の変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ群0.25±21.17%に対して2.5mg群-26.25±26.94%及び5mg群-45.65±20.06%であった。血清cCa濃度の変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群0.41±2.73%に対し、2.5mg群-7.05±4.60%及び5mg群-12.75±4.88%であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>ベースライン値<sup>a</sup>に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（%）</b></p> <table border="1" data-bbox="459 1025 1385 1200"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>2.5mg群</th> <th>5mg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清iPTH濃度</td> <td>0.25±21.17</td> <td>-26.25±26.94</td> <td>-45.65±20.06</td> </tr> <tr> <td>血清cCa濃度</td> <td>0.41±2.73</td> <td>-7.05±4.60</td> <td>-12.75±4.88</td> </tr> <tr> <td>血清P濃度</td> <td>-5.75±11.71</td> <td>-14.68±13.38</td> <td>-13.79±18.18</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差  a：血清iPTH濃度は初回投与前日と1日目透析前の平均値、他の2項目は投与1日目透析前</p> <p><b>〔漸増反復投与パート〕</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与量の推移  最終投与量の分布は、5mgと10mgが各8例（36.4%）と最も多く、次いで15mgが4例（18.2%）で、0mgと7.5mgは各1例（4.5%）であった。</li> <li>・薬力学  投与終了時（投与中止時）において、血清iPTH濃度の投与1日目透析前に対する変化率（平均値±標準偏差）は-59.56±22.02%、血清iPTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下（管理目標値）に達した患者は12例（50.0%）であった。最大用量5mg、10mg、15mgの各投与終了時（投与中止時）における血清iPTH濃度変化率（平均値±標準偏差）は-57.79±30.10%、-61.55±19.63%、-57.99±14.82%であった。  最大用量5mg、10mg、15mgの投与終了時（投与中止時）における血清cCa濃度の変化率（平均値±標準偏差）は-8.30±7.47%、-14.70±7.55%、-20.60±8.27%であった。試験期間中に血清cCa濃度が7.5mg/dL未満となった患者は2例（8.3%）であった。  血清P濃度の投与1日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化率（平均値±標準偏差）は-23.45±19.78%であった。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>投与終了時（投与中止時）における最大用量5、10、15mgごとの変化量及び変化率<sup>a</sup></b></p> <table border="1" data-bbox="459 1872 1385 2047"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>5mg</th> <th>10mg</th> <th>15mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血清iPTH濃度</td> <td>変化率（%）</td> <td>-57.79±30.10</td> <td>-61.55±19.63</td> <td>-57.99±14.82</td> </tr> <tr> <td>変化量（pg/mL）</td> <td>-226.1±125.3</td> <td>-362.5±161.5</td> <td>-412.4±130.2</td> </tr> <tr> <td colspan="2">血清cCa濃度の変化率（%）</td> <td>-8.30±7.47</td> <td>-14.70±7.55</td> <td>-20.60±8.27</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：投与1日目透析前に対する投与終了時（投与中止時）の変化量及び変化率（平均値±標準偏差）</p>		プラセボ群	5mg群	10mg群	20mg群	血清iPTH濃度	-16.21±8.51	-50.43±12.63	-69.26±11.35	-74.47±11.12	血清cCa濃度	-4.13±5.41	-7.26±3.48	-6.79±5.86	-14.26±6.01	血清P濃度	77.41±39.50	49.97±43.84	61.79±25.89	54.13±19.67		プラセボ群	2.5mg群	5mg群	血清iPTH濃度	0.25±21.17	-26.25±26.94	-45.65±20.06	血清cCa濃度	0.41±2.73	-7.05±4.60	-12.75±4.88	血清P濃度	-5.75±11.71	-14.68±13.38	-13.79±18.18			5mg	10mg	15mg	血清iPTH濃度	変化率（%）	-57.79±30.10	-61.55±19.63	-57.99±14.82	変化量（pg/mL）	-226.1±125.3	-362.5±161.5	-412.4±130.2	血清cCa濃度の変化率（%）		-8.30±7.47	-14.70±7.55	-20.60±8.27
	プラセボ群	5mg群	10mg群	20mg群																																																				
血清iPTH濃度	-16.21±8.51	-50.43±12.63	-69.26±11.35	-74.47±11.12																																																				
血清cCa濃度	-4.13±5.41	-7.26±3.48	-6.79±5.86	-14.26±6.01																																																				
血清P濃度	77.41±39.50	49.97±43.84	61.79±25.89	54.13±19.67																																																				
	プラセボ群	2.5mg群	5mg群																																																					
血清iPTH濃度	0.25±21.17	-26.25±26.94	-45.65±20.06																																																					
血清cCa濃度	0.41±2.73	-7.05±4.60	-12.75±4.88																																																					
血清P濃度	-5.75±11.71	-14.68±13.38	-13.79±18.18																																																					
		5mg	10mg	15mg																																																				
血清iPTH濃度	変化率（%）	-57.79±30.10	-61.55±19.63	-57.99±14.82																																																				
	変化量（pg/mL）	-226.1±125.3	-362.5±161.5	-412.4±130.2																																																				
血清cCa濃度の変化率（%）		-8.30±7.47	-14.70±7.55	-20.60±8.27																																																				

<p>結 果 (続き)</p>	<p><b>〔安全性〕</b>  <b>単回投与パート</b>  副作用はプラセボ群の1例（16.7％）に心房粗動が認められた。本試験期間中に死亡、重篤な有害事象は認められず、中止例はなかった。</p> <p><b>反復投与パート</b>  副作用は2.5mg群に4例（50.0％）6件（徐脈、心肺停止、上室性期外収縮、発作性頻脈、心室性期外収縮、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、5mg群に1例（12.5％）1件（血中カルシウム減少）報告され、うち心肺停止は重篤な有害事象と判定された。投与中止に至った副作用は心肺停止の1例で、本試験期間中に死亡は認められなかった。</p> <p><b>漸増反復投与パート</b>  副作用は9例（37.5％）12件〔血中カルシウム減少4件（16.7％）、右脚ブロック、心室性期外収縮、腹部不快感、嘔吐、胸痛、味覚異常、斑状皮疹、蕁麻疹が各1件（4.2％）〕で、中等度が3件、軽度が6件であった。本試験期間中に重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は報告されなかった。</p>
---------------------	--

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

試験名	国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 <sup>1)</sup>
目的	血液透析下のSHPT患者に対する本剤の有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較
対象	血液透析下の日本人SHPT患者155例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上で、観察期開始時の90日以上前から週3回の血液透析を受けているSHPTを合併した慢性腎不全患者</li> <li>・治験薬投与開始前14日以内に測定した透析前血清 intact 副甲状腺ホルモン (iPTH) 濃度 (中央測定値) が300pg/mL以上の患者</li> <li>・透析液カルシウム (Ca) 濃度が2.25mEq/L以上で、スクリーニング検査前14日から変更していない患者</li> <li>・シナカルセト塩酸塩の最終服薬からスクリーニング検査時の血清 iPTH濃度測定まで14日以上経過し、かつ初回投与時まで28日以上経過している患者</li> <li>・スクリーニング検査時からの透析量が<math>Kt/V \geq 1.2</math>、もしくは尿素除去率 (URR) <math>\geq 65\%</math>、又は透析時間が4時間以上の患者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性副甲状腺機能亢進症の患者</li> <li>・治験期間中に副甲状腺摘出術、副甲状腺インターベンション療法又は腎移植を予定している患者</li> <li>・観察期開始前に副甲状腺摘出術 (90日以内) あるいは副甲状腺インターベンション療法 (28日以内) を実施した患者</li> <li>・症候性の狭心症あるいは慢性心不全 (NYHA III/IV) の合併、観察期開始前180日以内に心筋梗塞の既往又は冠動脈再建術/冠動脈バイパス術の既往、症候性の心室性不整脈又はTorsades de Pointesの既往、QT間隔又はQTcの著明な延長やそれを示唆する症状の既往を有する患者</li> <li>・心臓ペースメーカー、植え込み型除細動器を使用している又は心臓再同期療法を実施している患者</li> <li>・スクリーニング検査時の血清補正Ca (cCa) 濃度 (中央測定値) が8.4mg/dL未満の患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>本治験は、観察期 (4週間以内) 及び12週間の治療期より構成され、治験薬は治療期に週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与した。プラセボ又は本剤5mgを開始用量として血清 iPTH濃度を60~240pg/mLの範囲で維持することを目標に、2.5~15mgの範囲で用量を調節<sup>a)</sup>した。</p> <p>a : 投与開始5週目及び9週目に以下の増量判定基準に従い、安全性及び忍容性に問題がなく該当する場合には5mg増量した。減量及び休薬基準も設定した。減量後初めての増量は、減量直前の用量以下とした。</p> <p>増量判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 増量時までに増量前の用量を4週間以上維持している</li> <li>2) 投与後4週及び8週目の血清 iPTH濃度 &gt;240pg/mL、かつ血清 cCa濃度 <math>\geq 8.4\text{mg/dL}</math></li> <li>3) 増量時に症候性低カルシウム血症など、増量不可な有害事象が発現していない</li> </ol> <p>減量判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清 iPTH濃度 &lt;60pg/mLに低下した場合には2.5mg減量し、減量前の用量が2.5mgでは休薬して、<math>\geq 60\text{pg/mL}</math>で必要に応じて2.5mgから再開</li> <li>2) 有害事象の発現で減量が必要と判断した場合、原則として2.5mg減量</li> </ol> <p>休薬判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 透析前の血清 cCa濃度 &lt;7.5mg/dLの場合、<math>\geq 8.4\text{mg/dL}</math>に回復した後に、原則として休薬前の用量-2.5mgで再開 (2.5mgの場合は同量で再開)</li> <li>2) 症候性低カルシウム血症が発現した場合 (再開は、原則として休薬前と同用量又は2.5mg減量した用量)</li> <li>3) 有害事象の発現で休薬が必要と判断した場合 (再開は2) と同じ)</li> </ol>
主要評価項目	治験薬投与開始85日目の血清 iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲となった患者の割合
副次評価項目	血清 iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲となった患者割合の経時変化 血清 iPTH濃度、血清 cCa濃度、血清リン (P) 濃度、cCa×Pの実測値及びベースラインからの変化率の経時変化 等
探索的評価項目	血清 whole PTH (wPTH) 濃度、intact-Fibroblast Growth Factor23 (iFGF23)、Bone Alkaline Phosphatase (BAP)、Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b (TRACP-5b) のベースラインからの経時変化 等

<p>解析方法</p>	<p>有効性評価項目における主たる解析対象集団はFull Analysis Set (FAS) で、薬剤が投与され、1回以上評価された患者の集団とした主要評価項目に対する解析は、治験薬投与開始85日目の本剤群とプラセボ群における血清iPTH濃度が60～240pg/mLの範囲となった患者の割合を、スクリーニング検査時の血清iPTH濃度、スクリーニング検査時の血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無により層別したMantel-Haenszel検定で行った。副次評価項目に対する解析は、血清iPTH濃度がベースラインから30%以上低下した患者の割合について、投与開始85日目のみ主要評価項目に対する解析と同様の解析を行った。残りの副次評価項目については投与群ごとに各時点（薬剤投与開始1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85日目の透析前）における要約統計量を算出し、ベースラインからの変化量及び変化率に対しては、投与群、スクリーニング検査時の血清iPTH濃度、スクリーニング検査時の血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無、時点、及び時点と投与群、時点とスクリーニング検査時の血清iPTH濃度、時点とスクリーニング検査時の血清cCa濃度、及び時点とシナカルセト塩酸塩のwash outの有無との交互作用項を因子とした反復測定データに対する共分散分析によって、投与群間の比較を行った。各時点におけるベースラインからの変化量及び変化率に対して、本剤群とプラセボ群との最小二乗平均差、その標準誤差及び両側95%信頼区間を算出した。探索的評価項目に対する解析は、投与群ごとに各時点（薬剤投与開始1、29、57、85日目の透析前）における要約統計量を算出した。</p>																																																												
<p>結 果</p>	<p><b>【投与量の推移】</b>  本剤群における投与82日目（最終投与時）の用量は、0mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg及び15mgでそれぞれ10.8%（8/74例）、12.2%（9/74例）、23.0%（17/74例）、4.1%（3/74例）、28.4%（21/74例）、1.4%（1/74例）及び20.3%（15/74例）であった。また、投与82日目の本剤投与量（平均値±標準偏差）は7.80±4.93mgであった。</p> <p><b>【主要評価項目】</b>  治験薬投与開始85日目の血清iPTH濃度が60～240pg/mLの範囲になった患者の割合（達成率）は、本剤群で59.0%（46/78例）、プラセボ群で1.3%（1/77例）でプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（<math>p &lt; 0.0001</math>、Mantel-Haenszel検定）。達成率の投与群間差は60.0% [95%信頼区間：49.7%，70.4%] であり、統計学的に有意であった（<math>p &lt; 0.0001</math>、Mantel-Haenszel検定）。</p> <p style="text-align: center;"><b>投与開始85日目の達成率（血清iPTH濃度60～240pg/mLに達した患者の割合）</b></p> <table border="1" data-bbox="459 1160 1385 1485"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (N=78)</th> <th>プラセボ群 (N=77)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>達成率 n (%)</td> <td>46 (59.0)</td> <td>1 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>割合の差<sup>a</sup></td> <td colspan="2">60.0</td> </tr> <tr> <td>割合の差の両側95%信頼区間<sup>a</sup></td> <td colspan="2">[49.7, 70.4]</td> </tr> <tr> <td>p値<sup>a</sup></td> <td colspan="2"><math>p &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td>両側95%信頼区間<sup>b</sup></td> <td>[47.3, 70.0]</td> <td>[0.0, 7.0]</td> </tr> <tr> <td>Fisherの直接確率検定によるp値</td> <td colspan="2"><math>p &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td>オッズ比<sup>c</sup></td> <td colspan="2">152.1</td> </tr> <tr> <td>オッズ比の両側95%信頼区間<sup>c</sup></td> <td colspan="2">[19.2, 1,207.2]</td> </tr> <tr> <td>p値<sup>c</sup></td> <td colspan="2"><math>p &lt; 0.0001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>a：スクリーニング検査時の血清iPTH濃度及び血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無により層別したMantel-Haenszel推定量又は検定を用いて算出した。  b：Clopper-Pearson法により算出した。  c：投与群、スクリーニング検査時の血清iPTH濃度及び血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無を因子としたlogistic回帰分析により算出した。</p> <p><b>【副次評価項目】</b>  ・投与開始85日目の血清iPTH濃度がベースラインから30%以上低下した患者の割合</p> <table border="1" data-bbox="459 1713 1385 2038"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (N=78)</th> <th>プラセボ群 (N=77)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>達成率 n (%)</td> <td>60 (76.9)</td> <td>4 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>割合の差<sup>a</sup></td> <td colspan="2">72.2</td> </tr> <tr> <td>割合の差の両側95%信頼区間<sup>a</sup></td> <td colspan="2">[62.4, 82.0]</td> </tr> <tr> <td>p値<sup>a</sup></td> <td colspan="2"><math>p &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td>両側95%信頼区間<sup>b</sup></td> <td>[66.0, 85.7]</td> <td>[1.4, 12.8]</td> </tr> <tr> <td>Fisherの直接確率検定によるp値</td> <td colspan="2"><math>p &lt; 0.0001</math></td> </tr> <tr> <td>オッズ比<sup>c</sup></td> <td colspan="2">65.1</td> </tr> <tr> <td>オッズ比の両側95%信頼区間<sup>c</sup></td> <td colspan="2">[20.4, 208.1]</td> </tr> <tr> <td>p値<sup>c</sup></td> <td colspan="2"><math>p &lt; 0.0001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>a：スクリーニング検査時の血清iPTH濃度及び血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無により層別したMantel-Haenszel推定量又は検定を用いて算出した。</p>		本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=77)	達成率 n (%)	46 (59.0)	1 (1.3)	割合の差 <sup>a</sup>	60.0		割合の差の両側95%信頼区間 <sup>a</sup>	[49.7, 70.4]		p値 <sup>a</sup>	$p < 0.0001$		両側95%信頼区間 <sup>b</sup>	[47.3, 70.0]	[0.0, 7.0]	Fisherの直接確率検定によるp値	$p < 0.0001$		オッズ比 <sup>c</sup>	152.1		オッズ比の両側95%信頼区間 <sup>c</sup>	[19.2, 1,207.2]		p値 <sup>c</sup>	$p < 0.0001$			本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=77)	達成率 n (%)	60 (76.9)	4 (5.2)	割合の差 <sup>a</sup>	72.2		割合の差の両側95%信頼区間 <sup>a</sup>	[62.4, 82.0]		p値 <sup>a</sup>	$p < 0.0001$		両側95%信頼区間 <sup>b</sup>	[66.0, 85.7]	[1.4, 12.8]	Fisherの直接確率検定によるp値	$p < 0.0001$		オッズ比 <sup>c</sup>	65.1		オッズ比の両側95%信頼区間 <sup>c</sup>	[20.4, 208.1]		p値 <sup>c</sup>	$p < 0.0001$	
	本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=77)																																																											
達成率 n (%)	46 (59.0)	1 (1.3)																																																											
割合の差 <sup>a</sup>	60.0																																																												
割合の差の両側95%信頼区間 <sup>a</sup>	[49.7, 70.4]																																																												
p値 <sup>a</sup>	$p < 0.0001$																																																												
両側95%信頼区間 <sup>b</sup>	[47.3, 70.0]	[0.0, 7.0]																																																											
Fisherの直接確率検定によるp値	$p < 0.0001$																																																												
オッズ比 <sup>c</sup>	152.1																																																												
オッズ比の両側95%信頼区間 <sup>c</sup>	[19.2, 1,207.2]																																																												
p値 <sup>c</sup>	$p < 0.0001$																																																												
	本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=77)																																																											
達成率 n (%)	60 (76.9)	4 (5.2)																																																											
割合の差 <sup>a</sup>	72.2																																																												
割合の差の両側95%信頼区間 <sup>a</sup>	[62.4, 82.0]																																																												
p値 <sup>a</sup>	$p < 0.0001$																																																												
両側95%信頼区間 <sup>b</sup>	[66.0, 85.7]	[1.4, 12.8]																																																											
Fisherの直接確率検定によるp値	$p < 0.0001$																																																												
オッズ比 <sup>c</sup>	65.1																																																												
オッズ比の両側95%信頼区間 <sup>c</sup>	[20.4, 208.1]																																																												
p値 <sup>c</sup>	$p < 0.0001$																																																												

b : Clopper-Pearson法により算出した。  
 c : 投与群、スクリーニング検査時の血清iPTH濃度及び血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無を因子としたlogistic回帰分析により算出した。

・血清iPTH濃度、血清cCa濃度、血清P濃度及びcCa×Pの実測値、変化率  
 本剤群において、血清iPTH濃度、血清cCa濃度、cCa×Pの低下（変化率）はプラセボ群と比較して投与8日目以降、血清P濃度の低下（変化率）は投与15日目以降すべての評価ポイントで有意であった（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ 、共分散分析）。

