

審議結果報告書

平成 19 年 8 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] レグパラ錠 25mg、同 75mg

[一 般 名] シナカルセト塩酸塩

[申 請 者] キリンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 2 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 7 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

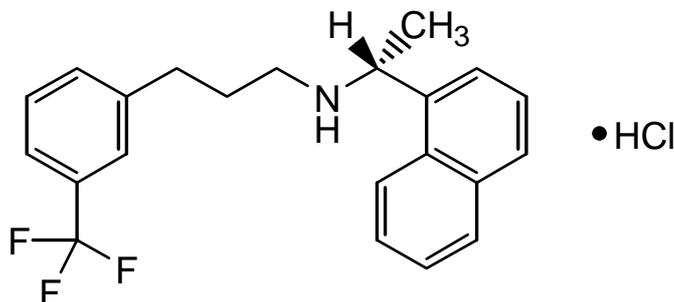
平成 19 年 7 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	① レグパラ錠 25mg、② 同 75mg (カルセプター錠 25mg、同 75mg から変更)
[一 般 名]	シナカルセト塩酸塩
[申 請 者 名]	キリンファーマ株式会社 (麒麟麦酒株式会社から変更)
[申請年月日]	平成 18 年 2 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中シナカルセト 25mg、75mg を含有するフィルムコート錠
[申請区分]	1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]	
分子式	$C_{22}H_{22}F_3N \cdot HCl$
分子量	393.87
構造式	



[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 7 月 17 日

[販 売 名] ① レグパラ錠 25mg、② 同 75mg (カルセプター錠 25mg、同 75mg から変更)
[一 般 名] シナカルセト塩酸塩
[申 請 者 名] キリンファーマ株式会社 (麒麟麦酒株式会社から変更)
[申請年月日] 平成 18 年 2 月 28 日
[特 記 事 項] なし

[審査結果]

提出された資料から、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対するシナカルセト塩酸塩 (以下、本薬) の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、二次性副甲状腺機能亢進症を合併する血液透析患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である A10 試験において、主要評価項目である「投与終了時における血清 intact PTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率」について本薬群ではプラセボ群に対し有意に高い有効率が得られたこと、国内長期投与試験においても血清 intact PTH 濃度低下効果の持続が認められたことから、本薬の血清 intact PTH 濃度低下効果は認められると判断した。また、二次性副甲状腺機能亢進症を合併する腹膜透析患者を対象とした A12 試験は、非盲検非対照試験として実施されたが、血液透析患者を対象とした A10 試験よりも有効率は低かったものの、血清 intact PTH 濃度低下傾向は認められており、二次性副甲状腺機能亢進症を合併する腹膜透析患者に対しても本薬の血清 intact PTH 濃度低下効果は示されたと判断した。

安全性については、悪心、嘔吐等の消化器障害が多く認められた。また、本薬の薬理作用として血清 Ca 濃度を低下させるため、低 Ca 血症及びそれに起因すると推定される有害事象 (テタニー、血圧低下及び QT 間隔延長等) が認められており、基礎疾患や合併症の関係から心血管系有害事象の発現リスクの高い透析患者が投与対象となることから低 Ca 血症に対しては特に注意が必要であり、適切に血清 Ca 濃度をモニターし、過度に血清 Ca 濃度が低下することがないように、減量・休薬基準による用量調整を厳守することが必須であると考ええる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【用法・用量】

開始用量としては、成人には 1 日 1 回シナカルセトとして 25mg を経口投与する。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 日 1 回 25~75mg の間で適宜用量を調整し、経口投与する。ただし、PTH の改善が認められない場合には、1 回 100mg を上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を 25mg とし、3 週間以上の間隔をあけて行うこと。

審査報告 (1)

平成 19 年 6 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① カルセプター錠 25mg、② 同 75mg (レグパラ錠 25mg、同 75mg に変更予定)
[一 般 名]	シナカルセト塩酸塩
[申 請 者 名]	麒麟麦酒株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 2 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中シナカルセト 25mg、75mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
[申請時用法・用量]	開始用量としては、成人には 1 日 1 回シナカルセトとして 25mg を経口投与する。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 日 1 回 25~75mg の間で適宜用量を調整し、経口投与する。ただし、PTH の改善が認められない場合には、1 回 100mg を上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を 25mg とし、3 週間以上の間隔をあけて行うこと。
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

副甲状腺ホルモン (以下、PTH : parathyroid hormone) は、骨においては骨吸収の促進、腎臓においてはビタミン D (以下、VD : vitamin D) の活性化の促進、カルシウム (以下、Ca : calcium) の再吸収促進及びリン (以下、P : phosphorus) の再吸収抑制作用を有する、生体内 Ca 及び P の代謝調節を行うホルモンである。PTH 分泌は、血中 Ca 濃度と活性型 VD による調節を受けている。

慢性腎不全患者では、病態の進行に伴い、腎臓における VD の活性化障害により腸管からの Ca 吸収が低下することによる低 Ca 血症、P の排泄低下による高 P 血症が発現する。低 Ca 血症により二次的に PTH 分泌が亢進し、二次性副甲状腺機能亢進症 (2°HPT : secondary hyperparathyroidism) が発症する。PTH の過剰な分泌により骨吸収が亢進されるため、2°HPT では高代謝回転型骨障害を生じ、骨格の変形による骨痛及び骨折が生じやすくなる。また、国内及び海外の疫学調査において、透析患者では、血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、血清 Ca 濃度・P 濃度積 (Ca×P 積) とは独立した因子として、血清 PTH 濃度が高値になると死亡リスクの増大 (日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況 2004 年 12 月 31 日現在, 2005; J Am Soc Nephrol 15: 2208-2218, 2004; J Am Soc Nephrol 12: 2131-2138, 2001)、心機能に悪影響を及ぼす可能性 (J Am Soc Nephrol 15: 2208-2218, 2004; Kidney Int 56: 383-392, 1999) が示唆されている。

2°HPT は、VD の活性化障害による活性型 VD 欠乏、高 P 血症及び低 Ca 血症を主因として発症するため、これに対する処置を行うことで治療が行われている。活性型 VD 欠乏に対しては、活性型 VD 製剤が用いられるが、腸管からの Ca 吸収の亢進による高 Ca 血症の発現が問題とされ、血清 Ca 濃度が高値の患者には使用できない。また、厳しい食事制限と P 吸着剤を併用することで食物由来の P の吸収を抑制し高 P 血症を是正することが試みられるが、P 吸着剤である Ca 製剤は血清 Ca 濃度を上昇させ、また、P 吸着剤である塩酸セベラマーは便秘などの消化器症状を引き起こすことが問

題点としてあげられている。低 Ca 血症に対しては Ca 製剤と活性型 VD 製剤を併用するが、血清 Ca 濃度が過度に上昇するおそれがあり、高 Ca 血症から心血管系等における異所性石灰化の進展が懸念される。したがって、血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積のコントロールも踏まえ、2°HPT 治療に対する現状の内科的治療法は必ずしも十分ではないと考えられている。

2°HPT の非内科的治療として、副甲状腺経皮的エタノール注入療法（以下、PEIT : percutaneous ethanol injection therapy）等、副甲状腺へ薬剤を注入することにより組織を壊死させる方法、及び外科的に組織切除を行う副甲状腺摘除術（以下、PTx : parathyroidectomy）があるが、PEIT は術式が熟練を要することに加え、漏出したエタノールによる反回神経麻痺及びこれによる嘔声並びに疼痛等の副作用が問題とされている。また、頻回にわたる施術が必要なことが多く、これにより組織の癒着が生じ、その後の PTx の施行が困難になるとの問題点が存在する。また、PTx についても、高度の技術が要求されるため実施可能な医療機関は限られていること、副甲状腺を全摘出した後その一部を前腕などに移植する手法が一般的とされているが、自家移植された副甲状腺細胞の増殖腫大による再発が問題となる一方で、移植腺の生着不全による術後副甲状腺機能低下症なども問題とされていること、手術により完全に切除できない患者も少なからず存在することなどの問題がある。

以上のように、2°HPT に対しては内科的な治療と侵襲を伴う非内科的治療が行われているが、既存の治療法によっても血清 intact PTH（以下、iPTH）濃度が 180pg/mL 以上、360pg/mL 以上及び 600pg/mL 以上の国内透析患者数はそれぞれ 6 万 5 千人、2 万人及び 5 千人を超えることが報告されている（日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況 2004 年 12 月 31 日現在 CD-ROM 版, 2005）。

シナカルセト塩酸塩（以下、本薬）は副甲状腺からの PTH 分泌を調節している Ca 受容体に作用することで PTH 分泌を抑制する、新規作用機序を有する化合物である。本薬は活性型 VD 製剤とは異なり、血清 Ca 濃度を上昇させることなく 2°HPT の治療を可能にすることが期待されている。

本薬は、2004 年に米国において承認を取得した後、2007 年 2 月現在、カナダ、欧州をはじめとする世界 34 ヶ国において「透析施行中の慢性腎不全患者における 2°HPT」及びカナダを除く 33 ヶ国において「副甲状腺癌患者における高 Ca 血症」を適応症として承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

本薬の化学構造及び結晶形は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV/VIS)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、X 線結晶構造解析、熱質量 (TG)、示差走査熱量 (DSC)、粉末 X 線回折 (XRD) 及び XRD-DSC により確認されている。

本薬は [REDACTED] で製造される。製造工程は以下のとおりである。

第 1 工程： [REDACTED]（以下、[REDACTED]）を出発物質とし、[REDACTED] して [REDACTED]（以下、[REDACTED]）を得る。

第 2 工程： [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]（以下、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]）を出発物質とし、トルエン、市水及び水酸化ナト

本薬はかさ密度が■く、■性が■いため、■法が選択されている。造粒処方に関する検討の結果、■の粒子径及び■の有無により■及び■の物性に影響は認められなかったが、処方中の■量又は■量が多いと崩壊時間が■くなり、溶出速度が■くなる傾向が認められ、また■剤の添加比率も影響が大きく、■に対する■の混合比率が大きくなると■粒子径が■し、更に崩壊時間及び溶出速度が■したことを踏まえ、添加剤が選択されている。製剤はフィルムコーティング錠であり、含量が異なる製剤の識別性を高めるために 25mg 錠は淡緑色、75mg 錠は淡黄色とされている。なお、25mg 錠と75mg 錠の生物学的同等性が確認されている（「4. 臨床に関する資料 1) 生物薬剤学試験成績の概要 (2) 生物学的同等性試験」の項参照）。

製剤は■で製造される。製造工程は以下のとおりである。

第1工程：造粒工程（■）

第2工程：■工程

第3工程：乾燥工程

第4工程：■工程

第5工程：■工程

第6工程：■工程（■）

第7工程：打錠工程

第8工程：フィルムコーティング工程（■）

第9工程：包装工程

第■工程、第■工程及び第■工程を重要工程とし、重要管理項目及び管理値が設定されている。また、第3工程で得られる乾燥品及び第7工程で得られる素錠を重要中間体とし、第3工程で得られる乾燥品については乾燥終点（水分測定）が、第7工程で得られる素錠については質量、質量偏差、厚み、硬度、摩損度及び崩壊試験が管理されている。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR法）、類縁物質（LC法）、含量均一性、溶出性及び含量（定量法）が設定されている。

安定性については、25mg 錠及び75mg 錠に対し下記の試験が実施された。

【片面ポリプロピレン（PP）、片面アルミニウム（AL）のPTP包装（以下、PTP〈PP/AL〉）】

- ・ 長期保存試験（25±2℃/60±5%RH/暗所/PTP（PP/AL）＋紙箱/36 ヶ月）
- ・ 加速試験（40±2℃/75±5%RH/暗所/PTP（PP/AL）＋紙箱/6 ヶ月）
- ・ 苛酷試験①（50℃及び60℃/暗所/PTP（PP/AL）＋紙箱/6 ヶ月）
- ・ 苛酷試験②（25℃/90%RH/暗所/PTP（PP/AL）＋紙箱、及びシャーレ（開放）/3 ヶ月）
- ・ 苛酷試験③（25℃/白色蛍光灯で121.0万 lx・hr 及び近紫外線ランプで205.4W・h/m²/ガラスシャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルムでカバー）

苛酷試験①の結果、25mg 錠では60℃、3 ヶ月で色調が淡黄緑色となり、類縁物質（総量）の経時的な増加（50℃では試験開始時に比べ■%、60℃では■%増加）及び溶出性の経時的な低下

(50℃では ■～■%→■～■%、60℃では ■～■%→■～■%) が認められた。75mg 錠では 60℃で類縁物質(総量)の経時的な増加(試験開始時に比べ ■%) が認められた。苛酷試験②の結果、PTP (PP/AL) +紙箱包装では 25mg 錠、75mg 錠共に経時変化は認められなかった。開放したシャーレでは、25mg 錠で表面の一部に小さな突起や亀裂が認められ、水分の増加(試験開始時に比べ ■%) 及び溶出性の経時的な低下(■～■%→■～■%) が認められた。75mg 錠では、表面の一部に小さな突起が認められ、水分の増加(試験開始時に比べ ■%) が認められた。苛酷試験③の結果、25mg 錠、75mg 錠共に安定であった。

長期保存試験の結果、25mg 錠で色調が 36 ヶ月時点で淡黄緑色となった。また 25mg 錠、75mg 錠共に水分の増加(試験開始時に比べ 25mg 錠で最大 ■%、75mg 錠で最大 ■%) が認められた。

加速試験の結果、25mg 錠で色調が 6 ヶ月時点で淡黄緑色となった。また 25mg 錠、75mg 錠共に水分の増加(試験開始時に比べ 25mg 錠で最大 ■%、75mg 錠で最大 ■%) が認められた。

以上より、製剤を PTP 包装(片面ポリプロピレン、片面アルミニウム) +紙箱で室温保存するとき、有効期間は 3 年とされた。

3) 標準品

原薬を原料として再結晶の工程を実験室スケールで繰り返すことによって調製したものをシナカルセト塩酸塩自家標準物質としている。

シナカルセト塩酸塩自家標準物質の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(IR 法、¹H-NMR 法、¹³C-NMR 法)、純度試験(類縁物質〈LC 法〉、残留溶媒〈GC 法〉)、水分及び純度(定量法〈マスバランス法〉) が設定されている。

<機構における審査の概略>

1) 製剤設計と誤服用防止のための安全対策について

機構は、25mg 製剤と 75mg 製剤に関して、① 1 錠当たりの総重量を揃えた製剤設計にした理由、② 糖尿病性網膜症を合併している糖尿病性腎症の患者等、視力障害を有する患者も対象患者には少なからず含まれると考えられるため、フィルムコート錠の色を変えただけでは誤服用のおそれがあることを踏まえ、誤服用防止のための安全対策について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。① 製剤設計の経緯については、第 I 相臨床試験では先行開発していた Amgen 社より輸入した 25mg 錠及び 50mg 錠を使用した。第 II 相臨床試験では Amgen 社と同一の製剤処方と同一の製剤重量である治験薬(12.5mg 錠、25mg 錠及び 50mg 錠)を日本国内で製造し、使用した。しかし、海外開発において最高用量 300mg までの臨床薬理試験が実施されたことから、国内で 75mg 錠を開発することとした。75mg 錠の製剤設計に関しては、25mg 錠(直径 8mm)と同一の組成比率にした場合、75mg 錠の直径は 11.5mm となるが、75mg 錠の開発開始時点において、透析患者では錠剤の直径は 8mm 以上が飲みやすく、9mm 以下が飲みやすいという報告(医薬ジャーナル 36: 165-171, 2000)、及び透析医療関係者へヒアリングを行った結果、9mm を超える直径の錠剤は好ましくないと判断し、25mg 錠と同一の製剤重量(直径 8mm)で 75mg 錠の処方設計を行った。一方、② 視力障害を有する患者への安全対策については、国内臨床試験において、糖尿病性腎症患者は 5.5% (41/747 例)であり、2°HPT 患者における糖尿病性腎症の患者割合は低いものの、本薬が視力障害を有する患者へ投与される可能性は否定できないと考えている。

両製剤が誤服用されるケースとしては、投与量が 100mg の患者に対して、25mg 錠と 75mg 錠が 1 錠ずつ処方された際に、25mg 錠及び 75mg 錠の PTP シートのまま患者に渡した場合に、誤って 25mg 錠を 2 錠服用又は 75mg 錠を 2 錠服用し、用量不足又は過量投与となる可能性がある。このようなケースを回避するために、視力障害を有する患者に対しては「分包化にて対応すること」及び「分包化対応不可の場合は、含量違いの製剤（25mg 錠及び 75mg 錠）を処方することはせず、低用量含量（25mg 錠）のみを処方すること」を医療関係者（医師、薬剤師など）へ依頼する予定である。

機構は、誤服用を防ぐために申請者が計画しているような対策は必要であると考えます。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

非臨床試験及び臨床試験において、本薬を塩酸フリー体換算値として記載した。

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験

i) ヒト Ca 受容体に対する作用（試験番号 AL-2822-G、AL-2666-G 及び PH99-016a : 4.2.1.1-1 ~3)

ヒト胎児腎（以下、HEK : human embryonic kidney）293 細胞にヒト Ca 受容体を発現させた HEK293（4.0-7）細胞及び野生型 HEK293 細胞における、 $[^3\text{H}]$ 標識した本薬の特異的結合率は、HEK293（4.0-7）細胞で $71\pm 3\%$ （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、野生型 HEK293 細胞で $32\pm 3\%$ であった。Scatchard 解析を行ったところ、HEK293（4.0-7）細胞における $[^3\text{H}]$ 標識した本薬 $0.3\text{nM}\sim 1\mu\text{M}$ （ $107\text{pg/mL}\sim 357\text{ng/mL}$ ）の解離定数（以下、 K_d 値）は 0.79nM （ 282pg/mL ）、最大結合量（以下、 B_{max} 値）は $1,840.52\text{fmol/mg protein}$ （ 658pg/mg protein ）であった（ $n=1$ ）。本薬 $0.3\text{nM}\sim 1\mu\text{M}$ （ $107\text{pg/mL}\sim 357\text{ng/mL}$ ）は $[^3\text{H}]$ 標識した本薬の結合を阻害し、阻害定数 K_i 値は $0.98\pm 0.11\text{nM}$ （ $350\pm 39\text{pg/mL}$ ）であった（ $n=3$ ）。

また、蛍光 Ca 指示薬である fluo-3 を取り込ませた HEK293（4.0-7）細胞に 1mM の Ca 存在下で本薬 $1\text{nM}\sim 30\mu\text{M}$ （ $357\text{pg/mL}\sim 11\mu\text{g/mL}$ ）及び本薬の光学異性体（以下、(S)-1493） $10\text{nM}\sim 300\mu\text{M}$ （ $3.6\text{ng/mL}\sim 107\mu\text{g/mL}$ ）を反応させると、用量依存的な細胞内 Ca 濃度の上昇が認められ、50%有効濃度（以下、 EC_{50} : median effective concentration）は本薬 $51\pm 6\text{nM}$ （ $18.2\pm 2.1\text{ng/mL}$ ）（平均値 \pm 標準誤差、以下同様）及び(S)-1493 $3.8\pm 0.3\mu\text{M}$ （ $1.4\pm 0.1\mu\text{g/mL}$ ）であった（ $n=5$ ）。

一方、Ca を添加し細胞外 Ca 濃度を $0.5\sim 1.6\text{mM}$ とすると Ca 濃度依存的に細胞内 Ca 濃度の上昇が認められたが（ EC_{50} : $0.87\pm 0.01\text{mM}$ ）、本薬 10 及び 100nM を添加すると、細胞外 Ca 濃度-細胞内 Ca 濃度曲線が低濃度側にシフトした（ EC_{50} : 10nM $0.74\pm 0.01\text{mM}$ 、 100nM $0.59\pm 0.01\text{mM}$ 、 $n=3$ ）

以上より、Ca 受容体を発現させた細胞上の Ca 受容体タンパクに対し $[^3\text{H}]$ 標識した本薬が結合すること、 K_d 値と K_i 値がほぼ同等であることから $[^3\text{H}]$ 標識しても Ca 受容体に対する結合親和性は影響されないこと、本薬は濃度依存的かつ光学異性体選択的に Ca 受容体を活性化し、細胞内 Ca 濃度を上昇させること、細胞外 Ca の Ca 受容体に対する作用を本薬はアロステリック効果により増強することが示唆されると考察されている。

ii) ウシ副甲状腺細胞からの PTH 分泌に対する作用 (試験番号 PH99-007a : 4.2.1.1-4)

ウシ副甲状腺培養細胞を 0.5mM Ca を含む培養液中で培養し、本薬 0.3nM~1 μ M (107pg/mL~357ng/mL) 又は(S)-1493 1 μ M (357ng/mL) 存在下で上清中の PTH 濃度を測定したところ、本薬存在下では用量依存的に PTH 分泌は抑制されたが (50%抑制濃度 (以下、IC₅₀: median inhibit concentration) : 27 \pm 9nM (10 \pm 3ng/mL)、本薬 300nM (107ng/mL) 以上で約 40%まで抑制、n=3)、(S)-1493 1 μ M (357ng/mL) では PTH 分泌の抑制は認められなかった (100.0%、n=2)。

一方、本薬非存在下で培養液中の Ca 濃度を 0.1~2mM に変動させると、PTH 分泌は Ca 濃度依存的に抑制され、Ca 濃度 1.50mM 以上で約 80%の抑制が認められ、Ca の IC₅₀ は 1.01 \pm 0.03mM であった (n=3)。本薬 10 及び 100nM (3.6 及び 35.7ng/mL) は細胞外 Ca 濃度-PTH 分泌曲線を低濃度側にシフトさせたが (IC₅₀: 10nM 0.60 \pm 0.02mM、100nM 0.41 \pm 0.03mM、n=3)、細胞外 Ca 濃度が低い場合 (0.10mM) 及び高い場合 (1.50mM 以上) には PTH 分泌抑制作用には影響を及ぼさなかった。

以上より、本薬は Ca 受容体に作用し PTH 分泌を抑制することが示唆され、また、本薬は細胞外 Ca 濃度が低い場合に PTH 分泌を抑制しないことから、細胞外 Ca の Ca 受容体に対する作用をアロステリック効果により増強する可能性が示唆されると考察されている。

iii) ラット甲状腺髄様癌細胞からのカルシトニン分泌に対する作用 (試験番号 R2002079 : 4.2.1.1-17)

ラット甲状腺髄様癌細胞 (MTC6-23) を 0.07~5mM の Ca を含む培養液中で培養し、本薬 3nM~1 μ M (1.1~357ng/mL)、(S)-1493 1 及び 3 μ M (357ng/mL 及び 1.1 μ g/mL)、ジヒドロジオール体 (以下、diOH: dihydrodiol form) グルクロン酸抱合体である U6 及び U12 (以下、U6 及び U12) (1 μ M) を添加、又は未添加の状態で上清中のカルシトニン分泌量を測定したところ、カルシトニン分泌は細胞外 Ca 濃度依存的に増加した (EC₅₀: 2.04mM)。各薬物添加時における、細胞外 Ca 濃度の EC₅₀ 値は表 1 のとおりであった。

<表 1 MTC6-23 細胞におけるカルシトニン分泌の Ca 濃度の EC₅₀ に及ぼす各薬物の影響>

濃度	未添加	本薬					(S)-1493		U6	U12
		3nM	30nM	100nM	300nM	1 μ M	1 μ M	3 μ M	1 μ M	1 μ M
EC ₅₀ (mM)	2.04	1.63	1.41	1.07	1.11	0.90	2.24	1.81	1.76	1.82

(n=3 又は 4)

また、細胞外 Ca 濃度を 1.5mM としたとき、本薬 0.5nM~3 μ M (179pg/mL~1.1 μ g/mL) は用量依存的にカルシトニン分泌を増強し、本薬の EC₅₀ は 34.1nM (12.2ng/mL) であった。

以上より、本薬は Ca によるカルシトニン分泌作用を増強することが示唆され、U6 及び U12 の反応は本薬 3nM (1.1ng/mL) よりも低かったことから、U6 及び U12 の活性は本薬の 1/333 未満であると考察されている。

iv) 受容体結合試験 (試験番号 AL-2216-G、AL-2217-G、AL-2504-G 及び AL-2667 : 4.2.1.2-2~5)

各種受容体、チャネル及びトランスポーターへの各放射性リガンドの結合に対する、本薬 50、500nM 及び 5 μ M (17.9、179ng/mL 及び 1.8 μ g/mL) 及び(S)-1493 5 μ M (1.8 μ g/mL) の結合阻害作

用が検討された。

本薬 50nM (17.9ng/mL) は、5-HT_{1A} 受容体及び Na チャネルに対する各リガンドの結合を 30%以上阻害し、本薬 500nM (179ng/mL) はアドレナリン α_{2A} 受容体、アドレナリン β₂ 受容体、Ca チャネル L 型フェニルアルキルアミン結合部位、ドパミン D₃ 受容体、Na チャネル、5-HT_{1A} 受容体、5-HT_{2A} 受容体、5-HT トランスポーター及びシグマ受容体に対する結合を 30%以上阻害した。また、本薬 5μM (1.8μg/mL) 及び(S)-1493 5μM (1.8μg/mL) は、各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対して同程度の結合阻害率を示した。

Ca 受容体と、上記成績から本薬との親和性が示唆されたアドレナリン α_{2A} 受容体、アドレナリン β₂ 受容体、ドパミン D₃ 受容体、5-HT_{1A} 受容体、5-HT_{2A} 受容体及び 5-HT トランスポーター、並びに Ca 受容体と構造的相同性が高い GABA_B 受容体 (GABA_{B1a}、GABA_{B1b}、GABA_{B1a}+GABA_{B2}) について、³H 標識した本薬の結合親和性が検討された (表 2)。なお、アドレナリン β₂ 受容体、ドパミン D₃ 受容体、GABA_{B1a} 受容体、GABA_{B1b} 受容体及び GABA_{B1a}+GABA_{B2} 受容体に対する結合親和性については、特異的結合が低いため計算できなかったと説明されている。

<表 2 ³H 標識した本薬の受容体選択性>

	Kd 値 (nM)	Bmax (fmol/mg protein)
Ca 受容体	4.36	7,796
アドレナリン α _{2A} 受容体	38.84	132,298
5-HT _{1A} 受容体 (高親和性部位)	4.13	7,473
5-HT _{1A} 受容体 (低親和性部位)	129.59	118,186
5-HT _{2A} 受容体	28.18	39,395
5-HT トランスポーター	36.09	62,040

(n=1)

さらに、モルモット脳組織において、シグマ受容体とそのリガンドである³H 標識 1,3-di-*o*-tolylguanidine (³H)DTG) の結合を本薬 3nM~3μM (1.1ng/mL~1.1μg/mL) は Ki 値 210±53nM (75±19ng/mL) (平均値±標準偏差、以下同様) で阻害した (n=3)。

上記成績において、³H 標識した本薬の 5-HT_{1A} 受容体に対する親和性と Ca 受容体への親和性が類似していることから、本薬の 5-HT_{1A} 受容体へのアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用が aequorin (細胞内で Ca と結合することで発光する) を発現したチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて検討された。本薬 10nM~10μM (3.6ng/mL から 3.6μg/mL) は 5-HT_{1A} 受容体に対してアゴニスト作用を示さなかった。また、本薬 5nM~5μM (1.8ng/mL~1.8μg/mL) は 500nM (179ng/mL) 以上の濃度で 5-HT_{1A} 受容体アゴニストの 5-carboxamidotryptamine の作用を阻害したが、陽性対照である 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト 1-(2-methoxyphenyl)-4-[4-(2-phthalimmido)butyl]piperazine (NAN-190) の作用の約 1/100 であった (IC₅₀: 本薬 510nM、NAN-190 3.90nM)。

以上のことから、本薬の結合は Ca 受容体に対する選択性が高く、Ca 受容体と同等の結合親和性を示す 5-HT_{1A} 受容体に対しては弱いアンタゴニスト作用を示すと考察されている。

② *in vivo* 試験

特に言及しない限り *in vivo* 試験では雄性動物が用いられ、本薬は 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁したものが経口投与された。また、対照群には本薬の媒体が投与された。

i) 本薬の PTH 分泌、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度に対する作用 (試験番号 1493-03 及び 06 :

4.2.1.1-5 及び 6)

ラットに媒体（対照群）又は本薬（0.1～33mg/kg）が単回投与され、投与前及び投与 48 時間後までの血清 PTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度が測定された。対照群と比較して、本薬 0.1mg/kg 以上で投与後 15 分～12 時間まで投与量依存的に血清 PTH 濃度の低下が認められ、最大反応は投与 30～90 分後であった。投与 24 時間後までの血清 PTH 濃度-時間曲線下面積から求めた 50%有効用量（以下、ED₅₀ : median effective dose）は 4.2mg/kg であった。また、本薬 1mg/kg 以上で、血清総 Ca 濃度の低下が投与 30 分後から、血清 P 濃度の上昇が 3 時間後から認められ、いずれも投与 3～6 時間後に最大反応を示した。

左腎臓の一部の分岐動脈を結紮し右腎臓を摘出した部分腎臓摘出ラット（以下、部分腎摘ラット）（n=42）では、偽手術ラット（n=7）と比較して血清クレアチニン濃度の上昇（偽手術ラット 0.339±0.012mg/dL、部分腎摘ラット 1.191±0.043mg/dL）（平均値±標準誤差、以下同様）、血清 PTH 濃度の上昇（偽手術ラット 57±4pg/mL、部分腎摘ラット 581±38pg/mL）、血清 Ca 濃度の低下（偽手術ラット 9.69±0.13mg/dL、部分腎摘ラット 9.19±0.05mg/dL）及び血清 P 濃度の上昇（偽手術ラット 6.06±0.14mg/dL、部分腎摘ラット 6.99±0.14mg/dL）が有意に認められた（いずれも p<0.01、Student の t 検定）。

部分腎摘ラットに媒体（対照群）又は本薬（0.33～33mg/kg）が単回投与され、投与前及び投与 48 時間後までの血清 PTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度が測定された。対照群と比較して、本薬投与後 15 分～12 時間まで投与量依存的に血清 PTH 濃度の低下が認められ、投与 24 時間後までの血清 PTH 濃度-時間曲線下面積から求めた ED₅₀ は 4.8mg/kg であった。また、血清総 Ca 濃度低下作用は、本薬 3.3mg/kg 以上で投与 30 分後から認められた。血清 P 濃度の上昇は本薬 3.3mg/kg で認められたものの、他の投与量では有意な変化は認められなかった（p≥0.05、Dunnett 検定）。

以上から、本薬投与後に血清 PTH 濃度が低下し、その後血清 Ca 濃度の低下及び血清 P 濃度の上昇が認められることから、血清 Ca 濃度低下及び血清 P 濃度上昇作用は、本薬の二次的な作用であると考察されている。

ii) 本薬の Ca 動態に対する作用（試験番号 R2002070、1493-50 及び 6271-269 : 4.2.1.1-11～13)

ラットの甲状腺及び副甲状腺を摘出した 1 週間後、血中 PTH を維持し血中 Ca 濃度を維持するため、PTH にイムノグロブリンの Fc フラグメントを融合させたタンパク質（PTH-Fc）を皮下投与し、18 時間後に溶媒（20%カプチブル水溶液）（対照群）又は本薬 30mg/kg が単回投与された。本薬投与前、投与 1、3 及び 5 時間後の血中 Ca 濃度には、対照群と同様に変動は認められなかった。

したがって、本薬の血中 Ca 濃度低下作用は、甲状腺及び副甲状腺に作用することにより発現することが示唆された。

部分腎摘ラットに媒体（対照群）又は本薬 15mg/kg が 1 日 1 回 30 日間反復投与され、投与 27～30 日目における 1 日あたりの Ca の摂取量、尿及び糞中排泄量が算出され、見かけの Ca 腸管吸収量が算出された。本薬 15mg/kg の投与により、見かけの腸管 Ca 吸収量は対照群と比較して増加傾向であり、尿中 Ca 排泄量は対照群と同程度であった。

当該試験において、尿中 Ca 排泄量に本薬の影響が認められなかった理由として申請者は、腎機能が低下しているため、腎臓での再吸収の抑制機構が機能しなかった可能性を挙げている。

また、サルに媒体（対照群）又は本薬 15mg/kg が 1 日 2 回 28 日間反復投与され、投与 15 日目に⁴⁵Caで標識した CaCl₂ が経口投与され、336 時間後までの血中⁴⁵Ca濃度が測定された。対照群と本薬群は同様の血中⁴⁵Ca濃度推移を示し、投与 1 時間後に血中⁴⁵Ca濃度は最高濃度に達した。

したがって、本薬は腸管における Ca 吸収に影響しないと考察されている。

iii) 本薬の副甲状腺細胞に対する作用（試験番号 1493-37、1493-05 及び 1493-07 : 4.2.1.1-7~9）

ラットに媒体（対照群）又は本薬（1 及び 5mg/kg）が 5 日間反復投与され、投与初日から、増殖期（S 期）の細胞を標識するチミジン類似体 5-bromo-2'-deoxyuridine（以下、BrdU）が腹腔内に持続注入された。最終投与翌日に副甲状腺が摘出され、副甲状腺細胞に占める BrdU 陽性細胞の割合が算出された。本薬投与群では、対照群に比較して、副甲状腺 BrdU 陽性細胞の割合が減少していた（対照群 4.34±0.35%（平均値±標準誤差、以下同様）、本薬 1mg/kg 群 3.39±0.20%、本薬 5mg/kg 群 2.39±0.24%、n=9）（対照群 vs 1mg/kg 群 : p<0.05、対照群 vs 5mg/kg 群 : p<0.01、Dunnnett 検定）。

