

カルシウム受容体作動薬

エボカルセト錠

オルケディア[®]錠 1mg
オルケディア[®]錠 2mg
オルケディア[®]錠 4mg
ORKEDIA[®] TABLETS

	錠1mg	錠2mg	錠4mg
* * 承認番号	23000AMX00465	23000AMX00466	30500AMX00235
販売開始	2018年 5月	2018年 5月	—

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

*4. 効能又は効果

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

*6. 用法及び用量

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉
通常、成人には、エボカルセトとして1回1mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として1日1回2mgを経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン(PTH)及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1日1回1~8mgの間で適宜用量を調整し、経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12mgまで経口投与することができる。

〈副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症〉
通常、成人には、エボカルセトとして1回2mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として1回2mgを1日2回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は1回6mgまで、投与回数は1日4回までとする。

* * 3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オルケディア錠1mg	オルケディア錠2mg	オルケディア錠4mg
有効成分	1錠中エボカルセト 1mg	1錠中エボカルセト 2mg	1錠中エボカルセト 4mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、D-マンニトール、その他2成分	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、D-マンニトール、その他2成分	黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、D-マンニトール、その他2成分

3.2 製剤の性状

販売名	オルケディア錠1mg	オルケディア錠2mg	オルケディア錠4mg
直径(mm)	7.2	7.2	7.2
厚さ(mm)	3.3	3.3	3.3
重量(mg)	139	139	139
外形			
色調 剤皮	黄白色 フィルム コーティング錠	淡黄色 フィルム コーティング錠	黄赤色 フィルム コーティング錠
識別コード	KH601 (錠剤本体、 PTPシートに表示)	KH602 (錠剤本体、 PTPシートに表示)	KH603 (錠剤本体、 PTPシートに表示)

7. 用法及び用量に関する注意

〈維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症〉
7.1 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと(目安として8.4mg/dL以上)を確認して投与を開始すること。
7.2 増量を行う場合は増量幅を1mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。
7.3 PTHが高値(目安としてintact PTHが500pg/mL以上)かつ血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合には、開始用量として1日1回2mgを考慮すること。[17.1.2、17.1.3参照]
7.4 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回以上測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL未満に低下した場合は、下表のように対応すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

血清カルシウム濃度	対応		
	処置		検査
	本剤の投与	増量・再開	
8.4mg/dL未満	原則として本剤の増量は行わない。(必要に応じて本剤の減量を行う。)	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定する。
7.5mg/dL以下	直ちに休薬する。		心電図検査を実施することが望ましい。

血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために、服薬前に実施することが望ましい。また、低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值^(注)を指標に用いることが望ましい。

7.5 PTHが管理目標値に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の開始時及び用量調整時(目安として投与開始から3ヵ月程度)は月2回とし、PTHがほぼ安定したことを確認した後は月1回とすることが望ましい。なお、PTHの測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

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

*7.6 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は2週に1回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。

*7.7 血清カルシウム濃度が12.5mg/dLを超える場合には、開始用量として1回2mg1日2回を考慮すること。

*7.8 投与量の調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として2週間以上の間隔をあけて1段階ずつ行うこと。血清カルシウム濃度のコントロールが困難な場合には1回投与量の増減幅を1mgとしてもよい。

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

*7.9 血清カルシウム濃度が7.5mg/dL以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、必要に応じてカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

*7.10 低アルブミン血症(血清アルブミン濃度が4.0g/dL未満)の場合には、補正值^(注)を指標に用いることが望ましい。

注)補正カルシウム濃度算出方法:

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与中は定期的に血清カルシウム濃度を測定し、低カルシウム血症が発現しないよう十分注意すること。低カルシウム血症が発現あるいは発現のおそれがある場合には、本剤の減量等も考慮するとともにカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮すること。また、本剤投与中にカルシウム剤やビタミンD製剤の投与を中止した際には、低カルシウム血症の発現に注意すること。[7.4、7.9、9.1.1、11.1.1参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低カルシウム血症の患者

