

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オルケディア錠1 mg、同錠2 mg
[一 般 名] エボカルセト
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 1 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

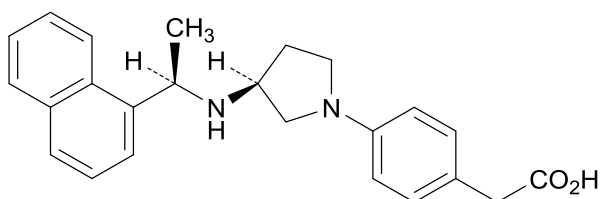
平成 30 年 2 月 19 日

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] オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] エボカルセト
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にエボカルセト 1 mg 又は 2 mg を含有する錠剤
[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: $C_{24}H_{26}N_2O_2$

分子量: 374.48

化学名:

(日 本 名) 2-{4-[(3S)-3-[[1-(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]アミノ}ピロリジン-1-イル]フェニル}酢酸

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

[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、本品目の維持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]

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

[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 30 年 1 月 19 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〕 オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg
〔一 般 名〕 エボカルセト
〔申 請 者〕 協和発酵キリン株式会社
〔申請年月日〕 平成 29 年 4 月 27 日
〔剤形・含量〕 1 錠中にエボカルセト 1 mg 又は 2 mg を含有する錠剤

〔申請時の効能・効果〕 維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症
〔申請時の用法・用量〕 開始用量としては、通常、成人には 1 日 1 回エボカルセトとして 1 mg 又は 2 mg 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、通常 1 日 1 回 1～6 mg 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 日 1 回 12 mg を上限として経口投与する。

〔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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	4
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
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..	21
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	31
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	60
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	61

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

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 2012」）。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、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等の石灰化を引き起こし、生命予後にも影響を与える。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 2012 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、Ca 受容体（以下、「CaR」）作動薬の経口製剤であるシナカルセト塩酸塩及び透析回路より投与される注射剤であるエテルカルセチド塩酸塩や、活性型ビタミン D 製剤等が個々の患者の状況に応じて用いられている。

エボカルセト（以下、「本薬」）は、申請者及び田辺三菱製薬株式会社により見出された、ナフチルアルキルアミン骨格を有する新規の CaR 作動薬である。シナカルセト塩酸塩で課題となっている上部消化管障害の発現頻度を軽減すること等が期待され、開発に至った。

今般、申請者は国内臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は、2017 年 11 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

原薬のエボカルセトは、田辺三菱製薬工場株式会社により MF 登録番号 229MF10027 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、解離定数、分配係数及び比旋光度について検討されている。原薬の化学構造は、元素分析、UV、IR、NMR（¹H-及び ¹³C-NMR）、MS、MS/MS 及び単結晶 X 線回折により確認されている。また、原薬には 2 種類の結晶多形（A 及び B）が存在し、結晶形 B は熱力学的に不安定であり、原薬のロット分析で結晶形 A のみが製造されていることが確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

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（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、光学異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（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	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋	18 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	(二重)・ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 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 錠中に原薬 1 mg 又は 2 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、乳糖水和物、黄色三二酸化鉄及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、包装及び試験・保管からなる工程により製造される。なお、及びが重要工程に設定されている。

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、及びを特定
- 品質リスクアセスメント等に基づく CMA 及び CPP の特定

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（UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（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。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

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 3 ロット	25℃	60%RH	PTP・	18 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		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、PTP（ポリプロピレンフィルム／アルミ箔）に包装し、で室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 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、提出された資料から、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。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

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、CaR 作動活性・作用様式、PTH 分泌抑制作用及び副甲状腺過形成抑制作用が検討された。副次的薬理試験として、CaR 以外の受容体等に対する結合阻害作用、尿中電解質への影響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検討された。なお、*in vivo* 試験では 0.5%メチルセルロース溶液が溶媒として用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CaR 作動活性

3.1.1.1 ヒト CaR に対する作動活性 (CTD 4.2.1.1-1 : 試験番号 ■■■061■■■)

ヒト CaR 強制発現 HEK293 細胞株に、1.0 mmol/L の Ca^{2+} 存在下で本薬 0.003~30 $\mu\text{mol/L}$ 又はシナカルセト 0.003~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加した際の細胞内 Ca^{2+} 濃度が測定された。本薬及びシナカルセトは濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させ、 EC_{50} の幾何平均値 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.09 [0.03, 0.30] $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.18 [0.07, 0.43] $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.1.2 ヒト CaR に対する作用様式 (CTD 4.2.1.1-2 : 試験番号 ■■■102■■■)

ヒト CaR 強制発現 HEK293 細胞株に、0.25~3 mmol/L の Ca^{2+} 存在下で本薬 0~60 nmol/L 又はシナカルセト 0~60 nmol/L を添加した際の細胞内 Ca^{2+} 濃度が測定された。本薬及びシナカルセトは濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させるとともに、細胞外 Ca^{2+} 濃度反応曲線を細胞外 Ca^{2+} 濃度の低濃度側へシフトさせた。

3.1.2 PTH 分泌抑制作用

3.1.2.1 マウスにおける血漿 PTH 及び Ca 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3 : 試験番号 d-■■-0838)

雌雄マウスに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したときの、投与 2 週後の血漿 PTH 濃度及び Ca 濃度は表 3 のとおりであった。

雌雄いずれにおいても本薬 0.3 mg/kg 以上の群では血漿 PTH 濃度及び血漿 Ca 濃度が溶媒対照群と比較して低下する傾向が認められた。

表 3 マウスにおける投与 2 週後の血漿 PTH 濃度及び Ca 濃度

投与群		血漿 PTH 濃度 (pg/mL)		血漿 Ca 濃度 (mg/dL)	
		投与開始前	投与 2 週後 ^{a)}	投与開始前	投与 2 週後 ^{a)}
雄	溶媒対照群	171.4±22.8	150.9±27.4	8.1±0.2	7.3±0.1
	本薬 0.3 mg/kg	153.1±32.8	102.7±10.3	7.9±0.3	7.0±0.2
	本薬 1 mg/kg	149.2±15.9	76.0±4.5	8.2±0.3	6.2±0.1
	本薬 3 mg/kg	163.6±38.9	72.3±2.6	7.8±0.1	5.5±0.2
雌	溶媒対照群	110.4±6.9	112.3±5.9	8.5±0.2	7.6±0.2
	本薬 0.3 mg/kg	161.2±31.9	99.4±6.3	8.2±0.3	7.0±0.1
	本薬 1 mg/kg	114.6±7.4	82.8±7.0	8.5±0.2	6.2±0.1
	本薬 3 mg/kg	157.3±22.4	67.0±2.4	8.1±0.2	5.3±0.2

n=6、平均値±標準誤差

a) 本薬投与 4 時間後に採血した

3.1.2.2 ラットにおける血清 PTH 濃度、Ca 濃度及び IP 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4 : 試験番号 d-■■■-926)

雄性ラットに本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与したときの、投与 4 時間後の血清 PTH 濃度、Ca 濃度及び IP 濃度は表 4 のとおりであった。

血清 PTH 濃度について、本薬は用量依存的に低下させ、本薬 0.3 mg/kg 以上の群で溶媒対照群と比較して有意に低下させた。血清 Ca 濃度についても、本薬は用量依存的に低下させ、本薬 0.1 mg/kg 以上の群で溶媒対照群と比較して有意に低下した。血清 IP 濃度について、いずれの本薬群においても溶媒対照群と比較して高い傾向が認められた。

表 4 ラットにおける投与 4 時間後の血清 PTH 濃度、Ca 濃度及び IP 濃度

投与群	血清 PTH 濃度 (pg/mL)		血清 Ca 濃度 (mg/dL)		血清 IP 濃度 (mg/dL)	
	投与開始前	投与 4 時間後	投与開始前	投与 4 時間後	投与開始前	投与 4 時間後
溶媒対照群	76.9±15.7	157.3±11.5	11.0±0.1	10.7±0.1	9.1±0.1	9.9±0.2
本薬 0.03 mg/kg	117.3±7.7	147.7±16.0	10.9±0.1	10.4±0.1	9.1±0.1	10.7±0.2
本薬 0.1 mg/kg	100.3±14.7	152.0±18.8	10.9±0.1	9.8±0.1***	8.9±0.1	10.7±0.2
本薬 0.3 mg/kg	133.2±22.6	81.1±8.7**	10.9±0.1	9.2±0.1***	8.9±0.2	10.6±0.2
本薬 1 mg/kg	118.0±16.6	21.6±6.1***	11.2±0.2	8.6±0.1***	9.0±0.1	10.8±0.2

n=10、平均値±標準誤差

** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs 溶媒対照群、Steel 検定)

3.1.2.3 部分腎摘 CKD ラットにおける血清中 PTH 濃度、Ca 濃度及び IP 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5 : 試験番号 d-■■■-0633)

5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したときの、投与 2 週後の血清 PTH 濃度、Ca 濃度及び IP 濃度は表 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 (0.6% Ca 及び 0.9% P 含有) を 2 週間摂取させ、SHPT 病態を促進することで作製した。

血清 PTH 濃度及び Ca 濃度について、本薬 0.1 mg/kg 以上の群において溶媒対照群と比較して有意に低下した。一方、血清 IP 濃度については本薬群と溶媒対照群の間に有意差は認められなかった。

表 5 5/6 腎摘 CKD ラットにおける投与 2 週後の血清 PTH 濃度、Ca 濃度及び IP 濃度

投与群	血清 PTH 濃度 (pg/mL)		血清 Ca 濃度 (mg/dL)		血清 IP 濃度 (mg/dL)	
	投与開始前	投与 2 週間後 ^{a)}	投与開始前	投与 2 週間後 ^{a)}	投与開始前	投与 2 週間後 ^{a)}
溶媒対照群	2,764±283	2,159±396	7.8±0.2	7.6±0.3	12.1±0.5	9.9±0.7
本薬 0.03 mg/kg	2,235±252	1,350±316	7.9±0.2	7.9±0.4	9.5±0.5	8.6±0.2
本薬 0.1 mg/kg	3,006±303	662±79*	7.7±0.2	6.9±0.2*	10.7±0.5	9.5±0.4
本薬 0.3 mg/kg	2,360±261	244±60***	7.2±0.4	5.9±0.1**	9.7±0.5	9.6±0.3
本薬 1 mg/kg	2,488±278	206±69***	7.8±0.2	4.8±0.2***	9.7±0.4	11.0±0.3

n=12、平均値±標準誤差

a) 本薬投与 4 時間後に採血した

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs 溶媒対照群、Steel 検定)

3.1.3 副甲状腺過形成抑制作用 (CTD 4.2.1.1-6 〈参考〉 : 試験番号 r-■■■-0196)

5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 0.1 及び 0.3 mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの、投与 4 週後の血清 PTH 濃度並びに副甲状腺の増殖期細胞数及び重量は表 6 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 (0.6% Ca 及び 0.9% P 含有) を 2 週間摂取させ、副甲状腺過形成を促進することで作製した。

血清 PTH 濃度について、本薬群はいずれも溶媒対照群と比較して有意な低下が認められた。また、本薬群はいずれも溶媒対照群と比較して副甲状腺の細胞増殖及び重量増加について有意な抑制が認められた。

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

投与群	血清 PTH 濃度 (pg/mL)		副甲状腺	
	投与前	投与 4 週後 ^{a)}	増殖期細胞率 (%) ^{b)}	体重当たりの重量 (mg/kg)
溶媒対照群	3,212±269	3,359±619	23.3±1.6	2.5±0.3
本薬 0.1 mg/kg	3,033±248	1,072±464*	12.9±1.9 ^{†††}	1.6±0.1*
本薬 0.3 mg/kg	3,278±251	616±181**	10.9±1.3 ^{†††}	1.1±0.1**

n=10~11、平均値±標準誤差

a) 本薬投与 4 時間後に採血した

b) 増殖期細胞率 (%) = 副甲状腺 1 断面における BrdU 陽性細胞数の割合

* : p<0.05, ** : p<0.01 (vs 溶媒対照群、steel 検定)

††† : p<0.001 (vs.溶媒対照群、Dunnett 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 選択性の検討 (CTD 4.2.1.2-1 : 試験番号 137)

46 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬 10 µmol/L の結合阻害作用が検討された。本薬 10 µmol/L は、ヒトアドレナリン α2A、ヒトアドレナリン α2B、ヒトアドレナリン α2C 及びヒトドパミン D₃ に対して 40%以上の阻害作用を示したが、これらの受容体において本薬 1 µmol/L (本薬の臨床最大用量 12 mg 投与時の C_{max} の 24.6 倍) で 40%以上の阻害作用を示す標的はなかった。

3.2.2 尿中電解質に対する影響 (CTD 4.2.1.2-2 : 試験番号 170)

絶食絶水下の雄性ラットに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与したときの、投与 6 時間後までの尿量及び尿中電解質濃度等が測定された。

本薬 0.3 mg/kg 以上の群において Ca 排泄量の増加及び IP 排泄量の減少が認められた。また、本薬 1 mg/kg 以上の群において Cl 排泄量の増加、本薬 3 mg/kg 群で尿 pH の低下が認められた。尿量並びに Na⁺及び K⁺排泄量については本薬の影響は認められなかった。

3.2.3 代謝物の作用の検討 (CTD 4.2.1.2-4 : 試験番号 6361)

ヒトにおける主代謝物である、本薬のタウリン抱合体である M1 及びグリシン抱合体である M2 の作用を検討するため、ヒト CaR 強制発現 HEK293 細胞株に、1 mmol/L の Ca²⁺存在下で M1 (0.003~30 µmol/L) 又は M2 (0.003~30 µmol/L) を添加した際の細胞内 Ca²⁺濃度が測定された。M1 及び M2 は濃度依存的に細胞内 Ca²⁺濃度を増加させ、EC₅₀ の幾何平均値 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.10 [0.04, 0.26] µmol/L 及び 0.20 [0.13, 0.31] µmol/L であり、M1 及び M2 は本薬未変化体と同程度の薬理作用を示した。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表 7 に示す試験成績が提出された。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与経路	所見	CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雄各群 6 例)	Irwin 変法 (一般症状、行動)	0、1、3、10 mg/kg	経口	最高投与量の 10 mg/kg まで影響は認められなかったことから、ラットにおける中枢神経系に対する無影響量は 10 mg/kg 超と判断された (安全域>32 倍)。	4.2.1.3-1 (36275)
心血管系	HEK293 細胞 (各群 4 標本)	hERG 電流	0、3、10、30、100 µmol/L	in vitro	0、3、10、30 及び 100 µmol/L 群でそれぞれ 3.6、2.8、3.4、9.4 及び 23.2%抑制した (IC ₅₀ 値>100 µmol/L)。	4.2.1.3-2 (36037)
	CHO 細胞又は HEK293 細胞 (各群 4~5 標本)	hCav1.2 電流 (CHO 細胞) hKv1.5 電流 hKvLQT1/minK 電流 hKv4.3 電流 hNav1.5 電流 (HEK293 細胞)	10 µmol/L	in vitro	10 µmol/L で hCav1.2 電流、hKv1.5 電流、hKvLQT1/minK 電流、hKv4.3 電流及び hNav1.5 電流に対して影響はなかった (安全域>246 倍)。	4.2.1.3-3 (36923)
	雄性モルモット摘出乳頭筋 (各群 5 例)	各活動電位 (APA、APD 等)	10 µmol/L	in vitro	10 µmol/L で各活動電位に影響はなかった (安全域>246 倍)。	4.2.1.3-5 (36271)
	雄性ラット摘出右心房 (各群 5 例)	拍動数	10 µmol/L	in vitro	10 µmol/L で影響なかった (安全域>246 倍)。	4.2.1.3-6 (36713)
	ラット (雄各群 6 例)	心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧) (無麻酔・非拘束下)	0、1、3、10 mg/kg	経口	3 mg/kg 以上で心拍数増加、10 mg/kg で拡張期血圧及び平均血圧の一過的な上昇が認められたことから、ラットにおける心血管系に対する無影響量は 1 mg/kg と判断された (安全域 4 倍)。	4.2.1.3-7 (36362)
	カンクイザル (雄各群 4 例)	心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧)、心電図 (無麻酔・非拘束下)	0、1、3、10 mg/kg	経口	3 mg/kg 以上で心拍数増加、10 mg/kg で血圧上昇及び QTc 延長が認められたことから、サルにおける心血管系に対する無影響量は 1 mg/kg と判断された (安全域 0.4 倍)。	4.2.1.3-8 (36167)
呼吸系	ラット (雄各群 8 例)	WBP (呼吸数、1 回換気量、分時換気量)	0、1、3、10 mg/kg	経口	最高投与量の 10 mg/kg まで呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響を示さず、ラットにおける呼吸系に対する無影響量は 10 mg/kg 超と判断された (安全域>32 倍)。	4.2.1.3-9 (36012)

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。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 (CKD-MBD 診療ガイドライン 2012)。

本薬は、PTH 分泌や副甲状腺細胞増殖等を制御する CaR に対する作動薬である。本薬はシナカルセトと同様に濃度増加に伴い細胞外 Ca²⁺濃度反応曲線を低濃度側へシフトさせたことから、CaR の膜貫通領域に結合し、アロステリックに作用し CaR を活性化すると考える (3.1.1 参照)。本薬は部分腎摘 CKD ラットにおいて PTH 分泌を抑制するとともに (3.1.2.3 参照)、副甲状腺細胞増殖及び副甲状腺過形成の進展を抑制したことから (3.1.3 参照)、本薬は副甲状腺細胞からの PTH 分泌及び副甲状腺細胞の増殖を抑制することで血清 PTH を低下させると考える。

なお、本薬の活性代謝物である M1 及び M2 は本薬未変化体と同程度の薬理作用を示したものの (3.2.3 参照)、ヒトマスバランス試験における未変化体、M1 及び M2 の AUC_{0-72h} の平均値はそれぞれ 1.70 µmol

eq・h/L、0.254 $\mu\text{mol eq} \cdot \text{h/L}$ 及び 0.170 $\mu\text{mol eq} \cdot \text{h/L}$ であり（6.2.3 参照）、M1 及び M2 が臨床使用時に有効性に及ぼす影響は限定的であると考えられる。

機構は、本薬の異所性石灰化及び骨代謝異常に対する作用について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