部分腎摘ラットに媒体（対照群）又は本薬（1 及び 5mg/kg）、偽手術群に媒体が、手術 3 日後から 1 日 1 回 5 日間反復投与され、投与初日から BrdU が腹腔内に持続注入され、投与終了翌日に副甲状腺細胞に占める BrdU 陽性細胞の割合が算出された。部分腎摘ラット対照群では、偽手術群と比較して副甲状腺 BrdU 陽性細胞割合の増加が認められ（偽手術群 4.36±0.69%、対照群 19.50±2.75%、n=9 : p<0.01、Dunnnett 検定）、本薬群では、対照群に比較して、副甲状腺 BrdU 陽性細胞の割合が減少していた（本薬 1mg/kg 群 12.97±1.28%（n=8）、本薬 5mg/kg 群 11.69±1.93%（n=9））（対照群 vs 5mg/kg 群 : p<0.05、Dunnnett 検定）。

部分腎摘ラットに媒体（対照群）又は本薬（3 及び 15mg/kg）、偽手術群に媒体が、手術 2 週後から 1 日 1 回 36 日間反復投与され、投与終了翌日に副甲状腺細胞数が算出された。偽手術群と比較して対照群では副甲状腺細胞数が増加しており（偽手術群 $10.4 \pm 0.9 \times 10^4$ （n=12）、対照群 $26.8 \pm 2.2 \times 10^4$ （n=10） : p<0.01、Dunnnett 検定）、本薬群では対照群に比較して、副甲状腺細胞数が減少していた（本薬 3mg/kg 群 $22.6 \pm 3.1 \times 10^4$ （n=11）、本薬 15mg/kg 群 $14.2 \pm 1.3 \times 10^4$ （n=9））（対照群 vs 15mg/kg 群 : p<0.01、Dunnnett 検定）。

以上のことから、本薬は副甲状腺細胞過形成の進展を抑制することが示唆されたと考察されている。

iv) 骨障害に対する作用（試験番号 1493-09 : 4.2.1.1-10）

部分腎摘ラットに媒体（対照群）又は本薬 3 及び 15mg/kg、偽手術群に媒体が、手術 12 週後から 1 日 1 回 41 日間反復投与され、脛骨骨髓線維量（組織中に占める線維の体積割合）及び皮質骨粗鬆化率（皮質骨中に占める空胞の体積割合）が測定された。偽手術群と比較して対照群では骨髓線維量が増加しており（偽手術群 0.01±0.01%、対照群 5.84±1.92%、n=12 : p<0.05、t 検定）、本薬群では、対照群と比較して、骨髓線維量が減少していた（本薬 3mg/kg 群 3.70±0.96%（n=11）、本薬 15mg/kg 群 1.27±0.31%（n=10））（対照群 vs 15mg/kg 群 : p<0.05、閉手順の t 検定）。また、偽手術群と比較して、対照群では皮質骨粗鬆化率が増加しており（偽手術群 0.77±0.08%、対照群 5.43±1.52%、n=12 : p<0.05、t 検定）、本薬群では対照群に比較して、皮質骨粗鬆化率が減少していた（本薬 3mg/kg 群 3.93±1.19%（n=11）、本薬 15mg/kg 群 1.91±0.45%

(n=10)) (対照群 vs 15mg/kg 群 : p<0.05、閉手順の t 検定)。

以上のことから、本薬は腎障害による骨障害を抑制することが示唆されたと考察されている。

③ 代謝物の Ca 受容体に対する作用 (試験番号 1493-15、1493-51 及び R2002079 : 4.2.1.1-15~17)

蛍光 Ca 指示薬を取り込ませた HEK293 (4.0-7) 細胞を用いて、本薬の推定一次代謝物の Ca 受容体に対する作用が測定された。3',4'-diOH trifluoroacetate (以下、TFA 塩)、5',6'-diOH TFA 塩及び (R)-(+)-1-(1-naphthyl)ethylamine (以下、R-NEA) hydrochloride *はそれぞれ本薬の 1/32、1/250及び 1/1,700 の活性を示したが、その他の推定代謝物である 3-(trifluoromethyl)cinnamic acid (以下、CAFM)*、3-(trifluoromethyl) cinnamic acid glycine conjugate*及び 3-(trifluoromethyl)hydrocinnamic acid (以下、PAFM)* は300µM まで、3-[3-(trifluoromethyl)phenyl] propylamine*は 100µM まで活性を示さなかった。

なお、本薬の diOH グルクロン酸抱合体である U6 及び U12 の活性については、「(1) 効力を裏付ける試験 ① *in vitro* 試験 iii) ラット甲状腺腫瘍様癌細胞からのカルシトニン分泌に対する作用」の項参照。

④ 部分腎摘ラットにおける大動脈及び心臓 Ca 含量に対する作用 (カルシトリオールとの比較) (試験番号 1493-44 : 4.2.1.1-14)

部分腎摘ラットに本薬の媒体+カルシトリオールの溶媒 (生理食塩水、以下同様) (対照群)、本薬 15mg/kg+カルシトリオールの溶媒又は本薬の媒体+カルシトリオール 0.05µg/kg、偽手術群に各溶媒が、手術 24 日後から 1 日 1 回 29 日間反復投与[†]され、最終投与 90 分及び 23 時間後の血清 PTH 濃度、血清 P 濃度、血清 Ca 濃度が測定され、また、最終投与翌日に腎臓、心臓及び大動脈が摘出され、臓器 Ca 含量が測定された。各群における最終投与 90 分及び 23 時間後の血清生化学検査値及び各臓器 Ca 含量は表 3 のとおりであった。

<表 3 最終投与後の各血清生化学検査値及び各臓器 Ca 含量>

	血清生化学検査値						臓器 Ca 含量 (mg/g, dry w.)		
	PTH (pg/mL)		Ca (mg/dL)		P (mg/dL)		心臓	大動脈	腎臓
	90 分後	23 時間後	90 分後	23 時間後	90 分後	23 時間後			
偽手術群 (n=12)	148±45	192±46	8.63±0.14	8.92±0.10	6.53±0.18	6.47±0.15	0.17±0.00	0.3±0.0	1.8±0.4
対照群 (n=12)	1,315±156 ##	1,251±146 ##	7.16±0.29 ##	7.54±0.31 ##	12.95±0.85 ##	11.55±0.70 ##	0.18±0.01	1.3±0.5 ##	3.9±0.5 ##
カルシトリオール群 (n=11)	1,029±171	916±144	8.20±0.38	8.88±0.26 *	13.73±1.47	14.89±1.67	0.66±0.31	22.1±10.8 **	23.2±10.9
本薬群 (n=10)	666±123 **	921±117	6.11±0.20 *	7.08±0.25	13.64±0.83	13.77±1.03	0.17±0.01	2.2±1.7	8.5±2.7

(平均値±標準誤差)

p<0.01 vs 偽手術群 (Mann-Whitney 検定)

* p<0.05 vs 対照群 (Dunnett 検定)

** p<0.01 vs 対照群 (Dunnett 検定)

以上から、部分腎摘ラットにおいて、カルシトリオール群では心臓、大動脈及び腎臓における Ca 含量の増加が認められたのに対し、本薬群では心臓、大動脈及び腎臓における Ca 含量に大きな変化は認められなかったことから、本薬は心臓、大動脈及び腎臓の Ca 含量に影響を及ぼし難いことが示唆されたが、この差は血清 Ca 濃度に対する作用の違いに起因すると考察されている。

[†] カルシトリオール及びカルシトリオールの溶媒は週に 2 回、計 9 回反復静脈内投与された。

(2) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に及ぼす影響（試験番号 0200XA31.002、1001XA31.002、0240XA31.002、0223BA31.002、0222XA31.002、0204XA31.002 及び 0238XA31.002 : 4.2.1.3-1~7）

マウスに媒体（対照群）及び本薬 20~200mg/kg が単回投与され、一般症状及び行動、自発運動量、ペントバルビタール誘発麻酔、電撃痙攣、薬剤（ペンチレンテトラゾール及びストリキニーネ）誘発痙攣、フェニルキノン誘発疼痛及び体温に及ぼす影響が検討され、また、ラットに溶媒及び本薬 20~200mg/kg が単回投与され、酵母菌体誘発発熱作用に及ぼす影響が検討された。本薬 200mg/kg で投与 45~50 分後の自発運動量の有意な低下が認められたものの（対照群と比較して 48%の低下、 $p \leq 0.05$ 、Tukey HSD 多重比較検定）、その他の検討項目における有意な作用は認められなかった。

② 心血管系に及ぼす影響

i) 心筋イオンチャネル電流に及ぼす影響（試験番号 CT9704、040409.BNH、040410.BNH、040411.BNH 及び 040412.BNH : 4.2.1.3-8~12）

各イオンチャネルに電流に対する本薬 1.4 μ M（500ng/mL）の阻害活性は表 4 のとおりであった。

<表 4 各チャネルの電流阻害作用>

チャネル 動物種	L型 Ca チャネル ウサギ	Kv4.3 ラット	K _{ATP} ラット	NaCh ヒト	Kv1.5 ヒト	Kir2.2 ヒト	hERG ヒト
阻害率 (%)	4.1 \pm 1.3	44.6 \pm 3.5	95.3 \pm 1.6	22.5 \pm 4.6	19.5 \pm 4.6	7.0 \pm 2.0	11.7 \pm 3.8

(平均値 \pm 標準誤差)

Kv4.3 : voltage-dependent K channel 4.3

K_{ATP} : cardiac ATP-sensitive K channel

NaCh : cardiac Na channel

Kv1.5 : voltage-dependent K channel 1.5

Kir2.2 : inwardly rectifying K channel 2.2

hERG : human ether-a-go-go-related gene

以上において、本薬が阻害活性を示したイオンチャネル（Kv4.3、K_{ATP}、NaCh 及び Kv1.5）に対し、阻害活性と本薬濃度の関係について検討するために灌流前調製物の本薬の濃度測定を行われたが、試験時の実際の本薬濃度は設定した濃度の約 1/10 となっており、本薬の設定濃度が 1 μ M（357ng/mL）以下については実際の濃度が不明であることが明らかとなったため、K_{ATP} に対する阻害活性と本薬濃度の関係については検討することができなかった（設定濃度 100nM~1 μ M〈35.7~357ng/mL〉）。NaCh 電流に対する本薬の IC₅₀ は 540nM（193ng/mL）であり、本薬 1.09 μ M（390ng/mL）における Kv4.3 及び Kv1.5 の阻害率は 67.4 \pm 3.8%（n=4）（平均値 \pm 標準誤差、以下同様）及び 97.6 \pm 0.7%であった。なお、設定濃度と実際の濃度に差が認められた理由は不明とされている。

ii) 摘出乳頭筋活動電位に及ぼす影響（試験番号 B051211 : 4.2.1.3-13）

モルモット摘出乳頭筋の活動電位持続時間に対する本薬濃度の影響を検討したところ、本薬 7.8~341nM（2.8~122ng/mL）（設定濃度は 84nM~2.8 μ M〈30ng/mL~1 μ g/mL〉）において、摘出乳頭筋の活動電位持続時間、静止膜電位、活動電位振幅及び活動電位最大立ち上がり速度は影響されなかった。

iii) 心電図及び血行動態に及ぼす影響 (試験番号 93138 : 4.2.1.3-14)

イヌに本薬 2~50mg/kg が単回投与され、投与前、投与 5 分~24 時間後の心電図及び血行動態(心拍数、全身血圧、心拍出量等) が測定されたが、本薬はこれらに影響を及ぼさなかった。

③ 呼吸器系に及ぼす影響

i) 気道抵抗に及ぼす影響 (試験番号 1082XA31.002 : 4.2.1.3-15)

麻酔下のモルモットに対し、本薬 2~20mg/kg 単回静脈内投与時の気道抵抗が測定され、本薬 20mg/kg 投与約 4 分後の気道抵抗は 60%増加が認められた。また、本薬 20mg/kg 投与約 6 分後に 4 匹中 1 匹に死亡が認められた。

④ 補足的安全性薬理試験 (試験番号 0210XA31.002、0239XA31.002、0209XA31.002、970145 及び 104433 : 4.2.1.3-16~20)

モルモット摘出回腸の収縮反応に対し、本薬 280nM (100ng/mL) の影響は認められず、アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮にも本薬の影響は認められなかった。

マウスの腸管輸送率について、本薬 200mg/kg 単回投与により 34%の増強が認められ、ラットの尿量、尿の pH、尿中電解質 (Na、K、Ca、Cl) については、本薬 20~200mg/kg 単回投与時に約 10 倍の尿中 Ca 排泄量増加が認められた。

また、ラットの経口耐糖能について、本薬 100mg/kg 1 日 1 回 5 日間反復投与時の 5 日目の本薬投与後 2 時間にグルコースを負荷し、0.5~2.0 時間後の血糖値を測定したところ、0.5~1.5 時間後に対照群と比較して 12~38%の血糖値上昇が認められた。

(3) 副次的薬理試験

① Ca 受容体の組織分布について (試験番号 R2002084 : 4.2.1.2-1)

雌性及び雄性マウス及びサル Ca 受容体の mRNA の発現が、*in situ* ハイブリダイゼーション法で検討された。マウス及びサルの副甲状腺に強いシグナルが検出され、マウスでは腎尿細管ヘンレループの太い上行脚に、サルでは腎尿細管ヘンレループの太い上行脚、視床下部、十二指腸及び膵島細胞に中程度のシグナルが認められた。

(4) 薬物相互作用試験

① 部分腎摘ラットにおけるカルシトリオールと本薬の併用試験 (試験番号 1493-17 : 4.2.1.4-1)

部分腎摘ラットに本薬の媒体及びカルシトリオールの溶媒(対照群)、本薬 5mg/kg+カルシトリオールの溶媒、本薬の媒体+カルシトリオール 0.1µg/kg、又は本薬 5mg/kg+カルシトリオール 0.1µg/kg 単回投与 3~72 時間後の血清 PTH 濃度が測定された。本薬は経口投与、カルシトリオールは静脈内投与された。血清 PTH 濃度は、本薬単独投与 3~6 時間後に低下し、投与 24 時間後には投与前値まで回復した。一方、カルシトリオール単独投与では投与 12 時間後から溶媒群と比較して低下し、投与 72 時間後まで溶媒群より低値で推移した。本薬とカルシトリオール併用投与後の血清 PTH 濃度推移は、投与 12 時間後までは本薬単独投与時の、投与 24 時間以降はカルシトリオール単独投与時の推移と同様であったことから、相加的作用であると考察されている。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の効果が減弱する可能性について

機構は、部分腎摘ラットにおいて、本薬単回投与試験（4.2.1.1-6）の血清 PTH 濃度低下作用（10mg/kg：投与前 613±172pg/mL→投与 1.5 時間後 119±99pg/mL）に比べ、本薬 29 日間反復投与試験（4.2.1.1-14）の血清 PTH 濃度低下作用（15mg：投与前 921±117pg/mL（投与 23 時間後の値を投与前値と仮定）→投与 1.5 時間後 666±123pg/mL）がより減弱している可能性があるが、その理由について、Ca 受容体のダウンレギュレーションの可能性はないか、申請者へ説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬はアロステリック効果により Ca イオンの Ca 受容体に対する作用を増強するため、細胞外 Ca 濃度が低下すると本薬の PTH 分泌抑制作用が減弱すると考えられる。単回投与試験と比較して、反復投与試験では本薬の薬理作用により投与前の血清 Ca 濃度が低値を示していたため、本薬の血清 PTH 濃度低下作用が減弱したと考えた。また、血清 P 濃度の上昇は副甲状腺細胞からの PTH 分泌を亢進させることが報告されていることから（J Am Soc Nephrol 9: 1845-1852, 1998）、部分腎摘による腎不全状態が進行し、P の蓄積による PTH 分泌の亢進のために PTH 分泌抑制作用が減弱した可能性も示唆された。以上から、本薬の反復投与による効果減弱作用は、Ca 受容体がダウンレギュレーションしたことに起因する可能性も考えられるが、本薬の血清 Ca 濃度低下作用及び部分腎摘による血清 P 濃度上昇に起因すると考えた。なお、国内長期投与臨床試験において、本薬の投与量は 6 ヶ月以降安定しており、効果の減弱も認められていない。

機構は、部分腎摘ラットにおいて本薬の反復投与による効果減弱が認められた可能性があるものの、本薬の国内長期投与試験（A05、A07、A11）の 3 試験を合計した投与量推移についてみたときに、投与 6 ヶ月以降で投与量構成は安定しており、それぞれの試験において 6 ヶ月以降の血清 iPTH 濃度に上昇は認められておらず、本薬の効果に耐性が生じる傾向は認められていないことから、回答を了承した。

(2) Ca 受容体について

機構は、副甲状腺以外に発現している Ca 受容体の働きについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。Ca 受容体は多くの組織・細胞で発現していることが報告されているが、Ca 受容体の組織分布を検討した際に（「(3) 副次的薬理試験 ① Ca 受容体の組織分布について」の項参照）比較的強い mRNA 発現が認められた脳（視床下部を含む）、甲状腺、胃、十二指腸、膵臓及び腎臓について、Ca 受容体の役割を考察する。

脳においては一般的にシナプス間隙の Ca 濃度を感知して神経伝達を調節する機能を担い、海馬においては、記憶・認知及び電解質代謝、視床下部では体温及び意識状態、脳弓下器官では口渴感に関与することが示唆されている（J Physiol 535: 33-45, 2001; Brain Res 744: 47-56, 1997; Dev Brain Res 100: 13-21, 1997; Physiol Behav 7: 601-607, 1971; J Physiol 212: 411-430, 1971）。甲状腺においてはカルシトニン分泌を促進及び C 細胞の増殖を亢進し（Endocr Pathol 15: 187-219, 2004; Physiol Rev 81: 239-297, 2001; Am J Anat 189: 201-206, 1990）、胃においては壁細胞及びガストリン分泌細胞に発現し胃酸分泌に関与する（Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 289: G1084-G1090, 2005; J Biol Chem 276: 39549-39552, 2001; J Clin Invest 99: 2328-2333, 1997）。十二指腸の Ca 受容体は陰窩細胞、絨毛上皮細胞の一部及びブルナー腺に発現しており、細胞増殖・細胞分化、Ca 吸収、炭酸及びムチン分泌を制御している可能性が考えられている（Physiol Rev 85: 373-422, 2005; Am J

Physiol 274: G122-130, 1998)。膵臓においては α 細胞及び β 細胞に発現しており、グルカゴン及びインスリン分泌に関与している可能性が示唆されている (Physiol Rev 81: 239-297, 2001; Diabetes 49: 409-417, 2000; J Biol Chem 275: 18777-18784, 2000; World J Surg 17: 439-443, 1993)。腎臓ではヘンレループの太い上行脚及び遠位尿細管で Ca 再吸収を制御し (Am J Physiol Renal Physiol 283: F399-F406, 2002; Am J Physiol Renal Physiol 280: F815-F822, 2001; Kidney Blood Press Res 21: 401-412, 1998)、集合管の A 型介在細胞では酸分泌に関与していることが示唆されている (Am J Physiol 274: F611-F622, 1998)。

機構は、Ca 受容体は多数の組織で存在することが確認されており、その役割については不明な点も多いため、Ca 受容体を介した作用に関する今後の基礎研究の発展を期待したいと考える。

(3) 心臓に及ぼす影響について

国内で実施された臨床試験では因果関係の否定できない重篤な有害事象として狭心症、心房粗動及び心筋梗塞が各 1 例認められ、また、因果関係の否定できない有害事象として本薬群だけに QT 間隔延長及び不整脈といった心伝導系の有害事象が認められている。機構は、安全性薬理試験で使用した本薬の濃度、推定血漿中遊離薬物濃度を勘案し、本薬が心血管系へ直接作用する可能性について、説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。サル 13 週間及び 52 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-5 及び 6) において本薬 50mg/kg 以上の経口投与により QT 間隔、QTc 間隔及び ST 間隔の延長が認められ、本薬投与後の ST 間隔の延長は血中 Ca 濃度と負の相関が認められた。各試験における C_{max} の最大値はそれぞれ 188ng/mL 及び 198ng/mL であり、血漿中遊離型薬物濃度はそれぞれ 9ng/mL (25.2nM) 及び 10ng/mL (28.0nM) と推定された。一方、本薬は hERG 電流に対しては 500ng/mL (1.4 μ M) でほとんど影響を示さず、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対しては 122ng/mL (341nM) まで影響を及ぼさず、NaCh 電流に対する IC_{50} 値は、193ng/mL (540nM) であったことから、本薬が直接心筋に作用して QT 間隔を延長させる可能性は低く、イヌ及びサルにおける QT 間隔及び QTc 間隔の延長は血中 Ca 濃度低下に由来すると考えた。

一方、ヒトでの推定最大薬物濃度は、高度肝機能障害患者に本薬 100mg を反復投与したときの定常状態における最高血漿中薬物濃度として $96.4 \times 1.2 \times 7.6 =$ 約 900ng/mL と推定され (肝機能障害患者では C_{max} は健康成人の 1.2 倍であり、健康成人への本薬 100mg 投与時の最大 C_{max} が 96.4ng/mL、高度肝機能障害患者における $t_{1/2}$ (118 時間) 及び投与間隔 (24 時間) から算出した累積係数は 7.6)、また最高血漿中遊離型薬物濃度の最大値は約 45ng/mL (約 125nM) と推定された。この濃度は本薬が hERG 電流及びモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対してほとんど影響を示さなかった濃度よりも低いため、本薬は臨床用量で心室筋の活動電位に影響しないと考えられた。

なお、 K_{ATP} 、Kv1.5 及び Kv4.3 電流に及ぼす本薬の影響について検討を試みたが、本薬の濃度測定ができなかったため、適切な評価ができなかった。

以上から、本薬が臨床用量において K_{ATP} 、Kv1.5 及び Kv4.3 電流を阻害する可能性は否定できないが、反復経口投与毒性試験、モルモット摘出乳頭筋活動電位試験等を評価した結果、これらのチャンネル電流阻害が心血管系機能に重大な直接作用を及ぼす可能性は低いと考えられた。

機構は、臨床用量における K_{ATP} 、Kv1.5 及び Kv4.3 電流に対する本薬の影響については不明で

あるものの、hERG 電流、モルモット摘出乳頭筋活動電位に対する影響が認められなかった濃度と比較して、推定最高血漿中遊離型薬物濃度の最大値、並びに QT 間隔、QTc 間隔及び ST 間隔延長が認められたサルの血漿中本薬濃度の方が低い値であったこと、サルの ST 間隔延長と血中 Ca 濃度に負の相関が認められることから、申請者の回答を了承した。

(4) 本薬の Ca 受容体以外の受容体等に対する作用について

機構は、本薬のヒトでの推定最高血漿中遊離型濃度の最大値が約 125nM であることを踏まえて、本薬が Ca 受容体以外の受容体、チャネル及びトランスポーターに作用し、有害事象が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床用量で本薬が結合する可能性のあるアドレナリン α_{2A} 受容体、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体、5-HT_{2A} 受容体、5-HT トランスポーター、Na チャネル及びシグマ受容体では、本薬 50nM における結合親和性が比較的高かったため、本薬がこれらの受容体等に作用したときに予想される薬理作用及び有害事象について非臨床試験成績及び臨床試験成績から考察した。非臨床試験及び臨床試験においてアドレナリン α_{2A} 受容体に関連する鎮静作用、痛覚への作用及び血圧への作用、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体に関連するセロトニン症候群、血管収縮作用、血小板凝集作用及び抗不安作用、5-HT トランスポーターに関連するセロトニン症候群及び心臓弁線維化、Na チャネルに関連する痙攣閾値の変動、心筋静止膜電位の変動、運動機能への作用、ジストニア及び痛覚への作用、並びにシグマ受容体に関連する自発運動量への作用及び痙攣作用に対する明らかな影響は認められなかった。セロトニン 5-HT_{1A} 受容体については、*in vitro* 試験成績からアゴニスト作用を示さないが遮断作用を示すことが示唆されているものの、サル又はげっ歯類では 5-HT_{1A} 受容体遮断により、抗不安作用及び記憶障害抑制作用が発現することが報告されているが、げっ歯類では認知は影響されないということが報告されていること、更に、ヒトでの 5-HT_{1A} 受容体遮断による症状は明確でないことから、本薬によるヒト 5-HT_{1A} 受容体遮断の影響を否定することはできないが、临床上大きな問題を生じる可能性は低いと考える。

以上からこれら受容体等に作用して中枢神経系及び心血管系の薬理作用及び有害事象を発現させる可能性は低いと考えた。（呼吸器への影響については「(5) 呼吸器系に及ぼす影響について」の項参照）

機構は、非臨床試験及び臨床試験成績から、これらの受容体特異的な事象は明らかには認められていないとする申請者の回答を了承した。

(5) 呼吸器系に及ぼす影響について

機構は、本薬 20mg/kg の静脈内投与によりモルモットの気道抵抗が上昇し 4 匹中 1 匹の死亡が認められており（4.2.1.3-15）、ラット及びウサギの経口投与毒性試験（4.2.3.2-1、3 及び 4.2.3.5.2-3）においても異常呼吸音や呼吸困難などが認められていることから、当該事項の原因について考察し、臨床における呼吸器系への影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。モルモットで認められた気道抵抗上昇については原因不明であるものの、受容体結合阻害試験において、アドレナリン β_2 受容体（交感神経系）、ニューロキニン NK₁ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体（軸索反射系）に対し本薬は高濃度で結合することが示されていることから、本薬を高用量で静脈内投与した場合に、これら受容体に本薬が結合

し、交感神経系又は軸索反射系に作用する可能性は否定できないと考えた。しかし、気道抵抗の上昇は本薬を大量に静脈内投与した場合に認められたことから、臨床使用実態下において発現する可能性は極めて低いと考えた。一方、ラット及びウサギ経口投与毒性試験で認められた異常呼吸音や呼吸困難については、原因不明であるものの、本薬投与により顎及び鼻吻周囲の被毛汚濁が認められることから気道又は鼻腔分泌物の増加を主体とする所見であると考えた。しかし、ラットやウサギで認められた異常呼吸音や呼吸困難はイヌやサルといった大型動物では認められないため、気管や気管支が太いヒトで発現しないと考えられる。なお、臨床試験では唾液、痰及び鼻汁などの分泌亢進は認められていない。

機構は、モルモットに対する気道抵抗の上昇は一過性であり投与 10 分後に回復していること、6mg/kg 以下では認められていないことから、申請者の主張するように、大量静脈内投与に起因する可能性は高いと考える。また、臨床試験成績において、分泌物の亢進に関連する有害事象がほとんど認められておらず、国内二重盲検比較試験（A10）の呼吸器系に関連した有害事象（器官別大分類：呼吸器、胸郭及び縦隔障害）の発現頻度はプラセボ群と同程度であったことから、申請用量範囲内で本薬がヒトの呼吸器系に及ぼす影響は低いものとする。

(6) 本薬の代謝物の作用について

機構は、本薬の主要代謝物である PAFM の血漿中濃度が本薬の血漿中濃度の約 200 倍に相当するため、PAFM の安全性評価が十分であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。Ca 受容体に対する代謝物の作用は検討したものの、その他の受容体、チャンネル等への影響は検討していない。ヒトにおいて主要代謝物である PAFM はサルにおいても主要代謝物であり（4.2.2.4-4）、約 100 倍（20～210 倍）の存在比で存在しており、サルを用いた毒性試験（4.2.3.2-6）で本薬 100mg/kg が 52 週間反復経口投与されていることから、代謝物の安全性評価は十分されていると考えている。

機構は、本薬に比較して本薬の代謝物の Ca 受容体への影響は少ないことが示唆されているものの、他の受容体等に対する特性は明確になっておらず、代謝物によっては本薬の血漿中濃度より遙かに高濃度で血中に存在するため、今後本薬の代謝物の Ca 受容体以外の受容体結合性等の特性について検討することが望ましいと考えるが、本薬の PTH 低下作用を示す投与量よりも多く投与された毒性試験成績から本薬及びその代謝物全体としての安全性評価はなされていると考える。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びサルに本薬又は本薬の¹⁴C標識体を経口投与した時の血漿中濃度推移及び代謝が検討された。また、ラットにおける組織分布、胎児移行性、並びに尿糞呼気中、胆汁中及び乳汁中排泄が検討された。放射能は液体シンチレーションカウンターで測定、又は、ホスホイメージャースクリーンに露出させた後にコンピューター画像に変換して測定/解析された。本薬の定量には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（以下、LC-MS/MS）法が用いられた。なお、特に言及しない限り *in vivo* 試験では雄性動物が用いられた。

(1) 吸収

① 細胞単層膜透過性試験 (試験番号 P030556 : 5.3.2.3-1)

本薬の消化管吸収における担体輸送の寄与について検討するため、ヒト結腸癌由来の Caco-2 細胞を用いて、本薬 (2、20 及び 200 μmol/L) の頂側膜側から側底膜側 (吸収方向) 及び側底膜側から頂側膜側 (排出方向) への見かけの透過係数 (P_{app}) が算出された。すべての濃度で P_{app} (排出方向) / P_{app} (吸収方向) 比は 1 以上の値を示した。しかし、本薬の P_{app} (吸収方向及び排出方向) に濃度依存性は認められなかったこと、並びに本試験で設定された生理的条件下 (頂側膜側 : pH 6.0、側底膜側 : pH 7.4) では、受動拡散により吸収される塩基性化合物の P_{app} (排出方向) / P_{app} (吸収方向) 比は 1 より大きい値を示すと報告されていること (Pharm Res 20: 1141-1148, 2003) から、小腸において本薬が特殊輸送機構によって排出される可能性は低いと考察されている。

② 単回投与試験 (試験番号 PK0007、PK0012、XXXXXXXXXX86-57 及び 6271-217 : 4.2.2.2-1、2、4 及び 5)

ラットに本薬 0.2、1、5 及び 25mg/kg、サルに 1、5 及び 25mg/kg が単回経口投与され、本薬の血漿中濃度推移から表 5 の薬物動態パラメータが算出された。また、ラット及びサルに本薬 1mg/kg が単回静脈内投与され、薬物動態パラメータが表 6 のとおり算出された。

<表 5 ラット及びサルの本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	V_d/F (L/kg)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
ラット	0.2	0.419±0.108	1.30±0.67	3.27±0.98	67.8±27.9	386±100	7.06±3.20	4.47±2.23	1.04
	1	3.55±0.83	1.90±1.34	21.5±5.3	48.4±10.1	216±58*	5.18±0.30	3.08±0.41	1.37
	5	15.7±3.8	1.80±1.44	109±22	47.2±9.6	324±61	6.13±0.49	4.86±1.09	1.39
	25	59.6±13.4	3.80±2.68	577±72	43.8±5.2	443±83#	7.64±0.83	6.97±0.53*#	1.47
サル	1	1.46±0.60	2.7±1.2	13.8±10.0	104±71	545±207	7.31±2.18*	4.28±1.46*#	2.83
	5	10.3±2.6	3.3±1.2	100±31	54.2±20.6	599±230	10.3±0.4	7.64±0.59	4.11
	25	60.9±29.7	6.7±2.3	686±296	43.5±24.7	536±304	13.0±1.4	8.59±1.30	5.63

平均値±標準偏差、ラット n=5、サル n=3

C_{max} : 最高血漿中薬物濃度、 t_{max} : 最高血漿中薬物濃度到達時間、AUC : 無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、CL/F : 見かけのクリアランス、 V_d/F : 見かけの分布容積、MRT : 平均滞留時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、F : 生物学的利用率

ラット ; * : $p < 0.05$ (vs 0.2mg/kg群)、# : $p < 0.05$ (vs 1mg/kg群)、Tukeyの多重比較検定

サル ; * : $p < 0.01$ (vs 25mg/kg群)、# : $p < 0.05$ (vs 5mg/kg群)、Tukeyの多重比較検定

<表 6 ラット及びサルの本薬単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg/kg)	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	1	1,570±1,250	1.00±0.68	2.54±1.85	2.55±0.43	5.50±1.85
サル	1	487±117	2.15±0.60	13.5±1.3	6.56±1.60	10.6±2.9

平均値±標準偏差、ラット n=5、サル n=3

CL : クリアランス、 V_{ss} : 定常状態における分布容積

ラットにおいて、本薬単回経口投与時の AUC は投与量にほぼ比例して上昇し、CL/F 及び V_d/F に投与量依存的な変化は認められていないことから、この投与量範囲における薬物動態はほぼ線形であることが示唆されたが、 C_{max} が投与量の増加に比例した上昇を示さなかった理由は、吸収過程の飽和のためであると考察された。サルにおいて、本薬単回経口投与時の C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して上昇し、他の薬物動態パラメータでは明確な用量依存性が見られなかった

ことから、この投与量範囲における薬物動態はほぼ線形であるとされ、また、 t_{max} は用量の増加に伴って遅延する傾向が見られたが、これは吸収量の増加によるものであると考察された。さらに、ラット及びサル共に、生物学的利用率が 1.04~5.63%と低値であったことから、本薬は初回通過効果の影響を受ける薬物であると考察された。

一方、ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回経口投与及び単回静脈内投与時、又はサルに本薬の ^{14}C 標識体 10 及び 100mg/kg を単回経口投与時の放射能推移のパラメータは表 7 のとおりであった。

＜表 7 ラット及びサルの本薬の標識体単回経口及び静脈内投与時の薬物動態パラメータ＞

		投与量 (mg/kg)	C_{max}	t_{max} (h)	AUC	$t_{1/2}$ (h)	吸収率 (%)
ラット	経口	1	75.4±16.6 ng eq./mL	6.00±0.00	1,743.3±307.4 ng eq.·h/mL	20.5±0.8	33.8
	静脈内	1	-	-	5,151.7±1922.3 ng eq.·h/mL	17.1±1.1	-
サル	経口	10	8.65±1.94 µg eq./g	4.67±1.15	153±25.8 µg eq.·h/g	65.5±19.9	-
		100	49.5±4.19 µg eq./g	9.33±2.31	1,627±535 µg eq.·h/g	65.2±1.93	-

