

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] パーサビブ静注透析用2.5 mg、同静注透析用5 mg、同静注透析用10 mg
[一 般 名] エテルカルセチド塩酸塩
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 14 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 10 月 31 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報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

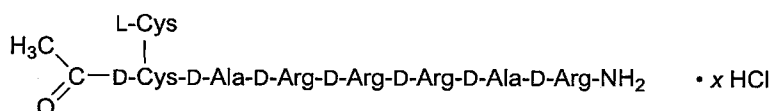
平成 28 年 10 月 17 日

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] パーサビブ静注透析用 2.5 mg、同静注透析用 5 mg、同静注透析用 10 mg
[一 般 名] エテルカルセチド塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 1 月 14 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にエテルカルセチド塩酸塩をエテルカルセチドとして 2.5 mg、5 mg、10 mg 含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $\text{C}_{38}\text{H}_{73}\text{N}_{21}\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot x\text{HCl}$ ($4 \leq x \leq 5$)

分子量: 1048.25 (エテルカルセチドとして)

化学名:

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

(英 名) *N*-Acetyl-*S*-[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethylsulfanyl]-*D*-cysteinyl-*D*-alanyl-*D*-arginyl-*D*-arginyl-*D*-arginyl-*D*-alanyl-*D*-argininamide hydrochloride

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症に対する有効性は示され、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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能又は効果〕

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

〔用法及び用量〕

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

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

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 9 月 2 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- 〔販 売 名〕 パーサビブ静注透析用 2.5 mg、同静注透析用 5 mg、同静注透析用 10 mg
- 〔一 般 名〕 エテルカルセチド塩酸塩
- 〔申 請 者〕 小野薬品工業株式会社
- 〔申請年月日〕 平成 28 年 1 月 14 日
- 〔剤形・含量〕 1 バイアル中にエテルカルセチド塩酸塩をエテルカルセチドとして 2.5 mg、5 mg、10 mg 含有する注射剤
- 〔申請時の効能又は効果〕 血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
- 〔申請時の用法及び用量〕 通常、成人には、エテルカルセチドとして 1 回 5 mg を開始用量とし、週 3 回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。
- 以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 2.5～15 mg の範囲内で適宜用量を調整し、週 3 回、透析終了時の返血時に投与する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	24
8. 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	42
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	42

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
A/G 比	ratio of albumin to globulins	アルブミン/グロブリン比
AUC	Area Under the Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BAP	Bone (specific) alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BDC	bile-duct cannulated	胆管カニューレション処置
Ca	Calcium	カルシウム

略語	英語	日本語
CaSR	Calcium-sensing receptor	カルシウム受容体
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	Chronic kidney disease-mineral and bone disorder	慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常
CKD-MBD 診療ガイドライン	Clinical Practice Guideline for CKD-MBD	慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン 社団法人日本透析医学会編 (透析会誌 45: 301-356, 2012)
C _{max}	maximum plasma concentration	血漿中最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
Cys	Cysteine	システイン
EC ₅₀	50 % effective concentration	50 %効果濃度
fe	Urinary excretion rate	尿中排泄率
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の非臨床試験の安全性に関する信頼性を確保するための基準
HEK293	Human Embryonic Kidney 293	ヒト胎児腎臓由来細胞株
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
<i>in silico</i>		コンピュータを用いて
IP-1	Inositol-1-phosphate	イノシトール-1-リン酸
iPTH	intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン
IV	intravenous	静脈内投与
KP-2140		M11 から D-Cys を欠損したペプチド体
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LLC-PK1 細胞	Lilly Laboratories Cell - Porcine Kidney 1 cells	ブタ腎由来上皮細胞株
M10		本薬の D-アミノ酸ペプチド体のジスルフィド結合を介したグルタチオン抱合体
M11		本薬から L-Cys が脱離した D-アミノ酸ペプチド体
M13		本薬の D-アミノ酸ペプチド体のジスルフィド結合を介した L-システイン-L-グリシン抱合体
MDCKII 細胞	Madin Darby canine kidney cells	イヌ腎由来上皮細胞株
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MS	Mass spectrometry	質量分析
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P	Phosphorus	リン
PEPT	Peptide transporter	ペプチドトランスポーター
PT	Preferred Terms	基本語

略語	英語	日本語
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTca		以下の式で補正した QT 間隔 $QTca = QT \text{ 間隔[ms]} / (RR \text{ 間隔[ms]} / 750)^{0.273}$
QTcF	QT intervals from Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
S9 画分	S9 fraction	組織ホモジネート 9000×g 上清画分
SAPC	Serum albumin peptide conjugate	本薬の D-アミノ酸ペプチド体と血清アルブミンとの複合体
SHPT	Secondary hyperparathyroidism	二次性副甲状腺機能亢進症
SH 基		チオール基
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
Tg.rasH2 マウス	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (+/- hemizygous c-Ha-ras)	ヒト由来のプロト型がん遺伝子「c-Ha-ras」を導入したトランスジェニックマウス
TRACP-5b	Tartrate resistant acid phosphatase-5b	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	Etelcalcetide hydrochloride	エテルカルセチド塩酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

二次性副甲状腺機能亢進症（以下、「SHPT」）は、慢性腎臓病（以下、「CKD」）の進行に伴うリン（以下、「P」）の排泄低下及びビタミンD活性化障害に伴う血中カルシウム（以下、「Ca」）濃度低下により副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）の過剰分泌を引き起こすことで生じる（「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」社団法人日本透析医学会編 2012 年、以下、「CKD-MBD 診療ガイドライン」）。SHPT 患者における PTH の過剰分泌は、骨吸収を亢進させることで骨痛や骨折を生じ、また骨から血中への Ca や P の放出を過剰に亢進させることで心血管の石灰化を引き起こし、生命予後にも影響を与える（J Am Soc Nephrol 12: 2131-2138, 2001、Hemodial Int 11: 340-348, 2007）。また、持続的な PTH の過剰分泌は副甲状腺過形成を生じ、SHPT の病態をさらに進行させる。このような背景から、CKD-MBD 診療ガイドラインでは、透析患者における血清 P、Ca 及び PTH 濃度の管理目標値が示されており、血清 iPTH 濃度の管理目標値は 60~240 pg/mL とされている。

SHPT における PTH 管理を目的とした薬物治療としては活性型ビタミンD製剤及びCa受容体（以下、「CaSR」）作動薬であるシナカルセト塩酸塩が個々の患者の状況に応じて用いられており、PTH 値が高値で P 又は Ca 値が正常又は高値の場合はシナカルセト塩酸塩を、P 又は Ca 値が正常又は低値である場合には活性型ビタミンD製剤の投与が考慮される（CKD-MBD 診療ガイドライン）。

エテルカルセチド塩酸塩（以下、「本薬」）は、7つのD-アミノ酸ペプチドにL-Cysがジスルフィド結合した合成ペプチドであり、シナカルセト塩酸塩と同様のCaSR作動薬である。シナカルセト塩酸塩が経口投与される錠剤であるのに対して、本薬は透析終了時に透析回路より投与される注射剤であるため、一般的に水分摂取が制限されかつリン吸着剤等の経口剤の併用が多い透析患者において、コンプライアンス向上や患者の服薬負担の軽減等を期待して開発された。

本薬は、2016年8月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の粉末であり、性状、結晶多形、旋光度、pH、熱重量減少、ガラス転移点、吸湿性、真密度、分配係数、等電点及び溶解性について検討されている。原薬は、7つのD-アミノ酸からなるペプチド鎖にL-Cysをジスルフィド結合により結合した化合物であるエテルカルセチドの塩酸塩であり、その構造はアミノ酸分析、元素分析、MS、NMR（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び紫外可視吸収スペクトルにより確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、以下の化合物を出発物質として合成される。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

QbDの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- CQA として、XXXXXXXXXX、モノアイソトピック質量、相対保持時間 (HPLC)、XXXXXXXXXX、性状、旋光度、溶状、水分含量、エンドトキシン、微生物、XXXXXXXXXX、含量の特定
- 原薬製造工程が CQA に及ぼす影響
- CQA の管理方法（物質特性の管理、工程内管理、プロセスの管理、規格等）

重要工程として XXXXXXXXXX（第 XXXX 工程）、XXXXXXXXXX（第 XXXX 工程）、XXXXXXXXXX（第 XXXX 工程）が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、第 XXXX 工程、第 XXXX 工程及び第 XXXX 工程 XXXXXXXXXX 中間体 XXXXXXXXXX が重要中間体として管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（MS、HPLC、アミノ酸分析）、旋光度、純度試験〔溶状、元素不純物（ICP-MS）、類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、残留溶媒（GC）〕、水分（電量滴定法）、エンドトキシン（比濁法）、微生物限度（メンブランフィルター法）、XXXXXXXXXX、定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

＜表 1 原薬の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20℃	—	ポリエチレン袋 ・アルミニウム袋（気密）	24 カ月

以上より原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウム袋（気密容器）で -15℃ 以下で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル 2.2 mL 中にエテルカルセチド塩酸塩として 3.17 mg、6.34 mg 又は 12.68 mg（エテルカルセチドとして 2.75 mg、5.5 mg 又は 11 mg）を含有する注射剤であり、塩化ナトリウム、コハク酸、水酸化ナトリウム、希塩酸、注射用水が添加剤として含まれる。なお製剤は、注射液吸引時の損失を考慮して、10 %の過量充てんがなされている。

2.2.2 製造方法

製剤は XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、検査、包装・表示、試験・保管からなる工程により製造される。XXXXXXXXXX 工程と XXXXXXXXXX 工程が重要工程に設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（呈色反応、HPLC）、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、エンドトキシン（比濁法）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌（メンブランフィルター法）、並びに定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。長期保存試験及び加速試験には2.5 mg 製剤及び10 mg 製剤を用いたブラケットティング法が適用され、5 mg 製剤の試験は省略されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

＜表2 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	5℃	—	無色ガラスバイアル	18 カ月
加速試験	3 ロット	25℃	60 %RH	・紙箱	6 カ月

以上より製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ガラスバイアルに包装し、紙箱で遮光し冷蔵（2～8℃）保存するとき24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、CaSR 作動活性、PTH 分泌抑制作用、副甲状腺過形成抑制作用、血管石灰化抑制作用及び骨代謝異常抑制作用が主に検討された。副次的薬理試験として、CaSR 以外の受容体等に対する阻害作用及び本薬の代謝物の作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系が主に検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、シナカルセト塩酸塩との相互作用が検討された。なお、各試験において本薬の投与量及び濃度は全てフリー体換算で表記した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CaSR 作動活性

3.1.1.1 ヒト CaSR に対する作動活性（CTD 4.2.1.1-1 及び2：試験番号 E■QA001 及び 4169-NC-120 〈参考資料〉）

ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株に、1.0 mmol/L の Ca 存在下で本薬 0.03～300 µmol/L を添加した際の細胞内 Ca 濃度が測定された。本薬は濃度依存的に細胞内 Ca 濃度を増加させ、EC₅₀ 値は 0.53 µmol/L であった。一方、ヒト CaSR を強制発現させていない HEK293T 細胞株では本薬による細胞内 Ca 濃度の増加は認められなかった。

ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株に、1.2 mmol/L の Ca 存在下又は非存在下で本薬 0.5～500 µmol/L を添加した際の細胞内イノシトール-1-リン酸（以下、「IP-1」）含量が測定された。本薬は Ca 存在下では濃度依存的に細胞内 IP-1 含量を増加させた一方、Ca 非存在下では細胞内 IP-1 含量の増加はほぼ認められなかった。

3.1.1.2 ヒト CaSR に対する結合様式 (CTD 4.2.1.1-3 : 試験番号 4169-NC-160)

ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株に、1.2 mmol/L の Ca 存在下で本薬から L-Cys が脱離した D-アミノ酸ペプチド体 (以下、「M11」) 0.41~300 $\mu\text{mol/L}$ 又は KP-2140 (M11 から D-Cys を欠損) 0.41~300 $\mu\text{mol/L}$ を添加した際の細胞内 IP-1 含量が測定された。M11 は濃度依存的に細胞内 IP-1 を増加させた一方、KP-2140 では細胞内 IP-1 含量の増加は認められなかった。

ヒト CaSR 又はヒト変異 CaSR (Cys482 を Ser482 又は Tyr482 に置換) 強制発現 HEK293T 細胞株に、1.2 mmol/L の Ca 存在下で本薬 2.3~300 $\mu\text{mol/L}$ を添加した際の細胞内 IP-1 含量が測定された。本薬はヒト CaSR 強制発現細胞における細胞内 IP-1 を増加させた一方、ヒト変異 CaSR 強制発現細胞では細胞内 IP-1 含量の増加は認められなかった。

3.1.2 PTH 分泌抑制作用

3.1.2.1 *in vitro* における PTH 分泌抑制作用 (CTD 4.2.1.1-4 及び 5: 試験番号 E-001QA002 及び R-001QA0052)

正常ラット由来副甲状腺細胞に、1.0 mmol/L の Ca 存在下で本薬 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ を添加した際の培養液中 PTH 濃度が測定された。本薬は濃度依存的に培養液中 PTH 濃度を減少させ、EC₅₀ 値は 0.36 $\mu\text{mol/L}$ であった。

また、正常ラットから摘出した副甲状腺においても、0.8、1.0 又は 1.25 mmol/L の Ca 存在下で本薬 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加した際の培養液中 PTH 濃度が測定された。本薬は濃度依存的に培養液中 PTH 濃度を減少させ、0.8、1.0 又は 1.25 mmol/L の Ca 存在下における EC₅₀ 値はそれぞれ 1.2、0.7 及び 0.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.2.2 *in vivo* における PTH 分泌抑制作用 (CTD 4.2.1.1-7 : 試験番号 E-001QA001)

5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒 (0.27 % コハク酸緩衝液) を単回静脈内投与したときの、投与 6 時間後の血漿 PTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血漿 P 濃度は表 3 のとおりであった。なお、5/6 腎摘 CKD ラットは雄性ラットの左腎の 2/3 を摘出し、1 週間後に右腎を摘出し、さらに 1 週間後より高 P 食餌 (1.0 % P 含有) を 4 週間摂取させ、SHPT 病態を促進することにより作製した。

血漿 PTH 濃度について、いずれの本薬群も投与 6 時間後の血漿 PTH 濃度及び血清 Ca 濃度が溶媒対照群と比較して有意に低下した。一方、血漿 P 濃度については、いずれの本薬群も溶媒対照群と比較して有意に増加していた。

<表 3 5/6 腎摘 CKD ラットにおける投与 6 時間後の血漿 PTH 濃度、血清 Ca 濃度及び血漿 P 濃度>

	例数	血漿 PTH 濃度 (pg/mL)			血清 Ca 濃度 (mg/dL)		血漿 P 濃度 (mg/dL)	
		投与前	6 時間後	相対血漿 PTH 濃度 a)	投与前	6 時間後	投与前	6 時間後
溶媒対照群	8	1,024.3±115.9	796.5±92.6	80.5±7.6	9.53±0.16	8.94±0.12	9.11±0.54	7.51±0.34
本薬 0.3 mg/kg 群	8	944.3±136.2	243.7±88.0	22.8±4.9***	9.29±0.23	7.20±0.20***	8.37±0.54	9.26±0.23***
本薬 1 mg/kg 群	8	914.6±177.7	49.9± 6.9	6.4±0.8***	9.27±0.23	6.62±0.28***	8.76±0.50	10.05±0.36***
本薬 3 mg/kg 群	8	944.9±154.0	53.0± 6.0	6.1±0.5***	9.40±0.19	5.78±0.22***	8.56±0.45	9.23±0.27**

平均値±標準誤差

a) 投与 6 時間後の血漿 PTH 濃度の投与前に対する割合 (%)

** : P<0.01、*** : p<0.001 (vs. 溶媒対照群、t 検定)

3.1.3 副甲状腺過形成抑制作用 (CTD 4.2.1.1-8 : 試験番号 4169-NC-145)

5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒 (0.24 % コハク酸緩衝液) を週 3 回 6 週間反復皮下投与したときの、投与 6 週目の血漿 PTH 濃度並びに副甲状腺の細胞数及び重量は表 4 のとおりで

あった。なお、5/6 腎摘 CKD ラットは雄性ラットの右腎の 2/3 を摘出し、1 週間後に左腎を摘出し、さらに 1 週間後より高 P 食餌（1.3 % P 含有）を 8 週間摂取させ、副甲状腺過形成を促進することにより作製した。