投与85日目における血清iPTH、cCa、P濃度、cCa×Pの実測値及びベースラインからの変化率

		本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=77)
血清iPTH濃度 n 実測値 (pg/mL)	平均値±標準偏差	74 249.1±183.9	66 634.1±426.4
	中央値	198.0	503.5
変化率 (%) 投与群間差 (%)	平均値±標準偏差	-52.09±22.82	12.49±29.16
	LSM±SE <sup>a</sup> LSMの95%信頼区間 <sup>a</sup> 共分散分析のp値 <sup>a</sup>	-65.66±4.36 [-74.27, -57.05] $p < 0.0001$	
血清cCa濃度 n 実測値 (mg/dL)	平均値±標準偏差	74 8.38±0.52	68 9.35±0.69
	中央値	8.40	9.30
変化率 (%) 投与群間差 (%)	平均値±標準偏差	-12.35±7.06	-0.55±3.62
	LSM±SE <sup>a</sup> LSMの95%信頼区間 <sup>a</sup> 共分散分析のp値 <sup>a</sup>	-11.23±0.86 [-12.93, -9.53] $p < 0.0001$	
血清P濃度 n 実測値 (mg/dL)	平均値±標準偏差	74 5.24±1.66	68 6.14±1.61
	中央値	5.00	6.20
変化率 (%) 投与群間差 (%)	平均値±標準偏差	-10.60±24.02	-1.25±23.07
	LSM±SE <sup>a</sup> LSMの95%信頼区間 <sup>a</sup> 共分散分析のp値 <sup>a</sup>	-10.59±3.93 [-18.37, -2.82] $p = 0.0079$	
cCa×P n 実測値 (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	平均値±標準偏差	74 43.938±14.097	68 57.327±14.728
	中央値	41.260	55.975
変化率 (%) 投与群間差 (%)	平均値±標準偏差	-22.03±20.74	-2.10±21.63
	LSM±SE <sup>a</sup> LSMの95%信頼区間 <sup>a</sup> 共分散分析のp値 <sup>a</sup>	-20.68±3.53 [-27.65, -13.70] $p < 0.0001$	

結果  
(続き)

a : 投与群、スクリーニング検査時の血清iPTH濃度及び血清cCa濃度、シナカルセト塩酸塩のwash outの有無、時点、及び時点と投与群、時点とスクリーニング検査時の血清iPTH濃度及び血清cCa濃度、及び時点とシナカルセト塩酸塩のwash outの有無との交互作用項を因子とした反復測定データに対する共分散分析により算出した。  
 LSM : 最小二乗平均、SE : 標準誤差

【探索的評価項目】

血清wPTH濃度の変化率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群18.72±36.88%に対し本剤群-52.19±24.24%、iFGF23の変化率（中央値）はプラセボ群-3.70%に対し本剤群-72.00%及びTRACP-5b（平均値±標準偏差）の変化率は、プラセボ群6.11±17.40%に対し本剤群-42.67±19.86%であった。

投与85日目における血清wPTH、iFGF23、骨代謝マーカー（TRACP-5b、BAP）、1α, 25-ジヒドロキシビタミンDの実測値及びベースラインからの変化率

		本剤群 (N=78)	プラセボ群 (N=77)
血清wPTH n 実測値 (pg/mL)	平均値±標準偏差	74 132.90±95.51	68 348.78±233.42
	中央値		
変化率 (%)	平均値±標準偏差	-52.19±24.24	18.72±36.88

結 果 (続き)	iFGF23 n 実測値 (pg/mL) 四分位値 変化率 (%)	中央値 Q1, Q3 中央値	74 2800.0 710, 8900 -72.00	68 9300.0 3550, 23500 -3.70
	TRACP-5b n 実測値 (mU/dL) 変化率 (%)	平均値±標準偏差 平均値±標準偏差	74 489.5±267.2 -42.67±19.86	68 931.0±363.1 6.11±17.40
	BAP n 実測値 (μg/L) 変化率 (%)	平均値±標準偏差 平均値±標準偏差	74 20.87±11.83 8.27±28.65	68 23.01±12.96 14.57±22.58
	1α,25-ジヒドロキシビタミンD n 実測値 (pg/mL) 変化率 (%)	平均値±標準偏差 平均値±標準偏差	74 11.17±6.02 12.18±51.02	68 11.55±7.93 12.95±56.72
	<p><b>【安全性】</b></p> <p>・副作用 安全性評価対象155例中、副作用は本剤群で78例中15例（19.2%）、プラセボ群で77例中3例（3.9%）に認められた。主な副作用（発現率2%以上）は、本剤群で嘔吐3例（3.8%）、補正カルシウム減少3例（3.8%）及び血中カルシウム減少2例（2.6%）であった。プラセボ群で認められた副作用は口内炎1例（1.3%）、筋力低下1例（1.3%）、そう痒症1例（1.3%）であった。 症候性低カルシウム血症及び関連の可能性のある事象の副作用は、本剤群の6例（7.7%）（補正カルシウム減少が3件、血中カルシウム減少が2件、低カルシウム血症、筋痙縮が各1件）に認められた。 上部消化管障害の副作用は、本剤群の5例（6.4%）（嘔吐が3件、悪心、食欲減退が各1件）に認められた。 本試験の治療期間中、両群ともに重篤な副作用及び死亡は認められなかった。 副作用による投与中止は、本剤群の1例（1.3%）（発疹）に認められた。</p> <p>・抗エテルカルセチド抗体 本剤群で抗エテルカルセチド抗体を測定した77例のうち、1例（1.3%）が投与開始前から抗エテルカルセチド抗体陽性であり、本剤投与中に発疹が認められた。本剤投与開始前に陰性であった76例のうち、本剤投与開始後に陽性となった患者はいなかった。</p>			

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験）



## 2) 安全性試験

試験名	国内第Ⅲ相長期投与試験 <sup>2)</sup>
目的	血液透析下のSHPT患者に対する本剤の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性について非盲検非対照試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検
対象	血液透析下の日本人二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者190例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上で、観察期開始時の90日以上前から週3回の血液透析を受けているSHPTを合併した慢性腎不全患者</li> <li>・治験薬投与開始前14日以内に測定した透析前血清インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）濃度（中央測定値）が240pg/mLを超える患者</li> <li>・透析液カルシウム（Ca）濃度が2.25mEq/L以上で、スクリーニング検査前14日から変更していない患者</li> <li>・シナカルセト塩酸塩の最終服薬からスクリーニング検査時の血清iPTH濃度測定まで14日以上経過し、かつ初回投与時まで28日以上経過している患者</li> <li>・スクリーニング検査時からの透析量が<math>Kt/V \text{ urea} \geq 1.2</math>、もしくは尿素除去率（URR）<math>\geq 65\%</math>、又は透析時間が4時間以上の患者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性副甲状腺機能亢進症の患者</li> <li>・治験期間中に副甲状腺摘出術、副甲状腺インターベンション療法又は腎移植を予定している患者</li> <li>・観察期開始前に副甲状腺摘出術（90日以内）あるいは副甲状腺インターベンション療法（28日以内）を実施した患者</li> <li>・症候性の狭心症あるいは慢性心不全（NYHA III/IV）の合併、観察期開始前180日以内に心筋梗塞の既往又は冠動脈再建術/冠動脈バイパス術の既往、症候性の心室性不整脈又はTorsades de Pointesの既往、QT間隔又はQTcの著明な延長やそれを示唆する症状の既往を有する患者</li> <li>・心臓ペースメーカー、植え込み型除細動器を使用している又は心臓再同期療法を実施している患者</li> <li>・発作性てんかんの合併又は観察期開始前1年以内に痙攣発作の既往がある患者</li> <li>・スクリーニング検査時の血清補正Ca（cCa）濃度（中央測定値）が8.4mg/dL未満の患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>本治験は、観察期（4週間以内）及び52週間の治療期より構成され、治験薬は治療期に週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与した。本剤5mgを開始用量として血清iPTH濃度を60～240pg/mLの範囲で維持することを目標に、2.5～15mgの範囲で用量を調節<sup>a)</sup>した。</p> <p>a：投与開始5週目及び9週目、以降4週ごとに以下の増量判定基準に従い、安全性及び忍容性に問題がなく該当する場合には5mg増量した。減量及び休薬基準も設定した。減量後初めての増量は、減量直前の用量以下とした。</p> <p>増量判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 増量時まで増量前の用量を4週間以上維持している</li> <li>2) 投与後4週及び8週目、以降4週ごとの血清iPTH濃度<math>&gt;240\text{pg/mL}</math>、かつ血清cCa濃度<math>\geq 8.4\text{mg/dL}</math></li> <li>3) 増量時に症候性低カルシウム血症など、増量不可な有害事象が発現していない</li> </ol> <p>減量判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血清iPTH濃度<math>&lt;60\text{pg/mL}</math>に低下した場合には2.5mg減量し、減量前の用量が2.5mgでは休薬して、<math>\geq 60\text{pg/mL}</math>で必要に応じて2.5mgから再開</li> <li>2) 有害事象の発現で減量が必要と判断された場合、原則として2.5mg減量</li> </ol> <p>休薬判定基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 透析前の血清cCa濃度<math>&lt;7.5\text{mg/dL}</math>の場合、<math>\geq 8.4\text{mg/dL}</math>に回復した後に、原則として休薬前の用量-2.5mgで再開（2.5mgの場合は同量で再開）</li> <li>2) 症候性低カルシウム血症が発現した場合（再開は、原則として休薬前と同用量又は2.5mg減量した用量）</li> <li>3) 有害事象により休薬が必要と判断した場合（再開は2）と同じ）</li> </ol>
安全性評価項目	有害事象、副作用、抗エテルカルセチド抗体、時点別の本剤投与量の分布 等
有効性評価項目	血清iPTH濃度が60～240pg/mLの範囲となった患者割合の経時変化 血清iPTH濃度、血清cCa濃度、血清リン（P）濃度、 $cCa \times P$ の実測値及びベースラインからの変化率の経時変化 等
探索的評価項目	血清whole PTH（wPTH）濃度、intact-Fibroblast Growth Factor23（iFGF23）、Bone Alkaline Phosphatase（BAP）、Tartrate Resistant Acid Phosphatase-5b（TRACP-5b）のベースラインからの経時変化 等



解析方法	<p>安全性評価項目における解析対象集団はSafety Analysis Set (SAF) で、薬剤が1回以上投与された患者の集団とし、投与開始365日目までのデータに対して副作用の発現率を算出し、また投与時期別に投与量 (mg/person) の要約統計量及び頻度分布を算出した。有効性評価項目における解析対象集団は、Full Analysis Set (FAS) で、薬剤が投与され、1回以上評価された患者の集団とした。有効性の解析では、血清iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲となった患者の割合及び血清iPTH濃度がベースラインから30%以上低下した患者の割合については、各時点（薬剤投与開始85、169、365日目の透析前）ごとに頻度分布を算出し、経時変化について検討した。その他の解析項目に対しては、各時点（薬剤投与開始1、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85、99、113、127、141、155、169、183、197、211、225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365日目の透析前）ごとに要約統計量を算出し、経時変化について検討した。またベースラインからの変化量及び変化率について両側95%信頼区間を算出し、投与前後の比較を対応のあるt検定により行った。</p>																																																																																																									
結 果	<p><b>【有効性】</b>  血清iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲に到達した患者の割合の経時変化は、投与開始85日目に60.5% (107/177例 [95%信頼区間：52.8%, 67.7%])、169日目に73.8% (127/172例 [95%信頼区間：66.6%, 80.2%])、365日目に87.5% (140/160例 [95%信頼区間：81.4%, 92.2%]) であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>血清iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲に到達した患者割合の経時変化</b></p> <table border="1" data-bbox="459 819 1385 1066"> <thead> <tr> <th>測定時点</th> <th>血清iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲に到達した患者割合 (n) [両側95%信頼区間<sup>a</sup>]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日目透析前</td> <td>6.3 ( 12/190) [3.3, 10.8]</td> </tr> <tr> <td>85日目透析前</td> <td>60.5 (107/177) [52.8, 67.7]</td> </tr> <tr> <td>169日目透析前</td> <td>73.8 (127/172) [66.6, 80.2]</td> </tr> <tr> <td>365日目透析前</td> <td>87.5 (140/160) [81.4, 92.2]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : Clopper-Pearson法により算出した。</p> <p>血清iPTH濃度のベースラインからの平均変化率は、投与開始85日目に-65.25%となり、365日目においても-62.22%であった。血清cCa濃度のベースラインからの平均変化率は、投与開始29日目に最大 (-10.86%) となった後、85日目に-6.55%、365日目に-5.46%であった。血清P濃度のベースラインからの平均変化率は、投与開始85日目で-9.60%、169日目で-6.59%、365日目で-2.88%であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>血清iPTH、cCa、P濃度、cCa×Pの実測値及びベースラインからの変化率</b></p> <table border="1" data-bbox="459 1352 1385 2016"> <thead> <tr> <th>測定時点(透析前)</th> <th>1日目</th> <th>85日目</th> <th>169日目</th> <th>365日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>血清iPTH濃度</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>190</td> <td>177</td> <td>172</td> <td>160</td> </tr> <tr> <td>実測値(pg/mL)</td> <td>472.5±248.8 (406.5)</td> <td>162.8±157.4 (113.0)</td> <td>160.8±114.9 (124.5)</td> <td>157.0±130.5 (135.0)</td> </tr> <tr> <td>変化率(%)</td> <td></td> <td>-65.25±23.00</td> <td>-60.67±30.09</td> <td>-62.22±21.74</td> </tr> <tr> <td>両側95%信頼区間</td> <td></td> <td>[-68.66, -61.84]</td> <td>[-65.20, -56.15]</td> <td>[-65.61, -58.83]</td> </tr> <tr> <td>対応のあるt検定によるp値</td> <td></td> <td>p&lt;0.0001</td> <td>p&lt;0.0001</td> <td>p&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td><b>血清cCa濃度</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>190</td> <td>177</td> <td>172</td> <td>160</td> </tr> <tr> <td>実測値(mg/dL)</td> <td>9.49±0.66 (9.40)</td> <td>8.85±0.74 (8.70)</td> <td>9.06±0.71 (9.00)</td> <td>8.94±0.68 (8.90)</td> </tr> <tr> <td>変化率(%)</td> <td></td> <td>-6.55±9.76</td> <td>-4.37±8.92</td> <td>-5.46±8.27</td> </tr> <tr> <td>両側95%信頼区間</td> <td></td> <td>[-8.00, -5.10]</td> <td>[-5.71, -3.03]</td> <td>[-6.75, -4.17]</td> </tr> <tr> <td>対応のあるt検定によるp値</td> <td></td> <td>p&lt;0.0001</td> <td>p&lt;0.0001</td> <td>p&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td><b>血清P濃度</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>190</td> <td>177</td> <td>172</td> <td>160</td> </tr> <tr> <td>実測値(mg/dL)</td> <td>5.92±1.32 (5.70)</td> <td>5.21±1.30 (5.20)</td> <td>5.32±1.27 (5.20)</td> <td>5.49±1.37 (5.30)</td> </tr> <tr> <td>変化率(%)</td> <td></td> <td>-9.60±23.44</td> <td>-6.59±26.68</td> <td>-2.88±26.70</td> </tr> <tr> <td>両側95%信頼区間</td> <td></td> <td>[-13.08, -6.12]</td> <td>[-10.61, -2.58]</td> <td>[-7.05, 1.29]</td> </tr> <tr> <td>対応のあるt検定によるp値</td> <td></td> <td>p&lt;0.0001</td> <td>p=0.0014</td> <td>p=0.1749</td> </tr> </tbody> </table>	測定時点	血清iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲に到達した患者割合 (n) [両側95%信頼区間 <sup>a</sup> ]	1日目透析前	6.3 ( 12/190) [3.3, 10.8]	85日目透析前	60.5 (107/177) [52.8, 67.7]	169日目透析前	73.8 (127/172) [66.6, 80.2]	365日目透析前	87.5 (140/160) [81.4, 92.2]	測定時点(透析前)	1日目	85日目	169日目	365日目	<b>血清iPTH濃度</b>					n	190	177	172	160	実測値(pg/mL)	472.5±248.8 (406.5)	162.8±157.4 (113.0)	160.8±114.9 (124.5)	157.0±130.5 (135.0)	変化率(%)		-65.25±23.00	-60.67±30.09	-62.22±21.74	両側95%信頼区間		[-68.66, -61.84]	[-65.20, -56.15]	[-65.61, -58.83]	対応のあるt検定によるp値		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	<b>血清cCa濃度</b>					n	190	177	172	160	実測値(mg/dL)	9.49±0.66 (9.40)	8.85±0.74 (8.70)	9.06±0.71 (9.00)	8.94±0.68 (8.90)	変化率(%)		-6.55±9.76	-4.37±8.92	-5.46±8.27	両側95%信頼区間		[-8.00, -5.10]	[-5.71, -3.03]	[-6.75, -4.17]	対応のあるt検定によるp値		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	<b>血清P濃度</b>					n	190	177	172	160	実測値(mg/dL)	5.92±1.32 (5.70)	5.21±1.30 (5.20)	5.32±1.27 (5.20)	5.49±1.37 (5.30)	変化率(%)		-9.60±23.44	-6.59±26.68	-2.88±26.70	両側95%信頼区間		[-13.08, -6.12]	[-10.61, -2.58]	[-7.05, 1.29]	対応のあるt検定によるp値		p<0.0001	p=0.0014	p=0.1749
測定時点	血清iPTH濃度が60~240pg/mLの範囲に到達した患者割合 (n) [両側95%信頼区間 <sup>a</sup> ]																																																																																																									
1日目透析前	6.3 ( 12/190) [3.3, 10.8]																																																																																																									
85日目透析前	60.5 (107/177) [52.8, 67.7]																																																																																																									
169日目透析前	73.8 (127/172) [66.6, 80.2]																																																																																																									
365日目透析前	87.5 (140/160) [81.4, 92.2]																																																																																																									
測定時点(透析前)	1日目	85日目	169日目	365日目																																																																																																						
<b>血清iPTH濃度</b>																																																																																																										
n	190	177	172	160																																																																																																						
実測値(pg/mL)	472.5±248.8 (406.5)	162.8±157.4 (113.0)	160.8±114.9 (124.5)	157.0±130.5 (135.0)																																																																																																						
変化率(%)		-65.25±23.00	-60.67±30.09	-62.22±21.74																																																																																																						
両側95%信頼区間		[-68.66, -61.84]	[-65.20, -56.15]	[-65.61, -58.83]																																																																																																						
対応のあるt検定によるp値		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001																																																																																																						
<b>血清cCa濃度</b>																																																																																																										
n	190	177	172	160																																																																																																						
実測値(mg/dL)	9.49±0.66 (9.40)	8.85±0.74 (8.70)	9.06±0.71 (9.00)	8.94±0.68 (8.90)																																																																																																						
変化率(%)		-6.55±9.76	-4.37±8.92	-5.46±8.27																																																																																																						
両側95%信頼区間		[-8.00, -5.10]	[-5.71, -3.03]	[-6.75, -4.17]																																																																																																						
対応のあるt検定によるp値		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001																																																																																																						
<b>血清P濃度</b>																																																																																																										
n	190	177	172	160																																																																																																						
実測値(mg/dL)	5.92±1.32 (5.70)	5.21±1.30 (5.20)	5.32±1.27 (5.20)	5.49±1.37 (5.30)																																																																																																						
変化率(%)		-9.60±23.44	-6.59±26.68	-2.88±26.70																																																																																																						
両側95%信頼区間		[-13.08, -6.12]	[-10.61, -2.58]	[-7.05, 1.29]																																																																																																						
対応のあるt検定によるp値		p<0.0001	p=0.0014	p=0.1749																																																																																																						