平均値±標準偏差、n=3

ラットの $t_{1/2}$ は、非標識体での試験の約 3~7 倍の値を示したが、これは本薬の代謝物が体内に滞留しているためと考察された。また、経口投与後の血漿中放射能濃度推移が二峰性を示していることから腸肝循環が示唆されたが、静脈内投与時の推移にこのようなプロファイルが見られないことから、本薬の吸収部位における溶解速度の変化が原因と考察された。また、サルの AUC は投与量に伴い増加した。

③ 反復投与試験（試験番号 PK0203 及び 86-66 : 4.2.2.2-3 及び 6）

ラット及びサルに本薬 5mg/kg、単回投与時及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与最終日の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。また、各投与日における本薬トラフ濃度から累積係数が表 9 のとおり算出された。

＜表 8 ラット及びサルの本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ＞

	投与回数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	V_d/F (L/kg)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	1 回目	24.9±5.3	1.75±0.50	159±21	32.0±4.5	182±29	6.10±0.70	3.97±0.52
	7 回目	24.8±6.8	2.06±1.53	171±29	29.9±5.2	223±59	7.14±0.53	5.10±0.79
サル	1 回目	8.06±1.84	3.0±1.2	70.0±20.2	76.8±25.0	656±278	8.08±1.36	5.97±2.18
	7 回目	13.2±3.9	2.5±1.0	106±18*	48.4±9.4	744±335	10.4±2.0	11.2±6.5

平均値±標準偏差、ラット n=4、サル n=4

* : p<0.05(vs 1 日目)、Student の t 検定

＜表 9 ラット及びサルの本薬反復経口投与時のトラフ濃度値及び累積係数＞

投与回数		1	2	3	4	5	6
ラット	トラフ濃度 (ng/mL)	0.303±0.088	0.299±0.072	0.368±0.080	0.389±0.122	0.420±0.057	0.888±0.858
	累積係数	1.00	0.987	1.21	1.28	1.39	2.93
サル	トラフ濃度 (ng/mL)	0.403±0.128	0.590±0.197	0.830±0.173	0.704±0.168	0.783±0.137	0.674±0.143
	累積係数	1.00	1.46	2.06	1.75	1.94	1.67

平均値±標準偏差

ラットでは投与初回と投与 7 日目の値を比較して薬物動態パラメータの値は、ほぼ同様であったことから、反復投与によって本薬の体内動態は変動しないとされた。また、トラフ濃度は投与回数に依存して上昇したが、上昇の程度はわずかであり、投与 6 回目では、4 匹中 1 匹で明らかに高い血中濃度を示したため、平均値として高値となったものであった。サルで投与初日と投与 7 日目の値を比較すると AUC で有意差が認められたが、AUC の上昇は 1.5 倍程度であり、他の薬物動態パラメータには差が認められていないことから、この投与スケジュールでは本薬の体内動態は変動しないと推察されている。また、トラフ濃度は投与 3 回目以降にほぼ同じ値を示したことから、この投与期間において定常状態に達していると考えられている。

④ 肝・腎障害モデルラットにおける単回投与試験（試験番号 PK0105 : 4.2.2.7-1）

四塩化炭素/オリーブ油混液の腹腔内投与による肝障害モデルラット、硝酸ウラニル溶液の尾静脈内投与による腎障害モデルラット及び正常ラット（対照群）における本薬 5mg/kg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

＜表 10 肝・腎障害モデルラットにおける本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ＞

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	V _d /F (L/kg)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
正常ラット	16.3±6.2	1.8±0.5	118±20	43.3±8.3	281±69	6.85±0.95	4.46±0.29
肝障害モデルラット	116±71*	1.2±0.9	793±470*	8.84±5.94*	50.3±32.2*	5.80±1.14	4.18±1.76
腎障害モデルラット	17.7±8.6	5.1±3.6	237±161	26.9±11.7	322±142	13.4±4.6*	9.38±4.10*

平均値±標準偏差、n=4

* : p<0.05(vs 対照群)、Dunnett の多重検定

正常ラットと比較して肝障害モデルラットにおける C_{max} 及び AUC は約 7 倍、CL/F 及び V_d/F は約 1/5～1/6 倍であり、肝障害患者への本薬の投与は低用量から慎重に行う必要があると考察された。また、腎障害モデルラットでは、正常ラットに比べ本薬血漿中濃度の上昇が遅く消失も緩やかであったが、ラットでは本薬は未変化体として尿中排泄されないため（PK0013 試験：4.2.2.4-2 「(3) 代謝 ⑤ ラット及びサルにおける生体試料中代謝物分析」の項参照）、本薬の尿中排泄の変化が影響している可能性は低いとされた。MRT 及び t_{1/2} が正常ラットに比べ高値を示したのは、腎障害による腎臓又は他臓器のクリアランス低下が原因と推察されており、また、t_{max} が正常ラットよりも遅延した理由としては、硝酸ウラニル投与が消化管からの薬物吸収に対する低下作用を示すという報告があるため（Drug Dispos 19: 141-146, 1998、Res Commun Mol Pathol Pharmacol 102: 43-56, 1998）本薬の吸収が影響を受けた可能性があると考えられている。

(2) 分布

① ラットにおける組織分布及び定量的全身オートラジオグラフィ（試験番号 PK0012 及び 6271-173 : 4.2.2.2-2 及び 4.2.2.3-1）

ラット（各時点 3 匹）に本薬の [¹⁴C] 標識体 1mg/kg を単回経口投与した 1 時間後の放射能は、胃、小腸、肝臓、肺、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、褐色脂肪、膀胱、大腸、下垂体、顎下線、甲状腺の順で高く、いずれも血漿中放射能濃度より高濃度を示した。投与 24 時間後以降において血漿中より高い放射能濃度を示した組織は、ハーパー腺、肝臓及び腎臓であった。しかし、いずれの組織においても投与 72 時間後の放射能濃度が投与 24 時間後の 1/3 以下に低下しているため、反復投与組織分布試験の実施は必要性ないと判断され、実施されていない。また、投与 1 及び 6 時間後における放射能の血球移行率はそれぞれ 23.0% 及び 17.5% であったが、投与 72 時間後にお

ける放射能の血球移行率は 51.7%に上昇した。この上昇は、本薬の代謝物によるものと推定されている。

さらに、雌性及び雄性ラット（1 時点雄雌各 2 匹）に本薬の¹⁴C標識体 10mg/kg 単回経口投与後又は 1mg/kg 単回静脈内投与後 1～48 時間の全身オートラジオグラムが作成されたが、上記と類似した結果が得られ、投与経路及び性別による放射能分布の相違は認められないと判断されている。

② 血漿タンパク結合と結合部位の同定（試験番号 PK0302 及び PK0307 : 5.3.2.1-1 及び 4.2.2.3-2)

ラット血漿、サル血漿、男女ヒト血漿及びヒト血清アルブミン（以下、HSA : human serum albumin）を用いた際の、本薬の¹⁴C標識体 25、100 及び 400ng/mL における血漿タンパク結合率は表 11 のとおりであった。

＜表 11 各種血漿における本薬標識体のタンパク結合率＞

濃度 (ng/mL)	血漿タンパク結合率 (%)				
	ラット	サル	ヒト (男性)	ヒト (女性)	HSA
25	96.33±1.53	94.00±0.00	96.67±2.31	94.33±3.79	98.00±1.00
100	97.67±0.58	97.00±0.00	97.67±0.58	97.00±1.00	99.00±0.00
400	97.33±0.58	96.00±0.00	97.67±0.58	97.67±0.58	99.00±0.00

平均値±標準偏差、n=3

ラット、サル及びヒト血漿におけるタンパク結合率に濃度依存的な変動及び種差は認められず、ヒト血漿では性差は認められなかった。

さらに、本薬の HSA における結合部位を推定したところ、本薬は HSA のサイト II の蛍光プローブであるダンシル-L-プロリンに対して濃度依存的に相対蛍光強度を減弱させたことから、本薬は HSA のサイト II に対する親和性が高いことが示唆され、臨床において、サイト II の基質であるイブプロフェン、インドメタシン等が併用される際に注意喚起が必要であると考察された。

③ ラットにおける胎児及び乳汁中移行性（試験番号 ■■■ 86-58 : 4.2.2.3-3)

妊娠 17 日目のラット（各時点 3 匹）に本薬の¹⁴C標識体 1mg/kg を単回経口投与 1～72 時間後の各組織中の放射能濃度が測定された。本薬投与後の母動物の卵巣、羊膜、乳腺及び胎盤中の放射能濃度は、血漿中に比較して高い値を示したが、血漿中放射能濃度の低下に伴い減少した。胎児の組織内放射能濃度は母動物の血漿中放射能濃度に比較して低く、母動物の血漿中放射能濃度の低下に伴い減少した。なお、その他の臓器中の放射能濃度分布及び推移は、PK0012 試験（4.2.2.2-2、「(2) 分布 ① ラットにおける組織分布及び定量的全身オートラジオグラフィー」の項参照）成績に類似していた。また、妊娠 17 日目のラット（各時点 1 匹）に本薬の¹⁴C標識体 1mg/kg を単回経口投与後 1～72 時間の全身オートラジオグラムが作成され、投与後 6 時間までは生殖組織に高い放射能分布が認められたが、胎児への分布は全時点を通じて低かったことから、本薬経口投与後の胎児移行性は低いと考察された。さらに、分娩後 11 日目の雌ラット（3 匹）に本薬の¹⁴C標識体 1mg/kg を単回経口投与後 0.5～72 時間の乳汁中放射能濃度は、投与 6 時間後までは血漿中濃度と比較して高く推移したが、投与後 12 時間以降は血漿中濃度より低く推移したことから、本薬は投与後早期より未変化体又は代謝物として乳汁中へ移行すると考察された。

(3) 代謝

① 各種動物の肝ミクロゾームにおける代謝プロファイル（試験番号 PK#100155 及び PK#103684 : 5.3.2.2-1 及び 2）

マウス、雌性及び雄性ラット、雌性及び雄性イヌ、雌性及び雄性サル、ウサギ及びヒトの肝ミクロゾームによる本薬の ^{14}C 標識体 $1\mu\text{mol/L}$ の代謝プロファイルが比較された。イヌを除いて、ヒトで生成する代謝物はすべて生成され、マウス、ラット及びサルで生成する主代謝物はヒトと同じであったが、イヌ及びウサギで生成する主代謝物はヒトとは異なっていた。検討した動物種の肝ミクロゾームによる本薬の代謝プロファイルに定性的な種差は認められず、ラット、イヌ及びサル肝ミクロゾームで生成する代謝物に性差は認められなかった。

② 代謝酵素の推定（試験番号 PK0207、PK9907、PK0202 及び PK0209 : 4.2.2.4-5 及び 5.3.2.2-3～5）

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いて、本薬 $0.5\sim 25\mu\text{mol/L}$ のヒト肝代謝酵素による代謝活性が検討された。Eadie-Hofstee プロットを用いた代謝速度論解析で二相性のプロットを示したことから、本薬の代謝には2種類以上の P450 分子種が関与する可能性が示唆された。

本薬の代謝における個体差について検討され、各個体のヒト肝ミクロゾームにおける本薬の代謝活性値のばらつきは、各ヒト肝ミクロゾーム中の各 P450 分子種活性（データシートに記載）のばらつきよりも小さい値を示し、本薬の肝代謝における個体差は小さいと考察されている。また、各ヒト肝ミクロゾームの各 CYP 分子種活性と本薬の代謝活性値の相関性については、Caffeine *N*-3-demethylation を指標とする CYP1A2、(*S*)-Mephenytoin *N*-demethylation を指標とする CYP2B6 及び Dextromethorphan *N*-demethylation を指標とする CYP3A4 の代謝活性に対し有意な相関を示したことから、本薬の代謝には主に CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 が関与すると考察されている。

本薬の代謝に関与する P450 分子種の検討をするため、ヒト CYP 発現系ミクロゾーム画分を用いて、本薬 $8\mu\text{mol/L}$ における比活性が算出された。検討した CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11 のうち、1A2、2B6、2C19 及び 2D6 で相対的に高い活性が認められたため、これらの分子種と、薬物相互作用の原因となりうる CYP3A4 について、同様に比活性が算出され、その結果から代謝速度論解析が行われた（表 12）。

<表 12 CYP 発現系ミクロゾームにおける代謝速度論的パラメータ>

分子種	K_m ($\mu\text{mol/L}$)	V_{max} (nmol/min/nmol CYP)
CYP1A2	30.5	32.8
CYP2B6	113	53.9
CYP2C19	18.4	21.3
CYP2D6	0.0813	0.280
CYP3A4	5.50	0.412

K_m : ミカエリス定数、 V_{max} : 最大酵素反応速度

本薬の CYP2D6 に対する親和性は他の分子種に比べ非常に高く、CYP2D6 は本薬低濃度における代謝で主要な役割を果たす分子種の可能性があると考えられた。また、CYP2B6 はヒト肝ミクロゾーム画分の high K_m 値 ($41\mu\text{mol/L}$) の約 3 倍と高かったため、*in vivo* での関与は低いと考察されている。

さらに、本薬の代謝に関与する P450 分子種を特定するため、ヒト肝マイクロゾーム画分を用いて、各抗 CYP 分子種抗体又は各 CYP 分子種特異的阻害剤存在下で本薬 (0.1 又は 8 μ mol/L) の代謝活性が測定され、反応阻害率が表 13 のとおり算出された。

<表 13 ヒト肝マイクロゾームによる本薬の代謝に対する抗 CYP 抗体及び CYP 特異的阻害剤の影響>

本薬濃度 (μ mol/L)	0.1		8		阻害剤	
	阻害率 (%)				薬剤名	濃度 (μ mol/L)
	抗体	阻害剤	抗体	阻害剤		
CYP1A1/2	12.3	51.5	17.7	54.7	フラフィリン	20
CYP2A6	ND	ND	ND	5.0	トラニルシプロミン	2
CYP2B6	NE	7.5	NE	18.5	チオテパ	50
CYP2C9	1.3	6.6	6.5	12.3	スルファフェナゾール	50
CYP2C19	9.5	14.9	ND	13.9	オメプラゾール	10
CYP2D6	55.2	33.7	ND	3.4	キニジン	5
CYP2E1	7.7	1.0	0.9	2.2	DDC	38
CYP3A4	33.2	40.3	24.1	41.5	トロレアンドマイシン	50
		34.6		44.0	ケトコナゾール	5

ND: 反応阻害率0%以下、NE: 測定実施せず

上記試験成績より、本薬低濃度では CYP3A4、CYP2D6 及び CYP1A2 の 3 分子種が、本薬高濃度では CYP1A2 及び CYP3A4 の 2 分子種が、主として本薬の代謝に関与すると考察されている。

③ 代謝物の構造解析 (試験番号 PK0305 及び B000848 : 4.2.2.4-6 及び 5.3.2.2-6)

ヒト肝マイクロゾーム画分を用いた *in vitro* 系代謝により生成する本薬 (又は本薬の [¹⁴C] 標識体) の主要な代謝物は、ナフタレン環の 3、4 位及び 5、6 位の diOH 体と推定されており、それぞれの diOH 体には立体異性体の存在が確認された。

ヒト CYP 発現系 (バキュロウィルス感染昆虫細胞発現系マイクロゾーム) を用いた系では、本薬の一部は CYP3A4 により *N*-脱アルキル化反応が進行し、R-NEA、PAFM へ代謝され、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2D6 により 3',4'-及び 5',6'-diOH へ代謝されると推定されている。一方、ヒト B-リンパ芽球様発現系マイクロゾームでは CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2D6 によりエポキシドと推定される代謝物が生成し、この酸化反応には位置及び立体選択性が認められた。

以上から、本薬は、CYP3A4 により *N*-脱アルキル化される経路並びに CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2D6 により位置及び立体選択的にナフタレン環の 3',4'位又は 5',6'位が酸化され、エポキシドを形成した後、3',4'-及び 5',6'-diOH へ代謝される経路など、複数の経路で代謝されると考察されている。

④ ラットにおける初回通過効果 (試験番号 PK0108 : 4.2.2.4-1)

ラットに本薬 1mg/kg を尾静脈内、上行腸間膜静脈内又は十二指腸内に単回投与時の投与 5 分～10 時間後の本薬血漿中濃度から、本薬の初回通過効果について検討された。薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

<表 14 各投与群における薬物動態パラメータ>

投与群	AUC (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)
尾静脈内	762 \pm 230	1.40 \pm 0.40
上行腸間膜静脈内	44.6 \pm 12.3	24.3 \pm 8.9
十二指腸内	51.5 \pm 17.5	20.9 \pm 6.0

平均値 \pm 標準偏差、n=4

上行腸間膜静脈内及び十二指腸内投与群における血漿中濃度は、いずれも尾静脈内投与群に比

較して低く推移し、さらに、上行腸間膜静脈内及び十二指腸内投与群における CL は同様であったことから、本薬の初回通過効果には消化管の寄与は認められず、主に肝が寄与することが示唆された。

⑤ ラット及びサルにおける生体試料中代謝物分析（試験番号 PK0013、B011048 及び PK#102035 : 4.2.2.4-2~4）

胆管カニューレ挿入ラット（3 匹）に本薬の¹⁴C標識体 1mg/kg 単回経口投与後 0~8 及び 8~24 時間に排泄された胆汁中の代謝物組成が検討された。また、PK0012 試験（4.2.2.2-2）より、1 及び 6 時間に採取した血漿、0~8 時間に排泄された尿、及び 0~24 時間に排泄された糞中の代謝物組成が検討された。血漿中では 13 種類、尿中では 8 種類、胆汁中では 16 種類、糞中では 5 種類の放射性成分が認められた。血漿中及び胆汁中の未変化体の割合は、いずれの時点でも数%程度であり、また、未変化体は尿及び糞中には認められなかったことから、本薬はそのほとんどが代謝されていることが示唆された。さらに、酵素処理前後の放射性成分を比較した結果から、尿、胆汁及び糞中の主要代謝物は、グルクロン酸又はスルホン酸抱合体であると推定されている。

また、PK0012 試験（4.2.2.2-2、「(2) 分布 ① ラットにおける組織分布及び定量的全身オートラジオグラフィー」の項参照）では、本薬がラットにおいてハーダー腺、肝臓及び腎臓に著明に分布することが示されたことから、これらの組織における代謝物プロファイルが検討された。ラット（各時点 2 匹）に本薬の¹⁴C標識体 1mg/kg を単回経口投与後 1~24 時間の血漿、肝臓及び腎臓には、それぞれ 17、14 及び 13 種類の放射性成分が認められ、肝臓及び腎臓では、未変化体及び R-NEA が主要な放射性成分であった。一方、血漿ではいずれの時点においても未変化体に相当する成分の組成比は低く、主要な放射性成分が酵素処理により低下することから、抱合型代謝物であると考察されている。また、ハーダー腺では、いずれの時点においても放射性成分の大部分が未変化体として存在していた。

さらに、サル（各群 3 匹）に本薬の¹⁴C標識体 10 及び 100mg/kg（未処置）又は 100mg/kg（胆管カニューレ挿入）単回経口投与 0.5~24 時間後の血漿及び投与 120 時間後までの尿、糞並びに胆汁中の放射性成分の構造が推定された。血漿中には未変化体はほとんど認められず、主要代謝物は diOH-グルクロン酸抱合体（以下、diOH-Glu）、CAFМ 及び PAFM であった。尿中及び胆汁中にも未変化体は検出されず、尿中の主要な代謝物は diOH-Glu、CAFМ グリシン抱合体及び 3-(トリフルオロメチル)安息香酸-グリシン抱合体、胆汁中の主要な代謝物は diOH-Glu 及びモノヒドロキシ体グルクロン酸抱合体と推定されている。糞中には投与放射能の 11~15%が未変化体として認められ、100mg/kg 投与時の主要代謝物はモノヒドロキシ体であった。

⑥ 肝薬物代謝酵素の誘導性（試験番号 111-1099-02 及び B020758 : 5.3.2.2-7 及び 4.2.2.4-7）

新鮮ヒト肝細胞を本薬 0.02~2 μ mol/L を含む培地に 48 時間曝露させた後、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 特異的基質を含んだ培地に変更し、本薬の肝薬物酵素誘導性が検討されたが、本薬はこれらの活性を誘導しなかった。

また、反復投与時の本薬の肝薬物代謝酵素系に対する影響を検討するため、雌性ラットに本薬（1、5 及び 50mg/kg）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、投与最終翌日の肝臓中のミクロゾームタンパク量及び酵素活性が測定された（表 15）。なお、陽性対照として、フェノバルビタール（80mg/kg）が 1 日 1 回 5 日間反復腹腔内投与された。

<表 15 ラットにおける本薬反復投与時の肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響>

濃度 (ng/mL)	対照	本薬			フェノバルビタール
		1mg/kg	5mg/kg	50mg/kg	
肝重量 (g)	6.24±0.58	6.03±0.50	6.28±0.37	5.90±0.43	7.54±0.56 [#]
相対肝重量 (g/100g body weight)	2.91±0.25	2.81±0.17	2.94±0.17	2.88±0.15	3.52±0.12 ^{##}
肝中ミクロゾームタンパク含量 (mg protein/g liver)	20.6±2.1	21.3±3.8	21.2±1.1	21.6±1.5	24.3±1.6 [#]
肝中サイトゾールタンパク含量 (mg protein/g liver)	90.3±15.4	93.1±9.8	94.3±4.2	92.4±7.3	94.5±6.3
CYP 含量 (nmol/g liver)	12.2±1.5	13.2±1.9	11.8±3.6	15.6±2.2	23.2±2.0 ^{##}
チトクローム b ₅ 含量 (nmol/g liver)	5.8±1.2	5.9±1.2	5.1±0.6	6.1±1.0	7.9±1.0 [#]
NADPH-チトクローム C 還元酵素活性 (μmol/g liver/min)	3.62±0.54	3.56±0.45	3.27±0.60	4.61±0.71	6.63±0.75 ^{##}
アミノピリン-N-脱メチル化活性 (μmol/g liver/min)	0.102±0.017	0.104±0.014	0.085±0.021	0.169±0.029 [*]	0.261±0.019 ^{##}
アニリン水酸化活性 (nmol/g liver/min)	15.0±1.9	15.6±1.3	14.6±1.8	19.0±1.6 [*]	24.7±2.7 ^{##}
7-エトキシマリン-O-脱エチル化活性 (nmol/g liver/min)	12.3±1.6	12.6±1.0	12.4±1.8	17.3±2.2 [*]	36.5±9.1 ^{##}
UDP-グルクロン酸転位酵素活性 (μmol/g liver/min)	0.179±0.032	0.177±0.062	0.152±0.015	0.244±0.038 [*]	0.379±0.046 ^{##}
グルタチオンS-転位酵素活性 (μmol/g liver/min)	78.7±6.7	80.2±6.9	74.4±7.4	81.3±8.0	105.1±4.0 ^{##}

平均値±標準偏差、n=5

* : p<0.05(vs 対照群)、Steel 検定

: p<0.05(vs 対照群)、## : p<0.01(vs 対照群)、Wilcoxon 検定

本薬 50mg/kg 投与群において、アニリン水酸化、アミノピリン-N-脱メチル化、7-エトキシマリン-O-脱エチル化及び UDP-グルクロン酸転移酵素活性の有意な上昇が認められたことから、高用量の本薬投与時には肝薬物代謝酵素系に影響を与えるとされた。しかし、臨床投与量に近い 1mg/kg 及び 5mg/kg 投与群では、いずれの測定項目においても有意な変化は認められなかったことから、临床上、本薬投与による肝薬物代謝酵素系への影響は少ないと考察されている。

(4) 排泄

① ラットにおける尿糞呼気中排泄について (試験番号 Rt98-654-MB、Rt98-695 及び PK0012 : 4.2.2.5-1、2 及び 4.2.2.2-2)

雌性及び雄性ラットに本薬の¹⁴C標識体 1、10 及び 100mg/kg 単回経口投与又は 1mg/kg 単回静脈内投与 96 時間後までの尿、糞及び呼気中の放射能濃度が経時的に測定された。投与後 96 時間までの糞中排泄率は性別、投与量及び投与経路に関係なく約 40%であったことから、糞中排泄が主要な排泄経路であるとされている。また、尿中排泄率及び ¹⁴CO₂ としての呼気中排泄率は、いずれの投与量、投与経路及び性別においても、それぞれ 17.7~27.3%及び 20.8~24.8%であった。さらに、1mg/kg を単回静脈内投与時の糞中排泄率が 37%以上あったことから胆汁中排泄が主排泄経路と推察された。

本薬の¹⁴C標識体を用いた試験で放射能の呼気中排泄が認められたため、異なる部位を標識した本薬の¹⁴C標識体 10mg/kg をラットに単回経口投与後 96 時間までの尿、糞及び呼気中に排泄された放射能が測定された。投与 96 時間後までに 46.5%が尿中に、44.5%が糞中に排泄されたが、呼気中への放射能の排泄率は 0.2%未満であった。

さらに、ラットに本薬の¹⁴C標識体 1mg/kg を単回経口投与 168 時間後までの尿、糞及び呼気

が測定された。投与後 168 時間までに、25.9%が尿中に、77.6%が糞中に排泄されたが、呼気中への放射能の排泄率は検出限界未満であった。

② ラットにおける胆汁中排泄について (試験番号 Rt98-679 : 4.2.2.5-3)

胆管カニューレが挿入された雌性及び雄性ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10mg/kg 単回経口投与後 48 時間までの尿、糞及び胆汁中の放射能濃度が測定され、投与 48 時間後の血液及び血漿中に残存する放射能濃度も測定された。投与 48 時間後までに投与放射能の 55%以上が胆汁中に排泄されたことから、主要排泄経路は胆汁であるとされた。また、48 時間後までの尿中及び糞中排泄は、投与放射能のそれぞれ 10.6~15.5%及び 5%以下であったことから、投与された放射能の大部分が吸収されると考察された。さらに、投与 48 時間後に血液及び血漿中に残存する放射能は投与量の 0.5%以下であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

① CYP 分子種特異的基質の代謝に与える影響について (試験番号 PK0301 及び PK0304 : 5.3.2.2-8 及び 9)

本薬が他剤の代謝を阻害する可能性を検討するために、ヒト肝ミクロゾームを CYP 分子種特異的基質の共存下で、CYP 分子種特異的基質の代謝に対する本薬の 50%阻害濃度 (IC_{50}) が算出された。CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4 (基質: テストステロン) 及び CYP3A4 (基質: ミダゾラム) の IC_{50} 値は、それぞれ 0.0609、49.3、47.8 及び 98.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4 (基質: ニフェジピン) の IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった。今までに実施された国内臨床試験成績から、本薬の最高投与量である 100mg をヒトに経口投与時の C_{max} は 0.0395~0.270 $\mu\text{mol/L}$ であったことから、本薬の CYP2D6 に対する阻害作用は「かなりの阻害」に相当し、CYP2D6 で代謝される薬物と併用した際には併用薬の血中濃度が上昇する懸念があると考察されている。

本薬の CYP2D6 の阻害作用を詳細に検討するため、ヒト肝ミクロゾームを用いて CYP2D6 特異的基質であるデキストロメトルファン又はメトプロロールの共存下における本薬 (0.05~0.5 $\mu\text{mol/L}$) の CYP2D6 による代謝反応に対する阻害様式が確認され、阻害定数 K_i が算出された。本薬はデキストロメトルファン *O*-脱メチル化反応、メトプロロール α -水酸化反応、及びメトプロロール *O*-脱メチル化反応に対して競合的阻害作用を示し、その K_i 値は、それぞれ 0.087、0.18 及び 0.45 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP2D6 特異的阻害剤であるキニジンと同程度であったことから、CYP2D6 で代謝される薬物と併用した場合には、併用薬の血中濃度を上昇させる可能性が高いと考察されている。

② 本薬の代謝に対する CYP3A4 阻害剤の影響について (試験番号 PK0404 : 5.3.2.2-10)

ヒト肝ミクロゾームを用いて CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール又はケトコナゾールの共存下で本薬代謝に対するこれら阻害剤の K_i 値が算出され、それぞれ 1.6 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。これらは臨床において血漿中で到達し得る濃度であるため、本薬と CYP3A4 阻害剤を併用した場合には、本薬の血中濃度が上昇する可能性があると考えられている。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の胆汁中排泄と腸肝循環について

機構は、胆管カニューレを施したラットにおける排泄を検討した試験において、投与放射能の55%以上が胆汁中に排泄されていたことから、ヒトにおける本薬の胆汁中排泄と腸肝循環の可能性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットでは、本薬投与 8 時間までの胆汁中に回収された総放射能に対して 2.2%の未変化体が検出され、胆汁をグルクロニダーゼ処理した後の分析では未変化体が 5.2%検出されていること、胆管カニューレ非挿入ラットの糞中からは未変化体が検出されていないことから、本薬が再吸収されて腸肝循環する可能性が示唆される。一方、サルでは胆汁中から未変化体は検出されなかったが、未変化体の抱合体の分析を実施していないため、胆汁中に排泄された未変化体の抱合体が腸管内で加水分解され、本薬が再吸収される可能性については不明である。

一般的に、ラットでは分子量 350±50 以上、サル及びヒトでは 500±50 以上で薬物の胆汁中排泄が起こりやすいことが知られているため（臨床薬物動態学〈改訂第 3 版〉, 2003; *Biochem J* 105: 1289-1293, 1967）、分子量が 357.4 である本薬がラットでは胆汁中に排泄され、サルでは胆汁中への排泄が確認できなかった上記の試験結果と一致する。このことから、本薬の未変化体はヒトの胆汁中に排泄されにくいと推察され、未変化体のまま腸肝循環を受ける可能性は低いと考える。一方、本薬の主要な代謝経路としてナフタレン環の酸化又は *N*-脱アルキル化が示されていることから、ヒトの代謝物として未変化体の抱合体が生成する可能性は低いと推察するが、ヒトの胆汁中に排泄される代謝物は不明であり、未変化体の抱合体による腸肝循環の可能性の考察は困難である。なお、ヒトにおいて静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移に多峰性は認められておらず、腸肝循環を示唆する挙動は認められていない。

以上のことから、ヒトにおいて本薬が腸肝循環する可能性は否定できないが、腸肝循環が本薬の薬物動態に与える影響は小さいと考えられる。

機構は、以下のように考える。① 申請者が述べたとおり、本薬の未変化体及び代謝物はヒトにおいて一般的に胆汁中排泄され難い分子量であること、② 近年、ラットの薬物抱合体の胆汁中排泄能は他の動物に比べ非常に高いことが報告されており（*Eur J Pharm Sci* 27: 447-486, 2006）、本薬未変化体抱合体及び代謝物抱合体のヒトにおける胆汁中排泄はラットと比較し低いことが推察されること、③ 胆汁中排泄能が高いラットにおいても本薬未変化体とその抱合体の胆汁中排泄率は 5.2%にすぎないこと、④ ヒトにおいて本薬代謝物及びその抱合体が胆汁中排泄され、これらが腸肝循環したとしても、本薬一次代謝物の Ca 受容体に対する薬理活性は本薬の 1/32 倍以下であること、以上のことから、本薬及び抱合体を含む代謝物がヒトにおいて腸肝循環する可能性はあるものの、その影響は小さいと判断した。

(2) 本薬の血漿タンパクへの結合性について

機構は、本薬の $\alpha 1$ 酸性糖タンパク（以下、AGP : alpha 1 acid glycoprotein）への結合性について、申請者に説明を求め、また、腎不全時には AGP が増加するため、腎不全の病態進行が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は、緩衝液中で容器への吸着性が高く、AGP に対する結合率を直接評価することはできなかったが、AGP の蛍光プローブであるキナルジンレッドとの

置換現象から本薬の AGP への結合について検討したところ (PK0602 試験：承認申請後に得られた試験成績)、本薬 5、10、15 及び 20 μ mol/L の置換率は、それぞれ 20.8、43.6、65.3 及び 77.8% であり、20 μ mol/L のイブプロフェン、リドカイン、プロプラノロール及びワルファリンの置換率は、それぞれ 2.5、23.6、54.7 及び 85.1%であった。したがって、本薬はアルブミンと共に AGP にも結合すると考えられたが、AGP に対する結合率を直接評価できないため、それぞれに対する本薬の結合率を比較することはできなかった。しかし、アルブミンと AGP の血漿中における濃度比 (アルブミン：530~680 μ mol/L、AGP：8~25 μ mol/L (薬物のタンパク結合実験法, 1991; 医学大辞典, 1990; 最新医学大辞典 (第2版), 1987) 及び他剤との置換率の比較から推定される各タンパクに対する本薬の結合定数 (アルブミン：10⁶ (mol/L)⁻¹、AGP：10⁵ (mol/L)⁻¹ 程度) を考慮すると、本薬は血漿中で主にアルブミンに結合していると考えられた。腎不全患者では、AGP 濃度が 2~3 倍に上昇すること (日腎誌 35: 1065-1071, 1993) から、AGP 濃度の上昇により本薬の血漿中遊離型薬物濃度が低下する可能性が考えられる。しかし、① クリアランス理論により、本薬のような肝代謝型の経口投与製剤では、定常状態における血中遊離型薬物濃度はタンパク結合の変化による影響が小さいこと、② 腎機能障害を有する患者を対象とした単回投与試験 (990163) において、腎機能障害の程度は、本薬のタンパク結合率及び曝露量に影響しなかったことから、AGP 濃度の変動が本薬の薬物動態に与える影響は小さいと考えられた。

