

## 審議結果報告書

平成 26 年 2 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名]      レグパラ錠 25mg、同錠 75mg  
[一 般 名]      シナカルセト塩酸塩  
[申 請 者 名]    協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日]    平成 25 年 6 月 27 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 1 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 10 年とすることとされた。

### [承 認 条 件]

副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症  
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

平成 26 年 1 月 10 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]   | レグパラ錠 25mg、同錠 75mg                                              |
| [一 般 名]   | シナカルセト塩酸塩                                                       |
| [申 請 者 名] | 協和発酵キリン株式会社                                                     |
| [申請年月日]   | 平成 25 年 6 月 27 日                                                |
| [剤形・含量]   | 1 錠中に、シナカルセト塩酸塩をシナカルセトとして 25mg 又は 75mg 含有する錠剤                   |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品                                      |
| [特 記 事 項] | 希少疾病用医薬品（薬食審査発 1211 第 3 号、平成 24 年 12 月 11 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） |
| [審査担当部]   | 新薬審査第一部                                                         |

## 審査結果

平成 26 年 1 月 10 日

[販 売 名] レグパラ錠 25mg、同錠 75mg  
[一 般 名] シナカルセト塩酸塩  
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 27 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症に対する本薬の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低カルシウム血症の発現状況等については、さらに検討が必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症  
2. 下記疾患における高カルシウム血症  
・ 副甲状腺癌  
・ 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症  
(下線部追加)

[用法・用量] 1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症  
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。

2. 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症  
開始用量としては、成人にはシナカルセトとして 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 25～75mg の間で適宜用量を調整し、1 日 2 回経口投与する。増量を行う場合は 1 回の増量幅を 25mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。なお、血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は、1 回 75mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる。

(下線部追加)

[承認条件] 副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の  
原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症  
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与  
された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、  
本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 5 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | レグパラ錠 25mg、同錠 75mg                                                                                          |
| [一 般 名]    | シナカルセト塩酸塩                                                                                                   |
| [申 請 者 名]  | 協和発酵キリン株式会社                                                                                                 |
| [申請年月日]    | 平成 25 年 6 月 27 日                                                                                            |
| [剤形・含量]    | 1 錠中に、シナカルセト塩酸塩をシナカルセトとして 25mg 又は 75mg 含有する錠剤                                                               |
| [申請時効能・効果] | <u>1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</u><br><u>2. 副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は再発の原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症</u><br>(下線部追加) |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [申請時用法・用量] | <u>1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症</u><br>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。<br><br><u>2. 副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は再発の原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症</u><br>開始用量としては、成人にはシナカルセトとして 1 回量 25mg を 1 日 2 回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回量 25～75mg の間で適宜増減し、1 日 2 回経口投与する。更に血清カルシウム値の調整が必要な場合は、1 回量 75mg を 3～4 回経口投与する。なお、増量を行う場合は 1 回量の増量幅を 25mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。<br>(下線部追加) |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

## 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

原発性副甲状腺機能亢進症（以下、「PHPT」）は、副甲状腺に発生する腫瘍等から副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）が過剰分泌される疾患であり、高カルシウム血症、骨病変、腎結石等の種々の病態を呈する。PHPTの根治的な治療法は、副甲状腺摘出術（以下、「PTx」）であるが、副甲状腺癌によるPHPTは、PTx後30～50%の患者で再発し（Oncologist. 15: 61-72, 2010）、転移等により全切除が不可能な患者においては、予後不良な重度の高カルシウム血症を呈する。また、副甲状腺癌以外のPHPTにおいても、完全摘出が困難、合併症等によりPTx施行不能又はPTx施行後の再発（以下、「難治性PHPT」）により、高カルシウム血症の治療に難渋する場合がある。

副甲状腺癌又は難治性PHPTによる高カルシウム血症に対しては、現在、承認されている薬剤はなく、尿中カルシウム排泄促進のための生理食塩液の大量輸注及びフロセミドによる利尿や、骨吸収抑制のためのカルシトニン及びビスホスホネート製剤の投与等があるものの、いずれも効果は一時的である（内分泌外科 27: 99-102, 2010）。

シナカルセト塩酸塩（以下、「本薬」）は、副甲状腺細胞表面のカルシウム受容体に作用し、PTHの分泌を抑制すると考えられており、本邦では2007年10月に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」（以下、「SHPT」）を効能・効果として承認されている。本薬については、「医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（平成21年6月18日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課）に基づき、日本内分泌外科学会、日本甲状腺外科学会及び日本内分泌学会より副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症に対する要望書が厚生労働省に提出された。その後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を経て、2010年12月13日に厚生労働省から申請者に対して副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症に対する開発要請が行われた。また、申請者は、医学専門家の意見も聴取した上で、難治性PHPTに伴う高カルシウム血症に対しても、本薬の医療上のニーズはあると判断した。以上から、申請者は、副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症、及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症の患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施し、本申請に至った。

なお、2013年2月時点において、本薬は海外65カ国で承認されており、そのうち、副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症に関する適応は58カ国、PTxが施行不能又は禁忌のPHPTにおける高カルシウム血症に関する適応は56カ国で承認されている。

また、本薬は、「副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症」を予定される効能・効果として、平成24年12月11日付で希少疾病用医薬品に指定（指定番号（24薬）第294号）されている。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。また、本薬の薬理作用については、SHPTの承認審査時に提出された効力を裏付ける試験において確認されていることから

（「平成 19 年 7 月 17 日 レグパラ錠 25mg、ほか」の審査報告書」参照）、新たな薬理試験に関する資料は提出されていない。

#### 4. 臨床に関する資料

##### （i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

なお、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項に示した海外第Ⅱ相試験（AMG 073 20000204（以下、「海外 204 試験」））において検討されたシナカルセトの血漿中濃度の測定には、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS）法が用いられ、定量下限値は 1.0ng/mL であった。

##### （ii）臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

##### （1）海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2：試験番号 AMG 073 20000204 <2001 年 4 月～2005 年 9 月>）

試験の概略は「（iii）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>（1）海外第Ⅱ相試験（AMG 073 20000204）」の項参照。

薬物動態（以下、「PK」）について、本薬 30mg を初回投与後の血漿中シナカルセト濃度は表 1 のとおりであり、副甲状腺癌患者と難治性 PHPT 患者で血漿中シナカルセト濃度に顕著な差は認められなかった。

<表 1 本薬 30mg 初回投与時の血漿中シナカルセト濃度>

|             | 例数 | 投与後経過時間<br>(h) | 血漿中シナカルセト濃度<br>(ng/mL) |
|-------------|----|----------------|------------------------|
| 副甲状腺癌患者     | 22 | 2              | 6.8±6.6                |
|             | 27 | 4              | 10.4±11.2              |
| 難治性 PHPT 患者 | 14 | 2              | 10.0±8.6               |
|             | 16 | 4              | 8.5±5.3                |

平均値±標準偏差

用量調整期終了時に最高用量（90mg 1 日 4 回）が投与された副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者における血漿中シナカルセト濃度は表 2 のとおりであった。なお、用量調整期終了時ににおいて、副甲状腺癌患者では難治性 PHPT 患者に比べて投与量が高く、それに伴い血漿中シナカルセト濃度も高かった（表 3）。

<表 2 用量調整期終了時に最高用量が投与された患者における血漿中シナカルセト濃度>

| 用法・用量                           | 投与後経過時間<br>(h) | 血漿中シナカルセト濃度<br>(ng/mL) |
|---------------------------------|----------------|------------------------|
| 1 回 30mg を 1 日 2 回<br>(初回投与)    | 投与前            | BLQ                    |
|                                 | 2              | 3.5±3.9                |
|                                 | 4              | 12.0±14.5              |
|                                 | 投与前            | 163±150                |
| 1 回 90mg を 1 日 4 回<br>(用量調整終了時) | 2              | 171±96                 |
|                                 | 4              | 194±135                |

n=10、平均値±標準偏差、BLQ：定量下限未満

＜表 3 用量調整期終了時における本薬の投与量及び血漿中濃度＞

|             | 例数 | 1日あたりの投与量<br>(mg) | 投与後経過時間<br>(h) | 血漿中シナカルセト濃度<br>(ng/mL) |
|-------------|----|-------------------|----------------|------------------------|
| 副甲状腺癌患者     | 19 | 293±78            | 投与前            | 106±127                |
|             |    |                   | 2              | 122±94                 |
|             |    |                   | 4              | 139±125 <sup>a)</sup>  |
| 難治性 PHPT 患者 | 15 | 169±83            | 投与前            | 45.5±29.5              |
|             |    |                   | 2              | 73.1±46.2              |
|             |    |                   | 4              | 63.9±36.0              |

平均値±標準偏差

a) n=18

## ＜審査の概略＞

### (1) 本薬の PK の民族差について

申請者は、本薬の PK の民族差について以下のように説明している。

日本人の副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者における本薬の PK は検討していないため、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (KRN1493/00-A01 試験) 及び海外第 I 相試験 (970241 試験)、並びに血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内第 I 相試験 (KRN1493/00-A03 試験) 及び海外第 II 相試験 (980126 試験) の成績に基づき、本薬の PK の民族差について検討を行った。健康成人及び SHPT 患者のいずれにおいても、本薬 25mg、50mg 及び 100mg を単回経口投与したときの血漿中シナカルセト濃度推移は日本人と外国人で同様であり、また、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の要約統計量 (表 4 及び表 5) 及び個別値の分布にも顕著な差異は認められなかった。