今般提出した効力を裏付ける試験では本薬の異所性石灰化及び骨代謝異常等に対する作用については検討していない。しかしながら、本薬は血清 PTH 濃度を低下させること、本薬と同じ作用機序を有するシナカルセトは部分腎摘 CKD ラットにおいて血清 PTH 濃度を低下させることにより血管、心臓等における異所性石灰化及び線維性骨炎を抑制することが報告されていること（「レグパラ錠 25 mg 他」審査報告書〈平成 19 年 7 月 17 日〉、*Kidney Int* 74: 1270-1277, 2008）等から、本薬も血清 PTH 濃度を低下させることで、異所性石灰化及び骨代謝異常を抑制すると推測される。

また、機構は、正常ラットでは本薬群で溶媒対照群よりも血清 IP 濃度が高値を示した一方（3.1.2.2 参照）、部分腎摘ラットでは本薬群と溶媒対照群で血清 IP 濃度に有意な変化は認められなかったこと（3.1.2.3 参照）から、本薬の血清 IP 濃度に対する作用について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

PTH の薬理作用として、腎臓の尿細管における P 再吸収トランスポーターを抑制することが知られている（*J Clin Invest* 118: 3820-3828, 2008）。正常ラットでは、本薬投与によって血清 PTH 濃度が低下することで、PTH の腎尿細管に対する作用が減弱し、尿から血液への P の再吸収が促進され、血清 IP 濃度が上昇したと考えられる。一方、部分腎摘 CKD ラットでは、腎摘により尿細管数が減少しており、PTH の腎尿細管に対する作用も減弱すると考えられる。その結果、本薬の PTH 低下作用に伴う尿細管からの P 再吸収亢進作用は軽減され、正常ラットと比較して血清 IP 濃度の上昇作用が減弱すると考えられる。また、PTH 低下に伴い、骨代謝回転が是正され、骨からの P の溶出が減少することによって血清 P 濃度は低下する方向に働くことから、部分腎摘 CKD ラットにおいては、本薬群で溶媒対照群よりも血清 IP 濃度が上昇する傾向は認められなかった。したがって、腎機能が低下している SHPT 患者において本薬により血清 IP 濃度が上昇する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

今般の申請に際し、本薬の異所性石灰化及び骨代謝異常に対する作用を検討した試験は提出されていない。しかしながら、本薬は血清 PTH 濃度を低下させること、本薬と同じ CaR 作動薬であるシナカルセトにおいて血清 PTH 濃度の低下を介して異所性石灰化及び骨代謝異常を改善することが報告されていることから、これらの病態に対して一定の効果を有するとする申請者の考察は理解でき、本薬の SHPT に対する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成績を踏まえて、臨床使用時における中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響について申請者は以下のように説明している。

ラットの中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の無影響量は 10 mg/kg であり、安全域（無影響量に対する臨床最大用量 12 mg 投与時の C_{max} 比）は 32 倍以上であることから、臨床使用時に本薬が中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

一方、心血管系への影響を検討した安全性薬理試験において、ラットで心拍数増加及び血圧の一過性の上昇、サルで心拍数増加、血圧上昇及び QTc 延長が認められ（表 7）、安全域はラット 4.0 倍及びサル 0.4 倍であった。これらの変化が認められた時点は血漿中本薬濃度の $t_{\max}$ に依存せず、主に血清中 Ca 濃度が低下している時点であったこと、血清中 Ca 濃度の回復に伴いこれらの変化も回復又は回復傾向を示したことから、血清中 Ca 濃度低下に伴う二次的な変化と考えられる。また、QTc 延長について *in vitro* における各種心筋イオンチャネル電流及び雄性モルモット乳頭筋の活動電位にて影響は認められなかったことから、本薬が心筋イオンチャネルに対する阻害作用を有する可能性は低いと考える。

以上より、心血管系に関する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变化であり、臨床使用時には血清 Ca 濃度を定期的にモニター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

マウス、ラット及びサルに本薬又は本薬の [^{14}C] 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、マウスでは 2 ng/mL、ラット及びサルでは 0.1 ng/mL 又は 50 ng/mL であった。本薬の [^{14}C] 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法、高速液体クロマトグラフィー放射能検出器（HPLC-RAD）又は定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。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 4.2.2.2-3 及び 4.2.2.2-4：試験番号 ■■■877 及び ■■■878）

雄性ラット及び雄性サルに本薬単回経口投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。ラットと比較してサルで生物学的利用率が低い傾向が認められたが、原因としてはサルではラットと比較して本薬の代謝を受けやすいこと（4.3.1 参照）等が考えられると申請者は説明している。

表 8 本薬を経口又は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	本薬投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
雄性 ラット	経口投与	0.1	222±20	0.3±0.0	819±262	6.7±1.9	81.6±26.1
		0.3	600±60	0.4±0.1	2,578±403	5.8±0.3	85.6±13.4
		1	2,188±291	0.8±0.4	8,445±1,108	6.1±0.6	84.2±11.0
	静脈内投与	0.3	—	—	3,010±131	7.3±1.9	—
雄性 サル	経口投与	0.1	55±31	1.5±0.6	151±62 ^{a)}	5.5±1.9 ^{a)}	44.1±22.4 ^{a)}
		0.3	179±32	1.3±0.5	443±101	8.8±4.5	45.7±7.1
		1	746±344	1.4±0.8	1,660±351	8.9±1.7	55.8±28.2
	静脈内投与	0.3	—	—	987±267	10.2±1.2	—

n=4、平均値±標準偏差、—：算出せず

a) n=3

b) 0.3 mg/kg における静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ を用いて算出

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験（CTD 4.2.3.2-2 及び 4.2.3.2-4：試験番号 ■■■949 及び ■■■153）

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 4 週間反復経口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 4 週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 9 のとおりであった。 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は、いずれの投与量においても雄に比べて雌で高い傾向が認められた。

表 9 ラット 4 週間反復経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	雄			雌		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
0.1	1 日目	0.1 $\pm$ 0.0	1.3 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.5	0.2 $\pm$ 0.0	3.5 $\pm$ 3.0	3.0 $\pm$ 0.6
	28 日目	0.1 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	0.8 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	3.7 $\pm$ 0.5
0.3	1 日目	0.4 $\pm$ 0.0	1.3 $\pm$ 0.5	3.8 $\pm$ 1.1	0.6 $\pm$ 0.1	4.0 $\pm$ 2.8	8.2 $\pm$ 1.0
	28 日目	0.3 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.1	1.5 $\pm$ 0.6	11.0 $\pm$ 1.9
1.5	1 日目	1.8 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.5	16.4 $\pm$ 6.9	3.3 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.6	40.1 $\pm$ 7.8
	28 日目	1.2 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 3.5	11.6 $\pm$ 5.0	3.9 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.5	54.7 $\pm$ 7.6
6	1 日目	6.6 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 2.5	89.7 $\pm$ 16.4	9.0 $\pm$ 1.8	6.3 $\pm$ 3.5	158.1 $\pm$ 40.2
	28 日目	6.5 $\pm$ 4.0	2.3 $\pm$ 1.3	75.4 $\pm$ 43.4	18.0 $\pm$ 2.0	3.3 $\pm$ 3.2	267.6 $\pm$ 34.1

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=4

4.1.2.2 サル反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-8 : 試験番号 163)

毒性試験において、雌雄サルに本薬を 39 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄サルに本薬を 1 日 1 回 39 週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 10 のとおりであった。0.3 及び 1 mg/kg 群では雌に比べて雄で $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} がやや高値を示した。3 mg/kg 群では $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} に明確な性差はなかった。また、雌雄いずれにおいても反復投与による $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の顕著な変動は認められなかった。

表 10 サル 39 週間反復経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	雄			雌		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
0.3	1 日目	0.3 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 1.5	1.1 $\pm$ 0.6	0.1 $\pm$ 0.0	1.5 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.1
	273 日目	0.2 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 1.4	0.9 $\pm$ 0.4	0.0 $\pm$ 0.0	1.3 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.0
1	1 日目	1.1 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.0	4.0 $\pm$ 1.0	0.4 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.3
	273 日目	1.0 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 1.0	0.3 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.4
3	1 日目	2.3 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 0.0	8.2 $\pm$ 4.4	2.6 $\pm$ 1.6	2.0 $\pm$ 0.0	7.7 $\pm$ 4.8
	273 日目	2.1 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.5	6.5 $\pm$ 1.9	2.0 $\pm$ 1.3	1.6 $\pm$ 0.8	7.2 $\pm$ 3.6

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=4

4.1.2.3 部分腎摘 CKD ラット反復投与試験 (CTD 4.2.2.7-1 : 試験番号 651)

雄性の 5/6 腎摘 CKD ラットに本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復投与したときの、投与 1 日目及び 14 日目における投与後 0.5 時間及び 24 時間の本薬の血漿中濃度は表 11 のとおりであり、投与 1 日目及び 14 日目における血漿中本薬濃度は同様な値を示した。

表 11 雄性 5/6 腎摘 CKD ラット 14 日間反復経口投与時の血漿中本薬濃度

本薬投与量 (mg/kg/日)	1 日目		14 日目	
	投与 0.5 時間後 (ng/mL)	投与 24 時間後 (ng/mL)	投与 0.5 時間後 (ng/mL)	投与 24 時間後 (ng/mL)
0.03	65 $\pm$ 15	5 $\pm$ 3	51 $\pm$ 24	9 $\pm$ 7
0.1	204 $\pm$ 64	22 $\pm$ 16	134 $\pm$ 71	29 $\pm$ 30
0.3	546 $\pm$ 155	90 $\pm$ 65	687 $\pm$ 310	102 $\pm$ 97
1	1,635 $\pm$ 733	286 $\pm$ 197	1,769 $\pm$ 1,109	491 $\pm$ 402

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=12

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布（CTD 4.2.2.2-1：試験番号 ■■■795■■■）

雄性アルビノラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与し、投与 1、8、12、24、48 及び 96 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ハーダー氏腺及び肝臓で高く、それぞれ血漿の 1.7 倍及び 1.5 倍であったが、それ以外の組織では 0.06～1.1 倍であった。組織中放射線濃度は経時的に減少し、投与後 96 時間には大部分の組織において放射能は検出されなかった。

雄性有色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの放射能濃度が検討された²⁾。雄性有色ラットの眼球の放射能濃度は雄性アルビノラットより高かった。また、雄性有色ラットの眼球、有色皮膚及びブドウ膜の放射能の消失は緩やかであった。以上から、本薬はメラニンに対して親和性を有することが示唆された。

4.2.2 タンパク結合（CTD 4.2.2.3-1：試験番号 ■■■738）

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血漿を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体（0.1～10 $\mu\text{g eq./mL}$ ）のタンパク結合が検討され、タンパク結合率の平均値はそれぞれ 88.7～89.6%、95.2～95.8%、95.6～96.2%及び 95.1～96.2%であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.3-3：試験番号 ■■■739）

ラット及びサルの血液を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体（0.1～10 $\mu\text{g eq./mL}$ ）の血球移行性が検討され、血球移行率の平均値はそれぞれ 7.6～9.0%及び 27.1～27.9%であった。検討した濃度範囲で血球移行性に濃度依存性は認められなかった。

4.2.4 ラットにおける胎盤通過（CTD 4.2.2.3-4：試験番号 ■■■472■■■）

妊娠ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、母体及び胎児の組織中放射能濃度が測定された。胎児の腸内容物を除く全ての組織において投与後 1 時間に最高値を示した後、経時的に減少した。胎児の腸内容物の放射能濃度は、投与後 48 時間に投与後 1 及び 10 時間より高値を示し、母体血漿の 29.7 倍であった。以上から、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討（CTD 4.2.2.4-1：試験番号 ■■■860■■■）

ラット及びサル肝細胞を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体の代謝について検討された。主な代謝物として M1 及び M5（ナフチルエチルアミン）が検出され、試料中放射能（全ピーク放射能の総和）に対する割合はラットではそれぞれ 1.6～3.4%及び 6.7～11.6%、サルではそれぞれ 23.4～24.3%及び 17.0～33.0%であった。4 時間反応後の未変化体残存率はラットでは 58.9～70.8%、サルでは 5.1～30.6%であった。

¹⁾ 副腎、血液、骨髄、脳、褐色脂肪、精巣上体、眼球、白色脂肪、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、大腸、肝臓、肺、顎下腺、腸間膜リンパ節、脾臓、下垂体、前立腺、精囊、骨格筋、皮膚、小腸、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、胃内容物、小腸内容物、大腸内容物、膀胱内尿における放射能濃度が検討された。

²⁾ 副腎、血液、骨髄、脳、褐色脂肪、精巣上体、眼球、白色脂肪、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、大腸、水晶体、肝臓、肺、顎下腺、腸間膜リンパ節、脾臓、下垂体、前立腺、精囊、骨格筋、皮膚（有色）、皮膚（白色）、小腸、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、ブドウ膜、胃内容物、小腸内容物、大腸内容物、膀胱内尿における放射能濃度が検討された。

4.3.2 血漿及び尿中代謝物（CTD 4.2.2.4-2 及び 4.2.2.4-3：試験番号 ■■■859■■■ 及び ■■■482■■■）

雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中の代謝物組成が検討された。血漿中には本薬の未変化体が最も多く、主な代謝物として M1 及び M5 がわずかに認められた。投与後 48 時間までの尿中には未変化体は認められず、主に M9（M5 のジヒドロジオール体）が認められた。投与後 48 時間までの糞中には未変化体及び M1、胆汁中には M1 が主に認められた。

雄性サルに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中の代謝物組成が検討された。血漿中には本薬の未変化体が多く認められ、主な代謝物として M1、M2、M5 及び M6（本薬のジヒドロジオール体）が認められた。投与後 72 時間までの尿中には M5 及び M7（ナフチル酢酸）が主に認められた。

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 ■■■795■■■）

ラットにおける尿、糞及び胆汁中排泄を検討する目的で、雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中放射能排泄率は 21.3%、79.1%及び 0.7%であった。雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの投与後 168 時間までの尿、糞及び呼気中放射能排泄率は 25.0%、79.1%及び 0.9%であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 94.7%、4.9%及び 0.7%であった。以上より、ラットでは経口投与後に吸収された放射能は主に胆汁を介して糞中へ排泄されることが示された。

また、胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与後 24 時間までに得られた放射性胆汁 2 mL を、胆管カニューレを施した別のラットに十二指腸内投与したときの、投与 48 時間後までの胆汁及び尿中の放射能排泄率は 60.8%及び 11.8%であり、胆汁中に排泄された放射能の約 70%が再吸収された。

4.4.2 サルにおける尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-2：試験番号 ■■■454■■■）

サルにおける尿及び糞中排泄を検討する目的で、雄性サルに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの投与後 336 時間までの尿及び糞中放射能排泄率は 57.3%及び 30.2%であった。また、本薬の [^{14}C] 標識体を 0.3 mg/kg 単回静脈内投与したときの投与後 336 時間までの尿及び糞中放射能排泄率は 58.6%及び 27.3%であった。以上より、サルにおいて本薬未変化体及び代謝物は尿中及び糞中に排泄されることが考えられた。

4.4.3 ラットにおける乳汁排泄（CTD 4.2.2.5-1：試験番号 ■■■473■■■）

分娩後 11 日目の雌性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 2、8、24 及び 48 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 (1,239 ng eq./mL、血漿中放射能濃度の 0.99 倍) を示し、その後、経時的に低下した。投与後 24 時間での乳汁／血漿中放射能濃度比は 3.7 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

4.R.1 ラットにおいて認められた薬物動態の性差について

申請者は、ラット 4 週間反復投与試験において、雌性ラットでは雄性ラットよりも血漿中本薬濃度が高い傾向が認められたこと（4.1.2.1 参照）から、性別の相違が臨床使用時に影響を及ぼす可能性について以下のように説明している。

ラット 4 週間反復投与試験において雌は雄よりも AUC_{0-24h} で高い傾向であったものの、サル 39 週間反復投与試験において明確に性差は認められなかった（4.1.2.2 参照）。

HD 施行中の日本人 SHPT 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（7580-003 試験）において、本薬 1 mg を投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、男性では 61 ± 23 ng/mL 及び $1,151 \pm 694$ ng·h/mL、女性では 65 ± 17 ng/mL 及び $1,191 \pm 1,112$ ng·h/mL であり、男女間で顕著な差異は認められなかった。以上より、臨床使用時に性別により本薬の薬物動態が異なる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 メラニン親和性について

有色ラットを用いた検討から、本薬はメラニン親和性を有することが示唆されている（4.2.1 参照）。機構は、臨床使用時ににおいて、本薬がメラニン含有組織に蓄積することによる安全性の懸念はないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬はメラニン含有組織であるブドウ膜を含む眼球及び皮膚に蓄積する可能性が考えられる。しかしながら、サル反復投与毒性試験及び有色ラットを用いた光毒性試験において、眼及び皮膚に本薬の影響は認められなかった（5.2.4～6 及び 5.6.2.2 参照）。また、HD 施行中の SHPT 患者対象の国内第 III 相比較試験及び国内長期投与試験並びに PD 施行中の SHPT 患者対象の国内一般臨床試験において、眼障害、皮膚及び皮下組織障害に関連して臨床上問題となるような有害事象の発現は認められなかった。

以上より、臨床使用時に本薬のメラニン親和性で安全性上問題が生じる可能性は少ないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、有色ラットにおいて本薬がメラニン親和性を有することが示唆されたことについては添付文書にて情報提供する必要があると考える。

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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（水晶体への影響に関する試験及び光毒性試験）が実施された。なお、各 *in vivo* 試験では溶媒として 0.5%メチルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1 及び-5〈参考〉：試験番号 ■220 及び ■391）

単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット 2 週間経口投与毒性試験及びサル 2 週間経口投与毒性試験において本薬の急性毒性が評価された。

雌雄ラット 2 週間経口投与毒性試験において本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間経口投与した結果、10 mg/kg 群の雌 1 例で 2 回目投与前から筋攣縮が認められ、2 回目投与直後及び投与 2 時間

後にも筋攣縮が持続し、死亡に至った。雌雄サル 2 週間経口投与毒性試験において本薬 1、3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回経口投与した結果、初回投与後に死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

以上より、経口投与による概略の致死量はラットで 10 mg/kg、サルで 10 mg/kg 超と判断された。これらの概略の致死量における曝露量 (C_{max}) は、臨床最大用量 (12 mg/日) 投与時の曝露量 (C_{max}) と比較して、ラットで 27.6/30.4 (雄/雌) 倍、サルで 7.0/10.1 (雄/雌) 倍であった。