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

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

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

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 低カルシウム血症(16.2%)

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

11.1.2 QT延長(0.6%)

[11.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
* 腹部・消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲減退	胃腸炎、腹痛、便秘、逆流性食道炎、口内炎、歯肉炎、腹部膨満	消化管潰瘍、消化不良、腸炎、便潜血
* 循環器		不整脈	期外収縮、狭心症・心筋虚血、高血圧、動悸
* 精神・神経		眩暈、感覚鈍麻	頭部不快感、振戦
筋骨格		筋骨格痛、筋痙縮	
肝臓		肝機能異常[AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇]	
眼			眼乾燥、視力障害
* 皮膚	そう痒症	発疹	
内分泌			PTH減少
血液		貧血	
代謝			CK上昇、痛風
呼吸器・胸郭及び縦隔障害		胸痛、胸部不快感	呼吸困難
その他		シャント閉塞	Al-P上昇、浮腫

13. 過量投与

13.1 症状

低カルシウム血症を発現させると考えられる。

13.2 処置

低カルシウム血症の徴候及び症状を観察し、低カルシウム血症の発現あるいは発現のおそれがある場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。なお、本剤は血液透析により除去されない。[11.1.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

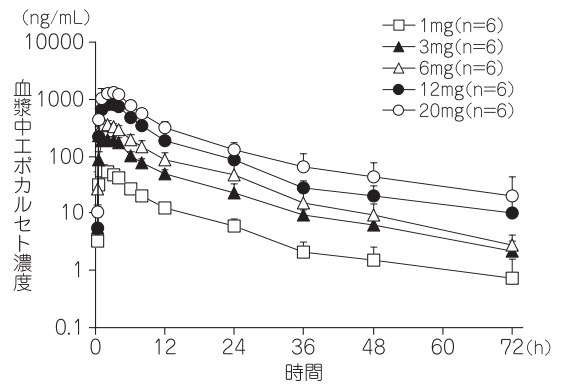
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

健康成人に本剤1、3、6、12及び20mg^(注)を絶食下単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中エポカルセトのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、投与量に比例して増加した¹⁾。

注)本剤の維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する承認用量は1回12mgまで、副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に対する承認用量は1回6mgまでである。



健康成人に単回投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差)

健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

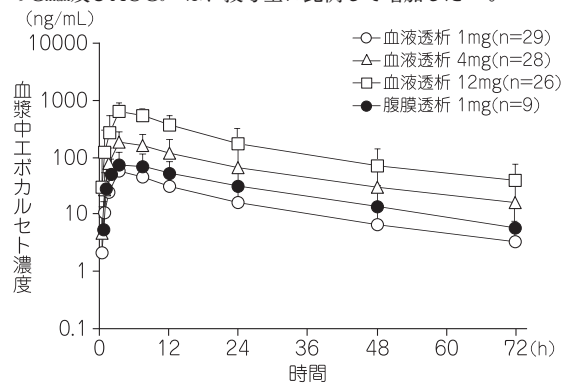
投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1mg (n=6)	58.8±13.2	1.50 1.00~3.00	601.6±170.3	19.77±13.82
3mg (n=6)	217±24	1.50 1.00~3.00	2239.7±269.5	17.32±6.74
6mg (n=6)	376±54	1.50 1.00~2.00	4038.5±1154.7	14.76±2.74
12mg (n=6)	867±109	2.00 1.00~3.00	8855.8±991.2	12.98±4.91
20mg (n=6)	1400±240	2.00 1.00~3.00	15307.4±4442.1	18.89±8.95

平均値±標準偏差

a)中央値、最小値~最大値

(2) 二次性副甲状腺機能亢進症患者

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤1、4及び12mg並びに腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に本剤1mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者における本剤単回投与後の血漿中エポカルセトのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、投与量に比例して増加した^{2,3)}。



二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差)

血液透析：血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者、腹膜透析：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者