血漿 PTH 濃度について、本薬 3 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して有意な低下が認められた。また、本薬 3 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して副甲状腺の細胞増殖を有意に抑制した。副甲状腺の重量について本薬群はいずれも溶媒対照群と比較して低い傾向が認められた。

＜表 4 5/6 腎摘 CKD ラットにおける投与 6 週目の血漿 PTH 濃度並びに副甲状腺の細胞増殖及び重量＞

	例数	血漿 PTH 濃度 (pg/mL)			副甲状腺	
		投与前	投与 6 週目	相対血漿 PTH 濃度 a)	切片当たりの BrdU 陽性細胞数 (cells)	体重当たりの重量 (mg/kg)
溶媒対照群	12	1,089±75	1,800±276	163±22	127±19	5.6±0.3
本薬 0.3 mg/kg 群	11	1,074±101 ^{b)}	1,515±305	145±30	109±13	5.3±0.5
本薬 1 mg/kg 群	11	1,117±131 ^{b)}	1,373±257	128±20	74±15	5.1±0.4
本薬 3 mg/kg 群	12	1,101±88	636±140	68±19	52±16**	4.4±0.4

平均値±標準誤差

a) 投与 6 週目の血漿 PTH 濃度の投与前に対する割合 (%)

b) 12 例で検討

** : p<0.01 (vs.溶媒対照群、Bonferroni 多重比較)

3.1.4 血管石灰化抑制作用

3.1.4.1 組織石灰化抑制作用 (CTD 4.2.1.1-8 : 試験番号 4169-NC-145)

5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 3 mg/kg を週 3 回 6 週間反復皮下投与したときの、投与 4 週目の血漿 PTH 濃度並びに投与 6 週目の組織（心臓、大動脈弓及び腎臓）中 Ca 及び P 含量は表 5 のとおりであった。なお、5/6 腎摘 CKD ラットは雄性ラットの右腎の 2/3 を摘出し、1 週間後に左腎を摘出し、さらに 1 週間後よりビタミン D 欠乏及び高 P 食餌（1.25 % P 含有）を 8 日間、その後高 P 食餌（1.3 % P 含有）を 7 週間摂取させ、組織石灰化を促進することにより作製した。

本薬 3 mg/kg 群は病態対照群（5/6 腎摘 CKD ラットに対して無処置）と比較して 4 週目における血漿 PTH 濃度の有意な低下が認められた。組織中 Ca 含量について、本薬 3 mg/kg 群では病態対照群と比較して大動脈弓中 Ca 含量の有意な低下、心臓及び腎臓中 Ca 含量の低値傾向が認められた。また、組織中 P 含量について、本薬 3 mg/kg 群では病態対照群と比較して心臓及び大動脈弓中 P 含量の有意な低下、腎臓中 P 含量の低値傾向が認められた。

＜表 5 5/6 腎摘 CKD ラットにおける投与 4 週目の血漿 PTH 濃度及び投与 6 週目の組織中 Ca 及び P 含量＞

	例数	血漿 PTH 濃度 (pg/mL)			組織中 Ca 含量 (mg/g)			組織中 P 含量 (mg/g)		
		投与前	4 週目	相対血漿 PTH 濃度 a)	心臓	大動脈弓	腎臓	心臓	大動脈弓	腎臓
病態対照群	10	824±71 ^{b)}	1,476±304 ^{c)}	176±26	1.41±0.86	9.06±4.77 ^{d)}	6.69±2.63	7.19±0.52	11.65±2.56 ^{d)}	13.84±1.91
本薬 3 mg/kg 群	11	823±75 ^{b)}	439±66	64±13**	0.18±0.02	0.99±0.04***	3.09±0.75	6.32±0.10*	6.34±0.21**	11.56±0.47

平均値±標準誤差

a) 投与 4 週目の血漿 PTH 濃度の投与前に対する割合 (%)

b) 12 例で検討

c) 11 例で検討

d) 9 例で検討

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs.対照群、対応のない t 検定及び Mann-Whitney 検定)

3.1.4.2 血管石灰化抑制作用 (CTD 4.2.1.1-9 : 試験番号 R-0076)

アデニン誘発 CKD ラットに本薬 0.3 mg/kg 又は溶媒（0.24 % コハク酸緩衝液）を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したときの、投与 4 週目の血漿 PTH 濃度、副甲状腺の細胞数及び重量並びに下行大動脈中の

Ca 及び P 含量は表 6 のとおりであった。なお、アデニン誘発 CKD ラットは雄性ラットに低タンパク食餌 (2.5 %タンパク含有) を 1 週間、その後アデニン食餌 (0.75 %アデニン含有の低タンパク食餌) を 4 週間摂取させ、血管石灰化を促進することにより作製した。

本薬 0.3 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して投与 4 週目における血漿 PTH 濃度の有意な低下が認められた。また、本薬 0.3 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して副甲状腺の重量を有意に低下し、細胞増殖を有意に抑制した。下行大動脈中 Ca 含量について、本薬 0.3 mg/kg 群では対照群と比較して有意な低下が認められた。また、下行大動脈中 P 含量について、本薬 0.3 mg/kg 群は 24 例全例で定量下限 (150 µg/g) 未満であった一方、溶媒対照群は 24 例中 18 例が定量下限未満であり、残り 6 例の平均値±標準誤差は 1,725±941 µg/g であった。

<表 6 アデニン誘発 CKD ラットにおける投与 4 週目の血漿 PTH 濃度、副甲状腺の細胞増殖及び重量並びに組織中 Ca 及び P 含量>

	例数	血漿 PTH 濃度 (pg/mL)			副甲状腺		下行大動脈	
		投与前	4 週目	相対血漿 PTH 濃度 ^{a)}	細胞数 (cells/µm ² ×1000)	体重当たりの重量 (mg/g)	Ca 含量 (µg/g)	P 含量 (µg/g)
溶媒対照群	24	174±12	1,048±85	651±58	0.397±0.071	2.49±0.24	631.3±326.4	1,725±941
本薬 0.3 mg/kg 群	24	302±21	738±49*	269±25*	0.041±0.006*	1.61±0.15*	47.5±3.3#	定量下限未満

平均値±標準誤差

a) 投与 4 週目の血漿 PTH 濃度の投与前に対する割合 (%)

*: p<0.05 (vs.溶媒対照群、Tukey 多重検定)、#: p<0.05 (vs.溶媒対照群、Dunns 多重比較)

3.1.5 骨代謝異常抑制作用

3.1.5.1 骨形態パラメータに対する作用 (CTD 4.2.1.1-10 : 試験番号 R-0074)

5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 0.3 及び 1 mg/kg 又は溶媒 (0.24 %コハク酸緩衝液) を 1 日 1 回 6 週間反復皮下投与、若しくはシナカルセト塩酸塩 3 及び 15 mg/kg 又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース溶液) を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したときの、投与 6 週目における骨形態パラメータ (破骨細胞面、類骨面、骨石灰化面、骨形成速度、類骨量及び骨石灰化遅延時間) は表 7 のとおりであった。なお、5/6 腎摘 CKD ラットは雄性ラットの左腎の 2/3 を摘出し、1 週間後に右腎を摘出し作製した。また、本薬 1 mg/kg 群は体重減少が認められたため、投与 15 日目以降は本薬 0.6 mg/kg 投与に変更した。

いずれの本薬群においても破骨細胞面は溶媒対照群と比較して低値傾向であった。また、溶媒対照群と比較して、本薬 0.3 mg/kg 群では骨石灰化面が、本薬 1 mg/kg 群では類骨面、骨石灰化面、骨形成速度、類骨量及び骨石灰化遅延時間の有意な低下が認められた。一方、シナカルセト塩酸塩はいずれの群も溶媒対照群と比較して有意差は認められなかった。

<表 7 5/6 腎摘 CKD ラットにおける投与 6 週目の骨形態パラメータ>

投与群	例数	破骨細胞面 (%)	類骨面 (%)	骨石灰化面 (%)	骨形成速度 (µm ³ /µm ² /日)	類骨量 (%)	骨石灰化遅延時間 (日)
溶媒対照群 (0.24 %コハク酸緩衝液)	12	1.22±0.11	10.81±2.12	43.63±1.64	0.56±0.04	1.65±0.38	0.94±0.14
本薬 0.3 mg/kg 群	12	0.95±0.28	6.67±1.65	36.39±1.77*	0.46±0.03	1.00±0.30	0.68±0.16
本薬 1 mg/kg 群	11	0.83±0.16	3.63±0.70*	30.60±2.43*	0.35±0.04*	0.48±0.08*	0.41±0.06*
溶媒対照群 (0.5 %メチルセルロース溶液)	13	1.15±0.10	12.54±2.00	34.70±1.88	0.45±0.03	2.46±0.88	1.52±0.40
シナカルセト塩酸塩 3 mg/kg 群	10	1.36±0.27	10.07±2.08	33.88±1.71	0.41±0.03	1.89±0.54	1.18±0.29
シナカルセト塩酸塩 15 mg/kg 群	10	1.43±0.11	12.06±2.64	31.51±1.99	0.42±0.05	1.81±0.45	1.29±0.23

平均値±標準誤差

*: p<0.05 (vs.各溶媒対照群、Tukey 検定)

3.1.5.2 骨障害抑制作用 (CTD 4.2.1.1-11 : 試験番号 R-0075)

5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 1 mg/kg 又は溶媒 (0.24 % コハク酸緩衝液) を 1 日 1 回 42 日間反復皮下投与したときの、投与 42 日目における血清 PTH 濃度、大腿骨の皮質骨多孔率、骨強度パラメータ (最大荷重、破断エネルギー及び靱性) は表 8 のとおりであった。なお、5/6 腎摘 CKD ラットは雄性ラットの左腎動脈を結紮 (2/3 腎摘に相当) し、1 週間後に右腎を摘出し、さらに 3 週間後より高 P 及び低 Ca 食餌 (1.0 % P、0.6 % Ca 含有) を 14 週間摂取させ、SHPT 病態を促進することにより作製した。また、本薬 1 mg/kg 群は体重減少が認められたため、投与 12 日目以降は本薬 0.6 mg/kg 投与に変更した。

本薬群は、溶媒対照群と比較して大腿骨の皮質骨多孔率の有意な低下が認められた。また、骨強度パラメータについて、本薬群では溶媒対照群と比較して、最大荷重の増加傾向、破断エネルギー及び靱性の有意な増加が認められた。

＜表 8 5/6 腎摘 CKD ラットにおける投与 6 週目の血清 PTH 濃度、皮質骨多孔率、骨強度パラメータ＞

投与群	例数	血清 PTH 濃度 (pg/mL)			皮質骨多孔率 (%)	骨強度パラメータ		
		投与前	42 日目	相対血清 PTH 濃度 a)		最大荷重 (N)	破断エネルギー (N.mm)	靱性 (MPa)
溶媒対照群	12	791±129	2,205±497	285±44	8.256±2.693	156.3±7.7	71.3± 8.1	4.21±0.47
本薬 1 mg/kg 群	13	686± 65	90± 23*	14± 3	2.273±0.734*	178.1±7.8	109.6±10.8*	6.05±0.42*

平均値±標準誤差

a) 投与 6 週目の血清 PTH 濃度の投与前に対する割合 (%)

*: p<0.05 (vs. 溶媒対照群、Tukey 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 選択性の検討 (CTD 4.2.1.2-3 : 試験番号 4169-NC-128)

34 種類の受容体、チャネル及びトランスポーターに対する本薬 10 µmol/L による阻害作用が検討された。本薬は、ヒト由来ムスカリン M₂ 受容体、ラット由来シグマ σ₂ 受容体及びラット由来アドレナリン α_{1A} 受容体に対して 30 % 以上の阻害作用を示したが、50 % 以上の阻害作用を示す標的はなかった。

3.2.2 代謝物の作用の検討 (CTD 4.2.1.2-4 : 試験番号 R-0023)

ヒトマシババランス試験において検出された代謝物である、本薬の D-アミノ酸ペプチド体と血清アルブミンとの複合体 (以下、「SAPC」) 及び本薬の D-アミノ酸ペプチド体のジスルフィド結合を介したグルタチオン抱合体 (以下、「M10」) の作用を検討するため、ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株に、1.2 mmol/L の Ca 存在下で本薬 (0.1~300 µmol/L)、SAPC (0.05~100 µmol/L) 又は M10 (0.1~300 µmol/L) を添加した際の細胞内 IP-1 含量が測定された。本薬及び M10 は濃度依存的に細胞内 IP-1 含量を増加させ、EC₅₀ 値はそれぞれ 26 及び 66 µmol/L であった。一方、SAPC は 100 µmol/L において本薬の 14 % 未満の活性であった。

3.3 安全性薬理試験

＜表 9 安全性薬理試験成績の概略＞

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD (試験番号)
中枢神経系	イヌ (雄各群 4 例)	一般状態観察、体温、神経行動学的検査 (1.5 mg/kg のみ)	0, 0.3, 1.5 mg/kg	IV	1.5 mg/kg で振戦、足のこわばり、浅速呼吸、後肢の震え、体温のわずかな上昇が認められたことから、イヌにおける中枢神経系に対する無影響量は 0.3 mg/kg と判断された	4.2.1.3-1 (4169-NC-102)
心血管系	イヌ (雄各群 4 例)	平均血圧、心拍数、心電図 (無麻酔・非拘束下)	0, 0.3, 1.5 mg/kg	IV	1.5 mg/kg で QTcF の延長、一過性の心拍数増加及び血圧上昇が認められたことから、イヌにおける心血管系に対する無影響量は 0.3 mg/kg と判断された	4.2.1.3-1 (4169-NC-102)
	HEK293 細胞 (各群 3~4 標本)	hERG 電流	0.0954, 0.286, 0.954, 2.86, 9.54 µmol/L	<i>in vitro</i>	最高濃度の 9.54 µmol/L まで影響なかった	4.2.1.3-5 (122036)
呼吸系	イヌ (雄各群 4 例)	呼吸数、血液ガス (動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧、動脈血 pH、ヘモグロビン酸素飽和度)	0, 0.3, 1.5 mg/kg	IV	最高投与量の 1.5 mg/kg まで呼吸数及び血液ガスに対する影響を示さず、イヌにおける呼吸系に対する無影響量は 1.5 mg/kg と判断された	4.2.1.3-1 (4169-NC-102)

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 シナカルセト塩酸塩との相互作用 (CTD 4.2.1.4-1 : 試験番号 R-0030)

ヒト CaSR 強制発現 HEK293T 細胞株を用いて、本薬及びシナカルセト塩酸塩をそれぞれ単独又は併用投与した際の細胞内 IP-1 含量が測定された。併用時の細胞内 IP-1 含量は各化合物を単独投与した際の細胞内 IP-1 含量総和とほぼ同じであった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

SHPT 患者における PTH の過剰分泌は、骨吸収の亢進に伴う高骨代謝回転を促すことで、骨中の Ca や P を血中へ過剰に放出し、血管及び軟組織の石灰化並びに線維性骨炎を引き起こす (J Am Soc Nephrol 12: 2131-2138, 2001; Hemodial Int 11: 340-348, 2007)。また、持続的な PTH の過剰分泌は副甲状腺過形成を生じ、SHPT の病態をさらに進行させる。

本薬は、PTH 分泌や副甲状腺細胞増殖等を制御する CaSR に対する作動薬である。本薬の D-Cys の SH 基が CaSR の Cys482 とジスルフィド結合することでアロステリック効果により細胞外 Ca の作用を増強し、PTH 分泌や副甲状腺細胞増殖を抑制する (「3.1.1 CaSR 作動活性」及び「3.1.2.1 *in vitro* における PTH 分泌抑制作用」の項参照)。本薬は CKD モデルラットにおいて PTH 分泌を抑制することで、血清 Ca 濃度を低下させ、心臓、腎臓及び大動脈における異所性石灰化を抑制した (「3.1.4 血管石灰化抑制作用」の項参照)。また、骨代謝回転を低下させることで皮質骨多孔化を改善し、骨強度の低下を抑制した (「3.1.5 骨代謝異常抑制作用」の項参照)。さらに、副甲状腺細胞増殖を抑制し、副甲状腺過形成の進展を抑制した (「3.1.3 副甲状腺過形成抑制作用」の項参照)。以上から、本薬は SHPT に対し効果を発揮すると考える。

5/6 腎摘 CKD ラット (「3.1.2.2 *in vivo* における PTH 分泌抑制作用」の項参照) において本薬 0.3~3 mg/kg 群で血漿 P 濃度が上昇した理由について、申請者は以下のように説明している。