以上から、本薬の PK に明らかな民族差は認められていないと考える。

＜表 4 健康成人における本薬単回経口投与時の PK パラメータ＞

|                                | 投与量<br>(mg) | 例数 | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) |
|--------------------------------|-------------|----|-----------------------|-------------------------------|
| 日本人健康成人<br>(KRN1493/00-A01 試験) | 25          | 6  | 2.6±1.2               | 18.5±10.5                     |
|                                | 50          | 6  | 17.7±10.9             | 118±66                        |
|                                | 100         | 6  | 41.9±12.2             | 410±160                       |
| 外国人健康成人<br>(970241 試験)         | 25          | 8  | 3.8±3.5               | 28.6±17.8                     |
|                                | 50          | 8  | 11.9±10.0             | 88.9±32.7                     |
|                                | 100         | 8  | 39.9±23.8             | 352±179                       |

平均値±標準偏差

＜表 5 血液透析下の SHPT 患者における本薬単回経口投与時の PK パラメータ＞

|                                    | 投与量<br>(mg) | 例数 | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) |
|------------------------------------|-------------|----|-----------------------|-------------------------------|
| 日本人 SHPT 患者<br>(KRN1493/00-A03 試験) | 25          | 8  | 5.2±2.3               | 57.6±25.1                     |
|                                    | 50          | 8  | 17.9±10.0             | 207±92                        |
|                                    | 100         | 8  | 26.9±15.8             | 383±127                       |
| 外国人 SHPT 患者<br>(980126 試験)         | 25          | 6  | 7.4±2.7               | 107±61                        |
|                                    | 50          | 6  | 13.4±7.0              | 176±106                       |
|                                    | 100         | 6  | 18.6±9.9              | 267±76                        |

平均値±標準偏差

機構は、健康成人及び血液透析下の SHPT 患者の試験成績から、日本人と外国人において本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないことを確認した。

### (iii) 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、海外第 II 相試験及び国内第 III 相試験の成績が提出され



た。

(1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-2 : 試験番号 AMG 073 20000204 <2001 年 4 月～2005 年 9 月>)

副甲状腺癌患者<sup>1</sup>又は難治性 PHPT 患者<sup>2</sup> (目標症例数最大 75 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照個体内用量調整試験が海外 6 カ国 23 施設で実施された。

最大 30 日間のスクリーニング期、本薬投与開始後 2～16 週間<sup>3</sup>の用量調整期及び維持期から構成され、用法・用量は、本薬 1 回 30mg を 1 日 2 回経口投与で開始し、血清カルシウム濃度<sup>4</sup>が 10.3mg/dL 以下に低下する、又は有害事象により増量が不可能になるまで、表 6 に従い 2 週毎に 1 段階増量しながら経口投与することとされた (用量調整期)。用量調整期終了以降は、用量調整期終了時の用法・用量で本薬の投与を継続することとされたが、血清カルシウムが許容できない濃度にまで上昇した場合には用量調整期と同様の方法で増量が可能とされた (維持期)。

なお、血清カルシウム濃度が 8.0mg/dL 未満に低下、又は忍容できない有害事象が発現した場合には休薬することとされ、休薬後は血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以上に上昇、又は投与再開可能と判断した後、休薬前より 1 段階低い用量で投与を再開することとされた。

<表 6 用量調整表>

| 段階 | 用法・用量                      |                            |
|----|----------------------------|----------------------------|
|    | 米国 <sup>a)</sup>           | 米国 <sup>b)</sup> 及び欧州      |
| 1  | 1 回 30mg 1 日 2 回 (60mg/日)  | 1 回 30mg 1 日 2 回 (60mg/日)  |
| 2  | 1 回 50mg 1 日 2 回 (100mg/日) | 1 回 60mg 1 日 2 回 (120mg/日) |
| 3  | 1 回 70mg 1 日 2 回 (140mg/日) | 1 回 90mg 1 日 2 回 (180mg/日) |
| 4  | 1 回 90mg 1 日 2 回 (180mg/日) | 1 回 60mg 1 日 3 回 (180mg/日) |
| 5  | 1 回 70mg 1 日 3 回 (210mg/日) | 1 回 90mg 1 日 3 回 (270mg/日) |
| 6  | 1 回 90mg 1 日 3 回 (270mg/日) | 1 回 60mg 1 日 4 回 (240mg/日) |
| 7  | 1 回 70mg 1 日 4 回 (280mg/日) | 1 回 90mg 1 日 4 回 (360mg/日) |
| 8  | 1 回 90mg 1 日 4 回 (360mg/日) |                            |

a) 2004 年 6 月までに組入れられた患者

b) 2004 年 7 月以降に組入れられた患者 (製剤の処方変更<sup>5</sup>による変更)

本試験では、事前に計画されていない 3 回の中間解析<sup>6</sup>が実施されたが、試験計画の変更は行われなかった。

総投与症例 46 例 (副甲状腺癌患者 29 例及び難治性 PHPT 患者 17 例) 全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。また、全例で血漿中薬物濃度が測定された。

なお、投与中止例は、用量調整期に 28.3% (13/46 例)<sup>7</sup> (副甲状腺癌患者 10 例及び難治性 PHPT 患者 3 例)、維持期に 39.1% (18/46 例)<sup>8</sup> (副甲状腺癌患者 13 例及び難治性 PHPT 患者 5 例) に認められ、試験完了例は 32.6% (15/46 例) (副甲状腺癌患者 6 例及び難治性 PHPT 患

<sup>1</sup> 血清カルシウム濃度に関する選択基準は設定されなかった

<sup>2</sup> 重症の症候性高カルシウム血症により頻繁に緊急治療を要する、PTx 施行後に消失しなかった又は PTx が禁忌である PHPT で、血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL 超の患者

<sup>3</sup> 欧州及び 2004 年 7 月以降に米国で組み入れられた患者の用量調整期は 2～14 週とされた

<sup>4</sup> 実測血清カルシウム濃度 (mg/dL)

<sup>5</sup> 30、50、70 及び 90mg 錠から 30、60 及び 90mg 錠へ変更され、50 及び 70mg 錠は 60mg 錠に置き換えられた

<sup>6</sup> 欧州医薬品庁に提出する難治性 PHPT の申請資料作成のため (2003 年 1 月 31 日、15 例)、欧州医薬品庁に提出する照会回答作成のため (2003 年 11 月 15 日、29 例) 及び欧州医薬品庁への定期的な試験結果報告のため (2004 年 10 月 29 日、40 例)

<sup>7</sup> 有害事象 5 例、死亡及び不適格患者 各 2 例、計画書逸脱、追跡不能、同意撤回及び医師判断 各 1 例

<sup>8</sup> 有害事象、追跡不能及び死亡 各 4 例、同意撤回 3 例、医師判断 2 例、不適格患者 1 例

者 9 例) であった。また、治験薬の投与期間 (中央値 [最小値、最大値]) は副甲状腺癌患者で 229.0 [1, 1051] 日、難治性 PHPT 患者で 270.0 [32, 1105] 日であった。

有効性について、主要評価項目である「用量調整期終了時の血清カルシウム濃度がベースライン値<sup>9</sup>から 1mg/dL 以上低下した患者の割合」は、71.7% (33/46 例) (副甲状腺癌患者 62.1% (18/29 例) 及び難治性 PHPT 患者 88.2% (15/17 例)) であった。

安全性について、有害事象は 97.8% (45/46 例) (副甲状腺癌患者 96.6% (28/29 例) 及び難治性 PHPT 患者 100.0% (17/17 例)) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は 84.8% (39/46 例) (副甲状腺癌患者 82.8% (24/29 例) 及び難治性 PHPT 患者 88.2% (15/17 例)) に認められた。全体で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 7 及び表 8 のとおりであった。