機構は、申請者が AGP 濃度の変動が本薬の薬物動態に与える影響は小さいと考える 2 つの理由については了承し、現在までのところ腎不全患者にみられる高 AGP によって本薬の薬効が減弱される可能性を注意喚起する必要性は低いと考える。しかし、申請者が「AGP 濃度の変動が本薬の薬物動態に与える影響は小さい」と主張する根拠となった海外臨床試験 (990163) では、腎機能障害の程度を患者のクレアチニンクリアランスによって層別しているものの、各患者の AGP 濃度を測定していないため、AGP 濃度と本薬薬物動態との直接的な相関関係は不明と考える。本薬の高い血漿タンパク結合率から、わずか数%の非結合型が薬効に寄与していることを考慮すると、今後、患者における AGP 濃度と本薬の薬物動態との関係を明らかにすることが望ましいと考える。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に言及しない限り毒性試験では雌性及び雄性動物が用いられ、本薬は 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁され経口投与された。また、対照群は本薬の媒体が投与された。

(1) 単回投与毒性試験

最高用量 500mg はマウス及びラットで薬効用量として設定された 10mg/kg の 50 倍として 500mg/kg と設定された。サルではマウス及びラットの最高用量から 500mg/kg と設定された。

① マウス単回経口投与毒性試験 (試験番号 0406MA31.003 : 4.2.3.1-1)

媒体、本薬 10、100 及び 500mg/kg が単回投与された。10、100 及び 500mg/kg で各 5 匹中各 1 匹が死亡したが、いずれも死因を特定する所見は認められなかった。概略の致死量は 500mg/kg と判断されたが、10 及び 100mg/kg の死亡動物について、考察から除外されており、本試験の評価は困難と判断されている。

② ラット単回経口投与毒性試験 (試験番号 0406RA31.001 : 4.2.3.1-2)

媒体、本薬 10、100 及び 500mg/kg が単回投与された。500mg/kg の雌で 5 匹中 1 匹に死亡が認められ、病理組織学的検査で異常所見は認められず、概略の致死量は 500mg/kg と判断された。

③ サル単回経口投与毒性試験（試験番号 B010050 : 4.2.3.1-3）

媒体、本薬 100、250 及び 500mg/kg が単回投与されたが、死亡動物は認められなかった。投与に起因すると思われる嘔吐や下痢、すべての投薬群で摂餌量の減少が認められた。概略の致死量は 500mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

① ラット 2 週間経口投与毒性試験（試験番号 88107 : 4.2.3.2-1）

溶媒、本薬 50、250 及び 500mg/kg/day が 2 週間反復投与されたが、250mg/kg/day の雌で 5 匹中 1 匹、500mg/kg/day の雄で 5 匹中 3 匹、雌で 5 匹中 5 匹で死亡・切迫殺され、本薬の影響と考えられている（トキシコキネティクス群でこの他に 250mg/kg/day の雄で 9 匹中 1 匹、500mg/kg/day の雄で 9 匹中 5 匹が死亡・切迫殺されたが、剖検は実施されていない）。本薬投与により摂餌量減少及び体重減少が、一般所見として、軟便、痙攣、振戦及び自発運動低下等、眼科学的検査で白内障、血液学的検査で赤血球数、ヘモグロビン（以下、Hb）量、ヘマトクリット（以下、Ht）の減少及び赤血球容積分布幅の増加が、血液生化学的検査で血中 Ca、塩化物イオン（以下、Cl : chloride）の減少、血中 P、総コレステロール、血液尿素窒素（以下、BUN : blood urea nitrogen）、ALT の増加、アルブミン量、総タンパク、 α グロブリンの減少及び β グロブリンの増加が認められた。すべての投薬群で血漿中補正 Ca 濃度の減少が認められた。剖検では、胸腺と子宮重量の減少、前立腺、精囊、脾臓の萎縮、消化管が拡張し淡明物質の貯留及び副腎淡色（変色）等が認められた。また、病理組織学的検査では副腎束状帯変性・壊死、骨髓造血細胞減少、心筋変性・壊死、腎臓尿管上皮壊死・再生、卵巣卵胞変性、唾液腺腺房細胞肥大、下顎・腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺のリンパ球壊死・萎縮、子宮萎縮、結腸粘膜過形成、直腸粘膜過形成及び前立腺萎縮が認められた。50mg/kg/day でも一般所見の変化、体重・摂餌量減少などが認められていることから、無毒性量は 50mg/kg/day 未満と判断された。

② ラット 4 週間経口投与毒性試験（試験番号 88342 : 4.2.3.2-2）

媒体、本薬 5、50 及び 125mg/kg/day が 4 週間反復投与され、125mg/kg/day の雌で 10 匹中 1 匹が投与過誤により死亡した（トキシコキネティクス群では対照の雌で 6 匹中 1 匹、50mg/kg/day の雄で 6 匹中 1 匹が死亡したが剖検を実施しておらず、投与との関連は不明である）。本薬投与により一般所見として、摂餌量減少、体重増加抑制、自発運動低下、流涎、赤色鼻汁、及び削瘦等が、眼科学的検査で白内障、血液生化学的検査で Ca 及び Cl 濃度の減少、P 濃度、ALT、総コレステロール、BUN 及び中性脂肪の増加、PTH 値の投与 2 時間後の低下、尿検査で尿中 Ca 濃度の増加とナトリウムイオン（以下、Na : sodium）濃度の低下が認められた。また、病理組織学的検査では盲腸及び結腸の粘膜過形成と水晶体変性が認められ、無毒性量は 5mg/kg/day と判断された。

③ ラット 26 週間経口投与毒性試験（試験番号 88583 : 4.2.3.2-3）

媒体、本薬 5、25 及び 100mg/kg/day が 26 週間反復投与され、25mg/kg/day の雄で 15 匹中 1 匹、

100mg/kg/day の雄で 20 匹中 1 匹が採血ミスによる肺出血が原因と考えられる呼吸不全により死亡した。本薬投与により一般所見として、異常呼吸音、呼吸困難、流涎、歯の破折、不正咬合、一般状態悪化、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、眼科学的検査で白内障が認められた。血液学的検査で白血球、リンパ球の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、好中球の増加、プロトロンビン時間の延長が、血液生化学的検査で P 濃度の上昇、Ca、Cl、クレアチンキナーゼ、カリウムイオン（以下、K : potassium）濃度の減少、BUN、アルカリホスファターゼ（以下、ALP : alkaline phosphatase）、ALT 濃度の増加、アルブミン、グルコース、中性脂肪濃度の減少、PTH 値の投与 2 時間後の低下が認められた。尿検査で Ca の上昇、Na 及び K 濃度の減少が認められ、剖検で脾臓、肝臓の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査で水晶体変性、腎臓の腎盂での鉍質沈着、盲腸の粘膜過形成及び炎症が認められた。

投与終了後、対照群及び本薬 100mg/kg/day 群では 4 週間の休薬期間を設けたが、異常呼吸音、体重低値、白内障、水晶体変性、腎盂の鉍質沈着、BUN、ALP、P 濃度の上昇、アルブミン、中性脂肪濃度の減少は回復しなかった。

本薬 5mg/kg/day でも盲腸における粘膜の過形成及び炎症が認められたことから、無毒性量は 5mg/kg/day 未満と判断された。

④ イヌ 4 週間経口投与毒性試験（試験番号 6271-142 : 4.2.3.2-4）

媒体、本薬 5、50 及び 100mg/kg/day が 4 週間反復投与され、一般所見として流涎、嘔吐、振戦及び自発運動低下が、血液生化学的検査で血漿中 Ca 濃度の低下、PTH 値の投与 2 時間後の低下、尿検査で尿量の高値、Cl、Na、K 濃度の減少、Ca 濃度及び Ca 排泄量の増加が認められた。

投与終了後、対照群及び本薬 100mg/kg/day 群では 2 週間の休薬期間を設けたが、尿量、尿中電解質濃度は投与終了時と比較して回復傾向が認められたものの、対照群と比較して尿量の高値、尿中電解質濃度の低値及び Ca 排泄量の高値、尿比重の低値が認められた。

本薬 5mg/kg/day で認められた振戦については、本薬による影響の可能性は否定できないものの、振戦の発症部位が四肢のみであること、振戦の発現が投与 7 日以降に認められていないこと、50mg/kg/day では認められていないことから、毒性変化とは判断されず、50mg/kg/day で嘔吐、尿量の増加及び尿中電解質濃度の変動が認められたことから、無毒性量は 5mg/kg/day と判断された。

⑤ サル 13 週間経口投与毒性試験（試験番号 6271-165 : 4.2.3.2-5）

媒体、本薬 5、50、100 及び 150（75mg/kg 1 日 2 回、第 16 日目の投与 2 回目より 50mg/kg を 1 日 2 回とされた）mg/kg/day が 13 週間反復投与され、一般所見として摂食低下、嘔吐、軟便、液状便、流涎及び体重増加抑制が認められ、心電図測定で QT 及び QTc 間隔の延長が認められたが、QT 間隔の値は、ケタミン麻酔下におけるサルの正常値のほぼ範囲内であった。血液学的検査で Hb 及び Ht の減少、血液生化学的検査で Ca 濃度の減少、P 濃度の増加、総コレステロールの減少、AST、ALT、クレアチンキナーゼ及び中性脂肪の増加、並びに PTH 値の低下が認められた。剖検では肝臓及び胆嚢重量の増加が認められた。

投与終了後、対照群及び本薬 100mg/kg/day 群では 4 週間の休薬期間を設けたが、体重増加抑制は完全には回復しなかった。

本薬 5mg/kg/day で認められた体重増加抑制は、対照群の体重増加量の変動範囲であること、摂食低下、嘔吐、軟便又は液状便については、対照群と同様の変動範囲と考えられ、毒性と判断さ

れなかった。50mg/kg/day で摂食低下を伴う体重増加抑制、嘔吐、軟便又は液状便の発現が認められ、Ht 値の低値、総コレステロールの低値も認められたことから、無毒性量は 5mg/kg/day と判断された。

⑥ サル 52 週間経口投与毒性試験 (試験番号 6271-183 : 4.2.3.2-6)

媒体、本薬 5、50 及び 100mg/kg/day が 52 週間反復投与され、100mg/kg/day の雄で 8 匹中 1 匹が投与過誤により第 4 日に死亡したため、第 6 日より代替動物が使用された。第 53 週の体重はほぼすべての投薬群で減少が認められたが統計学的に有意な差ではなかった。一般所見として摂食低下、嘔吐、軟便又は液状便が、心電図測定で一時的な ST 間隔の延長傾向が認められた。血液学的検査で赤血球数、白血球数、Ht 及び Hb の減少が、血液生化学的検査で Ca の減少、P、中性脂肪、ALT 及び AST の増加、PTH、triiodothyronine (以下 T3) 及びテストステロンの減少、甲状腺ホルモンの増加、並びに VD の減少が認められた。尿検査で、尿量の増加、尿比重の低値、並びに Na、K、Cl、クレアチニン及び Ca 濃度の低値が認められた。剖検により肝臓及び胆嚢重量の増加、病理組織学的検査では肝臓門脈周囲肝細胞空胞化が認められた。

投与終了後、対照群及び 100mg/kg 群では 4 週間の休薬期間を設けたが、体重減少、Ht 減少、血中 P 濃度の増加及び ALT の増加は完全には回復しなかった。

本薬 5mg/kg/day で認められた嘔吐及び軟便は、対照群でも認められる程度であり、Ht の低値は 26 週時点で対照群と比較して一過性で、投与開始前の値より高かったこと、テストステロン濃度の低値は精巣及び副生殖腺に対する影響が認められなかったことから、それぞれ毒性学的な意義は大きくないと判断され、無毒性量は 5mg/kg/day と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (試験番号 G97BO96.502001、G97BO96.782、G97BO96.331 及び B010052 : 4.2.3.3.1-1~3 及び 4.2.3.3.2-1)

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、並びにマウスを用いる小核試験が実施されたが、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

① マウスがん原性試験 (試験番号 454446 : 4.2.3.4.1-3)

雄に本薬 0、15、50 及び 125mg/kg/day、並びに雌に本薬 0、30、70 及び 200mg/kg/day が 104 週間混餌投与された。剖検及び病理組織学的検査において、腫瘍の種類、発生頻度及び発生部位に関して、観察された腫瘍発生部位及び頻度は試験実施施設の同系統マウスにおける自然発生腫瘍の背景データの範囲内であったことから、本薬投与による発がん性を示す影響は認められないと判断されている。非腫瘍性変化では、雄で腎臓の尿細管鉍質沈着、精巣の血管鉍質沈着が認められた。

② ラットがん原性試験 (試験番号 454430 : 4.2.3.4.1-6)

雄に本薬 0、5、15 及び 35mg/kg/day、並びに雌に本薬 0、5、20 及び 50mg/kg/day (第 63 週以降 35mg/kg/day に変更) が 104 週間混餌投与された。剖検及び病理組織学的検査において、腫瘍の種類、発生頻度及び発生部位に関して、観察された腫瘍発生部位及び頻度は甲状腺 C 細胞腺腫の減少を除き試験実施施設の同系統ラットにおける自然発生腫瘍の背景データの範囲内であった

ことから、本薬投与による発がん性を示す影響は認められなかった。非腫瘍性変化では、精巣上体、精巣、心臓、腎臓、肺及び坐骨神経の血管に鉍質沈着、心臓の腱索に骨化生の頻度上昇が、脊髄の髄膜細胞に鉍質沈着の頻度上昇及び胃の筋層の鉍質沈着の頻度上昇が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（試験番号 99-4167 : 4.2.3.5.1-1）

媒体、本薬 5、25 及び 75mg/kg/day が反復投与され（交配前：雄 4 週間、雌 2 週間、交配中：雌雄共最大 3 週間、交配後：雄 2 週間、雌 7 日間）、5、25 及び 75mg/kg/day 群の雄で各 26 匹中 1 匹が投与過誤により死亡・切迫殺、25mg/kg/day 群で 2 匹が死亡・切迫殺されたが（1 匹は自己融解で未検査、1 匹は切迫殺前に流涎、無気力、振戦等が認められた）、75mg/kg/day で死亡が認められないことから、これら死亡・切迫殺動物と本薬との関連は不明であると考察された。一般所見として流涎、湿性ラッセル音、摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。剖検により精巣の相対重量の増加が認められたが、投与群間における有意な差は認められず、対照群と同等の範囲と判断されている。また、75mg/kg/day の雌で黄体数の減少と、黄体数の減少に起因すると考えられる着床数の減少、生存胎児数の減少が認められたが、黄体数について、試験実施施設の背景データ範囲内であること、性周期に影響していなかったことから、排卵に関連するホルモン変動は正常に機能していると考えられ、卵胞の発育～排卵～黄体形成に影響を与えないと考えられたこと、ラット 4 週間経口投与毒性試験の 125mg/kg/day 群で卵巣の重量や病理組織学的検査で異常が認められていないことから、黄体数の変動は偶発的におきたものと考察されている。湿性ラッセル音は流涎に伴う誤嚥が原因と考えられたことから、毒性とは判断されず、無毒性量は雄の一般毒性について 25mg/kg/day、雌の一般毒性について 25mg/kg/day、雌雄生殖能及び初期胚発生について 75mg/kg/day と判断された。

② ラット胚・胎児発生に関する試験（試験番号 98-4152 : 4.2.3.5.2-2）

雌性ラットに媒体、本薬 2、25 及び 50mg/kg/day が妊娠 6～17 日に反復投与され、母動物において一般所見として流涎、摂餌量減少、体重増加抑制及び湿性ラッセル音が認められた。胎児において、胎児体重の減少が認められたが、2mg/kg/day で認められた胎児体重の減少に関して、ラット胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験（試験番号 98-4139 : 4.2.3.5.2-1）で本薬 5 及び 25mg/kg/day 投与により胎児体重の低値が認められなかったこと、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験の 5mg/kg/day 投与で出生児体重の減少が認められなかったことから、毒性とは判断されず、無毒性量は母動物の一般毒性 2mg/kg/day、生殖能 50mg/kg/day、胎児 2mg/kg/day と判断された。

③ ウサギ胚・胎児発生に関する試験（試験番号 98-4153 : 4.2.3.5.2-4）

雌性ウサギに媒体、本薬 2、12 及び 25mg/kg/day が妊娠 6～18 日に反復投与され、2mg/kg/day で母動物 20 匹中 1 匹が死亡したが、剖検で異常は認められず、本薬投与との関連は不明とされた。母動物における一般所見として流涎、湿性ラッセル音及び摂餌量減少が認められた。25mg/kg/day で胎児に外形異常（外脳症）が認められたものの、同系統のウサギにおいて同様の奇形の発生が認められていることから、自然発生的な発生と判断され、無毒性量は母動物の一般毒性 12mg/kg/day、生殖能 25mg/kg/day、胎児 25mg/kg/day と判断された。

④ ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（試験番号 99-4175 : 4.2.3.5.3-1）

雌性ラットに媒体、本薬 5、15 及び 25mg/kg/day が妊娠 6 日～授乳 20 日に反復投与され、15mg/kg/day で 25 匹中 1 匹が死亡した。当該死亡動物では子宮脱が認められ、剖検及び病理組織学的検査は実施されていないものの、本薬に起因しない異常分娩により死亡したと考えられた。母動物（F₀）の 15mg/kg/day 以上で摂餌量減少、体重増加抑制が認められ、出生児（F₁）の 15mg/kg/day 以上で体重増加抑制が認められた。出生児（F₂）は本薬に関連すると思われる所見は認められなかった。無毒性量は F₀ の一般毒性 5mg/kg/day、生殖・母体機能 25mg/kg/day、F₁ の発育・行動 5mg/kg/day、生殖能 25mg/kg/day、F₂ 出生児は 25mg/kg/day と判断された。

(6) 局所刺激性（試験番号 81003587 及び 81003588 : 4.2.3.6-1 及び 2）

雄性ウサギを用いた皮膚刺激性試験では軽微な皮膚刺激性を示し、雌性ウサギを用いた眼刺激性試験では強い眼刺激性を示すと判断された。

(7) 抗原性試験（試験番号 B010051 : 4.2.3.7.1-1）

抗原性試験として、雄性モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応試験、雄性マウス及び雄性ラットを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー反応試験が実施され、これらの試験条件下において抗原性を示さないと判断された。

(8) その他の毒性試験

① 白内障検討試験（試験番号 2001LB215 : 4.2.3.7.3-1）

ラット反復毒性試験で白内障が認められたことから、毒性発現機序を明らかにするため、雄性ラットに媒体及び本薬 250mg/kg を 7 日間反復投与試験が媒体又は Ca を補うためのグルコン酸 Ca 持続静脈内投与下（150～250mg/kg/h）で実施された。眼科学的検査では本薬単独投与群のみで水晶体の所見が認められた。眼球の組織学的検査では水晶体の線維変性は対照群を含めたすべての群で認められた。しかしグルコン酸 Ca 投与群でその発生率は減少しており、ラットで認められた白内障は、血中 Ca 濃度の低下に起因する可能性が高いと判断された。

② テストステロン検討試験（試験番号 P041172 : 4.2.3.7.3-2）

サル 52 週経口投与毒性試験において血漿中テストステロンの低下が認められたことから、同様の所見がラットで再現可能か、雄性ラットで媒体、本薬 25、75 及び 125mg/kg/day を 4 週間反復投与により血漿中テストステロン濃度測定試験が実施された。なお、測定は投与 2 時間後（11:00～12:00）、6 時間後（15:00～16:00）、24 時間後（9:00～10:00）で行われたが、動物への負担を考慮し、同一個体での測定は 1 日 1 回に限定された。本薬投与 6 時間後に血漿中テストステロン濃度が低下する動物が認められたが、投与 2 時間および 24 時間後では、明確なテストステロンの変動が認められなかった。低下が認められた群は、投与前の同じ時間帯のテストステロン濃度が低かったことから、投与 6 時間後の測定が行われた時間帯（15:00～16:00）はテストステロン濃度が低い時間帯と考えられ、テストステロンの低い時間帯にわずかに低値の個体が多くなることは、本薬のテストステロン低下作用は弱いものであり生理的変動に大きく作用するものではないと考察されている。

③ (S)-1493 のラット 4 週間経口投与試験 (試験番号 6271-280 : 4.2.3.7.6-1)

ラットに媒体、(S)-1493 5、50 及び 125mg/kg/day が 4 週間反復投与され、(S)-1493 の 125mg/kg/day で認められた所見と、本薬のラット 4 週間経口投与試験の本薬 125mg/kg/day で認められた所見を比較したところ、本薬投与で認められる血中 Ca 濃度低下及び異常呼吸音、被毛汚濁、体温低下、白内障及び大腸粘膜過形成病変については、(S)-1493 投与では認められなかった。(S)-1493 投与では、雌で摂餌量低下と体重増加抑制及び血中総コレステロールの高値が認められたが、本薬投与と比較して軽度であった。一方、(S)-1493 投与では本薬投与と比較して、流涎の発生頻度、肝臓及び甲状腺重量の増加がやや強く認められた。

<機構における審査の概略>

(1) 異所性石灰化について

機構は、反復投与毒性試験、がん原性試験で認められた異所性石灰化がヒトに及ぼす影響について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を正常な腎機能を有する動物に投与した場合、血清 PTH の減少に伴い血中 Ca 濃度の低下が認められるものの、血中 P 濃度が上昇するため、結果的に Ca×P 積が上昇する。さらに長期反復投与毒性試験及びがん原性試験では加齢による影響も加わり、諸臓器の血管で異所性石灰沈着が発生したと考えられる。しかし、透析患者では本薬投与によって血中 PTH 濃度低下作用が認められるため、骨吸収が抑制される。その一方で、腎機能が低下している透析患者では腎臓に対する PTH の影響は少ないため、本薬の血清 PTH 低下作用による血清 P 濃度上昇作用の影響は認められ難くなることから、結果として Ca×P 積が低下すると考えられる。したがって、透析施行中の 2°HPT 患者では本薬投与により、げっ歯類に認められた異所性石灰化が生じる可能性は低いと考える。

機構は、本薬が心筋虚血を引き起し、小梗塞巣の後遺症変化として仮骨化が生じる可能性がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットがん原性試験で認められた心臓の骨化生病変は、いずれも心臓の腱索部位に認められている。また、心臓では他の組織と同様に、血管への鈣質沈着が認められたことから、腱索で認められた仮骨化は Ca×P 積の高値が持続することで鈣質沈着が発現し、鈣質沈着巣が異所性骨組織へ化生したと考えられる。

機構は、げっ歯類に認められた諸臓器に対する異所性石灰化について、透析施行中の 2°HPT 患者では本薬投与により、同様の変化が認められる可能性は低いという申請者の回答を了承した。

(2) 心機能に対する本薬の直接作用について

機構は、本薬投与により認められた QT 延長が、血中 Ca 濃度の低下に起因するものではなく、本薬の直接作用により誘発された可能性について、申請者の見解を求めたところ、申請者より、血中 Ca 濃度の低下により QT 及び QTc 間隔の延長が認められたと考えており、正常心筋へ直接作用して心機能に影響を及ぼす可能性は低いと判断しているとの回答を得た（「3. 非臨床に関する資料 1) 薬理試験成績の概要 <機構における審査の概略> (3) 心臓に及ぼす影響について」の項

参照)。

機構は、本薬が心血管系に直接作用を及ぼす可能性は低いとする申請者の回答については了承する。しかし本薬による血中 Ca 濃度の低下作用と QT 延長が相関する可能性があること、各種臓器で鉍質沈着が認められることから、血中 Ca 濃度及び血中 P 濃度の変動については、臨床使用において十分な注意を払う必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し実施された臨床試験では12.5mg、25mg、50mg及び75mg錠が用いられ、溶出挙動の比較と生物学的同等性（以下、BE：bioequivalence）試験（2試験）が実施された。なお、ヒトを対象とした試験で血漿中及び尿中の本薬濃度はLC-MS/MS法により定量された。

(1) *in vitro* 溶出性の検討（試験番号 HB2-06-1-065、K-KRN1493J50-BE及びK-KRN1493J-0302-D/REP：5.3.1.3-1～3）

12.5mg錠と25mg錠について、日本薬局方第2法（パドル法）を用いて溶出挙動が比較され、溶出挙動は同等と判断された。

25mg錠と50mg錠について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成13年5月31日 医薬審発第786号）（以下、BEガイドライン（改））に従い溶出試験が実施されたが、試験液がpH1.2における溶出挙動がBEガイドライン（改）の判定基準を満たさなかったため、溶出挙動は同等と判断されなかった。

25mg錠と75mg錠について、BEガイドライン（改）に従い溶出試験が実施されたが、試験液がpH1.2及び水における溶出挙動が本ガイドラインの判定基準を満たさなかったため、両製剤の溶出挙動は同等とは判断されなかった。

(2) 生物学的同等性試験（試験番号 KRN1493/03-A08：5.3.1.2-1<20■■年■■月～20■■年■■月>）

健康成人男子（目標症例数48例）を対象に、本薬75mg錠（試験製剤）と本薬25mg錠（標準製剤）を空腹時単回経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} から両製剤のBEの判定及び安全性を検討する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、75mg錠1錠（試験製剤群）又は25mg錠3錠（標準製剤群）を空腹時単回経口投与することとされ、第Ⅰ期と第Ⅱ期の投与間隔は14日間とされた。

総投与症例48例全例が安全性解析対象とされ、治験薬投与後に中止された6例が除外され、42例がBE判定対象とされた。

BEについて、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差（ C_{max} ：1.031、 AUC_{0-t} ：1.001）の90%信頼区間は、 C_{max} が0.911～1.167、 AUC_{0-t} が0.916～1.094であり、両製剤は生物学的に同等と判定された。

安全性について、有害事象は試験製剤群30.4%（14/46例）及び標準製剤群24.4%（11/45例）に認められ、治験薬との因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は試験製剤群26.1%（12/46例）及び標準製剤群17.8%（8/45例）に認められた。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は試験製剤群に「意識消失」が2.2%（1/46例）に認め

られ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 生物学的同等性試験（試験番号 KRN1493/04-A13〈以下、A13〉：5.3.1.2-2<20■■年■■月～20■■年■■月〉）

健康成人男子（目標症例数48例）を対象に、本薬50mg錠（試験製剤）と本薬25mg錠（標準製剤）を空腹時単回経口投与時の両製剤のBEの判定及び安全性を検討する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、50mg錠1錠（試験製剤群）又は25mg錠2錠（標準製剤群）を空腹時単回経口投与することとされ、第Ⅰ期と第Ⅱ期の投与間隔は14日間とされた。

総投与症例48例全例が安全性解析対象とされ、治験薬投与後に中止された3例が除外された45例がBE判定対象とされた。

BEについて、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差（ C_{max} ：1.171、 AUC_{0-t} ：1.192）の90%信頼区間は、 C_{max} が1.060～1.294、 AUC_{0-t} が1.110～1.281であり、両製剤は生物学的に同等と判定されなかった。

安全性について、有害事象は試験製剤群17.4%（8/46例）及び標準製剤群23.4%（11/47例）に認められ、副作用は試験製剤群15.2%（7/46例）及び標準製剤群19.1%（9/47例）に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の中止に至った有害事象として標準製剤群に「筋酵素上昇」が2.1%（1/47例）に認められた。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた*in vitro*試験

3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 (1) 吸収 ① 細胞単層膜透過性試験（P030556 試験）、(2) 分布 ② 血漿タンパク結合と結合部位の同定（PK0302 及び PK0307 試験）、(3) 代謝 ① 各種動物の肝ミクロゾームにおける代謝プロファイル（PK#100155 及び PK#103684 試験）、② 代謝酵素の推定（PK0207、PK9907、PK0202 及び PK0209 試験）、③ 代謝物の構造解析（PK0305 及び B000848 試験）、⑥ 肝薬物代謝酵素の誘導性（111-1099-02 試験）、(5) 薬物動態学的薬物相互作用 ① CYP 分子種特異的基質の代謝に与える影響について（PK0301 及び PK0304 試験）並びに ② 本薬の代謝に対する CYP3A4 阻害剤の影響について（PK0404 試験）の項参照

(2) 健康成人を対象とした単回経口投与試験（試験番号 KRN1493/00-A01〈以下、A01〉：5.3.3.1-1<20■■年■■月～20■■年■■月〉）

健康成人男子（目標症例数24例）を対象に、本薬単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照単盲検試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬25mg、50mg及び100mg又はプラセボを空腹時に単回経口投与することとされ、また、予備的に食事の影響を検討するため、50mg群の同一被験者において食後に単回経口投与することとされた。

総投与症例32例（プラセボ群8例、25mg群6例、50mg群6例、50mg（食後）群6例、100mg群6例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群37.5% (3/8例)、25mg群66.7% (4/6例)、50mg群33.3% (2/6例)、50mg (食後) 群50.0% (3/6例) 及び100mg群50.0% (3/6例) に認められ、副作用はプラセボ群0.0% (0/8例)、25mg群33.3% (2/6例)、50mg群33.3% (2/6例)、50mg (食後) 群33.3% (2/6例) 及び100mg群50.0% (3/6例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、各投与群における薬物動態パラメータを表 16 に示した。

<表 16 本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ>

投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
25mg 群	2.63±0.50	3.9±0.6	18.46±4.27	1,964±576	10.45±1.78	7.70±1.45
50mg 群	17.73±4.44	4.0±0.0	117.7±26.8	507±78	19.80±2.17	24.81±3.84
50mg (食後) 群	15.21±2.33	3.5±0.3	128.7±22.6	436±58	19.28±2.12	26.70±3.71
100mg 群	41.88±4.98	4.0±0.5	409.8±65.4	288±59	23.96±1.67	32.22±2.30

n=6、平均値±標準誤差

C_{max} 及び AUC_∞は、用量増加に伴い用量の増大比以上の増大を示し、非線形な血漿中濃度の増加が認められ、t_{1/2} 及び平均血中滞留時間 (以下、MRT : mean residence time) についても投与量の増加に伴って延長する傾向が認められたが、t_{max} には明らかな用量依存性は認められなかった。また、100mg 投与群では、本薬の生体内光学変換の可能性が検討され、(S)-1493 は 1 例のみに検出されたが、検出量が検出限界付近であったため、生体内での変換の可能性は低いと判断された。さらに、未変化体の尿中排泄率は非常に低かった。なお、本薬の薬物動態パラメータに明らかな食事の影響は認められなかった。

(3) 健康成人を対象とした反復経口投与試験 (試験番号 KRN1493/00-A02 : 5.3.3.1-2<20 年 月 ~20 年 月>)

健康成人男子 (目標症例数14例) を対象に、本薬1日1回7日間の反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照単盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬50mg又はプラセボを食後に1日1回7日間経口投与することとされた。

総投与症例14例 (プラセボ群6例、50mg群8例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群66.7% (4/6例) 及び50mg群50.0% (4/8例) に認められ、すべて因果関係は否定されなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、薬物動態について、各投与日における薬物動態パラメータを表 17 に示した。

<表 17 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ>

投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	t _{1/2} (h)
1 日目	22.5±3.0	3.8±0.3	144±17	—	—
7 日目	36.1±4.5	2.9±0.4	268±39	209±23	37.9±2.7

n=8、平均値±標準誤差

7 日間反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の累積係数 (平均値±標準誤差、以下同様) はそれぞれ 1.71±0.18 及び 1.88±0.14 であり、t_{max} に大きな変動は認められなかった。また、本薬の累積尿中排泄率は非常に低かった (0.000056±0.000015%) 。

(4) 血液透析患者を対象とした単回投与試験 (試験番号 KRN1493/00-A03 : 5.3.3.2-1<20 年 月

～20 年 月＞)

2°HPTを合併する血液透析（以下、HD：hemodialysis）患者（目標症例数8例）を対象に、本薬単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照単盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬25mgを透析日及び非透析日に各1回単回経口投与することとされ、安全性を確認しながら、同一患者内で50mg及び100mgと漸増することとされた（ステップ1：25mg、ステップ2：50mg、ステップ3：100mg）。

総投与症例8例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象はステップ1 12.5%（1/8例）、ステップ2 50.0%（4/8例）及びステップ3 87.5%（7/8例）に認められ、副作用はステップ1 0.0%（0/8例）、ステップ2 37.5%（3/8例）及びステップ3 75.0%（6/8例）に認められた。非透析日、透析日別に集計し、非透析日で有害事象はステップ1 12.5%（1/8例）、ステップ2 37.5%（3/8例）及びステップ3 62.5%（5/8例）、副作用はステップ1 0.0%（0/8例）、ステップ2 25.0%（2/8例）及びステップ3 62.5%（5/8例）に認められ、透析日で有害事象はステップ1 12.5%（1/8例）、ステップ2 25.0%（2/8例）及びステップ3 87.5%（7/8例）、副作用はステップ1 0.0%（0/8例）、ステップ2 25.0%（2/8例）及びステップ3 75.0%（6/8例）に認められた。いずれかの群で認められた有害事象を表18に示した。

<表18 いずれかの群で認められた有害事象>

有害事象名	ステップ1 (25mg) (8例)		ステップ2 (50mg) (8例)		ステップ3 (100mg) (8例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
結膜炎NEC	12.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
胸痛NEC	12.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
鼻咽頭炎	12.5%	1	0.0%	0	0.0%	0
嘔気	0.0%	0	12.5%	1	62.5%	5
食欲減退NOS	0.0%	0	12.5%	1	62.5%	5
上腹部痛	0.0%	0	12.5%	1	12.5%	1
胃腸炎NOS	0.0%	0	12.5%	1	0.0%	0
不随意性筋収縮	0.0%	0	12.5%	1	0.0%	0
関節硬直	0.0%	0	12.5%	1	0.0%	0
不快気分	0.0%	0	12.5%	1	0.0%	0
嘔吐NOS	0.0%	0	0.0%	0	25.0%	2
片側性白内障	0.0%	0	0.0%	0	12.5%	1
頭痛NOS	0.0%	0	0.0%	0	12.5%	1