PTH は腎尿細管の II 型ナトリウム依存性 P 輸送体からの P 再吸収を抑制することが報告されている (Endocrinol 141: 2159-2165, 2000)。本薬投与による血漿 P 濃度の増加は、本薬による血漿 PTH 低下に基づく腎尿細管からの P 再吸収促進によるものと考えられる。一方、本薬は透析中の SHPT 患者の血清 P 濃度を低下させる (「7.R.2 血清 Ca 濃度、血清 P 濃度及び骨代謝への影響について」の項参照)。これは、PTH の P 再吸収抑制機構が CKD ラットでは残存している一方、SHPT 患者では破綻していることに基づくと考えられる。また、血中 P の反応性の違いはシナカルセト塩酸塩でも報告されている (Clin Calcium 22: 1567-1576, 2012)。したがって、残腎機能がある動物での本薬による血漿 P 濃度の増加作用は、SHPT 患者への外挿性が低いと考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績を踏まえると、SHPT に対する本薬の効果は期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

今般提出された安全性薬理試験において、イヌに本薬 1.5 mg/kg を単回静脈内投与した結果、投与後 24 時間にかけて血清 Ca 濃度が約 30 %低下し、投与後 24 時間前後で振戦、QTc 延長、体温上昇、心拍数及び平均血圧の上昇等が認められた。当該所見が生じた理由について、申請者は以下のように説明している。

振戦については、血清 Ca 濃度の低下により骨格筋の攣縮 (テタニー) が生じることが知られている (Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 12th, 2011)。認められた振戦等の症状変化は、血清 Ca 濃度が最も低値を示す時間帯の前後で認められ、乳酸リンゲル液による Ca の補充や血清 Ca の回復により軽減又は消失したことから、本薬の薬理作用に基づく血清 Ca 濃度の低下により生じたと考える。

QTc 延長について、血清 Ca 濃度が最も低値を示す時間帯の前後で認められ、血清 Ca の回復に伴い QTc 延長も回復したこと、*in vitro* において hERG チャネル電流に対し本薬の影響は認められなかったことから、血清 Ca 濃度の低下に伴う二次的変化と考える。

その他、軽度な体温上昇、心拍数及び平均血圧の上昇も、血清 Ca 濃度の低下あるいは振戦に伴う二次的変化であると考えられる。

以上より、本薬の中樞神経系及び心血管系に対する無影響量は 0.3 mg/kg、呼吸系に対する無影響量は 1.5 mg/kg であった。イヌの無影響量である 0.3 mg/kg における投与 2 分後の血中本薬濃度は 0.63 µg/mL であり、臨床最大用量 15 mg における C_{max} との安全域は 1 倍未満であるが、今般提出された試験で認められた所見はいずれも本薬の薬理作用に基づく血清 Ca 濃度の低下による二次的変化であり、臨床使用時には血清 Ca 濃度をモニターしつつ、低 Ca 血症の症状に注意することで、安全に使用することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬及び本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態の検討が行われた。血漿中本薬濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は、ラットでは 1.1 ng/mL、イヌでは 1.0 ng/mL であった。代謝物の血漿中濃度は還元処理により代謝物 M11 に変換後、LC/MS/MS 法を用いて測定され、M11 の定量下限値は 25 ng/mL であった。本薬の [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定には液

体シンチレーションカウンター、ラジオ HPLC 及び定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.3-1、4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2 : 試験番号 4169-NC-103、4169-NC-102、118436 及び 4169-NC-114)

正常ラット、5/6 腎摘及び両腎摘ラット並びに正常イヌに本薬又は本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 ($[^{14}\text{C}]$ Ac 及び $[^{14}\text{C}]$ Ala) を単回静脈内急速投与又は持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。本薬の主な排泄経路は尿中であり (「4.4.1 ラットにおける尿、胆汁、糞及び呼吸中排泄」の項参照)、腎摘ラットでは AUC の上昇及び半減期が延長する傾向が認められた。

＜表 10 本薬及び本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体を静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ＞

動物種	投与方法	被験物質	投与量	モデル	例数	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
雄性ラット a)	急速投与	本薬	0.3 mg/kg	正常	4	1.26±0.06	1.3
				5/6 腎摘	4	1.47±0.17	1.5
				両腎摘	3	3.90±0.38	6.7
			1.0 mg/kg	正常	4	3.74±0.17	1.3
				5/6 腎摘	4	5.12±0.37	2.2
				両腎摘	3	11.41±0.58	6.7
		$[^{14}\text{C}]$ Ac	2.5 mg/kg	正常	10	7.42 ^{d)}	5.8
				両腎摘	6	134.45 ^{d)}	23.1
				正常	2	9.28 ^{d)}	5.0
				両腎摘	2	9.28 ^{d)}	5.0
雄性イヌ b)	急速投与	本薬	1.5 mg/kg	正常	4	3.55±0.57 ^{e)}	10.2±1.0
	持続投与 c)	本薬	1.0 $\mu\text{g/kg/h}$	正常	4	0.063±0.009	2.6±0.2
			8.0 $\mu\text{g/kg/h}$	正常	4	0.457±0.128	5.8±0.6
			20 $\mu\text{g/kg/h}$	正常	4	1.207±0.159	8.2±1.4
			20 $\mu\text{g/kg/h}$	正常	4	1.207±0.159	8.2±1.4

a) AUC_{0-24h} は平均値±標準誤差、t_{1/2} は各群の平均血漿中濃度を用いて算出した値。なお、標識体を投与した場合の AUC_{0-24h} の単位は $\mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$ 。

b) 平均値±標準偏差

c) 24 時間持続投与された

d) 各グループのラットの血液サンプルをプールして測定

e) AUC_{0-48h}

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-4 及び 4.2.3.2-6～8 : 試験番号 4169-NC-107、119037、4169-NC-106、119036 及び 4169-NC-132)

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 28 日間及び雌雄イヌに本薬を 27 日間反復静脈内急速投与したときのトキシコキネティクスが検討された。ラットに 1 日 1 回 28 日間及びイヌに 2 日に 1 回 27 日間反復投与した際の本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであり、高用量群では最終日に AUC_{0-t} がやや増加する傾向が認められた。

＜表 11 ラット及びイス反復静脈内投与時の血漿中薬物動態パラメータ＞

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	AUC _{0-t} ^{a)} (μg・h/mL)		t _{1/2} ^{b)} (h)	
			1 日目	最終日 ^{c)}	1 日目	最終日 ^{c)}
ラット	雄	0.3	0.48±0.01	0.58±0.04	1.5	1.6
		1.0	1.41±0.10	1.57±0.57	1.6	1.6
		3.0	4.51±0.37	6.17±0.26	1.8	1.7
	雌	0.3	0.62±0.04	0.65±0.07	1.6	1.6
		1.0	2.01±0.11	2.14±0.06	1.6	1.8
		3.0	4.72±1.54	7.81±0.77	1.8	1.8
イス	雄	0.1	0.26±0.02	0.29±0.01	6.9±2.3	7.2±0.5
		0.3	0.70±0.04	0.81±0.05	6.9±0.2	7.3±0.5
		1.5	4.25±0.75	4.54±1.12	6.8±0.6	7.7±0.3
	雌	0.1	0.24±0.03	0.29±0.03	5.5±2.1	7.1±0.1
		0.3	0.72±0.13	0.89±0.12	7.2±0.9	7.5±0.4
		1.5	3.82±0.22	5.02±0.53	6.2±0.4	8.1±0.7

平均値±標準誤差、n=3（雌雄イスの 1.5 mg/kg 群のみ n=5）

a) ラットでは AUC_{0-8h}、イスでは AUC_{0-24h}

b) ラットの試験では各群の平均血漿中濃度を用いて算出

c) ラットでは 28 日目、イスでは 27 日目

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布（CTD 4.2.2.3-1：試験番号 117581）

雄性白色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体（[¹⁴C] Ac）を 2.5 mg/kg 単回静脈内投与し、投与 0.083、0.25、0.5、1、4、12、24、48、96 及び 168 時間後における各組織中の放射能濃度が検討された¹⁾。放射能濃度はほとんどの組織において投与後 1 時間までに最高値を示し、投与後 1 時間までの放射能濃度は硝子軟骨、骨端線、椎間軟骨、関節軟骨及び腎髄質で高く、それぞれ血漿の 17.0、14.1、9.4、5.8 及び 1.8 倍であった。また、投与後 168 時間までの血液／血漿放射能濃度比は 0.8 未満であり、本薬の血球移行性は低いと考えられた。

雌性白色ラット及び雄性有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体（[¹⁴C] Ac）を 2.5 mg/kg 単回静脈内投与したときの放射能濃度が検討されたが、上記と類似した結果が得られ、性別による放射能分布の相違及びメラニン親和性は認められなかった。

4.2.2 ラットにおける胎盤通過（CTD 4.2.3.5.3-1：試験番号 116847）

妊娠ラットに本薬 0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg を妊娠 7～21 日目に 1 日 1 回反復静脈内投与し、妊娠 21 日目に母体及び胎児の血漿中本薬濃度が測定された。本薬 0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg の胎児／母体血漿中濃度比はそれぞれ 2.99、2.86、2.39 % であり、胎盤を介した本薬の胎児移行性は低かった。

4.3 代謝

4.3.1 血漿及び尿中代謝物（CTD 4.2.2.2-1：試験番号 118436）

雄性の正常ラット及び両腎摘ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体（[¹⁴C] Ac）を 2.5 mg/kg 単回静脈内投与したときの血漿中の代謝物組成が検討された。血漿中には主に本薬の未変化体、血清アルブミンとの複合体である SAPC、グルタチオン抱合体である活性代謝物 M10 及び L-Cys 脱離体である活性代謝物 M11 が多く認められた。

¹⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、脳下垂体、脊髄、眼球、ハーダー氏腺、甲状腺、胸腺、肺、肝臓、腎臓、腎髄質、腎皮質、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、筋肉、骨、骨端線、硝子軟骨、椎間軟骨、関節軟骨、皮膚、骨髄、リンパ節、動脈血管壁、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、胃、小腸、大腸、膀胱における放射能濃度が検討された。

また、本薬の [^{14}C] 標識体 ([^{14}C] Ac) を 1.84 mg/kg 単回静脈内投与したときの尿中の代謝物組成が胆管カニューレ挿入 (以下、「BDC」) 雄性ラットを用いて検討された。尿中には主に本薬の未変化体、硫酸抱合体である代謝物 M1、代謝物 M10 のアセチル体である代謝物 M3 等が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-1 : 試験番号 118436)

ラットにおける尿、糞及び胆汁中排泄を検討する目的で、雄性の両腎摘ラット及び BDC ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 ([^{14}C] Ac 及び [^{14}C] Ala) をそれぞれ 1.84 及び 2.5 mg/kg 単回静脈内投与したときの放射能の排泄率 (総投与放射能に対する割合) が検討された。両腎摘ラットでは放射能は体内からほとんど排泄されなかった一方、BDC ラットでは本薬の約 80 %が尿中に排泄されたことから、本薬は主に腎排泄されると考えられた。糞中及び胆汁中への排泄はそれぞれ 1.34~3.90 %及び 0.28~0.64 %とわずかであった。

4.4.2 ラットにおける乳汁排泄 (CTD 4.2.2.5-1 : 試験番号 Y■AG004)

分娩 11 日後の雌性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 ([^{14}C] Ac) 2.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの投与後 1、8、24、48、72 時間の乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間で最高値 (450 ng eq./mL、血漿中放射能濃度の 3.31 倍) を示し、その後経時的に低下した。投与後 24 時間以降の乳汁/血漿中放射能濃度比は 1.06~1.44 倍であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について特段問題はないと考えるが、ラット及びイヌの反復投与試験の高用量群において血漿中本薬の AUC_{0-t} がやや増加する傾向が認められた点については (表 11)、6.R で議論する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (不純物に関する毒性試験等) が実施された。なお、一部の試験については GLP 非適用であり、参考資料として提出された。また、溶媒として 10 mmol/L コハク酸緩衝液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-5 (参考) : 試験番号 2082-NC-100 及び 4169-NC-101)

単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びイヌを用いた毒性試験において、本薬の急性毒性が評価された。

ラット 7 日間静脈内投与毒性試験において本薬 0.5、2 及び 5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与した結果、初回投与後に 5 mg/kg 群で血清 Ca の低値が認められたが、一般状態の変化や死亡は認められなかった。

ラット小核試験 (CTD 4.2.3.3.2-1) において本薬 5、7.5、10 及び 12.5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内持続投与した結果、初回投与後に 7.5 mg/kg 以上の群で死亡、嗜眠及び立毛が認められた。

イヌ 7 日間静脈内投与毒性試験において本薬 0.5、2 及び 5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与した結果、初回投与後に 2 及び 5 mg/kg 群で血清 Ca の低値が認められ、2 mg/kg 以上の群で嗜眠、振戦、痙攣、呼吸困難及び嘔吐等が認められたが、死亡は認められなかった。

ラット及びイヌの静脈内投与による概略の致死量は、それぞれ 7.5 mg/kg 及び 5 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット（6 カ月間）及びイヌ（6 カ月間）における静脈内投与毒性試験が実施された。主な所見は、振戦、嘔吐、痙攣、体重増加抑制、摂餌量の減少及び QTc の延長であり、本薬の薬理作用である血清 Ca 低下による直接的あるいは二次的な影響と考えられた。ラット（6 カ月間）及びイヌ（6 カ月間）における無毒性量（ラット：1 mg/kg、イヌ：0.2 mg/kg）での曝露量（AUC）は、臨床最大用量（15 mg）投与時の曝露量と比較して、ラットで 0.53 倍、イヌで 0.05 倍であった。

5.2.1 ラット 6 カ月静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（CTD 4.2.3.2-4：試験番号 119037）

雌雄ラットに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 6 カ月間連日静脈内投与し、3 mg/kg 群及び対照群について、4 週間休薬後の回復性が検討された。0.3 mg/kg 群の雄 1 例で投与 103 日目に死亡が認められたが、死因を示唆する所見は認められなかったことから、偶発的なものと判断された。1 mg/kg 群の雌 1 例を一般状態の悪化により投与 70 日目に切迫剖検したところ、自然発生性のリンパ腫が認められた。3 mg/kg 群の雄 1 例を断続的な痙攣により切迫剖検したが、剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、顕著な血清 Ca 低下により痙攣が生じたと判断された。0.3 mg/kg 以上の群で血清 Ca の低値及び血清 P の高値、1 mg/kg 以上の群で副甲状腺の主細胞好酸性化、3 mg/kg 群で振戦、自発運動減少、平伏姿勢、非協調運動、歩行異常、異常発声、体重増加抑制及び摂餌量の低値、好中球数の高値、リンパ球数の低値、血清アルブミン及び A/G 比の高値、血清カリウム及びグロブリンの低値、脾臓重量の低値、並びにびらんを伴う胃粘膜の黒色巣あるいは胃粘膜の陥凹が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。なお、1 mg/kg 以上で認められた副甲状腺の主細胞好酸性化は本薬による過度の血清 Ca 低下が長期間持続したことにより PTH を産生する主細胞が二次的に活性化されたものと判断された。

本薬 3 mg/kg 以上で顕著な血清 Ca 濃度の低下による自発運動減少や痙攣等が認められたことから、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 イヌ 6 カ月静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（CTD 4.2.3.2-7：試験番号 119036）

雌雄イヌに本薬 0.2、0.5 及び 0.9 mg/kg 又は溶媒を 2 日に 1 回 6 カ月間隔日静脈内投与し、0.9 mg/kg 群及び対照群について、4 週間休薬後の回復性が検討された。0.2 mg/kg 以上の群で血清 Ca の低値及び血清 P の高値、0.5 mg/kg 以上の群で嘔吐、流涎、自発運動減少、体重減少又は体重増加抑制、摂餌量減少、QTc 延長、並びに網状赤血球数の減少、0.9 mg/kg 群で振戦が認められた。休薬によりいずれの変化も回復が認められた。

無毒性量は 0.2 mg/kg と判断された。

5.3 遺伝毒性試験（CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-5～6 及び 4.2.3.3.2-1：試験番号 4169-NC-104、4169-NC-105、4169-NC-112 及び 4169-NC-122）