＜表 7 全体で 3 例以上に認められた有害事象＞

|          | 副甲状腺癌患者 (29 例) |    | 難治性 PHPT 患者 (17 例) |    | 全体 (46 例) |    |
|----------|----------------|----|--------------------|----|-----------|----|
|          | 発現割合           | 例数 | 発現割合               | 例数 | 発現割合      | 例数 |
| 全有害事象    | 96.6%          | 28 | 100.0%             | 17 | 97.8%     | 45 |
| 悪心       | 62.1%          | 18 | 58.8%              | 10 | 60.9%     | 28 |
| 嘔吐       | 51.7%          | 15 | 35.3%              | 6  | 45.7%     | 21 |
| 無力症      | 24.1%          | 7  | 11.8%              | 2  | 19.6%     | 9  |
| 錯感覚      | 13.8%          | 4  | 29.4%              | 5  | 19.6%     | 9  |
| 高カルシウム血症 | 20.7%          | 6  | 11.8%              | 2  | 17.4%     | 8  |
| 脱水       | 24.1%          | 7  | 0.0%               | 0  | 15.2%     | 7  |
| 食欲減退     | 20.7%          | 6  | 5.9%               | 1  | 15.2%     | 7  |
| 頭痛       | 20.7%          | 6  | 0.0%               | 0  | 13.0%     | 6  |
| 貧血       | 17.2%          | 5  | 5.9%               | 1  | 13.0%     | 6  |
| 関節痛      | 17.2%          | 5  | 5.9%               | 1  | 13.0%     | 6  |
| 疲労       | 13.8%          | 4  | 11.8%              | 2  | 13.0%     | 6  |
| 便秘       | 10.3%          | 3  | 17.6%              | 3  | 13.0%     | 6  |
| うつ病      | 10.3%          | 3  | 17.6%              | 3  | 13.0%     | 6  |
| 四肢痛      | 10.3%          | 3  | 11.8%              | 2  | 10.9%     | 5  |
| 肺炎       | 10.3%          | 3  | 5.9%               | 1  | 8.7%      | 4  |
| 体重減少     | 10.3%          | 3  | 5.9%               | 1  | 8.7%      | 4  |
| 不安       | 6.9%           | 2  | 11.8%              | 2  | 8.7%      | 4  |
| 大腿骨骨折    | 10.3%          | 3  | 0.0%               | 0  | 6.5%      | 3  |
| 白内障      | 6.9%           | 2  | 5.9%               | 1  | 6.5%      | 3  |
| 上気道感染    | 6.9%           | 2  | 5.9%               | 1  | 6.5%      | 3  |
| 尿路感染     | 6.9%           | 2  | 5.9%               | 1  | 6.5%      | 3  |
| 背部痛      | 6.9%           | 2  | 5.9%               | 1  | 6.5%      | 3  |
| 筋痙攣      | 6.9%           | 2  | 5.9%               | 1  | 6.5%      | 3  |
| 脱毛症      | 6.9%           | 2  | 5.9%               | 1  | 6.5%      | 3  |
| 嚥下障害     | 3.4%           | 1  | 11.8%              | 2  | 6.5%      | 3  |
| 低カルシウム血症 | 3.4%           | 1  | 11.8%              | 2  | 6.5%      | 3  |
| 不眠症      | 3.4%           | 1  | 11.8%              | 2  | 6.5%      | 3  |
| そう痒症     | 3.4%           | 1  | 11.8%              | 2  | 6.5%      | 3  |

MedDRA/J ver. 15.1

<sup>9</sup> 初回投与の投与前値  
ベースライン値 (平均値±標準偏差) は、表 10 参照

＜表 8 全体で 3 例以上に認められた副作用＞

|      | 副甲状腺癌患者 (29 例) |    | 難治性 PHPT 患者 (17 例) |    | 全体 (46 例) |    |
|------|----------------|----|--------------------|----|-----------|----|
|      | 発現割合           | 例数 | 発現割合               | 例数 | 発現割合      | 例数 |
| 全副作用 | 82.8%          | 24 | 88.2%              | 15 | 84.8%     | 39 |
| 悪心   | 62.1%          | 18 | 52.9%              | 9  | 58.7%     | 27 |
| 嘔吐   | 51.7%          | 15 | 23.5%              | 4  | 41.3%     | 19 |
| 錯感覚  | 13.8%          | 4  | 17.6%              | 3  | 15.2%     | 7  |
| 食欲減退 | 10.3%          | 3  | 5.9%               | 1  | 8.7%      | 4  |
| 体重減少 | 10.3%          | 3  | 5.9%               | 1  | 8.7%      | 4  |
| 無力症  | 10.3%          | 3  | 0.0%               | 0  | 6.5%      | 3  |
| 脱水   | 10.3%          | 3  | 0.0%               | 0  | 6.5%      | 3  |
| 頭痛   | 10.3%          | 3  | 0.0%               | 0  | 6.5%      | 3  |
| 筋痙攣  | 6.9%           | 2  | 5.9%               | 1  | 6.5%      | 3  |

MedDRA/J ver.15.1

死亡例は 17.4% (8/46 例) (副甲状腺癌患者 24.1% (7/29 例: 「心停止」、「心肺停止」、「胃腸出血」、「多臓器不全」、「心臓死」、「肺転移」及び「低血圧」各 1 例) 及び難治性 PHPT 患者 5.9% (1/17 例: 「不整脈」) ) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 54.3% (25/46 例) (副甲状腺癌患者 69.0% (20/29 例) 及び難治性 PHPT 患者 29.4% (5/17 例) ) に認められ、重篤な副作用は 8.7% (4/46 例: 「悪心・嘔吐・脱水」、「脱水・高カルシウム血症・低カリウム血症」、「無力症・食欲減退・高カルシウム血症」及び「脱水」各 1 例、いずれも副甲状腺癌患者) に認められた。

## (2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 KRN1493-101 (以下、「国内 101 試験」) <2011 年 11 月～2013 年 7 月 (データカットオフ日)<sup>10)</sup>>)

20 歳以上の副甲状腺癌患者<sup>11)</sup>又は難治性 PHPT 患者<sup>12)</sup> (目標症例数 2 例以上) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照個体内用量調整試験が国内 7 施設にて実施された。

最大 28 日間のスクリーニング期、本薬投与開始後 2 週間以上の用量調整期及び維持期から構成され、用法・用量<sup>13)</sup>は、本薬 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与で開始し、補正血清カルシウム濃度<sup>14)</sup>が 10.0mg/dL 以下に低下する、又は有害事象により増量が不可能になるまで、表 9 に従い 2 週毎に 1 段階増量しながら経口投与することとされた (用量調整期)。治験責任医師等が増量不要又は不可能と判断した時点で維持期に移行し、用量調整期に決定された用法・用量で本薬の投与を継続することとされた。ただし、有害事象等の発現により増量が不可能と判断された場合は、その時点の用量より 1 段階低い用量で維持期に移行することも可能とされた。用量調整期終了以降は、補正血清カルシウムが許容できない濃度まで上昇した場合には、用量調整期と同様の方法で増量が可能とされた (維持期)。

なお、補正血清カルシウム濃度が 8.0mg/dL 未満に低下、又は忍容できない有害事象が発現

<sup>10)</sup> 承認日までの予定で実施中

<sup>11)</sup> 補正血清カルシウム濃度が 11.3mg/dL 超の患者

<sup>12)</sup> 初回 PTx 施行前・PTx 施行後再発にかかわらず、副甲状腺腫の局在診断が不可能な患者、又は合併症等のため PTx が不可能な患者で、補正血清カルシウム濃度が 12.5mg/dL 超の患者

<sup>13)</sup> 海外 204 試験の用法・用量を参考に、国内の承認製剤の規格を考慮して設定された

<sup>14)</sup> 血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 未満の場合:

補正血清カルシウム濃度 (mg/dL) = 実測血清カルシウム濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度 (g/dL) + 4.0

血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 以上の場合:

補正血清カルシウム濃度 (mg/dL) = 実測血清カルシウム濃度 (mg/dL)

した場合には休薬することとされ、休薬後 8 週未満に補正血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以上に上昇、又は投与再開可能と判断した場合は、休薬前より 1 段階以上低い用量で投与を再開することとされた。

＜表 9 用量調整表＞

| 段階 | 用法・用量                      |
|----|----------------------------|
| 1  | 1 回 25mg 1 日 2 回 (50mg/日)  |
| 2  | 1 回 50mg 1 日 2 回 (100mg/日) |
| 3  | 1 回 75mg 1 日 2 回 (150mg/日) |
| 4  | 1 回 75mg 1 日 3 回 (225mg/日) |
| 5  | 1 回 75mg 1 日 4 回 (300mg/日) |

総投与症例 7 例（副甲状腺癌患者 5 例及び難治性 PHPT 患者 2 例）全例が安全性解析対象集団及び Full analysis set（以下、「FAS」）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、用量調整期に副甲状腺癌患者 1 例が有害事象（「肝障害」）の発現により試験を中止し、残る 6 例は維持期に移行し投与が継続された。また、治験薬の投与期間（中央値〔最小値、最大値〕）は 169.0〔29, 556〕日であった。

有効性について、主要評価項目は補正血清カルシウム濃度とされ、用量調整期終了時（又は中止時）にベースライン値<sup>15</sup>より 1.0mg/dL 以上低下した患者は 71.4%（5/7 例）（副甲状腺癌患者 3 例及び難治性 PHPT 患者 2 例）、また 10.3mg/dL 以下に低下した患者は 71.4%（5/7 例）（副甲状腺癌患者 3 例及び難治性 PHPT 患者 2 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用は 100.0%（7/7 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、「悪心」57.1%（4/7 例）（副甲状腺癌 3 例及び難治性 PHPT 患者 1 例）、「嘔吐」42.9%（3/7 例）（副甲状腺癌 3 例）及び「胃食道逆流性疾患」28.6%（2/7 例）（副甲状腺癌 1 例及び難治性 PHPT 患者 1 例）であり、2 例以上に認められた副作用も同一であった。

死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 28.6%（2/7 例：「嘔吐」及び「肺炎」各 1 例、いずれも副甲状腺癌患者）に認められ、「嘔吐」は本薬との因果関係が否定されなかった。

## ＜審査の概略＞

### (1) 臨床データパッケージ及び審査方針について

本申請の臨床データパッケージは、副甲状腺癌又は難治性 PHPT の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（国内 101 試験）に加え、国内外で承認されている本薬の承認製剤の規格の差異<sup>16</sup>に伴い、国内 101 試験と用法・用量が異なる海外第Ⅱ相試験（海外 204 試験）から構成されている。