5.2 反復投与毒性試験

雌雄ラット (4、13 及び 26 週間) 及び雌雄サル (4、13 及び 39 週間) における経口投与毒性試験が実施された。主な所見は、ラットでは副甲状腺萎縮、血清中 PTH 及び Ca 低値、血清中 IP 高値、血清中 PTH 低値による骨の所見 (外環状層板過骨症、海綿骨肥厚等)、血清中 Ca 低下による筋攣縮、眼の所見 (水晶体の混濁及び線維膨化等) 及び歯の所見 (切歯欠損等)、血清中 IP 高値による血管等への鉍質沈着、心臓所見 (変性及び線維化)、胆管上皮細胞肥大並びに体重及び摂餌量の低値であった。サルでは血清中 PTH 及び Ca 低値、血清中 IP 高値、血清中 Ca 低値による QTc 延長、血清中 IP 高値による腎臓の鉍質沈着及び間質浮腫、腎臓の集合管上皮細胞肥大であった。これらラット及びサルで認められた所見は本薬の薬理作用による直接的又は二次的な影響と考えられた。ラット (26 週間) 及びサル (39 週間) における無毒性量 (ラット: 雄 0.3 mg/kg/日未満、雌 0.1 mg/kg/日未満、サル: 雌雄 0.3 mg/kg/日) での曝露量 (AUC) は、臨床最大用量 (12 mg/日) 投与時の曝露量 (AUC) と比較して、ラットで 0.32 未満/0.91 倍未満 (雄/雌)、サルで 0.15/0.027 倍 (雄/雌) であった。

5.2.1 ラット 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-2 : 試験番号 ■■■ 949)

雌雄ラットに本薬 0.1、0.3、1.5 及び 6 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、6 mg/kg/日群及び溶媒対照群について、4 週間休薬後の回復性を検討した。0.1 mg/kg/日以上群で水晶体皮質前部混濁、血清中 Ca 低値及び血清中 IP 高値、0.3 mg/kg/日以上群で尿中 Ca 排泄量の高値及び水晶体線維膨化、1.5 mg/kg/日以上群で摂餌量の低値、白血球数及び好中球数の高値、血清中 ALT 及び CK 高値、心筋線維変性/壊死並びに胆管上皮細胞肥大、6 mg/kg/日群で筋攣縮、体重の低値、尿比重の低値、尿量の高値、十二指腸のびらん及び心臓における鉍質沈着が認められた。休薬により水晶体皮質前部混濁以外の変化は回復又は回復傾向が認められた。無毒性量については、雌雄ともに 0.1 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.2 ラット 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3 : 試験番号 ■■■ 163)

雌雄ラットに本薬 0.3/0.1、1.5/0.6 及び 6/3 mg/kg/日 (雄/雌) 又は溶媒を 1 日 1 回 13 週間経口投与した³⁾。0.3/0.1 mg/kg/日 (雄/雌) 以上の群で水晶体皮質前部混濁、尿中 Ca 排泄量の高値、血清中 Ca 低値、血清中 IP 高値及び大腿骨の外環状層板過骨症、1.5/0.6 mg/kg/日 (雄/雌) 以上の群で心筋変性及び線維化、心臓の炎症性細胞浸潤、水晶体線維膨化並びに胆管上皮細胞肥大、6/3 mg/kg/日 (雄/雌) 群で筋攣縮、体重の低値、摂餌量の低値、尿比重の低値、尿量の高値、リンパ球数、好中球数及び単球数の高値、腎盂鉍質沈着、心内膜下出血、十二指腸のびらん並びに副腎皮質球状帯細胞肥大が認められた。尿中 Ca 排泄量の高値、血清中 Ca 低値及び血清中 IP 高値は本薬の薬理作用に起因する所見であり毒性と判断しなかったことから、無毒性量については、雄では 0.3 mg/kg/日未満、雌では 0.1 mg/kg/日と判断された。

³⁾ 雌雄の各投与量はラット 4 週間経口投与毒性試験 (5.2.1) における雌雄の曝露量の差異を踏まえ設定された

5.2.3 ラット 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4 : 試験番号 ■■■153)

雌雄ラットに本薬 0.3/0.1、1.5/0.6 及び 6/3 mg/kg/日 (雄/雌) 又は溶媒を 1 日 1 回 26 週間経口投与した³⁾。0.3 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 91 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等から、偶発的なものと判断された。0.3/0.1 mg/kg/日 (雄/雌) 以上の群で水晶体皮質前部混濁、尿中 Ca 排泄量の高値、血清中 Ca 低値、血清中 IP 高値、副甲状腺萎縮、肺動脈壁限局性鉍質沈着、大腿骨の外環状層板過骨症、大腿骨の皮質及び海綿骨軟骨遺残、胸骨の海綿骨軟骨遺残並びに上顎切歯の象牙細管拡張及び象牙質石灰化不全、1.5/0.6 mg/kg/日 (雄/雌) 以上の群で大腿骨及び胸骨の海綿骨肥厚、心筋変性及び線維化、心臓の炎症性細胞浸潤、精巣上体の間質限局性鉍質沈着、水晶体線維膨化、上顎切歯のエナメル芽細胞層不整及び歯周組織炎症性細胞浸潤、胆管上皮細胞限局性肥大並びに腎盂鉍質沈着、6/3 mg/kg/日 (雄/雌) 群で筋攣縮、上顎及び下顎の切歯欠損、体重の低値、摂餌量の低値、尿比重の低値、尿量の高値、尿中 IP 排泄量の高値、リンパ球数、好中球数、単球数及び白血球数の高値、副腎皮質球状帯細胞肥大、上顎切歯のエナメル質石灰化不全、エナメル芽細胞単細胞/限局性壊死及び歯髓壊死並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。無毒性量については、雄では 0.3 mg/kg/日未満、雌では 0.1 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.4 サル 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-6 : 試験番号 ■■■973)

雌雄サルに本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、3 mg/kg 群及び溶媒対照群について、4 週間休薬後の回復性を検討した。1 mg/kg/日以上以上の群で QTc 延長、尿中 IP 排泄量の高値、血中 Ca 低値、血清中 IP 高値、心筋線維変性及び壊死並びに腎臓の集合管上皮細胞肥大、3 mg/kg/日群で腎臓の間質浮腫及び乳頭部鉍質沈着が認められた。休薬によりこれらの変化は回復が認められた。無毒性量については、雌雄ともに 0.3 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 サル 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7 : 試験番号 ■■■228)

雌雄サルに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 13 週間経口投与した。1 mg/kg/日以上以上の群で QTc 延長、尿中 IP 排泄量の高値、血清中 Ca 低値、血清中 IP 高値及び腎臓の集合管上皮細胞肥大、3 mg/kg/日群で心拍数の増加又は減少、心室性期外収縮並びに心外膜下の炎症性細胞浸潤及び線維化が認められた。無毒性量については、雄では 0.3 mg/kg/日、雌では 1 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 サル 39 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8 : 試験番号 ■■■163)

雌雄サルに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 39 週間経口投与した。0.3 mg/kg/日以上以上の群で血清中 Ca 低値、1 mg/kg/日以上以上の群で QTc 延長、尿中 IP 排泄量の高値及び血清中 IP 高値、3 mg/kg/日群で心拍数増加、腎臓重量の高値、腎臓の集合管上皮細胞肥大、髓質間質鉍質沈着、髓質間質炎症性細胞浸潤、髓質間質浮腫及び腎盂鉍質沈着が認められた。血清中 Ca 低値は本薬の薬理作用に起因する所見であり毒性と判断しなかったことから、無毒性量については、雌雄ともに 0.3 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験(CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2 及び 4.2.3.3.2-1:試験番号 964 965 及び 967)

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肺由来線維芽細胞 CHL/IU 株を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬は遺伝毒性を示さなかった。

5.4 がん原性試験

雌雄マウス及び雌雄ラットを用いたがん原性試験が実施され、いずれの試験においてもがん原性は示さなかった。マウス及びラットにおいて腫瘍が認められなかった用量（マウス：雄 30 mg/kg/日、雌 20 mg/kg/日、ラット：雄 6 mg/kg/日、雌 3 mg/kg/日）での曝露量（AUC）は、臨床最大用量（12 mg/日）投与時の曝露量と比較して、マウスで 66.5/59.6 倍（雄/雌）、ラットで 3.6/19.8 倍（雄/雌）であった。

5.4.1 rasH2 マウス経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.2-3：試験番号 851）

雌雄マウスに本薬 3/2、10/6 及び 30/20（雄/雌）mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 26 週間経口投与した。腫瘍性病変の発生頻度に対する本薬の影響は認められず、本薬はがん原性を示さなかった。非腫瘍性病変として、前胃の扁平上皮細胞過形成等が認められた。前胃の扁平上皮細胞過形成について、rasH2 マウスの前胃は刺激に対する感受性が高く、前胃の扁平上皮細胞過形成の発症機序として化学物質による刺激等が報告されていること（「新毒性病理組織学」日本毒性病理学会編 2017 年）から、本薬投与に起因する物理的又は化学的刺激による変化であると申請者は説明している。

5.4.2 ラット 2 年間経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-1：試験番号 920）

雌雄ラットに本薬 0.3/0.1、1.5/0.6 及び 6/3（雄/雌）mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 104 週間経口投与した。なお、3 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制及び切歯欠損が認められたため、投与 47 週から投与量を 2 mg/kg/日に減量し投与を継続した。腫瘍性病変として、子宮内膜間質肉腫及び乳腺癌の発現頻度が 3 mg/kg/日群の雌で溶媒対照群と比較して有意に増加した。両腫瘍とも用量相関性は認められなかったこと、子宮内膜間質肉腫については発現頻度が低く、自然発生で認められる範囲と考えられること、乳腺癌については乳腺腫瘍全体（腺癌、腺腫及び線維腺腫の合計）及び乳腺過形成の発現頻度は各群で差は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと判断された。非腫瘍性病変として、各種動脈の鉍質沈着、甲状腺 C 細胞過形成、副甲状腺萎縮、精巣及び精巣上体の精子うっ滞、精巣の精細管萎縮、精巣上体鉍質沈着及び精子肉芽腫、心筋症、腎臓の鉍質沈着及び尿路上皮過形成、大腿骨及び胸骨の海綿骨増殖、前胃及び腺胃筋層の鉍質沈着並びに眼球の白内障及び網膜萎縮が認められた。申請者は、これらの非腫瘍性病変は本薬の薬理作用に起因した変化又は二次的影響によるものと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・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動物の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：0.3 mg/kg/日、ウサギ：0.6 mg/kg/日）での曝露量（AUC）は、臨床最大用量（12 mg/日）投与時の曝露量と比較して、ラットで 1.3 倍、ウサギで 1.4 倍であった。なお、本薬については、胎盤通過性及び乳汁移行性を有することが示されている（4.2.4 参照）。

5.5.1 ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1-1：試験番号 ■702）

雌雄ラットに本薬 0.3/0.1、1.5/0.6 及び 6/3（雄/雌）mg/kg/日又は溶媒を、雄には交配前 2 週間から剖検前日まで、雌には交配前 2 週間から妊娠 7 日まで 1 日 1 回経口投与した。雄では 6 mg/kg/日群で体重の低値又は体重減少及び摂餌量の低値が認められた。雌では 3 mg/kg/日群で体重の低値又は体重減少、摂餌量の低値、発情回数の低値傾向、発情周期の延長傾向並びに黄体数、着床数及び生存胚数の低値が認められた。3 mg/kg/日群の雌で認められた発情回数の低値傾向、発情周期の延長傾向及び黄体数の低値は、体重及び摂餌量の低値に基づく二次的な影響であり、また着床数及び生存胚数の減少は、着床前後の胚損失率に変化がなかったため、黄体数の低値に基づく影響であると申請者は説明している。無毒性量について、親動物の一般毒性では雄で 1.5 mg/kg/日、雌で 0.6 mg/kg/日であり、親動物の生殖能及び胚・胎児の発生では雄で 6 mg/kg/日、雌で 0.6 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-2：試験番号 ■119）

妊娠ラットに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6～17 日に 1 日 1 回経口投与した。母動物では、1 mg/kg/日以上群で体重減少又は体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。胎児では、1 mg/kg/日以上群で体重の低値、3 mg/kg/日群で骨格変異（14 短小過剰肋骨及び胸骨分節二分骨化の発現頻度増加、中足骨骨化数の低値）及び内臓変異（肺の変色）が認められた。骨格変異は母体毒性の二次的な変化と考えられた。また、肺の変色はラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において 3 mg/kg/群の出生児で肺の異常所見及び呼吸機能異常は認められていないこと（5.5.4 参照）から、帝王切開時の麻酔の影響又は一過性的変化と考えられた。以上から、催奇形性を示唆する異常は認められなかった。無毒性量について、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児の発生では 0.3 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-4：試験番号 ■120）

妊娠ウサギに本薬 0.1、0.25 及び 0.6 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6～18 日に 1 日 1 回経口投与した。母動物では 0.6 mg/kg/日群で糞量の減少、体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。胚・胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量について、母動物の一般毒性では 0.25 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児の発生では 0.6 mg/kg/日と判断された。

5.5.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-1：試験番号 ■172）

妊娠ラットに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6 日から哺育 20 日まで 1 日 1 回経口投与した。母動物では、1 mg/kg/日以上群で全児死産を含む全児死亡、妊娠期間における体重増加抑制、哺育期間前半における体重の低値並びに妊娠期間及び哺育期間における摂餌量の低値、3 mg/kg/日群で妊娠期間における体重の低値、妊娠期間の延長、出産率の低値及び子宮内受胎産物（哺育 1 日で全児死亡した 3 mg/kg/日群の 2/6 例）が認められた。離乳前の出生児では、1 mg/kg/日以上群で死産児率の高値、生後 4 日における生存率の低値、体重の低値、眼球混濁、正向反射反応時間の延長並びに自由落下反射及び瞳孔反射の消失、3 mg/kg/日群で出生率の低値及び生後 21 日における生存率の低値が認められた。また、1 mg/kg/日群で生後 4 日目に血漿中 Ca 濃度測定及び剖検を実施した結果（0.3 及び 3 mg/kg/日群

では未実施)、血漿中 Ca 濃度低値、肺の暗赤色巣、腹水、腎盂及び尿管拡張並びに腸癒着が認められた。離乳前の出生児では、0.3 mg/kg/日以上以上の群で体重の低値、水晶体混濁、陰茎亀頭包皮分離の遅延並びにオープンフィールド検査における総行動距離及び立ち上がり回数の高値、1 mg/kg/日以上以上の群で眼球混濁及び虹彩の瞳孔膜遺残、3 mg/kg/日群で切歯破損及び膈開口遅延が認められた。無毒性量について、母動物の一般毒性及び生殖能では 0.3 mg/kg/日、胚・胎児及び出生児の発生では 0.3 mg/kg/日未満と判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 水晶体への影響に関する試験

5.6.1.1 Ca 補充試験 (CTD 4.2.3.7.3-1 〈参考〉: 試験番号 099)

ラット反復投与毒性試験 (5.2.1~3 参照) で認められた水晶体皮質前部混濁の発現機序を明らかにするため、雄性ラットにグルコン酸 Ca (Ca 補充を目的に 150 mg/kg/h で投与) 又は生理食塩水を持続静脈内投与しながら本薬 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 週間経口投与した。生理食塩水群では血漿中 Ca 低値、水晶体皮質前部混濁 (散在性混濁 5/12 例、びまん性混濁 7/12 例) 及び水晶体線維膨化 (5/12 例) が認められた一方、グルコン酸 Ca 群では血漿中 Ca 低値及び水晶体線維膨化は認められず、水晶体皮質前部混濁も散在性混濁 1/10 例のみであった。以上より、グルコン酸 Ca 群では生理食塩水群と比較して水晶体皮質前部混濁及び水晶体線維膨化の発現頻度の減少が認められたことから、ラットで認められた水晶体皮質前部混濁は血中 Ca 低下による二次的影響と判断された。

5.6.1.2 眼房水中本薬濃度測定試験 (CTD 4.2.3.7.3-2 及び 3 : 試験番号 891 及び 892)

反復投与毒性試験において、ラットでは水晶体皮質前部混濁が認められた一方、サルでは認められなかったこと (5.2 参照) から、水晶体における本薬の曝露を確認するため、雄性ラット及びサルに本薬 6 mg/kg/日を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、最終投与前に眼科学的検査並びに最終投与後 2 時間に血漿中及び眼房水中の本薬濃度測定を実施した。ラットでは水晶体微粒混濁及び血清中 Ca 低値が認められ、眼房水中及び血漿中本薬濃度はそれぞれ 0.196 µg/mL 及び 7.244 µg/mL であり、水晶体への移行率は約 2.7%であった。サルでは眼への影響は認められなかったが、血清中 Ca 低値が認められ、眼房水中及び血漿中本薬濃度はそれぞれ 0.014~0.052 µg/mL 及び 1.190~4.028 µg/mL であり、水晶体への移行率は 1.2~1.5%であった。以上より、ラットのみに水晶体混濁が認められたが、ラット及びサルともに眼房水中に本薬が検出されており、水晶体への移行率に大きな差異は認められなかった。

5.6.2 光毒性試験

in vitro 光毒性試験及び有色ラットを用いた光毒性試験が実施された。*in vitro* 光毒性試験において本薬の光毒性の可能性は否定できなかったものの、有色ラットを用いた光毒性試験において有害な皮膚反応並びに眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査において影響は認められなかったことから、本薬は光毒性を示さないと判断された。

5.6.2.1 *in vitro* 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-1 : 試験番号 001)

マウス胎児線維芽細胞由来 BALB/3T3 clone A31 細胞株を用いた光毒性試験を実施した。本薬 3.9~500 µg/mL の範囲内において紫外線非照射条件下ではいずれの濃度でも細胞毒性を示さなかった一方、

紫外線照射条件下では細胞毒性を示し、その IC₅₀ 値は 130 µg/mL であった。非照射条件下の IC₅₀ 値が算出不能であったため、非照射条件下の IC₅₀ 値を検討した最高濃度 500 µg/mL と仮定した結果、光毒性係数（PIF）は 3.8 であり、光毒性の可能性は否定できなかった。

5.6.2.2 有色ラットを用いた光毒性試験（CTD 4.2.3.7.7-2：試験番号 690）

雌性有色ラットに本薬 1、3 及び 6 mg/kg/日又は溶媒を単回経口投与し、本薬の光毒性を評価した。皮膚反応の評価では、明色域及び暗色域における有害な皮膚反応はいずれの本薬群でも認められなかった。また、眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査においても本薬投与による影響は認められなかった。以上より、本薬はラットの皮膚及び眼に光毒性を誘発しないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の薬理作用に起因する所見について