結 果 (続き)	cCa×P				
	n	190	177	172	160
	実測値(mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	56.182±13.128 (54.425)	46.100±12.388 (45.000)	48.145±12.152 (46.920)	48.929±11.713 (48.030)
	変化率(%)		-15.33±24.58	-10.34±28.18	-8.48±24.71
	両側95%信頼区間		[-18.97, -11.68]	[-14.58, -6.10]	[-12.34, -4.63]
	対応のあるt検定によるp値		p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001
	平均値±標準偏差 (中央値)				
	【探索的評価項目】				
	投与365日目における実測値 (平均値±標準偏差) は、血清wPTH濃度で83.84±77.38pg/mL、TRACP-5bで410.5±284.1mU/dL、BAPで10.89±5.08μg/Lであった。iFGF23については投与1日目では8,300.0pg/mL (中央値) であったが投与365日目では5,800.0pg/mLとなり、1α,25-ジヒドロキシビタミンDについては投与1日目10.76±6.88pg/mL (平均値±標準偏差)、投与365日目においても11.49±7.26pg/mLという結果であった。				
	血清wPTH、iFGF23、骨代謝マーカー (TRACP-5b、BAP)、 1α,25-ジヒドロキシビタミンDの実測値及びベースラインからの変化率				
測定時点 (透析前)	1日目	85日目	169日目	365日目	
血清wPTH					
n	190	178	172	160	
実測値 (pg/mL)	258.34±142.14	87.15±88.40	80.68±63.72	83.84±77.38	
変化率 (%)	-	-66.18±24.78	-63.52±31.52	-62.73±24.39	
iFGF23					
n	190	178	172	160	
実測値 (pg/mL) <sup>a</sup>	8300.0	4500.0	5955.0	5800.0	
四分位値 (Q1, Q3)	3700.0, 22000.0	1250.0, 11500.0	1700.0, 15250.0	1850.0, 14600.0	
変化率 (%)	-	-53.48	-32.48	-33.81	
TRACP-5b					
n	190	178	172	160	
実測値 (mU/dL)	831.5±432.3	466.9±322.6	422.1±284.8	410.5±284.1	
変化率 (%)	-	-44.71±17.30	-48.15±18.84	-48.96±21.02	
BAP					
n	190	177	172	160	
実測値 (μg/L)	19.00±11.38	18.25±13.43	12.82±7.15	10.89±5.08	
変化率 (%)	-	-2.66±30.14	-26.95±21.35	-34.73±23.68	
1α,25-ジヒドロキシビタミンD					
n	190	177	172	160	
実測値 (pg/mL)	10.76±6.88	14.97±11.41	12.42±8.52	11.49±7.26	
変化率 (%)	-	77.26±215.18	46.85±145.33	40.31±142.76	
平均値±標準偏差 a: 中央値					
【安全性】					
・ 副作用					
安全性評価対象190例中、副作用は53例 (27.9%) に認められた。主な副作用 (発現率が2%以上) は、補正カルシウム減少18例 (9.5%) 及び血中カルシウム減少16例 (8.4%) であった。上記以外の臨床検査値に関する副作用は、尿量減少が2例 (1.1%)、心電図ST部分下降が1例 (0.5%) であった。					
症候性低カルシウム血症及び関連の可能性がある事象の副作用は、37例 (19.5%) (補正カルシウム減少が18件、血中カルシウム減少が16件、低カルシウム血症が2件、筋痙縮、口の感覚鈍麻が各1件 [口の感覚鈍麻の1件は血中カルシウム減少を発現した1件と同一患者]) に認められた。					
上部消化管障害の副作用は、5例 (2.6%) (嘔吐が2件、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、悪心、心窩部不快感が各1件 [嘔吐の1件と悪心の1件は同一患者]) に認められた。					
死亡を含む重篤な副作用は4例 (2.1%) に認められた (心筋梗塞、胃食道逆流性疾患、突然死及び大動脈解離各1件)。2例の死亡 (突然死及び脳幹出血) が報告され、突然死は副作用と判断された。					
副作用による投与中止は6例 (3.2%) に認められた (心筋梗塞、胃食道逆流性疾患及び鼻出血 [同一患者]、突然死、低カルシウム血症、ジスキネジア、大動脈解離各1件)。					

結 果 (続き)	<p>・抗エテルカルセチド抗体</p> <p>本剤投与後に抗エテルカルセチド抗体が測定された189例のうち、2例（1.1%）は本剤投与前から陽性であったが、2例とも過敏症及びinfusion reactionに関連する有害事象は認められなかった。</p> <p>本剤投与前に陰性であった187例のうち、投与後に3例（1.6%）が陽性となり、うち1例はinfusion reactionに分類された有害事象（軽度の処置による低血圧：薬剤との因果関係なし）が認められた。6回の測定のうち、処置による低血圧を発現した患者は2回（337日目及び365日目）、他の2例はそれぞれ1回（1例は365日目、他の1例は253日目）のみ抗エテルカルセチド抗体が陽性であった。</p> <p>〔投与量の推移〕</p> <p>本剤投与開始362日目（最終投与時）の本剤の投与量（平均値±標準偏差）は5.55±4.72mgであり、投与量の分布は、0mgが13.8%（22/160例）、2.5mgが35.6%（57/160例）、5mgが18.1%（29/160例）、7.5mgが6.9%（11/160例）、10mgが11.3%（18/160例）、12.5mgが1.9%（3/160例）、15mgが12.5%（20/160例）であった。</p>
-------------	--

小野薬品工業社内資料（国内第Ⅲ相長期投与試験）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

○特定使用成績調査

プロスペクティブな中央登録方式による使用成績調査で、全国の医療機関282施設より1,226例の症例を収集した。有効性解析対象症例1,192例における全般改善度の「有効」は96.42%（1,105/1,146例）であった。一方、安全性解析対象症例1,195例における副作用発現症例率は14.14%（169/1,195例）であり、主な副作用（発現率が2%以上）は、低カルシウム血症92例（7.70%）であった。重篤な副作用は28例（2.34%）に認められ、2例以上で認められた重篤な副作用は胃腸出血が2例（0.17%）であった。死亡（有害事象名：死亡）は1例（0.08%）が報告された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

CaSR作動薬（SHPT治療薬）：エボカルセト、シナカルセト塩酸塩

その他のSHPT治療薬：ファレカルシトリオール、カルシトリオール、マキサカルシトール

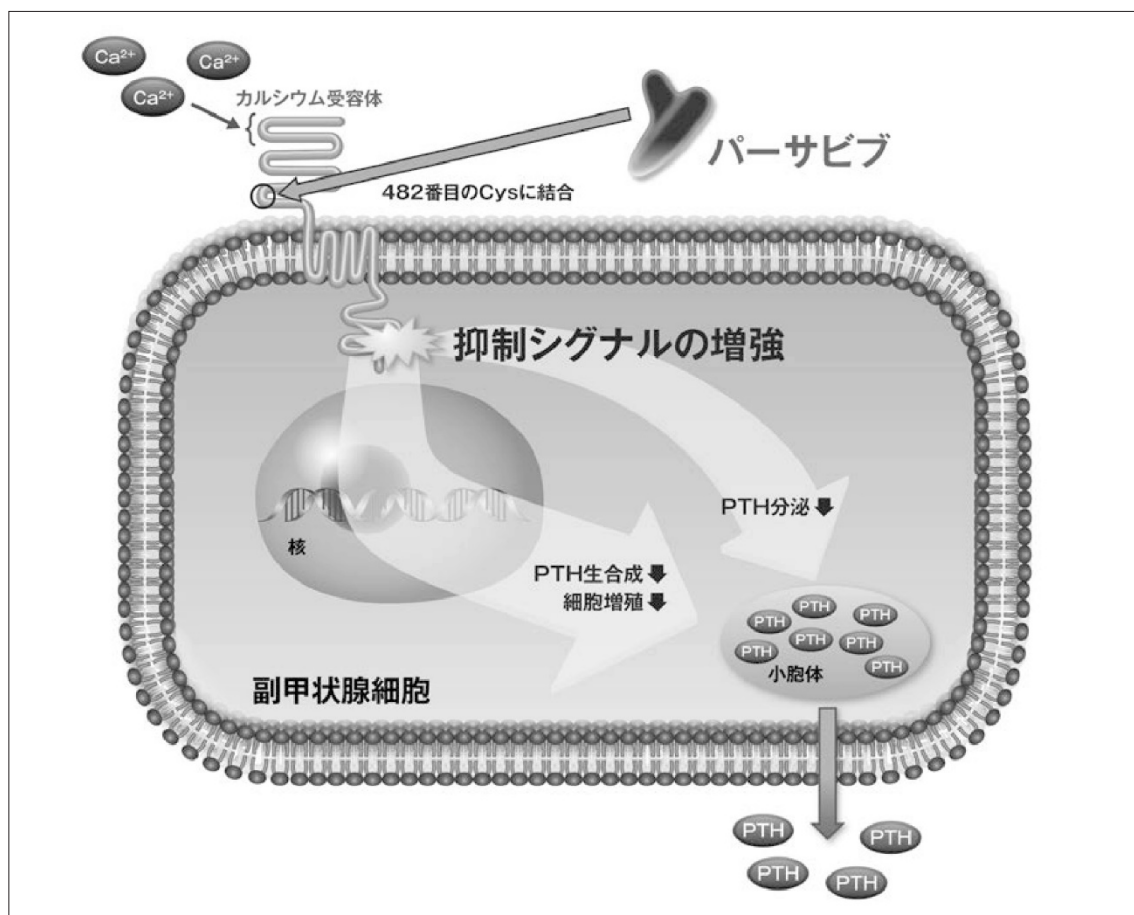
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>7~17)</sup>

エテルカルセチドは、副甲状腺細胞表面のCaSRを介して作用を発現する。CaSRはPTH分泌に加え、PTH合成及び副甲状腺細胞増殖を制御している。エテルカルセチドはCaSRに作動し、主としてPTH分泌を抑制することで血中PTH濃度を低下させる。また、本剤の副甲状腺細胞増殖抑制作用も血中PTH濃度低下に寄与すると考えられる。

エテルカルセチドは、分子内のD-Cysを介してCaSRのCys 482にジスルフィド結合し、アロステリック効果\*により細胞外Caによる抑制シグナルを増強すると考えられている。

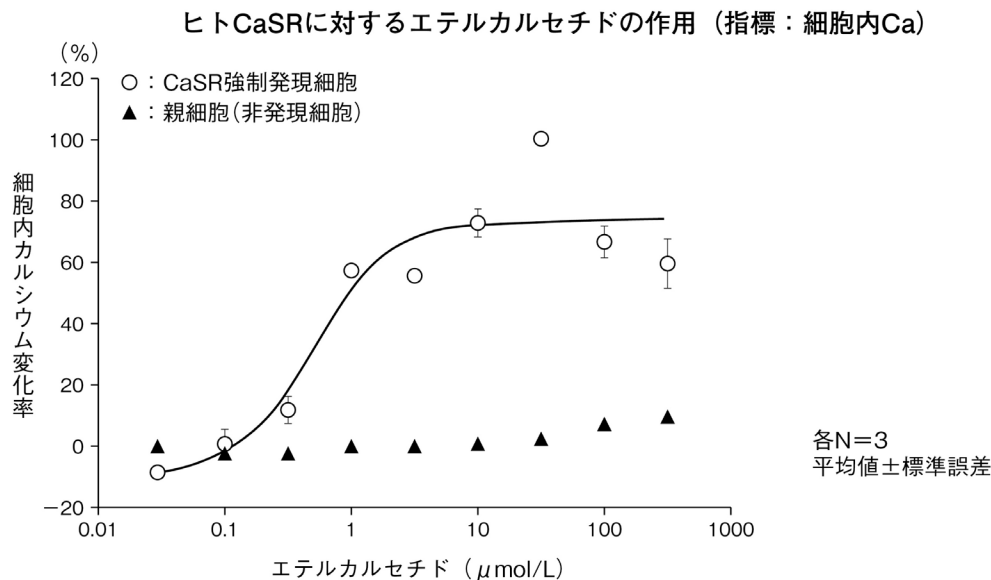


※：アロステリック効果：本来の受容体の活性部位とは違う場所に結合して、生理的なりガンドの作用を増強する作用様式。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) ヒトCaSRの細胞内Caに対する作用 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

エテルカルセチドは、添加濃度に応じてCaSR/HEK-293T細胞内Caを増加させ、そのEC<sub>50</sub>値は0.53 $\mu$ mol/Lであった。一方、CaSRを発現していない親細胞に対して、エテルカルセチドは作用を示さなかった。



**試験方法:** ヒトCaSR強制発現細胞 (CaSR/HEK-293T細胞) に、1.0mmol/LのCa存在下でエテルカルセチドを添加し (終濃度0.03~300 $\mu$ mol/L)、細胞内Caを指標としてCaSR作動活性を評価した。

### 2) CaSRに対する結合様式 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

エテルカルセチドは、ヒトCaSRのCys 482に、エテルカルセチド分子内のD-Cysを介してジスルフィド結合し、CaSR作動活性を発現すると考えられた。

#### ① ヒトCaSRに対する結合率

KP-2067 (エテルカルセチドのD-アミノ酸ペプチド体; L-Cys脱離体) を終濃度25及び80 $\mu$ mol/Lで添加したとき、CaSRのCys 482への結合率は、それぞれ5.3及び12.1%であった。

**試験方法:** CaSR/HEK-293T細胞の懸濁液に、KP-2067を添加して30分間反応させた後、キモトリプシン消化し、結合の有無を定量した。

#### ② ヒト変異CaSR強制発現細胞に対する作用

エテルカルセチドは、ヒトCaSR強制発現細胞ではIP-1含量を増加させるが、変異CaSR/HEK-293T細胞に対してはCa存在下でIP-1含量を増加させず、CaSR作動活性を示さなかった。

**試験方法:** ヒトCaSRのCys 482をSer (セリン) 482あるいはTyr (チロシン) 482に置換した変異CaSR/HEK-293T細胞に1.2mmol/LのCa存在下でエテルカルセチドを添加し (終濃度2.3~300 $\mu$ mol/L)、IP-1の細胞内含量を指標としてCaSR作動活性を評価した。

#### ③ ヒトCaSR強制発現細胞に対するエテルカルセチド分子内のD-Cysの作用

KP-2067は、Ca存在下でCaSR/HEK-293T細胞のIP-1含量を増加させ、CaSR作動活性を示した。一方、KP-2140 (KP-2067からD-Cysを欠損したペプチド体) はCaSR作動活性を示さなかった。

**試験方法:** CaSR/HEK-293T細胞に1.2mmol/LのCa存在下でKP-2067、KP-2067からN末端のD-Cysを欠損したKP-2140を添加し (終濃度0.41~300 $\mu$ mol/L)、IP-1の細胞含量を指標として、CaSR作動活性を評価した。

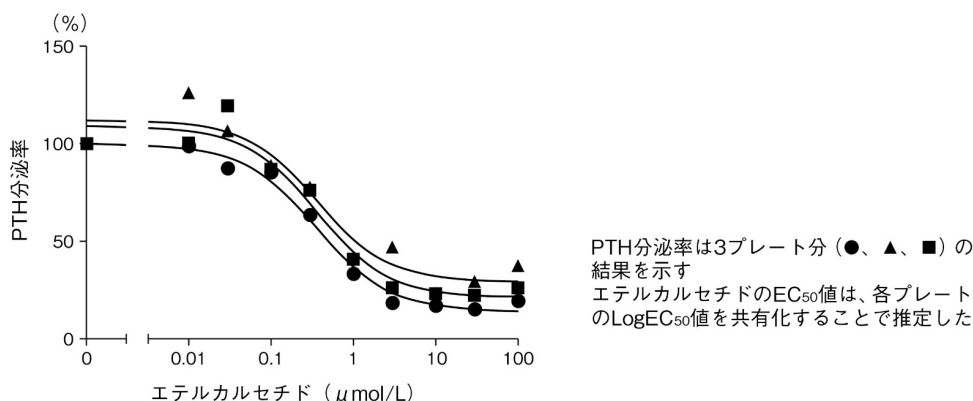
### 3) PTH分泌抑制作用 (*in vitro*)

エテルカルセチドは、ラット副甲状腺初代培養細胞及び組織からのPTH分泌を添加濃度に応じて抑制した。エテルカルセチドは、細胞外Ca濃度に応じてラット副甲状腺組織からのPTH分泌抑制作用を発揮させることから、エテルカルセチドのCaSR作動活性はアロステリック効果に基づくものと考えられた。

#### ①副甲状腺細胞からのPTH分泌抑制作用<sup>9)</sup>

エテルカルセチドは、添加濃度に応じてラット副甲状腺初代培養細胞のPTH分泌を抑制し、EC<sub>50</sub>値は0.36 $\mu$ mol/Lであった。

ラット副甲状腺初代培養細胞からのPTH分泌に対するエテルカルセチドの抑制作用

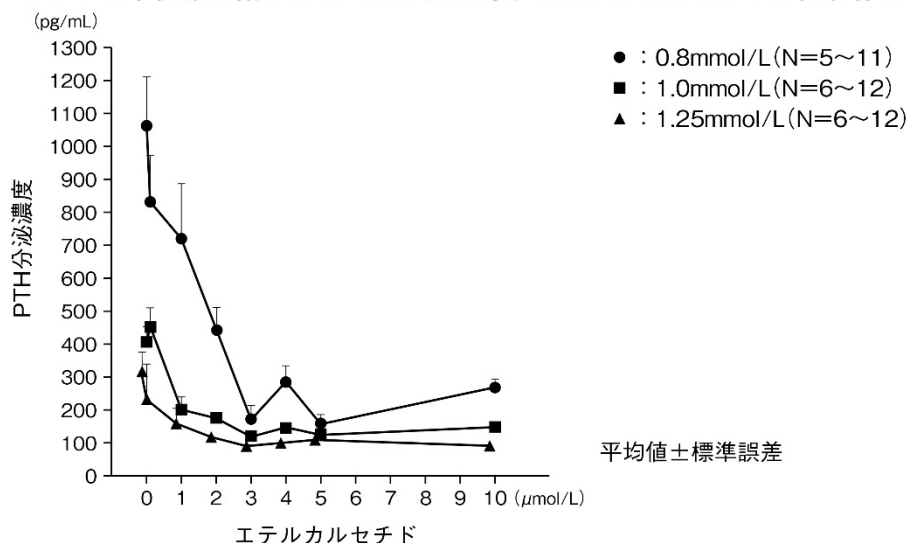


**試験方法：**正常ラットから摘出した副甲状腺をコラゲナーゼ処理して得られた副甲状腺初代培養細胞に、1.0mmol/LのCa存在下でエテルカルセチドを添加し(終濃度0.01~100 $\mu$ mol/L)、培養液中のPTH濃度を指標としてエテルカルセチドのPTH分泌抑制作用を評価した。