機構は、以下の点を踏まえると国内 101 試験に加え、海外 204 試験を評価資料として臨床データパッケージを構成したことは受入れ可能と考え、国内 101 試験及び海外 204 試験成績を踏まえて、有効性・安全性、用法・用量等について総合的に評価を行うこととした。

- ・日本人と外国人において本薬の PK が明らかに異なる傾向は認められていないこと（「(ii)」

<sup>15</sup> 治験薬投与前値

7 例のベースライン値（平均値±標準偏差）は、12.1±1.3mg/dL であった

<sup>16</sup> 海外の承認製剤の規格：30mg、60mg 及び 90mg

臨床薬理試験の概要〈審査の概略〉」の項参照）。

- ・ 国内外で副甲状腺癌及び難治性 PHPT の病態や治療方法等に大きな差異はないと考えられること。
- ・ 副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者は極めて少なく、国内 101 試験の症例数は非常に限られており、国内試験単独では評価に限界があること。
- ・ 本薬は血清カルシウム濃度に基づいて用法・用量を調整する薬剤であり、固定用量を投与する薬剤ではないことから、用法・用量の相違点はあるものの海外 204 試験の成績を参考にすることは可能と考えられること。

## (2) 有効性について

機構は、以下の 1)～4) の検討から、提出された資料において、副甲状腺癌又は難治性 PHPT による高カルシウム血症に対する本薬の有効性は期待できると考える。ただし、国内 101 試験において検討された症例数は非常に限られていることから、日本人副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者における高カルシウム血症に対する本薬の有効性について、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

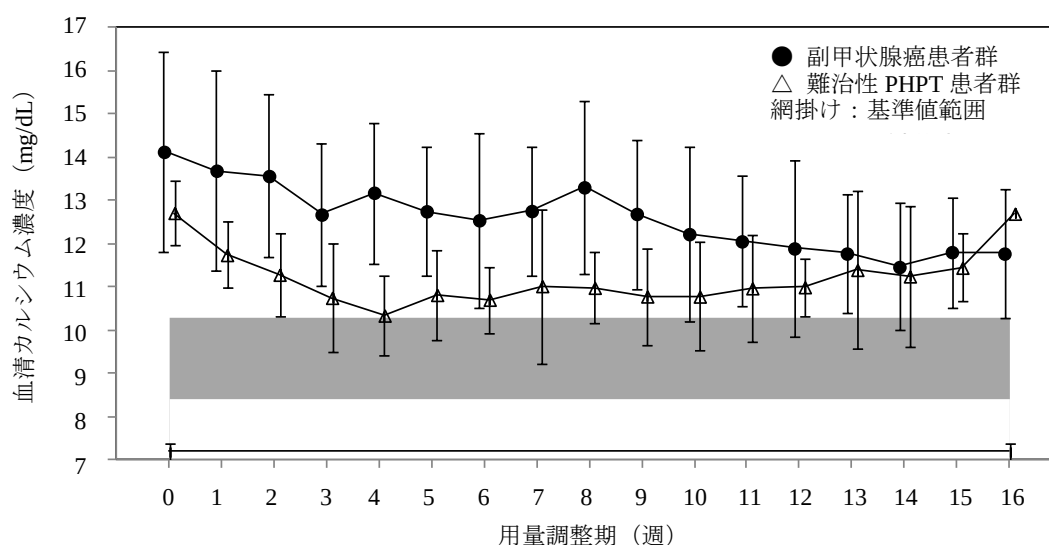
### 1) 非盲検非対照試験としたことについて

本薬の臨床試験は国内外共に非盲検非対照試験であった。機構は、本薬の治療対象となる副甲状腺癌又は難治性 PHPT の患者数は極めて少ないこと、有効性が確立されている標準的治療法がないこと、疾患の重篤性等を考慮すると、国内外の臨床試験において対照群を設定せず、非盲検非対照試験としたことは受入れ可能と考える。

### 2) 用量調整期における有効性について

海外 204 試験において、用量調整期に血清カルシウム濃度は図 1 のとおり推移し、用量調整期終了時のベースライン値からの変化量は表 10 のとおりであった。用量調整期終了時の血清カルシウム濃度がベースライン値から 1mg/dL 以上低下した患者の割合は 71.7% (33/46 例)

(副甲状腺癌患者 62.1% 〈18/29 例〉) 及び難治性 PHPT 患者 88.2% 〈15/17 例〉) であり、また、用量調整期終了時の血清カルシウム濃度が 10.3mg/dL 以下であった患者の割合は 30.4% (14/46 例) (副甲状腺癌患者 17.2% 〈5/29 例〉) 及び難治性 PHPT 患者 52.9% 〈9/17 例〉) であった。



| 用量調整期 (週)       | 0  | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 副甲状腺癌患者 (例)     | 29 | 29 | 28 | 25 | 26 | 25 | 25 | 21 | 20 | 18 | 18 | 15 | 14 | 14 | 12 | 12 | 12 |
| 難治性 PHPT 患者 (例) | 17 | 16 | 16 | 17 | 15 | 12 | 10 | 8  | 7  | 7  | 6  | 4  | 3  | 2  | 2  | 2  | 1  |

< 図 1 血清カルシウム濃度の推移 (海外 204 試験・用量調整期) (平均値±標準偏差) >

< 表 10 用量調整期終了時の血清カルシウム濃度のベースライン値からの変化量 (海外 204 試験) >

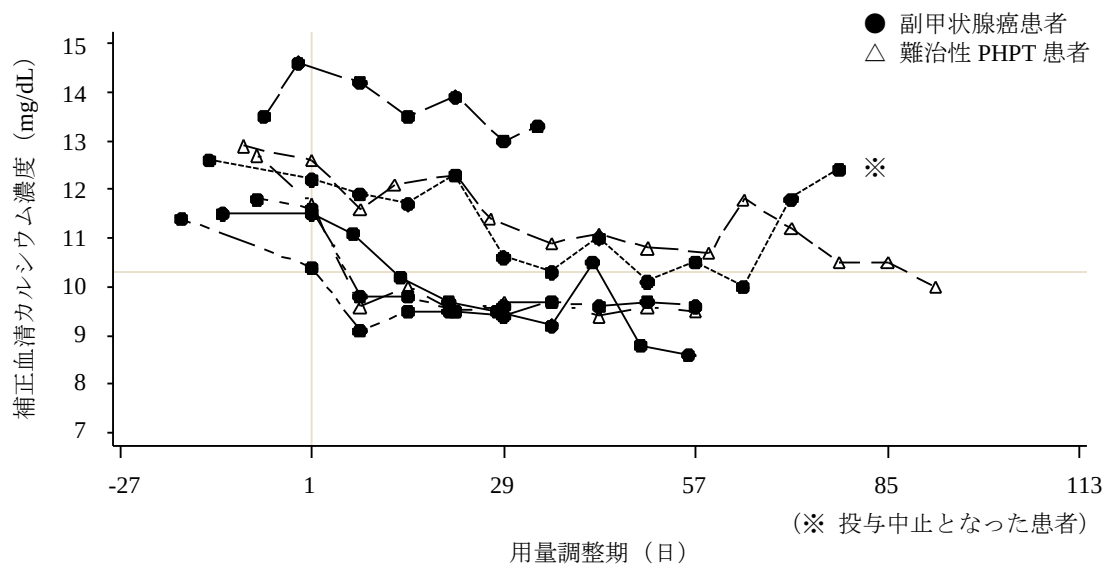
|             | 例数 | 用量調整期の<br>投与期間 <sup>a)</sup><br>(日) | 血清カルシウム濃度 (mg/dL)    |          |              |
|-------------|----|-------------------------------------|----------------------|----------|--------------|
|             |    |                                     | ベースライン <sup>b)</sup> | 用量調整期終了時 | ベースラインからの変化量 |
| 全体          | 46 | 75.5 [9, 176]                       | 13.6±2.0             | 11.7±2.3 | -1.94±2.81   |
| 副甲状腺癌患者     | 29 | 98.0 [9, 176]                       | 14.1±2.3             | 12.4±2.4 | -1.73±3.41   |
| 難治性 PHPT 患者 | 17 | 49.0 [22, 148]                      | 12.7±0.7             | 10.4±1.2 | -2.30±1.32   |

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値、最大値]

b) 初回投与の投与前値

国内 101 試験において、7 例の用量調整期の補正血清カルシウム濃度は図 2 のとおり推移した。ベースライン値より 1.0mg/dL 以上低下した患者は 5 例 (副甲状腺癌 3 例及び難治性 PHPT 患者 2 例) であり、また、用量調整期終了時の血清カルシウム濃度が 10.3mg/dL 以下であった患者は 5 例 (副甲状腺癌 3 例及び難治性 PHPT 患者 2 例) であった (用量調整期の投与期間〈中央値 [最小値、最大値]〉: 全体 56.5 [29, 92] 日)。