申請者は本薬の薬理作用に起因する所見について以下のように説明している。

今般提出されたラット及びサル反復経口投与毒性試験等において、血清 PTH 濃度低下及びそれに伴う骨の所見（外環状層板過骨症、海綿骨肥厚等）、血清 Ca 濃度低下並びにそれに伴う筋攣縮、QTc 延長及び歯の所見（切歯欠損等）等が認められた。これらの所見はいずれも同様の CaR 作動薬であるシナカルセト塩酸塩を用いた非臨床毒性試験でも認められた所見であり（「レグパラ 25 mg 錠他審査報告書」平成 19 年 7 月 17 日）、本薬の CaR 活性化による血中 PTH 及び Ca 低値に起因すると考えられる。臨床使用時には血清 PTH 及び Ca 濃度を定期的に測定し注意することで、安全に使用することが可能と考える。

また、血中 IP 濃度上昇及びそれに伴う各臓器等における鉍質沈着が認められたが、本薬による血中 IP 濃度上昇は残腎機能がある動物で認められる所見であり、SHPT 患者で発現する可能性は低いと考える（3.R.1 参照）。サルでは間質浮腫及び間質炎症性細胞浸潤が認められたが、同時に鉍質沈着も認められており、これらの所見は鉍質沈着による二次的影響によって生じた可能性が考えられる。

機構は、血清 PTH 及び血清 Ca 低値に起因する所見については、臨床使用時に血清 PTH 及び Ca 濃度を定期的にモニターすることで特段問題は生じないと考える。また、血中 IP 濃度上昇に起因する所見については SHPT 患者で発現する可能性は低いと考える。

5.R.2 心筋への影響について

申請者は、ラット及びサル反復投与毒性試験で心筋の変性及び線維化等が認められたことから、臨床使用時における心臓への影響について以下のように説明している。

PTH は心肥大を惹起し、心血管系疾患の進展に関与することが知られる一方、心筋保護作用も知られていることから（Am J Physiol Heart Circ Physiol 284: H49-55, 2003、Horm Res 61: 234-241, 2004 等）、ラットで認められた心筋の変性及び線維化等は慢性的な血中 PTH 濃度低下によって心筋障害を受けやすい状態であったことに起因すると考えられる。サルでは 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験で心筋の変性及び線維化等が認められたが、少数例（4 週間試験：1 mg/kg 群 1/8 例、3 mg/kg 群 1/12 例、13 週間試験：3 mg/kg 群 1/8 例）であり、また心筋の変性及び線維化と血清中 Ca 濃度に明確な相関は認められなかった。より長期の試験である 39 週間反復経口投与毒性試験では心筋の変性及び線維化は認め

られなかったこと等も考慮すると、サル 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験で認められた心臓所見は、本薬投与による影響ではないと判断した。

ラットで本薬の薬理作用に基づく心筋への影響が認められたものの、国内臨床試験（7580-001、002 及び 009 試験）において心筋障害マーカーの変化はほとんど認められなかったことから、心筋の変性及び線維化等についてヒトへの外挿性は低いと判断した。

機構は、申請者の説明は理解でき、SHPT 患者に本薬を投与中は定期的に血中 PTH 濃度をモニターすることで、心筋の変性及び線維化等が発現する可能性は低いと考える。

5.R.3 水晶体混濁及び白内障について

申請者は、ラットで認められた水晶体混濁及び臨床使用時に白内障が発現する可能性について、以下のように説明している。

白内障の発症機序として、水晶体内の Ca 濃度が上昇し、Ca 依存性プロテアーゼが活性化することで、可溶性クリスタリン類が切断されて不溶化し水晶体の混濁が生じることが知られている（Dokkyo J Med Sci 26: 369-376, 1999、Invest Ophthalmol Vis Sci 41: 2255-2261, 2000）。低 Ca 血症白内障ウサギモデルにおいて低 Ca 血症状態が持続することで水晶体内の Ca 濃度が増加し白内障に至ることが報告されている（Metab Pediatr Ophthalmol 5: 77-82, 1981）。他方、CaR が活性化されると PI3K 経路を介し細胞内 Ca 濃度が上昇することも報告されている（日薬理誌 132: 301-308, 2008）。本薬はラットの眼房水中に検出されたこと（5.6.1.2 参照）から、本薬により水晶体の CaR が活性化され水晶体内 Ca 濃度を上昇させた可能性も考えられた。しかしながら、Ca 補充試験においてラットに Ca を補充し低 Ca 血症の発症を抑えた場合には本薬投与による水晶体混濁の発現頻度は減少したこと（5.6.1.1 参照）から、ラットで本薬投与により認められた水晶体混濁は、主に血中 Ca 濃度の低下及びそれに伴う水晶体細胞内の Ca 濃度の上昇による二次的影響と考えられる。

反復投与毒性試験において、ラットでは水晶体皮質前部混濁が認められた一方、サルでは認められなかった（5.2 参照）。ラット及びサルいずれも血清中 Ca 濃度は低値であったにもかかわらず、水晶体混濁はラットのみで認められ、サルでは認められなかったこと（5.6.1.2 参照）、CaR を恒常的に活性化されたトランスジェニックマウスでは生後 4～6 週齢で白内障を発症する（Proc Natl Acad Sci USA 101: 13566-13571, 2004）のに対し、ヒトでは血清 Ca 濃度が 6 mg/dL 未満の低 Ca 血症が約 6～12 カ月持続した際に白内障を発症したことが報告されていること（Lancet 1: 509-511, 1972）から、水晶体混濁の発生には種差があり、ラット及びマウスでは水晶体混濁の感受性が高い可能性が考えられる。

水晶体混濁は低 Ca 血症が長期間にわたり持続した場合にヒトでも発症する可能性は否定できないものの、実臨床では低 Ca 血症が長期にわたり持続することは考え難く、本薬投与によりヒトで水晶体混濁及び白内障が発生する可能性は低いと考える。したがって、本薬投与中には血清 Ca 濃度を適宜モニターし低 Ca 血症の発現に注意することで水晶体混濁及び白内障の発症を防ぐことができると考える。なお、水晶体障害関連事象の発現状況については製造販売後調査等で引き続き情報収集し検討する。

機構は、申請者の説明は理解でき、臨床使用時には血中 Ca 濃度を定期的にモニターし低 Ca 血症の発症に注意するよう本薬の添付文書で注意喚起することが適切と考える。なお、臨床試験における水晶体混濁及び白内障の発現状況については 7.R.3.4.2 で別途検討する。

5.R.4 妊婦、産婦及び授乳婦に対する影響について

申請者は、本薬のラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、死産児率の高値、出生率の低値並びに出生児の感覚・反射検査及び行動発達検査における異常等が認められたことについて以下のように説明している。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、本薬による催奇形性は認められなかった一方、死産児率の高値、出生率の低値、生後 4 日及び生後 21 日における生存率の低値、体重低値及び感覚・反射検査における異常所見（正向反射反応時間の延長、自由落下反射及び瞳孔反射の消失）等が認められた。マウスにおいて CaR を活性化させると胎生致死増加及び出生率低下、出生児の生存率低下及び摂餌量低下に伴う体重低値を示すことが報告されていること（J Bone Miner Res 30: 1980-1993, 2015）、本薬は胎盤通過性及び乳汁移行性を有することから、本薬が投与された母動物における胎児や出生児では、胎児期から離乳まで本薬に曝露され CaR が活性化されたことにより、死産児率の高値、出生率の低値、生存率の低値及び体重の低値が認められた可能性が考えられる。感覚・反射検査における異常所見について、体重低値も認められていることから、発育遅延が生じたことに起因すると考えられる。

以上より、本薬は次世代の発生に大きな影響を与えるため、妊娠している可能性のある女性及び妊婦に対する本薬の使用は禁忌とすべきと判断した。また、乳汁移行性が認められるため、授乳期の女性に対しては本薬投与中の授乳は避けるべきと考える。

機構は、非臨床試験において催奇形性は認められなかったものの、死産児率の高値、出生率の低値及び出生児の体重低値等が認められたことから、妊娠している可能性のある女性及び妊婦に対する使用は禁忌とすることは適切と考える。また、乳汁移行性が認められること、乳汁中の本薬曝露により乳児で発育遅延等が発現するおそれがあることから、授乳期の女性に対しては本薬投与中の授乳は避けるべきであり、本薬の添付文書において注意喚起することが適切と考える。

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

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、表 12 に示す製剤が用いられた。製剤 b から c への変更については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号〈平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正〉）による処方変更水準の ■ 水準に相当するため、溶出試験を実施し生物学的同等性が示された。製剤 c から d への変更については、XXXXXXXXXX 及び XXXXXX が異なるため、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号〈平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正〉）による処方変更水準の ■ 水準に相当するため、溶出試験を実施し生物学的同等性が示された。

表 12 各臨床試験（評価資料）で使用された製剤

臨床試験	製剤
国内第 I 相単回投与試験（7580-001 試験）、国内第 I 相反復投与試験（7580-002 試験）、国内第 I/II 相試験（7580-003 試験）、国内第 I 相試験（7580-004 試験）、海外第 I 相試験（マスバランス試験、7580-006 試験）	製剤 a： カプセル剤（1 錠中に本薬を 0.1、1 又は 10 mg 含有する製剤）
国内第 I 相試験（肝機能障害の影響、7580-008 試験）、国内第 II 相試験（7580-005 試験）、国内第 I 相試験（薬物相互作用試験、7580-009 試験）	製剤 b： フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 0.5、1 又は 2 mg 含有する製剤）
国内第 III 相比較試験（7580-010 試験）、国内長期投与試験（7580-011 試験）、国内一般臨床試験（7580-012 試験）	製剤 c： フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 1 又は 2 mg 含有する製剤）
国内第 I 相試験（食事の影響、7580-013 試験）	製剤 d（申請製剤）： フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 2 mg 含有する製剤）

本薬の未変化体の血漿中、尿中及び腹膜透析液中濃度は LC/MS/MS 法で測定された。血漿中濃度の定量下限値は 0.05 ng/mL であり、尿中濃度の定量下限値は 0.1 ng/mL、腹膜透析液中の定量下限値は 1.0 ng/mL であった。

6.1.1 国内第 I 相試験（食事の影響）（CTD 5.3.1.1-1：試験番号 7580-013 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性（目標症例数 16 例）を対象に、本薬 2 mg を単回経口投与したときに食事が薬物動態に及ぼす影響等を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2 mg を空腹時又は朝食後（高脂肪食摂取後 10 分以内）に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 9 日間以上と設定された。

ランダムに割り付けられた 16 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。薬物動態については表 13 のとおりであった。

表 13 本薬 2 mg 空腹時又は食後投与における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	16	168 (24.9)	0.9 (69.0)	1,618 (26.9)	13.7 (22.1)
食後	16	137 (19.4)	1.4 (45.4)	1,560 (31.0)	13.9 (35.3)

幾何平均値（幾何変動係数%）

食後投与群の空腹時投与群に対する幾何平均値の比（食後／空腹時）〔90%信頼区間〕は、C_{max} 及び AUC_{0-t} でそれぞれ 0.81 [0.73, 0.91] 及び 0.96 [0.84, 1.11] であった。申請者は、空腹時投与と比較して食後投与では C_{max} がやや低下する傾向が認められたが、AUC_{0-t} は空腹時投与と食後投与で異ならなかったこと、本薬は患者の PTH 濃度及び血清 Ca 濃度の十分な観察のもと、適宜用量を調整して使用されることから、食後投与時に C_{max} でやや低下したことは臨床的に問題とはならないと説明している。

安全性について、有害事象は食後投与群では認められず、空腹時投与群の 6.3%（1/16 例：「咽頭炎」）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.2.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-3 : 試験番号 ■■■738 及び ■■■739)

ヒト血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体 (0.1~10 µg eq./mL) を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は 97.8~98.4%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。また、40 mg/mL ヒト血清アルブミン溶液、1 mg/mL α₁-酸性糖タンパク溶液及び 15 mg/mL γ-グロブリン溶液に本薬の [¹⁴C] 標識体 (0.1~10 µg eq./mL) を添加したときの血清タンパク結合率 (平均値) はそれぞれ 96.9~97.3%、54.1~98.2%及び 18.4~22.0%であり、本薬はヒト血漿において主に血清アルブミン及びα₁-酸性糖タンパクに結合すると考えられた。

6.1.2.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3 : 試験番号 ■■■739)

ヒト血液に、本薬の [¹⁴C] 標識体 (0.1~10 µg eq./mL) を添加したときの血球移行率の平均値は 5.2~9.2%であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。

6.1.2.3 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-4 及び 4.2.2.4-5 : 試験番号 ■■■860■■■、■■■01 及び ■■■02)

ヒト肝細胞を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝について検討された。主な代謝物として M1、M2、M3、M4 及び M5 が検出された。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。4 時間反応後の未変化体残存率は 78.0~78.8%であった。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種発現系及びヒト UGT 分子種発現系を用いた検討より、UGT1A1 及び UGT1A3 により本薬から M3 が生成し、CYP2D6 及び CYP3A4 により本薬から M4 が生成することが示唆された。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝について検討された。主な代謝物として M3、M4 及び M5 が検出されたが、いずれの生成も極めて少なかった (いずれも試料中放射能の 4%未満)。

以上の検討から、申請者は、本薬の代謝における CYP 分子種及び UGT 分子種の寄与は小さく、臨床使用時に CYP 阻害薬及び UGT 阻害薬が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

6.1.2.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.4-6 : 試験番号 ■■■03)

ヒト肝細胞と本薬をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4) に対する本薬の誘導作用が検討された。CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量が濃度依存的に増加し、それぞれの最大誘導倍率 (本薬 50 µmol/L の誘導倍率) は 1.1~29.1、3.4~8.7、3.4~9.5、1.6~2.8 及び 3.2~13.8 倍であった (6.2.7 参照)。

6.1.2.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4-7 及び 4.2.2.4-8 : 試験番号 ■■■432 及び ■■■944)

ヒト肝ミクロソームと本薬をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種⁴⁾ (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬の CYP2D6 の代謝活性に対する阻害は弱く、IC₅₀ 値は検討した最高濃度である本薬 50 µmol/L (18.7 µg/mL) よりも高

⁴⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2 : フェナセチン、2A6 : クマリン、2B6 : プロピオン、2C8 : アモジアキン、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-メフェニトイン、2D6 : デキストロメトルフアン、2E1 : クロルゾキサゾン、3A4/5 : ミダゾラム及びテストステロン

値であった。また、本薬の CYP3A の代謝活性に対する時間依存的な阻害作用は弱く、IC₅₀ 値は検討した最高濃度である本薬 50 µmol/L (18.7 µg/mL) よりも高値であった。その他、いずれの CYP 分子種についても検討した濃度 (50 µmol/L) まで酵素活性の低下は認められなかった。

申請者は、本薬の臨床最大用量である 12 mg を投与したときの定常状態の C_{max} の中央値は 843 ng/mL と推定され、IC₅₀ 値よりも十分に低いこと等から、本薬は臨床使用時に各 CYP 分子種に対する阻害作用を示す可能性は低いと説明している。

6.1.2.6 トランスポーター基質性及び阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-2 及び 4.2.2.6-3 : 試験番号 ■■■144■■■、■■■204■■■ 及び ■■■405■■■)

Caco-2 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5 及び 5 µmol/L を添加したところ、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。また、P-gp 及び BCRP の輸送を指標として本薬の阻害作用⁵⁾について検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても本薬の IC₅₀ 値は 50 µmol/L (18.7 µg/mL) 超であり、本薬の臨床最大用量 12 mg 投与時の C_{max} の中央値 (843 ng/mL) と比較して十分高いことから、臨床使用時に本薬が P-gp 及び BCRP を阻害する可能性は低いことが示された。

OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5 及び 5 µmol/L を添加したとき、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。また、OATP1B1 及び OATP1B3 の輸送を指標として本薬の阻害作用⁶⁾について検討した結果、OATP1B1 の基質の取込みが濃度依存的に低下した。しかしながら、OATP1B1 に対する本薬の IC₅₀ 値は 10 µmol/L (3.7 µg/mL) 超であり、本薬の臨床最大用量 12 mg 投与時の C_{max} の中央値 (843 ng/mL) と比較して十分高いことから臨床使用時に本薬が OATP1B1 を阻害する可能性は低いことが示された。また、本薬は OATP1B3 に対する阻害作用を示さなかった。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K⁷⁾をそれぞれ発現させた HEK293 細胞に本薬 (0.1～10 µmol/L) を添加したとき、いずれのトランスポーターに対しても本薬の IC₅₀ 値は 10 µmol/L (3.7 µg/mL) 超であり、本薬の臨床最大用量 12 mg 投与時の C_{max} の中央値 (843 ng/mL) と比較して十分高いことから、臨床使用時に本薬がこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いことが示された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 7580-001 <20■■■年■■■月～20■■■年■■■月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 56 例 : プラセボ群 14 例及び本薬群各 6 例) を対象に、本薬単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.3 mg、1 mg、3 mg、6 mg、12 mg 又は 20 mg を空腹時に単回経口投与、あるいは本薬 6 mg を食後に単回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 56 例 (プラセボ群 14 例及び本薬群各 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 42 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

⁵⁾ 以下が基質として評価された。P-gp : [³H]ジゴキシン、BCRP : [³H]エストロン-3-硫酸

⁶⁾ 以下が基質として評価された。OATP1B1、OATP1B3 : [³H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド

⁷⁾ 以下が基質として評価された。OAT1 : [³H]p-アミノ馬尿酸、OAT3 : [³H]エストロン-3-硫酸、OCT2 : メトホルミン、MATE1、MATE2-K : [¹⁴C]メトホルミン

本薬を空腹時に投与した際の薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は、投与量に比例して増加した。

本薬未変化体の単回経口投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は、空腹時投与においては投与量の 0.041～0.073%、食後投与においては投与量の 0.084%であった。