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた小核試験等が実施された。細菌を用

いた復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌の TA100 及び TA1535 株で陽性反応が認められたが、SH 基を有するアミノ酸及びペプチドは SH 基を介して活性酸素種を生じ TA100 株に対して陽性反応を示すことが報告されており（Science 220: 961-963, 1983、Mutagenesis 4: 221-227, 1989 等）、TA1535 株でも同様の機序で陽性反応を示したと考えられることから、ほ乳類動物に外挿されない遺伝子突然変異が誘発されたと判断された。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた小核試験は陰性結果が得られた。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットにおけるがん原性試験が実施され、いずれもがん原性は示さなかった。ラットにおいて腫瘍が認められなかった用量（1.6 mg/kg）での曝露量（AUC）は、臨床最大用量（15 mg）投与時の曝露量と比較して、0.33 倍であった。

5.4.1 Tg.rasH2 マウス 26 週間皮下投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-2：試験番号 116846）

雌雄 Tg.rasH2 マウスに本薬 0.375/0.3、0.75/1 及び 1.5/3（雄/雌）mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 26 週間皮下投与した。その結果、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められず、本薬は Tg.rasH2 マウスにおいてがん原性を示さなかった。

5.4.2 ラット 2 年間皮下投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-5：試験番号 116848）

雌雄ラットに本薬 0.2、0.4、0.8 及び 1.6 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 2 年間皮下投与した。その結果、腫瘍性病変として、雌の各群で下垂体前葉の腺腫の頻度の増加が認められた。各群における下垂体前葉の腺腫の頻度は 0.2 mg/kg 群 86 %、0.4 mg/kg 群 86 %、0.8 mg/kg 群 88 %、1.6 mg/kg 群 71 %、溶媒対照群 77 %であったが、施設背景値の範囲（63～85 %）を軽微に超える程度であり、発現頻度に用量依存性も認められなかった。また、非腫瘍性病変として、皮下投与部位に線維化が認められた。以上、本薬はラットにおいてがん原性を示さなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は、ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。受胎能又は胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：3 mg/kg、ウサギ：1.5 mg/kg）での曝露量（AUC）は、臨床最大用量（15 mg）投与時の曝露量と比較して、ラットで 1.49 倍、ウサギで 3.59 倍であった。なお、本薬について、胎盤通過性は低く、乳汁中に移行することが示された（「4.2.2 ラットにおける胎盤通過」及び「4.4.2 ラットにおける乳汁排泄」の項参照）。

5.5.1 ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-3：試験番号 119088）

雌雄ラットに本薬 0.75、1.5 及び 3 mg/kg 又は溶媒を、雄には交配前 28 日から剖検前日まで、雌には交配前 15 日から妊娠 17 日まで 1 日 1 回静脈内投与した。親動物では 1.5 mg/kg 以上の群で振戦、運動失調及び平伏姿勢等、体重増加抑制、3 mg/kg 群で摂餌量の減少及び性周期の延長が認められた。受胎能及び胚・胎児発生並びに胎児の外表、内臓及び骨格に対する影響は認められなかった。無毒性量について、親動物の一般毒性は 0.75 mg/kg/日、雌雄ラットの受胎能及び胎児は 3 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-6 : 試験番号 119089)

妊娠ウサギに本薬 0.375、0.75 及び 1.5 mg/kg 又は溶媒を妊娠 7～19 日に 1 日 1 回静脈内投与した。0.375 mg/kg 群で 2 例、0.75 mg/kg 群で 1 例及び 1.5 mg/kg 群で 1 例が切迫屠殺され、これらの動物では体重減少及び摂餌量の減少が認められた。この摂餌量減少の原因は不明であるが、死亡は用量依存性のない変化であり、ウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験では、2.25 mg/kg まで死亡例は認められていないことから、投与に起因した変化ではないと判断された。母動物では 1.5 mg/kg 以上の群で糞便数の減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。無毒性量について、母動物の一般毒性は 0.75 mg/kg/日、胎児は 1.5 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 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 (CTD 4.2.3.5.3-1: 試験番号 116847)

妊娠ラットに本薬 0.75、1.5 及び 3 mg/kg 又は溶媒を妊娠 7 日から授乳 20 日まで 1 日 1 回静脈内投与した。3 mg/kg 群で 1 例が切迫屠殺され、この動物では振戦、脱水、消瘦、体重減少及び摂餌量の減少等が認められた。母動物では、1.5 mg/kg 以上の群で振戦、流涎、妊娠期間の延長、3 mg/kg 群で脱水、円背、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。妊娠期間の延長については、血清 Ca 低下による子宮平滑筋収縮の減弱が原因と申請者は説明している。出生児では、1.5 mg/kg 以上の群で体重増加抑制、3 mg/kg 群で生産児数の低値、死産児数の高値及び生存率の低値が認められた。これらの所見については母動物の栄養状態の悪化が原因と申請者は説明している。無毒性量について、母動物の一般毒性及び出生児の生存・発育は 0.75 mg/kg/日、出生児の性成熟、行動機能及び生殖機能は 3 mg/kg/日と判断されている。

5.6 局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-1 : 試験番号 117458)

雄性イヌを用いて、本薬 5 mg/mL 又は溶媒を右前肢橈側皮静脈内及び右後肢伏在静脈付近に単回皮下投与し、局所刺激性を評価した。投与部位の肉眼所見 (Draize 変法による刺激性スコア)、投与部位の剖検及び病理組織学的検査において影響は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 不純物の安全性評価

5.7.1.1 不純物を含有する原薬のラット 4 週間静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-1: 試験番号 119181)

雌雄ラットに原薬及び製剤に含まれる可能性のある不純物及び分解物 ■ 種を添加した原薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 4 週間静脈内投与した。0.3 mg/kg 以上の群で血清 Ca の低値及び血清 P の高値、1 mg/kg 以上の群で副甲状腺の主細胞好酸性化、3 mg/kg 群で振戦、自発運動減少、平伏姿勢、歩行異常、異常発声及び体重増加抑制等が認められた。不純物を添加しない原薬とほぼ同様の所見であり、添加した不純物特有の毒性変化は認められず、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

5.7.1.2 不純物A* の遺伝子突然変異試験 (CTD 4.2.3.7.6-4 : 試験番号 118280)

原薬に含まれる可能性のある不純物のうち、不純物A* が *in silico* 評価で警告構造を示したため、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。不純物A* は遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

5.7.2 免疫原性試験

免疫原性試験は実施していないが、ラット及びイヌ反復投与毒性試験において、反復投与後の本薬の血漿中本薬濃度低下及び免疫系の賦活化等の抗エテルカルセチド抗体の産生を示唆する所見は認められなかった。なお、ラット及びイヌ反復投与毒性試験で好中球数の高値、リンパ球数の低値、脾臓及び胸腺の重量低値が認められたが、いずれも本薬の直接的な影響ではなく、血清 Ca 低下によるストレスに関連した変化であると判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、ラット及びイヌ反復投与毒性試験における無毒性量の臨床最大用量に対する安全域は 1 倍未満と説明されていることから、ラット及びイヌ反復投与毒性試験で認められた毒性変化が臨床使用時に発現する可能性はないか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PTH は腎での Ca 排泄に関与しており、CaSR 作動薬は PTH 低下作用を介して腎での Ca 排泄を亢進させることから、腎機能の低下・喪失した SHPT 患者と比較して、正常動物では CaSR 作動薬による血清 Ca の低下が生じやすい可能性が考えられる。ラット及びイヌで認められた毒性変化はいずれも本薬の薬理作用に基づく血清 Ca 濃度の低下による直接的あるいは二次的な影響であり、臨床使用時には血清 Ca 濃度をモニターしつつ、低 Ca 血症の症状に注意することで、安全に使用することが可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して実施された臨床試験のうち、国内第 I 相試験及び国内第 I/II 相試験では██████剤が用いられ、国内第 III 相試験では███剤が用いられた。

血漿中及び尿中本薬濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定され、血漿中濃度の定量下限値は 0.2 ng/mL であり、尿中濃度の定量下限値は 50.0 ng/mL であった。代謝物の血漿中濃度については還元処理により代謝物 M11 に変換後、LC/MS/MS 法を用いて測定され、M11 の定量下限値は 50.0 ng/mL であった。

抗エテルカルセチド抗体の測定には、国内第 I 相試験及び国内第 I/II 相試験では酵素免疫測定法が用いられ、国内第 III 相試験では表面プラズモン共鳴法が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2 : 試験番号 119313)

健康成人及び CKD 患者の血液に本薬 (50~10,000 ng/mL) をインキュベートしたときの血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ 42~52 %及び 37~44 %であった。検討した濃度範囲で濃度依存性は認められず、健康成人及び CKD 患者において血漿タンパク結合率に差異は認められなかった。

6.2.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3 : 試験番号 118358)

健康成人及び CKD 患者の血液に本薬の [¹⁴C] 標識体である [¹⁴C] Ac (0.1~10.0 μmol/L) をインキュベートしたときの血液／血漿中濃度比はそれぞれ 0.50~0.56 及び 0.64~0.69 であり、血球移行性は認められなかった。検討した濃度範囲で濃度依存性は認められず、健康成人及び CKD 患者において血液／血漿中濃度比に差異は認められなかった。

6.2.1.3 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.3-3 及び 5.3.2.2-1 : 試験番号 118358 及び 119917)

ヒトの血液、肝細胞、肝 S9 画分及び腎 S9 画分と本薬の [^{14}C] 標識体 ([^{14}C] Ac) 5 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベートしたときの代謝物組成が検討された。血液中には血清アルブミンとの複合体である SAPC が最も多く認められ (71.4%)、未変化体も認められた (14.1%)。肝細胞、肝 S9 画分及び腎 S9 画分中には主に未変化体、代謝物 M10 及び M11 等が認められた。

また、ヒト肝由来試料 (ミクロソーム及び S9) に、本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ 及び非選択的なシトクロム P450 (以下、「CYP」) 阻害薬を添加したとき、本薬の代謝は、CYP 阻害薬の影響を受けなかったことから、本薬の代謝には CYP は関与しないと考えられた。

6.2.1.3.2 CYP 阻害及び誘導作用 (CTD 5.3.2.2-3、5.3.2.2-4 及び 5.3.2.2-5 : 試験番号 4169-NC-124、119314 及び 4169-NC-125)

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.2~5.0 $\mu\text{g/mL}$) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討され、いずれの CYP 分子種についても酵素活性の低下は認められなかった。

また、ヒト肝ミクロソームに本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベートし、各 CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の活性に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討され、本薬による各 CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞と本薬 (0.2~10.0 $\mu\text{g/mL}$) をインキュベートし、各 CYP 分子種 (1A2、2B6、3A4) に対する本薬の誘導作用が検討され、本薬による CYP 誘導作用は認められなかった。

6.2.1.3.3 膜透過性、トランスポーター基質性及び阻害の検討 (CTD 5.3.2.3-1 及び 5.3.2.3-2 : 試験番号 118052 及び 119513)

LLC-PK1 細胞を単層培養し、本薬の [^{14}C] 標識体 ([^{14}C] Ac) 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの膜透過性が評価された。頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数は $0.6 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であり、本薬の膜透過性は低かった。

P-糖タンパク発現 LLC-PK1 細胞及び乳がん耐性タンパク発現 MDCKII 細胞に本薬の [^{14}C] 標識体 ([^{14}C] Ac) 1~20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬はこれらの輸送体の基質にはならないことが示された。また、P-糖タンパク及び乳がん耐性タンパクの特異的基質の輸送を指標として本薬の阻害作用について検討したとき、本薬は 50 $\mu\text{mol/L}$ までこれらの輸送体に対する阻害作用を示さなかった。

有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1、OAT3、有機アニオントランスポーターポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 2、ペプチドトランスポーター (以下、「PEPT」) 1 及び PEPT2 を発現させた HEK293 細胞に本薬の [^{14}C] 標識体 ([^{14}C] Ac) 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬はこれらの輸送体の基質にはならないことが示された。また、各輸送体の特異的基質の輸送を指標として、本薬の OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 に対する阻害作用について検討したとき、本薬は 50 $\mu\text{mol/L}$ まで阻害作用を示さなかった。

胆汁酸トランスポーターを発現させた Sf9 細胞膜ベシクルに本薬 0.007~133 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬はトランスポーター阻害作用を示さなかった。

6.2.2 国内第I相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 ONO-5163-■ <20■年■月~■月>)

20~45歳の日本人健康成人 (目標症例数 16例: 本薬群各 6例、プラセボ 4例) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg 及び 5 mg 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 16 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 12 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中及び尿中薬物動態パラメータを表 12 に示した。

<表 12 健康成人における単回静脈内投与時の本薬の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ>

投与量	例数	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	fe (%)
2 mg	6	361± 43	20±1	— ^{a)}
5 mg	6	828±104	20±3	28.4±3.5

平均値±標準偏差

a) 尿中排泄率が測定されなかった

安全性について、有害事象はプラセボ群 25.0 % (1/4 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 国内第I/II相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 試験番号 ONO-5163-■ <20■年■月~20■年■月>)

20 歳以上の血液透析下の日本人 SHPT 患者 (目標症例数: 単回パート 18 例〈本薬群各 4 例、プラセボ群 6 例〉、反復パート 22 例〈本薬各群 8 例、プラセボ群 6 例〉、漸増反復パート〈本薬群 21 例〉) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検単回投与及び反復投与試験並びに非盲検非対照反復漸増投与試験が国内 16 施設で実施された。

6.2.3.1 単回静脈内投与

用法・用量は、本薬 5 mg、10 mg 及び 20 mg 又はプラセボを単回静脈内投与することとされた。

組み入れられた 18 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータを表 13 に示した。なお、本薬 5、10 及び 20 mg を投与したときの透析による血漿中本薬濃度の低下率 (透析直後の血漿中本薬濃度/透析直前の血漿中本薬濃度×100) は、35~38 %であった。

<表 13 SHPT 患者における単回静脈内投与時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ>

投与量	例数	AUC _{0-t} ^{a)} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h) ^{b)}
5 mg	4	1,110±360	81
10 mg	4	2,550±110	130, 180
20 mg	4	5,460±680	190

個別値 (AUC_{0-t} は平均値±標準偏差)

a) 投与 4 日目の透析前までの AUC

b) 10 mg 群では n=2、それ以外は n=1

安全性について、有害事象はプラセボ群 33.3 % (2/6 例)、本薬 5 mg 群及び本薬 10 mg 群各 25.0 % (1/4 例) に認められ、副作用はプラセボ群 16.7% (1/6 例: 「心房粗動」) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3.2 反復静脈内投与

用法・用量は、本薬 2.5 mg 及び 5 mg 又はプラセボを週 3 回 4 週間透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与することとされた。

組み入れられた 22 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 16 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 14、投与開始 29 日目までの血漿中本薬トラフ濃度の推移は表 15 のとおりであった。

<表 14 SHPT 患者における反復静脈内投与時の本薬の血漿中薬物動態パラメータ>

	投与量	例数	AUC _{0-t} ^{a)} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1 日目	2.5 mg	8	600±133	33±32
	5 mg	7	1,200±560	45±31
27 日目	2.5 mg	8	1,830±380	—
	5 mg	8	3,860±1,840	—

平均値±標準偏差

a) 投与 3 日目の透析前までの AUC

<表 15 SHPT 患者における反復静脈内投与時の本薬の血漿中トラフ濃度推移^{a)}>

		3 日目	6 日目	15 日目	20 日目	24 日目	29 日目
2.5 mg	例数	8	8	7	7	7	7
	血漿中濃度 (ng/mL)	9.0±2.3	14.4±3.0	27.7±7.5	36.6±10.0	39.8±8.8	42.9±9.2
5 mg	例数	8	8	8	8	8	8
	血漿中濃度 (ng/mL)	17.6±9.6	29.9±14.4	62.3±32.8	72.1±34.9	79.7±34.6	87.7±42.9

平均値±標準偏差

a) 透析前の血漿中本薬トラフ濃度

安全性について、有害事象はプラセボ群 33.3 % (2/6 例)、本薬 2.5 mg 群 87.5 % (7/8 例)、本薬 5 mg 群 37.5 % (3/8 例) に認められ、副作用は本薬 2.5 mg 群 50.0 % (4/8 例)、本薬 5 mg 群 12.5 % (1/8 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は本薬 2.5 mg 群 12.5 % (1/8 例:「心肺停止」) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、処置により回復した。

6.2.3.3 漸増反復静脈内投与

用法・用量は、本薬 5 mg を開始用量として、2.5～15 mg の範囲で用量調節し、週 3 回 12 週間透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与することとされた。

組み入れられた 24 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、5 mg の用量を 8 週間維持した 8 例における投与開始 57 日目までの透析前の血漿中本薬トラフ濃度の推移は表 16 のとおりであった。