#### ②副甲状腺組織からのPTH分泌抑制作用<sup>10)</sup>

エテルカルセチドは添加濃度に応じてラット副甲状腺のPTH分泌を抑制し、0.8、1.0及び1.25mmol/LのCa存在下におけるEC<sub>50</sub>値はそれぞれ1.2、0.7及び0.4 $\mu$ mol/Lであった。

ラット副甲状腺組織からのPTH分泌に対するエテルカルセチドの抑制作用

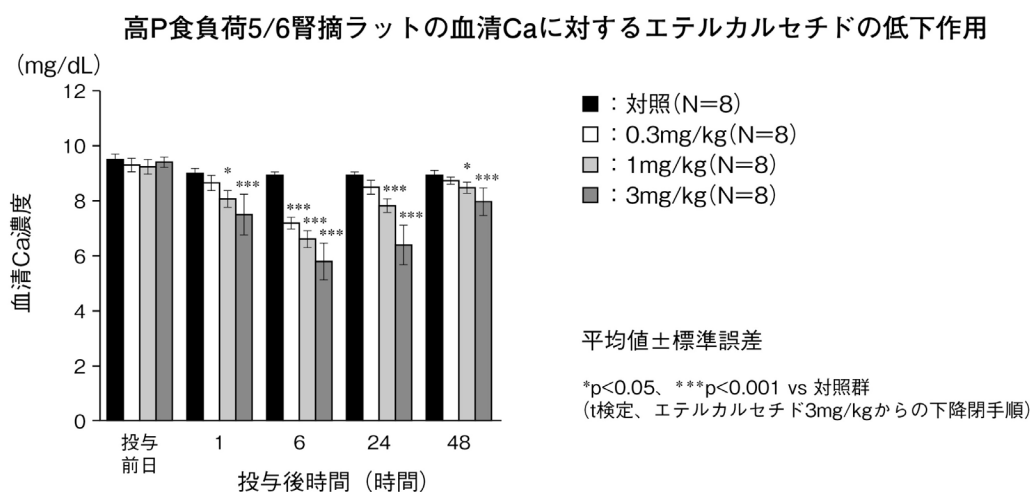
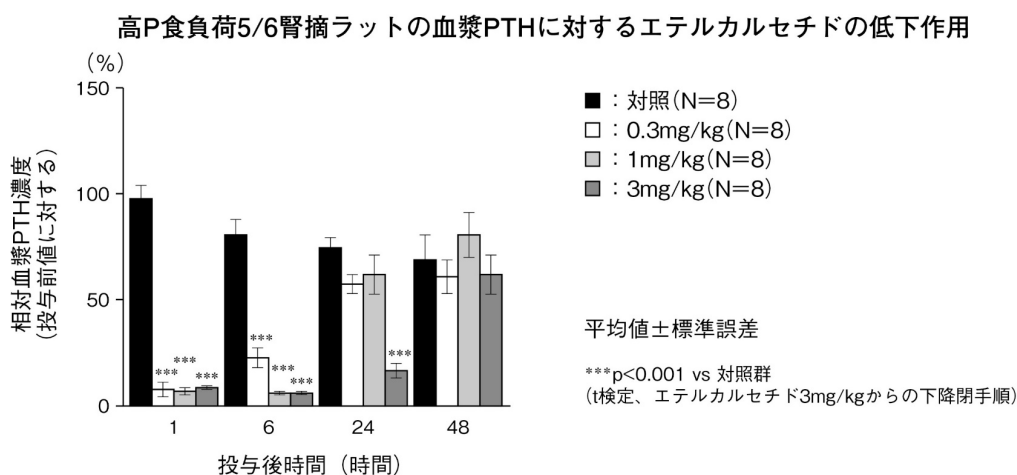


**試験方法：**正常ラットの副甲状腺摘出組織に、0.8、1.0及び1.25mmol/LのCa存在下でエテルカルセチドを添加し(終濃度0.1~10 $\mu$ mol/L)、培養液中のPTH濃度を指標としてエテルカルセチドのPTH分泌抑制作用を評価した。



#### 4) 血中PTH及びCa低下効果 (高P食負荷5/6腎摘ラット)<sup>11)</sup>

エテルカルセチド投与群の相対血漿PTHは、投与後1及び6時間において対照群と比較してすべての投与量で有意に低値であり (p<0.001, t検定)、その作用は3mg/kg群では投与後24時間まで持続した (図上)。また、エテルカルセチド投与群の血清Caは、対照群と比較して1及び3mg/kg群で投与後1時間に有意な低値を示し (p<0.05又はp<0.001, t検定)、その作用は投与後48時間まで持続した (図下)。0.3mg/kg群では投与後6時間で有意な低値を示した (p<0.001, t検定)。以上より、エテルカルセチドは、慢性腎障害ラットの血漿PTH及び血清Caを低下させることが示された。



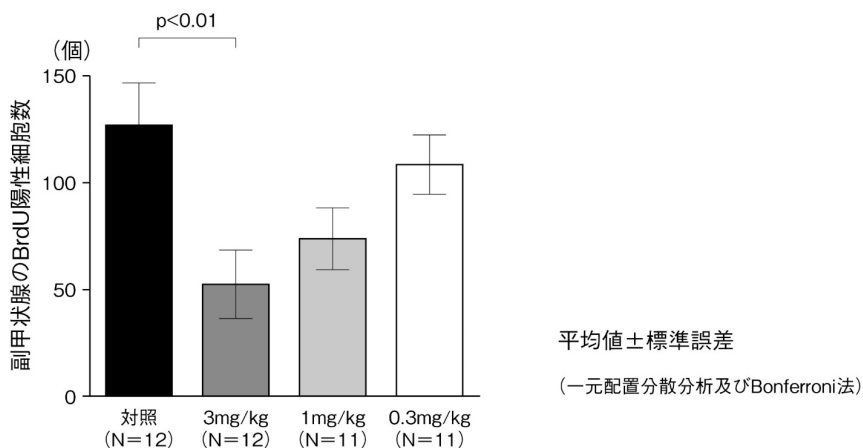
**試験方法** : 5/6腎摘ラット※作製1週間後より、高P食 (1.0%P含有) を3週間摂取させてSHPT病態を促進した。5/6腎摘ラット作製4週間後、エテルカルセチド0.3、1及び3mg/kgを単回静脈内投与、対照群には媒体を静脈内投与した。投与前日、投与後1~48時間における血漿PTH及び血清Caを測定した。相対血漿PTHは投与前日の血漿PTHに対する百分率により算出した (投与前日の平均血漿PTH : 約1000pg/mL)。

※ : 5/6腎摘ラット : 雄SD系ラットの片側の腎の2/3を摘出あるいは腎動脈を結紮し、その後もう片側の腎を全摘出することで、SHPT病態 (PTH分泌亢進、副甲状腺過形成) を発症する慢性腎障害モデル。

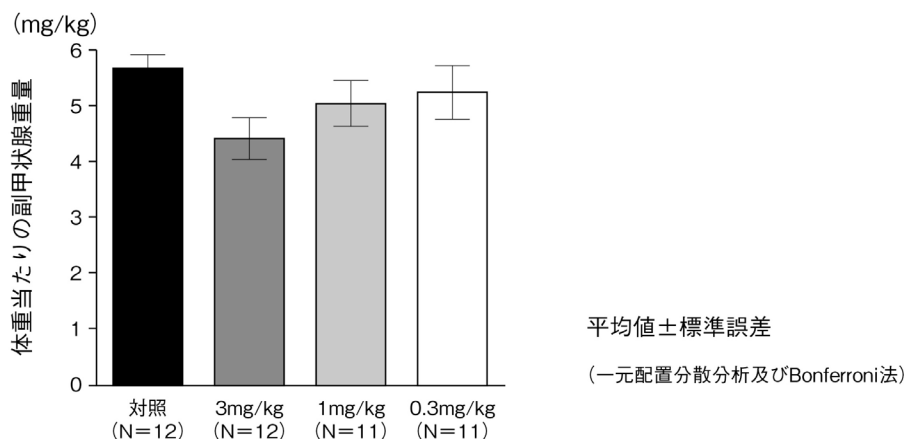
5) 副甲状腺細胞増殖抑制作用 (高P食負荷5/6腎摘ラット)<sup>12, 13)</sup>

副甲状腺の抗BrdU抗体陽性細胞数は、対照群、エテルカルセチド0.3、1及び3mg/kgで、それぞれ127、109、74及び52個で、3mg/kgは対照群と比較して有意に低値であった ( $p < 0.01$ 、一元配置分散分析及びBonferroni法) (図上)。また、相対重量は、対照群、エテルカルセチド0.3、1及び3mg/kgで、それぞれ5.6、5.3、5.1及び4.4mg/kgであり、エテルカルセチド投与群は対照群と比較して低値傾向を示した (一元配置分散分析及びBonferroni法) (図下)。エテルカルセチド投与群では投与後2週目時点より投与量に応じて相対血漿PTHの増大を抑制し、3mg/kg投与群では2及び6週時点で対照群と比較して相対血漿PTHを有意に低下させた ( $p < 0.001$ 及び $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びBonferroni法) (初回投与前の平均血漿PTH：約1100pg/mL)。以上より、エテルカルセチドは、慢性腎障害ラットで生じる副甲状腺過形成を抑制すると考えられた。

高P食負荷5/6腎摘ラットの副甲状腺細胞増殖に対するエテルカルセチドの抑制作用



高P食負荷5/6腎摘ラットの副甲状腺重量に対するエテルカルセチドの抑制作用



**試験方法**：5/6腎摘ラットに、高P食 (1.3%P含有) を8週間摂取させて副甲状腺過形成を促進した。5/6腎摘ラット作製2週間後より、エテルカルセチド0.3、1及び3mg/kgを週3回、6週間反復皮下投与した。対照群には媒体を皮下投与した。反復投与後、摘出24及び2時間前にプロモデオキシウリジン (BrdU)<sup>\*</sup>を腹腔内投与し、副甲状腺を摘出し、抗BrdU抗体陽性細胞を計数した。

**※**：プロモデオキシウリジン (BrdU)：BrdUは、DNA合成時に細胞内へ取り込まれることから、ある時点以降に細胞分裂を起こした細胞の同定に用いられ、生体組織での細胞増殖の検出に利用される。



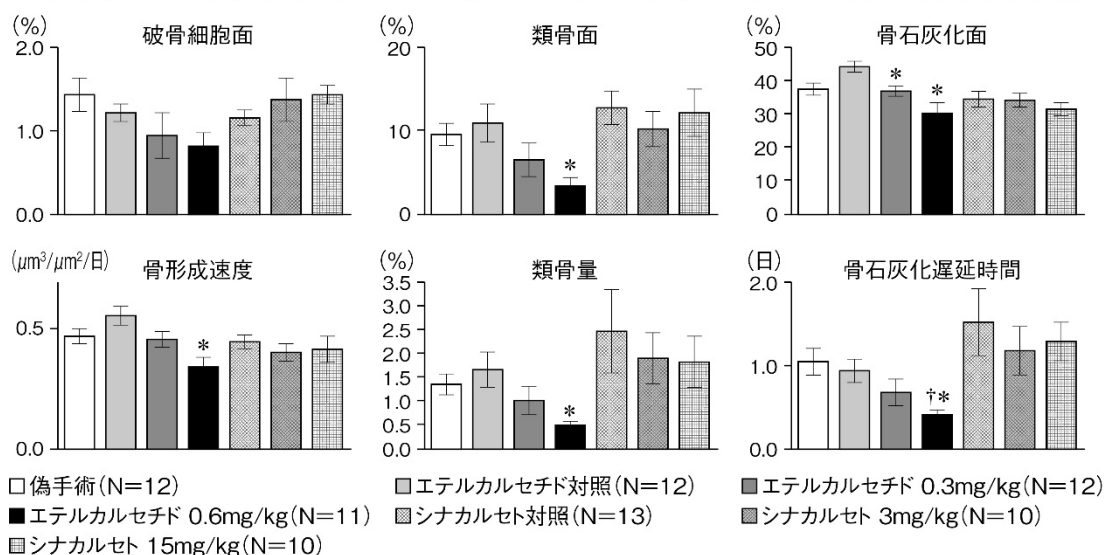
## 6) 骨障害に対する影響 (参考情報)

### ① 骨形態パラメータに対する影響 (5/6腎摘ラット)<sup>14)</sup>

#### ・骨形態パラメータ

6週間投与後のエテルカルセチド対照群における血漿PTHは270pg/mLであり、偽手術群の108pg/mL、エテルカルセチド0.3mg/kg投与群の6pg/mL及び0.6mg/kg投与群の4pg/mLと比較して有意差が認められ、またシナカルセト対照群の331pg/mLも偽手術群及びシナカルセト3mg/kg投与群の10pg/mL、15mg/kg投与群の5pg/mLと比較して有意な差が認められた (いずれも $p < 0.05$ 、二元配置分散分析及びTukey検定)。エテルカルセチド0.3mg/kg投与群における骨石灰化面は36.4%であり、0.6mg/kg投与群の類骨面は3.6%、骨石灰化面は30.6%、骨形成速度は $0.35 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{日}$ 、類骨量は0.48%及び骨石灰化遅延時間は0.41日であり、エテルカルセチド対照群の類骨面10.8%、骨石灰化面43.6%、骨形成速度 $0.56 \mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{日}$ 、類骨量1.65%及び骨石灰化遅延時間0.94日と比較して有意な差が認められた ( $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukey検定)。破骨細胞面について、エテルカルセチド対照群では1.22%であるのに対し、エテルカルセチド0.3mg/kg投与群は0.95%、0.6mg/kg投与群は0.83%であった。

#### 5/6腎摘ラットの骨形態パラメータに対するエテルカルセチド及びシナカルセト塩酸塩の影響



平均値±標準誤差

† $p < 0.05$  vs 偽手術群、\* $p < 0.05$  vs エテルカルセチド対照群 (一元配置分散分析及びTukey検定)

#### ・体重当たりの副甲状腺重量 (相対重量)

体重当たりの副甲状腺重量は、偽手術群、エテルカルセチド対照群 (皮下投与)、エテルカルセチド0.3及び0.6mg/kg投与群、シナカルセト対照群 (経口投与)、シナカルセト3及び15mg/kg投与群において、それぞれ0.90、1.57、1.74、1.03、1.37、1.72、1.25mg/kgで、エテルカルセチド0.6mg/kg投与群ではエテルカルセチド対照群 (皮下投与) 及びエテルカルセチド0.3mg/kg投与群と比較して有意に低値であった ( $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukey検定)。

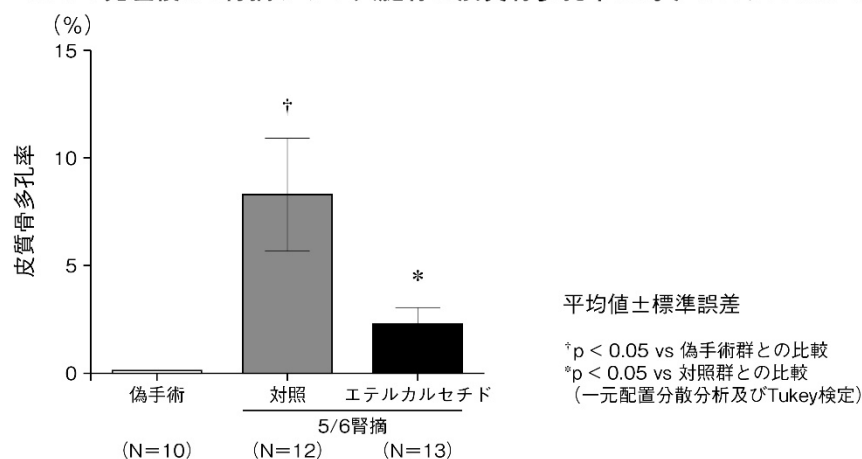
**試験方法:** 5/6腎摘ラット作製8週間後より、エテルカルセチド0.3及び0.6mg/kg (1mg/kgで体重減少が発生したため、15日目より0.6mg/kgに減量) を1日1回6週間反復皮下投与、シナカルセト塩酸塩3及び15mg/kgを1日1回6週間反復経口投与した。偽手術群及びエテルカルセチド対照群 (皮下投与) にはエテルカルセチドの媒体を皮下投与した。シナカルセト対照群 (経口投与) にはシナカルセト塩酸塩の媒体を経口投与した。反復投与後、右脛骨及び副甲状腺を摘出し、右脛骨は骨形態計測を実施した。副甲状腺は重量測定した。

②SHPT発症後の病態に対する作用（高P低Ca食負荷5/6腎摘ラット）<sup>15)</sup>

・皮質骨多孔率

反復投与42日目において、偽手術群、対照群、エテルカルセチド投与群で、それぞれ0.072、8.256、2.273%であり、エテルカルセチド投与群では対照群と比較して有意に低値であった（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukey検定）。

SHPT発症後5/6腎摘ラット大腿骨の皮質骨多孔率に対するエテルカルセチドの影響



・最大荷重及び破断エネルギー及び靱性

反復投与42日目の最大荷重は、対照群156.3Nに対し、エテルカルセチド投与群は178.1Nであった。破断エネルギー及び靱性は、エテルカルセチド投与群109.6N.mm及び6.05MPaであり、対照群71.3N.mm及び4.21MPaと比較して有意な差が認められた（いずれも $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukey検定）。

SHPT発症後5/6腎摘ラット大腿骨の骨強度に対するエテルカルセチドの影響

評価項目	単位	偽手術 (N=10)	5/6腎摘	
			対照 (N=12)	エテルカルセチド (N=13)
最大荷重	(N)	195.6 ± 4.6	156.3 ± 7.7 <sup>a</sup>	178.1 ± 7.8
破断エネルギー	(N.mm)	101.7 ± 7.2	71.3 ± 8.1	109.6 ± 10.8 <sup>b</sup>
靱性	(MPa)	5.67 ± 0.44	4.21 ± 0.47	6.05 ± 0.42 <sup>b</sup>

平均値 ± 標準誤差 部位は大腿骨骨幹部

a:  $p < 0.05$  vs 偽手術群, b:  $p < 0.05$  vs 対照群 (一元配置分散分析及びTukey検定)