表 14 本薬を空腹時に単回経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a)$ (h)	AUC_{0-t} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3 mg ^{b)}	18±4	1.5 (1.0, 3.0)	195±46	15.7±11.3
1 mg	59±13	1.5 (1.0, 3.0)	567±127	19.8±13.8
3 mg	217±24	1.5 (1.0, 3.0)	2,179±294	17.3±6.7
6 mg	376±54	1.5 (1.0, 2.0)	3,979±1,131	14.8±2.7
12 mg	867±109	2.0 (1.0, 3.0)	8,641±975	13.0±4.9
20 mg	1,400±240	2.0 (1.0, 3.0)	14,502±3,487	18.9±9.0

n=6、平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 0.3 mg 群で使用された 0.1 mg カプセルは出荷試験の治験薬規格には適合したが、溶出率が規格を満たさなかった

安全性について、空腹時投与における有害事象は本薬 0.3 mg 群 16.7% (1/6 例: 「扁桃炎」) 及び 20 mg 群 33.3% (2/6 例: 「腹部不快感・嘔吐」及び「悪心」各 1 例) に認められ、このうち 20 mg 群の「腹部不快感・嘔吐」及び「悪心」が副作用とされた。食後投与において有害事象は認められなかった。いずれの群においても死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 国内第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-2: 試験番号 7580-002 <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 18 例: 各群 6 例) を対象に、本薬反復経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 6 mg 又は 12 mg を空腹時に 1 日 1 回 8 日間反復経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 18 例 (各群 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬を投与された 12 例のうち、有害事象により試験を中止した 12 mg 群 1 例を除く 11 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。本薬未変化体の血漿中濃度は投与 1 日目と 8 日目で同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 15 本薬反復経口投与時における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	測定時点	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
6 mg	投与 1 日目	393±118	3.8±0.4	3,447±721	— ^{a)}
	投与 8 日目	394±97	3.5±0.8	3,861±643	18.5±3.8
12 mg	投与 1 日目	898±182	3.6±0.9	8,518±2,600	— ^{a)}
	投与 8 日目	1,050±250	4.0±2.4	10,836±4,691	16.3±5.2

n=5～6、平均値±標準偏差

a) 投与 1 日目では $t_{1/2}$ は算出しなかった

安全性について、有害事象はプラセボ群及び本薬 6 mg 群では認められず、本薬 12 mg 群で 16.7% (1/6 例: 「テタニー」) に認められた。本薬 12 mg 群の「テタニー」1 例は副作用とされ、投与を中止した

が、投与中止後に回復した。いずれの群においても死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。また本薬 12 mg 群の「テタニー」1 例以外に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 海外第 I 相試験（マスバランス試験）（CTD 5.3.3.1-3：試験番号 7580-006 <20 年 月～20 年 月>）

18 歳以上 45 歳以下の外国人健康成人男性（目標症例数 11 例〈パート 1：6 例、パート 2：5 例〉）を対象に、本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 では本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg（溶液）を空腹時に単回経口投与することとされ、パート 2 では本薬 1 mg（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与し、その 2 時間後に 15 分かけて本薬の [^{14}C] 標識体 4 μg を静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 11 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

パート 1 における本薬未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。血漿中総放射能に対する未変化体、M1 及び M2 の $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ の比はそれぞれ 80.0%、11.2%及び 8.5%であり、血漿中では主に未変化体が認められた。パート 1 及びパート 2 における $\text{AUC}_{0-\infty}$ を用いて算出した本薬の生物学的利用率は $62.7 \pm 5.6\%$ であった。

パート 1 では投与 264 時間後までに投与放射能の 61.2%が尿中、32.7%が糞中へ排泄され、パート 2 では投与 96 時間後までに投与放射能の 51.2%が尿中、23.9%が糞中へ排泄された。尿中には未変化体は認められなかった。

表 16 本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与後（パート 1）の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	測定対象	C_{max} ($\mu\text{mol eq./L}$)	t_{max} ^{a)} (h)	$\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ ($\mu\text{mol eq.} \cdot \text{h/L}$)
1 mg	本薬 未変化体	0.15 $\pm$ 0.04	2.0 (2.0, 2.0)	1.70 $\pm$ 0.55
	M1	0.01 $\pm$ 0.01	8.0 (4.0, 8.0)	0.26 $\pm$ 0.16
	M2	0.00 $\pm$ 0.00	8.0 (8.0, 72.0)	0.17 $\pm$ 0.05

n=6、平均値 $\pm$ 標準偏差 a) 中央値（最小値, 最大値）

安全性について、有害事象はパート 1 では 50.0%（3/6 例：「悪心・口腔咽頭痛」、「鼻炎・頭痛」及び「眼充血・悪心・筋肉痛・浮動性めまい・頭痛・皮膚刺激」各 1 例）、パート 2 では 20.0%（1/5 例：「失神寸前の状態」）に認められ、パート 1 で認められた「悪心」33.3%（2/6 例）は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.4 HD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（CTD 5.3.3.2-1：試験番号 7580-003 <2013 年 8 月～2014 年 3 月>）

20 歳以上 75 歳未満の HD 施行中の日本人 SHPT 患者（目標症例数 20 例）を対象に、本薬の単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検個体内漸増試験が国内 20 施設で実施された。本試験は、ステップ 1 から順にステップ 7 まで同一患者を対象に実施され、試験に組み入れられた 29 例全例が薬物動態及び安全性解析集団とされた。

6.2.4.1 単回経口投与

用法・用量は、本薬 1 mg 単回経口投与（ステップ 1）より開始し、ステップ移行基準⁸⁾に従い 4 mg（ステップ 2）及び 12 mg（ステップ 3）を単回経口投与することとされた。各ステップ間の休薬期間は 3 週間とされた。

中止例は 2 例であり、1 mg 投与時 1 例（「治験責任医師等の判断」）及び 12 mg 投与時 1 例（「有害事象」）であった。

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 17 のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は用量依存的に増加した。

表 17 HD 施行中の SHPT 患者における本薬単回経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ ^{a)} (h)	AUC_{0-t} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 mg	29	62±22	4.0 (2.0, 11.9)	1,162±809	20.9±13.1
4 mg	28	210±98	4.1 (2.0, 12.1)	4,542±4,217	22.4±16.9
12 mg	26	706±208	4.0 (0.9, 11.9)	13,064±7,236	22.5±12.2

平均値±標準偏差 a) 中央値（最小値, 最大値）

安全性について、有害事象は 1 mg 投与時 31.0%（9/29 例）、4 mg 投与時 28.6%（8/28 例）及び 12 mg 投与時 38.5%（10/26 例）に認められ、いずれかの投与時に 2 例以上認められた有害事象は「接触性皮膚炎」（1 mg 投与時 13.8%〈4/29 例〉、4 mg 投与時 3.6%〈1/28 例〉、12 mg 投与時 0%〈0/26 例〉）及び「貧血」（1 mg 投与時 6.9%〈2/29 例〉、4 mg 投与時 3.6%〈1/28 例〉、12 mg 投与時 0%〈0/26 例〉）であった。副作用は 4 mg 投与時 3.6%（1/28 例）及び 12 mg 投与時 3.8%（1/26 例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 1 mg 投与時 3.4%（1/29 例：「シャント閉塞」）、投与中止に至った有害事象は 12 mg 投与時 3.8%（1/26 例：「乳房腫瘍」）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。

6.2.4.2 反復経口投与

単回投与パートのステップ 2 又はステップ 3 の完了例が対象とされた。用法・用量は、本薬 1 mg を 1 日 1 回経口投与（ステップ 4）より開始し、ステップ移行基準⁸⁾に従い 4 mg（ステップ 5）、8 mg（ステップ 6）及び 12 mg（ステップ 7）に 1 段階ずつ増量し 1 日 1 回反復経口投与することとされた。投与期間はステップ 4 及びステップ 5 では 14 日間、ステップ 6 及びステップ 7 では 7 日間とされた。各ステップの休薬期間は 7～14 日間とされた。

中止例は 6 例（1 mg 投与時 1 例及び 4 mg 投与時 5 例）であり、中止理由の内訳は、「有害事象」5 例（1 mg 投与時 1 例及び 4 mg 投与時 4 例）及び「治験責任医師等の判断」1 例（4 mg 投与時 1 例）であった。1 mg 投与完了例の 2 例、4 mg 投与完了例の 14 例、8 mg 投与完了例の 1 例がステップ移行の基準に従い、次ステップに移行せずに試験を終了した。

⁸⁾ 下記の基準のいずれかに該当した場合は試験を終了することとされた。ただし、単回投与期 4 mg 投与（ステップ 2）で下記の基準に該当した場合は、反復投与期 1 mg 投与（ステップ 4）へ移行し、ステップ 4 から反復投与期 4 mg 投与（ステップ 5）へ移行せずにステップ 4 で終了することとされた。なお、反復投与 4 mg（ステップ 5）で下記の基準のいずれかに該当しない場合においても、患者の安全を考慮し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験を終了することを可とした。

- ・ 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現が認められた場合
- ・ 血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 未満へ低下した場合
- ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現等によって、治験責任医師等が次ステップに移行すべきではないと判断した場合

薬物動態について、血漿中本薬トラフ濃度の推移は表 18 のとおりであった。また、1 及び 4 mg 投与時における透析クリアランスについて検討され、いずれの投与時においても透析クリアランスは低値であったことから、本薬の薬物動態は HD の影響を受けないことが示された。

表 18 HD 施行中の SHPT 患者における本薬反復経口投与時の透析前の血漿中本薬トラフ濃度

本薬 投与量		透析前の血漿中本薬トラフ濃度				
		3 日目	5 日目	8 日目	12 日目	15 日目
1 mg	例数	27	27	27	25	26
	血漿中濃度 (ng/mL)	26±23	31±29	36±39	35±35	33±27
4 mg	例数	24	24	23	18	19
	血漿中濃度 (ng/mL)	97±96	125±135	140±120	174±166	152±106
8 mg ^{a)}	例数	5	5	5	—	—
	血漿中濃度 (ng/mL)	139±133	234±275	201±247	—	—
12 mg ^{a)}	例数	4	4	4	—	—
	血漿中濃度 (ng/mL)	165±202	171±185	208±245	—	—

平均値±標準偏差

a) 8 mg 及び 12 mg の投与期間は 7 日間

安全性について、有害事象は 8 mg 投与時には認められず、1 mg 投与時 29.6% (8/27 例)、4 mg 投与時 62.5% (15/24 例) 及び 12 mg 投与時 25.0% (1/4 例) に認められ、副作用は 1、8 及び 12 mg 投与時には認められず、4 mg 投与時 37.5% (9/24 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は、「鼻咽頭炎」(1 mg 投与時 7.4% (2/27 例)、4 mg 投与時 12.5% (3/24 例)、8 mg 投与時 0% (0/5 例)、12 mg 投与時 25.0% (1/4 例)) 及び「血中カルシウム減少」(1 mg 投与時 0% (0/27 例)、4 mg 投与時 33.3% (8/24 例)、8 mg 投与時 0% (0/5 例)、12 mg 投与時 0% (0/4 例)) であり、「血中カルシウム減少」はいずれも副作用とされた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 mg 投与時 3.7% (1/27 例: 「肝機能検査異常」) 及び 4 mg 投与時 16.7% (4/24 例: 「血中カルシウム減少」3 例、「硝子体剥離」1 例) に認められ、4 mg 投与時の「血中カルシウム減少」3 例についてはいずれも副作用とされたが、投与中止後に回復した。

6.2.5 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2: 試験番号 7580-004 <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上 75 歳未満の PD 施行中の日本人 SHPT 患者 (目標症例数 8 例) を対象に、本薬の単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 mg を朝食後に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 9 例全例が薬物動態及び安全性解析集団とされた。

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 19 のとおりであった。透析排液中における本薬未変化体の濃度は多くの測定時点で定量下限値 (1 ng/mL) 未満であった。本薬の透析排液への排泄はほとんど認められなかったことから、本薬の薬物動態は PD の影響を受けないことが示された。

表 19 PD 施行中の SHPT 患者における本薬単回経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)
1 mg	104±49	4.0 (0.9, 24.1)	2,378±1,862	33.6±11.6

n=9、平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) n=7 (最終消失相を十分に評価できなかった 2 例を除外)

安全性について、有害事象は 11.1% (1/9 例) に認められ、副作用は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.6 国内第 I 相試験（肝機能障害の影響）（CTD 5.3.3.3-1：試験番号 7580-008 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 80 歳未満の肝機能正常者⁹⁾、並びに軽度（Child-Pugh スコア A）及び中等度（Child-Pugh スコア B）の肝機能障害を有する日本人被験者（目標症例数 24 例：各群 6 例）を対象に、本薬単回経口投与時に肝機能障害が薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、多施設共同非盲検並行群間比較試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 mg を食後 30 分以内に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 24 例（各群 6 例）全例が薬物動態及び安全性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 20 のとおりであった。肝機能正常群に対する肝機能障害群の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比は、軽度障害群で 1.10 及び 2.18、中等度障害群で 0.91 及び 1.28 であり、軽度及び中等度障害群で $AUC_{0-\infty}$ の増加がみられた。

本薬の血漿中タンパク結合率の平均値は軽度障害群 98.0～98.1%、中等度障害群 97.9%～98.1%、それぞれに対応した肝機能正常群では 98.0～98.1 及び 97.9%～98.2%であり、肝機能正常群と肝機能障害群で本薬の血漿中タンパク結合率に差は認められなかった。

表 20 健康成人及び肝機能障害患者における本薬の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ ^{a)} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
軽度肝機能障害患者	83.7±36.7	4.0 (1.0, 8.0)	1,861.4±1,265.1	13.8±4.2
肝機能正常者 ^{c)}	75.8±17.3	3.0 (2.0, 4.0)	853.0±231.3	13.7±6.5
中等度肝機能障害患者	67.6±25.2	4.0 (2.0, 8.0)	1,129.8±409.4	12.7±3.0
肝機能正常者 ^{d)}	74.4±34.4	3.5 (3.0, 12.0)	884.5±312.8 ^{b)}	10.5±2.2 ^{b)}

n=6、平均値±標準偏差 a) 中央値（最小値、最大値）、b) n=5

c) 軽度肝機能障害患者に対応した肝機能正常者 d) 中等度肝機能障害患者に対応した肝機能正常者

安全性について、有害事象は肝機能正常群では認められず、軽度障害群 33.3% (2/6 例) 及び中等度障害群 16.7% (1/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。副作用は軽度障害群 16.7% (1/6 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.7 国内第 I 相試験（CYP 基質薬との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-1：試験番号 7580-009 <20 年 月～20 年 月>）

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の検討において、CYP の各分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A）に対する本薬の誘導作用が示唆された（6.1.2.4 参照）ことから、日本人健康成人（目標症例数 40 例）を対象に、本薬が CYP の各分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A）の基質薬（テオフィリン、エファビレンツ、レパグリニド、ジクロフェナクナトリウム及びタダラフィル）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、国内第 I 相試験が国内 1 施設で実施された。

⁹⁾ 肝機能正常者については、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者と年齢（±10 歳）、性別及び体重（±20%）を対応させた

用法・用量は、1 日目及び 18 日目に CYP 基質薬カクテル（テオフィリン 100 mg、エファビレンツ 200 mg、レパグリニド 0.25 mg、ジクロフェナクナトリウム 25 mg 及びタダラフィル 5 mg）を経口投与し、4 日目から 20 日目まで本薬 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 40 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

CYP 基質薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均比は表 21 のとおりであった。本薬を併用することによりテオフィリンの AUC_{0-t} が上昇する傾向が認められた。

表 21 本薬を併用時の CYP 基質薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

CYP 基質薬 (経口投与)	幾何平均値比 ^{a)} [90%信頼区間]	
	$C_{\max}$	AUC_{0-t}
テオフィリン 100 mg	1.15 [1.10, 1.20]	1.26 [1.19, 1.33]
エファビレンツ 200 mg	0.96 [0.89, 1.04]	1.11 [1.07, 1.15]
レパグリニド 0.25 mg	0.97 [0.86, 1.10]	1.11 [1.04, 1.18]
ジクロフェナクナトリウム 25 mg	0.91 [0.75, 1.10]	1.09 [1.02, 1.17]
タダラフィル 5 mg	0.99 [0.93, 1.05]	1.05 [1.01, 1.10]

n=40

a) 本薬併用時の $C_{\max}$ 又は AUC_{0-t} / 本薬非併用時の $C_{\max}$ 又は AUC_{0-t}

安全性について、有害事象は 5.0% (2/40 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象はなかった。副作用は 2.5% (1/40 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象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

6.R.1 薬物相互作用について

申請者は、CYP2C9 及び CYP1A2 の基質となる併用薬の薬物動態に本薬が及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬と CYP2C9 基質薬との薬物相互作用について、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験 (6.1.2.4 参照) において、本薬の CYP2C9 に対する誘導作用が示唆されたが、日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (薬物相互作用試験、6.2.7 参照) において、CYP2C9 基質薬であるジクロフェナクナトリウムの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} については、本薬併用の有無による影響は認められなかった。以上より、本薬と CYP2C9 基質薬との薬物相互作用について、本薬の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

本薬と CYP1A2 基質薬との薬物相互作用については、日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (薬物相互作用試験、6.2.7 参照) において、CYP1A2 基質薬であるテオフィリンの AUC_{0-t} は、テオフィリン単独投与時と比較して本薬併用時には幾何平均値比 [90%信頼区間] が 1.26 倍 [1.19, 1.33] に上昇し、90%信頼区間の上限値が 1.25 を上回った。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果 (6.1.2.4 参照) と異なり、国内第 I 相試験 (薬物相互作用試験) において、本薬非併用時と比較し本薬併用時にテオフィリンの血中濃度が高値を示した理由は明らかではないが、テオフィリンの AUC_{0-t} の上昇は 1.26 倍と小さかったことから、本薬が CYP1A2 基質薬の血中濃度に与える影響は限定的と考える。以上より、本薬と CYP1A2 基質薬との薬物相互作用について、現時点では本薬の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅰ相試験（薬物相互作用試験）において本薬とテオフィリンを併用した際に本薬非併用時と比較しテオフィリンの血中濃度が高値を示した理由は明確でないものの、テオフィリンは有効血中濃度域が狭く、テオフィリンの血中濃度が変動した場合、副作用の発現が懸念されることから、本薬とテオフィリンの薬物相互作用については本薬の添付文書において注意喚起する必要がある。