<表 16 SHPT 患者における反復静脈内投与時の本薬の血漿中トラフ濃度推移^{a)}>

	8 日目	15 日目	22 日目	29 日目	36 日目	43 日目	50 日目	57 日目
例数	8	8	8	8	8	8	8	8
血漿中濃度 (ng/mL)	34.7±10.4	50.9±14.5	70.9±16.1	78.1±23.2	87.4±24.6	94.2±26.4	98.6±25.4	106±30

平均値±標準偏差

a) 透析前の血漿中本薬トラフ濃度

安全性について、有害事象は 83.3 % (20/24 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」29.2 % (7/24 例)、「血中 Ca 減少」16.7 % (4/24 例)、「嘔吐」12.5 % (3/24 例) 及び「下痢」

8.3 % (2/24 例) であった。また、副作用は 37.5 % (9/24 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「血中 Ca 減少」16.7 % (4/24 例) のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 8.3 % (2/24 例：「敗血症」及び「末梢性動脈閉塞性疾患・壊疽・背部痛」各 1 例) 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。投与中止に至った有害事象は 4.2 % (1/24 例：「敗血症」) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

6.2.4 海外マスバランス試験 (CTD 5.3.3.2-2 (参考) : 試験番号 20130147 <2014 年 2 月～8 月>)

18 歳以上の血液透析下の末期腎不全患者 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬のマスバランス及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [^{14}C] 標識体 10 mg を単回静脈内投与することとされた。

組み入れられた 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、投与 176 日までの透析液中、尿中及び糞中には、それぞれ投与放射能の 59.6 %、3.2 %及び 4.5 %の放射能が排泄され、本薬の主な排泄経路は血液透析であった。透析液中及び尿中には主に本薬未変化体及び代謝物 M13 等が認められ、SAPC は認められなかった。なお、投与 4 日目の透析装置からの放射能の回収は 0.005 %であり、透析装置への吸着はほとんど認められなかった。

血漿中では、本薬は主に SAPC として存在し、投与 68 時間までの総放射能の AUC の 72.9 %を占めた。また、血漿中の本薬の未変化体の割合は 17.4 %であった。

安全性について、有害事象は 83.3 % (5/6 例) に認められ、副作用は 33.3 % (2/6 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は「便秘」33.3 % (2/6 例) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は 16.7 % (1/6 例：「肺炎」) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、SHPT 患者に本薬を反復投与したときの血漿中濃度推移について以下のように説明した。

非臨床試験 (「4.1.2 反復投与試験」の項参照) では、高用量群において反復投与最終日に血漿中本薬の AUC_{0-4} が上昇する傾向が認められた。SHPT 患者を対象とした 4 週間の反復投与試験 (「6.2.3.2 反復静脈内投与」の項参照) では投与 29 日目頃まで本薬の血漿中濃度は緩やかな上昇傾向を示したが、SHPT 患者を対象とした 12 週間の反復投与 (「6.2.3.3 漸増反復静脈内投与」の項参照) では、投与 29 日目以降、概ね定常状態に到達すると考えられた。

また、本薬の長期投与試験では、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった (「7.R.3.2 長期投与時の安全性について」の項参照)。

以上より、反復投与に伴う血漿中本薬濃度の増加傾向については、現時点では、臨床的に特段問題はないと考える。

機構は申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第 III 相試験（ONO-5163-■ 試験）及び国内長期投与試験（ONO-5163-■ 試験）が評価資料として提出された。

7.1 第 III 相試験

7.1.1 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 ONO-5163-■ <2014 年 10 月～20■ 年 ■ 月>）

20 歳以上の血液透析下の SHPT 患者（表 17）（目標症例数 150 例：各群 75 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 37 施設で実施された。

<表 17 主な選択・除外基準>

<主な選択基準>	
・週 3 回の血液透析を受けている慢性腎不全患者	
・透析前血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 300 pg/mL 以上	
<主な除外基準>	
・補正血清 Ca 濃度（中央測定値）が 8.4 mg/dL 未満	

用法・用量は、4 週間以内の観察期後に、表 18 に従い本薬又はプラセボを週 3 回 12 週間透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与することとされた。なお、組入れ時に P 吸着剤（沈降炭酸 Ca 製剤含む）、Ca 製剤及び活性型ビタミン D 製剤が投与されていた患者では用法・用量を変更せずそのまま継続することとされた。

<表 18 用法・用量>

	本薬又はプラセボ
開始用量	5 mg
用量調節範囲	2.5～15 mg
目標血清 iPTH 濃度	60～240 pg/mL
用量調節方法	治験責任医師又は治験分担医師が、血清 iPTH 濃度と忍容性を勘案し、原則 4 週間ごとに調節。 <増量> 1～4 のすべてに合致し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が安全性及び忍容性に問題ないと判断した場合に 5 mg 増量。ただし、減量後初めての増量は、減量直前の用量まで。 1. 増量時まで増量前の用量を 4 週間以上維持している。 2. 血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 240 pg/mL を超えている。 3. 補正血清 Ca 濃度（中央測定値）が 8.4 mg/dL 以上である。 4. 増量時に症候性低 Ca 血症等、増量不可な有害事象が発現していない。 <減量> 1 又は 2 のいずれかの基準に該当した場合に 2.5 mg 減量。 1. 血清 iPTH 濃度（中央測定値）が 60 pg/mL 未満に低下した場合。減量前の用量が 2.5 mg の場合は休業し、血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上となった後に必要に応じて 2.5 mg から再開。 2. 有害事象の発現により減量が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合。 <休業> 1～3 のいずれかの基準に該当した場合。 1. 透析前の補正血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下した場合。休業後の再開は、補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上に回復した後に、原則、休業前の用量から 2.5 mg 減量した用量（休業前の用量が 2.5 mg の場合は 2.5 mg）。 2. 症候性低 Ca 血症が発現した場合。休業後の再開は、原則、休業前と同用量か 2.5 mg 減量した用量。 3. 有害事象の発現により休業が必要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合。休業後の再開は、原則、休業前と同用量か 2.5 mg 減量した用量。

ランダムに割り付けられた 155 例（プラセボ群 77 例、本薬群 78 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 13 例（プラセボ群 9 例、本薬群 4 例）であり、中止理由の内訳は、「患者の意思」8 例（プラセボ群 7 例、本薬群 1 例）、「有害事象」2

例（本薬群 2 例）、「医師の判断」2 例（各群 1 例）及び「中止基準に該当」1 例（プラセボ群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度（60～240 pg/mL）達成率」は表 19 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、有意水準両側 5%、スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度及び補正血清 Ca 濃度並びにシナカルセト塩酸塩の wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定）。

＜表 19 投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率＞

	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)
投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率 (%) ^{a)}	1.3 % (1/77 例)	59.0 % (46/78 例)
群間差 (本薬群－プラセボ群) ^{b)} [95 %信頼区間]	60.0 % [49.7, 70.4]	
p 値 ^{c)}	$p < 0.0001$	

a) 投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度のデータが無い又は救済治療を実施した患者は非達成とした

b) スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度及び補正血清 Ca 濃度並びにシナカルセト塩酸塩の wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 推定量

c) スクリーニング検査時の血清 iPTH 濃度及び補正血清 Ca 濃度並びにシナカルセト塩酸塩の wash out の有無により層別した Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5 %

安全性について、有害事象はプラセボ群 72.7 % (56/77 例)、本薬群 65.4 % (51/78 例) に認められ、副作用はプラセボ群 3.9 % (3/77 例)、本薬群 19.2 % (15/78 例) に認められた。いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象及び副作用は表 20 及び表 21 のとおりであった。

＜表 20 いずれかの群で 2.0 %以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)		プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)
全体	72.7 (56)	65.4 (51)	筋肉痛	1.3 (1)	2.6 (2)
鼻咽頭炎	19.5 (15)	20.5 (16)	頸部痛	0 (0)	2.6 (2)
嘔吐	0 (0)	5.1 (4)	発疹	0 (0)	2.6 (2)
下痢	2.6 (2)	3.8 (3)	高血圧	0 (0)	2.6 (2)
インフルエンザ	2.6 (2)	3.8 (3)	胃腸炎	3.9 (3)	1.3 (1)
処置による低血圧	1.3 (1)	3.8 (3)	上気道の炎症	3.9 (3)	1.3 (1)
悪心	0 (0)	3.8 (3)	背部痛	2.6 (2)	1.3 (1)
血中 Ca 減少	0 (0)	3.8 (3)	咳嗽	2.6 (2)	1.3 (1)
補正 Ca 減少	0 (0)	3.8 (3)	そう痒症	2.6 (2)	1.3 (1)
頭痛	3.9 (3)	2.6 (2)	挫傷	6.5 (5)	0 (0)
便秘	2.6 (2)	2.6 (2)	腹部膨満	2.6 (2)	0 (0)
口内炎	2.6 (2)	2.6 (2)	発熱	2.6 (2)	0 (0)
気管支炎	2.6 (2)	2.6 (2)	歯肉炎	2.6 (2)	0 (0)
筋痙攣	2.6 (2)	2.6 (2)	シャント狭窄	2.6 (2)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	1.3 (1)	2.6 (2)	低血圧	2.6 (2)	0 (0)
関節痛	1.3 (1)	2.6 (2)			

MedDRA / J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

＜表 21 いずれかの群で 2.0 %以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)
全体	3.9 (3)	19.2 (15)
嘔吐	0 (0)	3.8 (3)
補正 Ca 減少	0 (0)	3.8 (3)
血中 Ca 減少	0 (0)	2.6 (2)

MedDRA / J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 2.6 % (2/78 例)：「脳梗塞」及び「血腫」各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本

薬群 2.6 % (2/78 例：「脳梗塞」及び「発疹」各 1 例) に認められ、本薬群の「発疹」1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、軽度であった。

7.1.2 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1：試験番号 ONO-5163-■ <2014年10月～2016年■月>)

20 歳以上の血液透析下の SHPT 患者 (表 22) (目標症例数 180 例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 41 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間以内の観察期後に、表 18 に準じて本薬を週 3 回 52 週間透析終了時の返血時に透析回路静脈側ルートより投与することとされた。なお、投与期間中は治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき必要に応じて P 吸着剤 (沈降炭酸 Ca 製剤含む)、Ca 製剤及び活性型ビタミン D 製剤の新規投与又は増量等がなされた。

<表 22 主な選択・除外基準>

<主な選択基準>	
・週 3 回の血液透析を受けている慢性腎不全患者	
・透析前血清 iPTH 濃度 (中央測定値) が 240 pg/mL 超	
<主な除外基準>	
・補正血清 Ca 濃度 (中央測定値) が 8.4 mg/dL 未満	

本試験に組み入れられた 191 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 190 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 31 例であり、中止理由の内訳は、「有害事象」14 例、「医師の判断」8 例 (うち 1 例は未投与例)、「患者の意思」6 例及び「除外基準に抵触」3 例であった。

有効性について、「投与開始 85、169 及び 365 日目の血清 iPTH 濃度 (60～240 pg/mL) 達成率」はそれぞれ 60.5 % (107/177 例)、73.8 % (127/172 例) 及び 87.5 % (140/160 例) であった。

安全性について、有害事象は 96.8 % (184/190 例) に認められ、5.0 % 以上認められた有害事象は表 23 のとおりであった。また副作用は 27.9 % (53/190 例) に認められ、5.0 % 以上認められた副作用は「補正 Ca 減少」9.5 % (18/190 例) 及び「血中 Ca 減少」8.4 % (16/190 例) であった。

<表 23 5.0 % 以上に認められた有害事象>

	本薬群 (190 例)		本薬群 (190 例)
全体	96.8 (184)	処置による低血圧	7.4 (14)
鼻咽頭炎	57.4 (109)	便秘	6.3 (12)
下痢	17.9 (34)	擦過傷	6.3 (12)
挫傷	15.8 (30)	接触性皮膚炎	6.3 (12)
補正 Ca 減少	10.0 (19)	湿疹	5.8 (11)
嘔吐	9.5 (18)	回転性めまい	5.3 (10)
創傷	8.4 (16)	胃腸炎	5.3 (10)
血中 Ca 減少	8.4 (16)	四肢痛	5.3 (10)
背部痛	8.4 (16)		

MedDRA / J ver.18.0 発現割合 % (発現例数)

死亡例は 1.1 % (2/190 例：「突然死」及び「脳幹出血」各 1 例) に認められ、「突然死」1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった²⁾。死亡以外の重篤な有害事象は 13.7 % (26/190 例：「シャ

²⁾ 治験薬投与開始 358 日目に会話がしづらいつつと状態で救急搬送されたものの死亡した。当該患者は動脈硬化が非常に強かったことから、何らかの血管イベントの可能性も考えられたが、死因を特定できなかったことから、治験薬との因果関係は否定されなかった。

ント閉塞」及び「肝細胞癌」各2例、「心房細動」、「うっ血性心不全」、「心筋梗塞」、「白内障」、「急性膵炎・網膜剥離」、「出血性腸憩室・上腕骨骨折・回転性めまい」、「胃食道逆流性疾患」、「痔核」、「大腸穿孔」、「腹膜穿孔」、「胆管結石」、「大葉性肺炎」、「リステリア菌性髄膜炎・橋本脳症」、「腎嚢胞感染」、「脱水」、「カルチノイド腫瘍」、「肺腺癌」、「ラクナ梗塞」、「水腎症・尿路感染」、「大動脈解離」、「血腫」及び「動脈瘤破裂」各1例)に認められ、「心筋梗塞」、「胃食道逆流性疾患」及び「大動脈解離」各1例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも投与中止後に軽快又は回復した。治験薬の投与中止に至った有害事象は7.4% (14/190例:「肝細胞癌」2例、「胃食道逆流性疾患・鼻出血」、「ジスキネジア」、「低Ca血症」、「心筋梗塞」、「大腸穿孔」、「肺腺癌」、「アルツハイマー型認知症」、「リステリア菌性髄膜炎・橋本脳症」、「脳幹出血」、「突然死」、「大動脈解離」及び「カルチノイド腫瘍」各1例)に認められ、「胃食道逆流性疾患・鼻出血」、「ジスキネジア」、「低Ca血症」、「心筋梗塞」、「突然死」及び「大動脈解離」各1例以外は治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の7.R.1.1～3の検討及び確認を行った結果から、本薬の血液透析下のSHPTに対する有効性は示されたと考える。

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。

7.R.1.1 主要評価項目について

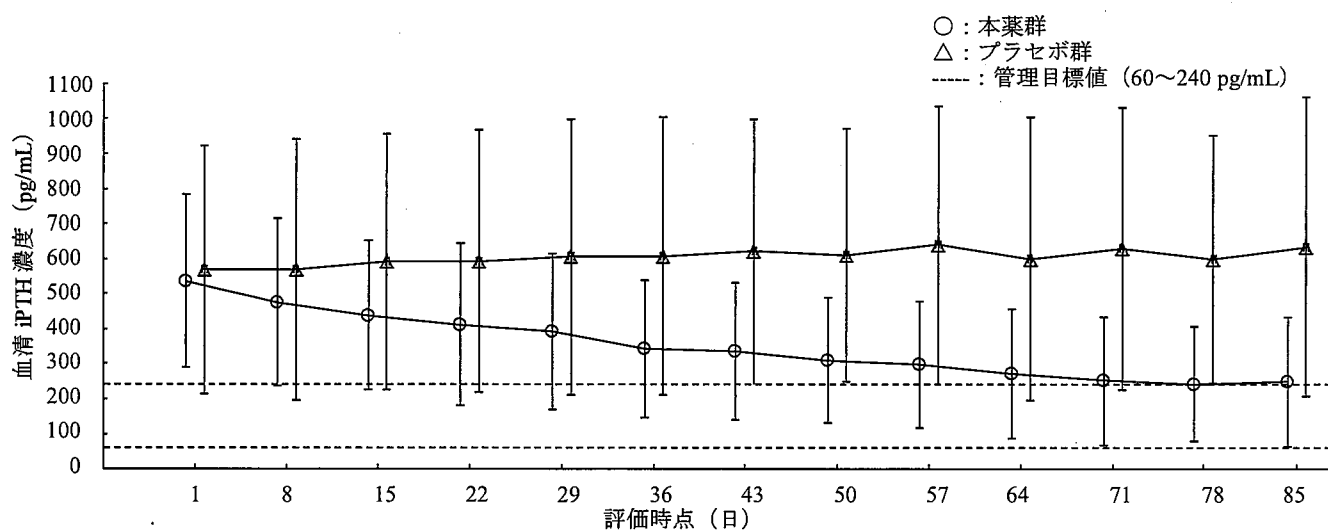
国内第III相試験において、主要評価項目である「投与開始85日目の血清iPTH濃度達成率」について本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた(表19)。なお、血清iPTH濃度はCKD-MBD診療ガイドラインの血清iPTH濃度の管理目標値が60～240pg/mLであることを踏まえて設定された。