・血清PTH

初回投与前において、偽手術群、対照群、エテルカルセチド投与群の血清PTHは、それぞれ147、791、686pg/mLで、対照群及びエテルカルセチド投与群では偽手術群と比較して有意に高値であった（各 $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukey検定）。反復投与42日目の血清PTHは168、2205、90pg/mLで、エテルカルセチド投与群では対照群と比較して有意に低値であった（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukey検定）。

・血清FGF23\*

エテルカルセチド投与群で投与2日目以降42日目までのすべての評価時点で対照群と比較して有意に低値であった (p<0.05、一元配置分散分析及びTukey検定)。

※：FGF23：骨細胞で産生され、主に腎臓を介してPの排出作用、活性型VD低下作用を示す。

SHPT発症後5/6腎摘ラットの血清FGF23に対するエテルカルセチドの影響

	手術	薬剤	投与前	反復投与			
				2日目 4時間後	14日目 23時間後	28日目 23時間後	42日目 4時間後
偽手術群	偽手術	媒体 (N=10)	62±7	83±7	80±9	88±4	100±6
対照群	5/6腎摘	媒体 (N=12)	823±102 <sup>a</sup>	708±127 <sup>a</sup>	1426±284 <sup>a</sup>	1823±337 <sup>a</sup>	2430±552 <sup>a</sup>
エテルカルセチド群	5/6腎摘	エテルカルセチド (N=13)	1002±177 <sup>a</sup>	374±63 <sup>b</sup>	648±119 <sup>b</sup>	861±164 <sup>b</sup>	874±250 <sup>b</sup>

血清FGF23 (pg/mL)：平均値±標準誤差

a：p<0.05 vs 偽手術群、b：p<0.05 vs 対照群 (一元配置分散分析及びTukey検定)

・体重当たりの副甲状腺重量 (相対重量)

反復投与42日目において、偽手術群、対照群、エテルカルセチド投与群では、それぞれ0.88、5.91、2.76mg/kgで、対照群と比較してエテルカルセチド投与群では有意に低値であった (p<0.05、一元配置分散分析及びTukey検定)。

・面積当たりの副甲状腺Ki-67\*陽性細胞数

反復投与42日目における面積当たりの副甲状腺Ki-67陽性細胞数について、偽手術群、対照群、エテルカルセチド投与群はそれぞれ0.160、0.323、0.226cells/ $\mu\text{m}^2$  (×1000)であった。

※：Ki-67：細胞周期関連核タンパク質で、細胞分裂のG0期 (休止期) に存在しないことから、細胞増殖と細胞周期のマーカーとして用いられる。

**試験方法**：5/6腎摘ラットに、高P (0.9%P含有) 及び低Ca (0.6%Ca含有) 食を14週間摂取させてSHPT病態を促進した。摂取開始8週間後より、エテルカルセチド1/0.6mg/kg (1mg/kgで体重減少が発生したため、12日目より0.6mg/kgに減量) を1日1回6週間反復皮下投与した。偽手術群及び対照群には媒体を皮下投与した。初回投与前、反復投与2、14、28、42日目の血清PTH及びFGF23を測定した (2及び42日目は投与後4時間、14及び28日目は投与後23時間で測定)。反復投与後、左大腿骨及び副甲状腺を摘出した。摘出した左大腿骨は骨構造の指標となる皮質骨多孔率を評価した後、3点曲げ試験によって骨強度の指標である最大荷重、破断エネルギー及び靱性を評価した。副甲状腺は重量を測定し、抗Ki-67抗体陽性細胞数を計数した。

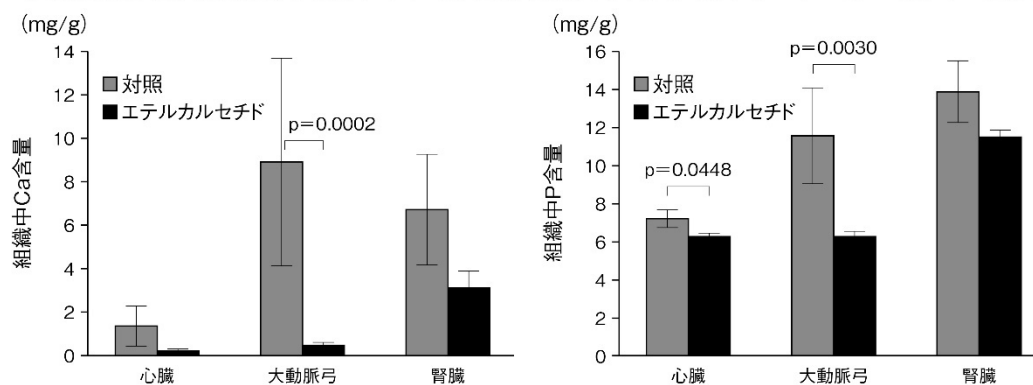
## 7) 血管石灰化に対する影響〈参考情報〉

### ① 組織石灰化に対する影響（VD欠乏及び高P食負荷5/6腎摘ラット）<sup>13)</sup>

#### ・ 組織中Ca及びP含量

エテルカルセチド投与群の大動脈弓のCa含量、心臓及び大動脈弓のP含量は、対照群と比較して有意に低値であった（大動脈弓のCa含量：p=0.0002、心臓のP含量：p=0.0448、大動脈弓のP含量：p=0.0030、対応のないt検定及びMann-Whitney検定）。

#### VD欠乏及び高P食負荷5/6腎摘ラットの組織中Ca及びP含量に対するエテルカルセチドの影響



平均値±標準誤差  
エテルカルセチド群：N=11、対照群：心臓及び腎臓N=10、大動脈弓N=9（対応のないt検定及びMann-Whitney検定）

#### ・ 血漿PTH

エテルカルセチド投与群の相対血漿PTHは、投与後2及び4週時点で対照群と比較して有意に低値であった（2週時点：p=0.0396、4週時点：p=0.0066、対応のないt検定、初回投与前の平均血漿PTH：約800pg/mL）。

**試験方法：**5/6腎摘ラットにVD欠乏及び高P食（1.25%P含有）を8日間摂取させた後、高P食（1.3%P含有）を7週間摂取させて組織石灰化を促進した。5/6腎摘ラット作製2週間後より、エテルカルセチド3mg/kgを週3回、6週間反復皮下投与した。対照群は無処置とした。反復投与後、心臓、大動脈弓及び腎臓を摘出し、各組織中のCa及びP含量を算出した。血漿PTHは初回投与前、投与後2週間及び4週間に測定した。

## ②血管石灰化に対する影響（アデニン食負荷ラット）<sup>16)</sup>

### ・血管組織中のCa及びP含量

血管組織中Ca含量は、エテルカルセチド投与群では47.5 $\mu$ g/g of tissueであり、対照群の631.3 $\mu$ g/g of tissueと比較して有意な差が認められた（ $p < 0.05$ 、Kruskal-Wallis検定及びDunns多重比較）。血管組織中のP含量は、非惹起群及びエテルカルセチド投与群の全例が定量下限未満であったが、対照群は24例中18例が定量下限未満で残り6例は1725 $\mu$ g/g of tissueであった。

エテルカルセチドのアデニン食負荷ラットにおける血管組織中Ca及びP含量への影響

アデニン負荷の有無	薬剤	Ca ( $\mu$ g/g of tissue)	P ( $\mu$ g/g of tissue)
-	媒体（非惹起）(N=23)	65.2 $\pm$ 4.5	定量下限未満
+	媒体（対照）(N=24)	631.3 $\pm$ 326.4 <sup>a</sup>	1725 $\pm$ 941 <sup>c</sup>
+	エテルカルセチド（N=24）	47.5 $\pm$ 3.3 <sup>b</sup>	定量下限未満

平均値 $\pm$ 標準誤差

a:  $p < 0.05$  vs 非惹起群、b:  $p < 0.05$  vs 対照群（Kruskal-Wallis検定及びDunns多重比較）

c: 24例中18例が定量下限未満のため残りの6例の結果

### ・血漿PTH

投与後4週時点の血漿PTHは、対照群と比較してエテルカルセチド投与群で有意に低値であった（ $p < 0.05$ 、二元配置分散分析及びTukey検定）。

### ・副甲状腺細胞増殖抑制作用

非惹起群、対照群、エテルカルセチド投与群において、体重当たりの副甲状腺重量（相対重量）はそれぞれ1.25、2.49、1.61mg/kg、面積当たりの副甲状腺Ki-67陽性細胞数はそれぞれ0.118、0.397、0.041cells/ $\mu$ m<sup>2</sup>（ $\times 1000$ ）で、エテルカルセチド投与群は対照群と比較して有意に低値であった（各 $p < 0.05$ 、一元配置分散分析及びTukey検定）。

**試験方法：**雄Wistar系ラットに低蛋白食（2.5%蛋白含有）を1週間摂取させた後、対照群及びエテルカルセチド投与群にはアデニン食（0.75%アデニン含有の低蛋白食）を4週間摂取させて血管石灰化を促進した（アデニン食負荷ラット<sup>\*</sup>）。アデニン食の摂取開始日より、エテルカルセチド0.3mg/kgを1日1回4週間反復皮下投与した。非惹起群及び対照群には媒体を皮下投与した。反復投与後、下行大動脈及び副甲状腺を摘出した。摘出した下行大動脈は、塩酸で浸漬後、上清中のCa及びPを測定し、血管組織中のCa及びP含量を算出した。副甲状腺は重量を測定し、抗Ki-67抗体陽性細胞数を計数した。血漿PTHは初回投与前、投与後2週間及び4週間に測定した。

**※：**アデニン食負荷ラット：ラットにアデニンを混ぜた餌を与えることで薬剤性に腎障害を惹起し、SHPT病態（PTH分泌亢進、副甲状腺過形成）を発症する慢性腎障害モデル。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

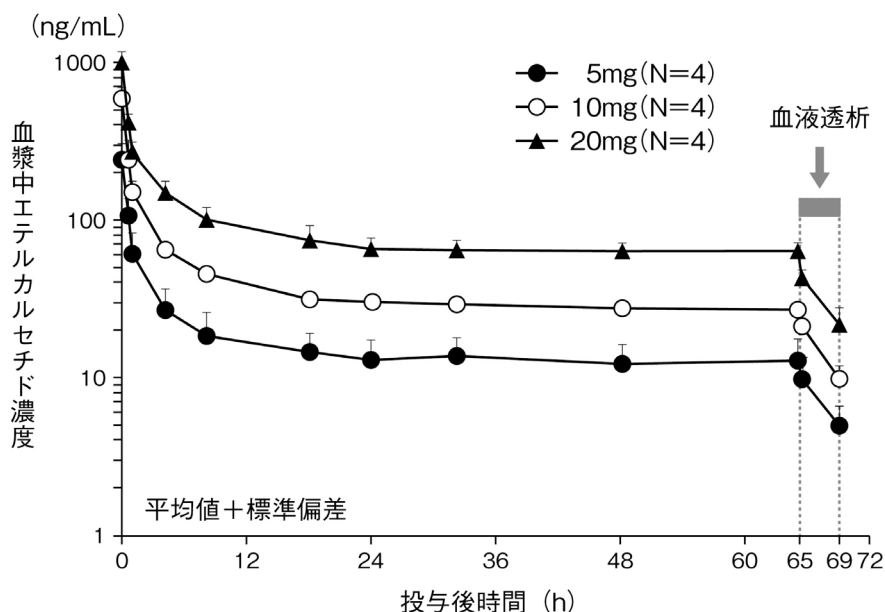
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>3)</sup>

##### 1) 単回投与（日本人データ）

日本人の血液透析下のSHPT患者に本剤5mg、10mg及び20mgを透析終了後2時間以上4時間以内に単回静脈内投与したときの血漿中エテルカルセチド濃度推移及びAUC並びに $C_{max}$ を以下に示す。血漿中エテルカルセチド濃度は投与直後から速やかに低下したが、投与後24時間から次回透析まで概ね一定の濃度で推移し、消失相は認められなかった。投与後65時間から69時間まで血液透析を実施した結果、透析直後の血漿中エテルカルセチド濃度は透析直前の35～38%であった。

#### 血液透析下の日本人SHPT患者における血漿中エテルカルセチド濃度推移及び薬物動態パラメータ（単回静脈内投与）



投与量	N	AUC (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)
5mg	4	1110 ± 360	236 ± 89
10mg	4	2550 ± 110	589 ± 88
20mg	4	5460 ± 680	999 ± 135

平均値±標準偏差

AUC：投与4日目の透析前（投与後65時間）までのAUC

注) 本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。」である。

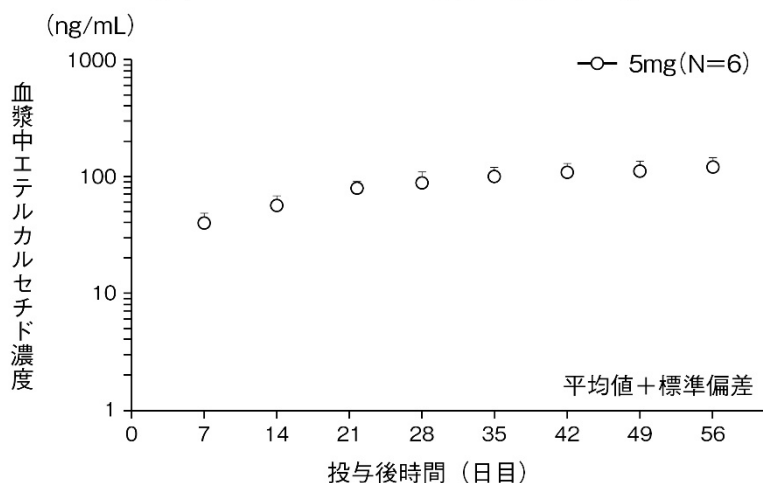


## 2) 反復投与（日本人データ）

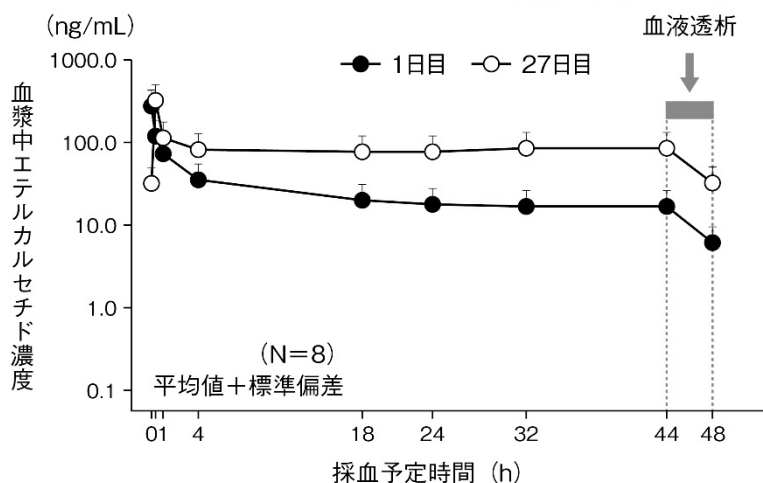
日本人の血液透析下のSHPT患者に本剤5mgを透析終了時の返血時に透析回路静脈側から週3回8週間反復投与したとき、血漿中エテルカルセチド濃度推移は以下の通りであった（図上）。日本人の血液透析下のSHPT患者に本剤5mgを透析終了時の返血時に透析回路静脈側から週3回4週間反復投与したとき、AUCの累積係数は3.05～3.20倍、 $C_{max}$ の累積係数は1.09～1.18倍であった（図下）。

### 血液透析下の日本人SHPT患者における血漿中エテルカルセチド濃度推移及び薬物動態パラメータ（週3回反復投与）

#### 血漿中エテルカルセチド濃度の推移（5mg）



#### 1日目と27日目のエテルカルセチド濃度の推移（5mg）



評価日	N	AUC (ng・h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)
1日目	8	1200±560	315±89
27日目	8	3860±1840	356±143
27日目/1日目	8	3.20 (2.87-3.57)	1.09 (0.90-1.32)

平均値±標準偏差、27日目/1日目は比の幾何平均値（95%信頼区間）

AUC：投与3日目の透析前（投与後44時間）までのAUC

注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。」である。



(3) 中毒域  
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響

該当資料なし

〈参考：in vitro<sup>18)</sup>〉

①CYPへの影響

エテルカルセチドはCYPによる代謝を受けないことから、エテルカルセチドの薬物動態はCYP阻害薬又は誘導薬との併用による影響を受けないと考えられた。また、エテルカルセチドはCYPを阻害及び誘導しないことから、エテルカルセチドは各種CYP基質薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

「6. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率」の項 (P. 43) 参照

②トランスポーターへの影響

エテルカルセチドは各種トランスポーターの基質でなく、阻害もしなかったことから、各種トランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性が低いと考えられた。

「8. トランスポーターに関する情報」の項 (P. 44) 参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメントモデル解析を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当しない (本剤は血液透析回路静脈側に注入する)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

〈参考：外国人データ<sup>19)</sup> (海外第 I 相試験：20130147)〉

血液透析下の外国人慢性腎臓病患者6例を対象に、<sup>14</sup>C-標識エテルカルセチド10mg (750nCi) を単回静脈内投与したときの初回透析時 (投与4日目) におけるエテルカルセチドの透析による抽出率は0.385、透析クリアランスは7660mL/hであった。

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参考：日本人健康成人データ<sup>20)</sup> (国内第 I 相試験)〉

日本人健康成人男性6例にエテルカルセチド2mg及び5mgを単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積 (平均値±標準偏差) は、それぞれ110±14L及び117±11Lであった。

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

3-コンパートメントモデルを用いた。

#### (2) パラメータ変動要因

日本人の血液透析下のSHPT患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>の129例から得られた血漿中エテルカルセチド濃度を解析対象として母集団薬物動態解析を実施し、年齢、性別、体重、アルブミン、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、LDHが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討したが、いずれの因子も本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた<sup>21)</sup>。

### 4. 吸収

該当しない（本剤は血液透析回路静脈側に注入する）

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>22)</sup>〉

雌雄白色ラット（SD系）に [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチド2.5mg/kgを単回静脈内急速投与したときのT<sub>max</sub>における中枢組織／血漿中放射能濃度比は全体的に低く、最も高い脳下垂体の中枢組織／血漿中放射能濃度比では約0.2であった。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>23)</sup>〉

妊娠ラットに妊娠7日からエテルカルセチドを0.75～3mg/kgで1日1回反復静脈内急速投与したとき、妊娠21日のエテルカルセチド投与後における胎児／母体血漿中濃度比は2.39～2.99%であった。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット<sup>24)</sup>〉

分娩後11日の授乳中雌ラットに [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチドを2.5mg/kgで単回静脈内急速投与したときの乳汁中放射能濃度は投与後8時間でC<sub>max</sub>を示し、血漿中放射能濃度の3.31倍であった。その後、経時的に減少し、投与後24時間以降の乳汁／血漿中放射能濃度比は1.06～1.44倍であった。以上から、エテルカルセチド由来物質が乳汁中に排泄されることが示された。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：外国人データ、*in vitro*〉