二次性副甲状腺機能亢進症患者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	透析の種類	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1mg (n=29)	血液透析	61.9±21.6	4.00 1.95~11.88	1288.5±954.9	20.86±13.07
4mg (n=28)	血液透析	210±98	4.08 2.02~12.07	5267.8±5818.7	22.42±16.89
12mg (n=26)	血液透析	706±208	4.00 0.88~11.92	14680.4±8473.0	22.52±12.24
1mg (n=9)	腹膜透析	104±49	4.03 0.93~24.07	2040.5±938.5 ^{b)}	33.58±11.62 ^{b)}

平均値±標準偏差

a)中央値、最小値~最大値

b)n=7

16.1.2 反復投与

(1) 健康成人

健康成人に本剤6及び12mgを食後に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。いずれの投与量でも反復投与開始後速やかに定常状態に到達し、顕著な蓄積は認められなかった¹⁾。

健康成人に1日1回反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	Day	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
6mg (n=6)	1	393±118	4.00 3.00~4.00	3447.1±721.3	-
6mg (n=6)	8	394±97	4.00 2.00~4.00	3860.6±643.3	18.50±3.76
12mg (n=5)	1	898±182	4.00 2.00~4.00	8517.8±2599.6	-
12mg (n=5)	8	1050±250	3.00 2.00~8.00	10836.3±4690.7	16.30±5.24

平均値±標準偏差

a) 中央値、最小値~最大値

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

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に本剤を下表の投与量で反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。

副甲状腺癌における高カルシウム血症患者、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者に反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} ^{a,b)} (h)
2mg 1日2回 (n=4)	184±29	1.93 1.00~2.00
4mg 1日2回 (n=4)	479±43	0.98 0.50~1.03
6mg 1日2回 (n=4)	1100±644	1.41 1.02~2.83
6mg 1日4回 (n=4)	1080±658	0.77 0.47~2.90

平均値±標準偏差

a) 投与後0.5~3時間までの採血時点における最高血漿中濃度をC_{max}、最高血漿中濃度到達時間をt_{max}とした。

b) 中央値、最小値~最大値

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人にエポカルセト1mgを単回経口投与及び¹⁴C-エポカルセト4μgを静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは62.7%であった⁵⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人に本剤2mgを食後に単回経口投与したとき、絶食下投与に比べて、C_{max}は約20%の低下が認められたが、AUC_{0-t}に影響は認められなかった⁶⁾。

16.3 分布

16.3.1 血球移行性及び血漿蛋白結合

*in vitro*でのヒト血球移行率は5.2~9.2%であり、ヒト血漿蛋白結合率は97.8~98.4%であった。血漿中の主結合蛋白はアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白であった。また、健康成人及び肝機能障害患者での血漿蛋白結合率は97.9~98.2%と同程度であった^{7,8)}。[10.2参照]

16.3.2 組織移行性

¹⁴C-エポカルセトを雄性ラット(アルビノ及び有色ラット)に単回経口投与したとき、放射能はほぼ全身に分布し、アルビノラットで高い放射能が認められた組織はハーダー氏腺及び肝臓であった。有色ラットにおいて、眼球の放射能濃度はアルビノラットより高かった。更に、有色ラットの眼球、有色皮膚及びブドウ膜の放射能の消失は緩やかであり、¹⁴C-エポカルセト由来物質がメラニンに対して親和性を有することが示唆された⁹⁾。

16.4 代謝

16.4.1 ¹⁴C-エポカルセトを用いた*in vitro*試験において、エポカルセトの代謝に寄与するUGT分子種及びCYP分子種はUGT1A1、UGT1A3、CYP2D6及びCYP3A4であることが示唆されたが、ヒト肝ミクロソーム中で生成した代謝物はいずれも試料中放射能の4%未満であり、極めて少なかった¹⁰⁾。