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

有効性及び安全性の評価資料として、表22に示す国内臨床試験4試験が提出された。

表 22 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	試験期間	群（投与例数）	有効性評価項目
第Ⅱ相	7580-005 試験	HD 施行中の SHPT 患者	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間比較 (シナカルセット 群は非盲検)	3 週間	プラセボ群：30 例 本薬 0.5 mg 群：31 例 本薬 1 mg 群：30 例 本薬 2 mg 群：30 例 シナカルセット 25 mg 群：30 例	投与終了時における iPTH 濃度平均変化率 [95%信頼区間] プラセボ群：5.4% [-4.8, 15.7] 本薬 0.5 mg 群：-8.4% [-18.3, 1.5] 本薬 1 mg 群：-10.6% [-20.5, -0.7] 本薬 2 mg 群：-20.2% [-30.4, -9.9] シナカルセット群：-25.9% [-36.1, -15.6]
第Ⅲ相	7580-010 試験	HD 施行中の SHPT 患者	実薬対照 無作為化 二重盲検 並行群間比較	30 週間	本薬（1～8 mg）群：317 例 シナカルセット（12.5～ 100 mg）群：317 例	評価期（28～30 週）における iPTH 濃度平 均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達 成した患者割合 [95%信頼区間] 本薬群：72.7% [66.8, 78.1] シナカルセット群：76.7% [71.1, 81.6]
第Ⅲ相	7580-011 試験	HD 施行中の SHPT 患者	非盲検非対照	52 週間	本薬（1～12 mg）群： 137 例	52 週時点における iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した 患者割合 [95%信頼区間] 本薬群：72.3% [64.0, 79.6]
第Ⅲ相	7580-012 試験	PD 施行中の SHPT 患者	非盲検非対照	52 週間	本薬（1～12 mg）群： 39 例	評価期（30 週及び 32 週）における iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以 下を達成した患者割合 [95%信頼区間] 本薬群：71.8% [55.1, 85.0]

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 HD 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 7580-005 試験 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 75 歳未満で HD 施行中の SHPT 患者（表 23）（目標症例数 150 例：各群 30 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 40 施設で実施された。

表 23 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・事前検査の iPTH 濃度が 240 pg/mL 以上の患者 ・事前検査の血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者 ・週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者 <主な除外基準> ・事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセットを使用した患者 ・事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者 ・事前検査実施前 2 週間以内に透析条件の変更を行った患者

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.5 mg、1 mg、2 mg 又はシナカルセット 25 mg¹⁰⁾のいずれかを 1 日 1 回 3 週間経口投与することとされた。

¹⁰⁾ 本試験の試験感度等を確認する目的で、シナカルセット塩酸塩が参照群として非盲検下で投与された

ランダムに割り付けられた152例のうち治験薬投与開始前に組入れ基準に不適格であった1例を除く151例（プラセボ群30例、本薬0.5 mg群31例、1 mg群30例、2 mg群30例及びシナカルセト25 mg群30例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された151例のうち治験薬投与開始前の血清iPTH濃度が得られなかった2 mg群の1例を除く150例（プラセボ群30例、本薬0.5 mg群31例、1 mg群30例、2 mg群29例及びシナカルセト25 mg群30例）がFASとされた。FASのうち治験薬投与開始から投与終了までの服薬率が70%未満であった6例¹¹⁾を除く144例（プラセボ群28例、本薬0.5 mg群30例、1 mg群30例、2 mg群28例及びシナカルセト25 mg群28例）がPPSとされ、PPSが有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は11例（プラセボ群2例、本薬0.5 mg群1例、1 mg群1例、2 mg群4例及びシナカルセト25 mg群3例）であり、中止理由の内訳は「血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下」7例（プラセボ群1例、本薬1 mg群1例、2 mg群3例及びシナカルセト25 mg群2例）、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断」3例（プラセボ群、本薬2 mg群及びシナカルセト25 mg群各1例）、「組入れ基準に合致せず、対象として不適切であることが判明」1例（本薬0.5 mg群）であった。

有効性について、主要評価項目である「治験薬投与終了時におけるベースライン（治験薬投与開始前）からのiPTH濃度の変化率」は表24のとおりであり、本薬群はいずれもプラセボ群と比較してiPTH濃度が低下し、用量反応プロファイルは、いずれの対比パターンについても統計学的な有意差が認められた（対比検定、標本抽出法により多重性の調整、有意水準両側5%）。

表 24 治験薬投与終了時におけるベースラインからの iPTH 濃度の変化率 (%) (PPS)

	プラセボ群 (28例)	本薬0.5 mg群 (30例)	本薬1.0 mg群 (30例)	本薬2.0 mg群 (28例)	シナカルセト 25 mg群 (28例)	p値 ^{a)}
投与終了時における iPTH濃度の平均変化 率 [95%信頼区間]	5.44±25.85 [-4.80, 15.68]	-8.40±25.43 [-18.29, 1.49]	-10.56±22.86 [-20.45, -0.67]	-20.16±34.23 [-30.40, -9.92]	-25.86±27.76 [-36.10, -15.62]	
プラセボとの群間差 [95%信頼区間]	—	-13.84 [-28.08, 0.40]	-16.00 [-30.24, -1.76]	-25.60 [-40.08, -11.12]	-31.30 [-45.78, -16.82]	
対 比 パ タ ー ン	単調減少	(3, 1, -1, -3)				0.002
	本薬1 mgから減少	(3, 3, -1, -5)				0.009
	本薬2 mgから減少	(1, 1, 1, -3)				0.029
	単調減少	(1, 0, 0, -1)				0.002
	単調減少	(5, 1, -3, -3)				0.004
	単調減少	(3, -1, -1, -1)				0.007
	単調減少	(1, 1, -1, -1)				0.022

a) 対比検定、標本抽出法により多重性の調整、有意水準両側5%

安全性について、有害事象はプラセボ群46.7% (14/30例)、本薬0.5 mg群35.5% (11/31例)、1 mg群46.7% (14/30例)、2 mg群30.0% (9/30例) 及びシナカルセト25 mg群50.0% (15/30例) に認められ、いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」（プラセボ群13.3% 〈4/30例〉、本薬0.5 mg群16.1% 〈5/31例〉、1 mg群16.7% 〈5/30例〉、2 mg群6.7% 〈2/30例〉、シナカルセト25 mg群16.7% 〈5/30例〉）及び「補正カルシウム減少」（プラセボ群6.7% 〈2/30例〉、本薬0.5 mg群0% 〈0/31例〉、1 mg群0% 〈0/30例〉、2 mg群10.0% 〈3/30例〉、シナカルセト25 mg群3.3% 〈1/30例〉）であった。副作用はプラセボ群13.3% (4/30例)、本薬0.5 mg群6.5% (2/31例)、1 mg群6.7% (2/30例)、2 mg群20.0% (6/30例) 及びシナカルセト25 mg群16.7% (5/30例) に認められ、いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用は「補正カルシウム減少」（プラセボ群6.7% 〈2/30例〉、本薬0.5 mg群0% 〈0/31例〉、1 mg群0% 〈0/30例〉、2 mg

¹¹⁾ 1例は、除外基準（事前検査実施前12週間以内に医薬品又は医療機器の治験若しくはそれに準ずる試験に参加し、治験薬が投与又は未承認医療機器が使用された患者）にも該当

群10.0%（3/30例）、シナカルセト25 mg群3.3%（1/30例））のみであった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は0.5 mg 群 6.5%（2/31 例：「胆石症」及び「シャント閉塞」各 1 例）及びシナカルセト 25 mg 群 3.3%（1/30 例：「血栓性脳梗塞」）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。試験中止に至った有害事象（重篤な有害事象以外）は、プラセボ群 6.7%（2/30 例：「動悸」及び「補正カルシウム減少」各 1 例）、本薬 2 mg 群 13.3%（4/30 例：「補正カルシウム減少」3 例及び「倦怠感」1 例）、シナカルセト 25 mg 群 6.7%（2/30 例：「補正カルシウム減少」及び「血中カルシウム減少」各 1 例）に認められ、いずれも副作用とされたが転帰は回復であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 7580-010 試験 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上で HD 施行中の SHPT 患者（表 25）（目標症例数 600 例：各群 300 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並行群間比較試験が国内 89 施設で実施された。

表 25 主な選択・除外基準

<選択基準>
・ 治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前の iPTH 濃度（平均値）が 240 pg/mL 超の患者
・ 事前検査の血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の患者
・ 週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者
<除外基準>
・ 事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセトを使用した患者
・ 事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者
・ 事前検査実施前 2 週間以内に透析条件の変更を行った患者

用法・用量は、本薬又はシナカルセトを、iPTH濃度を60 pg/mL以上240 pg/mL以下（150 pg/mLを目安）に管理することを目標として表26に従って用量調整し、1日1回30週間（用量調整期：0週～28週、評価期：28週～30週）経口投与することとされた。

表 26 用量調整基準

目標iPTH濃度	60 pg/mL以上240 pg/mL以下（150 pg/mLを目安に用量を調整）	
開始用量	<本薬> 治験薬投与開始1週間前のiPTH濃度 ・ 500 pg/mL未満→1 mg ・ 500 pg/mL以上→2 mg	<シナカルセト> iPTH濃度によらず25 mg
最大用量	<シナカルセト> 100 mg	
増減量幅	<本薬> 1 mg	<シナカルセト> 25 mg 治験責任医師等が必要と判断した場合は12.5 mgの減量も可 12.5 mgで減量した場合は、減量後1回目の増量幅は12.5 mg 25 mgを投与している場合の減量は12.5 mg
増量基準	以下の基準をすべて満たす場合に増量 ・ 現在の用量が3週間以上維持されている場合 ・ 用量変更の直前の規定来院日のiPTH濃度が240 pg/mLを超えている場合又は240 pg/mL以下でも治験責任医師等が150 pg/mLを目安に増量可能と判断した場合 ・ 用量変更の直前の規定来院日の血清補正Ca濃度（中央測定値）が8.4 mg/dL以上	
減量基準	以下のいずれかに該当する場合は減量 ・ iPTH濃度が60 pg/mL未満に低下 ・ 有害事象により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合	
減量後の増量	血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL未満の場合は増量禁止	
休薬基準	以下のいずれかに該当する場合は休薬 ・ 血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下 ・ 有害事象により治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合	
休薬後の再開基準	血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下し休薬した場合は、血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上に回復後に治験薬の投与を再開。再開時の用量は休薬前と同用量又はそれより低い用量（原則として本薬は休薬前から1 mg減量、シナカルセトは休薬前から12.5 mg又は25 mg減量した用量）	
用量調整期間	投与開始から28週間	
評価期間及び用量調整	用量調整期以降の2週間 用量調整期終了時点の用量を維持し、用量調整は行わない。ただし、減量及び休薬は可	
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体の併用規定	・ 使用している場合、事前検査の実施前2週間から30週（又は中止時）まで、薬剤の種類、用法及び用量の変更を禁止 ・ 使用していない場合、新規投与は禁止 ただし、治験薬投与開始後、血清補正Ca濃度が11.0 mg/dLを超えた場合は、活性型ビタミンD製剤及びその誘導体の減量又は中止も可。なお、減量後又は中止後に、減量前又は中止前の用量まで戻すことも可 治験薬投与開始後、以下の場合は活性型ビタミンD製剤及びその誘導体の増量又は新規投与可 ・ 血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下となった後に、Ca製剤の増量又は新規投与を行っても、血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下 ・ 低Ca血症に基づくと考えられる臨床症状が発現した後に、Ca製剤の増量又は新規投与を行ってもなお、症状の改善が認められない場合	

ランダムに割り付けられた639例のうち治験薬投与開始前に治験を中止した5例を除く634例（各群317例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された634例のうち治験薬投与開始後のiPTH濃度が1つも得られていない11例（本薬群4例、シナカルセト群7例）を除く623例（本薬群313例、シナカルセト群310例）がFASとされた。FASのうち条件¹²⁾に該当する104例（本薬群60例、シナカルセト群44例）を除く519例（本薬群253例、シナカルセト群266例）がPPSとされ、PPSが有効性の主たる解析対象集団とされた。治験薬投与後の中止例は108例（本薬群61例、シナカルセト群47例）で、中止理由の内訳（重複あり）は、「患者より中止の申し出」47例（本薬群26例、シナカルセト群21例）、「有害事象が発現し治験責任医師等が中止すべきと判断」33例（本薬21例、シナカルセト群12例）、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断」14例（本薬群10例、シナカルセト群4例）、「休薬継続」9例（本薬群2例、シナカルセト群7例）、「適格基準逸脱」7例（本薬群3例、シナカルセト群4例）、「追跡不能」3例（本薬群2例、シナカルセト群1例）であった。

¹²⁾ 重複あり

・ 評価期（28～30週）3時点中2時点以上iPTH濃度が欠測している被験者：本薬群57例、シナカルセト群40例
 ・ 併用禁止薬の使用、併用禁止療法を行った被験者：本薬群2例、シナカルセト群4例
 ・ 選択基準を満たさない又は除外基準に合致する被験者：本薬群1例、シナカルセト群2例
 ・ 治験薬が28週間以上処方され、かつ治験薬投与開始から評価期終了までの服薬率が70%未満である被験者（服薬率（%）=100×処方どおり投与された日数／総処方日数）：本薬群2例、シナカルセト群0例

有効性について、主要評価項目である「評価期（28～30週）におけるiPTH濃度平均値¹³⁾が60 pg/mL以上240 pg/mL以下を達成した患者割合」は表27のとおりであった。本薬群とシナカルセト群の群間差[95%信頼区間]は-4.0% [-11.4, 3.5]であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである-15%を上回ったことから、本薬群のシナカルセト群に対する非劣性が検証された。

表 27 評価期（28～30 週）における iPTH 濃度平均値 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下達成割合（PPS）

	本薬群（253 例）	シナカルセト群（266 例）
iPTH 濃度平均値 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の達成割合 [95%信頼区間]	72.7%（184 例） [66.8, 78.1]	76.7%（204 例） [71.1, 81.6]
群間差（本薬群－シナカルセト群） [95%信頼区間]	-4.0% [-11.4, 3.5]	

患者割合（例数）

安全性について、有害事象は本薬群 90.9%（288/317 例）及びシナカルセト群 91.2%（289/317 例）、副作用は本薬群 44.8%（142/317 例）及びシナカルセト群 58.7%（186/317 例）に認められた。いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 及び表 29 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象

有害事象名	本薬群 (317例)	シナカルセト群 (317例)	有害事象名	本薬群 (317例)	シナカルセト群 (317例)
有害事象	90.9 (288)	91.2 (289)	咽頭炎	4.1 (13)	1.3 (4)
鼻咽頭炎	31.9 (101)	32.5 (103)	血中カルシウム減少	3.5 (11)	7.6 (24)
補正カルシウム減少	11.7 (37)	15.8 (50)	低カルシウム血症	3.5 (11)	1.3 (4)
挫傷	9.5 (30)	7.6 (24)	創傷	3.5 (11)	2.2 (7)
嘔吐	8.5 (27)	11.7 (37)	上腹部痛	3.2 (10)	1.6 (5)
下痢	8.2 (26)	9.5 (30)	四肢痛	3.2 (10)	3.5 (11)
悪心	7.3 (23)	14.2 (45)	背部痛	3.2 (10)	2.8 (9)
シャント狭窄	6.3 (20)	3.8 (12)	胃腸炎	2.8 (9)	4.4 (14)
関節痛	5.4 (17)	4.7 (15)	シャント閉塞	2.5 (8)	3.8 (12)
上気道の炎症	5.0 (16)	5.7 (18)	食欲減退	2.5 (8)	3.5 (11)
腹部不快感	4.4 (14)	11.0 (35)	頭痛	1.9 (6)	3.2 (10)
インフルエンザ	4.4 (14)	4.1 (13)	高血圧	1.3 (4)	3.5 (11)
擦過傷	4.4 (14)	2.5 (8)			

MedDRA/J ver.19.0 発現割合%（発現例数）

表 29 いずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用

副作用名	本薬群 (317 例)	シナカルセト群 (317 例)
副作用	44.8 (142)	58.7 (186)
補正カルシウム減少	11.7 (37)	15.8 (50)
悪心	5.0 (16)	11.4 (36)
嘔吐	4.4 (14)	6.0 (19)
血中カルシウム減少	3.5 (11)	7.6 (24)
低カルシウム血症	3.5 (11)	1.3 (4)
腹部不快感	3.2 (10)	9.1 (29)
下痢	3.2 (10)	3.2 (10)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合%（発現例数）

死亡例は、本薬群で 0.3%（1/317 例：「急性膵炎¹⁴⁾」）に認められ、副作用とされた。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬群 18.0%（57/317 例）及びシナカルセト群 13.9%（44/317 例）に認められ、いずれか

¹³⁾ 評価期における iPTH 濃度平均値（pg/mL）＝評価期に観測された iPTH 濃度の和／評価期に観測された iPTH 濃度の検査時点数

¹⁴⁾ 61 歳男性。高カリウム血症、高リン血症、von Reckling hausen 病、脳梗塞、骨粗鬆症等の合併症あり。治験薬投与開始後 74 日目（治験薬最終投与 9 日後）に特発性急性膵炎を発症し、敗血症、多臓器不全を来とし治験薬投与開始後 140 日目に死亡した。治験責任医師により、治験薬の最終投与から膵炎発現時点で 9 日が経過しており、治験薬による可能性は極めて低いと考えられるが、因果関係は完全には否定できないと判断された。

の群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 30 のとおりであった。また、重篤な副作用は、本薬群 2.5% (8/317 例：「狭心症」、「うっ血性心不全」、「不整脈」、「頭位性回転性めまい」、「肝膿瘍」、「乳癌」、「結腸癌」及び「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)」各 1 例) 及びシナカルセト群 1.9% (6/317 例：「うっ血性心不全」、「心房細動」、「頭位性回転性めまい」、「腹水」、「胃腸炎」及び「脳梗塞」各 1 例) に認められたが、本薬群の「うっ血性心不全¹⁵⁾」、「不整脈¹⁶⁾」、「肝膿瘍¹⁷⁾」、「乳癌¹⁸⁾」、「結腸癌¹⁹⁾」及び「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)²⁰⁾」並びにシナカルセト群の「脳梗塞」以外の転帰は回復又は軽快であった。