[<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチドを血液透析下の非日本人慢性腎臓病患者に静脈内投与したとき、エテルカルセチドと蛋白との複合体が血漿中総放射能の73%存在した<sup>19)</sup>。蛋白との複合体はジスルフィド交換反応によりエテルカルセチドのD-アミノ酸ペプチド骨格と血清アルブミンが共有結合した複合体 (SAPC) と考えられた。ジスルフィド交換反応は可逆的であり、エテルカルセチドからSAPCへの生成速度定数は、その逆反応の18.5倍大きいことが示された (*in vitro*)<sup>25)</sup>。また、*in vitro*における血球移行性の検討では、血液/血漿中濃度比は健康成人で0.50及び慢性腎臓病患者で0.69であり<sup>18)</sup>、 [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチドを血液透析下の非日本人慢性腎臓病患者に単回静脈内投与したときの放射能の血液/血漿中濃度比は約0.6であった<sup>19)</sup>。

「6. 代謝 (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率」の項 (P. 43) 参照

〈参考：ラット〉

雄白色ラット (SD系) に [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチド2.5mg/kgを単回静脈内急速投与したときの組織中放射能は、血漿を含む多くの組織で投与後1時間までにC<sub>max</sub>を示した。投与後1時間までの各組織のC<sub>max</sub>は、骨端線 (血漿の14.1倍)、硝子軟骨 (17.0倍)、椎間軟骨 (9.43倍)、関節軟骨 (5.82倍)、腎髄質 (1.83倍) の順に高く、甲状腺 (0.275倍) では投与後5分に、肝臓 (74.5倍) では投与後12時間に、腎皮質 (3900倍) 及び腎臓 (2730倍) では投与後24時間にC<sub>max</sub>を示した。血漿と比較して高濃度の放射能が分布した組織 (骨端線、軟骨、腎臓など)、及び放射能のT<sub>1/2</sub>が血漿より長かった組織 (ハーダー氏腺、甲状腺、骨髄など) が一部認められたが、これらの組織に毒性所見は認められていない。放射能組織分布に性差は認められなかった<sup>22)</sup>。

雄白色ラットに [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチドを2.5mg/kgで  
単回静脈内急速投与したときの組織中放射能の薬物動態パラメータ

組織	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng eq./g)	T/P	T <sub>1/2</sub> (h)
血漿	0.083	9710	NR	86.2 <sup>a</sup>
血液	0.083	5670	0.584	99.3 <sup>a</sup>
大脳	0.083	124	0.0128	NC
小脳	0.083	125	0.0129	2.24 <sup>a</sup>
脳下垂体	0.083	2260	0.233	110 <sup>a</sup>
脊髄	0.083	96.2	0.00991	2.02 <sup>a</sup>
眼球	0.25	422	0.0853	48.5 <sup>a</sup>
ハーダー氏腺	0.083	2090	0.215	1327 <sup>a</sup>
甲状腺	0.083	2670	0.275	260 <sup>a</sup>
胸腺	0.083	1040	0.107	152 <sup>a</sup>
肺	0.083	5410	0.557	90.3 <sup>a</sup>
肝臓	12	3040	74.5	84.4 <sup>a</sup>
腎臓	24	31400	2730	90.9 <sup>a</sup>
腎髄質	0.083	17800	1.83	94.3 <sup>a</sup>
腎皮質	24	44800	3900	92.7 <sup>a</sup>
副腎	0.25	1880	0.380	101 <sup>a</sup>
脾臓	0.083	1910	0.197	115 <sup>a</sup>
膵臓	0.083	1840	0.189	133 <sup>a</sup>
白色脂肪	0.083	295	0.0304	NC
筋肉	0.083	946	0.0974	123 <sup>a</sup>

組織	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng eq./g)	T/P	T <sub>1/2</sub> (h)
骨	1	639	0.272	NC
骨端線	0.5	52000	14.1	73.0 <sup>a</sup>
硝子軟骨	1	40000	17.0	76.2 <sup>a</sup>
椎間軟骨	0.5	34800	9.43	78.9 <sup>a</sup>
関節軟骨	0.25	28800	5.82	83.8 <sup>a</sup>
皮膚	0.083	3250	0.335	48.4
骨髄	0.083	1490	0.153	194 <sup>a</sup>
リンパ節	0.083	3050	0.314	101 <sup>a</sup>
動脈血管壁	0.083	8140	0.838	98.8 <sup>a</sup>
精巣	0.25	636	0.128	150 <sup>a</sup>
精巣上体	0.25	1670	0.337	102 <sup>a</sup>
精囊	0.083	475	0.0489	NC
前立腺	0.083	1470	0.151	81.6 <sup>a</sup>
胃	0.083	4620	0.476	105 <sup>a</sup>
小腸	0.083	3590	0.370	91.5 <sup>a</sup>
大腸	0.083	5460	0.562	84.8 <sup>a</sup>
膀胱	0.25	3240	0.655	131 <sup>a</sup>

表中の値は各時点1例の値を示した。

T/P=組織中放射能濃度のT<sub>max</sub>における組織/血漿中放射能濃度比

BLQ (定量下限未満) = <17.0ng eq. [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチド/g

NC=not calculated、NR=not reportable

a: 消失相の評価に十分な組織採取時点が得られなかったため参考値として記載した。

[<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチド: エテルカルセチドのN末端D-Cysのアセチル基を<sup>14</sup>C標識した放射性標識体

## (6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

エテルカルセチド (50~10000ng/mL) の非共有結合による *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率は、健康成人で47%及び慢性腎臓病患者で41%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

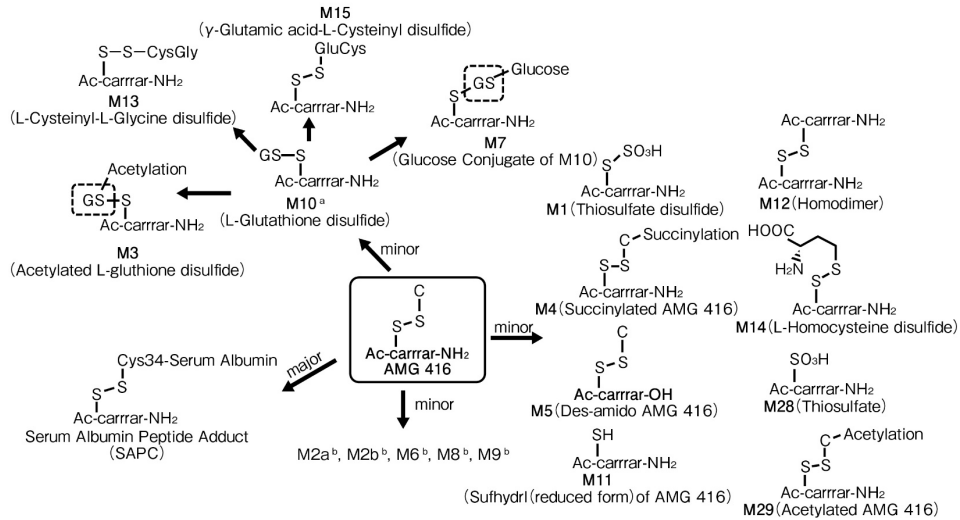
#### 1) 代謝部位 (外国人データ)

エテルカルセチドは、分子内のL-Cysが生体内のチオール (SH) 含有物質とジスルフィド交換反応により置き換わることで、種々の生体内変換物質に変換される。ヒトの血漿、透析液並びに尿中に認められた生体内変換物質は、エテルカルセチドの主活性部位であるD-アミノ酸ペプチド骨格を保持しており、 [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチドを血液透析下の非日本人慢性腎臓病患者に静脈内投与したとき、血漿中放射能の約17%は未変化体として存在し、生体内変換物質は未変化体の約5倍存在した<sup>19)</sup>。

#### 2) 代謝経路 (ラット)

正常の雌雄ラット及び両腎摘した雄ラットに [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチド1.84又は2.5mg/kgを単回静脈内急速投与して得た血漿及び尿中生体内変換物質から、エテルカルセチドはグルタチオン抱合体 (M10)、L-Cysが脱離したD-アミノ酸ペプチド体 (M11)、硫酸抱合体 (M1) 及びSAPCなどに変換されると推定された<sup>18)</sup>。

## エテルカルセチド生体内変換物質プロファイル



AMG 416 = エテルカルセチド、GS = L-グルタチオン、minor = 5% of <sup>14</sup>C dose未満 (尿) 又は5% of <sup>14</sup>C chromatogram未満 (血漿)、a : 標品を用いて構造同定した。b : D-アミノ酸ペプチド体を保持した生体内変換物質であるが、構造の詳細は未確定である。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

ヒト肝ミクロソームでの各CYP分子種の酵素活性に対するエテルカルセチドの直接阻害作用及び時間依存的阻害作用を検討したところ、エテルカルセチドはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する直接阻害作用を示さず、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3Aに対する時間依存的阻害作用も示さなかった。また、ヒト肝細胞をエテルカルセチド存在下で培養してCYP分子種の誘導作用を検討したところ、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4を誘導しなかった。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

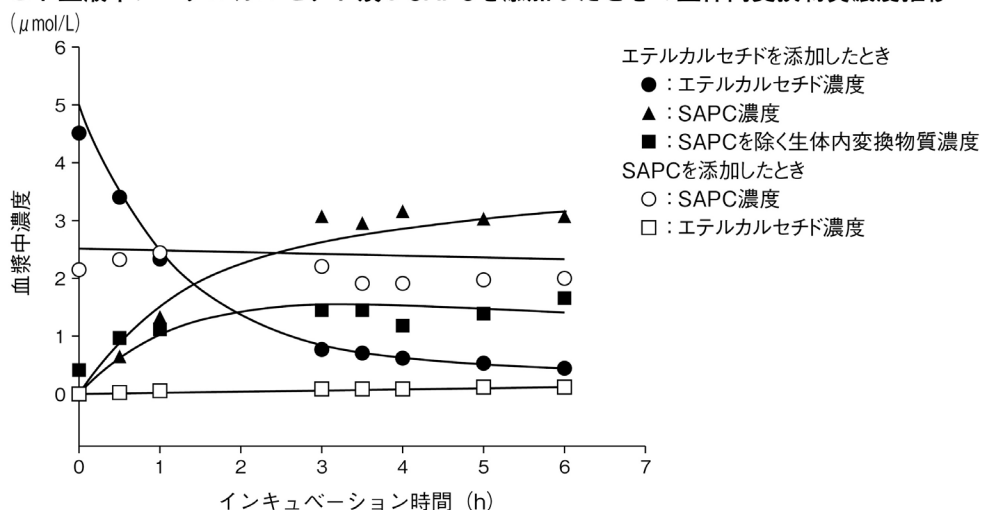
### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (外国人データ、*in vitro*)

[<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチドを血液透析下の非日本人慢性腎臓病患者に静脈内投与したとき、血漿中総放射能濃度の約73%がSAPCで、CaSR作動活性はエテルカルセチドの14%未満であった<sup>19, 26)</sup>。ラット及びヒトの肝試料より生成した主な生体内変換物質である、エテルカルセチドのD-CysのSH基部位が修飾されたグルタチオン抱合体 (M10)<sup>18)</sup>は、CaSR/HEK-293T細胞におけるIP-1含量増加作用のEC<sub>50</sub>値がエテルカルセチドの約1/2.5であった<sup>26)</sup>。

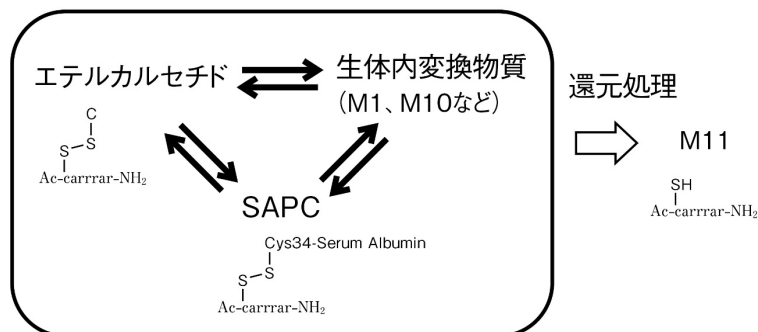
〈参考：血液中における生体内変換物質組成〉 (*in vitro*)

健康成人3例のプール血液にエテルカルセチド (5μmol/L) 又はSAPC (2.5μmol/L) を添加して、生体内変換物質のジスルフィド結合の形成・解離を速度論的に解析した結果、エテルカルセチドからSAPCが生成する速度定数はその逆反応の18.5倍大きく、エテルカルセチドから生体内変換物質 (SAPCを除く) が生成する速度定数はその逆反応の2.1倍大きく、エテルカルセチドからSAPCを含む生体内変換物質を生成する速度定数はその逆反応の10.6倍大きかった。すなわち、エテルカルセチドとSAPCを含む生体内変換物質との間に起きるジスルフィド交換反応は可逆的であり、生体内変換物質を生成する速度定数はエテルカルセチドを生成する速度定数より大きいことが示された<sup>25)</sup>。

## ヒト血液中にエテルカルセチド及びSAPCを添加したときの生体内変換物質濃度推移



## エテルカルセチドの生体内変換メカニズムの概念図



## 7. 排泄

血液透析下の慢性腎臓病患者では、エテルカルセチドは主に血液透析により生体内から除去される。  
 (参考：外国人データ)<sup>19)</sup>

血液透析下の非日本人慢性腎臓病患者に [<sup>14</sup>C]-標識エテルカルセチドを静脈内投与したとき、  
 投与175日以内の放射能の回収率は67.2%で、59.6%が透析液中に排泄（回収された放射能の  
 88.7%）された。投与放射能の糞中及び尿中への排泄はいずれも5%未満であった（尿中に3.2%、  
 糞中に4.5%）。

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>18, 27, 28)</sup>

エテルカルセチドは、P-糖蛋白、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、PEPT1及びPEPT2  
 の基質ではなく、P-糖蛋白、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3及びBSEPを阻害しなかつた  
 (*in vitro*)。

「1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項 (P. 39) 参照。

## 9. 透析等による除去率

「7. 排泄」の項 (P. 44) 参照

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与後に過敏症を呈する可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として記載した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. 治療に関する項目「4. 用法及び用量に関連する注意」の項（P. 10～12）参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。[9. 1. 1参照] 低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合には、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与、本剤の減量等の処置を考慮すること。[7. 2参照] また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。[11. 1. 1、11. 1. 3参照]

8.2 本剤は静脈内に投与するペプチド製剤であることから、過敏症反応を発現させる可能性があるため、本剤投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。

8.3 本剤の開始時及び用量調整時は頻回に患者の症状を観察し、副作用の発現などに注意すること。

（解説）

8.1 本剤が血清カルシウム濃度低下作用を有するため設定した。

V. 治療に関する項目「4. 用法及び用量に関連する注意」の項（P. 10～12）参照

「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」の項（P. 46）及び「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項（P. 48～49）参照

8.2 本剤はペプチド製剤であることから、本剤投与により過敏症反応が引き起こされる可能性があるため設定した。

8.3 本剤の開始時及び用量調整時には血清カルシウム濃度低下等の副作用を発現する可能性があることから設定した。



## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 低カルシウム血症の患者

低カルシウム血症を悪化させるおそれがある。[7.2、8.1、11.1.1、11.1.3 参照]

#### (解説)

本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため、低カルシウム血症が助長されることを防ぐため設定した。

V. 治療に関する項目「4. 用法及び用量に関連する注意」の項 (P.10~12) 参照

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 (P.45) 及び「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項 (P.48~49) 参照

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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

#### (解説)

動物実験 (ラット、ウサギ) において、催奇形性や胚・胎児に対する直接的な影響を示さなかった。妊娠中の患者に対する本剤投与の臨床データはないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。

IX. 非臨床試験に関する項目「2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項 (P.55~56) 参照

VII. 薬物動態に関する項目「5. 分布 (2) 血液-胎盤関門通過性」の項 (P.40) 参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

本剤を授乳中の患者へ投与した報告はない。ラットを用いた非臨床試験において、本剤は乳汁中に分泌された。

本剤のヒト乳汁中への移行に関する検討は実施されておらず、安全性が確立されていないことから、授乳しないことが望ましい。

VII. 薬物動態に関する項目「5. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項 (P. 40) 参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の使用経験はなく、安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから設定した。

## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デノスマブ ビスホスホネート系薬剤 ミノドロン酸水和物 アレンドロン酸ナトリウム水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物 イバンドロン酸ナトリウム水和物 等 選択的エストロゲン受容体モジュレーター ラロキシフェン塩酸塩 バゼドキシフェン酢酸塩 カルシトニン 副腎皮質ホルモン プレドニゾロン デキサメタゾン 等	血清カルシウム濃度が低下するおそれがある。	本剤の血中カルシウム低下作用が増強される可能性がある。

(解説)

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

## 8. 副作用

### 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。

(解説)

発現頻度は国内の第Ⅰ/Ⅱ相試験の漸増反復投与パート<sup>4)</sup>、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>の結果から集計した。頻度不明の副作用は国内自発報告又は海外の臨床試験での報告による。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 低カルシウム血症、血中カルシウム減少

低カルシウム血症 (1.0%)、血中カルシウム減少 (14.7%) に基づくと考えられる症状 (心不全の増悪、QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等) があらわれた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。 [7.2、8.1、9.1.1、11.1.3参照]

###### 11.1.2 心不全の増悪 (頻度不明)

###### 11.1.3 QT延長 (頻度不明)

[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

(解説)

11.1.1 本剤はPTH分泌抑制作用を介して血清カルシウム濃度を低下する作用を有することから、低カルシウム血症及び血中カルシウム減少には注意が必要である。そのため、血清カルシウム濃度の測定頻度及び低カルシウム血症・血中カルシウム減少が発現した場合の対処方法について記載した。低カルシウム血症により誘発されると考えられる症状には、QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等が知られている。また、血清カルシウム濃度の管理については、V. 治療に関する項目「4. 用法及び用量に関連する注意」の項 (P. 10~12) も併せて参照すること。

「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 (P. 45)、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 (P. 46) 及び本項「11.1.3」の項 (P. 48~49) 参照

11.1.2 血清カルシウム濃度の低下に伴う補正QT間隔 (QTc) の延長や左心室収縮能の抑制などの心機能異常を生じる可能性があり、心機能異常によって心不全増悪が引き起こされる可能性があるため、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。国内臨床試験において、副作用として心不全は報告されていない。なお、2つの海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (20120229、20120230) の併合解析における入院を必要とするうっ血性心不全の発現率は、本剤群が2.2% (11/503例)、プラセボ群が1.2% (6/513例) であった。

11.1.3 本剤のPTH低下作用を介して血清カルシウム濃度が正常範囲の下限より低下した場合、心筋再分極の遅延に伴うQT間隔の延長を生じる可能性があるため、異常が認められた場合は、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。また、必要に応じて本剤の減量又は投与を中止すること。

国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>において、投与開始29、57及び85日目の透析前のQTcFの変化量 (投与開始1日目透析前との差) が60ms超の患者は認められなかった。また、国内第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>におけるQTcFの変化量が60ms超の患者割合は、治験薬投与開始57、197、253及び309日目透析前にそれぞれ0.6% (1/170例)、0.6% (1/158例)、