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、薬物動態について、各投与群における薬物動態パラメータを表19に示した。

<表19 本薬単回経口投与時の薬物動態パラメータ>

投与群		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	透析クリアランス (mL/min)
ステップ1 (25mg)	非透析日	5.16±0.83	5.6±0.4	57.60±10.23	564.9±135.9	26.10±3.06	28.45±5.72	—
	透析日	9.92±2.35	4.8±0.5	85.36±10.21	335.4±63.4	27.05±3.19	32.94±5.89	-4.16±4.62
ステップ2 (50mg)	非透析日	17.89±3.53	6.0±0.38	207.08±35.92	321.71±85.47	35.03±4.97	38.58±8.23	—
	透析日	20.71±4.85	4.63±0.56	218.56±39.68	293.72±65.30	30.66±2.97	33.96±4.10	11.18±3.99
ステップ3 (100mg)	非透析日	26.92±5.59	4.75±0.62	383.25±50.99	294.98±44.01	33.24±1.74	38.47±2.85	—
	透析日	36.70±9.23	4.44±0.64	408.38±50.46	273.60±41.04	34.24±2.99	40.12±2.69	22.04±15.35

C_{max}、t_{max}及び透析クリアランスは n=8、それ以外は n=7、平均値±標準誤差

C_{max}、AUC_∞及び CL/F から非線形な体内動態を示すことが示唆されたが、t_{max}、t_{1/2}及び MRT には顕著な用量依存性は認められなかった。また、透析による顕著な影響は認められず、透析クリアランスは全投与群で低値であった。

(5) 健康成人を対象とした食事の影響を検討する臨床薬理試験（試験番号 KRN1493/04-A14：
5.3.1.1-1<20■■年■■月～20■■年■■月>）

健康成人男子（目標症例数16例）を対象に、本薬50mgを単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を検討する目的で、非盲検2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬50mgを空腹時又は食後単回経口投与することとされ、第Ⅰ期と第Ⅱ期の投与間隔は14日間と設定された。

総投与症例 16 例全例が薬物動態解析対象とされた。

BE ガイドライン（改）に従い、薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC_{0-t} ）の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 C_{max} が 0.804～1.133、 AUC_{0-t} が 0.969～1.202 であり、BE ガイドライン（改）の判定基準の範囲内であることから、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考えられた。

(6) 健康成人を対象とした薬物相互作用を検討する臨床薬理試験（試験番号 KRN1493/04-A15：
5.3.3.4-1<20■■年■■月～20■■年■■月>）

健康成人男子（目標症例数24例）を対象に、CYP2D6の基質であるデキストロメトルファン（以下、Dex）及びその代謝物の薬物動態に対する本薬の影響を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬50mg又はプラセボを1日1回8日間食後単回経口投与することとされ、8日目にDex 30mgを併用投与することとされた。第Ⅰ期と第Ⅱ期の投与間隔は17日間と設定された。

総投与症例 24 例全例が薬物動態解析対象とされた。

Dex 及びその代謝物（デキストルファン、3-メトキシモルフィナン、3-ヒドロキシモルフィナン）の薬物動態パラメータについて、表 20 に示した。本薬は Dex の薬物動態に影響し、併用により Dex の曝露量が増大することが示された。

<表 20 本薬併用投与時の Dex 及びその代謝物の薬物動態パラメータ>

		プラセボ群	本薬群
デキストロメトルファン	C_{max} (ng/mL)	5.30±1.22 (24 例)	18.69±0.94 (24 例)
	AUC (ng·hr/mL)	112.1±59.9 (24 例)	316.7±54.7 (24 例)
	t_{max} (h)	3.1±0.3 (24 例)	4.8±0.3 (24 例)
デキストルファン	C_{max} (ng/mL)	4.16±0.40 (24 例)	2.68±0.25 (24 例)
	AUC (ng·hr/mL)	25.8±2.1 (23 例)	38.0±2.0 (24 例)
	t_{max} (h)	2.7±0.3 (23 例)	4.0±0.5 (24 例)
3-メトキシモルフィナン	C_{max} (ng/mL)	0.25±0.11 (24 例)	0.76±0.09 (24 例)
	AUC (ng·hr/mL)	12.2±2.2 (5 例)	62.6±44.1 (24 例)
	t_{max} (h)	12.8±7.4 (9 例)	8.0±1.8 (24 例)
3-ヒドロキシモルフィナン	C_{max} (ng/mL)	0.29±0.03 (24 例)	0.27±0.03 (24 例)
	AUC (ng·hr/mL)	6.1±1.0 (20 例)	12.2±1.6 (6 例)
	t_{max} (h)	3.3±0.2 (22 例)	15.5±1.4 (22 例)

平均値±標準誤差

<機構における審査の概略>

(1) 健康成人における本薬体内動態の非線形性について

機構は、健康成人での単回投与試験（A01）において、本薬の体内動態に線形性がみられなかった原因について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。A01 試験及び海外で健康成人を対象に実施された静脈内投与試験（990751）で得られた薬物動態パラメータを用いて、経口投与時のバイオアベイラビリティ

ィを算出したところ、本薬 25、50 及び 100mg を経口投与時で、それぞれ 5.1%、16.3%及び 28.4% (平均値) であり、投与量に依存したバイオアベイラビリティの顕著な上昇が認められた。本薬の未変化体の尿中排泄率は非常に低いことから、本薬の全身クリアランスへの腎クリアランスの寄与は無視でき、また、本薬は肝血流律速の薬物であるため、消失過程における肝固有クリアランスの変動は無視できることから、本薬の薬物動態に線形性がみられなかった原因は初回通過代謝の飽和であると考えられた。

機構は、当該試験において 50mg～100mg 間のこれら薬物動態パラメータの増大比は 25mg～50mg 間よりも低下しており、初回通過効果の飽和とは一見、矛盾するデータが認められることから、この点について、再度説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト肝ミクロゾームを使用した *in vitro* 試験 (PK0202) で、本薬代謝活性について Eadie-Hofstee プロットを用いて解析を行ったところ、高親和性領域と低親和性領域からなる二相性のプロットを示したことから、本薬の代謝には 2 つ以上の CYP 分子種が関与していることが推定された。投与量が低い場合、初回通過時の肝臓内基質濃度は低くなるので、高親和性代謝酵素により高い肝固有クリアランスとなり、大きな初回通過効果を受けるが、逆に、投与量が高い場合には、高親和性代謝酵素は飽和し、低親和性代謝酵素が主に代謝を担うために肝固有クリアランスは低くなり、初回通過効果は小さくなる。以上から、50～100mg 間では高親和性代謝酵素の寄与が低下したため、25～50mg 間と比べ初回通過効果による影響が小さくなり、その結果、 C_{max} 及び AUC の増大比が小さい値を示したものと考えられる。

機構は、当該試験結果において、高親和性代謝酵素及び低親和性代謝酵素の代謝速度論解析パラメータである K_m はそれぞれ 8.02 及び 41.0 μ mol/L、 V_{max} は 0.394 及び 1.65nmol/min/mg protein と算出されているものの、これらの値から単純に 50mg～100mg 間で薬物動態パラメータの増大比が低下することを説明することは困難であると考えられる。しかし、本薬の代謝には 3 種類以上の CYP 分子種が関与することが推察されており、それぞれの分子種が特徴的な代謝速度論解析パラメータを示すことを考慮すると、基質濃度によって各代謝酵素の関与する程度が変動することは考えられる。したがって、本薬の非線形性の原因は初回通過効果の飽和であり、50～100mg 間で薬物動態パラメータの増大比が低下する理由として主に基質濃度により関与する代謝酵素が異なるためとする申請者の回答を了承した。

(2) 健康成人における本薬血漿中濃度推移について

機構は、健康成人での単回投与試験 (A01) の本薬 50 及び 100mg 群において、血漿中濃度推移の吸収相にショルダーが認められた原因について、考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。A01 試験では、同程度の血漿中濃度が連続した時点でみられた被験者が 50mg 群で 6 例中 4 例、100mg 群で 6 例中 2 例、また、100mg 群では 2 つのピークがみられた被験者が 6 例中 1 例に認められた。このような挙動を示す原因として、① 腸肝循環、② 消化管部位における溶解度の変化、及び③ 消化管運動の変化が考えられる。①について、本薬静脈内投与時の血漿中濃度推移に腸肝循環を示唆する挙動が認められていないこと (990751 試験) から、腸肝循環の可能性は低いと考えられた。②について、本薬のような塩基性薬物は消化管内の pH 変動に伴って消化管部位における溶解度が変化することから、このような血漿中濃度推移を

示した可能性が考えられたが、胃内 pH の変動は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが確認されていること（20010207 及び 990791 試験）から、溶解速度の変化が原因である可能性は低いと考えられた。③について、本薬による消化管運動の変化は胃排出速度/時間に影響を与えるため、このような血漿中濃度推移を示す可能性が考えられた。マウスにおいて本薬 200mg/kg 単回経口投与により腸管内輸送が 34%促進されたこと、マウスの 104 週反復経口投与がん原性試験において 200mg/kg/day 経口投与 1 週目の AUC_{0-t}が 992ng・hr/mL であったこと、ヒトにおける 100mg 単回経口投与時の AUC が 409.8ng・hr/mL であったことを考慮すると、本薬による消化管運動の変化が原因である可能性があるが、明確な結論は得られていない。以上のとおり、本薬 50 及び 100mg 群で吸収相にシールドが認められた原因についてはいくつかの機序を想定し考察したが、明確な結論を見出すまでには至っていない。

機構は、A01 試験において 12 例中 7 例にこのような血漿中濃度推移が見られたこと、さらに、健康成人及び HD 施行中の 2°HPT 患者の PK モデルではともに、吸収コンパートメントが 2 つ存在し、かつ吸収過程にラグがあるモデルが最適であると考察されていること（5.3.4.1-1 臨床薬理学的解析報告書）を考慮すると、未知の要因が本薬の吸収過程に何らかの影響を及ぼしていると考えられる。現在のところ、このような特殊な吸収過程を示すことにより本薬の有効性及び安全性に大きな影響は認められないと考えられるものの、今後もその原因について追求することが望ましいと考える。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、表21に示す国内臨床試験7試験が提出された。

<表21 国内臨床試験一覧>

試験番号	試験目的	試験デザイン	対象 (症例数)	用法投与期間 (投与量)	主要 評価項目	主な結果
03 - A06	初期用量の検討	プラセボ対照 ランダム化二重盲検 固定用量 並行群間比較試験	HD (120)	1日1回/3週間 (12.5, 25, 50mg)	投与終了時における 血清 iPTH 濃度低下率	平均値 [95%信頼区間] : プラセボ群 -0.87% [-9.26%, 7.52%] 12.5mg 群 6.31% [-2.22%, 14.85%] 25mg 群 16.34% [8.83%, 23.85%] 50mg 群 26.26% [16.76%, 35.76%]
01 - A04	有効性及び安全性の 用量反応性についての 検討	非盲検非対照 個体内用量調整試験	HD (77)	1日1回/9週間 (12.5, 25, 50mg)	各用量投与終了時における 血清 iPTH 濃度 30% 以上低下達成を 指標とする有効率	有効率 [90%信頼区間] : 12.5mg 投与終了時 11.1% [5.7%, 19.2%] 25mg 投与終了時 31.3% [21.8%, 42.1%] 50mg 投与終了時 64.3% [52.5%, 74.9%]
04 - A10	有効性及び安全性の 検討	プラセボ対照 ランダム化二重盲検 個体内用量調整 並行群間比較試験	HD (143)	1日1回/14週間 (25, 50, 75, 100mg)	投与終了時における 血清 iPTH 濃度 250pg/mL 以下達成を 指標とする有効率	有効率 [95%信頼区間] : プラセボ群 2.8% [0.3%, 9.8%] 本薬群 51.4% [39.3%, 63.3%]
01 - A05	長期投与時の 安全性及び有効性の 検討	非盲検非対照 個体内用量調整試験	HD (65)	1日1回/44週間 (12.5, 25, 50, 75, 100mg)	投与終了時における 血清 iPTH 濃度 250pg/mL 以下達成を 指標とする有効率	有効率 [90%信頼区間] : 43.1% [32.6%, 54.0%]
03 - A07	長期投与時の 安全性及び有効性の 検討	非盲検非対照 個体内用量調整試験	HD (105)	1日1回/52週間 (12.5, 25, 50, 75, 100mg)	投与終了時における 血清 iPTH 濃度 250pg/mL 以下達成を 指標とする有効率	有効率 [95%信頼区間] : 43.8% [34.1%, 53.8%]
04 - A12	PD 患者の 有効性及び安全性の 検討	非盲検非対照 個体内用量調整試験	PD (29)	1日1回/16週間 (25, 50, 75, 100mg)	投与終了時における 血清 iPTH 濃度 250pg/mL 以下達成を 指標とする有効率	有効率 [95%信頼区間] : 24.1% [10.3%, 43.5%]

04 - A11	長期投与時の 安全性及び有効性の 検討	非盲検非対照 個体内用量調整試験	HD (200)	1日1回/52週間 (25, 50, 75, 100mg)	投与終了時における 血清 iPTH 濃度 250pg/mL 以下達成を 指標とする有効率	有効率 [95%信頼区間] : 57.8% [50.6%, 64.7%]
----------------	---------------------------	---------------------	-------------	----------------------------------	---	---

HD：血液透析、PD：腹膜透析

(1) 2°HPT を伴う HD 患者を対象とした用量反応試験（試験番号 KRN1493/03-A06〈以下、A06〉：5.3.5.1-1<20■■年■■月～20■■年■■月〉）

2°HPTを合併する維持HD患者（目標症例数80例）を対象に、本薬の有効性及び安全性の用量反応性を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験が国内22施設で実施された。

用法・用量は、本薬12.5mg、25mg及び50mg又はプラセボを1日1回3週間経口投与することとされた。なお、症例の割付については、最小化法が用いられ、補正血清Ca濃度（前観察開始3週後値：10.5mg/dL未満・10.5mg/dL以上）及び血清iPTH濃度（前観察開始2週後及び3週後値の平均値：800pg/mL未満・800pg/mL以上）が割付因子とされた。

総投与症例120例（プラセボ群30例、12.5mg群29例、25mg群30例、50mg群31例）全例が安全性解析対象とされ、投与開始後の臨床検査値の測定値が欠測の症例（50mg群2例）、及び投与開始3週後に評価可能な測定値が欠測の症例（12.5mg群及び25mg、各2例、50mg群5例）の11例を除外した109例（プラセボ群30例、12.5mg群27例、25mg群28例、50mg群24例）がPer Protocol Set（以下、PPS）とされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与前に対する投与終了時における血清 iPTH 濃度低下率（平均値 [95%信頼区間]）はプラセボ群-0.87% [-9.26%, 7.52%]、12.5mg 群 6.31% [-2.22%, 14.85%]、25mg 群 16.34% [8.83%, 23.85%] 及び 50mg 群 26.26% [16.76%, 35.76%] であった。投与終了時における血清 iPTH 濃度低下率の用量反応プロファイルについて、プラセボを除いた3群に対する3種の対比（50mgからの立ち上がり・直線的に増加・25mgで飽和）を用いて検討され、「直線的に増加」が最適なモデルとして選択された。群間の対比較では、プラセボ群と比較して、本薬12.5mg群では有意差が認められなかったが、本薬25mg群及び50mg群では有意差が認められた（プラセボ群 vs. 12.5mg：p=0.590、プラセボ群 vs. 25mg群：p<0.05、プラセボ群 vs. 50mg群：p<0.001、Tukeyの多重比較法）。

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.0%（15/30例）、12.5mg群 82.8%（24/29例）、25mg群 70.0%（21/30例）及び50mg群 77.4%（24/31例）に認められ、副作用はプラセボ群 10.0%（3/30例）、12.5mg群 31.0%（9/29例）、25mg群 20.0%（6/30例）及び50mg群 48.4%（15/31例）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象を表22に示した。

<表22 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象>

有害事象名	プラセボ群 (30例)		12.5mg群 (29例)		25mg群 (30例)		50mg群 (31例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
四肢痛	6.7%	2	6.9%	2	6.7%	2	0.0%	0
倦怠感	6.7%	2	3.4%	1	6.7%	2	0.0%	0
高血圧増悪	6.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	1
剥離NOS	6.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
皮下出血	6.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
鼻咽頭炎	3.3%	1	17.2%	5	3.3%	1	6.5%	2
浮動性めまい	3.3%	1	6.9%	2	0.0%	0	0.0%	0
動静脈瘻部位合併症	3.3%	1	3.4%	1	3.3%	1	6.5%	2
腹痛NOS	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2
上気道の炎症	3.3%	1	0.0%	0	10.0%	3	0.0%	0
胃不快感	0.0%	0	10.3%	3	0.0%	0	3.2%	1
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	0.0%	0	6.9%	2	3.3%	1	3.2%	1
筋痛	0.0%	0	6.9%	2	0.0%	0	0.0%	0

低Ca血症	0.0%	0	3.4%	1	6.7%	2	19.4%	6
嘔吐NOS	0.0%	0	3.4%	1	6.7%	2	12.9%	4
血中アルカリホスファターゼNOS増加	0.0%	0	3.4%	1	0.0%	0	6.5%	2
損傷NOS	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2	3.2%	1
感覚減退	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2	3.2%	1
嘔気	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	22.6%	7
腹部不快感	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2
腎膿瘍NOS	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2

死亡に至った有害事象として、「腎癌、病期不明」が25mg群に1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象として、「動静脈瘻部位合併症」が25mg群に1例、「血管破裂」が50mg群に1例、「腎膿瘍NOS」が50mg群に1例、「狭心症」が50mg群に1例認められたが、治験薬との因果関係はすべて否定された。また、有害事象の発現により10.0%（12/120例）で治験薬の投与が中止された。

(2) 2°HPT を伴う HD 患者を対象とした用量反応試験（試験番号 KRN1493/01-A04（以下、A04）：5.3.5.2-1<20■年■月～20■年■月>）

2°HPTを合併するHD患者（目標症例数70例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討し、初期用量に関する情報を得る目的で、非盲検非対照個体内用量調整試験が国内10施設で実施された。

用法・用量は、本薬を3週間単位（±2日）で下記の用量調整基準に従い、1日1回9週間経口投与することとされた。なお、本薬の開始用量は12.5mg、最大用量は50mgとされ、減量を行わないこととされた。

<増量について>

重篤な副作用が認められず、①かつ②を満たす場合、増量する。なお、血清iPTH濃度の低下率≥30%でも補正血清Ca濃度推移及び有害事象発現程度を考慮し、可能な限り血清iPTH濃度250pg/mLを目標に増量する。血清iPTH濃度の低下率≥30%かつ血清iPTH濃度≤250pg/mLに到達した被験者はその用量を維持する。

① 血清 iPTH 濃度に関する基準

時期	増量の可否判定に使用する値	満たすべき基準
投与開始3週後 (12.5 から 25mg 増量時)	投与開始2週後 (3週目投与開始前) の値	投与開始前からの 低下率が30%未満
投与開始6週後 (12.5 から 25mg 又は 25 から 50mg 増量時)	投与開始5週後 (6週目投与開始前) の値	投与3週後(4週目投与開始前) の値からの低下率が30%未満

② 補正血清 Ca 濃度に関する基準

時期	増量の可否判定に使用する値	満たすべき基準
投与開始3週後 (12.5 から 25mg 増量時)	投与開始2週後 (3週目投与開始前) の値	8.0mg/dL 以上
投与開始6週後 (12.5 から 25mg 又は 25 から 50mg 増量時)	投与開始5週後 (6週目投与開始前) の値	

総投与症例77例全例が安全性解析対象とされ、投与開始3週以降に評価可能な測定値が欠測の症例5例を除く72例がPPSとされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である各用量投与終了時における血清 iPTH 濃度 30%以上低下達成を指標とする有効率 [90%信頼区間] は、12.5mg 投与終了時 11.1% (8/72 例) [5.7%, 19.2%]、25mg 投与終了時 31.3% (20/64 例) [21.8%, 42.1%] 及び 50mg 投与終了時 64.3% (36/56 例) [52.5%, 74.9%] であった。

安全性について、有害事象は 88.3% (68/77 例)、副作用は 49.4% (38/77 例) に認められた。

5%以上に認められた有害事象を表 23 に示した。

＜表23 5%以上に認められた有害事象＞

有害事象名	発現率 (%)	例数	有害事象名	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	24.7%	19	動静脈瘤部位合併症	7.8%	6
腹部膨満	10.4%	8	嘔気	5.2%	4
下痢NOS	9.1%	7	胃不快感	5.2%	4
関節痛	9.1%	7	食欲減退NOS	5.2%	4

死亡に至った有害事象として、「脳出血」が 1 例認められ、因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象として、「慢性肺炎」及び「卵巣癌 NOS」が各 1 例に認められ、すべて因果関係は否定された。また、有害事象により 14.3% (11/77 例) が治験薬投与を中止された。

(3) 2°HPT を伴う HD 患者を対象とした二重盲検比較試験 (試験番号 KRN1493/04-A10 (以下、A10 試験) : 5.3.5.1-2<20 年 月~20 年 月>)

2°HPTを合併するHD患者 (目標症例数140例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照ランダム化二重盲検個体内用量調整比較試験が国内29施設で実施された。

用法・用量は、本薬又はプラセボを下記の用量調整基準に従い、1日1回14週間経口投与することとされた。なお、本薬の開始用量は25mgとされ、用量を25mg、50mg、75mg及び100mgで適宜調整することとされた。また、投与期間中の活性型VD製剤の用法・用量の変更は原則禁止とされ、P吸着剤の用法・用量の変更は可とされた。なお、症例の割付については、最小化法が用いられ、補正血清Ca濃度 (前観察開始3週後値 : 10.5mg/dL未満・10.5mg/dL以上) 及び血清iPTH濃度 (前観察開始2週後及び3週後値の平均値 : 800pg/mL未満・800pg/mL以上) が割付因子とされた。

＜増減量基準について＞

増量は1週間前の血清iPTH濃度>250pg/mL及び補正血清Ca濃度≥8.4mg/dL、安全性に問題がないことを確認し、3週間以上用量を維持した後に1段階ずつ行う。

減量、休薬、減量を行う際の減量幅、減量後の増量までの期間は医師の判断で行い、減量後の増量幅は減量前の用量までとする。ただし、補正血清Ca濃度<7.5mg/dLの場合は必ず休薬する。なお、補正血清Ca濃度<8.4mg/dLの場合に増量は禁止する。

＜休薬後の再開基準について＞

補正血清Ca濃度≥8.4mg/dLであることを確認し、休薬前の用量以下で投与を開始する。連続した休薬は3週間までとし、再開が困難な場合は治験中止とする。

総投与症例143例 (プラセボ群71例、本薬群72例) 全例がFull Analysis Set (以下、FAS) とされ、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率 [95%信頼区間] は、プラセボ群 2.8% (2/71 例) [0.3%, 9.8%] 及び本薬群 51.4% (37/72 例) [39.3%, 63.3%] であり、プラセボ群と比較し有意に高い有効率であった (p<0.001、 χ^2 検定)。

安全性について、有害事象はプラセボ群 94.4% (67/71 例) 及び本薬群 97.2% (70/72 例) に認められ、副作用はプラセボ群 47.9% (34/71 例) 及び本薬群 73.6% (53/72 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 24 に示した。

＜表24 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象＞

有害事象名	プラセボ群 (71例)		本薬群 (72例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数

鼻咽頭炎	31.0%	22	26.4%	19
悪心	19.7%	14	36.1%	26
動静脈瘻部位合併症	18.3%	13	5.6%	4
下痢	14.1%	10	6.9%	5
胃不快感	11.3%	8	25.0%	18
関節痛	11.3%	8	12.5%	9
四肢痛	11.3%	8	11.1%	8
背部痛	11.3%	8	4.2%	3
倦怠感	9.9%	7	12.5%	9
処置による低血圧	9.9%	7	9.7%	7
腹痛	9.9%	7	0.0%	0
筋痙攣	8.5%	6	8.3%	6
便秘	8.5%	6	5.6%	4
消化不良	7.0%	5	8.3%	6
頭痛	7.0%	5	8.3%	6
上気道の炎症	7.0%	5	6.9%	5
挫傷	7.0%	5	4.2%	3
感覚減退	7.0%	5	4.2%	3
そう痒症	7.0%	5	2.8%	2
嘔吐	5.6%	4	22.2%	16
末梢性浮腫	5.6%	4	6.9%	5
発熱	5.6%	4	6.9%	5
上腹部痛	5.6%	4	5.6%	4
食欲減退	4.2%	3	9.7%	7
皮下出血	4.2%	3	6.9%	5
貧血	4.2%	3	5.6%	4
腹部膨満	4.2%	3	5.6%	4
歯痛	2.8%	2	5.6%	4
胸痛	2.8%	2	5.6%	4
異常感	2.8%	2	5.6%	4
腎性貧血	1.4%	1	8.3%	6
心電図QT補正間隔延長	1.4%	1	8.3%	6
食欲不振	0.0%	0	5.6%	4
低Ca血症	0.0%	0	5.6%	4

死亡に至った有害事象として、「肺炎」が本薬群に1例認められ、因果関係は否定された。重篤な有害事象として、プラセボ群に「大腿骨頸部骨折」、「逆流性食道炎」及び「肺炎・肺水腫」、本薬群に「肺水腫」、「境界悪性卵巣腫瘍」、「食欲減退・倦怠感」、「出血性胃潰瘍」、「メレナ・直腸癌」及び「イレウス」が各1例に認められ、治験薬との因果関係はすべて否定された。また、治験薬の投与が中止された症例は認められなかったが、プラセボ群1.4% (1/71例) 及び本薬群11.1% (8/72例) の症例において有害事象により治験薬が休薬された。

(4) 2°HPT を伴う HD 患者を対象とした長期投与試験（試験番号 KRN1493/01-A05 〈以下、A05〉 : 5.3.5.2-2<20■■年■月~20■■年■月〉)

A04試験に参加した2°HPTを合併するHD患者（目標症例数40例）を対象に、本薬長期経口投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照個体内用量調整試験が国内10施設で実施された。

用法・用量は、下記の用量調整基準に従い、1日1回44週間経口投与することとされた。なお、本薬の開始用量はA04試験終了時以下の用量、A04試験で血清Ca濃度低下又は低Ca血症に関連した有害事象で中止した場合は12.5mgとされ、血清iPTH濃度、血清Ca濃度及び血清P濃度を確認し、血清iPTH濃度≤250pg/mLを目標に用量を12.5mg、25mg、50mg、75mg及び100mgで適宜調整することとされた。

<増減量基準について>

増量は3週間以上用量を維持した後に1段階ずつ行う。減量を行う際の減量幅、減量後の増量

までの期間は医師の判断で行い、減量後の増量幅は減量前の用量までとする。なお、補正血清Ca濃度<8.0mg/dLの場合に増量は禁止する。

<休薬基準について>

補正血清Ca濃度<7.5mg/dL、又は医師が継続困難と判断する有害事象の発現、の場合に休薬し、休薬後4週間経過しても休薬後再開基準を満たさない場合は投与を中止する。

<休薬後再開基準について>

補正血清Ca濃度≥8.0mg/dLに回復した場合は、7.5mg/dL未満になった時期より1段階低い用量から投与を再開、有害事象が回復し、医師が投与開始可能と判断した場合は、有害事象発現時期以下の用量から再開する。

総投与症例65例全例がFASとされ、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率 [90%信頼区間] は、43.1% (28/65 例) [32.6%, 54.0%] であった。

安全性について、有害事象は 100.0% (65/65 例)、副作用は 70.8% (46/65 例) に認められた。5%以上に認められた有害事象を表 25 に示した。

<表25 5%以上に認められた有害事象>

有害事象名	発現率 (%)	例数	有害事象名	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	69.2%	45	損傷NOS	9.2%	6
関節痛	26.2%	17	筋痙攣	9.2%	6
動静脈瘻部位合併症	23.1%	15	全身性そう痒症	9.2%	6
頭痛NOS	23.1%	15	消化不良	7.7%	5
嘔気	21.5%	14	便秘	7.7%	5
下痢NOS	20.0%	13	胃潰瘍	7.7%	5
胃不快感	18.5%	12	消化器不調	7.7%	5
腹部膨満	16.9%	11	胸痛	7.7%	5
嘔吐NOS	15.4%	10	倦怠感	7.7%	5
血圧上昇	15.4%	10	血中クレアチン・ホスホリナーゼ増加	7.7%	5
背部痛	15.4%	10	食欲減退NOS	7.7%	5
腹痛NOS	13.8%	9	高リン酸塩血症	7.7%	5
食欲不振	13.8%	9	不眠症	7.7%	5
高Ca血症	13.8%	9	結膜出血	6.2%	4
四肢痛	13.8%	9	口内炎	6.2%	4
そう痒症NOS	13.8%	9	歯痛	6.2%	4
上腹部痛	10.8%	7	齦歯NOS	6.2%	4
血圧低下	10.8%	7	低Ca血症	6.2%	4
高K血症	10.8%	7	感覚減退	6.2%	4
上気道の炎症	10.8%	7	湿疹	6.2%	4
皮下出血	10.8%	7			

死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象として、「動静脈瘻部位合併症」が2例、「骨結核」、「腎出血」、「虚血性大腸炎・歯周炎」、「移植血管閉塞」、「静脈狭窄」、「低血圧 NOS」、「大腿骨頸部骨折」、「肺炎 NOS」、「貧血 NOS」、「白内障」、「扁桃炎 NOS」、「腎盂腎炎 NOS」及び「蜂巣炎・皮膚潰瘍」が各1例に認められ、治験薬との因果関係はすべて否定された。また、有害事象により13.8% (9/65 例) の症例において、治験薬の投与が中止され、24.6% (16/65 例) の症例において休薬された。

(5) 2°HPT を伴う HD 患者を対象とした長期投与試験 (試験番号 KRN1493/03-A07 (以下、A07) : 5.3.5.2-3<20 年 月 ~ 20 年 月 >)

A06試験に参加した2°HPTを合併するHD患者 (目標症例数50例) を対象に、本薬長期経口投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照個体内用量調整試験が国内22施設で実施

された。

用法・用量は、下記の用量調整基準に従い、1日1回52週間経口投与することとされた。なお、本薬の開始用量は12.5mgとされ、血清iPTH濃度、血清Ca濃度及び血清P濃度、安全性を確認し、血清iPTH濃度 \leq 250pg/mLを目標に用量を12.5mg、25mg、50mg、75mg及び100mgで適宜調整することとされた。

<増減量基準について>

増量は3週間以上用量を維持した後に1段階ずつ行う。減量は有害事象の発現、血清iPTH濃度の過度の低下、又は補正血清Ca濃度の低下などで医師が必要と判断した際に行い、減量を行う際の減量幅、減量後の増量までの期間は医師の判断で行い、減量後の増量幅は減量前の用量までとする。なお、補正血清Ca濃度 $<$ 8.4mg/dLの場合に増量は禁止する。

<休薬基準について>

補正血清Ca濃度 $<$ 7.5mg/dL、又は医師が休薬を必要と判断する有害事象の発現、12.5mg投与時に医師が休薬を必要と判断する血清iPTH濃度の過度に低下、の場合に休薬し、休薬後4週間経過しても休薬後再開基準を満たさない場合、12.5mg投与時に補正血清Ca濃度 $<$ 7.5mg/dLの場合は投与を中止する。

<休薬後再開基準について>

補正血清Ca濃度 \geq 8.4mg/dLに回復した場合は、7.5mg/dL未満になった時期より1段階低い用量から投与を再開、有害事象等が回復し医師が投与開始可能と判断した場合は有害事象発現時期以下の用量から再開する。

総投与症例105例全例がFASとされ、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における血清iPTH濃度の250pg/mL以下達成を指標とする有効率[95%信頼区間]は、43.8%(46/105例)[34.1%, 53.8%]であった。

安全性について、有害事象は99.0%(104/105例)、副作用は84.8%(89/105例)に認められた。5%以上に認められた有害事象を表26に示した。

<表26 5%以上に認められた有害事象>

有害事象名	発現率 (%)	例数	有害事象名	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	67.6%	71	血中クレアチン・尿素窒素増加	8.6%	9
動脈脈管部位合併症	35.2%	37	咽喉頭疼痛	8.6%	9
胃不快感	25.7%	27	毛包炎	8.6%	9
低Ca血症	21.9%	23	胃炎NOS	7.6%	8
嘔気	19.0%	20	発熱	7.6%	8
関節痛	19.0%	20	血中アルカリホスファターゼNOS増加	7.6%	8
下痢NOS	16.2%	17	高K血症	7.6%	8
四肢痛	16.2%	17	頸部痛	7.6%	8
嘔吐NOS	15.2%	16	接触性皮膚炎	7.6%	8
背部痛	14.3%	15	不整脈NOS	6.7%	7
腹痛NOS	13.3%	14	便秘	6.7%	7
心電図QT補正間隔延長	13.3%	14	胸痛	6.7%	7
頭痛NOS	13.3%	14	麦粒腫	6.7%	7
挫傷	13.3%	14	血圧上昇	6.7%	7
高血圧増悪	13.3%	14	血尿	6.7%	7
食欲不振	12.4%	13	咳嗽	6.7%	7
上気道の炎症	12.4%	13	皮下出血	6.7%	7
そう痒症NOS	12.4%	13	結膜出血	5.7%	6
上腹部痛	11.4%	12	齦歯NOS	5.7%	6
胃腸障害NOS	11.4%	12	創傷NOS	5.7%	6
剥離NOS	11.4%	12	血中Ca減少	5.7%	6
高Ca血症	11.4%	12	浮動性めまい	5.7%	6
筋痙攣	10.5%	11	感覚減退	5.7%	6
倦怠感	9.5%	10	胸部不快感	5.7%	6