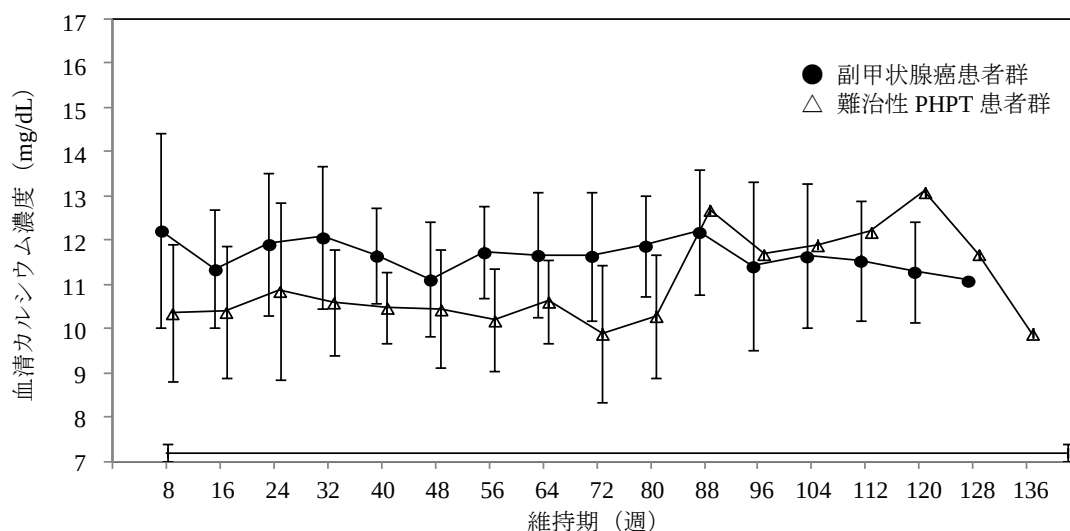
<図2 補正血清カルシウム濃度の個別推移（国内 101 試験・用量調整期）>

以上より、機構は、海外 204 試験及び国内 101 試験ともに、用量調整期に血清カルシウム濃度が低下する傾向が認められたことを確認した。

### 3) 維持期における有効性について

海外 204 試験において、維持期における血清カルシウム濃度は図 3 のとおり推移し、用量調整期終了時及び維持期終了時（いずれも中止した患者では最終評価時）の血清カルシウム濃度は表 11 のとおりであり、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者のいずれにおいても、血清カルシウム濃度が概ね維持された。なお、難治性 PHPT 患者の維持期 88 週以降の推移は 1 例のデータであり、当該患者では有害事象の発現により増量が困難であり、血清カルシウム濃度は治験期間を通して 12mg/dL 前後で推移した<sup>17</sup>。

<sup>17</sup> 投与 136 週にかけて血清カルシウム濃度の急激な低下が認められたが、同時期に副甲状腺腫と診断されており、PTx が施行されたためと考えられる



| 維持期 (週)         | 8  | 16 | 24 | 32 | 40 | 48 | 56 | 64 | 72 | 80 | 88 | 96 | 104 | 112 | 120 | 128 | 136 |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 副甲状腺癌患者 (例)     | 16 | 14 | 12 | 11 | 10 | 8  | 7  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 2   | 2   | 2   | 1   | 0   |
| 難治性 PHPT 患者 (例) | 14 | 13 | 9  | 8  | 8  | 6  | 5  | 4  | 3  | 3  | 1  | 1  | 1   | 1   | 1   | 1   | 1   |

<図 3 血清カルシウム濃度の推移 (海外 204 試験・維持期) (平均値±標準偏差)>

<表 11 用量調整期終了時及び維持期終了時の血清カルシウム濃度 (海外 204 試験)>

|             | 維持期の<br>投与期間 <sup>a)</sup><br>(日) | 用量調整期終了時 |                      | 維持期終了時 |                      |
|-------------|-----------------------------------|----------|----------------------|--------|----------------------|
|             |                                   | 例数       | 血清カルシウム濃度<br>(mg/dL) | 例数     | 血清カルシウム濃度<br>(mg/dL) |
| 全体          | 345.0 [1, 1074]                   | 46       | 11.7±2.3             | 30     | 11.5±2.2             |
| 副甲状腺癌患者     | 384.0 [1, 937]                    | 29       | 12.4±2.4             | 16     | 12.3±2.4             |
| 難治性 PHPT 患者 | 288.0 [75, 1074]                  | 17       | 10.4±1.2             | 14     | 10.6±1.7             |

平均値±標準偏差

中止した患者では最終評価時における血清カルシウム濃度

a) 中央値 [最小値、最大値]

国内 101 試験では 6 例が維持期へ移行し、そのうち維持期のデータが得られている 4 例 (副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者各 2 例) では、いずれの症例においても補正血清カルシウム濃度は用量調整期終了時の補正血清カルシウム濃度で概ね維持された。

以上より、機構は、海外 204 試験及び国内 101 試験ともに、維持期では血清カルシウム濃度は概ね維持されていたことを確認した。

#### 4) intact PTH 濃度について

海外 204 試験において、ベースライン及び用量調整期終了時の血漿 intact PTH (以下、「iPTH」) 濃度は表 12 のとおりであり、用量調整期終了時に血漿 iPTH 濃度がベースライン値より低下した患者は 62.9% (22/35 例) (副甲状腺癌患者 57.1% (12/21 例) 及び難治性 PHPT 患者 71.4% (10/14 例)) であった。



<表 12 血漿 iPTH 濃度 (海外 204 試験・用量調整期) >

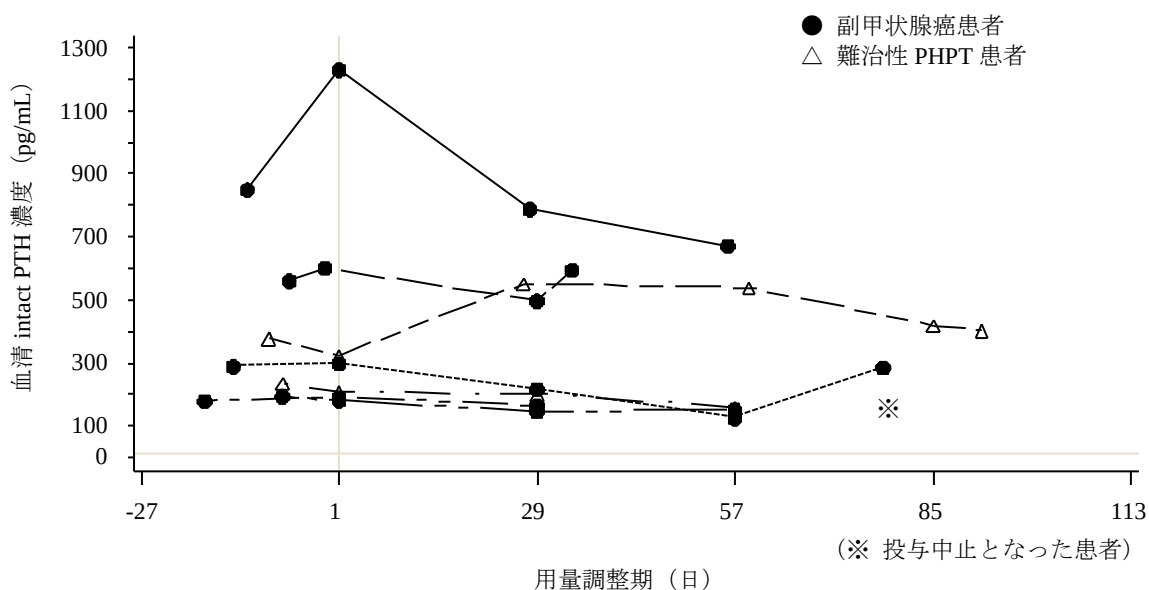
|             | 用量調整期の<br>投与期間 <sup>a)</sup><br>(日) | ベースライン <sup>b)</sup> |                       | 用量調整期終了時 |                       |
|-------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|
|             |                                     | 例数                   | 血漿 iPTH 濃度<br>(pg/mL) | 例数       | 血漿 iPTH 濃度<br>(pg/mL) |
| 全体          | 75.5 [9, 176]                       | 44                   | 532±456               | 37       | 513±463               |
| 副甲状腺癌患者     | 98.0 [9, 176]                       | 28                   | 697±497               | 22       | 593±318               |
| 難治性 PHPT 患者 | 49.0 [22, 148]                      | 16                   | 243±105               | 15       | 396±613               |

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値、最大値]

b) 初回投与の投与前値

また、国内 101 試験の用量調整期における血清 iPTH 濃度推移は図 4 のとおりであった。



<図 4 血清 iPTH 濃度の個別推移 (国内 101 試験・用量調整期) >

機構は、海外 204 試験及び国内 101 試験において血中 iPTH 濃度に明確な低下傾向が認められなかった理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

健康成人を対象とした試験 (KRN1493/00-A02 試験) 成績及び公表文献 (J Clin Endocrinol Metab. 90: 135-141, 2005) において、血中 iPTH 濃度は本薬投与 2~4 時間後に最も低下するものの低下の持続時間は短いことが示唆されていることから、海外 204 試験及び国内 101 試験における限られたサンプリングポイントでは iPTH 濃度の明確な低下を捉えられなかった可能性があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

PTH には脈動性分泌等の個体内変動が存在し、明確な変化を捉えることに限界がある可能性は理解できる。ただし、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者に対して本薬を使用した際の血清カルシウム濃度と血中 iPTH 濃度との関係については、製造販売後調査等において情報収集し、検討していく必要があると考ええる。