0.7% (1/153例) 及び0.7% (1/150例) であった。ただし、国内臨床試験において、副作用としてQT延長は報告されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目「1. 薬理試験 (2) 安全性薬理試験」の項 (P.52)、  
V. 治療に関する項目「4. 用法及び用量に関連する注意」の項 (P.10~12)、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 (P.45)、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項 (P.46) 及び本項「11.1.1」の項 (P.48) 参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1~3%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害		心房細動、右脚ブロック、心室性期外収縮、心筋梗塞、上室性期外収縮、頻脈性不整脈	
眼障害		眼瞼炎	
胃腸障害	嘔吐、下痢	腹部不快感、便秘、腸炎、胃食道逆流性疾患、悪心、口内炎、心窩部不快感、痔出血、口の感覚鈍麻、軟便	
全身障害		胸痛、倦怠感、突然死	
感染症		単純ヘルペス	
代謝及び栄養障害		食欲減退	
筋骨格系及び結合組織障害		側腹部痛、筋痙縮、脊椎すべり症	筋肉痛
神経系障害	味覚異常	ジスキネジア、手根管症候群、視神経炎	頭痛、感覚異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、斑状皮疹、蕁麻疹	そう痒症
血管障害		大動脈解離	低血圧
臨床検査		心電図ST部分下降、尿量減少	高カリウム血症、低リン酸血症

(解説)

発現頻度は国内の第Ⅰ/Ⅱ相試験の漸増反復投与パート<sup>4)</sup>、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>の結果から集計した。頻度不明の副作用は国内自発報告又は海外の臨床試験での報告による。

本剤の国内で実施された臨床試験 (第Ⅰ/Ⅱ相試験の漸増反復投与パート<sup>4)</sup>、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>1)</sup>及び第Ⅲ相長期投与試験<sup>2)</sup>) において発現した副作用の一覧を示す。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 (承認時までの集計)

安全性評価対象例数 副作用発現例数 (%)	292例 77例 (26.4)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)
<b>心臓障害</b>	<b>6例 (2.1)</b>
心房細動	1件 (0.3)
右脚ブロック	1件 (0.3)
心筋梗塞	1件 (0.3)
上室性期外収縮	1件 (0.3)
心室性期外収縮	1件 (0.3)
頻脈性不整脈	1件 (0.3)

眼障害 眼瞼炎	1例 (0.3) 1件 (0.3)
胃腸障害 腹部不快感 便秘 下痢 腸炎 胃食道逆流性疾患 悪心 口内炎 嘔吐 心窩部不快感 痔出血 口の感覚鈍麻 軟便	18例 (6.2) 2件 (0.7) 1件 (0.3) 3件 (1.0) 1件 (0.3) 1件 (0.3) 2件 (0.7) 2件 (0.7) 6件 (2.1) 1件 (0.3) 1件 (0.3) 1件 (0.3) 1件 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態 胸痛 倦怠感 突然死	3例 (1.0) 1件 (0.3) 1件 (0.3) 1件 (0.3)
感染症および寄生虫症 単純ヘルペス	1例 (0.3) 1件 (0.3)
臨床検査 血中カルシウム減少 心電図ST部分下降 尿量減少 補正カルシウム減少	45例 (15.4) 22件 (7.5) 1件 (0.3) 2件 (0.7) 21件 (7.2)
代謝および栄養障害 低カルシウム血症 食欲減退	4例 (1.4) 3件 (1.0) 1件 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害 側腹部痛 筋痙縮 脊椎すべり症	4例 (1.4) 1件 (0.3) 2件 (0.7) 1件 (0.3)
神経系障害 手根管症候群 味覚異常 ジスキネジア 視神経炎	6例 (2.1) 1件 (0.3) 3件 (1.0) 1件 (0.3) 1件 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻出血	1例 (0.3) 1件 (0.3)
皮膚および皮下組織障害 発疹 斑状皮疹 蕁麻疹	4例 (1.4) 2件 (0.7) 1件 (0.3) 1件 (0.3)
血管障害 大動脈解離	1例 (0.3) 1件 (0.3)

(注) MedDRA/J (ICH国際医薬用語集日本語版) Ver. 18.0で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 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。

(解説)

本剤は血清カルシウム濃度低下作用を有するため、過量投与が行われた場合、血清カルシウム濃度が過度に低下する可能性がある。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

14.1 他剤との混注を行わないこと。

14.2 本剤を使用する際は、注射筒先端のキャップを外すこと。

14.3 本剤は透析回路静脈側に注入し、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(解説)

14.1 他剤との混注を検討した試験は実施していないため、他剤との混注は行わないこと。

14.2 本剤には、汚染防止の観点から注射筒先端にキャップを付けているため、使用する際にはキャップを外すこと。

14.3 本剤は透析回路静脈側以外の投与経路での有効性及び安全性は確認されていないことから、本剤を皮下、筋肉内には投与しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、他のカルシウム受容体作動薬による過度のPTHの低下により、無形成骨症が生じたとの報告がある。

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

(解説)

15.1.1 無形成骨症は透析患者に認められ、特にPTHが目標下限値未満に慢性的に過剰抑制されている場合に認められることが報告されている。海外において類薬による過度の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 飢餓骨症候群は、骨変化の著しい疾患に治癒機転が急に始まった結果、カルシウムが急激に骨へ流入する状態であり、血清カルシウム濃度が低下し、テタニー等の低カルシウム血症による症状を呈することがある。海外において類薬による急激なPTHの低下により、低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群 (hungry bone syndrome) が生じたとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P. 27～36) 参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>29)</sup>

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法	投与量* (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	試験結果
イヌ/ ビーグル犬 (雄/4)	単回 静脈内 急速投与	0、0.3、 1.5	0.3	1.5mg/kgで振戦(投与後18～24時間)、足のこわばり・浅速呼吸・後肢の震え(投与後24時間以内)、体温上昇(投与後20～27時間)が認められた。いずれも血清Ca濃度の低下に伴う二次的変化と考えられた。 神経行動学的検査に対して無影響であった。

\*：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

##### 2) 心血管系に及ぼす影響

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法	投与量* (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	試験結果
hERG遺伝子を 導入した HEK293細胞 (各濃度3～4)	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、 1、3、10 μg/mL	10μg/ mL	hERGチャンネル電流に対して影響なし
イヌ/ ビーグル犬 (雄/4)	単回 静脈内 急速投与	0、0.3、 1.5mg/kg	0.3mg/kg	テレメトリーシステムにより投与後48時間まで経時的に評価した結果、1.5mg/kgでQTcFの延長(最大21%)、心拍数増加及び血圧上昇が認められた。いずれも血清Ca濃度の低下に伴う二次的変化と考えられた。

\*：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

##### 3) 呼吸器系に及ぼす影響

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法	投与量* (mg/kg)	無影響量 (mg/kg)	試験結果
イヌ/ ビーグル犬 (雄/4)	単回 静脈内 急速投与	0、0.3、 1.5	1.5	投与後48時間まで、呼吸数及び血液ガス(動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧、動脈血pH、ヘモグロビン酸素飽和度)への影響は認められなかった。

\*：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

##### 4) 溶血性 (*in vitro*)

系統 (例数)	投与方法	投与量* <sup>1</sup> (mg/mL)	無影響量 (mg/mL)	試験結果
ヒト血液 (各濃度3)	<i>in vitro</i>	0.1～30	30	溶血性なし
ヒト血液 (各濃度3)	<i>in vitro</i>	0.05～5* <sup>2</sup>	5	溶血性なし

\*1：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

\*2：臨床製剤と同組成の媒体を用いて評価した。



(3) その他の薬理試験

1) CaSRの組織分布 (*in vitro*)<sup>30)</sup> (参考情報)

各種動物の組織サンプルに関して、*in situ*ハイブリダイゼーション法及びRNA sequence法を用いてカルシウム受容体 (CaSR) のmRNA発現を検討した結果、以下の組織に発現が認められた。

<i>In situ</i> ハイブリダイ ゼーション法	雌雄マウス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・強シグナル：副甲状腺</li> <li>・中シグナル：腎尿細管ヘンレループの太い上行脚、膵島細胞</li> <li>・弱シグナル：脳（視床下部、海馬）、食道、胃腺部、十二指腸陰窩、卵管上皮細胞</li> </ul>
	雌雄カニクイザル	<ul style="list-style-type: none"> <li>・強シグナル：副甲状腺</li> <li>・中シグナル：腎尿細管ヘンレループの太い上行脚、視床下部、十二指腸（Brunner腺、陰窩、絨毛）、膵島細胞</li> <li>・弱シグナル：胃腺部、空腸陰窩基底部、甲状腺C細胞、副腎髄質</li> </ul>
RNA sequence法	雌雄マウス	下垂体、副甲状腺／甲状腺複合組織、食道、皮膚、腓腹筋、坐骨神経、気管及び腎臓
	雌雄ラット	副甲状腺／甲状腺複合組織及び腎臓
	雌雄カニクイザル	膵臓、副甲状腺／甲状腺複合組織、唾液腺、胃幽门部、眼及び腎臓
	雌雄ヒト	膵臓（膵頭、膵ランゲルハンス島及び膵尾部）、副甲状腺／甲状腺複合組織、十二指腸、空腸及び腎臓（腎皮質及び腎髄質）

2) 各分子標的に対する影響 (*in vitro*)<sup>31)</sup> (参考情報)

34種類の受容体、チャネル及びトランスポーターに対するリガンド結合の阻害作用を検討した結果、エテルカルセチド10 $\mu$ mol/Lの濃度において、ムスカリンM<sub>2</sub>受容体、シグマ $\sigma_2$ 受容体及びアドレナリン $\alpha_{1A}$ 受容体に対して、30%以上のリガンド結合阻害率を示したが、結合阻害率が50%を超える標的は認められなかった。

3) シナカルセト塩酸塩との併用の影響<sup>32)</sup> (参考情報)

CaSRを強制発現した2種類のヒト胎児由来腎臓上皮細胞 (CaSR/HEK-293T細胞) に、1.2mmol/LのCa存在下でCaSRを低度又は中等度活性化させる濃度のエテルカルセチド又はシナカルセト塩酸塩を単独あるいは同時に添加したところ、単独あるいは併用添加したときCaSRの作動活性（細胞内IP-1含量を指標）が確認された。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(参考：ラット/イヌにおける急性毒性評価)<sup>33)</sup>

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法、投与量 <sup>*1</sup> (mg/kg)	概略の致死量 <sup>*1</sup> (mg/kg)
ラット/SD (雌雄/各4)	1日1回7日間、静脈内急速投与 0、0.5、2、5	—
ラット/SD (雄/5)	1日1回3日間、30分間静脈内持続投与 5、7.5、10、12.5	7.5
イヌ/ビーグル犬 (雌雄/各2)	1日1回7日間 <sup>*2</sup> 、静脈内急速投与 0.5、2、5	>5

\*1：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

\*2：投与2日（5mg/kg群）又は3日（0.5及び2mg/kg群）に顕著な血清Ca濃度の低下による一般状態変化が認められたため、以降の投与を中止した（休薬後に投与量を変更して2日に1回投与で7日間投与とした）。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>34)</sup>

#### 1) ラットにおける6カ月間反復静脈内投与毒性試験

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量 <sup>*</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 <sup>*</sup> (mg/kg/日)
ラット/SD (雌雄/各15~20)	静脈内急速投与/ 1日1回6カ月間	0、0.3、1、3	雌雄：1

\*：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

#### 2) イヌにおける6カ月間反復静脈内投与毒性試験

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量 <sup>*</sup> (mg/kg)	無毒性量 <sup>*</sup> (mg/kg)
イヌ/ビーグル犬 (雌雄/各4又は6)	静脈内急速投与/ 2日に1回6カ月間	0、0.2、0.5、0.9	雌雄：0.2

\*：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

(3) 遺伝毒性試験<sup>35)</sup>

試験法	試験材料	濃度・投与量 <sup>*1</sup>	試験結果
細菌を用いた 復帰突然変異試験 (Ames試験)	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537)、 大腸菌(WP2 <i>uvrA</i> )	50~5000 $\mu$ g/plate (プレート法)	TA100、TA1535に対 して陽性反応が認 められた <sup>*2</sup> 。
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	代謝活性化系存在下： 156~4000 $\mu$ g/mL、 代謝活性化系非存在下： 313~5000 $\mu$ g/mL	染色体異常誘発性 なし
哺乳類細胞を用いた 遺伝子突然変異試験 (HPRT試験)	チャイニーズハムスター卵巣 細胞、CHO-K <sub>1</sub>	代謝活性化系存在下及び 非存在下：500~5000 $\mu$ g/mL	遺伝子突然変異誘 発性なし
<i>In vivo</i> 小核試験	SD系ラット (雄/5)	0、1.25、2.5、5mg/kgを 1日1回、30分間の静脈内 持続投与にて3日間反復投与	小核誘発性なし
トランスジェニック 動物を用いた遺伝子 突然変異試験	<i>lacZ</i> 遺伝子を導入したMutaマ ウス (CD <sub>2</sub> - <i>lacZ</i> 80/HazfBR系) (雄/6)	0、1、2、4mg/kgを 1日1回、28日間反復皮下投与	遺伝子突然変異誘 発性なし

\*1：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

\*2：エテルカルセチドは、哺乳類を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の試験において陰性を示したことから、ヒトにおける遺伝毒性の懸念はないと判断した。

(4) がん原性試験<sup>36)</sup>

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量 <sup>*1</sup> (mg/kg/日)	試験結果
マウス/Tg. rasH2 <sup>*2</sup> (雌雄/各25)	皮下投与/1日1回26週間	雄：0、0.375、0.75、1.5 雌：0、0.3、1、3	がん原性なし
ラット/SD (雌雄/各65)	皮下投与/1日1回2年間 <sup>*3</sup>	0、0.2、0.4、0.8、1.6	がん原性なし

\*1：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

\*2：Tg. rasH2=トランスジェニックマウス (CBYB6F1-Tg (HRAS) 2Jic(+/- hemizygous c-Ha-ras) )

\*3：実際の投与期間は87~94週 (生存例数が減少し、剖検を実施したため)

(5) 生殖発生毒性試験<sup>37)</sup>

## 1) 受胎能に関する試験

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量 <sup>*1</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 <sup>*1</sup> (mg/kg/日)
ラット/SD (雌雄/各25)	静脈内急速投与/1日1回 雄：交配前28日~剖検前日 <sup>*2</sup> 雌：交配前15日~妊娠17日 <sup>*3</sup>	0、0.75、1.5、3	雌雄親動物一般毒性：0.75 受胎能：3

\*1：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

\*2：56~59日間

\*3：33~49日間

## 2) 胚・胎児発生に関する試験

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量* <sup>1</sup> (mg/kg/日)	試験結果* <sup>1</sup>
ラット/SD (雌雄/各25)	静脈内急速投与/1日1回 雄：交配前28日～剖検前日* <sup>2</sup> 雌：交配前15日～妊娠17日* <sup>3</sup>	0、0.75、 1.5、3	雌雄親動物一般毒性の無毒性量： 0.75mg/kg/日 胚・胎児発生の無毒性量： 3mg/kg/日
ラット/SD (妊娠雌/8) <参考資料>	静脈内急速投与/1日1回 妊娠6～17日 (胎児器官形成期)	0、0.5、 1.5、 3、4.5	胎児体重の低値が、4.5mg/kg/日 で認められた。
ウサギ/NZW (妊娠雌/21 又は22)	静脈内急速投与/1日1回 妊娠7～19日 (胎児器官形成期)	0、0.375、 0.75、1.5	母動物一般毒性の無毒性量： 0.75mg/kg/日 胚・胎児発生の無毒性量： 1.5mg/kg/日
ウサギ/NZW (妊娠雌/5又は6) <参考資料>	静脈内急速投与/1日1回 妊娠7～20日 (胎児器官形成期)	0、0.5、 1.5、 2.25、3	胎児体重の低値が、2.25mg/kg/日 以上で認められた。

\*1：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

\*2：56～59日間

\*3：33～49日間

## 3) 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

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量* (mg/kg/日)
ラット/SD (妊娠雌/23又は25)	静脈内急速投与/1日1回 妊娠7日～授乳20日	0、0.75、1.5、3	母動物母体機能：0.75 出生児生存及び発育：0.75 出生児性成熟、行動機能及び 生殖機能：3

\*：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

## (6) 局所刺激性試験<sup>38)</sup>

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法	投与量*	試験結果
イヌ/ビーグル犬 (雄/3)	静脈内 (橈側皮静脈) /単回投与 伏在静脈周囲皮下/単回投与	0、5mg/mLで3mL	影響なし

\*：エテルカルセチドはフリー体の量として表記した。

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：パーサビブ静注透析用シリンジ2.5mg・5mg・10mg

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エテルカルセチド塩酸塩 毒薬

### 2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

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

20.3 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。

20.4 押子を引くなど無理な操作はしないこと。

（解説）

20.1 本剤の有効成分は、光に対して不安定である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目「2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項（P.6）参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：パーサビブを使用されている患者さんへ

（小野薬品工業株式会社ホームページ<https://www.ononavi1717.jp>参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：パーサビブ静注透析用2.5mg・5mg・10mg（バイアル製剤）

同 効 薬：CaSR作動薬（SHPT治療薬）：エボカルセト、シナカルセト塩酸塩

その他のSHPT治療薬：ファレカルシトリオール、カルシトリオール、マキサカルシトール

### 7. 国際誕生年月日

2016年11月11日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
パーサビブ静注透析用 シリンジ2.5mg	2020年 6月29日	30200AMX00469000	2020年 11月25日	2020年 12月21日
パーサビブ静注透析用 シリンジ5mg		30200AMX00470000		
パーサビブ静注透析用 シリンジ10mg		30200AMX00471000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2020年6月29日～2024年12月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード （YJコード）	レセプト電算 コード
パーサビブ静注透析用 シリンジ2.5mg	128373001	3999443G1028	3999443G1028	622837301
パーサビブ静注透析用 シリンジ5mg	128374701	3999443G2024	3999443G2024	622837401
パーサビブ静注透析用 シリンジ10mg	128375401	3999443G3020	3999443G3020	622837501