血圧低下	9.5%	10	皮疹NOS	5.7%	6
動静脈瘻部位出血	8.6%	9			

死亡に至った有害事象として、「十二指腸穿孔」が1例認められ、因果関係は否定された。重篤な有害事象として、「動静脈瘻部位合併症」が3例、「齲歯増悪 NOS」、「急性気管支炎 NOS」、「肺癌、病期不明」、「頭痛 NOS 増悪」、「一過性脳虚血発作」、「腰部椎間板病変」、「気管支炎 NOS・一過性脳虚血発作」、「腎周囲血腫」、「閉塞性動脈硬化症」、「腸憩室炎・敗血症 NOS」、「うっ血性心筋症」、「不安定狭心症・出血性胃潰瘍」、「手根管症候群」、「心房細動」、「副腎の良性新生物 NOS」、「不安定狭心症」、「背部損傷 NOS」及び「腎癌、病期不明」が各1例に認められ、治験薬との因果関係はすべて否定された。また、有害事象により9.5% (10/105 例) の症例において、治験薬の投与が中止され、24.8% (26/105 例) の症例において休薬された。

(6) 2°HPT を伴う腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験（試験番号 KRN1493/04-A12〈以下、A12〉：5.3.5.2-4<20■年■月～20■年■月〉）

2°HPTを合併する腹膜透析（以下、PD：peritoneal dialysis）患者（目標症例数30例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照個体内用量調整試験が国内16施設で実施された。

用法・用量は、下記の用量調整基準に従い、1日1回16週間経口投与することとされた。なお、本薬の開始用量は25mgとされ、血清iPTH濃度 $\leq 250\text{pg/mL}$ を目標に用量を25mg、50mg、75mg及び100mgで適宜調整することとされた。また、投与期間中の活性型VD製剤の用法・用量の変更は原則禁止とされ、P吸着剤の用法・用量の変更は可とされた。

<増量基準について>

増量は4週間以上用量を維持、2週前血清iPTH濃度 $>250\text{pg/mL}$ 、当日の補正血清Ca濃度 $\geq 8.4\text{mg/dL}$ 、安全性に問題がない場合に1段階ずつ行う。

<減量又は休薬基準について>

減量、休薬は有害事象の発現、血清iPTH濃度の過度の低下、又は血清Ca濃度の低下などで医師が必要と判断した場合に行い、減量を行う際の減量幅、減量後の増量までの期間は医師の判断で行い、減量後の増量幅は減量前の用量までとする。ただし、補正血清Ca濃度 $<7.5\text{mg/dL}$ の場合は必ず休薬する。なお、補正血清Ca濃度 $<8.4\text{mg/dL}$ の場合に増量は禁止する。

<休薬後再開基準について>

補正血清Ca濃度 $\geq 8.4\text{mg/dL}$ に回復した場合及びその他の場合に医師の判断で休薬前以下の用量から投与を再開できる。休薬は4週間以内とされ、医師が困難と判断した場合は投与を中止する。総投与症例29例全例がFASとされ、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における血清iPTH濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率〔95%信頼区間〕は、24.1% (7/29 例) [10.3%, 43.5%]であった。

安全性について、有害事象は96.6% (28/29 例)、副作用は75.9% (22/29 例)に認められた。5%以上に認められた有害事象を表27に示した。

<表27 5%以上に認められた有害事象>

有害事象名	発現率 (%)	例数	有害事象名	発現率 (%)	例数
悪心	44.8%	13	浮腫	6.9%	2
鼻咽頭炎	24.1%	7	手骨折	6.9%	2

胃不快感	20.7%	6	血中Ca減少	6.9%	2
嘔吐	20.7%	6	血圧低下	6.9%	2
食欲不振	20.7%	6	低Ca血症	6.9%	2
腹膜炎	10.3%	3	筋骨格硬直	6.9%	2
関節痛	10.3%	3	上気道の炎症	6.9%	2
腹部膨満	6.9%	2	接触性皮炎	6.9%	2

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として、「血小板減少症」が1例に認められ、本薬との因果関係は否定されなかったが、「腹膜炎」が2例、「腹膜炎・低アルブミン血症」、「胆石症」、「浮腫」、「高K血症」及び「皮膚嚢腫」が各1例に認められ、因果関係は否定された。また、有害事象により13.8% (4/29例) の症例において治験薬の投与が中止され、17.2% (5/29例) の症例において休薬された。

(7) 2°HPT を伴う HD 患者を対象とした長期投与試験 (試験番号 KRN1493/04-A11 (以下、A11) : 5.3.5.2-5<20■■年■■月~20■■年■■月>)

2°HPTを合併するHD患者 (目標症例数200例) を対象に、本薬長期経口投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照個体内用量調整試験が国内39施設で実施された。

用法・用量は、下記の用量調整基準に従い、1日1回52週間経口投与することとされた。なお、本薬の開始用量は25mgとされ、血清iPTH濃度、補正血清Ca濃度及び血清P濃度、安全性を確認し、血清iPTH濃度 \leq 250pg/mLを目標に用量を25mg、50mg、75mg及び100mgで適宜調整することとされた。また、投与期間中の活性型VD製剤及びP吸着剤の用法・用量の変更は可とされた。

<増減量基準について>

増量は3週間以上用量を維持した後に1段階ずつ行う。減量は有害事象の発現、血清iPTH濃度の過度の低下、又は血清Ca濃度の低下などで医師が必要と判断した際に行い、減量を行う際の減量幅、減量後の増量までの期間は医師の判断で行い、減量後の増量幅は減量前の用量までとする。なお、補正血清Ca濃度 $<$ 8.4mg/dLの場合に増量は禁止する。

<休薬基準について>

補正血清Ca濃度 $<$ 7.5mg/dL、又は医師が休薬を必要と判断する有害事象の発現、医師が休薬を必要と判断する血清iPTH濃度の過度に低下、の場合に休薬し、休薬後4週間経過しても休薬後再開基準を満たさない場合は投与を中止する。

<休薬後再開基準について>

補正血清Ca濃度 \geq 8.4mg/dLに回復した場合、有害事象等が回復し医師が投与開始可能と判断した場合は休薬前の用量以下の用量から再開する。

総投与症例200例全例が安全性解析対象とされ、投与開始後に評価可能な血清iPTH濃度の測定値が欠測の1例を除く199例がFASとされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における血清iPTH濃度の250pg/mL以下達成を指標とする有効率 [95%信頼区間] は、57.8% (115/199例) [50.6%, 64.7%] であった。

安全性について、有害事象は99.5% (199/200例)、副作用は72.5% (145/200例) に認められた。5%以上に認められた有害事象を表28に示した。

<表28 5%以上に認められた有害事象>

有害事象名	発現率 (%)	例数	有害事象名	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	71.0%	142	接触性皮炎	9.0%	18
胃不快感	28.0%	56	腹痛	8.5%	17

関節痛	23.0%	46	筋痙攣	8.0%	16
動静脈瘻部位合併症	22.5%	45	咽喉頭疼痛	8.0%	16
悪心	20.5%	41	発疹	8.0%	16
下痢	17.5%	35	動静脈瘻部位出血	7.5%	15
頭痛	17.5%	35	結膜出血	6.5%	13
上気道の炎症	16.0%	32	消化不良	6.5%	13
処置による低血圧	15.5%	31	異常痛	6.5%	13
四肢痛	14.0%	28	季節性アレルギー	6.5%	13
嘔吐	13.5%	27	筋痛	6.5%	13
そう痒症	13.0%	26	血中Ca減少	6.0%	12
便秘	12.0%	24	頸部痛	6.0%	12
挫傷	12.0%	24	感覚減退	6.0%	12
背部痛	12.0%	24	胸痛	5.5%	11
倦怠感	11.0%	22	血中クレアチン・ホスホラーゼ増加	5.5%	11
食欲不振	11.0%	22	末梢性浮腫	5.0%	10
上腹部痛	10.5%	21	創傷	5.0%	10
擦過傷	10.5%	21	血中Ca増加	5.0%	10
腹部膨満	10.0%	20	血尿	5.0%	10
皮下出血	9.5%	19	鼻漏	5.0%	10
低Ca血症	9.0%	18			

死亡に至った有害事象として、「突然死」が 2 例認められ、因果関係が否定されず、「心不全」が 2 例、「急性心筋梗塞」、「胃腸出血・腸間膜閉塞」が各 1 例に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 22.0% (44/200 例) に認められ、そのうち 7 例（「倦怠感・肝機能異常・食欲不振」、「C 型肝炎」、「脊柱管狭窄症」、「腎細胞癌」、「大腸癌」、「意識レベルの低下」及び「腎出血」）については本薬との因果関係が否定されなかった。また、有害事象により 2.0% (4/200 例) の症例において治験薬の投与が中止され、13.0% (26/200 例) の症例において休薬された。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 透析患者の 2°HPT 治療の現状と本薬の位置づけについて

申請者は、透析患者の 2°HPT 治療の現状と本薬の位置づけについて、以下のように説明している。慢性腎不全患者では、VD 活性化障害による活性型 VD 欠乏、高 P 血症及び低 Ca 血症が原因となり、二次的に PTH の分泌が亢進して 2°HPT が発症する。近年では、国内及び海外の疫学調査において、透析患者では血清 Ca 濃度、血清 P 濃度や血清 Ca×P 積とは独立した因子として、血清 PTH 濃度が高値になると死亡リスクが増大することが知られており（日本透析医学会統計調査委員会わが国の慢性透析療法の現況 2004 年 12 月 31 日現在, 2005; J Am Soc Nephrol 15: 2208-2218, 2004; J Am Soc Nephrol 12: 2131-2138, 2001）、単に骨代謝の改善という観点からのみでなく、心血管系障害及び患者の生命予後改善の観点からも、透析患者においては積極的に血清 PTH 濃度を低下させ、2°HPT を治療することが必要とされている。2°HPT に対しては内科的な治療と侵襲を伴う非内科的治療が行われているが、2004 年末の段階で、既存の治療法によっても血清 iPTH 濃度が 180pg/mL 以上、360pg/mL 以上及び 600pg/mL 以上の国内透析患者数はそれぞれ 6 万 5 千人、2 万人及び 5 千人を超えることが報告されている（日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況 2004 年 12 月 31 日現在 CD-ROM 版, 2005）。

2°HPT の高 PTH 血症に対する内科的治療は比較的軽症の段階から行われ、活性型 VD 製剤が血清 PTH 濃度を抑制するために使用されているが、血清 Ca 濃度上昇作用を有するため、高 Ca 血症が発現すること、血清 Ca 濃度が高値の患者には使用できないことの問題がある。また、腎不全の進行に伴い副甲状腺の VD 受容体数が減少し、活性型 VD 製剤に対し治療抵抗性となる症例の存在も知

られている。一方、本薬は活性型 VD 製剤と異なり、副甲状腺の Ca 受容体に作用して PTH の分泌を抑制するため、血清 PTH 濃度のみならず、血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積を低下させるという、既存の 2°HPT 治療薬とは異なる特徴を有する。

機構は、以下のように考える。2°HPT では血清 PTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を管理目標値に調整することが重要とされているものの、2°HPT を合併した透析患者において血清 PTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を調整するために使用される薬剤（活性型 VD 製剤：血清 PTH 減少・血清 Ca 濃度増加・血清 P 濃度増加、Ca 含有 P 吸着剤：血清 Ca 濃度増加・血清 P 濃度減少、Ca 非含有 P 吸着剤：血清 P 濃度減少）では管理目標値に調整困難な患者が認められている（日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況 2005 年 12 月 31 日現在, 2006）。本薬は既存薬とは異なる特徴（血清 PTH 濃度減少・血清 Ca 濃度減少・血清 P 濃度減少）を有することから、既存の薬剤では調整困難な患者に対する 2°HPT 治療における内科的治療法の選択肢の一つになると機構は考える。しかしながら、血清 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度を低下させるという本薬の特徴、さらには本薬投与による血清 Ca 濃度低下と QT 間隔延長との関連が指摘されていることを考慮すると（「(5) 安全性について ② QT 間隔延長と血清 Ca 濃度について」の項参照）、それぞれの薬剤の特性及び患者の状態（血清 PTH 濃度、血清 Ca 濃度、血清 P 濃度）を踏まえて本薬単独又は既存の治療薬と併用して、血清 PTH、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を調整していくことが適当であると考え（「(8) 2°HPT 治療における本薬と既存薬剤の使用方法について」の項参照）。臨床試験で得られた情報は限定的であるため、今後製造販売後調査等において、本薬の安全性及び有効性情報、既存薬との併用状況について更に情報を集積し、本薬の臨床的位置づけと適切な使用方法を整理した上で臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(2) 2°HPT の病状及び本薬の有効性の評価指標となる PTH の測定系について

副甲状腺機能の指標として用いられている血清 PTH 濃度の測定系は複数存在している。今回提出された試験では、血清 iPTH によって測定がなされている。機構は、2°HPT の病状及び本薬の効果を適切に判断するための最適な血清 PTH 測定系について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。血清 PTH の測定系は第一世代（C-PTH、HS-PTH）が開発されて以来、その特異性を向上させながら第二世代（iPTH）、第三世代（whole PTH、bio-intact PTH）と変遷を遂げてきている。第一世代は、現在ではほとんど使用されていないが、第二世代は日本透析医学会による「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」（透析会誌 39: 1435-1455, 2006）（以下、JSDT ガイドライン〈Japanese Society for Dialysis Therapy〉）の目標値としても用いられており、評価実績が非常に多く蓄積されており、有用な測定法であると考えられる。第三世代は生理活性のある 1-84PTH のみを特異的に検出できるものの、現時点では臨床データの蓄積が乏しく、本薬の臨床効果判定に積極的に用いるかについては更なる検討が必要であると考えられる。

以上のことから、現時点では、本薬の効果判定は第二世代で評価することが望ましいと考えられるが、今後、第三世代の臨床データが蓄積されれば、第三世代による本薬の効果判定も十分可能になると考えられる。

機構は、iPTH 測定系は 1-84PTH とともに生理活性のない 7-84PTH フラグメントも検出してしま

うものの、第三世代の測定方法は国内の臨床現場では未だ一般的ではなく臨床的意義との関係についてのエビデンスも十分ではないことを踏まえ、血清 iPTH 濃度を副甲状腺機能の指標として有効性評価を行うことは現時点において適当と考え、申請者の説明を了承した。

(3) 有効性について

① 主要評価項目の妥当性について

国内臨床試験の主要評価項目は、A04 及び A06 試験を除いて「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率」とされていたため、機構は、2°HPT の治療目標として「血清 iPTH 濃度を 250pg/mL 以下」と設定した理由を説明するように求めたところ、申請者は以下のように回答した。

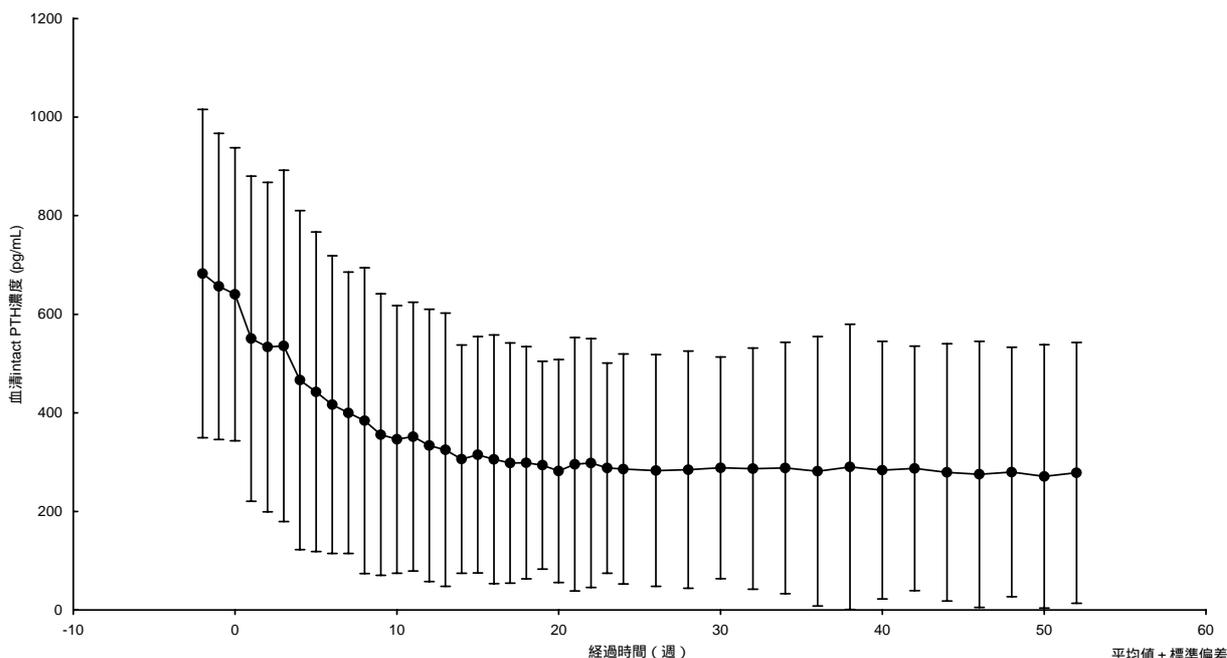
慢性腎不全患者では PTH の主要標的臓器である骨において PTH に対する抵抗性を生じるため、正常な骨代謝回転を維持するために正常値上限の 2~3 倍の PTH が必要とされてきた。そのため本薬の国内開発では、血清 iPTH 濃度を 120~250pg/mL に保つことが望ましいという海外報告 (Kidney Int 47: 1434-1442, 1995)、先行開発していた Amgen 社の意見も参考にして「血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成率」を有効性の主要評価項目に設定した。

本申請に際して実施された国内臨床試験における目標 iPTH 濃度 (250pg/mL 以下) は、現時点での JSDT ガイドラインで推奨されている血清 iPTH 濃度管理目標上限値 (180pg/mL) よりも高い値ではあるが、機構は、国内臨床試験実施当時の状況を鑑みると、設定された主要評価項目は受け入れられるものと判断した。しかしながら、国内臨床試験の有効性評価にあたっては、現時点での JSDT ガイドラインの推奨する血清 iPTH 濃度管理目標範囲への達成率についても、検討することが必要であると考えます。

② HD 患者における有効性について

プラセボ対照並行群間比較試験である A10 試験において、主要評価項目である「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率」 [95%信頼区間] (以下、同様) は本薬群で 51.4% (37/72 例) [39.3%, 63.3%]、プラセボ群 2.8% (2/71 例) [0.3%, 9.8%] であり、本薬群ではプラセボ群と比較して有意に高かった (χ^2 検定、 $p<0.001$)。したがって、機構は、HD 施行中の 2°HPT 患者に対して本薬の血清 iPTH 濃度低下効果は示されたと判断する。

次に、機構は、本薬の長期の有効性について以下のように検討した。活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の使用制限を設定せずに実施された国内長期投与試験 (A11) において、「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成率」は 57.8% (115/199 例) であった。A11 試験の血清 iPTH 濃度推移及び投与量推移図を図 1 及び表 29 に示した。



< 図 1 A11 試験の血清 iPTH 濃度推移 (申請者作成) >

< 表 29 A11 試験の時期別投与量分布 >

投与週		0	5	10	20	30	40	50
例数		199	196	190	184	181	178	171
投与量の分布	休薬	—	1 (0.5%)	7 (3.7%)	4 (2.2%)	5 (2.8%)	5 (2.8%)	3 (1.8%)
	25mg	—	96 (49.0%)	68 (35.8%)	68 (37.0%)	67 (37.0%)	70 (39.3%)	69 (40.4%)
	50mg	—	99 (50.5%)	86 (45.3%)	76 (41.3%)	71 (39.2%)	66 (37.1%)	62 (36.3%)
例数 (%)	75mg	—	0 (0.0%)	27 (14.2%)	18 (9.8%)	21 (11.6%)	20 (11.2%)	23 (13.5%)
	100mg	—	0 (0.0%)	2 (1.1%)	18 (9.8%)	17 (9.4%)	17 (9.6%)	14 (8.2%)

以上から、機構は、HD 施行中の 2°HPT 患者に対して本薬の血清 iPTH 濃度低下効果は長期にわたって維持され、投与量推移は安定していたことから、本薬の効果は減弱することなく、長期間の血清 iPTH 濃度のコントロールが可能であると判断する。

さらに、現時点での JSdT ガイドラインでは血清 iPTH 濃度の管理目標値として 60~180pg/mL が推奨されていることから、機構は、提出された国内臨床試験における最終評価時の血清 iPTH 濃度 60~180pg/mL 達成率を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、主な国内臨床試験における達成率を表 30 のとおり提示した。

< 表30 国内臨床試験における血清iPTH濃度60~180pg/mL達成率 >

対象	試験	例数	60~180pg/mL 達成者数	達成率 (%)	95%信頼区間	
HD	A10	本薬群	72	19	26.4	16.7, 38.1
		プラセボ群	71	1	1.4	0.0, 7.6
	A11	199	60	30.2	23.9, 37.0	

機構は、活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の使用制限を設定せずに実施された国内長期投与試験 (A11) において、評価対象患者の 30.2% (60/199 例) で投与終了時の血清 iPTH 濃度が 60~180pg/mL を達成していたことから、患者によっては本薬により現在の JSdT ガイドラインの血清 iPTH 濃度管理目標値に到達可能であることが示唆されたと考える。

さらに、機構は、国内臨床試験では血清 iPTH 濃度の目標値上限を 250pg/mL に設定して実施しており、積極的に血清 iPTH 濃度 60~180pg/mL を目標とはしていなかったことから、本薬を更に増量することにより、より多くの患者が血清 iPTH 濃度 60~180pg/mL 到達できる可能性、さらにはその際に申請時の最高投与量である 100mg では用量が不足する可能性について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。A11 試験において、評価対象患者の 25.6% (51/199 例) では、投与終了時の血清 iPTH 濃度は 180~250pg/mL であり、このうち 13.7% (7/51 例) は、投与終了時の補正血清 Ca 濃度が本薬の増量禁止基準の目安である 8.4mg/dL 以下であった。一方、投与終了時の血清 iPTH 濃度が 180~250pg/mL であった患者のうち投与終了時の補正血清 Ca 濃度が本薬の増量可能なレベルであった患者は 86.3% (44/51 例) で、さらにこの中で終了時投与量が申請用量範囲の上限である 100mg であった患者は 2.0% (1/51 例) のみであったことから、申請用量範囲内でさらに増量を行うことにより、さらなる血清 iPTH 濃度の低下を図れる可能性が考えられた。

機構は、JSDT ガイドラインの推奨する血清 iPTH 濃度 60~180pg/mL を管理目標として治療を行った場合の目標値の達成率について、今後、本薬の申請用量範囲内で十分な有効性が得られるのかも含めて、製造販売後に情報収集する必要があると考えるが、調査又は臨床試験の実施の必要性については専門協議の意見も踏まえて判断したい。

③ PD 患者における有効性について

PD 施行中の 2°HPT 患者を対象とした A12 試験において、主要評価項目である「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率」は、24.1% (7/29 例) であった。機構は、PD 患者における有効率は HD 患者を対象とした A10 試験の本薬群 51.4% (37/72 例) と比較して低い傾向が認められたものの、本薬は PD 患者に対しても血清 iPTH 濃度の抑制傾向は呈しており、有効性は示唆されていると判断する。ただし、PD 患者に対しては国内で 16 週間を超えて本薬が投与された成績はないため、PD 患者における長期使用時の用量と有効性については、今後、製造販売後調査等にて確認していく必要があると考える。

(4) 血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、Ca×P 積及び骨代謝に与える影響について

① 血清 Ca 濃度、血清 P 濃度、Ca×P 積に与える影響について

2°HPT 患者を対象とした国内臨床試験は、いずれも活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の併用を可として実施された。主な国内臨床試験 (A10、A11 及び A12) における活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の併用に関する規定を表 31 に示し、その臨床試験における血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積の推移を表 32 に示した。

<表 31 主な国内臨床試験における活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の併用に関する規定>

対象	試験	活性型 VD 製剤	P 吸着剤
HD	A10	用法・用量変更原則禁止 新規投与原則禁止	用法・用量変更可能
	A11	用法・用量変更可能 新規投与可能 中止可能	用法・用量変更可能
PD	A12	用法・用量変更原則禁止 新規投与原則禁止	用法・用量変更可能

<表 32 血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積に及ぼす影響について>

対象	試験	補正血清 Ca 濃度 (mg/dL)		血清 P 濃度 (mg/dL)		Ca×P 積(mg/dL) ²		
		投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HD	A10	本薬	10.22±0.61	9.29±0.82	6.18±1.33	5.55±1.48	63.05±13.41	51.62±14.71
		プラセボ	10.15±0.62	10.24±0.64	6.06±1.39	6.05±1.49	61.34±13.60	61.83±14.74
	A11	10.01±0.59	9.55±0.85	6.35±1.18	5.73±1.22	63.54±12.09	54.79±13.24	
PD	A12	10.18±0.67	9.33±0.94	5.41±1.02	5.21±1.17	55.00±10.27	48.42±12.05	

平均値±標準偏差

投与期間 14 週間中の活性型 VD 製剤の用量変更を原則禁止して実施した HD 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である A10 試験において、プラセボ群では投与開始時と投与終了時に変化は認められなかったものの、本薬群では投与終了時の補正血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積の低下が認められた。また、投与期間 52 週間中の活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の用量変更を可とし、臨床使用実態に近い条件下で実施した HD 患者を対象とした国内長期投与試験 (A11) においても、投与前値に比較して補正血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積の低下が認められた。さらに、投与期間 16 週間の PD 患者を対象とした国内臨床試験である A12 試験においても、投与前値に比較して補正血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積の低下が認められた。

以上から、機構は、2°HPT を合併した HD 及び PD 患者において、本薬が血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び Ca×P 積を低下させること、HD 患者においてはこれらの作用は 52 週間持続することを確認した。これらは、本薬による血清 iPTH 濃度低下に伴う作用を特徴づけるものであり、既存治療薬である活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の有する作用プロファイルとの差異には留意すべきと考える。特に血清 Ca 濃度低下については、臨床試験において低 Ca 血症の発現やそれに関連する有害事象も報告されていることから十分な注意が必要であり、医療現場への情報徹底が必要であると考える（「(5) 安全性について ③ 低 Ca 血症について」の項参照）。

② 骨代謝に与える影響について

2°HPT では PTH の過剰な分泌が原因で骨吸収が促進され、高代謝回転型骨障害を生じ、骨格の変形による骨痛及び骨折が生じやすくなることから、機構は、本薬の血清 iPTH 濃度低下作用が骨代謝・骨折抑制に対して及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内長期投与試験 (A05、A07 及び A11) では、1 年間の本薬投与により骨型 ALP 濃度、オステオカルシン濃度及び NTx 濃度の低下が認められており、本薬は 2°HPT による高代謝回転型骨障害を改善する可能性が示唆された。また、A07 試験では 3 例の患者に対し、投与開始時と投与終了時に腸骨骨生検による骨形態計測を実施したが、その結果、1 年間の本薬投与により海綿骨の骨形成速度及び海綿骨の線維量は減少し、高代謝回転型骨障害の改善が認められた。

一方、海外で実施された本薬の 2°HPT 患者を対象とした 26 週間のプラセボ対照二重盲検試験において (Nephrol Dial Transplant 20: 1232-1237, 2005)、皮質骨を含む大腿骨の骨密度はプラセボ群では投与前 $0.921 \pm 0.250 \text{g/cm}^2$ から投与後 $0.904 \pm 0.244 \text{g/cm}^2$ と有意に低下したのに対し ($p < 0.05$, 対応のある Student の t 検定〈片側検定〉)、本薬群では投与前 $0.945 \pm 0.169 \text{g/cm}^2$ から投与後 $0.961 \pm 0.174 \text{g/cm}^2$ と有意に上昇し ($p < 0.05$, 対応のある Student の t 検定〈片側検定〉)、この骨密度の上昇は血清 iPTH 濃度の低下と有意な相関が認められた ($R^2 = 0.39$, $p < 0.05$)。また、透析施行中の 2°HPT 患者を対象とした観察期間 6 ヶ月以上の 4 つのプラセボ対照二重盲検試験を併合解析した結果 (本薬群: 697 名、プラセボ群: 487 名)、年間骨折率はプラセボ群の 6.9% に対し本薬群では 3.2% と有意に低値であったことが報告されている ($p = 0.04$, 相対比率 0.46: 95% 信頼

区間 [0.22, 0.95]、t 検定 (両側検定) (Kidney Int 68: 1793-1800, 2005)。

なお、海外臨床試験において、過度に血清 iPTH 濃度が減少した患者で無形成骨が発現しており (20010141 試験)、本薬投与による過度の血清 iPTH 濃度の低下は無形成骨を生じさせるリスクがあるが、無形成骨が患者の身体に及ぼす影響については現時点では明らかではない。

機構は以下のように判断した。骨代謝マーカーは骨代謝に係る間接的な指標であること、国内試験での骨生検実施例は 3 例と限られていること、国内で骨折抑制を示したデータはないこと、大腿骨 (皮質骨) の骨密度が上昇したとする報告 (Nephrol Dial Transplant 20: 1232-1237, 2005) では腰椎 (海綿骨) については有意な骨密度上昇が認められておらず、骨痛の改善や骨折抑制効果についても不明であることから、本薬による 2°HPT の治療が骨代謝の改善に有益であるとする根拠は十分ではないと考える。本薬が 2°HPT 患者の骨代謝に与える影響は未だ不明な点が多く、骨代謝に着目した長期使用成績のデータが必要であると考え、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 安全性について

① 心臓障害について

国内で実施された 2°HPT を対象とした国内反復投与臨床試験 (A04、A05、A06、A07、A10、A11 及び A12) (以下、国内反復投与試験) における心臓障害が、本薬投与時に有害事象として 12.7% (73/573 例)、副作用として 4.0% (23/573 例) に認められた。また、因果関係が否定されているものの心不全 (2 例) 及び急性心筋梗塞 (1 例) による死亡が認められているため、機構は、本薬が心臓に与える影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。透析患者における死亡原因は心不全が死亡総数の 25.1% (5,178/20,670 名)、心筋梗塞が 5.4% (1,120/20,670 名) であり (日本透析医学会統計調査委員会わが国の慢性透析療法の現況 2004 年 12 月 31 日現在, 2005)、本邦の死亡総数に占める心疾患の割合である 15.5% (平成 16 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況, 2005) と比較しても、透析患者では心不全及び虚血性心疾患の発症リスクが高いと考えられる。したがって、透析患者において高率に認められると考えられる心臓障害が本薬の臨床試験においても同様に高率に発現したと考えられ、本薬によって心臓障害が発現した可能性は低いと考える。

また、後述のように、QT 間隔延長が認められた患者で QTc 間隔と補正血清 Ca 濃度には負の相関が認められるものの (「② QT 間隔延長と血清 Ca 濃度について」の項参照)、心電図 QT 間隔延長及びイオンチャネル電流阻害に伴うと考えられる、死亡又は重篤な有害事象を引き起こすような催不整脈作用は認められていないこと、心臓障害により死亡に至った患者及び心臓障害に係る重篤な有害事象が認められた患者について個々に検討を加えたが、治験開始前又は休薬・中止後に当該有害事象を発現した症例も認められたことから、心臓障害は合併症又は治験開始前より存在していた病態に起因して発現したものと考えている。

また機構は、最新の PSUR (periodic safety update report) の心臓障害に係る有害事象の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の海外の製造販売会社である Amgen 社は本薬が血清 Ca 濃度を顕著に低下させる可能性があるため、すべての心臓障害を注意深く観察している。第 6 回

PSUR（収集期間：20●●年●月●日～20●●年●月●日）において、本薬の発売開始時から累積して、本薬に関連した129名164件の医学的な裏付けのある心臓障害がAmgen社に報告されている（臨床試験：7名、文献：1名、限定された患者での使用〈named patient supply〉：25名、医療機関から規制当局への報告例：3名、市販後試験：5名、自発報告：88名）。そのうち113件は試験以外の自発報告によるものであり、8.2件/10,000人/年の自発報告率となる。米国腎不全患者の統計（USRDS：The United States renal data system）データベースから透析患者における推定発生率に基づいて標準化罹患比を計算した結果、本薬が投与された集団の不整脈の罹患率は米国腎不全患者集団の不整脈の罹患率を上回っていないとAmgen社は説明している。

一方、Amgen社は本薬の発売から第6回PSUR収集期限（20●●年●月●日）までに集積した低血圧及び心不全増悪15例について安全性解析を実施した結果から、一部の症例には本薬再投与による事象の再燃が認められたものの、全般的には既往歴・合併症の事象発現への関与が否定できないこと、血清Ca濃度、その他の情報が不十分であること、透析施行中の慢性腎不全患者においてうっ血性心不全の合併頻度がもともと高いことから、本薬と事象の関連性を明らかにすることは困難であると結論付けている。しかし、本薬の企業中核データシート（CDS：core data sheet）には、新たに低血圧及び心不全増悪が追記された。