機構は、国内第III相試験において本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証されており、本薬の血液透析下のSHPT患者に対する有効性は示されたと考える。

7.R.1.2 主な副次評価項目について

国内第III相試験における副次評価項目のうち「投与開始85日目の血清iPTH濃度のベースラインからの変化率」(平均値±標準偏差)について、プラセボ群は $12.49 \pm 29.16\%$ 、本薬群は $-52.09 \pm 22.82\%$ であり、本薬群では血清iPTH濃度が減少していた。

国内第III相試験における血清iPTH濃度の推移は図1のとおりであり、本薬群では経時的に低下した一方、プラセボ群では低下する傾向は認められなかった。

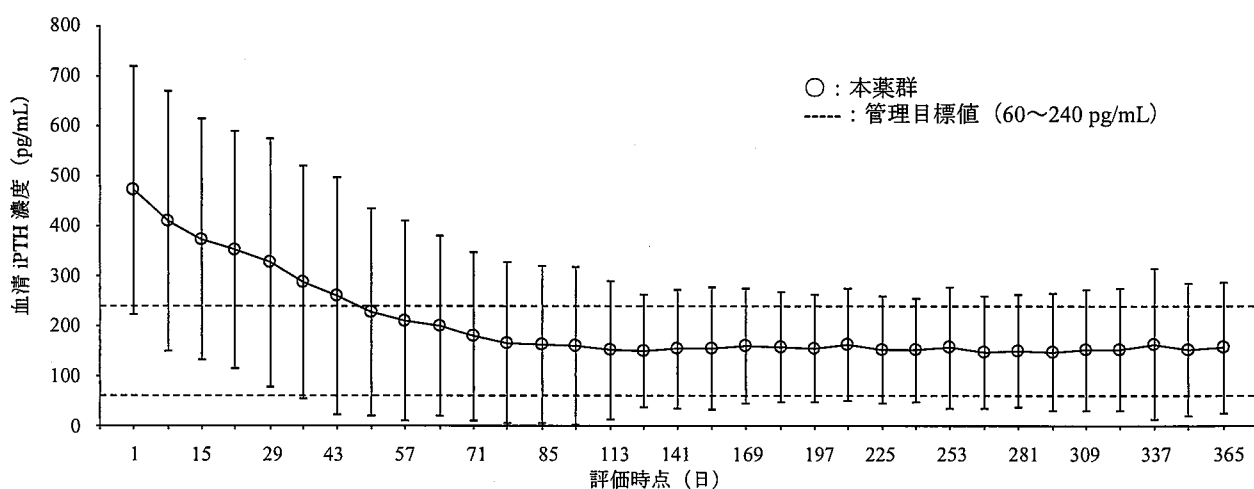


評価時点（日）	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
プラセボ群（例）	77	76	75	76	76	72	71	71	69	68	66	65	66
本薬群（例）	78	78	78	77	76	76	76	74	74	75	74	73	74

<図1 血清 iPTH 濃度（平均値±標準偏差）の推移（国内第III相試験）>

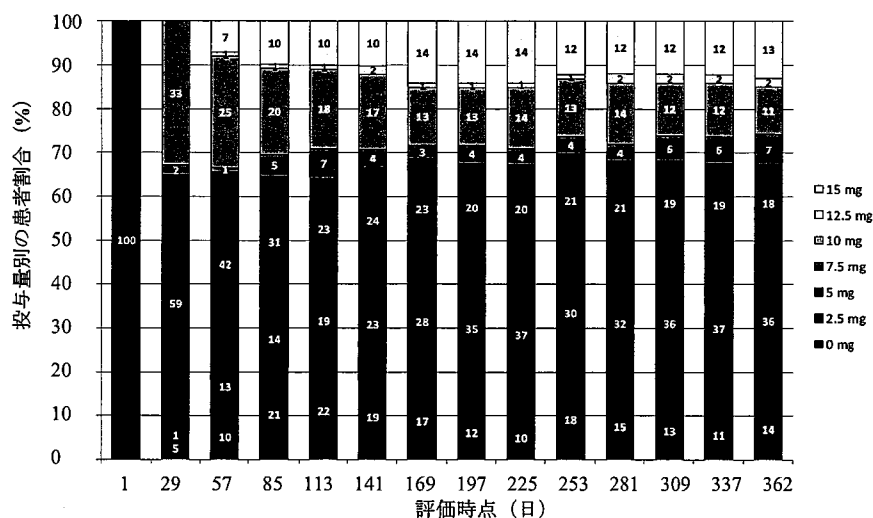
7.R.1.3 長期投与時の有効性について

国内長期投与試験における血清 iPTH 濃度の推移及び本薬投与量は図2及び図3のとおりであり、機構は、本薬の用量を調節しながら投与することで血清 iPTH 濃度は管理目標値の範囲内に維持される傾向にあることを確認した。



評価時点（日）	1	15	29	43	57	71	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
本薬群（例）	190	188	189	189	182	180	177	174	175	172	171	166	164	163	161	161	160

<図2 血清 iPTH 濃度（平均値±標準偏差）の推移（国内長期投与試験）>



<図3 時期別本薬投与量の分布（国内長期投与試験）>

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

国内第 III 相試験における背景因子別の「投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率」は表 24 のとおりであり、以下のいずれのサブグループにおいても、投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率はプラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められた。

<表 24 背景因子別の投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率（国内第 III 相試験）>

背景因子	区分	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)
年齢	65 歳未満	2.3 (1/43)	57.1 (24/42)
	65 歳以上	0 (0/34)	61.1 (22/36)
シナカルセト塩酸塩の使用歴	あり	0 (0/50)	60.0 (30/50)
	なし	3.7 (1/27)	57.1 (16/28)
スクリーニング時の iPTH 濃度 (pg/mL)	500 未満	2.4 (1/42)	73.8 (31/42)
	500 以上 700 未満	0 (0/23)	43.5 (10/23)
	700 以上	0 (0/12)	38.5 (5/13)
スクリーニング時の 補正血清 Ca 濃度 (mg/dL)	10.0 以下	1.7 (1/60)	61.7 (37/60)
	10.0 超	0 (0/17)	50.0 (9/18)
投与開始時の P 吸着剤の併用	あり	1.4 (1/72)	59.5 (44/74)
	なし	0 (0/5)	50.0 (2/ 4)
投与開始時の 活性型ビタミン D 製剤の併用	あり	1.5 (1/67)	66.7 (42/63)
	なし	0 (0/10)	26.7 (4/15)

血清 iPTH 濃度達成率% (達成例数)

7.R.2 血清Ca濃度、血清P濃度及び骨代謝への影響について

SHPT において、血清 iPTH 濃度とともに血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度の管理が重要とされている。また、SHPT 患者では PTH の過剰分泌が原因で骨吸収が促進され、骨痛や骨折が生じる懸念がある。機構は、以下の 7.R.2.1～3 の検討及び確認を行った結果、本薬が血液透析下の SHPT 患者において補正血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度を低下させることを確認した。また、本薬投与により骨吸収が低下する傾向があることを確認した。本薬投与による過度の骨吸収抑制は無形成骨等の発現リスクとなり得ることから、本薬の骨代謝に及ぼす影響については、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 補正血清 Ca 濃度について

国内第 III 相試験において、「投与開始 85 日目の補正血清 Ca 濃度のベースラインからの変化率」は表 25 のとおりであり、機構は、本薬群ではプラセボ群と比較して補正血清 Ca 濃度が低下する傾向があることを確認した。

<表 25 投与開始 85 日目の補正血清 Ca 濃度のベースラインからの変化率 (%) (国内第 III 相試験)>

	プラセボ群	本薬群
投与開始 1 日目の補正血清 Ca 濃度 (mg/dL)	9.48±0.76 (77 例)	9.58±0.65 (78 例)
投与開始 85 日目の補正血清 Ca 濃度 (mg/dL)	9.35±0.69 (68 例)	8.38±0.52 (74 例)
投与開始 85 日目の変化率 (%)	-0.55±3.62	-12.35±7.06

平均値±標準偏差

7.R.2.2 血清 P 濃度について

国内第 III 相試験において、「投与開始 85 日目の血清 P 濃度のベースラインからの変化率」は表 26 のとおりであり、機構は、本薬群ではプラセボ群と比較して血清 P 濃度が低下する傾向があることを確認した。

<表 26 投与開始 85 日目の血清 P 濃度のベースラインからの変化率 (%) (国内第 III 相試験)>

	プラセボ群	本薬群
投与開始 1 日目の血清 P 濃度 (mg/dL)	6.33±1.41 (77 例)	5.94±1.44 (78 例)
投与開始 85 日目の血清 P 濃度 (mg/dL)	6.14±1.61 (68 例)	5.24±1.66 (74 例)
投与開始 85 日目の変化率 (%)	-1.25±23.07	-10.60±24.02

平均値±標準偏差

7.R.2.3 骨代謝に与える影響について

国内第 III 相試験及び長期投与試験では、骨代謝を評価する指標として骨形成マーカー（以下、「BAP」）及び骨吸収マーカー（以下、「TRACP-5b」）が測定されており、国内第 III 相試験及び長期投与試験の治験薬投与開始時と投与終了時の BAP 及び TRACP-5b の実測値は表 27 のとおりであった。国内第 III 相試験では、BAP はベースラインと比較していずれの群でもほとんど変化が認められなかった。TRACP-5b はプラセボ群ではほとんど変化が認められなかった一方、本薬群では投与開始時に比べ投与終了時は低下していた。国内長期投与試験では BAP 及び TRACP-5b とともに投与開始時に比べ投与終了時は低下していた。

<表 27 治験薬投与開始時及び終了時における BAP 及び TRACP-5b の実測値>

試験		BAP (µg/L)		TRACP-5b (mU/dL)	
		投与開始時	投与終了時 ^{a)}	投与開始時	投与終了時 ^{a)}
国内第 III 相試験	プラセボ群	19.56±10.62 (77 例)	23.01±12.96 (68 例)	873.3±344.5 (77 例)	931.0±363.1 (68 例)
	本薬群	19.35±8.96 (78 例)	20.87±11.83 (74 例)	854.5±351.5 (78 例)	489.5±267.2 (74 例)
国内長期投与試験		19.00±11.38 (190 例)	10.89±5.08 (160 例)	831.5±432.3 (190 例)	410.5±284.1 (160 例)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 国内第 III 相試験は投与開始後 85 日目、国内長期投与試験は投与開始後 365 日目

機構は以下のように考える。

骨代謝マーカーの結果等から、本薬投与により骨吸収が低下する可能性があり、過度な作用により無形成骨等が生じるリスクは否定できない（「7.R.3.4 飢餓骨症候群及び無形成骨について」の項参照）。本

薬が SHPT 患者の骨代謝に与える影響については、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の 7.R.3.1～7 の検討及び確認を行った結果から、血清 Ca 濃度等に応じて適切に用量調整をすることにより、本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、低 Ca 血症及び心血管系事象、飢餓骨症候群及び無形成骨、上部消化管障害の発現状況については製造販売後調査等において情報収集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。

7.R.3.1 プラセボとの比較について

国内第 III 相試験で認められた有害事象では、プラセボ群と比較して本薬群で「嘔吐」、「悪心」、「血中 Ca 減少」及び「補正 Ca 減少」の発現割合が高い傾向が認められたが（表 20）、いずれも軽度又は中等度であった。

重篤な副作用はいずれの群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った副作用は、プラセボ群では認められず、本薬群で「発疹」1 例が認められたが、軽度であった。

機構は、低 Ca 血症関連事象及び上部消化管障害関連事象以外の有害事象については、プラセボと比較して、本薬群で臨床的に問題となるような事象及び発現傾向は認められていないことを確認した。なお、低 Ca 血症関連事象については「7.R.3.3 低 Ca 血症について」の項で、上部消化管障害関連事象については「7.R.3.5 上部消化管障害について」の項で、別途検討する。

7.R.3.2 長期投与時の安全性について

国内長期投与試験において、本薬群で 5.0 % 以上に認められた有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、国内第 III 相試験と比較して有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。また、時期別の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

<表 28 時期別の有害事象及び副作用の発現状況（国内長期投与試験）>

	1～84 日目	85～168 日目	169～252 日目	253～336 日目	337 日目～	全期間
有害事象	68.4 (130/190)	64.6 (115/178)	69.9 (121/173)	71.3 (119/167)	38.7 (63/163)	96.8 (184/190)
副作用	21.6 (41/190)	6.2 (11/178)	5.8 (10/173)	6.0 (10/167)	3.7 (6/163)	27.9 (53/190)
重篤な有害事象	3.2 (6/190)	2.2 (4/178)	5.2 (9/173)	4.8 (8/167)	1.8 (3/163)	14.7 (28/190)
投与中止に至った有害事象	2.6 (5/190)	0.6 (1/178)	2.9 (5/173)	1.8 (3/167)	0.6 (1/163)	7.4 (14/190)
低 Ca 血症関連事象	16.3 (31/190)	6.7 (12/178)	9.2 (16/173)	7.8 (13/167)	3.7 (6/163)	27.9 (53/190)

MedDRA /J ver.18.0 発現割合%（発現例数）

7.R.3.3 低Ca血症について

本薬は CaSR 作動薬であり、PTH 分泌抑制を介して血清 Ca 濃度を低下させる（「7.R.2.1 補正血清 Ca 濃度について」の項参照）。申請者は、低 Ca 血症の発現状況について以下のように説明している。

低 Ca 血症関連事象については、低 Ca 血症、血中 Ca 減少、補正 Ca 減少、感覚鈍麻、筋痙縮、うっ血性心不全、異常感、口の感覚鈍麻、筋骨格硬直、血圧低下、低血圧及び意識消失を「症候性低 Ca 血症及び関連の可能性のある有害事象」に該当する有害事象と定義し、検討した。

国内第 III 相試験において、低 Ca 血症関連事象は表 29 のとおりであり、プラセボ群 6.5 % (5/77 例)、本薬群 10.3 % (8/78 例) に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<表 29 低 Ca 血症関連事象の発現状況 (国内第 III 相試験)>

	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)
低 Ca 血症関連事象	6.5 (5)	10.3 (8)
血中 Ca 減少	0 (0)	3.8 (3)
補正 Ca 減少	0 (0)	3.8 (3)
筋痙攣	2.6 (2)	2.6 (2)
低 Ca 血症	0 (0)	1.3 (1)
低血圧	2.6 (2)	0 (0)
血圧低下	1.3 (1)	0 (0)
感覚鈍麻	1.3 (1)	0 (0)

MedDRA / J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

国内長期投与試験において、低 Ca 血症関連事象は 27.9 % (53/190 例: 「補正 Ca 減少」 19 例、「血中 Ca 減少」 16 例、「感覚鈍麻」 5 例、「筋痙攣」 4 例、「意識消失」 3 例、「血圧低下」、「うっ血性心不全」及び「低 Ca 血症」各 2 例、「異常感」、「筋骨格硬直」及び「口の感覚鈍麻」各 1 例) に認められた。このうち、重篤な有害事象は「うっ血性心不全」1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の事象はいずれも軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象として「低 Ca 血症」0.5 % (1/190 例) が認められ、本薬との因果関係は否定されなかったが、本薬投与を中止することで回復した。

また、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験では、安全性の観点から増量禁止基準として補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満、休薬基準として補正血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満と設定していた。

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において、補正血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満又は 8.4 mg/dL 未満まで低下した患者割合は表 30 のとおりであり、多くが増量を保留又は休薬していた。また、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の併合データにおいて、本薬群で休薬に至った件数は 274 件であり、休薬前の用量は 2.5 mg が 173 件、5 mg が 61 件、7.5 mg が 7 件、10 mg が 26 件、12.5 mg が 1 件、15 mg が 6 件であった。さらに、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において、補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満で Ca 製剤や Ca 含有 P 吸着剤等による救済治療での回復が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断し、減量された患者がそれぞれ 3.8 % (3/78 例) 及び 1.1 % (2/190 例) に認められた。

<表 30 補正血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満又は 8.4 mg/dL 未満となった患者割合>

		7.5 mg/dL 未満	8.4 mg/dL 未満
国内第 III 相試験	プラセボ群	0 (0/77)	14.3 (11/77)
	本薬群	17.9 (14/78)	87.2 (68/78)
国内長期投与試験		21.6 (41/190)	86.3 (164/190)