### (3) 安全性について

機構は、以下の 1) ～3) の検討から、本薬投与中は、主に悪心及び嘔吐を中心とする胃腸障害の発現が多いものの重篤な副作用は少なく、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、国内 101 試験において検討された症例数は非常に限られていることから、日本人副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者における本薬の安全性について製造販売後調査等においてさらに情報収集し、必要に応じて医療機関に情報提供する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) 維持透析下の SHPT における安全性プロファイルとの比較

機構は、副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症に対する申請用法・用量は、既承認の維持透析下の SHPT に対する用法・用量を上回ることも踏まえ、副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者と維持透析下の SHPT 患者の安全性プロファイルを比較し、維持透析下の SHPT に対してなされている注意喚起に加え新たな注意喚起の必要性がないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内 101 試験及び海外 204 試験における副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者における有害事象、並びに国内臨床試験における維持透析下の SHPT 患者の有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。全有害事象及び全副作用は、維持透析下の SHPT 患者と比較して副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者で高い発現割合であったものの、副作用の多くは維持透析下の SHPT で報告されているものであったことから、新たな注意喚起の必要性はないと考える。

＜表 13 いずれかの群で 10%以上に認められた疾患別の有害事象＞

|           | 副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う<br>高カルシウム血症 |    |            |    | 維持透析下の SHPT        |     |       |    |
|-----------|---------------------------------|----|------------|----|--------------------|-----|-------|----|
|           | 海外 204 試験                       |    | 国内 101 試験  |    | 併合解析 <sup>a)</sup> |     |       |    |
|           | 本薬群                             |    | 本薬群        |    | 本薬群                |     | プラセボ群 |    |
|           | 60～360mg/日                      |    | 50～225mg/日 |    | 12.5～100mg/日       |     | 101 例 |    |
|           | 46 例                            |    | 7 例        |    | 573 例              |     |       |    |
|           | 発現割合                            | 例数 | 発現割合       | 例数 | 発現割合               | 例数  | 発現割合  | 例数 |
| 全有害事象     | 97.8%                           | 45 | 100.0%     | 7  | 95.5%              | 547 | 81.2% | 82 |
| 全副作用      | 84.8%                           | 39 | 100.0%     | 7  | 66.1%              | 379 | 36.6% | 37 |
| 重篤な有害事象   | 56.5%                           | 26 | 28.6%      | 2  | 18.3%              | 105 | 3.0%  | 3  |
| 重篤な副作用    | 8.7%                            | 4  | 14.3%      | 1  | 1.7%               | 10  | 0.0%  | 0  |
| 有害事象      |                                 |    |            |    |                    |     |       |    |
| 悪心        | 60.9%                           | 28 | 57.1%      | 4  | 21.5%              | 123 | 13.9% | 14 |
| 嘔吐        | 45.7%                           | 21 | 42.9%      | 3  | 14.5%              | 83  | 4.0%  | 4  |
| 無力症       | 19.6%                           | 9  | 0.0%       | 0  | 0.5%               | 3   | 0.0%  | 0  |
| 錯感覚       | 19.6%                           | 9  | 0.0%       | 0  | 0.0%               | 0   | 0.0%  | 0  |
| 高カルシウム血症  | 17.4%                           | 8  | 0.0%       | 0  | 5.8%               | 33  | 2.0%  | 2  |
| 食欲減退      | 15.2%                           | 7  | 0.0%       | 0  | 12.6%              | 72  | 3.0%  | 3  |
| 脱水        | 15.2%                           | 7  | 0.0%       | 0  | 0.3%               | 2   | 0.0%  | 0  |
| 頭痛        | 13.0%                           | 6  | 14.3%      | 1  | 12.6%              | 72  | 5.0%  | 5  |
| 便秘        | 13.0%                           | 6  | 14.3%      | 1  | 8.2%               | 47  | 5.9%  | 6  |
| 関節痛       | 13.0%                           | 6  | 0.0%       | 0  | 12.6%              | 72  | 5.0%  | 5  |
| 貧血        | 13.0%                           | 6  | 0.0%       | 0  | 4.9%               | 28  | 4.0%  | 4  |
| 疲労        | 13.0%                           | 6  | 0.0%       | 0  | 0.7%               | 4   | 1.0%  | 1  |
| うつ病       | 13.0%                           | 6  | 0.0%       | 0  | 0.3%               | 2   | 0.0%  | 0  |
| 四肢痛       | 10.9%                           | 5  | 0.0%       | 0  | 11.5%              | 66  | 9.9%  | 10 |
| 肺炎        | 8.7%                            | 4  | 14.3%      | 1  | 0.9%               | 5   | 1.0%  | 1  |
| 体重減少      | 8.7%                            | 4  | 14.3%      | 1  | 0.0%               | 0   | 0.0%  | 0  |
| 背部痛       | 6.5%                            | 3  | 14.3%      | 1  | 9.4%               | 54  | 7.9%  | 8  |
| そう痒症      | 6.5%                            | 3  | 14.3%      | 1  | 9.4%               | 54  | 5.0%  | 5  |
| 筋痙攣       | 6.5%                            | 3  | 14.3%      | 1  | 7.0%               | 40  | 5.9%  | 6  |
| 白内障       | 6.5%                            | 3  | 14.3%      | 1  | 2.1%               | 12  | 0.0%  | 0  |
| 上気道感染     | 6.5%                            | 3  | 14.3%      | 1  | 0.2%               | 1   | 0.0%  | 0  |
| 低カルシウム血症  | 6.5%                            | 3  | 0.0%       | 0  | 10.6%              | 61  | 0.0%  | 0  |
| 鼻咽頭炎      | 4.3%                            | 2  | 14.3%      | 1  | 51.1%              | 293 | 22.8% | 23 |
| 下痢        | 4.3%                            | 2  | 14.3%      | 1  | 14.1%              | 81  | 10.9% | 11 |
| 浮動性めまい    | 4.3%                            | 2  | 14.3%      | 1  | 3.7%               | 21  | 1.0%  | 1  |
| 腹部不快感     | 4.3%                            | 2  | 0.0%       | 0  | 25.0%              | 143 | 7.9%  | 8  |
| 筋肉痛       | 2.2%                            | 1  | 14.3%      | 1  | 4.4%               | 25  | 2.0%  | 2  |
| 咳嗽        | 2.2%                            | 1  | 14.3%      | 1  | 3.1%               | 18  | 3.0%  | 3  |
| しゃっくり     | 2.2%                            | 1  | 14.3%      | 1  | 0.2%               | 1   | 0.0%  | 0  |
| 胃食道逆流性疾患  | 0.0%                            | 0  | 28.6%      | 2  | 2.3%               | 13  | 1.0%  | 1  |
| 高血圧       | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 5.4%               | 31  | 5.0%  | 5  |
| 感覚鈍麻      | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 5.2%               | 30  | 5.0%  | 5  |
| 胃炎        | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 3.7%               | 21  | 0.0%  | 0  |
| 白血球数減少    | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 1.7%               | 10  | 0.0%  | 0  |
| 口腔内不快感    | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.2%               | 1   | 0.0%  | 0  |
| 胃十二指腸炎    | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.2%               | 1   | 0.0%  | 0  |
| 緑内障       | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.2%               | 1   | 0.0%  | 0  |
| 高尿酸血症     | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.2%               | 1   | 0.0%  | 0  |
| 肝障害       | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.0%               | 0   | 0.0%  | 0  |
| 血中亜鉛減少    | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.0%               | 0   | 0.0%  | 0  |
| 低比重リボ蛋白増加 | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.0%               | 0   | 0.0%  | 0  |
| 脳虚血       | 0.0%                            | 0  | 14.3%      | 1  | 0.0%               | 0   | 0.0%  | 0  |
| 動静脈瘤部位合併症 | 0.0%                            | 0  | 0.0%       | 0  | 17.3%              | 99  | 13.9% | 14 |
| 上気道の炎症    | 0.0%                            | 0  | 0.0%       | 0  | 10.8%              | 62  | 5.9%  | 6  |

MedDRA/J ver.15.1

a) 初回承認時点の国内臨床試験の併合解析：血液透析下の SHPT 患者を対象とした KRN1493/03-A06 試験、KRN1493/04-A10 試験、KRN1493/01-A04 試験、KRN1493/01-A05 試験、KRN1493/03-A07 試験及び KRN1493/04-A11 試験、並びに腹膜透析下の SHPT 患者を対象とした KRN1493/04-A12 試験の併合解析

機構は、副甲状腺癌又は難治性 PHPT の症例数が少なく、維持透析下の SHPT との比較に

は限界があるが、副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者で、新たに注意すべき事象は見出されていないと考える。

## 2) 低カルシウム血症について

国内 101 試験では低カルシウム血症の発現は認められなかったが、海外 204 試験では 6.5% (3/46 例) (副甲状腺癌患者 3.4% (1/29 例) 及び難治性 PHPT 患者 11.8% (2/17 例)) に低カルシウム血症が発現した。このうち 2 例 (いずれも難治性 PHPT 患者) が副作用とされ、1 例は血清カルシウム濃度が 7.2mg/dL まで低下し、休薬に至った。また、参考資料として提出された、PHPT 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (AMG 073 990120 試験) では 7.5% (3/40 例) に低カルシウム血症が発現し、このうち 2 例が副作用とされた。