機構は、今回提出された臨床試験成績及び海外のPSURからは本薬が直接的に心臓障害と関連すると結論付ける根拠は得られていないと考える。また、非臨床試験成績において、hERG電流、モルモット摘出乳頭筋活動電流に対してほとんど影響が認められなかった濃度と比較して、推定最高血漿中遊離型薬物濃度の最大値、並びにQT間隔、QTc間隔及びST間隔延長が認められたサルの血漿中本薬濃度の方が低い値であったこと、このサルのST間隔延長と血中Ca濃度には負の相関が認められることから、本薬が臨床用量の範囲で直接心臓に作用する可能性は低いと考える。しかし、高濃度領域ではKv1.5、Kv4.3及びK_{ATP}電流阻害作用が認められていることから、本薬の心臓に対する直接作用は完全に否定できないため、本邦でも心臓障害に対して注意深く観察していくことが必要であり、機構は、製造販売後調査等において心臓障害に関する情報を重点的に収集していくことが必要であると考えます。

② QT間隔延長と血清Ca濃度について

国内反復投与試験において、本薬投与時に有害事象として、心電図QTc間隔延長、心電図QT延長及びQT延長症候群が、それぞれ、5.2%（30/573例、37件）、1.4%（8/573例、8件）及び0.2%（1/573例、1件）認められた。機構は、QT間隔の延長について、申請者が本薬による血清Ca濃度の低下を介した変動であると説明していることから、QT延長がみられた患者におけるQTc間隔と血清Ca濃度の相関について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。評価資料として提出した試験では、QT間隔の延長が認められた患者[‡]の77.1%（84/109例）において、QTc間隔と補正血清Ca濃度に負の相関が認められた。QT間隔の延長は不整脈発生の予測因子であるが、透析患者における不整脈の原因として電解質異常、血中PTH濃度、薬物、尿毒症性心筋症、虚血性心疾患や左心室肥大など多数が知られている。

[‡] 「QT間隔の延長が認められた患者」の定義：i) 本薬投与期間中に「QT延長症候群」、「心電図QT補正間隔延長」又は「心電図QT延長」の有害事象が発現した患者 ii) 本薬投与期間中に治験実施計画書に定められた心電図検査でQTc間隔の値が一度でも500msecを超えた患者 iii) 本薬投与期間中に治験実施計画書に定められた心電図検査で投与開始時からのQTc間隔の変化量が一度でも60msecを超えた患者

このように多数の原因がある中で、約 8 割の患者で QTc 間隔と負の相関が認められた血清 Ca 濃度は、他の要因と比較して QT 間隔の延長を予測する上で有用な指標と考える。プラセボ対照二重盲検比較試験（A06、A10）の集計では、「心電図 QTc 間隔延長」は本薬群とプラセボ群でそれぞれ 4.9%（8/162 例）と 1.0%（1/101 例）、「心電図 QT 延長」は本薬群のみに 1.2%（2/162 例）発現している。これは前述のように本薬投与による血清 Ca 濃度の低下に起因する QT 間隔延長と考えられることから、これらの有害事象の発現割合が本薬群で高かったと考えられる。一方、器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象として「狭心症」、「心房細動」、「心不全」、「心筋梗塞」、「心筋虚血」、「動悸」、「上室性頻脈」、「頻脈」及び「心室性期外収縮」が発現しているが、そのうち、プラセボ群に発現した有害事象は「心房細動」、「心室性期外収縮」、「心不全」及び「動悸」であり、心伝導系に関連する有害事象はプラセボ群においても発現している。したがって、心伝導系に関連する有害事象は本薬群のみに認められているとは考えていない。

機構は、QTc 間隔延長と血清 Ca 濃度低下との関連が疑われることから、血清 Ca 濃度の過度の低下に関しては特段の注意が必要であると考え（「③ 低 Ca 血症について」の項参照）。なお、副作用としての「心電図 QTc 間隔延長」は 65 歳未満で 3.3%（16/484 例）、65 歳以上で 10.1%（9/89 例）に認められており、高齢者では QTc 間隔延長の発現頻度が高かった。したがって機構は、特に高齢者については血清 Ca 濃度の低下と QT 間隔延長に対して十分な注意喚起が必要であると考え、申請者に添付文書において高齢者に対して具体的に注意喚起を行うよう求めたところ、適切に対応されたため、これを了承した。

③ 低 Ca 血症について

i) 本薬による低 Ca 血症について

機構は、国内臨床試験において、休薬基準として設定した補正血清 Ca 濃度 7.5mg/dL 未満、及び主な国内臨床試験において本薬の増量禁止基準として設定した補正血清 Ca 濃度 8.4mg/dL 未満に低下した症例の発現状況と減量・休薬処置及び再開の状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

ア) 減量と休薬について

本薬の減量が可能なデザインである国内臨床試験（A05、A07、A10、A11 及び A12）を対象として、補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 以下又は 8.4mg/dL 以下まで低下した患者の一覧（表 33）、休薬した患者における休薬前用量（表 34）及び減量した患者における減量幅（表 35）を示す。なお、すべての試験において減量及び休薬は医師の判断で行われ、補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 未満となった際は必ず休薬することとされていた。

<表33 試験毎の補正血清Ca濃度が7.5mg/dL又は8.4mg/dL以下に低下した患者数>

	対象患者数	血清 Ca 濃度≤7.5mg/dL となった患者数 (%)	血清 Ca 濃度≤8.4mg/dL となった患者数 (%)
A05	65	4(6.2)	30(46.2)
A07	105	5(4.8)	53(50.5)
A10	72	2(2.8)	35(48.6)
A11	200	7(3.5)	113(56.5)
A12	29	0	12(41.4)
合計	471	18(3.8)	243(51.6)

<表 34 休薬した患者における休薬前用量と件数>

休薬前の用量				
100mg	75mg	50mg	25mg	12.5mg
3件	4件	11件	8件	0件

(A05、A07、A10、A11、A12 試験の合計)

<表 35 減量した患者における減量幅と件数>

全試験 (A05、A07、A10、A11、A12)		減量前の用量				
		100mg	75mg	50mg	25mg	12.5mg
減量幅	12.5mg	0	0	0	2	0
	25mg	1	3	29	0	—
	50mg	1	1	0	—	—
	75mg	0	0	—	—	—
	100mg	0	—	—	—	—

国内臨床試験における休薬基準である補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した患者は 3.8% (18/471 例) 26 件で、すべて休薬していた。また、補正血清 Ca 濃度が 8.4mg/dL 以下に低下した患者は 51.6% (243/471 例) で、本薬を減量した患者は 6.6% (31/471 例) 37 件であった。休薬前の用量は 50mg が最も多く 42.3% (11/26 件) であった。減量前の用量は 50mg が最も多く 78.4% (29/37 件) で、減量幅は 25mg が最も多く 89.2% (33/37 件) であった。

このように休薬又は減量が行われたが、休薬・減量により補正血清 Ca 濃度の回復が認められた。したがって、補正血清 Ca 濃度を基準とした減量及び休薬は、血清 Ca 濃度の過度の低下を防止する観点で有効であり、補正血清 Ca 濃度を指標とした本薬の用量調整基準は受け入れられるものとする。なお、国内臨床試験において、重篤な低 Ca 血症の発現は認められていない。

イ) 休薬後の再開について

上記ア) と同様に A05、A07、A10、A11 及び A12 試験において、休薬後再開した患者における再開用量を表 36 に示した。

<表 36 休薬後再開した患者における再開用量と件数>

全試験 (A05、A07、A10、A11、A12)		休薬前の用量				
		100mg	75mg	50mg	25mg	12.5mg
再開用量	12.5mg	0	0	1	0	0
	25mg	0	0	8	8	—
	50mg	0	4	1	—	—
	75mg	0	0	—	—	—
	100mg	2	—	—	—	—

休薬した患者 18 例 26 件のうち 2 例 2 件では投与が再開されず、18 例 24 件で休薬後に投与を再開した。休薬後の再開は「休薬前の用量を超えないこと」としていたが、休薬前の用量で再開が 45.8% (11/24 件)、再開時用量が休薬前から 1 段階 (25mg) の減量が 50.0% (12/24 件) であった。

機構は以下のように考える。A05、A07、A10、A11 及び A12 試験の本薬投与群において、補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した患者は 3.8% (18/471 例) であったが、補正血清 Ca 濃度が 8.4mg/dL 以下に低下した患者は 51.6% (243/471 例) であり、本薬を投与された約半数が JSDT ガイドラインの管理目標下限値である 8.4mg/dL を下回った時期があったため、本薬投与により血清 Ca 濃度の過度の低下を引き起こす可能性については常に留意すべきであり、本薬投与時の血清 Ca 濃度の推移には十分に注意して適宜用量調整を行うことが必要であることが示されたと考える。

また、低 Ca 血症発現リスクが高いと考えられる患者層については、低 Ca 血症及び低 Ca 血症と

関連する可能性が考えられる所見に分類された有害事象の発現頻度が上昇する傾向は「投与開始時の透析液の Ca 濃度が低い患者」、「投与開始時に活性型 VD 製剤を使用していない患者」、「投与開始時の補正血清 Ca 濃度の低い患者」に加えて、「投与開始時の血清 iPTH 濃度の高い患者」（iPTH が 500pg/mL 未満 30.6%〈56/183 例〉、500pg/mL 以上 800pg/mL 未満 33.1%〈81/245 例〉、800pg/mL 以上 42.8%〈62/145 例〉）に認められた。したがって機構は、これらの患者では、低 Ca 血症の発現により注意を払い、血清 Ca 濃度をモニターする必要があると考える。

なお、血清 Ca 濃度と測定頻度及び本薬の減量・休薬基準、減量幅、開始用量については、「(7) 用法・用量について ② 用量調節方法とモニタリングについて ii) 血清 Ca 濃度による増量禁止・休薬と再開基準について」の項参照。

ii) 活性型 VD 製剤及び P 吸着剤併用時の相互作用について

機構は、臨床現場においては、2°HPT の治療に本薬を使用する際に併用される可能性が高い、活性型 VD 製剤及び P 吸着剤との薬物相互作用について、血清 Ca 濃度の観点から考察するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

ア) 活性型 VD 製剤について

国内反復投与試験において、低 Ca 血症及び関連の可能性が考えられる所見に分類された有害事象の発現割合は、活性型 VD 製剤を使用していなかった患者で 48.7% (73/150 例) であり、活性型 VD 製剤を使用していた患者の 29.8% (126/423 例) に比較して高値を示し、また、投与開始時の補正血清 Ca 濃度 10.5mg/dL 未満の患者で 40.0% (150/375 例) と 10.5mg/dL 以上の患者の 24.7% (49/198 例) に比較して高値を示した。一方、国内長期投与試験 (A05、A07 及び A11) において投与開始時の補正血清 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) は、活性型 VD 製剤を使用していなかった患者で 9.95 ± 0.55 mg/dL と、活性型 VD 製剤を使用していた患者の 10.24 ± 0.63 mg/dL に比較し低い傾向が認められたが、投与終了時における補正血清 Ca 濃度の投与開始時に対する変化量は同程度であった。以上より、活性型 VD 製剤を使用していなかった患者で低 Ca 血症関連の有害事象が多く認められた理由として、投与開始時の補正血清 Ca 濃度が相対的に低かったことが主要な要因と考えられた。

イ) P 吸着剤について

国内反復投与試験において、低 Ca 血症及び低 Ca 血症と関連する可能性が考えられる所見に分類された有害事象の発現割合は、P 吸着剤を使用していなかった患者で 39.3% (11/28 例) と使用していた患者の 34.5% (188/545 例) に比較し高値を示す傾向にあった。一方、国内長期投与試験 (A05、A07 及び A11) において、P 吸着剤を使用していない患者の投与開始時の補正血清 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) は 10.24 ± 0.51 mg/dL であり、使用していた患者の 10.16 ± 0.63 mg/dL と同程度で、投与前後の変化量も大きく変わらなかった。以上のように、国内長期投与試験では投与開始時の補正血清 Ca 濃度及び投与終了時における補正血清 Ca 濃度の投与開始時からの変化量に両患者間で大きな相違は認められておらず、国内反復投与試験において P 吸着剤を使用していない患者で低 Ca 血症関連有害事象の発現割合が高い傾向にあった原因は特定できなかったが、P 吸着剤を使用していない患者は非常に少数のため、偶発的な可能性も考えられる。

P 吸着剤と本薬を併用した場合、血清 P 濃度は相加的に低下すると考えられるが、Ca 含有 P 吸着剤では血清 Ca 濃度が上昇することが知られているため、Ca 含有 P 吸着剤と本薬を併用した場合、本薬による血清 Ca 濃度低下作用は緩和される可能性が考えられる。

機構は、臨床試験と同様に臨床現場においても、本薬は単独又は活性型 VD 製剤及び P 吸着剤と併用して、血清 P 濃度、血清 Ca 濃度及び血清 iPTH 濃度をモニターしながら用量調整することが必要であると考ええる。

④ 上部消化管障害について

機構は、有害事象のうち上部消化管症状が最も多く発現していることから（国内反復投与試験 A07、A10、A11、A12 の本薬群で 67.0%〈384/573 例〉）、機構は、申請者に対し、上部消化管症状の発生する作用機序について、本薬が 5-HT 受容体に親和性を有すること、Ca 受容体が上部消化管に発現していることも考慮して説明し、また対処方法についても説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬が作用する Ca 受容体は消化管の各組織及び細胞に広く分布しており、食物中に含まれる Ca 又は L 型-アミノ酸濃度を感知して、種々の消化管機能の制御に関与していると考えられる。また、本薬が親和性を有する 5-HT 受容体は各器官に分布し、消化管神経を介した消化管運動及び知覚に種々の影響を及ぼすと考えられる。さらに、5-HT 受容体は嘔吐中枢及びその伝達回路上の神経細胞にも分布し、Ca 受容体も脳内各所の神経細胞に分布していることから、本薬投与時にこれら中枢神経を介した作用により嘔気や嘔吐を引き起こす可能性も考えられる。しかし、明確な機序は現時点では不明である。

また、国内反復投与試験で発現件数の多い悪心、胃不快感、嘔吐及び腹部膨満について、本薬を減量せずに投与継続した件数は、それぞれ 34.1%（58/170 件）、21.9%（34/155 件）、62.8%（76/121 件）及び 45.8%（27/59 件）であり、本薬が減量・休薬・中止された件数は、それぞれ 15.9%（27 件）、9.0%（14 件）、11.6%（14 件）及び 18.6%（11 件）であった。上部消化管症状への処置薬としては、悪心に対してドンペリドンが 17.1%（29 件）、胃不快感に対してテプレノンが 19.4%（30 件）、嘔吐に対してドンペリドンが 9.9%（12 件）、腹部膨満に対してファモチジンが 10.2%（6 件）に使用されたが、これらの処置の有効性については十分な情報がなく判断できない。

なお、海外第Ⅲ相臨床試験においても、上部消化管症状が国内同様高頻度に発現しており（悪心 32%、嘔吐 30%）（N Engl J Med 350: 1516-1525, 2004）、本薬は海外では 2004 年 4 月より市販されているものの、未だ上部消化管症状に対する有効な対処方法は見出されていない。

現時点で上部消化管症状の作用機序及び有効な軽減方法が明らかになっていないため、製造販売後調査において、上部消化管症状について重点的に調査し、使用実態下での上部消化管症状の有害事象発現状況及びそれらへの対応方法について情報収集を行う予定である。上部消化管症状に対する有効な軽減方法に関する情報が収集できた段階で、速やかに医療施設へ情報提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

⑤ 肝機能障害患者への投与について

肝機能障害患者を対象とした海外単回経口投与試験（990162）において、肝機能正常者と比較

して Child-Pugh 分類で中等度及び高度の肝機能障害患者では本薬の AUC がそれぞれ 2.4 倍及び 4.2 倍に上昇した。国内臨床試験では、ALT 又は AST のいずれかが 100IU/L 以上の患者と肝硬変の患者は除外されていたため、Child-Pugh 分類で中等度以上の肝機能障害患者には投与されていない。しかし、臨床現場では肝機能障害を有する透析患者はまれではないことから、機構は本薬投与時、特に投与開始時や増量時には慎重に血清 Ca 濃度や血清 iPTH 濃度のモニターを行うとともに、本薬使用中は本薬の AUC が増大することに伴う副作用の出現に十分な注意を払う必要があると考えており、添付文書（案）の【使用上の注意】1. 慎重投与の項で肝機能障害のある患者に対する注意喚起がされていることは適当であると考えた。

⑥ 飢餓骨症候群について

機構は、海外において飢餓骨症候群が報告されていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PTx などにより 2°HPT 患者の PTH 異常高値が急激に是正されると骨吸収は速やかに低下するが、骨形成は 1～2 週間後をピークとして約 1 ヶ月間亢進状態が継続する。このため PTx 直後、骨が空腹状態であるかのように Ca や P を積極的に取り込むようになり、低 Ca 血症及び低 P 血症を発現する「飢餓骨症候群」が、PTx 後に一過性に認められる現象として知られている。

Amgen 社は第 6 回 PSUR（20 年 月 日～20 年 月 日）で飢餓骨症候群及び低 P 血症について同社の国際安全性データベースを検索し、ドイツ及び米国の 2 症例を含む飢餓骨症候群及び低 P 血症の確認された 12 症例を抽出し、安全確保措置の必要性を検討した。検討の結果、併用薬剤として P 吸着剤である塩酸セベラマーや CYP3A4 阻害薬であるアミオダロンが投与されている症例があることなどから、Amgen 社は本薬との直接的な因果関係は不明であると結論し、CDS の改訂は現段階では不要と判断している。

一方、国内治験では「飢餓骨症候群」を疑わせるような「低 P 血症」は有害事象として報告されていない。しかしながら、海外で本薬との関連が明らかでない「飢餓骨症候群」及び「低 P 血症」が報告されていることを踏まえ、添付文書（案）「使用上の注意」の「その他の注意」に「海外において、本薬投与後の急激な PTH の低下により、低 Ca 血症及び低 P 血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）が発現したとの報告がある。」を追記する。

機構は申請者の回答を了承した。

⑦ 痙攣について

海外臨床試験（20000172、20000183 及び 20000188）において、痙攣がプラセボ投与群の 0.4%（2/470 例）に比べ本薬投与群で 1.4%（9/656 例）と、より多く認められた。Amgen 社によると、発作率上昇の機序は明らかではないが、血清 Ca 濃度の著しい低下によって発作の閾値が低下することが原因と考えられるとしている。

機構は、生物学的同等性試験（A08）で意識消失を起こした症例は痙攣の可能性も指摘されていることから、特に痙攣発作の既往歴を有する患者等への使用に際しては十分な注意が必要と考え、添付文書（案）の【使用上の注意】1. 慎重投与及び 2. 重要な基本的注意の項で注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において患者背景と痙攣の発現について確認していく必要があると考

える。

⑧ PD 患者に対する安全性について

機構は、PD 患者を対象とした A12 試験では、HD 患者を対象とした A10 試験に比べて平均投与量が少ないにもかかわらず、副作用の発現頻度が同程度であった（A12 試験では 75.9%（22/29 例）、A10 試験では 73.6%（53/72 例））原因について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。副作用の初発時投与量別（25mg、50mg、75mg 及び 100mg）の発現患者の割合は、A10 試験で 31.9%（23/72 例）、22.2%（16/72 例）、15.3%（11/72 例）及び 4.2%（3/72 例）、A12 試験で 31.0%（9/29 例）、31.0%（9/29 例）、13.8%（4/29 例）及び 0.0%（0/29 例）であり、低用量である投与期間前半から副作用を発現する患者が多く認められた。また、投与時期別の累積発現割合は投与開始 6 週時において、A10 試験で 50.0%、A12 試験で 55.2%であり、試験間に大きな差は認められなかった。したがって、投与期間の前半の低用量投与時より副作用は発現しているため、同程度の副作用発現割合となったと考え、また、重症度別の有害事象及び副作用の比較でも、2 試験で大きな相違は認められなかったことから、国内 PD 患者及び HD 患者の本薬に対する本薬の安全域が異なる可能性は低いと考える。

しかし、中止、休薬に至った有害事象は増量後に多くみられたことより、投与開始時及び増量時には有害事象の発現に注意して観察する必要があると考えられたため、添付文書（案）に、本薬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旨の記載を追加し、有害事象把握のための注意喚起をしたいと考えている。

機構は、PD 患者に対する安全性については、HD 患者を対象とした試験に比べて投与量が少ない傾向にあった A12 試験においても、副作用発現頻度が A10 試験と同程度であったことから、同じ用量を投与した場合、PD 患者において副作用の発現頻度が高くなる可能性があることを懸念している。発現した事象については、A10 試験で 10%以上に発現した有害事象は悪心、鼻咽頭炎、胃不快感、嘔吐、貧血、倦怠感、四肢痛、A12 試験でも悪心、鼻咽頭炎、胃不快感、嘔吐、食欲減退、腹膜炎、関節痛と、主な有害事象に大きな差異は認められておらず、また血中 Ca 低下は A10 試験で 2.8%（2/72 例）、A12 試験で 6.9%（2/29 例）、低 Ca 血症は A10 試験で 5.6%（4/72 例）、A12 試験で 6.9%（2/29 例）と、特段の差は認められない。そのため、現在のところ PD 患者における使用に際して HD 患者と比較して安全性上問題となる差については特段認められず、HD 患者と同様に血清 iPTH 濃度及び血清 Ca 濃度のモニタリングを行いながら投与することで使用は可能と考えられるが、PD 患者に対して国内で 16 週間を超えて本薬が投与された成績はないため、PD 患者における長期使用時の安全性については、製造販売後に情報を収集する必要があると考える。

⑨ 国内臨床試験の死亡例について

国内臨床試験において、死亡に至った有害事象は 1.7%（10/573 例）に発現し、本薬群のみに認められた（プラセボ群 0.0%（0/101 例））。「心不全」及び「突然死」がそれぞれ 2 例、「急性心筋梗塞」、「十二指腸穿孔」、「胃腸出血・腸間膜閉塞」、「肺炎」、「腎癌、病気不明」及び「脳出血」がそれぞれ 1 例に認められ、「突然死」の 2 例及び「脳出血」は因果関係が否定されなかった。また、国内長期投与試験（A05、A07 及び A11）試験及びプラセボ対照二重盲検比較試

験（A10）の継続投与試験（A09 及び A16）において、死亡に至った有害事象は 2.5%（6/241 例）であった。「死亡」が 2 例、「不整脈」、「敗血症性ショック」、「脳幹出血」及び「脳幹梗塞」がそれぞれ 1 例に認められ、「死亡」1 例及び「脳幹出血」は因果関係が否定されなかった。

以上の死亡例について、機構は、各症例を詳細に検討し、本薬と死亡との因果関係を強く示唆する情報は現時点ではないことを確認した。

(6) 効能・効果について

機構は、以上の有効性及び安全性についての検討を踏まえ、本薬の効能・効果は、「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」が妥当であると考えた。

また、Amgen 社は海外において透析未施行の保存期腎不全患者における 2°HPT を対象とした開発も行っており、カナダ及びニュージーランドで適応を取得していたが、低 Ca 血症発現リスクが血清 iPTH 濃度低下によるベネフィットを上回るとして、当該適応が削除されるに至った（20 年 月 日付 第 6 回 PSUR）。これは、保存期慢性腎不全患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（20000178）の中間解析において、本薬投与により血清 iPTH 濃度を下げるというベネフィットが低 Ca 血症発現のリスクを上回らなかったと判断されたためであり、二重盲検比較試験から引き続き実施していた非盲検下の継続臨床試験を中止すると同時に、既に適応を取得していた国においても適応削除の措置がとられたものである。この原因として申請者は、保存期腎不全患者では透析施行中の患者とは異なり腎機能が残存しているため、本薬が腎臓の Ca 受容体に作用することにより患者の尿中 Ca 排泄が亢進し、血清 Ca 濃度の低下が促進されたと説明している。

なお、本邦では透析未施行の保存期腎不全患者における 2°HPT を対象とした開発は行われていない（2007 年 6 月現在）。しかし、本薬の製造販売承認後には適用対象外の保存期腎不全患者に対して使用されるおそれもあることから、その注意喚起についても、申請者に照会中である。

(7) 用法・用量について

① 開始用量と最高用量について

開始用量と最高用量について、申請者は、以下のように説明している。

開始用量については、固定用量のプラセボ対照二重盲検群間比較用量反応試験（A06）においてプラセボに比較し有意な血清 iPTH 濃度の低下が認められ、かつ有害事象による中止例が少なかった 25mg を開始用量とした。

最高用量については、HD 患者を対象に実施した国内第 II 相臨床薬理試験（A03）と海外臨床試験における薬物動態に大きな差異が認められなかったため、当時海外で実施されていた最高用量を 100mg に設定した臨床試験を参考に、国内長期投与試験（A05）を計画した。その結果、悪心等の有害事象の発現により増量できない患者が認められたが、15%程度の患者が 100mg まで増量されており、その中で血清 iPTH 濃度が 30%以上低下しなかった患者は認められなかったことから、以降の試験においても最高用量は 100mg に設定した。A05 試験以降の国内長期投与試験（A07 及び A11）においても 100mg まで増量された患者の割合が増えることはなかった。

機構は、開始用量については、A06 試験成績より、12.5mg 群ではプラセボ群に対して有効性において有意差は認められなかったこと、因果関係が否定できない有害事象及び中止に至った有害事象の発生頻度が 12.5mg 群及び 25mg 群は同程度であったが、それらに比較し 50mg 群では上昇

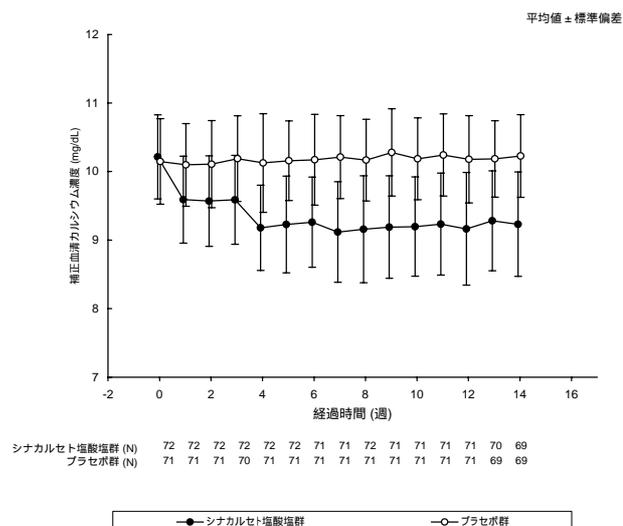
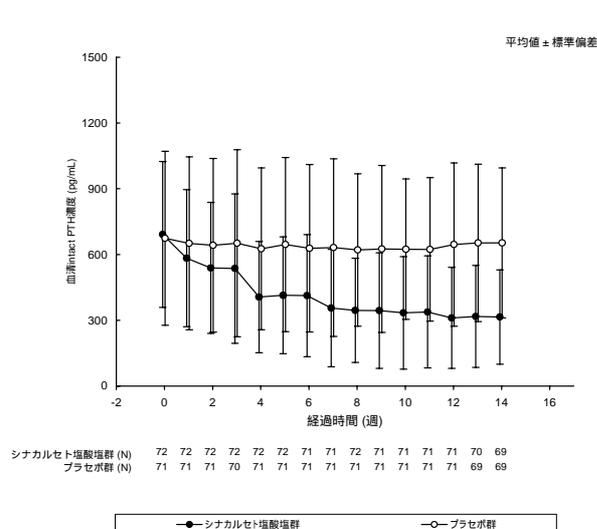
したことから、25mg を選択したことは問題ないと判断している。最高用量については、最高用量を 100mg に設定して実施した A10 試験において、血清 iPTH 濃度 250pg/mL 以下達成率を主要評価項目としたとき本薬の有効性が示されていると判断していること、国内長期投与試験（A11）において 20 週以降、本薬の投与量分布は 100mg までの範囲でほぼ安定していたこと（(3) 有効性について ② HD 患者における有効性について 表 29 参照）、100mg 以上の用量は投与実績もないことから、今回提出された試験成績から最高用量を 100mg とすることに特に問題はないと判断する。しかし、試験では血清 iPTH 濃度の目標値上限を 250pg/mL としており、血清 iPTH 濃度低下作用は認められると判断できるものの、今後、JSDT ガイドラインで提示された血清 iPTH 濃度管理目標値（60～180pg/mL）が臨床現場における治療目標とされた際には、国内臨床試験で確認された用量範囲では投与量が不足する可能性も否定できないため、製造販売後調査等において、本薬の用量と有効性について確認していく必要があると考える。なお、PD 患者を対象とした A12 試験において HD 患者を対象とした A10 試験より有効性が低い傾向が認められたが、A12 試験では 100mg まで増量された患者が A10 試験と比較して少なかった（A12 試験 6.9%、A10 試験 29.2%）ことも考えると、現時点において HD 患者と同様 100mg を最高用量とすることはやむを得ないと考えるが、16 週間を超える投与経験がないため、適切な用量は現時点で明確ではないと考える。したがって、PD 患者への使用に際しては、今後長期に投与した際の治療用量についての情報を収集する必要があると考える。

② 用量調節方法とモニタリングについて

機構は、本薬の用量調節の際に、血清 iPTH 濃度のみならず安全性の観点から血清 Ca 濃度に基づく調節を行うことが重要であると考えため、増量・減量・休薬基準とモニタリング方法について検討を行った。

i) 増量幅と増量間隔について

申請者は増量幅と増量間隔の設定理由を以下のように述べている。A10 試験では、本薬の投与を 25mg から開始し、3 週間用量を維持し有効性及び安全性を確認した後、本薬の増量を行ったところ、血清 iPTH 濃度及び補正血清 Ca 濃度は、本薬の投与開始 1～2 週で安定することが確認された（図 2 及び 3）。したがって、安全性の観点から、急激な血清 Ca 濃度の低下を避けるため、2 週以内の増量を行うべきではないと判断した。HD 患者を対象とした国内長期投与試験（A05、A07 及び A11）においても、A10 試験と同様に増量幅を最大で 25mg とし、3 週間同用量が投与されたことを確認後増量することとしたが、安全性の上で大きな問題は認められなかった。また、国内では 25mg を超える増量幅での増量経験がないため、本薬の臨床使用における増量幅を 25mg に設定した。



<図 2 血清 iPTH 濃度推移 (A10 試験) (申請者資料から) >

<図 3 補正血清 Ca 濃度推移 (A10 試験) (申請者資料から) >

機構は、以下のように考える。本薬の増量は低 Ca 血症をはじめとする副作用の観点からは慎重に行う必要があるが、本薬の血清 iPTH 濃度低下効果と血清 Ca 濃度への影響を確認するには 1～2 週間必要であることが推測されること (図 2 及び 3)、国内臨床試験では、安全性上大きな問題も認められなかったこと、国内臨床試験では、25mg を超える増量幅での増量経験はないため、25mg を超える増量を行う場合は安全性上の懸念があることから、国内臨床試験における増量基準と同様に、増量幅を最大で 25mg とし、3 週間同用量が投与されたことを確認後増量することが適当であると考えます。

ii) 血清 Ca 濃度による増量禁止・休薬と再開基準について

国内プラセボ対照二重盲検比較試験 (A10) 及び国内長期投与試験 (A11) では血清 Ca 濃度による増量禁止基準、休薬基準、減量後の増量基準、休薬後の再開基準が定義されており、国内臨床試験では重篤な低 Ca 血症は認められなかった。機構は、JSDT ガイドラインの血清 Ca 濃度管理目標が 8.4～10.0mg/dL とされていることから、血清 Ca 値が 8.4mg/dL 以下の場合に本薬の増量を禁止することは適当であると考えますが、申請時の添付文書 (案) に、増量の禁止とともに「血清 Ca 値が 8.4mg/dL 以下に低下した場合は、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮すること」とされている点については、本薬の減量も考慮すべきと考える。また、血清 Ca 濃度が 7mg/dL 未満となるような重篤な低 Ca 血症はテタニーや全身痙攣を引き起こす危険があることから、休薬基準を設定することは必要であると考えますが、休薬基準を試験で設定された 7.5mg/dL 以下とすることが適切であるかどうかは、専門協議の議論も踏まえて判断したい。また、本薬の減量幅については、臨床試験と同様に個々の患者の状況を総合的に判断して担当医が決定していくものであることから、減量の上限を規定する必要はないと考える。休薬後の再開用量については、やはり個々の患者の休薬前の状況 (本薬の有効性と安全性、Ca に影響を与える因子等) を総合的に検討した上で、休薬前の用量以下からとすることは適当と考える。

以上を踏まえ、機構は、増量禁止・減量基準、休薬基準、減量後の増量基準及び休薬後の再開

基準を添付文書に具体的に記載する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の増減量に関しては血清 Ca 濃度についての注意喚起が必要と認識しているため、添付文書（案）の「＜用法・用量に関する使用上の注意＞」及び「【使用上の注意】4. 副作用（1）重大な副作用」の項へ以下のように記載することとする。

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

2. 血清カルシウム値は、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。ただし、血清カルシウム値が 8.4mg/dL 以下に低下した場合は、週 1 回以上測定し、原則として増量を行わず、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、必要に応じて減量すること。更に血清カルシウム値が 7.5mg/dL 以下に低下したときは直ちに休薬すること。休薬後は血清カルシウム値が目安として 8.4mg/dL 以上に回復したことを確認後、本剤を再開すること。休薬後、再開する場合には休薬前の用量か、それ以下の用量とすること。血清カルシウム値の低下により本剤を減量した場合、血清カルシウム値が目安として 8.4mg/dL 以上に回復したことを確認後、本剤を増量すること。なお・・・＜以下略＞

【使用上の注意】 4. 副作用（1）重大な副作用

- 1) 低カルシウム血症・血清カルシウム減少（14.7%）

本剤は血清カルシウム値の低下作用を有するので、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。ただし、血清カルシウム値が 8.4mg/dL 以下に低下した場合は、週 1 回以上測定し、原則として増量を行わず、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、必要に応じて減量すること。更に・・・＜以下略＞