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.6)  
Fukagawa M. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 32(10) : 1723-1730, 2017  
(PMID : 28057872)
- 2) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅲ相長期投与試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.11)  
Shigematsu T. et al. : Clin. Exp. Nephrol., 22(2) : 426-436, 2018 (PMID : 28836058)
- 3) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅰ/Ⅱ相試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.3)  
Yokoyama K. et al. : Kidney Int. Rep., 2(4) : 634-644, 2017 (PMID : 29142982)
- 4) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅰ/Ⅱ相試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.3)  
Yokoyama K. et al. : Clin Nephrol., 88(2) : 68-78, 2017 (PMID : 28671062)
- 5) 小野薬品工業社内資料 (海外第Ⅰ相プラセボ対照二重盲検試験 : 海外20130139試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.5)
- 6) 小野薬品工業社内資料 (海外後期第Ⅱ相長期投与試験 : 海外20120334試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.13)
- 7) 小野薬品工業社内資料 (*In vitro*ヒトカルシウム受容体活性化作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)  
Harada K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 842 : 139-145, 2019 (PMID : 30342948)
- 8) Alexander ST. et al. : Mol. Pharmacol., 88(5) : 853-865, 2015 (PMID : 26290606)
- 9) 小野薬品工業社内資料 (*In vitro*ラット副甲状腺細胞PTH分泌抑制作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.1.4)  
Harada K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 842 : 139-145, 2019 (PMID : 30342948)
- 10) 小野薬品工業社内資料 (Tomlinson JE. et al. : *In vitro*ラット副甲状腺組織PTH分泌抑制作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.1.5)
- 11) 小野薬品工業社内資料 (部分腎摘ラットにおける血漿PTH及び血清カルシウム低下作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.4)  
Harada K. et al. : Eur. J. Pharmacol., 842 : 139-145, 2019 (PMID : 30342948)
- 12) Walter S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 346(2) : 229-240, 2013 (PMID : 23674604)
- 13) 小野薬品工業社内資料 (Tomlinson JE. et al. : 部分腎摘ラットにおける副甲状腺増殖抑制作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.5~7)
- 14) 小野薬品工業社内資料 (Tomlinson JE. et al. : 部分腎摘ラットにおける骨代謝回転改善作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.9)
- 15) 小野薬品工業社内資料 (部分腎摘ラットにおける骨強度改善作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.10)  
Li X. et al. : Bone, 105 : 163-172, 2017 (PMID : 28867373)
- 16) 小野薬品工業社内資料 (Tomlinson JE. et al. : アデニン負荷ラットにおける血管石灰化抑制作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.2.2.8)
- 17) Walter S. et al. : BMC Nephrol., 15 : 81-86, 2014 (PMID : 24884838)
- 18) Subramanian R. et al. : Drug Metab. Dispos., 44(8) : 1319-1331, 2016 (PMID : 26895981)
- 19) 小野薬品工業社内資料 (海外マスバランス試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.4)
- 20) 小野薬品工業社内資料 (国内第Ⅰ相試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.7.6.1)
- 21) 小野薬品工業社内資料 (母集団薬物動態解析) (2016年12月19日承認、CTD 2.7.2.3.2.2)



- 22) 小野薬品工業社内資料 (ラットにおける組織分布試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 23) 小野薬品工業社内資料 (妊娠雌ラットにおける胎盤通過試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.4.4)
- 24) 小野薬品工業社内資料 (授乳中雌ラットにおける乳汁排泄試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.6.2)
- 25) Edson KZ. et al.: *Kidney Int. Rep.*, 1(1): 24-33, 2016 (PMID: 29318205)
- 26) 小野薬品工業社内資料 (*In vitro*ヒトCaSR強制発現細胞株における生体内変換物質の作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.3.3)
- 27) 小野薬品工業社内資料 (Louie SW. et al.: トランスポーターに対する基質性及び阻害作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.7.3, 2.6.4.7.4)
- 28) 小野薬品工業社内資料 (Morgan RE. et al.: BSEPに対する阻害作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.4.7.4)
- 29) 小野薬品工業社内資料 (安全性薬理試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.4)
- 30) 小野薬品工業社内資料 (CaSRの組織分布) (2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 31) 小野薬品工業社内資料 (各分子標的に対する作用) (2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.3.2)
- 32) 小野薬品工業社内資料 (*In vitro*ヒトCaSR強制発現細胞株におけるシナカルセト塩酸塩との併用作用)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.2.5.1)
- 33) 小野薬品工業社内資料 (ラット/イヌの急性毒性試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.6.6.2)
- 34) 小野薬品工業社内資料 (ラット/イヌの慢性毒性試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.6.6.3)
- 35) Fielden MR. et al.: *Int. J. Toxicol.*, 35(3): 294-308, 2016 (PMID: 26941242)
- 36) 小野薬品工業社内資料 (マウス/ラットのがん原性試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.6.5)
- 37) 小野薬品工業社内資料 (ラット/ウサギの生殖発生毒性試験)  
(2016年12月19日承認、CTD 2.6.6.6)
- 38) 小野薬品工業社内資料 (イヌの局所刺激性試験) (2016年12月19日承認、CTD 2.6.6.7)

## 2. その他の参考文献

- 1) 日本透析医学会: 透析会誌., 45(4): 301-356, 2012
- 2) Ganesh SK. et al.: *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12(10): 2131-2138, 2001 (PMID: 11562412)
- 3) Kimata N. et al.: *Hemodial. Int.*, 11(3): 340-348, 2007 (PMID: 17576300)
- 4) 日本透析医学会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2012年12月31日現在

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

エテルカルセチド塩酸塩は、血液透析下の慢性腎臓病患者における二次性副甲状腺機能亢進症を適応として、2016年11月に欧州、2017年2月に米国において承認され、2020年6月現在、日本を含む47の国及び地域でいずれも剤形は注射剤（バイアル）で承認されている。

欧州の添付文書（2018年10月改訂）

#### 4. 臨床特性

##### 4.1 効能又は効果

パーサピブは、血液透析下の慢性腎臓病（CKD）の成人患者における二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）の治療を適応とする。

##### 4.2 用法及び用量

###### 用量

エテルカルセチドの推奨開始用量は5mgであり、週3回静脈内急速投与する。本剤の初回投与、増量又は投与中止後の投与再開前には、補正血清カルシウム（cCa）が正常範囲の下限值以上であること（血清カルシウム値に基づく用量調整も参照）。本剤は週3回を超えて投与しないこと。

###### 用量調整

本剤は2.5～15mgの間で個々の患者に合わせて用量を調整すること。用量は、副甲状腺ホルモン（PTH）の目標値を達成するため、増量幅を2.5mg又は5mgとし、4週間以上の間隔をあけて最高15mg×3回/週まで増量することができる。

###### PTH値に基づく用量調整

本剤の投与開始又は用量調整から4週間後、維持期は約1～3ヵ月毎にPTHを測定すること。維持期を含めた治療期間のどの時点においても用量調整が必要となる場合がある。PTHが100pg/mL（10.6 pmol/L）未満の場合、投与量を減量するか、一時的に投与を中止すること。減量後PTHが100pg/mL超に回復しない場合、投与を中止すること。投与を中止している患者については、PTHが150pg/mL（15.9pmol/L）超に回復し、透析前のcCaが8.3mg/dL（2.08mmol/L）以上に回復した時点で、低用量から本剤の投与を再開すること。患者の最終投与量が2.5mgの場合、PTHが300pg/mL（31.8pmol/L）超であり、直近の透析前の補正血清カルシウムが8.3mg/dL（2.08mmol/L）以上であれば、本剤を2.5mgで再開することができる。カルシウム低値の管理に関連するその他の推奨事項を以下の表に記載した。本剤は必要に応じて、リン吸着剤やビタミンDステロールを含む治療レジメンの一環として使用することができる（5.1項を参照）。

###### 投薬欠落

定期の血液透析治療を受け忘れた場合、本剤を投与しないこと。次回の血液透析治療時に同じ用量で本剤を投与すること。2週間を超えて投与しなかった場合、5mg（又は最終投与量が2.5mgの場合は2.5mg）を投与し、目標とするPTHが達成されるよう用量を調整すること。

###### 血清カルシウム値に基づく用量調整

血清カルシウムは、本剤の投与開始又は用量調整から1週間以内に測定すること。患者に対して維持期を設けた時点で、補正血清カルシウムを約4週間毎に測定すること。試験では、Roche社製モジュールアナライザーを用いて総血清カルシウムを測定した。補正血清カルシウムの正常範囲の下限値は8.3mg/dL（2.08mmol/L）であった。他の研究室の測定では正常範囲の下限値に対して異なるカットオフ値があると考えられる。臨床的に意味のある正常範囲の下限値を下回る補正血清カルシウム値の低下及び/又は低カルシウム血症の症状が認められる場合、以下の管理が推奨される。

補正血清カルシウム値又は低カルシウム血症の臨床症状がある場合*：	推奨事項：
7.5mg/dL (1.88mmol/L) 以上 8.3mg/dL (2.08mmol/L) 未満	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床的に必要な場合：</li> <li>- カルシウムサプリメント、カルシウム含有リン吸着剤及び/又はビタミンDステロールを開始又は増量する。</li> <li>- 透析液カルシウム濃度を上昇させる。</li> <li>- 本剤の減量を検討する。</li> </ul>
7.5mg/dL (1.88mmol/L) 未満 又は低カルシウム血症の症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 補正血清カルシウム値が8.3mg/dL (2.08mmol/L) 以上になり、低カルシウム血症の症状（ある場合）が回復するまで本剤の投与を中止する。</li> <li>• 臨床的に必要な場合：</li> <li>- カルシウムサプリメント、カルシウム含有リン吸着剤及び/又はビタミンDステロールを開始又は増量する。</li> <li>- 透析液カルシウム濃度を上昇させる。</li> <li>• 最終投与量より5mg少ない用量で本剤の投与を再開する。最終投与量が2.5mg又は5mgであった場合、補正血清カルシウム値が8.3mg/dL (2.08mmol/L) 以上になり、低カルシウム血症の症状（ある場合）が回復したら2.5mgで再開する。</li> </ul>

\* 総カルシウム値はRoche社製モジュールアナライザーを用いて測定した。アルブミン値が4.0g/dL未満の場合、  
補正血清カルシウム値 (mg/dL) = 総カルシウム値 (mg/dL) + (4-アルブミン値 [g/dL]) × 0.8。

#### シナカルセトからパーサビブへの変更

シナカルセトの最終投与後7日間及び補正血清カルシウム値が正常範囲の下限値以上になるまで本剤の投与を開始しないこと（5.1項を参照）。

#### 投与方法

本剤を希釈しないこと。

投与前に目視により、微粒子及び変色の有無について注射剤を確認すること。

本剤は血液透析終了時の返血時に透析回路静脈側から投与するか、返血後に静脈内投与する。返血時に投与する場合には、投与後に150mL以上の返血を行うこと。返血が終了したときに本剤が投与されていない場合には本剤を静脈内投与してもよいが、その後10mL以上の生理食塩水でフラッシュする。

#### 4.3 禁忌

有効成分又は6.1項に記載するいずれかの添加剤に対して過敏症のある患者。

補正血清カルシウム値が正常範囲の下限値を下回る患者には本剤を投与しないこと（4.2項及び4.4項を参照）。

## 1. 効能又は効果

本剤は血液透析下の慢性腎臓病（CKD）の成人患者における二次性副甲状腺機能亢進症（HPT）の治療を適応とする。

### 使用の制限：

本剤は、血液透析を受けていない副甲状腺癌、原発性副甲状腺機能亢進症又はCKDの成人患者を対象とした試験を行っていないため、これらの集団に対する使用は推奨されていない。

## 2. 用法及び用量

### 2.1 推奨される投薬

- 本剤の初回投与、増量又は投与中止後の投与再開の前に、補正血清カルシウムが正常範囲の下限値以上であることを確認すること [用法及び用量 (2.2) 並びに警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。
- 本剤の推奨開始用量は5mgであり、週3回、血液透析治療の終了時に静脈内（IV）急速投与により投与する [用法及び用量 (2.3) 参照]。
- 本剤の維持量は、個々の患者に合わせて副甲状腺ホルモン（PTH）及び補正血清カルシウム応答に基づく用量調整により決まる [用法及び用量 (2.2) 参照]。維持量とは、PTH値を管理目標範囲内に、補正血清カルシウム値を正常範囲内に維持する用量である。本剤の最低維持量は2.5mg×3回/週であり、最高維持量は15mg×3回/週である。
- 血液透析治療の終了時にのみ本剤を投与すること。
- 定期の血液透析治療を受け忘れた場合は、本剤を投与しないこと。次回の血液透析治療の終了時に、処方用量で本剤の投与を再開すること。本剤が2週間を超えて投与されなかった場合は、推奨開始用量5mg（又は患者の最終投与量が2.5mgであれば2.5mg）で本剤の投与を再開する。

### 2.2 モニタリング及び用量調整

- 表1のスケジュールに従って、投与開始、用量調整及び用量維持の間の補正血清カルシウム値及びPTH値をモニタリングすること。

表1：本剤投与中の補正血清カルシウム値及び副甲状腺ホルモン値の推奨モニタリングスケジュール

	投与開始又は用量調整	維持
補正血清カルシウム値	1週間後	4週間毎
副甲状腺ホルモン値	4週間後	診療毎

- PTH及び補正血清カルシウム応答に基づいて本剤の用量を調整すること。維持量では、PTH値は管理目標範囲内に、補正血清カルシウムは正常範囲内にあること。
- 補正血清カルシウムが正常範囲内であり、PTH値が管理目標範囲を上回る患者に対しては、患者のPTH値に基づいて、本剤の増量幅を2.5mg又は5mgとし、4週間以上の間隔をあけて最高15mg×3回/週まで増量すること。
- PTH値が目標範囲を下回る患者においては、本剤を減量又は一時的に中止すること。低カルシウム血症の症状がなく、補正血清カルシウムが正常下限値を下回るも7.5mg/dL以上である患者では、本剤の減量又は一時的な投与中止を検討するか、補正血清カルシウムを増加させる併用療法を行うこと [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。投与を中止している場合、PTHが目標範囲内であり、低カルシウム血症が治療済みであれば、低用量から本剤の投与を再開すること。
- 補正血清カルシウムが7.5mg/dLを下回るか、患者が低カルシウム血症の症状を訴えた場合、本剤の投与を中止して低カルシウムの治療を行うこと [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。補正血清カルシウムが正常範囲内にあり、低カルシウム血症の症状が回復し、低カルシウムの要因に対処されている場合、最終投与量より5mg少ない用量で本剤の投与を再開すること。本剤の最終投与量が2.5mg又は5mgであった場合、2.5mgの用量で投与を再開すること。

### 2.3 投与方法

- 投与前に本剤を混和又は希釈しないこと。溶液は無色透明である。投与前に微粒子及び変色の有無について本剤を確認すること。微粒子又は変色が認められる場合には本剤バイアルを使用しないこと。
- 本剤は透析膜によって除去されるため、必ず血液が透析器を循環しなくなってから投与すること。
- 本剤は血液透析後の返血時に透析回路静脈側から静脈内急速投与により投与するか、返血後に静脈内投与すること。
  - － 本剤を透析管に注入した後に十分な量の生理食塩水（例：返血の150mL）を投与する。
  - － 返血後に投与する場合は、本剤を静脈内投与した後に10mL以上の生理食塩水で洗浄する。

### 2.4 シナカルセトからパーサビブへの変更

- 本剤の投与を開始する前7日間以上シナカルセトの投与を中止し、開始用量5mgで本剤の投与を開始すること。本剤の投与開始前に、補正血清カルシウムが正常下限値以上であることを確認すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

## 4. 禁忌

### 過敏症

本剤はエテルカルセチド又はその添加剤に対して過敏症の患者には禁忌である。本剤により顔面浮腫及びアナフィラキシー反応などの過敏反応が発現している [副作用 (6) 参照]。

本邦における承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本剤の本邦における「4. 効能又は効果」は、「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」である。

V. 治療に関する項目「1. 効能又は効果」の項 (P. 10) 参照

本剤の本邦における「6. 用法及び用量」は、「通常、成人には、エテルカルセチドとして1回5mgを開始用量とし、週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。以後は、患者の副甲状腺ホルモン (PTH) 及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回2.5～15mgの範囲内で適宜用量を調整し、週3回、透析終了時の返血時に投与する。」である。

V. 治療に関する項目「3. 用法及び用量」及び「4. 用法及び用量に関連する注意」の項 (P. 10～12) 参照

## 2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

米国の添付文書（2019年3月改訂）

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

There are no available data on the use of PARSABIV in pregnant women. In animal reproduction studies, effects were seen at doses associated with maternal toxicity that included hypocalcemia. In a pre- and post-natal study in rats administered etelcalcetide during organogenesis through delivery and weaning, there was a slight increase in perinatal pup mortality, delay in parturition, and transient effects on pup growth at exposures 1.8 times the human exposure for the clinical dose of 15 mg three times per week. There was no effect on sexual maturation, neurobehavioral, or reproductive function in the rat offspring. In embryo-fetal studies, when rats and rabbits were administered etelcalcetide during organogenesis, reduced fetal growth was observed at exposures 2.7 and 7 times exposures for the clinical dose, respectively.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

There were no effects on embryo-fetal development in Sprague-Dawley rats when etelcalcetide was dosed at 0.75, 1.5, and 3 mg/kg/day by the intravenous route during organogenesis (pre-mating to gestation day 17) at exposures up to 1.8 times human exposures at the clinical dose of 15 mg three times per week based on AUC. No effects on embryo-fetal development were observed in New Zealand White rabbits at doses of etelcalcetide of 0.375, 0.75, and 1.5 mg/kg by the intravenous route (gestation day 7 to 19), representing up to 4.3 times human exposures based on AUC. In separate studies at higher doses of 4.5 mg/kg in rats (gestation days 6 to 17) and 2.25 mg/kg in rabbits (gestation days 7 to 20), representing 2.7- and 7-fold clinical exposures, respectively, there was reduced fetal growth associated with maternal toxicities of hypocalcemia, tremoring, and reductions in body weight and food consumption.

In a pre- and post-natal development study in Sprague-Dawley rats administered etelcalcetide at 0.75, 1.5, and 3 mg/kg/day by the intravenous route (gestation day 7 to lactation day 20), there was a slight increase in perinatal pup mortality, delay in parturition, and transient reductions in post-natal growth at 3 mg/kg/day (representing 1.8-fold human exposures at the clinical dose of 15 mg three times per week based on AUC), associated with maternal toxicities of hypocalcemia, tremoring, and reductions in body weight and food consumption. There were no effects on sexual maturation, neurobehavioral, or reproductive function at up to 3 mg/kg/day, representing exposures up to 1.8-fold human exposure based on AUC.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data regarding the presence of PARSABIV in human milk or effects on the breastfed infant or on milk production. Studies in rats showed [<sup>14</sup>C]-etelcalcetide was present in the milk at concentrations similar to plasma. Because of the potential for PARSABIV to cause adverse effects in breastfed infants including hypocalcemia, advise women that use of PARSABIV is not recommended while breastfeeding.

#### Data

Presence in milk was assessed following a single intravenous dose of [<sup>14</sup>C]-etelcalcetide in lactating rats at maternal exposures similar to the exposure at the human clinical dose of 15 mg three times per week. [<sup>14</sup>C]-etelcalcetide-derived radioactivity was present in milk at levels similar to plasma.



本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

#### 9.5 妊婦

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

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦及び(6)授乳婦」の項（P.46～47）参照

<小児等への投与に関する情報>

米国の添付文書（2019年3月改訂）

#### 8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of PARSABIV have not been established in pediatric patients.

本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「6. 特定の背景を有する患者に関する注意(7)小児等」の項（P.47）参照



---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