なお、心臓障害については、国内 101 試験では認められなかった。海外 204 試験では 17.4% (8/46 例)<sup>18</sup>に認められたが、副作用は「動悸」の 1 例のみであった。QT 延長はいずれの試験でも認められなかった。

申請者は、本薬の作用機序を鑑みると維持透析下の SHPT 患者と同様に、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者においても本薬の投与により急激なカルシウム濃度の変動や低カルシウム血症が発現するおそれがあるため、添付文書で血清カルシウム濃度の定期的なモニタリング等について注意喚起すると説明している。

機構は、本薬投与により低カルシウム血症が発現する可能性があることから、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者においても本薬投与中は血清カルシウム濃度を定期的に確認するよう添付文書において注意喚起することが妥当と考える。

## 3) 胃腸障害について

海外 204 試験及び国内 101 試験における胃腸障害関連の有害事象の発現割合は表 14 のとおりであった。重篤な有害事象は海外 204 試験では「悪心・嘔吐」、「急性膵炎・膵炎」及び「腸閉塞」が各 1 例 (いずれも副甲状腺癌患者) に、国内 101 試験では「嘔吐」が 1 例 (副甲状腺癌患者) に認められ、「急性膵炎・膵炎」と「腸閉塞」以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。

---

<sup>18</sup> 「心停止」及び「動悸」 各 4.3% (2/46 例) (いずれも副甲状腺癌患者)、「狭心症」、「不整脈」、「心房細動」、「心肺停止」及び「冠動脈疾患」 各 2.2% (1/46 例) (「狭心症」及び「不整脈」は難治性 PHPT 患者、「心肺停止」及び「冠動脈疾患」は副甲状腺癌患者)

＜表 14 胃腸障害関連の発現割合（海外 204 試験及び国内 101 試験）＞

|                            | 海外 204 試験 (46 例) |    | 国内 101 試験 (7 例) |    | 全体 (53 例) |    |
|----------------------------|------------------|----|-----------------|----|-----------|----|
|                            | 発現割合             | 例数 | 発現割合            | 例数 | 発現割合      | 例数 |
| 全有害事象                      | 97.8%            | 45 | 100%            | 7  | 98.1%     | 52 |
| 胃腸障害関連の有害事象                | 80.4%            | 37 | 85.7%           | 6  | 81.1%     | 43 |
| 胃腸障害関連の副作用                 | 71.7%            | 33 | 85.7%           | 6  | 73.6%     | 39 |
| 重篤な胃腸障害関連の有害事象             | 6.5%             | 3  | 14.3%           | 1  | 7.4%      | 4  |
| 全体で 3 例以上に認められた胃腸障害関連の有害事象 |                  |    |                 |    |           |    |
| 悪心                         | 60.9%            | 28 | 57.1%           | 4  | 60.4%     | 32 |
| 嘔吐                         | 45.7%            | 21 | 42.9%           | 3  | 45.3%     | 24 |
| 便秘                         | 13.0%            | 6  | 14.3%           | 1  | 13.2%     | 7  |
| 嚥下障害                       | 6.5%             | 3  | 0.0%            | 0  | 5.7%      | 3  |

MedDRA/J ver.15.1

機構は、本薬との因果関係が否定できない「悪心」や「嘔吐」等の胃腸障害が比較的高頻度に認められるものの、多くは非重篤であることから、本薬の忍容性は許容可能と考える。ただし、「悪心」、「嘔吐」等の発現割合が高い傾向を示したことについては、医療機関に情報提供する必要があると考える。

#### (4) 効能・効果について

副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者を対象とした臨床試験において有効性が期待でき（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性も許容可能と考えられることから（「(3) 安全性について」の項参照）、機構は、本薬の投与対象については、高カルシウム血症を呈する副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の患者とすることは可能と考える。また、副甲状腺癌以外の悪性腫瘍による高カルシウム血症は本薬の投与対象でないことは注意喚起する必要があると考える。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (5) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について、以下の 1) ～3) の検討を行ったが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

##### 1) 開始用法・用量について

申請者は、申請用法・用量における本薬の開始用法・用量として、1 回 25mg を 1 日 2 回とした理由について以下のように説明している。

PHPT 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（AMG 073 980125 試験）において、1 回 50～100mg を 1 日 1 回又は 1 回 30～50mg を 1 日 2 回投与したところ、いずれの投与量においても血清カルシウム濃度の低下作用が認められた。また、1 回あたりの投与量が少ない 1 日 2 回投与の方がより忍容性の高い投与方法であると考えられた。この結果に基づき、海外 204 試験の開始用法・用量は 1 回 30mg を 1 日 2 回として実施され、当該成績を踏まえて海外における承認用法・用量が設定された。

国内 101 試験では、海外 204 試験を参考にした上で、国内の承認製剤の規格が 25mg 及び 75mg であることを踏まえ、開始用法・用量は 1 回 25mg を 1 日 2 回と設定した。申請用法・用量における開始用法・用量についても、国内 101 試験成績に基づき、1 回 25mg を 1 日 2 回

と設定した。

機構は、国内 101 試験において投与開始初期の本薬の安全性に特段の問題は認められなかったことから、本薬の開始用法・用量を、1 回 25mg を 1 日 2 回とすることは差し支えないと考える。

## 2) 最高用法・用量について

申請者は、申請用法・用量における本薬の最高用法・用量として、1 回 75mg を 1 日 4 回投与としているが、国内 101 試験で 1 回 75mg を 1 日 4 回投与された患者はいなかったことから、機構は、1 回 75mg を 1 日 4 回投与の必要性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

第一世代のカルシウム受容体作動薬に関して、副甲状腺癌患者では高用量、高頻度の投与が高カルシウム血症に有用であったと報告されている（J Clin Endocrinol Metab. 83: 1083-1088, 1998）。副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の患者において、血清カルシウム濃度を低下させることのベネフィットは頻回投与による不便さを上回ると考え、海外 204 試験では患者に受入れ可能と考えられる最大の投与頻度として 1 日 4 回とした。その結果、海外 204 試験では最高用法・用量である 1 回 90mg を 1 日 4 回が用量調整期終了時には 23.9%（11/46 例）及び維持期終了時には 28.3%（13/46 例）に投与された。

国内 101 試験における最高用法・用量は海外 204 試験を参考に国内の承認製剤の規格を考慮して 1 回 75mg を 1 日 4 回投与と設定した。その結果、国内 101 試験で投与された最高用法・用量は 1 回 75mg を 1 日 3 回（難治性 PHPT 患者 1 例）であった。国内 101 試験では 1 日 75mg を 1 日 4 回投与された患者はいなかったが、国内の臨床現場では 1 回 75mg を 1 日 3 回より高用量の投与が必要となる可能性が考えられ、1 回 75mg を 1 日 4 回投与まで増量可能とすることは、患者にとってリスクを上回るベネフィットとなると考えた。また、患者毎に血清カルシウム濃度や安全性を十分観察しながら、慎重に用量調整して投与することで安全性の問題はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

国内 101 試験において 1 回 75mg を 1 日 4 回の投与例はなく、日本人におけるその必要性及び安全性は明確になっていない。また、1 回 75mg を 1 日 4 回投与は既承認の効能である維持透析下の SHPT に対する最高用法・用量を超える投与量であることを踏まえると、最高用法・用量は、国内 101 試験において検討された 1 回 75mg を 1 日 3 回投与とすることが適当である。一方で、国内 101 試験で検討された症例は 7 例に留まり、7 例のみの試験成績から最高用法・用量の妥当性を検討することには限界がある。海外では副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の患者に対し 1 回 90mg を 1 日 4 回投与までの安全性が確認されていること、また、本薬は血清カルシウム濃度や安全性を確認しながら用量調整する薬剤であることも考慮すると、最高用法・用量として 1 回 75mg を 1 日 4 回投与までとすることも検討の余地はあると考える。

本薬の最高用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 3) 用量調整方法について

国内 101 試験の用量調整は、海外 204 試験を参考にし、来院時（7±2 日毎）に補正血清カルシウム濃度を測定し、補正血清カルシウム濃度が 10.0mg/dL 以下に低下する、又は有害事象により増量が不可能になるまで、表 9 に従って 2 週毎に 1 段階ずつ増量するとされていた。また、補正血清カルシウム濃度が 8.0mg/dL 未満に低下、又は忍容できない有害事象が発現した場合は休薬し、補正血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以上となった場合に休薬前より低用量で再開することとされていた。一方で、申請者は、補正血清カルシウム濃度を一般的な正常値下限の 8.4mg/dL 以上にコントロールするためには、臨床試験で設定していた 8.0mg/dL 未満の場合に休薬するより、既承認の維持透析下の SHPT と同様に 8.4mg/dL 以下となった場合に必要に応じて減量又は休薬する方がより適切と考えると説明している。

機構は、国内 101 試験において安全性に大きな問題は認められなかったものの、検討された症例は限られていることを踏まえると、既承認の維持透析下の SHPT に対する減薬・休薬基準も参考に、安全性を考慮した上で用量調整方法を設定する必要があると考える。したがって、特に投与開始時及び用量調整後には週 1 回を目安に補正血清カルシウム濃度を測定し、8.4mg/dL 以下に低下した場合には必要に応じて減量又は休薬とすることが妥当と考える。

### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 15 に示した特定使用成績調査を実施すると説明している。

<表 15 特定使用成績調査実施計画骨子（案）>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の患者における安全性及び有効性の検討                                                                                                                                                                                                        |
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                                                                                                                                                               |
| 調査期間   | 5 年間                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 観察期間   | 1 症例あたり 1 年間（ただし、観察期間中に本薬の投与を中止した場合は、中止時まで）                                                                                                                                                                                                          |
| 目標症例数  | 20 例以上                                                                                                                                                                                                                                               |
| 予定施設数  | 約 30 施設                                                                                                                                                                                                                                              |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"><li>患者背景（原疾患、既往歴・合併歴等）</li><li>本薬の投与状況（1 回投与量、1 日あたりの投与回数、継続状況、中止理由等）</li><li>併用薬剤の投与状況</li><li>外科的治療法（PTx 等）の実施状況</li><li>臨床検査（血清カルシウム濃度、血清 iPTH 濃度、血清リン等）</li><li>有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等）</li></ul> |

機構は、国内 101 試験における検討症例数が限られていたことから、可能な限り全症例を対象とした調査を実施すべきであり、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考えるが、詳細については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

- 血清カルシウム濃度と血中 iPTH 濃度の関係について
- 上部消化管障害、血清カルシウム濃度低下、心臓障害、骨代謝に対する影響、CYP 代謝（CYP2D6、CYP3A4）に対する影響

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は再発の原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症に対する本薬の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。



## 審査報告（2）

平成 26 年 1 月 8 日

### I. 申請品目

|           |                    |
|-----------|--------------------|
| 〔販 売 名〕   | レグパラ錠 25mg、同錠 75mg |
| 〔一 般 名〕   | シナカルセト塩酸塩          |
| 〔申 請 者 名〕 | 協和発酵キリン株式会社        |
| 〔申請年月日〕   | 平成 25 年 6 月 27 日   |

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

副甲状腺癌患者、及び副甲状腺摘出術（以下、「PTx」）施行不能又は PTx 施行後再発の原発性副甲状腺機能亢進症（以下、「難治性 PHPT」）の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（KRN1493-101 試験、以下、「国内 101 試験」）及び海外第Ⅱ相試験（AMG 073 20000204 試験、以下、「海外 204 試験」）において、血清カルシウム濃度は用量調整期に低下する傾向が認められ、維持期では用量調整期終了時の濃度で概ね維持された。

以上から、機構は、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者における高カルシウム血症に対する本薬の有効性は期待できると考えた。ただし、国内 101 試験において検討された症例数は非常に限られていることから、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、国内 101 試験及び海外 204 試験において、維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症（以下、「SHPT」）患者と比較して全有害事象及び全副作用の発現割合は高く、特に悪心及び嘔吐を中心とする胃腸障害の発現が多いものの、重篤な副作用は少なかったことから、副甲状腺癌患者及び難治性 PHPT 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考えた。ただし、本薬投与により低カルシウム血症が発現する可能性があることから、維持透析下の SHPT 患者に対する使用時と同様に、本薬投与中は血清カルシウム濃度を定期的に確認するよう添付文書において注意喚起する必要があると考えた。また、国内 101 試験において検討された症例数は非常に限られていることから、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

### (3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の検討を踏まえ、本薬の投与対象を、副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の患者とすることは可能と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【効能・効果】について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

#### 【効能・効果】

下記疾患における高カルシウム血症

- ・ 副甲状腺癌
- ・ 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症

(追加部分のみ)

### (4) 用法・用量について

#### 1) 開始用法・用量について

機構は、開始用法・用量として 1 回 25mg を 1 日 2 回が設定された国内 101 試験において、投与開始初期の本薬の安全性に特段の問題は認められなかったことから、本薬の開始用法・用量を、1 回 25mg を 1 日 2 回とすることは差し支えないと考えた。

#### 2) 最高用法・用量について

国内 101 試験では、最高用法・用量として設定された 1 回 75mg・1 日 4 回を投与された症例はなかったものの、海外の承認用法・用量では、海外 204 試験成績に基づき 1 回 90mg を 1 日 4 回まで投与可能とされている。機構は、国内 101 試験の 7 例のみから 1 回 75mg・1 日 4 回の可否を判断するのは困難であり海外試験成績も参考にすべきであること、本薬は血清カルシウム濃度や安全性を確認しながら用量調整する薬剤であることも考慮すると、本邦における最高用法・用量として 1 回 75mg を 1 日 4 回投与とすることは許容可能と考えた。ただし、製造販売後調査等において、本薬 1 回 75mg を 1 日 4 回投与された症例の安全性及び有効性について情報収集する必要があると考えた。

#### 3) 用量調整方法について

機構は、国内 101 試験及び既承認の維持透析下の SHPT に対する減薬・休薬基準を参考に、投与開始時及び用量調整後には週 1 回を目安に補正血清カルシウム濃度を測定し、補正血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以下に低下した場合には必要に応じて減量又は休薬とすることが妥当と考えた。

以上 1) ～3) の機構の判断は、専門委員から支持されたため、機構は、本薬の副甲状腺癌又

は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の効能・効果に対する【用法・用量】及び＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

#### 【用法・用量】

開始用量としては、成人にはシナカルセトとして 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 25～75mg の間で適宜用量を調整し、1 日 2 回経口投与する。増量を行う場合は 1 回の増量幅を 25mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。なお、血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は、1 回 75mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる。

#### ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回を目安に測定し、維持期には定期的に測定することが望ましい。血清カルシウム濃度が 8.4mg/dL 以下に低下した場合は、必要に応じて減量又は休薬し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与を考慮する。ただし、血清カルシウム濃度が 7.5mg/dL 以下に低下した場合は、直ちに休薬すること。また、低アルブミン血症（血清アルブミン濃度が 4.0g/dL 未満）の場合には、補正値を指標に用いることが望ましい。

補正カルシウム濃度算出方法：

補正カルシウム濃度 (mg/dL) = 血清カルシウム濃度 (mg/dL) - 血清アルブミン濃度 (g/dL) + 4.0  
(追加部分のみ)

#### (5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、国内 101 試験において検討された症例数は限られていたことから、可能な限り全症例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると考えた。また、申請者が提示している製造販売後調査計画の骨子（案）（表 15）の主な調査項目に加え、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考えた。なお、維持透析下の SHPT における製造販売後調査では、低カルシウム血症、心臓障害、上部消化管障害、骨代謝に対する影響及び CYP 代謝 (CYP2D6、CYP3A4) に対する影響が重点調査項目とされていることから、本効能・効果における製造販売後調査においても、同様に重点調査項目に設定することが妥当と考えた。

- ・ 1 回 75mg を 1 日 4 回まで投与した際の安全性及び有効性について
- ・ 血中 intact PTH（以下、「iPTH」）濃度の推移について

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めたところ、表 16～18 に示す医薬品リスク管理計画（案）及び特定使用成績調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

＜表 16 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項（効能追加分のみ）＞

| 安全性検討事項                                                                                         |                                                                                                      |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 重要な特定されたリスク                                                                                     | 重要な潜在的リスク                                                                                            | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低カルシウム血症</li> <li>・ 心臓障害</li> <li>・ 上部消化管障害</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 意識レベルの低下、一過性意識障害</li> <li>・ 突然死</li> <li>・ 骨代謝障害</li> </ul> | 該当なし    |
| 有効性検討事項                                                                                         |                                                                                                      |         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 長期投与における有効性</li> </ul>                                 |                                                                                                      |         |

＜表 17 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要（効能追加分のみ）＞

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                                  | 追加のリスク最小化活動                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 特定使用成績調査（調査の骨子は、表 18 参照）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> </ul> |

＜表 18 特定使用成績調査実施計画骨子（案）＞

| 目 的    | 副甲状腺癌又は難治性 PHPT に伴う高カルシウム血症の患者における安全性及び有効性の検討                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査方法   | 全例調査方式                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 調査期間   | 登録期間 7 年間、調査期間 9 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 観察期間   | 1 症例あたり 1 年間（ただし、観察期間中に本薬の投与を中止した場合は、中止時まで）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（原疾患、既往歴・合併歴等）</li> <li>・ 本薬の投与状況（1 回投与量、1 日あたりの投与回数、継続状況、中止理由等）</li> <li>・ 併用薬剤の投与状況</li> <li>・ 外科的治療法（PTx 等）の実施状況</li> <li>・ 臨床検査（血清カルシウム濃度、血清 iPTH 濃度、血清リン濃度、骨代謝マーカー等）</li> <li>・ 有効性（医師による評価）</li> <li>・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等）</li> <li>・ 重点調査項目：低カルシウム血症、心臓障害、上部消化管障害、骨代謝に対する影響及び CYP 代謝（CYP2D6、CYP3A4）に対する影響</li> </ul> |

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、希少疾病用医薬品であるため、10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

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

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

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。

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

開始用量としては、成人にはシナカルセトとして1回25mgを1日2回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1回25～75mgの間で適宜用量を調整し、1日2回経口投与する。増量を行う場合は1回の増量幅を25mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。なお、血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は、1回75mgを1日3回又は4回まで経口投与できる。

(下線部追加)

[承認条件]

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

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。