発現割合% (例数)

低 Ca 血症は心不全の増悪や QT 延長等の心血管系リスクであることが報告されていること (Heart Fail Rev 2: 199-205, 2014, Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 12: 363-368, 2005 等) から、臨床使用時における心不全及び心再分極関連事象 (心不全関連事象は SMQ 「心不全」 〈狭域〉に分類される事象、心再分極関連事象は SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長」 〈狭域〉及び「心室性頻脈性不整脈」 〈狭域〉に分類される事象と定義) の発現状況について検討した。

国内第 III 相試験において、心不全及び心再分極関連事象についてプラセボ群では認められず、本薬群 1.3 % (1/78 例：「心室性期外収縮」) に認められたが、軽度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。心室性期外収縮発現時の補正血清 Ca 濃度は 8.4 mg/dL であり、当該患者における最低値であったことから、低 Ca 血症との関連性は否定できないものの、透析により一過性に急激な Ca 低下が生じたことが原因と考えられたことから、本薬との因果関係は否定された。

国内長期投与試験において、心不全及び心再分極関連事象は 1.6 % (3/190 例：「うっ血性心不全」2 例、「心室性期外収縮」1 例) に認められ、重篤な有害事象は「うっ血性心不全」1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。うっ血性心不全が認められた患者 2 例のうち、1 例の当該事象発現時付近の補正血清 Ca 濃度は 8.6～8.8 mg/dL であり、心肥大及びドライウエイトの不一致が原因と考えられた。もう 1 例の当該事象発現時付近の補正血清 Ca 濃度は 7.5～7.9 mg/dL であり、水分摂取コントロール不良が原因と考えられた。また、心室性期外収縮発現時付近の補正血清 Ca 濃度は 8.2～8.6 mg/dL であり、合併症（陳旧性心筋梗塞）が原因と考えられた。以上より、いずれの事象も低 Ca 血症との関連性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験における低 Ca 血症関連事象並びに心不全及び心再分極関連事象はいずれも非重篤であったこと、本薬群で認められた投与中止に至った低 Ca 血症関連事象は中止後に回復したことから、臨床試験に準じ血清 Ca 濃度を確認し、適切に減量や休薬をすることが重要と考える。したがって、本薬投与による血清 Ca 濃度低下については周知徹底し、本薬投与中は定期的に血清 Ca 濃度を測定し、減量・休薬等の用量調整を適切に行うよう添付文書等で注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査等において低 Ca 血症及び心血管系事象の発現状況について情報収集する必要がある。

7.R.3.4 飢餓骨症候群及び無形成骨について

類薬であるシナカルセト塩酸塩では海外において急激な PTH 低下による低 Ca 血症及び低 P 血症を伴う飢餓骨症候群及び過度の PTH 低下による無形成骨が報告されている（レグパラ錠 12.5mg 他 医薬品インタビューフォーム 2016 年 6 月改訂）。申請者は本薬により飢餓骨症候群及び無形成骨が発現する可能性について以下のように説明している。

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において、飢餓骨症候群及び無形成骨は認められておらず、海外第 III 相試験 3 試験（20120229 試験、20120230 試験及び 20120360 試験）の本薬群計 841 例でも飢餓骨症候群及び無形成骨は認められていない。ただし、本薬と同様の作用機序であるシナカルセト塩酸塩での報告を考慮し、添付文書において注意喚起する。

機構は、作用機序の観点から本薬でも飢餓骨症候群及び無形成骨が発現する可能性は否定できないことから、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5 上部消化管障害について

シナカルセト塩酸塩では主な副作用として悪心・嘔吐、胃不快感、食欲不振、腹部膨満等の消化器症状が認められている。申請者は、上部消化管障害の発現状況について以下のように説明している。

上部消化管障害関連事象については、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において発現した有害事象から「上部消化管障害」に該当すると判断された有害事象を MedDRA PT に基づき抽出することにより特定した。

国内第 III 相試験において、上部消化管障害関連事象は表 31 のとおりであり、プラセボ群 7.8 % (6/77 例)、本薬群 11.5 % (9/78 例) に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

国内長期投与試験において、上部消化管障害関連事象は 29.5 % (56/190 例) に認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった (表 32)。重篤な有害事象は 1.1 % (2/190 例：「胃食道逆流性疾患」及び「腹膜穿孔」各 1 例) に認められ、「胃食道逆流性疾患」1 例は本薬との因果関係が否定されなかったが、投与中止により軽快した。その他に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<表 31 上部消化管障害関連事象の発現状況 (国内第 III 相試験)>

	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)
上部消化管障害関連事象	7.8 (6)	11.5 (9)
嘔吐	0 (0)	5.1 (4)
悪心	0 (0)	3.8 (3)
胃腸炎	3.9 (3)	1.3 (1)
上腹部痛	1.3 (1)	1.3 (1)
胃炎	0 (0)	1.3 (1)
食欲減退	0 (0)	1.3 (1)
腹部膨満	2.6 (2)	0 (0)
十二指腸潰瘍	1.3 (1)	0 (0)
十二指腸炎	1.3 (1)	0 (0)
びらん性胃炎	1.3 (1)	0 (0)

MedDRA / J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

<表 32 上部消化管障害関連事象の発現状況 (国内長期投与試験)>

	本薬群 (190 例)		本薬群 (190 例)
上部消化管障害関連事象	29.5 (56)	腹部膨満	0.5 (1)
嘔吐	9.5 (18)	腹痛	0.5 (1)
胃腸炎	5.3 (10)	慢性胃炎	0.5 (1)
悪心	4.7 (9)	十二指腸炎	0.5 (1)
胃ポリープ	3.7 (7)	消化不良	0.5 (1)
腹部不快感	2.6 (5)	胃アトニー	0.5 (1)
胃炎	2.6 (5)	裂孔ヘルニア	0.5 (1)
上腹部痛	2.1 (4)	心窩部不快感	0.5 (1)
胃食道逆流性疾患	2.1 (4)	ブルネル腺過形成	0.5 (1)
食欲減退	1.1 (2)	腹膜穿孔	0.5 (1)

MedDRA / J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

海外ではシナカルセト塩酸塩を対照とした海外第 III 相試験 (20120360) ³⁾ が実施されており、上部消化管障害関連事象は本薬群 32.0 % (108/338 例)、シナカルセト塩酸塩群 37.0 % (126/341 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象は表 33 のとおりであった。上部消化管障害関連事象のうち重篤な有害事象は本薬群 3.3 % (11/338 例：「胃腸炎」及び「胃腸出血」各 2 例、「腹痛」、「憩室」、「出血性十二指腸炎・出血性食道炎」、「吐血」、「嘔吐」、「糖尿病性胃不全麻痺」及び「腹部ヘルニア」各 1 例)、シナカルセト塩酸塩群 1.8 % (6/341 例：「上腹部痛」、「腹水・嘔吐・胃

³⁾ 18 歳以上の血液透析下の SHPT 患者を対象に本薬のシナカルセト塩酸塩に対する非劣性の検証を目的とした多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験。本薬の用法・用量は国内第 III 相試験と同様とされた。また、シナカルセト塩酸塩の用法・用量は開始用量を 30 mg、最大用量を 180 mg として 1 日 1 回経口投与された

排出不全」、「胃腸炎」、「消化管壊死・腹膜炎」、「後腹膜出血」及び「上部消化管出血」各1例)に認められ、本薬群の「腹痛」、「糖尿病性胃不全麻痺」、シナカルセト塩酸塩群の「腹水・嘔吐・胃排出不全」は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は本薬群 1.5 % (5/338 例)、シナカルセト塩酸塩群 1.5 % (5/341 例)に認められた。

<表 33 いずれかの群で 2.0 %以上認められた上部消化管障害関連事象 (海外第 III 相試験 (20120360)) >

	本薬群 (338 例)	シナカルセト塩酸塩群 (341 例)
上部消化管障害関連事象	32.0 (108)	37.0 (126)
悪心	18.3 (62)	22.6 (77)
嘔吐	13.3 (45)	13.8 (47)
腹痛	3.8 (13)	3.8 (13)
食欲減退	2.4 (8)	1.8 (6)
消化不良	2.1 (7)	1.5 (5)
胃腸炎	1.5 (5)	2.1 (7)
上腹部痛	1.2 (4)	2.3 (8)

MedDRA / J ver.17.1 発現割合% (発現例数)

機構は以下のように考える。

上部消化管障害関連事象について、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において大きな問題は認められなかった。一方、シナカルセト塩酸塩を対照とした海外第 III 相試験 (20120360) において、上部消化管障害関連事象は本薬群とシナカルセト塩酸塩群に同程度で発現しており、特に「悪心」及び「嘔吐」については本薬群とシナカルセト塩酸塩群のいずれにおいても比較的多く認められた。本薬群で重篤又は投与中止に至った上部消化管障害関連事象は多くはないものの、「悪心」及び「嘔吐」等の上部消化管障害関連事象については製造販売後調査等において引き続き情報収集し、そのリスクについて検討する必要がある。

7.R.3.6 過敏症等について

本薬は透析回路静脈側ルートより投与するペプチド製剤であり、過敏症等が発現する可能性があることから、申請者は過敏症及び infusion reaction の発現状況について以下のように説明している。

過敏症関連事象は SMQ「過敏症」(狭域)に分類される事象、infusion reaction については重篤なアレルギー反応により発現する可能性がある事象(血圧低下、低血圧、意識消失、関節痛、高血圧、筋肉痛、そう痒症、発熱、発疹、蕁麻疹、全身性そう痒症、処置による低血圧、失神、呼吸困難、貨幣状湿疹、肺うっ血、突然死)と定義し、検討した。

国内第 III 相試験において、過敏症関連事象はプラセボ群 3.9 % (3/77 例:「アレルギー性結膜炎」、「皮膚炎」及び「蕁麻疹」各 1 例)、本薬群 9.0 % (7/78 例:「アレルギー性結膜炎」及び「発疹」各 2 例、「接触性皮膚炎」、「湿疹」、「歯肉腫脹」及び「アレルギー性鼻炎」各 1 例)に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、infusion reaction はプラセボ群 11.7 % (9/77 例:「低血圧」、「そう痒症」及び「発熱」各 2 例、「関節痛」、「血圧低下」、「筋肉痛」、「蕁麻疹」、「全身性そう痒症」及び「処置による低血圧」各 1 例)、本薬群 14.1 % (11/78 例:「処置による低血圧」3 例、「関節痛」、「高血圧」、「筋肉痛」及び「発疹」各 2 例、「そう痒症」1 例)に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は本薬群 1.3 % (1/78 例:「発疹」)に認められたが軽度であった。

国内長期投与試験において、過敏症関連事象は 17.9 % (34/190 例：「接触性皮膚炎」12 例、「湿疹」11 例、「発疹」5 例、「アレルギー性結膜炎」3 例、「感染性皮膚炎」2 例、「アレルギー性皮膚炎」、「貨幣状湿疹」、「蕁麻疹」及び「造影剤アレルギー」各 1 例) に認められたが、いずれも軽度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。infusion reaction は 26.3 % (50/190 例：「処置による低血圧」14 例、「そう痒症」8 例、「関節痛」及び「高血圧」各 7 例、「発疹」5 例、「意識消失」及び「筋肉痛」各 3 例、「血圧低下」及び「発熱」各 2 例、「呼吸困難」、「貨幣状湿疹」、「肺うっ血」、「突然死」、「失神」及び「蕁麻疹」各 1 例) に認められた。「突然死」²⁾以外の事象についてはいずれも軽度又は中等度であり、重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

海外第 III 相試験 (20120229 及び 20120230) の併合解析データにおいて、過敏症関連事象はプラセボ群 3.7 % (19/513 例)、本薬群 4.4 % (22/503 例) に認められたが、いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象はなく、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はプラセボ群 0.2 % (1/513 例)、本薬群 0.4 % (2/503 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はプラセボ群 0.2 % (1/513 例)、本薬群 0.2 % (1/503 例) に認められた。また、infusion reaction はプラセボ群 17.7 % (91/513 例)、本薬群 19.7 % (99/503 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象は「高血圧」(プラセボ群 5.7 % (29/513 例)、本薬群 6.2 % (31/503 例)、以下同順)、「低血圧」(5.1 % (26/513 例)、6.0 % (30/503 例))、「発熱」(3.9 % (20/513 例)、4.0 % (20/503 例)) であった。これらの有害事象は CKD 患者で一般的に認められる症状であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象はプラセボ群 2.3 % (12/513 例)、本薬群 2.4 % (12/503 例) に認められ、本薬群の「低血圧」1 例は因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群 0.2 % (1/513 例)、本薬群 0.2 % (1/503 例) であった。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において本薬群で「突然死」²⁾が 1 例認められたが、過敏症等を疑う症状の発現は確認されなかった。それ以外に国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において重篤な過敏症等は認められていない。ただし、本薬はペプチド製剤であり、過敏症が発現する可能性は否定できないことから、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

7.R.3.7 抗エテルカルセチド抗体について

本薬はペプチド製剤であることから、申請者は、抗エテルカルセチド抗体の発現状況並びに安全性及び有効性に及ぼす影響について以下のように説明している。

国内第 I 相試験及び国内第 I/II 相試験では、抗エテルカルセチド抗体陽性例は認められなかった。国内第 III 相試験及び国内長期投与試験ではそれぞれ 1.3 % (1/77 例) 及び 2.6 % (5/189 例) が抗エテルカルセチド抗体陽性であった。このうち、本薬投与後陽性となった患者は国内第 III 相試験では認められず、国内長期投与試験では 1.6 % (3/189 例) であった。国内長期投与試験で本薬投与後陽性となった患者 3 例において、免疫原性に関連する有害事象 (過敏症及び infusion reaction) は infusion reaction として「処置による低血圧」が 1 例に認められたが、軽度であった。また、これら 3 例はいずれも投与開始 365 日目の血清 iPTH 濃度は目標範囲内であった。

海外第 III 相試験 (20120229 及び 20120230) の併合解析データにおいて、503 例中 56 例が抗エテルカルセチド抗体陽性であり、本薬投与後陽性となった患者は 13 例であった。免疫原性に関連する有害事象

(過敏症及び infusion reaction) について、過敏症は抗体陰性例では 4.7 % (21/447 例) に認められた一方、本薬投与後陽性となった患者では認められなかった。また、infusion reaction は抗体陰性例では 19.7 % (88/447 例) に認められた一方、本薬投与後陽性となった患者では 7.7 % (1/13 例) に認められた。さらに血清 iPTH 濃度の変化率に対する抗エテルカルセチド抗体の影響は認められなかった。

機構は、現時点では抗エテルカルセチド抗体発現による有効性及び安全性への大きな影響は認められていないことを確認した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

SHPT 患者における PTH の過剰分泌は血管及び軟組織の石灰化並びに線維性骨炎を引き起こすとともに、副甲状腺過形成を生じ SHPT の病態をさらに進行させることから、本邦の CKD-MBD 診療ガイドラインでは SHPT 患者において血清 PTH 濃度を管理することが推奨されている。

SHPT 患者における血清 PTH の管理を目的とした薬物療法として、本邦では活性型ビタミン D 製剤及びシナカルセト塩酸塩が個々の患者の状況に応じて選択されている (CKD-MBD 診療ガイドライン)。血清 PTH 濃度が高値で血清 P 又は Ca 濃度が正常又は高値の場合はシナカルセト塩酸塩を、血清 P 又は Ca 濃度が正常又は低値である場合には活性型ビタミン D 製剤の投与が考慮される。また、それぞれ薬剤の特性による問題点が知られている。活性型ビタミン D 製剤は、消化管からの Ca 吸収を亢進するため高 Ca 血症を引き起こすリスクがあり、血清 P 濃度を増加させるため、血清 P 濃度が高い患者では十分な用量を投与できない場合や中止せざるを得ない場合がある。他方、シナカルセト塩酸塩は CaSR 作動薬であり、低 Ca 血症を引き起こすリスクがあること、上部消化管障害が比較的高頻度に発現すること等が問題とされている。

本薬はシナカルセト塩酸塩と同様の CaSR 作動薬であり、海外第 III 相試験 (20120360) ³⁾において本薬の有効性はシナカルセト塩酸塩に劣っていないことが確認されていることから、シナカルセト塩酸塩と同様の使い分けがなされ则认为する。また、本薬は透析終了時に透析回路より投与される注射剤であり医師の管理下で確実に投与できることから、コンプライアンスの向上や患者の服薬負担の軽減等が期待される。