表 30 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

有害事象名	本薬群 (317例)	シナカルセト群 (317例)	有害事象名	本薬群 (317例)	シナカルセト群 (317例)
全事象	18.0 (57)	13.9 (44)	冠動脈狭窄	0.6 (2)	0 (0)
シャント狭窄	1.6 (5)	0.9 (3)	血管ステント閉塞	0.6 (2)	0 (0)
肺炎	0.9 (3)	0.6 (2)	胆管結石	0.6 (2)	0 (0)
狭心症	0.9 (3)	0 (0)	脊椎圧迫骨折	0.6 (2)	0 (0)
シャント機能不全	0.9 (3)	0 (0)	胃癌	0.6 (2)	0 (0)
シャント閉塞	0.6 (2)	1.9 (6)	末梢動脈閉塞性疾患	0.6 (2)	0.3 (1)
肺水腫	0.6 (2)	0.6 (2)	うっ血性心不全	0.3 (1)	0.6 (2)
急性心不全	0.6 (2)	0.3 (1)	胃腸炎	0.3 (1)	0.6 (2)
胆嚢炎	0.6 (2)	0.3 (1)	心房細動	0 (0)	0.6 (2)
急性心筋梗塞	0.6 (2)	0 (0)	脳梗塞	0 (0)	0.6 (2)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

治験薬投与を中止又は休薬した有害事象 (重篤な有害事象以外) は本薬群 16.1% (51/317 例) 及びシナカルセト群 26.5% (84/317 例)、治験薬投与を中止又は休薬した副作用は本薬群 15.5% (49/317 例) 及びシナカルセト群 25.6% (81/317 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬投与を中止又は休薬した有害事象及び副作用は表 31 及び表 32 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬投与を中止又は休薬した有害事象

有害事象名	本薬群 (317例)	シナカルセト群 (317例)
全事象	16.1 (51)	26.5 (84)
補正カルシウム減少	8.8 (28)	13.6 (43)
血中カルシウム減少	1.9 (6)	6.0 (19)
低カルシウム血症	1.3 (4)	0.3 (1)
悪心	0.9 (3)	2.2 (7)
腹部不快感	0.3 (1)	1.3 (4)
食欲減退	0.3 (1)	0.9 (3)
嘔吐	0.3 (1)	0.6 (2)
下痢	0.3 (1)	0.6 (2)
腹部膨満	0 (0)	0.6 (2)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

- ¹⁵⁾ 54 歳男性。組入れ時に心エコー検査で心機能低下が認められたが、心臓カテーテル検査では有意な狭窄はなかった。治験薬投与開始後 43 日目にうっ血性心不全が発現し、169 日目時点で未回復と判断された。
- ¹⁶⁾ 63 歳男性。治験薬投与開始後 43 日目に心電図検査で期外収縮が認められた。心臓カテーテル検査では有意な狭窄はなかったが、治験薬投与開始後 53 日目に休薬、61 日目に治験中止、64 日目に未回復と判断された。
- ¹⁷⁾ 53 歳男性。治験薬投与開始後 166 日目の HD 中に血圧低下及び吐気等が出現し、その後肝膿瘍と診断された。肝膿瘍ドレナージ等の処置を受け、症状は軽快したが、治験薬投与開始後 211 日目に未回復と判断された。
- ¹⁸⁾ 71 歳女性。治験薬投与開始後 170 日目に発現し、197 日目に治験中止となり、転帰は未回復と判断された。
- ¹⁹⁾ 65 歳男性。治験薬投与開始後 64 日目に発現し、120 日目に休薬、127 日目に治験中止となり、転帰は未回復と判断された。
- ²⁰⁾ 70 歳男性。治験薬投与開始後 94 日目に発現し、211 日目に転帰は未回復と判断された。

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬投与を中止又は休薬した副作用

副作用名	本薬群 (317例)	シナカルセト群 (317例)
全副作用	15.5 (49)	25.6 (81)
補正カルシウム減少	8.8 (28)	13.6 (43)
血中カルシウム減少	1.9 (6)	6.0 (19)
低カルシウム血症	1.3 (4)	0.3 (1)
悪心	0.9 (3)	2.2 (7)
腹部不快感	0.3 (1)	1.3 (4)
食欲減退	0.3 (1)	0.9 (3)
嘔吐	0.3 (1)	0.6 (2)
腹部膨満	0 (0)	0.6 (2)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

7.2.2 HD 患者を対象とした国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2-1:試験番号 7580-011 試験 <2015 年 9 月～2016 年 12 月>)

20 歳以上で HD 施行中の SHPT 患者 (表 33) (目標症例数 120 例) を対象に、本薬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 15 施設で実施された。

表 33 主な選択・除外基準

<選択基準>	
・事前検査の iPTH 濃度が 240 pg/mL 超 (シナカルセト服用患者は除く) の患者	
・事前検査の血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者	
・週 3 回の HD を受け、事前検査までに 12 週間以上の透析歴を有する安定期の慢性腎不全患者	
<除外基準>	
・事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト、活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者	
・事前検査実施前 2 週間以内に透析条件の変更を行った患者	

用法・用量は、本薬を、iPTH濃度を60 pg/mL以上240 pg/mL以下 (150 pg/mLを目安) に管理することを目標として表34に従って用量調整し、1日1回52週間経口投与することとされた。

表 34 用量調整基準

目標iPTH濃度	60 pg/mL以上240 pg/mL以下 (150 pg/mLを目安に用量を調整)
開始用量	事前検査時のiPTH濃度500 pg/mL未満→本薬1 mg 事前検査時のiPTH濃度500 pg/mL以上かつ血清補正Ca濃度が9.0 mg/dL未満→本薬1 mg 事前検査時のiPTH濃度500 pg/mL以上かつ血清補正Ca濃度が9.0 mg/dL以上→本薬2 mg
最大用量	12 mg
増減量幅	増量: 1 mg、減量: 原則1 mg
増量基準	以下の基準をすべて満たす場合に増量 ・現在の用量が3週間以上維持されている場合 ・用量変更の直前の規定来院日のiPTH濃度が240 pg/mLを超えている場合又は240 pg/mL以下でも治験責任医師等が150 pg/mLを目安に増量可能と判断した場合 ・用量変更の直前の規定来院日の血清補正Ca濃度 (中央測定値) が8.4 mg/dL以上 ・治験担当医が被験者の安全性に問題がないと判断した場合
減量基準	以下のいずれかに該当する場合は減量 (治験担当医が必要と判断した場合は1 mg以上の減量も可) ・iPTH濃度が60 pg/mL未満に低下 ・有害事象により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合
減量後の増量	血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL未満の場合は増量禁止
休薬基準	以下のいずれかに該当する場合は休薬 ・血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下 ・有害事象により治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
休薬後の再開基準	血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下し休薬した場合は、血清補正Ca 濃度が8.4 mg/dL以上に回復後に治験薬の投与を再開。再開時の用量は休薬前と同用量又はそれより低い用量
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体 P吸着薬及びCa製剤	・使用している場合、事前検査の実施前2週間から0週まで、薬剤の種類、用法及び用量の変更を禁止 ・使用していない場合、事前検査の実施前2週間から0週まで、新規投与は禁止 ・治験薬投与開始翌日以降は変更及び新規投与可

本試験に組み入れられた137例全例に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例は24例であり、中止理由の内訳は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断」9例、「被験者より中止の申し出」及び「継続した休薬期間が4週間超」各5例、「被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能」4例、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断」1例であった。

有効性について、「各評価時点におけるiPTH濃度60 pg/mL以上240 pg/mL以下の達成割合」の推移は、表35のとおりであり、「52週時点におけるiPTH濃度60 pg/mL以上240 pg/mL以下の達成割合」〔95%信頼区間〕は、72.3% (99/137例) [64.0, 79.6] であった。

表 35 各評価時点における iPTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下達成割合 (FAS)

評価時点	ベースライン	4 週	8 週	12 週	24 週	36 週	52 週
iPTH 濃度 60～240 pg/mL の患者割合	40.9 (56)	45.3 (62)	49.6 (68)	56.2 (77)	68.6 (94)	70.8 (97)	72.3 (99)

達成割合% (例数)

安全性について、有害事象は 99.3% (136/137 例) に認められ、5.0%以上に認められた有害事象は表 36 のとおりであった。副作用は 35.0% (48/137 例) に認められ、5.0%以上に認められた副作用は「補正カルシウム減少」7.3% (10/137 例)、「悪心」及び「腹部不快感」各 5.1% (7/137 例) であった。

表 36 5.0%以上に認められた有害事象

有害事象名	本薬群 (137例)	有害事象名	本薬群 (137例)
全事象	99.3 (136)	四肢痛	7.3 (10)
鼻咽頭炎	61.3 (84)	頭痛	7.3 (10)
挫傷	16.1 (22)	口内炎	6.6 (9)
下痢	11.7 (16)	内出血	6.6 (9)
悪心	11.7 (16)	便秘	5.8 (8)
上気道の炎症	9.5 (13)	シャント狭窄	5.8 (8)
腹部不快感	8.8 (12)	接触性皮膚炎	5.8 (8)
嘔吐	8.8 (12)	齲歯	5.1 (7)
関節痛	8.8 (12)	インフルエンザ	5.1 (7)
シャント閉塞	8.0 (11)	背部痛	5.1 (7)
創傷	8.0 (11)	筋痙攣	5.1 (7)
皮膚剥脱	8.0 (11)	咳嗽	5.1 (7)
補正カルシウム減少	7.3 (10)	そう痒症	5.1 (7)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、29.9% (41/137 例) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は「シャント閉塞」4.4% (6/137 例)、「末梢動脈閉塞性疾患」2.9% (4/137 例)、「冠動脈狭窄」、「シャント狭窄」、「血圧低下」、「脳梗塞」及び「白内障手術」各 1.5% (2/137 例) であった。重篤な副作用は 3.6% (5/137 例) : 「うっ血性心不全」、「心筋症」、「白内障」、「腸閉塞」、「薬物性肝障害」各 1 例) に認められたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

治験薬投与を中止又は休薬した有害事象 (重篤な有害事象以外) は、16.1% (22/137 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は「補正カルシウム減少」7.3% (10/137 例) 及び「血中カルシウム減少」2.9% (4/137 例) であった。治験薬投与を中止又は休薬した副作用 (重篤な副作用以外) は 13.9% (19/137 例) : 「補正カルシウム減少」7.3% (10/137 例)、「血中カルシウム減少」2.9% (4/137 例)、「下痢」、「びらん性胃炎」、「悪心」、「嘔吐」、「胸部不快感」及び「そう痒症」各 0.7% (1/137 例) に発現した。

7.2.3 PD 患者を対象とした国内一般臨床試験 (CTD 5.3.5.2-2: 試験番号 7580-012 試験 <2015 年 9 月～2016 年 12 月>)

20 歳以上で PD 施行中の SHPT 患者 (表 37) (目標症例数 30 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 16 施設で実施された。

表 37 主な選択・除外基準

<選択基準>	
・事前検査で iPTH 濃度が 240 pg/mL 超の患者 ・事前検査の血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者 ・16 週間以上の PD 歴を有する安定期の慢性腎不全患者	
<除外基準>	
・事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセットを使用した患者 ・事前検査実施前 2 週間以内に活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、P 吸着薬及び Ca 製剤の用法・用量の変更又は新規投薬を行った患者 ・事前検査実施前 4 週間以内に HD 又は血液濾過透析の併用や透析条件の変更を行った患者	

用法・用量は、本薬を、iPTH濃度を60 pg/mL以上240 pg/mL以下 (150 pg/mLを目安) に管理することを目標として表38に従って用量調整し、1日1回最長52週間 (用量調整期: 0～30週の30週間、評価期: 30～32週の2週間、延長投与期²¹⁾: 32～52週の20週間) 経口投与することとされた。

表 38 用量調整基準

目標iPTH濃度	60 pg/mL以上240 pg/mL以下 (150 pg/mLを目安に用量を調整)
開始用量	事前検査時のiPTH濃度500 pg/mL未満→本薬1 mg 事前検査時のiPTH濃度500 pg/mL以上かつ血清補正Ca濃度が9.0 mg/dL未満→本薬1 mg 事前検査時のiPTH濃度500 pg/mL以上かつ血清補正Ca濃度が9.0 mg/dL以上→本薬2 mg
最大用量	12 mg (用量調整期: 30週までと評価期: 30週～32週は8 mg、延長投与期: 32週～52週は12 mg)
増減量幅	1 mg
増量基準	以下の基準をすべて満たす場合に増量 ・現在の用量が4週間以上維持されている場合 ・用量変更の直前の規定来院日のiPTH濃度が240 pg/mLを超えている場合又は240 pg/mL以下でも治験責任医師等が150 pg/mLを目安に増量可能と判断した場合 ・用量変更の直前の規定来院日の血清補正Ca濃度 (中央測定値) が8.4 mg/dL以上 ・治験担当医が被験者の安全性に問題がないと判断した場合
減量基準	以下のいずれかに該当する場合は減量 (治験担当医が必要と判断した場合は1 mg以上の減量も可) ・iPTH濃度が60 pg/mL未満に低下 ・有害事象により治験責任医師等が減量すべきと判断した場合
減量後の増量	血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL未満の場合は増量禁止
休薬基準	以下のいずれかに該当する場合は休薬 ・血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下 ・有害事象により治験責任医師等が休薬すべきと判断した場合
休薬後の再開基準	血清補正Ca濃度が7.5 mg/dL以下に低下し休薬した場合は、血清補正Ca濃度が8.4 mg/dL以上に回復後に治験薬の投与を再開。再開時の用量は休薬前と同用量又はそれより低い用量
活性型ビタミンD製剤及びその誘導体 P吸着薬及びCa製剤	・使用している場合、事前検査の実施前2週間から0週まで、薬剤の種類、用法及び用量の変更を禁止 ・使用していない場合、事前検査の実施前2週間から0週まで、新規投与は禁止 ・治験薬投与開始翌日以降は変更及び新規投与可

本試験に組み入れられた42例のうち治験薬投与前に治験を中止した3例を除く39例に治験薬が投与され、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14例で、中止理由の内訳 (重複あり) は、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断」5例、「連続した休薬期間が4週間超」4例、「治験開始後に、組入れ基準に合致せず、対象として不適切であることが判明」、「被験者より中止の申し出があった」及び「その他、治験責任医師等が中止すべきである

²¹⁾ 評価期を完遂した被験者のうち、52 週まで治験の継続が可能であると治験責任医師等が判断した場合に延長投与期に移行でき、移行しない被験者は 32 週で終了とされた。

と判断」各2例、「被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明」及び「腹膜透析を離脱」各1例であった

有効性について、主要評価項目である「評価期（30～32週）におけるiPTH濃度平均値が60 pg/mL以上240 pg/mL以下の達成割合」〔95%信頼区間〕は、71.8%（28/39例）〔55.1, 85.0〕であった。

安全性について、有害事象は100%（39/39例）に認められ、5.0%以上に認められた有害事象は表39のとおりであった。副作用は46.2%（18/39例）に認められ、5.0%以上に認められた副作用は「補正カルシウム減少」17.9%（7/39例）及び「血中カルシウム減少」5.1%（2/39例）であった。

表 39 5.0%以上に認められた有害事象

有害事象名	本薬群 (39例)	有害事象名	本薬群 (39例)
全事象	100.0 (39)	結膜炎	5.1 (2)
鼻咽頭炎	43.6 (17)	毛包炎	5.1 (2)
カテーテル留置部位感染	28.2 (11)	咽頭炎	5.1 (2)
補正カルシウム減少	17.9 (7)	鼻炎	5.1 (2)
高血圧	17.9 (7)	血中カルシウム減少	5.1 (2)
下痢	10.3 (4)	血中CPK増加	5.1 (2)
腹膜炎	10.3 (4)	脱水	5.1 (2)
挫傷	10.3 (4)	高カリウム血症	5.1 (2)
鉄欠乏性貧血	7.7 (3)	低カリウム血症	5.1 (2)
嘔吐	7.7 (3)	食欲減退	5.1 (2)
胃腸炎	7.7 (3)	背部痛	5.1 (2)
高リン酸塩血症	7.7 (3)	筋痙攣	5.1 (2)
そう痒症	7.7 (3)	変形性関節症	5.1 (2)
発疹	7.7 (3)	不眠症	5.1 (2)
狭心症	5.1 (2)	睡眠時無呼吸症候群	5.1 (2)
心筋虚血	5.1 (2)	上気道の炎症	5.1 (2)
結膜出血	5.1 (2)	皮膚炎	5.1 (2)
浮腫	5.1 (2)	発熱	5.1 (2)
気管支炎	5.1 (2)		

MedDRA/J ver.19.0 発現割合%（例数）

死亡例は2.6%（1/39例：「意識変容状態²²⁾」）に認められたが、治験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、41.0%（16/39例）に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は「腹膜炎」10.3%（4/39例）、「カテーテル留置部位感染」7.7%（3/39例）及び「狭心症」5.1%（2/39例）であった。重篤な副作用は認められなかった。

治験薬投与を中止又は休薬した有害事象（重篤な有害事象以外）は、23.1%（9/39例）に認められ、5.0%以上に認められた事象は、「補正カルシウム減少」が12.8%（5/39例）及び「血中カルシウム減少」5.1%（2/39例）であった。治験薬投与を中止又は休薬した副作用は20.5%（8/39例：「補正カルシウム減少」5例、「血中カルシウム減少」2例及び「湿疹」1例）に認められた。

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、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討結果から、透析施行中の SHPT 患者に対する本薬の有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

²²⁾ 71歳女性。治験薬投与開始後225日目に「肺炎」で入院し、重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。236日目に転倒して頭部を殴打し頭部CTを施行したが、明らかな頭蓋内出血は認められなかった。237日目に意識レベルが低下し、238日に治験中止とされ、242日目に死亡。治験責任医師により、本事象は髄膜炎（疑い）によるもので、偶発的事象と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断された。

7.R.1.1 HD 患者について

7.R.1.1.1～7.R.1.1.4 の検討結果から、機構は、本薬の HD 施行中の SHPT 患者に対する有効性は示されたと考える。

7.R.1.1.1 国内第 III 相比較試験のデザインと主要評価項目の結果について

申請者は、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした検証試験である国内第 III 相比較試験の試験デザイン（主要評価項目、対照群、評価時期及び非劣性マージン）の設定根拠について、以下のように説明した。

主要評価項目は、CKD-MBD 診療ガイドライン 2012 において iPTH 濃度の治療目標として管理目標値内（60～240 pg/mL）に維持することが推奨されていることから、iPTH 濃度管理目標値を達成した患者割合とすることが適切と考えた。

対照薬は、本薬は CaR 作動薬であることから、同様の CaR 作動薬であり、維持透析下の SHPT に対する治療薬として国内外で汎用されているシナカルセトとした。