機構は、用量調節基準について最終的には専門協議を経て判断することとするが、申請者の回答は了承できると考える。なお、本薬が適切かつ安全に使用されるためには、添付文書だけではなくより具体的な情報を提供するための医療関係者向け資料を作成する等により、医療現場へ情報提供を行っていくことが必要と考える。（「(8) 2°HPT 治療における本薬と既存薬剤の使用方法について」の項参照）

iii) 血清 Ca 濃度の測定頻度について

本薬投与開始時の血清 Ca 濃度について、申請者は以下のように説明している。本薬は血清 Ca 濃度低下作用を有するため、血清 Ca 濃度が低値の患者に投与された場合、血清 Ca 濃度が過度に低下し、テタニー、血圧低下及び心電図 QT 間隔延長などの血中 Ca 濃度低下に関連する事象が発現する可能性がある。したがって、患者の血清 Ca 濃度を確認した上で本薬の投与を開始することが必要である。国内臨床試験では投与開始 1 週間前の補正血清 Ca 濃度が 9.0mg/dL 以上というエントリー基準を設定して試験を実施したところ、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本薬開始時の血清 Ca 濃度の目安としては、9.0mg/dL 以上を設定した。

血清 Ca 濃度の測定頻度については、A10 試験では 25mg を本薬の開始用量としたが、本薬開始 1 週間後に速やかな補正血清 Ca 濃度の低下が認められ、本薬の増量を行った 1 週間後にも補正血清 Ca 濃度の速やかな低下が認められた（図 3）。したがって、本薬の投与開始時及び用量調整時

においては、安全性に対する配慮から、血清 Ca 濃度の測定は週 1 回行うことが適切である。一方、国内長期投与試験（A05、A07 及び A11）においては、投与量が安定する試験後半では補正血清 Ca 濃度のモニタリング頻度を 2 週に 1 回に設定して試験を行ったが、補正血清 Ca 濃度の大きな変動もなく、安全性上大きな問題は生じなかった。以上より、血清 Ca 濃度の測定頻度は、本薬の開始時及び用量変更後には週 1 回とし、投与量を変更していない時期にも少なくとも 2 週に 1 回測定することとした。また、血清 Ca 濃度が低下した場合にも安全性に配慮し、週 1 回の測定とした。

機構は、国内臨床試験（A05、A07、A10、A11 及び A12）において、補正血清 Ca 濃度が JSDT ガイドラインで示された管理目標値下限（8.4mg/dL）より低下した患者が約半数認められたことも踏まえ（「(5) 安全性について ③ 低 Ca 血症について i）本薬による低 Ca 血症について」の項参照）、特に本薬投与開始時、増量時には血清 Ca 濃度の推移に注意が必要であると考え。また、ベースラインの血清 Ca 濃度が低い場合及び本薬投与などによって以前より血清 Ca 濃度が低下傾向にある場合は、必要に応じて、少なくとも週 1 回以上は血清 Ca 濃度を確認すべきであり、添付文書においても、十分な注意喚起が必要と考えるが、検査のタイミングについては専門協議の意見を踏まえて判断したい。

iv) PTH の測定頻度について

申請者は PTH の測定頻度を月 2 回とした根拠を、以下のように説明している。

A10 試験では、血清 iPTH 濃度は、本薬開始 1～2 週間後には安定したことより（図 2）、本薬の効果を判定し、用量を調整するためには、月 2 回の検査により評価することが適切であると判断した。

機構は、本薬開始時や用量変更時には、治療効果の判定のために 2 週間後の血清 iPTH 濃度を確認することが望ましいと考える。しかし、本薬の投与量が安定し、血清 Ca 濃度の変動が少ない場合には PTH の変動も大きくないと考えられることから、JSDT ガイドラインに記載されている、「積極的な治療を施行している際」の測定間隔に準じた、月に 1 回程度とすることも可能と考える。適切な血清 iPTH 濃度の測定頻度については、専門委員の意見を踏まえて判断したい。

v) 血清 iPTH 濃度と減量・休薬について

申請時の添付文書（案）において血清 iPTH 濃度が連続して 150pg/mL 以下に低下した場合に本薬を減量又は休薬する旨が記載されており、これは無形成骨症の観点から注意喚起している海外の添付文書及び既存の治療薬であるカルシトリオール添付文書を参考に設定したと説明されていたため、機構は、現時点の JSDT ガイドラインも踏まえて当該減量・休薬基準を記載することの適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。申請時の添付文書（案）では、骨代謝回転の過度の低下を予防する目的で当該減量・休薬基準を設定していたが、申請後に血清 iPTH 濃度の管理目標値を 60～180pg/mL とする JSDT ガイドラインが提示された。この状況を踏まえ血清 iPTH 濃度が 150pg/mL 以下に低下した場合に本薬を減量又は休薬する必要性について、国内臨床試験成績から改めて検討を行った。A04、A05、A06、A07、A09、A10、A11、A12 及び A16 試験において、

本薬投与後に血清 iPTH 濃度が一度でも 150pg/mL 以下に低下した患者は、のべ 879 例中 278 例（A04 試験及び A05 試験に共通の患者 6 例並びに継続試験患者 55 例）認められた。これらの患者において血清 iPTH 濃度が 150pg/mL 以下になった時点以降に発現した有害事象を全体の有害事象と比較したが大きな差異は認められず、また、国内長期投与試験（A05、A07 及び A11）終了時の血清 iPTH 濃度が 150pg/mL 以下であった患者で特に骨代謝マーカーが著しく抑制されたということとはなかった。

以上より、今後の臨床現場においては JSDT ガイドラインに沿った治療が行われると考えられること、本薬投与により血清 iPTH 濃度が 150pg/mL 以下になった場合でも特段の安全性上の問題は生じないと考えられたことから、申請時の添付文書（案）の用法・用量に関する使用上の注意における記載を以下のように変更することとした。なお、今後の 2°HPT 治療においては、生命予後と骨代謝のどちらに重点を置くかにより、治療目標値が若干異なる可能性があることから、本薬の添付文書（案）においては、あえて具体的な治療目標値は記載しない。

変更前

3. 副甲状腺機能の過度の抑制が生じないよう、定期的（月 2 回）に PTH を測定し、intact PTH が連続して 150pg/mL 以下に低下した場合は、減量又は休薬すること。なお、…<以下略>

変更後

3. PTH が管理目標値に維持されるよう、定期的（月 2 回）に PTH を測定すること。なお、…<以下略>

機構は、現時点までの国内 HD 患者のデータを解析して得られた結果に基づいて作成された JSDT ガイドラインの目標値が、今後新たな知見が得られた場合には変わりうることは理解するが、最終的な記載については、2°HPT 治療の動向を踏まえて、専門委員の意見を参考に判断したいと考える。

(8) 2°HPT 治療における本薬と既存薬剤の使用方法について

機構は、本薬と 2°HPT に対する既存の治療薬である活性型 VD 製剤との薬理作用の差及び安全性の面も考慮し、本薬が既に承認されている海外での使用状況を説明した上で、本邦における本薬の使用方法（単独投与又は他剤との併用等）について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。活性型 VD 製剤は、副作用として腸管からの Ca 吸収亢進による高 Ca 血症、P 吸収亢進による血清 P 濃度の上昇が問題であった。一方、本薬は血清 iPTH 濃度低下作用、血清 Ca 濃度低下作用、血清 P 濃度低下作用を有するため、本薬と 2°HPT 用活性型 VD 製剤はともに PTH 分泌を抑制するものの、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度に対しては相反する作用を有している。

海外における本薬の使用法としては、活性型 VD 製剤使用の有無にかかわらず、血清 iPTH 濃度が 300pg/mL を超え、かつ血清 Ca 濃度が 8.4mg/dL 以上としており、本薬投与開始後は血清 iPTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度をモニターしながら、本薬、活性型 VD 製剤及び P 吸着剤を調整することが提唱されている（Nephrol Dial Transplant 21: 23-28, 2006; Nephrol Dial Transplant 19: 9-14, 2004）。さらに、Amgen 社は活性型 VD 投与患者と活性型 VD 未投与患者を対象に含めた本薬の使

用方法をホームページ上に掲載しており (<http://www.sensipar.com/downloads/START.pdf>)、上記に類似した内容となっている。

一方、国内においては、骨ミネラル代謝を改善する目的で、P 吸着剤、活性型 VD 製剤、各種 Ca 濃度の透析液等が組み合わせて使用されており、これらの治療が奏効せず、血清 Ca 濃度が高い患者においては本薬が単独に投与されると想定している。一方、活性型 VD 製剤と本薬の併用投与については、以下の 2 つの場合が想定される。1 つは、両者の作用メカニズムが異なるため、それぞれの単独投与で十分な血清 PTH 濃度低下作用が得られない場合に、より強力な血清 PTH 濃度低下作用を期待して併用する場合、もう 1 つは安全性の観点から、それぞれの単独投与において血清 Ca 濃度・血清 P 濃度の変動、又はその他の副作用により増量や投与継続が困難な場合に、血清 Ca 濃度・血清 P 濃度を適切にコントロールするため、又は副作用の増強を回避するために両者を併用する場合が想定される。さらに、本薬投与による低 Ca 血症に対しては活性型 VD 製剤のみならず、Ca 製剤の投与がなされることを想定している。

機構は、以下のように考える。2°HPT の治療では、JSDT ガイドラインでは、生命予後の観点から血清 P 濃度及び血清 Ca 濃度の管理が血清 iPTH 濃度管理より優先されていること、また本薬投与により血清 Ca 濃度が過度に低下した場合はさらに QT 延長を引き起こす懸念があることから、血清 Ca 濃度には特段の注意が必要であり、本薬使用の際には、各薬剤の作用及び透析液の組成も考慮した総合的な調節が求められる。現在の国内の 2°HPT 治療は、JSDT ガイドラインに沿って血清 P 濃度及び血清 Ca 濃度からの薬剤選択と用量調整が行われていると考えられるが、そこに本薬が加わることで、血清 P 濃度及び血清 Ca 濃度や他剤との調整方法が複雑となり、混乱が生じることも危惧される。機構は、本薬が適切に使用されるための医療機関への説明資料作成を含めた対策について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬を適切かつ安全に使用するために、添付文書記載内容をもとにして、JSDT ガイドラインの治療目標値等も参考にしながら、投与開始対象患者の明示、各検査項目の測定頻度、タイミング等について医療機関向けの説明資料を作成する予定である。特に安全性に関しては、臨床試験における有害事象の情報、薬物相互作用等について重点的に情報提供する。

機構は、本薬の特徴を踏まえた対象患者の選択や検査項目・頻度のほか、併用薬を含めた本薬の調整方法について図等を用いた資料を作成し、実際の臨床現場で活用しやすい情報を提供していくことを前提に、申請者の回答を了承した。

(9) 小児、妊婦及び授乳婦への使用について

本薬は、小児、妊婦及び授乳婦に対しての使用経験がない。

機構は、小児への使用経験がないこと、妊婦及び授乳婦については、非臨床試験において胎盤及び乳汁移行性が認められることを添付文書（案）に記載することで注意喚起を促す対応とすることを了承したが、製造販売後調査等において、小児、妊婦及び授乳婦に対する安全性及び有効性情報を集積する必要があると考える。

(10) 製造販売後調査について

機構は、審査の概略に示した内容を踏まえた製造販売後調査の骨子を提示するよう申請者に求めたところ、以下のような回答であった。

使用実態下において、本剤投与開始後12ヵ月間の有害事象及び副作用の発現状況を把握するとともに、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を確認する目的で、HD患者及びPD患者それぞれについて人数を設定して実施する。また、重点調査項目は、以下の5点とする。

① 上部消化管障害

本薬投与後の悪心・嘔吐、胃不快感、食欲不振及び腹部膨満感等の有害事象の発現を調査する。また、治療薬及び予防薬の使用状況についても調査する。

② 血清Ca値低下

本薬投与後の血清Ca濃度、血清P濃度、低Ca血症治療薬及び高P血症治療薬の投与状況を調査する。また、本薬投与後の血清Ca低下に関連する症状（QT延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈及び血圧低下等）を含め、有害事象の発現を調査する。

③ 心臓障害

本薬投与後の虚血性心疾患、不整脈、心不全等の心臓障害の有害事象発現頻度を、治療薬の使用状況を含めて調査する。また、心疾患を既往歴・合併症に有する患者の心臓障害の悪化の有無を重点調査項目として調査する。

④ 骨代謝に対する影響

本薬投与後に発現する骨痛等の有害事象の発現頻度を調査する。また、本薬投与後の血清ALP及び血清PTH濃度推移を調査する。

⑤ CYP 代謝に対する影響

CYP2D6で代謝される併用薬剤、CYP3A4阻害作用を有する薬剤及び本薬の増減量及び他剤への切り替えを調査する。

機構は、本申請に際し実施された国内臨床試験では、血清 iPTH 濃度は 250pg/mL 以下が管理目標とされていたことから、JSDT ガイドラインの推奨する血清 iPTH 濃度 60～180pg/mL への到達率は明らかにされておらず、今後確認が必要であると考えている。その他、国内臨床試験で併用禁止とされていた PTx や PEIT が必要となった症例についても、長期使用調査で情報収集していく必要があると考える。

また、骨代謝に与える影響については、血清 ALP のみでは十分とは言えず、骨型 ALP やオステオカルシンなどの骨代謝マーカーの評価も行うべきであると考えているが、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

後日報告。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 治療目標血清 iPTH 濃度及び主要評価項目について
- ・ HD 患者及び PD 患者における有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 本薬と併用薬の使用方法について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 19 年 7 月 17 日

1. 申請品目

[販売名]	① レグパラ錠 25mg、② 同 75mg (カルセプター錠 25mg、同 75mg から変更)
[一般名]	シナカルセト塩酸塩
[申請者名]	キリンファーマ株式会社 (麒麟麦酒株式会社から変更)
[申請年月日]	平成 18 年 2 月 28 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

(1) 主要評価項目について

機構は、現時点での JSDT ガイドラインでは、生命予後の観点からは血清 iPTH 濃度を 60～180pg/mL の範囲に保つことが望ましいと提唱されており、この基準に照らすと、臨床試験で主要評価項目とした管理目標範囲 (「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成率」) は、JSDT ガイドラインで推奨されている血清 iPTH 濃度管理値上限よりも高い値であるものの、臨床試験実施当時の状況を鑑みると、設定された主要評価項目は、現時点において本薬の有効性を示す指標として受け入れられると判断した。この機構の判断について、専門委員より以下のような意見が出された。

- ・ 2°HPT 患者では PTH 分泌の亢進により P 及び Ca 代謝異常が生じ、線維性骨炎等の高回転型の骨代謝異常が生じて骨格の変形による骨痛及び骨折が生じやすくなるため、骨代謝異常 (腎性骨異栄養症) を改善することが 2°HPT における治療の本来の目的であった。しかし、近年、慢性腎臓病 (以下、CKD : chronic kidney disease) における骨ミネラル代謝異常は、骨の病変だけではなく、長期的には血管を含む全身の石灰化を介して生命予後に影響を及ぼす全身性疾患 (CKD-MBD : CKD-Mineral and Bone Disorder) と位置づけられるようになった。このような経緯から、JSDT ガイドラインでは生命予後の観点から血清 iPTH 濃度の管理目標値を 60～180pg/mL としているが、この血清 iPTH 濃度管理目標範囲では骨回転を過度に低下させる可能性もあり、今後のエビデンスの集積により血清 iPTH 濃度の管理目標範囲は変更される可能性もある。
- ・ CKD 患者で PTH の分泌亢進状態が長期間持続すると、副甲状腺の過形成並びに Ca イオン及び活性型 VD 製剤に対する感受性の低下により、内科的治療では管理できなくなることもあるため、過度の PTH 分泌は抑制する必要がある。
- ・ 2°HPT 患者において血清 iPTH 濃度を 250pg/mL まで低下できれば高 PTH 血症がコントロール可能と推測できるため、血清 iPTH 濃度 250pg/mL 以下達成率で本薬の有効性を評価することについては大きな問題はないと考える。

以上から、2°HPT 患者における血清 iPTH 濃度管理目標は、今後のエビデンスの集積により変わり得る可能性があるものの、主要評価項目として設定された「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成率」については、本薬の有効性を示す指標として受け入れられるものであるとする機構の判断は専門委員より支持された。

(2) HD 患者における有効性について

プラセボ対照二重盲検比較試験である A10 試験において、「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率」は、本薬群でプラセボ群と比較し有意に高く、また、活性型 VD 製剤及び P 吸着剤の使用制限を設定せずに実施された長期投与試験 (A11) においても、血清 iPTH 濃度低下効果は減弱することなく長期間認められたことから、HD 施行中の 2°HPT 患者に対して本薬の血清 iPTH 濃度低下効果は示されたとの機構の判断は、専門協議において支持された。

また、専門委員から、A10 及び A11 試験以外の試験における投与終了時の血清 iPTH 濃度 60～180pg/mL 達成率についても確認すべきとの意見が出された。HD 患者を対象とした長期投与試験 (A05 及び A07) における投与終了時の血清 iPTH 濃度 60～180pg/mL 達成率は下表のとおりであり、達成率は A11 試験とほぼ同様であった。なお、PD 患者を対象とした A12 試験成績も併せて下表に示した。

<表 国内臨床試験における血清 iPTH 濃度 60～180pg/mL 達成率>

対象	試験	例数	血清 iPTH 濃度 60～180pg/mL 達成者数	達成率 (%)	95%信頼区間	
HD	A10	本薬群	72	19	26.4	16.7, 38.1
		プラセボ群	71	1	1.4	0.0, 7.6
	A05	65	18	27.7	17.3, 40.2	
	A07	105	29	27.6	19.3, 37.2	
	A11	199	60	30.2	23.9, 37.0	
PD	A12	29	3	10.3	2.2, 27.4	

また、専門委員より、JSDT ガイドラインの推奨する血清 iPTH 濃度の管理目標範囲は 60～180pg/mL であるが、骨代謝の観点からは、JSDT ガイドラインに示された血清 iPTH 濃度を目標とする治療は現時点では必ずしもすべての患者に必要ではないとの意見も出された。機構は、今後、血清 iPTH 濃度管理目標範囲が変動する可能性も考えられるため、製造販売後調査において本薬の用法・用量と血清 iPTH 濃度との関係を調査する必要があると考える。また、本薬が使用される中で臨床現場の意見を聴取し、推奨される血清 iPTH 濃度管理範囲へのコントロールに対して本薬の用量が不足するとの意見が得られた場合には、高用量の開発の必要性について検討すべきであると考えている。

(3) PD 患者における有効性について

機構は、PD 施行中の 2°HPT 患者を対象とした A12 試験における血清 iPTH 濃度低下効果は HD 患者を対象とした A10 試験成績と比較して低いものの、血清 iPTH 濃度の低下作用は示唆されていると判断したが、PD 患者における臨床試験成績について、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 血清 iPTH 濃度の推移を評価すると、PD 患者に対しては血清 iPTH 濃度低下効果が期待できない可能性がある。

- ・ 臨床試験で検討された症例は 29 例のみであり、投与期間は 16 週間と限定的であり、長期投与時の有効性及び安全性について十分な情報は得られていないことから、PD 患者における本薬の有効性及び安全性は十分に検討されていないと考えるが、本邦の PD 患者数は非常に限られており、A12 試験成績より血清 iPTH 濃度低下効果は期待できると考えられることから、製造販売後調査において全例を調査対象とし、本薬の有効性及び安全性について検討するべきと考える。

機構は、A12 試験成績から PD 患者に対する血清 iPTH の低下作用は示唆されたと判断するが、PD 患者においても HD 患者と同様、本薬は長期間にわたって投与が継続されるにもかかわらず、A12 試験では症例数及び投与期間ともに限定的な試験成績しか得られていないため、本薬を長期投与時の有効性及び安全性を確認することが必要であると考え。本邦における透析患者数は、約 25.8 万例であり、PD 患者の割合は透析患者の 3.7% であり（日本透析医学会統計調査委員会 わが国の慢性透析療法の現況 2005 年 12 月 31 日現在, 2006）、そのうち治療を要する 2°HPT 患者はさらに限られることを考慮すると、承認前に本薬の十分な有効性及び安全性に関する成績を得ることは困難であると考えられる。したがって、製造販売後調査において、原則全例を対象に PD 患者の長期使用時の有効性と安全性を確認する必要があると判断した。

また、専門委員から、PD 患者では HD 患者と異なり腎機能が残存している患者もいるため、残存腎機能を有している PD 患者では本薬の用量と有効性及び安全性との関係が、残存腎機能がない透析患者と異なる可能性もあることが指摘された。機構は、残存腎機能が本薬の用量と有効性及び安全性に及ぼす影響も製造販売後調査において検討する必要があると考えた。

機構は、以上の点を申請者に指摘し、PD 患者における製造販売後調査の計画（案）の提示を求めた。

申請者は、以下のように回答した。原則として販売開始から 100 例集積するまで又は半年間いづれか長い期間、本薬を投与された全症例について特定使用成績調査に組入れ、各症例につき 1 年間調査を実施して、この調査結果を医療現場にフィードバックする。また、PD 患者では尿量の情報を収集し、残存腎機能と本剤の有効性及び安全性について調査することを検討する。

機構は、以上を踏まえて PD 患者に対する本薬の使用を認めることは差し支えないと判断した。

2) 安全性について

(1) 心臓障害について

心臓障害については注意深く観察していくことが必要であり、製造販売後調査等において心臓障害に関する情報を重点的に収集していくこと、血清 Ca 濃度と QT 間隔延長との関連についても調査することが必要であるという機構の判断は、専門協議において支持された。

また、専門委員からは、以下の点について、確認する必要があるとの意見が出された。

- ・ 臨床試験において、抗不整脈薬を使用していた患者の心電図異常、心臓障害の発現率を提示し、抗不整脈薬を服用している患者に対する注意喚起の必要性について
- ・ HD 施行中には血清 Ca 濃度が一時的に低下するため、臨床試験における心臓障害の有害事象発現時期（透析施行中か否か）と血清 Ca 濃度との関係について
- ・ HD 施行中の血清 Ca 濃度低下に起因する有害事象発現の有無について

申請者は、以下のように回答した。

投与開始時に抗不整脈薬を使用していた被験者は 10.3% (59/573 例) であった。抗不整脈薬を使用していた患者の心電図異常・心臓障害の発現率は、使用していなかった患者の発現率と比較して高値であったが (25.4% (15/59 例) vs. 16.1% (83/514 例))、本薬と因果関係が否定されない有害事象 (以下、副作用) 発現率に差が認められなかったこと、個々の事象で発現率に明らかな差が認められなかったことから、抗不整脈薬を使用している患者への注意喚起は必要ないと考えた。

一方、本薬の臨床試験では、HD 施行中に発現した有害事象を完全に特定することは困難であるため、担当医師のコメントから有害事象を抽出した結果、HD 施行中に発現したと考えられるすべての心臓障害の発現率は、臨床試験で発現したすべての心臓障害の発現率と比較しても高くないため、本薬を投与することによって HD 施行中に心臓障害が高発現する可能性は低いと考えられる。また、補正血清 Ca 濃度低下と相関して心臓障害発現件数が上昇することも認められなかった。さらに、HD 施行中に発現したと考えられる血清 Ca 濃度低下に関連した有害事象は 7.5% (43/573 例) に認められたが、発現した事象は重篤ではなかったことから、特段の注意喚起は必要でないと考えた。

以上から、抗不整脈薬を使用している患者への注意喚起、HD 施行中の血清 Ca 濃度低下による有害事象発現の注意喚起は不要と考えた。

機構は、抗不整脈薬を投与している患者では心電図異常・心臓障害の有害事象発現率が高かったが、心電図異常・心臓障害の副作用の発現率に大きな差は認められないことから、現時点では敢えて注意喚起する必要性は低いと考えるものの、心筋虚血が抗不整脈薬を投与していた患者で 3 例に発現していることから、製造販売後調査において、抗不整脈薬の併用の有無、抗不整脈薬併用時の心電図異常・心臓障害発現の有無について、調査する必要があると考える。また、心臓障害及び血中 Ca 濃度低下に関連した有害事象の発現時期についても、調査が必要と考える。

以上の点を申請者に照会したところ、すべて実施する旨が回答されたことから了承した。

(2) 低 Ca 血症について

本薬投与時の血清 Ca 濃度の推移には十分に注意して適宜用量調整を行うことが必要であり、臨床試験における減量・休薬基準等を準用することが必要であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

(3) 上部消化管障害について

提出された臨床試験成績において、本薬投与時に上部消化管障害が高頻度に認められていたが、この作用機序及びその軽減方法については明らかになっていないため、今後、作用機序の解明が必要であるとの意見が専門委員より出された。

機構は、上部消化管障害の作用機序の解明について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。上部消化管障害の発現頻度が高いことから上部消化管障害の作用機序の解明及び対処方法の検討は重要な課題であると認識しており、非臨床において嘔吐モデル、カオリン摂食モデル等を用いて検討する予定であり、有用なデータが得られた段階で速やかに臨床現場へフィードバックする予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 効能・効果について

「1) 有効性について」の項を踏まえ、本薬の効能・効果は、「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」が妥当であるという機構の判断は、専門協議において支持された。

4) 用法・用量について

(1) 開始用量と最高用量について

開始用量を 25mg 及び最高用量を 100mg とすることで特に問題はないとの機構の判断は専門協議において支持された。

(2) 血清 Ca 濃度による増量禁止・休薬基準、再開基準及び血清 Ca 測定頻度について

① HD 患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (A10) 及び長期投与試験 (A11) の減量・休薬基準、減量後の増量基準、休薬後の再開基準を準用すること、② 増量禁止基準については、JSDT ガイドラインの血清 Ca 濃度管理目標が 8.4~10.0mg/dL とされていることから、血清 Ca 濃度 8.4mg/dL 以下で本薬を増量禁止とすること、③ 血清 Ca 濃度が 7.0mg/dL 未満ではテタニーや全身痙攣を引き起こす危険があることから、臨床試験で設定された 7.5mg/dL を休薬基準と設定すること、④ 血清 Ca 濃度の測定頻度については、本薬投与開始時及び用量調整時は週 1 回、維持期は 2 週に 1 回で十分であると考えられるが、血清 Ca 濃度が低下した際は、週 1 回以上の頻度で確認すること、以上の基準を添付文書にて注意喚起することが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、専門委員から、血清 Ca 濃度低下は注意すべき事項であり、血清 Ca 濃度を必要以上に低下させないことが重要であるため、臨床試験において休薬・増量禁止基準が設けられていたにもかかわらず補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した症例についてその原因を調査し、血清 Ca 濃度の過度の低下を招かないための対策について検討するべきとの意見が出された。

機構は、補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した症例について、血清 Ca 濃度低下に至った経緯を説明するよう申請者に求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

臨床試験において、補正血清 Ca 濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した症例は 18 例 26 件であり、本薬の投与量、活性型 VD 製剤及び Ca 含有/非含有 P 吸着剤の使用状況について調査した結果、血清 Ca 濃度の過度の低下の原因として、本薬の投与開始 1 件、本薬の増量 3 件、活性型 VD 製剤の中止 1 件、Ca 含有 P 吸着剤の中止 1 件が認められたが、その他の症例では原因を正確に特定することは困難であった。

機構は、臨床試験で認められた過度 (7.5mg/dL 以下) の血清 Ca 濃度低下は重篤ではなく、全例が休薬により軽快していることから、休薬・増量禁止基準の臨床試験時からの変更は、現時点では不要であると考えられる。ただし、減量基準に達しなくとも有害事象は発生しうるため、血清 Ca 濃度のモニタリングは慎重に実施することが必要である。また、活性型 VD 製剤及び Ca 製剤の中止により血清 Ca 濃度の変動が認められた症例があったことから、これら併用薬の中止時にも血清 Ca 濃

度推移に注意する必要があると考えたため、申請者に添付文書に記載するよう求めたところ、記載する旨が回答されたことから、回答を了承した。

(3) 血清 iPTH 濃度の測定頻度について

専門委員から、活性型 VD 製剤と異なり、本薬の投与開始後及び用量変更後で血清 iPTH 濃度の速やかに低下する可能性があること、用量調整が必要であることから、投与開始後及び用量変更後 3 ヶ月程度は月 2 回測定することが必要であり、血清 iPTH 濃度がほぼ安定したことを確認した後は月 1 回の測定とすることが望ましいとの意見が出された。

機構は、上記の意見を踏まえて「用法・用量に関連する使用上の注意」を変更するよう申請者に求め、申請者より変更すると回答されたことから、これを了承した。

5) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の承認後には、本剤投与開始後 12 ヶ月間の有害事象及び副作用の発現状況を把握するとともに、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を確認する目的で、HD 患者及び PD 患者について製造販売後調査を実施すること、また、重点調査項目として 5 項目（上部消化管障害、血清 Ca 値低下、心臓障害、骨代謝に対する影響、CYP 代謝に対する影響）を提示している。機構は、以上に加え、JSDT ガイドラインの推奨する血清 iPTH 濃度（60～180pg/mL）への到達率、国内臨床試験で併用禁止とされていた PTx や PEIT が必要となった症例に関する情報収集が必要であると考えた。

専門委員からは、心臓への影響については特に注意深く監視する必要があると指摘され、定期的な心電図検査、QT 間隔の延長と血清 Ca 濃度の関連について調査するべきであるとの意見が出された。PD 患者に対しては、早期に全例調査を行い有効性及び安全性を確認する必要があるとの意見、また、腎機能が残存している症例もあるため、残存腎機能と本薬の投与量、有効性及び安全性との関連について調査が必要であるとの意見が出された。また、2°HPT における高 PTH の是正の本来の目的のひとつは骨代謝の正常化（線維性骨炎の改善）にあることから、骨代謝に与える影響については検討すべき項目であるとの意見、また、評価項目については設定している項目（ALP 及び骨痛）に加え、日常診療において定期的に検査される項目（骨密度測定、X 線検査、骨代謝マーカー、骨折等）について情報を集積することが適当ではないかと意見が出された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、製造販売後に上記の調査を行うよう申請者に求めたところ、申請者は、上記調査を実施する旨を回答し、また、骨密度測定、X 線検査、骨代謝マーカーの検査が実施された場合、骨折が発生した場合には情報を収集できるよう製造販売後調査の評価項目に含める旨の回答を得た。以上から、申請者の回答を了承した。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
46	26	有効性について、主要評価項目である投与終了時における血清 iPTH 濃度の	有効性について、主要評価項目である投与終了時における血清 iPTH 濃度の

		250pg/mL 以下達成を指標とする有効率 [95%信頼区間] は、プラセボ群 2.8% (2/71 例) [0.3%, 9.8%] 及び本薬群 51.4% (37/72 例) [39.3%, 63.3%] であり、プラセボ群と比較し有意に高い有効率であった ($p<0.001$, χ^2 検定)。	250pg/mL 以下達成を指標とする有効率 [95%信頼区間] は、プラセボ群 2.8% (2/71 例) [0.3%, 9.8%] 及び本薬群 51.4% (37/72 例) [39.3%, 63.3%] であり、 <u>群間差 [95%信頼区間] は、48.6% [36.4%, 60.7%] であった ($p<0.001$, χ^2 検定)。</u> <u>(下線部追加、二重取消線削除)</u>
54	22	主要評価項目である「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成率」 [95%信頼区間] (以下、同様) は本薬群で 51.4% (37/72 例) [39.3%, 63.3%]、プラセボ群 2.8% (2/71 例) [0.3%, 9.8%] であり、本薬群ではプラセボ群と比較して有意に高かった (χ^2 検定、 $p<0.001$)。	主要評価項目である「投与終了時における血清 iPTH 濃度の 250pg/mL 以下達成を指標とする有効率」 [95%信頼区間] (以下、同様) は本薬群で 51.4% (37/72 例) [39.3%, 63.3%] 、プラセボ群 2.8% (2/71 例) [0.3%, 9.8%] であり、 <u>群間差 [95%信頼区間] は、48.6% [36.4%, 60.7%] であった ($p<0.001$, χ^2 検定)。</u> 本薬群ではプラセボ群と比較して有意に高かった (χ^2 検定、$p<0.001$)。 <u>(下線部追加、二重取消線削除)</u>

4. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、大きな問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料 (試験番号 A14 : 5.3.1.1-1、試験番号 A08 : 5.3.1.2-1、試験番号 A13 : 5.3.1.2-2、試験番号 A01 : 5.3.3.1-1、試験番号 A02 : 5.3.3.1-2、試験番号 A03 : 5.3.3.2-1、試験番号 A15 : 5.3.3.4-1、試験番号 A06 : 5.3.5.1-1、試験番号 A10 : 5.3.5.1-2、試験番号 A04 : 5.3.5.2-1、試験番号 A05 : 5.3.5.2-2、試験番号 A07 : 5.3.5.2-3、試験番号 A12 : 5.3.5.2-4 及び試験番号 A11 : 5.3.5.2-5) について、GCP 実地調査が行われた。その結果、一部の医療機関において、治験実施計画書に規定された検査の未実施、原資料として保存されるべき透析記録が確認できない症例、治験審査委員会の運営に関する事項 (以上、治験実施医療機関)、治験実施計画書からの逸脱に対して再発防止を申し入れていなかった等のモニタリング業務の不備 (以上、治験依頼者) が認められたが、大きな問題は認められていないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと、機構は判断した。

5. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量等を以下のように整備し、承認して

差し支えないと判断する。なお、本薬は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【用法・用量】

開始用量としては、成人には1日1回シナカルセトとして25mgを経口投与する。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日1回25～75mgの間で適宜用量を調整し、経口投与する。ただし、PTHの改善が認められない場合には、1回100mgを上限として経口投与する。増量を行う場合は増量幅を25mgとし、3週間以上の間隔をあけて行うこと。