16.4.2 外国人健康成人に¹⁴C-エポカルセト1mgを単回経口投与したとき、血漿中には未変化体が最も多く認められ、総放射能に対する未変化体の比は、C_{max}では95.5%、AUC₀₋₇₂では80.0%であった。血漿中の主な代謝物として、活性を有する代謝物であるタウリン抱合体及びグリシン抱合体が認められたが、総放射能に対する

それぞれの比はC_{max}では7.5%及び3.1%、AUC₀₋₇₂では11.2%及び8.5%であった⁵⁾。

16.5 排泄

外国人健康成人に¹⁴C-エポカルセト1mgを単回経口投与したとき、投与後264時間までに、糞及び尿中にそれぞれ投与放射能の32.7%及び61.2%が排泄された。糞中には未変化体として投与放射能の8.6%が排泄され、尿中には未変化体は認められなかった^{5,11)}。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の肝機能障害患者に本剤1mgを単回経口投与したとき、健康成人と比較して、AUC_{0-∞}はそれぞれ2.18倍及び1.28倍高かった。C_{max}はそれぞれ1.10倍及び0.91倍であり、顕著な差が認められなかった⁸⁾。[9.3参照]

16.6.2 透析患者

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤1及び4mgを経口投与した後の、透析器の動脈側及び静脈側から同時採血して得られた血漿中エポカルセト濃度を比較した結果、透析による除去は認められなかった。また、腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者に、本剤1mgを経口投与した後の透析排液中エポカルセト濃度から算出された排泄率は2.33%以下であり、透析排液への排泄はほとんど認められなかった^{3,12)}。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 テオフィリン

健康成人にテオフィリン100mg(1日目及び18日目に経口投与)と本剤6mg(4~20日目に1日1回反復経口投与)を併用した結果、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{0-t}は、単独投与時と比較してそれぞれ1.15倍(90%信頼区間:1.10~1.20)及び1.26倍(90%信頼区間:1.19~1.33)であり、AUC_{0-t}の90%信頼区間の上限値が基準値1.25を上回った¹³⁾。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症)

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験(血液透析)

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象に、本剤は1~8mg(開始用量:1mg;ただしintact PTH濃度500pg/mL以上の場合)は2mg)、実対照薬(シナカルセト塩酸塩)は12.5~100mg(開始用量:25mg)の間で用量を調整し、1日1回30週間経口投与した。その結果、投与開始28~30週のintact PTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下の目標を達成した被験者割合は、本剤では72.7%(184/253例)、シナカルセト塩酸塩では76.7%(204/266例)であった。達成した被験者割合の差(本剤-シナカルセト塩酸塩)(差の両側95%信頼区間)は、-4.0%(-11.4~3.5%)(非劣性マージン:-15%)であり、本剤のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性が示された¹⁴⁾。副作用発現頻度は、本剤投与群で44.8%(142/317例)であった。主な副作用は、補正カルシウム減少11.7%(37/317例)、悪心5.0%(16/317例)、嘔吐4.4%(14/317例)、血中カルシウム減少及び低カルシウム血症 各3.5%(11/317例)、下痢及び腹部不快感 各3.2%(10/317例)、食欲減退2.5%(8/317例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験(血液透析)

血液透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者137例を対象に、本剤を1mgより開始後(ただし、intact PTH濃度500pg/mL以上かつ血清補正カルシウム濃度9.0mg/dL以上の場合)は2mgより開始)、1~12mgの間で用量を調整し、1日1回52週間経口投与した。投与開始後52週では、intact PTH濃度が60pg/mL以上240pg/mL以下の目標を達成した被験者割合は72.3%であった¹⁵⁾。[7.3参照]副作用発現頻度は35.0%(48/137例)であった。主な副作用は、補正カルシウム減少7.3%(10/137例)、悪心及び腹部不快感 各5.1%(7/137例)、嘔吐及び血中カルシウム減少 各3.6%(5/137例)、下痢、便秘、腹痛及び胸部不快感 各1.5%(2/137例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相一般試験(腹膜透析)

腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者39例を対象に、本剤を1mgより開始後(ただし、intact PTH濃度500pg/mL以上かつ血清補正カルシウム濃度9.0mg/dL以上の場合)は2mgより開始)、1~12mgの間で用量を調整し、1日1回52週間経口投与した。投与開始後30~32週のintact PTH濃度平均値が60pg/mL以上240pg/mL以下の目標を達成した被験者割合は71.8%であった¹⁶⁾。[7.3参照]副作用発現頻度は46.2%(18/39例)であった。主な副作用は、補正カルシウム減少17.9%(7/39例)及び血中カルシウム減少5.1%(2/39例)であった。

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

* 17.1.4 国内第Ⅲ相試験

副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者18例を対象に、本剤2mgを1日1回より開始後(ただし血清補正カルシウム濃度が12.5mg/dLを超えている場合は1回2mg1日2回より開始することを可とした)、1回2~6mgを1日1~4回の間で用法・

用量を調整し、52週間経口投与した。その結果、投与開始24週までに血清補正カルシウム濃度が10.3mg/dL以下に2週間維持された被験者数及び被験者割合(95%信頼区間)は、14例及び77.8%(52.4, 93.6%)であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値である11%を上回った⁴⁾。

副作用発現頻度は44.4%(8/18例)であった。認められた副作用は、悪心11.1%(2/18例)、腹部不快感、消化不良、嘔吐、ウイルス感染、味覚異常、咳嗽、湿疹及び高血圧 各5.6%(1/18例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体を介して作用を発現する。カルシウム受容体はPTH分泌に加え、PTH合成を制御している。本剤は、カルシウム受容体に作動し、主としてPTH分泌を抑制することで、血中PTH濃度を低下させる^{17,18)}。

18.2 作用・効果

本剤は、正常ラット及びマウス並びに部分腎摘ラットへの単回及び反復経口投与により血中PTH及びカルシウム濃度を低下させた^{17,18)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

エボカルセト (Evocalcet)

化学名

2-{4-[(3S)-3-{{(1R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl}amino}pyrrolidin-1-yl]phenyl}acetic acid

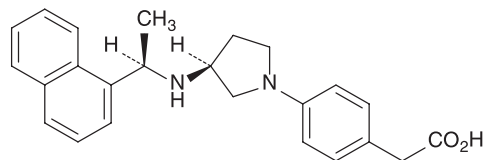
分子式

C₂₄H₂₆N₂O₂

分子量

374.48

化学構造式



性状

白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトニトリル及びエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点

約177°C(分解)

分配係数

logP=1.00

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**22. 包装

〈オルケディア錠1mg〉

[PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)

〈オルケディア錠2mg〉

[PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)

〈オルケディア錠4mg〉

[PTP、乾燥剤入り]100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) Akizawa T, et al. : Clin Drug Investig. 2018; 38: 945-954
- 2) Shigematsu T, et al. : Clin Pharmacol. 2018; 10: 101-111
- 3) 社内資料：腹膜透析施行中の二次性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした第I相臨床試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6)
- 4) 社内資料：副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症患者を対象とした第III相非盲検試験(2019年12月20日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) 社内資料：健康成人男性を対象としたマスバランス試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性(*in vitro*) (2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.2)

- 8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7)
- 9) 社内資料：ラットにおける組織分布(2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 10) 社内資料：代謝に関する酵素(2018年3月23日承認、CTD2.6.4.5.4)
- 11) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1.5)
- 12) Shigematsu T, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019; 23: 258-267
- 13) Narushima K, et al. : Clin Transl Sci. 2019; 12: 20-27
- 14) Fukagawa M, et al. : Kidney Int. 2018; 94: 818-825
- 15) Yokoyama K, et al. : Sci Rep. 2019; 9: 6410
- 16) Tsuruya K, et al. : Clin Exp Nephrol. 2019; 23: 739-748
- 17) Kawata T, et al. : PLoS One. 2018; 13: e0195316
- 18) 社内資料：マウスにおける2週間反復経口投与による血漿中PTH及びCa濃度に対する作用(2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