機構は、血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内第 III 相試験成績において本薬の有効性が示され (「7.R.1 有効性について」の項参照)、安全性も許容可能であったこと (「7.R.3 安全性について」の項参照) から、血液透析下の SHPT 患者に対する本薬の有用性は示されており、血液透析下の SHPT 患者における治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において、本薬の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことから、効能又は効果を「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」とすることは差し支えないと考える。

本薬の効能又は効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法及び用量について

機構は、以下の 7.R.6.1 及び 2 の検討から、本薬の用法・用量は国内第 III 相試験に準じて設定することとで特段問題ないとするが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.1 開始用量及び最大用量について

申請者は、国内第 III 相試験の開始用量を 5 mg、最大用量を 15 mg と設定した理由について、以下のよう

に説明している。

開始用量について、血液透析下の SHPT 患者を対象とした国内第 I/II 相試験の反復投与パートにおいて、本薬 2.5 及び 5 mg を 4 週間反復投与したときの投与終了時の血清 iPTH 濃度の平均変化率はそれぞれ -26.25 % 及び -45.65 % であり、本薬 5 mg 群では本薬 2.5 mg 群よりも血清 iPTH 濃度の低下が認められたこと、本薬 5 mg 群の安全性に特段問題はなかったことから、国内第 III 相試験の開始用量を 5 mg と設定した。

最大用量について、12 週間反復投与した海外後期第 II 相試験 (20120331) において、投与 9 週目に 20 mg へ増量した患者 8 例のうち、3 例は投与 10~12 週目に有害事象の発現 (「低 Ca 血症」2 例及び「丘疹」1 例) により休薬に至った。また、最終投与時まで 20 mg が維持された 5 例は海外後期第 II 相長期継続投与試験 (20120334) に組み入れられ、4 例が 20 mg、1 例が 22.5 mg から開始したが、投与開始 4 週以内に 4 例が休薬基準 (補正血清 Ca 濃度低値、血清 iPTH 濃度低値又は有害事象発現) に合致し、休薬に至った。以上から、海外第 III 相試験における最大用量は 15 mg と設定された。国内第 I/II 相試験の漸増反復投与パートにおいて、各患者の最大投与量別の投与終了時の血清 iPTH 濃度の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は 5 mg で -226.1 ± 125.3 pg/mL、10 mg で -362.5 ± 161.5 pg/mL、15 mg で -412.4 ± 130.2 pg/mL であったこと、本薬 15 mg 群 5 例中 4 例は安全性に問題なく、1 例で「血中 Ca 減少」が認められ減量したところ回復したことから、国内第 III 相試験の最大用量を 15 mg と設定した。その結果、国内第 III 相試験において、主要評価項目である「投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率」について本薬群でプラセボ群に対する優越性が確認され、臨床上問題となる安全性リスクは認められなかった。

また、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において、最大用量である 15 mg が投与された患者割合はそれぞれ 20.5 % (16/78 例) 及び 13.2 % (25/190 例) であった。国内第 III 相試験において最大用量が 15 mg であった患者の「投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率」は 43.8 % (7/16 例) であった。国内長期投与試験において最大用量が 15 mg であった患者の「投与開始 365 日目の血清 iPTH 濃度達成率」は 76.0 % (19/25 例) であった。安全性については、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験における有害事象の発現時用量別の発現割合は表 34 のとおりであり、用量増加に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

<表 34 有害事象の発現時用量別の発現割合^{a)} (国内第 III 相試験及び国内長期投与試験)>

有害事象発現時用量	国内第 III 相試験	国内長期投与試験
全体	65.4 (51/78)	96.8 (184/190)
0 mg ^{b)}	26.1 (6/23)	56.0 (70/125)
2.5 mg	33.3 (4/12)	85.9 (85/99)
5 mg	43.6 (34/78)	62.6 (119/190)
7.5 mg	16.7 (1/6)	34.6 (9/26)
10 mg	38.6 (17/44)	64.9 (48/74)
12.5 mg	0 (0/1)	71.4 (5/7)
15 mg	31.3 (5/16)	76.7 (23/30)

MedDRA / J ver.18.0 発現割合 % (発現例数)

a) 同一患者で同じ有害事象が複数回発現し、投与量が異なる場合、投与量別に 1 回の発現とした

b) 減量により 0 mg となった時、休薬時、計画書逸脱により投与されていない時又は投与終了後に有害事象が発現した場合を 0 mg とした

以上より、血液透析下の SHPT 患者における開始用量を 5 mg、最大用量を 15 mg と設定することは妥当と考えた。

機構は、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験に準じて 5 mg から開始し、15 mg を最大用量とすることに特段問題ないとする。

7.R.6.2 用法及び用量調節について

申請者は、本薬の用法及び用量調節の方法について、以下のように説明している。

本薬は透析により除去されることから、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験では透析終了時の週 3 回投与とした。増量間隔について、国内第 I/II 相試験において本薬を週 3 回透析終了時に投与したところ血清 iPTH 濃度、補正血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度が概ね 4 週間で定常状態に達することが確認されたことから、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験では 4 週間ごとに増量判定を行った。国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において特段安全性上の問題は認められなかったことから、増量する際には 4 週間以上あけるよう添付文書で注意喚起することとした。

増減幅について、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験では増量幅を 5 mg、減量幅を 2.5 mg と設定した（表 18）。また、増減基準については、CKD-MBD 診療ガイドラインの血清 PTH 濃度及び補正血清 Ca 濃度の管理目標値を参考に血清 iPTH 濃度及び補正血清 Ca 濃度に基づく増量及び減量・休薬基準を設定した（表 18）。さらに、本薬の血清 Ca 濃度低下作用が強く発現した場合、低 Ca 血症等が発現するおそれがあることから、投与開始時の補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者を対象とした。その結果、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において安全性上の大きな問題は認められなかった。なお、本薬を 5 mg 増量後に補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満で Ca 製剤等による救済治療での回復が困難と判断し減量した患者は国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において 2.6 % (2/78 例) 及び 0.5 % (1/190 例)（以下同順）、補正血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満に低下したことにより休薬した患者は 3.8 % (3/78 例) 及び 5.3 % (10/190 例)、また、血清 iPTH 濃度が 60 pg/mL 未満に低下したことにより減量した患者は 1.3 % (1/78 例) 及び 7.9 % (15/190 例) であった。また、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の併合データにおける減量した患者 116 例の減量幅と件数は表 35 のとおりであった。

<表 35 減量した患者における減量幅と件数（国内第 III 相試験及び国内長期投与試験の併合データ）>

		減量前の用量					
		15 mg	12.5 mg	10 mg	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
減 量 幅	2.5 mg	5	2	19	11	86	173
	5 mg	2	0	1	0	61	—
	7.5 mg	0	0	0	7	—	—
	10 mg	1	0	26	—	—	—
	12.5 mg	0	1	—	—	—	—
	15 mg	6	—	—	—	—	—

以上を踏まえると、増量幅については、本薬の過剰な薬理作用により減量・休薬が必要となった患者が一定数存在したことから 5 mg だけでなく、2.5 mg での増量も考慮することが適切と考えた。

補正血清 Ca 濃度の測定頻度について、CKD-MBD 診療ガイドラインにおいて最低月 1～2 回とすることが推奨されていること等から、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験では投与開始 12 週までは週 1 回、国内長期投与試験では 12 週以降 2 週に 1 回と設定した。その結果、国内第 III 相試験及び国内長期

投与試験において血清 Ca 濃度低下に関する安全性上の大きな問題は認められなかった。したがって、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験に準じて、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 回測定し、管理目標値に維持されている時には 2 週に 1 回確認することが適切と考える。

また、血清 PTH 濃度の測定頻度について、CKD-MBD 診療ガイドラインにおいて高 PTH 血症に対するシナカルセト塩酸塩等による積極的な治療中は月 1 回測定することが推奨されていること、本薬投与後の血清 iPTH 濃度は概ね 4 週間で定常状態に達することから、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験では血清 iPTH 濃度に基づき 4 週ごとに用量調節を行った。その結果、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において血清 PTH 濃度の低下に関する安全性上の大きな問題は認められなかったことから、本薬投与中は血清 PTH 濃度を月 1 回測定することが適切と考える。ただし、PTH が管理目標値を下回らないように、本薬投与開始後や用量調節後 PTH が安定するまでは月 2 回程度確認することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験及び国内長期投与試験に準じて本薬を透析終了時に週 3 回投与することは特段問題ない。また、増量幅及び増量間隔について、血清 Ca 濃度及び PTH 濃度が目標値を下回り、減量・休薬が必要となった患者が一定数存在したことから、増量する場合は 1 回あたりの増量幅を 5 mg だけでなく 2.5 mg も許容し、4 週間以上あけることは適切である。減量幅については、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において 2.5 mg を超えて減量された患者が認められたこと、安全性等の観点から 2.5 mg を超える減量が必要となる場合があると想定されることから、減量幅を規定する必要性は低い。

なお、本薬の開始、増量・減量、休薬等の判断基準については、国内臨床試験に準じ、本薬の投与は補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上で開始すること、補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 未満となった場合には Ca 製剤等による Ca 補給又は本薬を減量すること、補正血清 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満となった場合には本薬を休薬することは適切である。また、血清 Ca 濃度は本薬の開始時及び用量調整時は週 1 回、管理目標値に維持されている時には 2 週に 1 回以上測定することが適切である。血清 PTH 濃度は PTH 濃度が安定するまでは月 2 回、安定してからは月 1 回測定することが推奨される。

7.R.7 併用薬について

血液透析下の SHPT 患者では本薬と P 吸着剤の併用が想定されることから、P 吸着剤併用時の有効性及び安全性について、申請者に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。

国内第 III 相試験において本薬群 98.7 % (77/78 例) で試験期間中に P 吸着剤が併用されていた。P 吸着剤の併用あり及びなしの「投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率」は 59.7 % (46/77 例) 及び 0 % (0/1 例) であった。P 吸着剤の併用あり及びなしの有害事象の発現割合は 64.9 % (50/77 例) 及び 100 % (1/1 例) であり、P 吸着剤を併用することによる臨床上的問題は特段認められなかった。また、国内長期投与試験において試験期間中に P 吸着剤が併用された患者は 98.4 % (187/190 例) であり、ほとんどの患者で併用されていたものの、有効性及び安全性に特段問題はなかった。

また、国内第 III 相試験の本薬群における P 吸着剤の内訳は、Ca 含有製剤併用例が 14.1 % (11/78 例)、Ca 非含有製剤併用例が 23.1 % (18/78 例) 及び両者併用例が 61.5 % (48/78 例) であった。Ca 含有製剤併用例及び Ca 非含有製剤併用例の「投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率」は 63.6 % (7/11 例) 及び 50.0 % (9/18 例) であった。また、Ca 含有製剤併用例及び Ca 非含有製剤併用例の有害事象の発現割合は 81.8 % (9/11 例) 及び 66.7 % (12/18 例) であった。また、国内長期投与試験における P 吸着剤併

用の内訳は、Ca 含有製剤併用例が 15.8 % (30/190 例)、Ca 非含有製剤併用例が 17.4 % (33/190 例) 及び両者併用例が 65.3 % (124/190 例) であった。Ca 含有製剤併用例及び Ca 非含有製剤併用例の「投与開始 365 日目の血清 iPTH 濃度達成率」は 79.2 % (19/24 例) 及び 96.4 % (27/28 例) であった。また、Ca 含有製剤併用例及び Ca 非含有製剤併用例の有害事象の発現割合は 93.3 % (28/30 例) 及び 97.0 % (32/33 例) であった。国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において Ca 含有製剤及び Ca 非含有製剤併用時の有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。

以上から、本薬と P 吸着剤の併用時の有効性及び安全性は特段問題ないと考える。

次に機構は、CKD-MBD 診療ガイドラインで SHPT 患者に対して使用が推奨されているシナカルセト塩酸塩及び活性型ビタミン D 製剤と併用した場合の有効性及び安全性について、申請者に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。

シナカルセト塩酸塩については、本薬と同じ CaSR 作動薬であることから、併用される可能性はないと考える。

他方、活性型ビタミン D 製剤は本薬と作用機序が異なることから併用が想定される。国内第 III 相試験において本薬群 80.8 % (63/78 例) でベースライン時に活性型ビタミン D 製剤が併用されていた。活性型ビタミン D 製剤の併用あり及びなしの「投与開始 85 日目の血清 iPTH 濃度達成率」は 66.7 % (42/63 例) 及び 26.7 % (4/15 例) であった (表 24)。活性型ビタミン D 製剤の併用あり及びなしの有害事象の発現割合は 60.3 % (38/63 例) 及び 86.7 % (13/15 例) であり、活性型ビタミン D 製剤を併用することによる臨床上的問題は特段認められなかった。また、国内長期投与試験において試験期間中に活性型ビタミン D 製剤が併用された患者は 98.9 % (188/190 例) であり、ほとんどの患者で活性型ビタミン D 製剤が併用されていたものの、有効性及び安全性に特段問題はなかった。

以上から、本薬と活性型ビタミン D 製剤の併用時の有効性及び安全性は問題ないと考える。

機構は、本薬とシナカルセト塩酸塩の併用に関する申請者の説明を了承した。P 吸着剤及び活性型ビタミン D 製剤の併用時の有効性及び安全性については現時点において特段問題ないことを確認した。併用薬が安全性及び有効性に及ぼす影響については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 36 のような特定使用成績調査を計画している。

<表 36 特定使用成績調査計画骨子 (案)>

目 的	血液透析下の SHPT 患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液透析下の SHPT 患者
目標症例数	1,200 例 (解析対象症例数 : 1,000 例)
調査期間	3 年 6 カ月間 (登録期間 : 1 年間)
観察期間	1 年間
主な調査項目	- 患者背景 (年齢、性別、透析導入に至った要因となる疾患、透析導入に至った要因となる疾患以外の病歴、透析の状況 (透析歴、透析方法、透析頻度、透析液 Ca 濃度等)、シナカルセト塩酸塩の使用経験等) - 本薬の投与状況 (1 回投与量、投与期間、投与中止理由等) - 併用療法の状況 (併用の有無、併用療法名、治療期間等) - 有効性 (全般改善度等) - 臨床検査値 (血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度) - 有害事象 (発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等)

機構は、低 Ca 血症関連事象、心血管系事象、飢餓骨症候群及び無形成骨、上部消化管障害関連事象並びに過敏症等の発現状況（発現頻度及び重症度）について、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考えるが、製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.2-1、CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の血液透析下の SHPT に対する有効性は示され、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。本品目は血液透析下の SHPT における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。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については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 10 月 13 日

申請品目

〔販 売 名〕	パーサビブ静注透析用 2.5 mg、同静注透析用 5 mg、同静注透析用 10 mg
〔一 般 名〕	エテルカルセチド塩酸塩
〔申 請 者〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 1 月 14 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 効能又は効果について」及び「7.R.6 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、【効能又は効果】並びに【用法及び用量】を承認申請された以下のとおりとすることを了承した。また、機構は、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備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。

【効能又は効果】

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【用法及び用量】

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

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は血中カルシウムの低下作用を有するので、血清カルシウム濃度が低値でないこと（目安として 8.4 mg/dL 以上）を確認して投与を開始すること。
- (2) 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週 1 回測定し、維持期には 2 週に 1 回以上測定すること。血清カルシウム濃度が 8.4 mg/dL 未満に低下した場合は、下表のように対応すること。なお、血清カルシウム濃度の検査は、本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために投与前に実施することが望ましい。

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

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

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

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

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 37 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 39 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

<表 37 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

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

<表 38 医薬品リスク管理計画（案）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>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

<表 39 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	血液透析下の SHPT 患者を対象に、使用実態下における安全性及び有効性を把握し、未知の副作用及び安全性又は有効性に影響を与える要因等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液透析下の SHPT 患者
目標症例数	1,200 例（解析対象症例数：1,000 例）
調査期間	3 年 6 カ月間（登録期間：1 年間）
観察期間	1 年間
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、透析導入に至った要因となる疾患、透析導入に至った要因となる疾患以外の病歴、透析の状況（透析歴、透析方法、透析頻度、透析液 Ca 濃度等）、シナカルセト塩酸塩の使用経験等） ・ 本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等） ・ 併用療法の状況（併用の有無、併用療法名、治療期間等） ・ 有効性（全般改善度等） ・ 臨床検査値（血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度） ・ 有害事象（発現日、重篤性、処置、転帰、本薬との因果関係等）

2. 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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は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、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

[用法及び用量]

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

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上