評価時期については、以下の理由から用量調整期 28 週間及び評価期 2 週間（28～30 週）とした。HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（7.1.1 参照）において、本薬の各用量での iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度の変化率が概ね投与開始後 2 週間までで最大となったことから、各用量を 2 週間は維持することが必要と考えた。国内第 III 相比較試験では、血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度は中央測定としていたため、検査結果の報告に要する期間を考慮し、治験薬は同じ投与量を 3 週間以上維持すること、また、安全性の観点から緩徐に本薬の用量を漸増すべきことから本薬の増量幅は 1 mg とすることとした。用量調整期は、シナカルセトの最高用量 100 mg と同程度の効果と推測される本薬 8 mg まで増量することで本薬とシナカルセトの有効性及び安全性を比較できると考えたこと（7.R.6.1 参照）から 28 週間とし、評価期は複数回の検査値で評価するために 2 週間（28～30 週）とした。

非劣性マージンについては、シナカルセトの臨床試験成績を参考に、次のように検討した。近年シナカルセトが使用可能となったことにより高度の SHPT 患者が減少傾向にあること（内分泌甲状腺外会誌 31: 210-213, 2014）から、シナカルセトの HD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内第 III 相プラセボ対照比較試験（KRN1493/04-A10 試験）における、iPTH 濃度のベースライン値が 800 pg/mL 未満の部分集団について検討した。iPTH 濃度のベースライン値が 800 pg/mL 未満の集団において、「投与終了時（14 週又は中止時）の iPTH 濃度 250 pg/mL 以下の達成割合」は、シナカルセト群 61.5%（32/52 例）及びプラセボ群 3.8%（2/52 例）であり、2 群間の達成割合の差（シナカルセト群－プラセボ群）は 57.7%であった。また、シナカルセトの HD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内長期投与試験（KRN1493/04-A11 試験）において、iPTH 濃度 250 pg/mL 以下の達成割合はシナカルセト投与開始 14 週間程度で定常状態に達し、それ以降は大きな変化は認められなかった。これらの試験成績を踏まえ、国内第 III 相比較試験のシナカルセト群の「評価期（28～30 週）における iPTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成する患者割合」を 60%と仮定すると、プラセボ群とシナカルセト群の達成割合の差は少なくとも 50%となり、その約 1/3 に相当する 15%を非劣性マージンと設定した。

機構は、以下のように考える。

HD 施行中の SHPT 患者対象の国内第 III 相比較試験の試験デザイン（主要評価項目、対照群、評価時期及び非劣性マージン）について、申請者の説明に特段問題はない。

国内第Ⅲ相比較試験の主要評価項目の結果について、主要評価項目である「評価期（28～30週）における iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の達成割合（PPS）」〔95%信頼区間〕は、本薬群 72.7%（184/253 例）〔66.8, 78.1〕及びシナカルセト群 76.7%（204/266 例）〔71.1, 81.6〕であった（表 27）。両群間の達成割合の群間差（本薬群－シナカルセト群）〔95%信頼区間〕は-4.0%〔-11.4, 3.5〕であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである-15%を上回ったことから、本薬群のシナカルセト群に対する非劣性が検証された。以上より、本薬の HD 患者における SHPT に対する有効性は示された。

7.R.1.1.2 国内第Ⅲ相比較試験の主な副次評価項目について

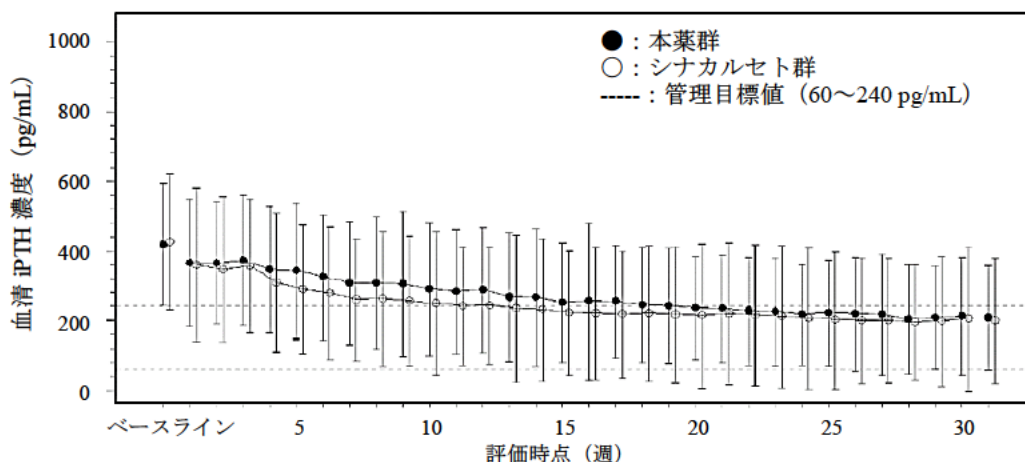
国内第Ⅲ相比較試験において、ベースラインと比較した評価期（28～30週）の iPTH 濃度の平均変化率は表 40 のとおりであり、本薬群はシナカルセト群と同程度の iPTH 濃度の減少が認められた。

表 40 評価期（28～30週）の iPTH 濃度のベースラインからの平均変化率（国内第Ⅲ相比較試験、PPS）

	本薬群（253 例）	シナカルセト群（266 例）
ベースラインの iPTH 濃度（pg/mL）	418.3±176.9	426.8±195.4
評価期（28～30 週）の iPTH 濃度（pg/mL）	207.8±148.7	199.7±178.7
評価期のベースラインからの平均変化率（%）	-49.6±25.9	-53.6±23.0
群間差（本薬群－シナカルセト群）〔95%信頼区間〕	3.9〔-0.3, 8.1〕	

平均値±標準偏差

国内第Ⅲ相比較試験における血清 iPTH 濃度（平均値±標準偏差）の推移は図 1 のとおりであり、本薬群及びシナカルセト群のいずれも経時的に低下し、平均血清 iPTH 濃度は管理目標値（60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下）に達した。



評価時点（週）	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	30	評価期（28～30）
本薬群（例）	253	253	252	253	251	252	253	251	253	250	253
シナカルセト群（例）	266	266	265	264	264	266	266	265	266	266	266

図 1 血清 iPTH 濃度（平均値±標準偏差）の推移（国内第Ⅲ相比較試験、PPS）

7.R.1.1.3 国内第Ⅲ相比較試験の患者背景別の有効性について

国内第Ⅲ相比較試験における背景因子別の「評価期（28～30週）における iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の達成割合（PPS）」は表 41 のとおりであり、いずれの部分集団においても本薬群とシナカルセト群で臨床問題となるような差は認められなかった。

表 41 背景因子別の iPTH 濃度平均値 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下達成割合
評価期 (28~30 週) (国内第 III 相比較試験、PPS)

背景因子	区分	本薬群 (253 例)	シナカルセット群 (266 例)
性別	男性	75.7 (134/177)	77.9 (152/195)
	女性	65.8 (50/76)	73.2 (52/71)
年齢	65 歳未満	69.5 (98/141)	74.7 (118/158)
	65 歳以上	76.8 (86/112)	79.6 (86/108)
ベースラインの iPTH 濃度 (pg/mL)	500 未満	80.3 (159/198)	86.4 (172/199)
	500 以上	45.5 (25/55)	47.8 (32/67)
ベースラインの 血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)	9.5 未満	68.8 (86/125)	73.1 (87/119)
	9.5 以上	76.6 (98/128)	79.6 (117/147)
スクリーニング前の シナカルセットの使用	なし	81.6 (80/98)	82.8 (72/87)
	あり	67.1 (104/155)	73.7 (132/179)
投与開始時の 活性型ビタミン D 製剤の併用	なし	41.7 (15/36)	51.7 (15/29)
	あり	77.9 (169/217)	79.7 (189/237)
本薬の開始用量 ^{a)}	1 mg	80.7 (155/192)	86.4 (178/206)
	2 mg	47.5 (29/61)	43.3 (26/60)

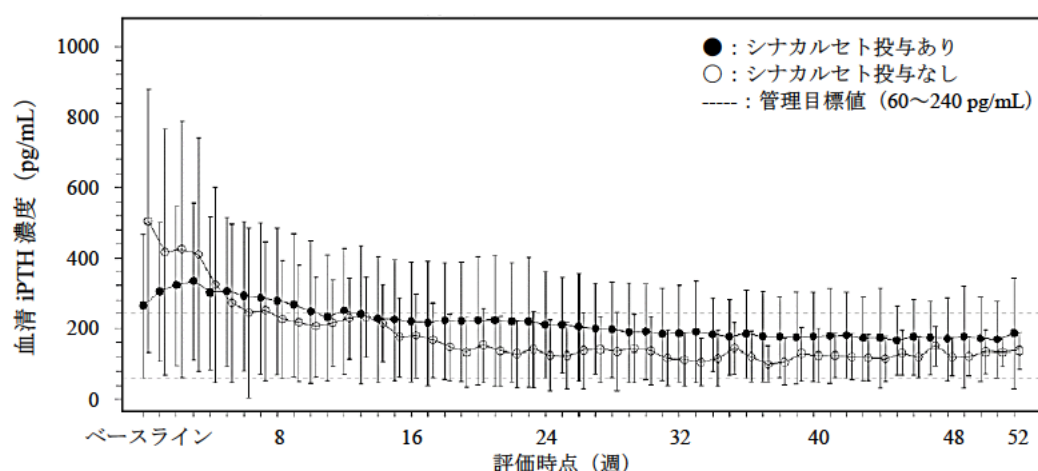
達成割合% (例数)

a) 本薬の開始用量の基準を参考にシナカルセット群は治験薬投与開始 1 週間前の iPTH 濃度が
500 pg/mL 未満と 500 pg/mL 以上で区分

7.R.1.1.4 HD 患者における長期投与時の有効性について

国内長期投与試験には、シナカルセットを投与している患者も組入れ可能とされ、本薬投与開始前日にシナカルセットが投与されていた患者は 85.4% (117/137 例) であった。本薬投与開始前日のシナカルセット投与の有無別の血清 iPTH 濃度 (平均値±標準偏差) の推移は図 2 のとおりであった。シナカルセット投与なしの集団では、血清 iPTH 濃度は本薬投与開始後から低下し、8 週以降は管理目標値内で推移する傾向であった。一方、シナカルセット投与ありの集団 (シナカルセットから本薬に切り替えた集団) では、平均血清 iPTH 濃度は本薬投与開始後に上昇する傾向が認められた。さらに、シナカルセットの投与量別に検討したところ、平均血清 iPTH 濃度はシナカルセットが 37.5 mg 以上の場合に上昇した。しかし、3 週以降は本薬の用量調整が表 34 に従って行われたことから、平均血清 iPTH 濃度は 4 週から低下し、11 週以降は管理目標値内で推移する傾向であった。

機構は、本薬の長期投与時の有効性に大きな問題はないと考えるが、シナカルセットから本薬に切替える場合の血清 iPTH 濃度の変動についても、製造販売後調査等で情報収集が必要と考える。



評価時点 (週)	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
本薬群 (例)	137	136	131	127	126	124	122	122	122	119	117	117	115	113
シナカルセット投与あり (例)	113	112	107	104	104	102	100	100	100	99	97	97	95	93
シナカルセット投与なし (例)	24	24	24	23	22	22	22	22	22	20	20	20	20	20

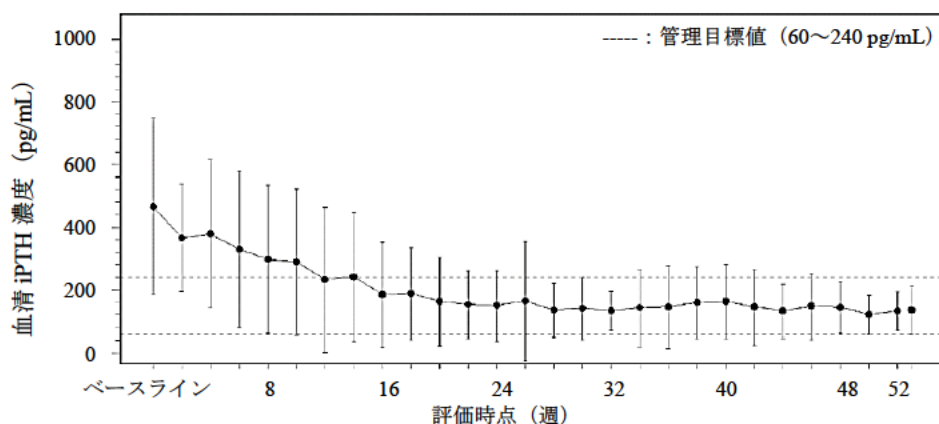
図 2 血清 iPTH 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (国内長期投与試験)

7.R.1.2 PD 患者について

7.R.1.2.1 及び 7.R.1.2.2 の検討結果から、機構は、本薬の PD 施行中の SHPT 患者に対する有効性は示唆されたと考える。

7.R.1.2.1 国内一般臨床試験の主要な結果について

PD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内一般臨床試験において、主要評価項目である「評価期（30～32 週）における iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の達成割合」〔95%信頼区間〕は、71.8%（28/39 例）〔55.1, 85.0〕であり、HD 患者と同程度であった（7.2.3 参照）。また、血清 iPTH 濃度（平均値±標準偏差）の推移は図 3 のとおりであり、12 週以降、平均血清 iPTH 濃度は管理目標値内で推移する傾向であった。



評価時点 (週)	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	評価期 (30~32)
本薬群 (例)	39	39	39	38	38	35	34	33	31	28	26	26	25	24	32

図 3 血清 iPTH 濃度（平均値±標準偏差）の推移（国内一般臨床試験）

7.R.1.2.2 国内一般臨床試験の患者背景別の有効性について

PD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内一般臨床試験において、背景因子別の「評価期（30～32 週）における iPTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の達成割合（FAS）」は表 42 のとおりであり、いずれの部分集団においても臨床上問題となるような差は認められなかった。

表 42 背景因子別の iPTH 濃度平均値 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下達成割合
評価期（30～32 週）（国内一般臨床試験、FAS）

背景因子	区分	本薬群 (39 例)
性別	男性	69.6 (16/23)
	女性	75.0 (12/16)
年齢	65 歳未満	61.9 (13/21)
	65 歳以上	83.3 (15/18)
ベースラインの iPTH 濃度 (pg/mL)	500 未満	76.9 (20/26)
	500 以上	61.5 (8/13)
ベースラインの 血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)	9.5 未満	75.0 (21/28)
	9.5 以上	63.6 (7/11)
スクリーニング前の シナカルセトの使用	なし	73.3 (22/30)
	あり	66.7 (6/9)
投与開始時の 活性型ビタミン D 製剤の併用	なし	64.3 (9/14)
	あり	76.0 (19/25)
本薬の開始用量	1 mg	75.0 (24/32)
	2 mg	57.1 (4/7)

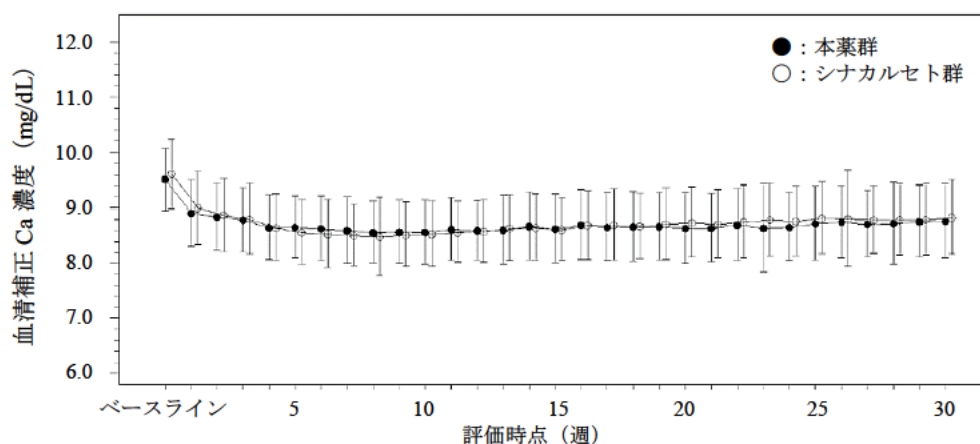
達成割合% (例数)

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 の治療において、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ことから、血清 Ca 濃度及び血清 P 濃度について検討した。以下の 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討及び確認を行った結果、国内第 III 相比較試験では本薬投与により血清補正 Ca 濃度及び血清 P 濃度はシナカルセトと同程度低下していたことから、機構は、本薬においてもシナカルセトと同様に血清補正 Ca 濃度及び血清 P 濃度に留意する必要があると考える。以下の 7.R.2.3 の検討及び確認の結果、本薬投与時の骨代謝マーカーの変動はシナカルセトと同様であったが、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 血清補正 Ca 濃度について

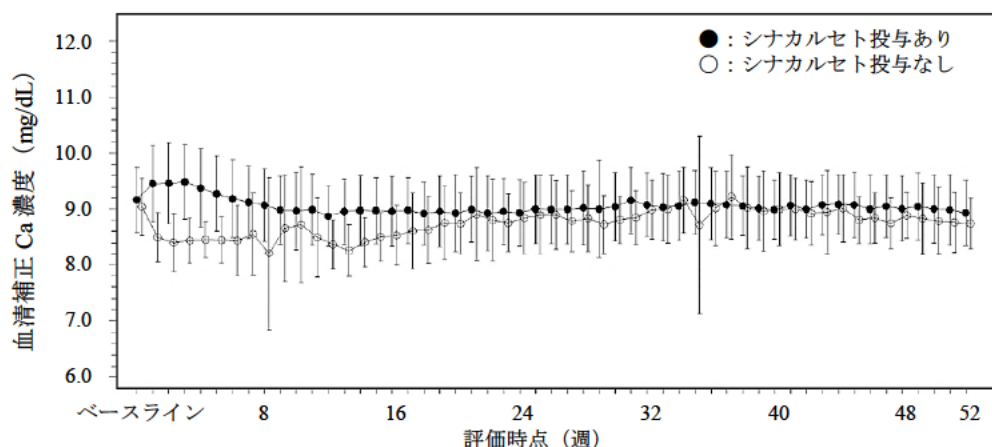
HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験における血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）の推移は図 4 のとおりであり、本薬群はシナカルセト群と同様に 4 週までは経時的に低下し、以後は概ね同程度で推移した。



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	30
本薬群 (例)	253	253	252	253	251	251	253	251	253	250
シナカルセト群 (例)	266	266	264	264	264	266	266	265	266	266

図 4 血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）の推移（国内第 III 相比較試験、PPS）

HD 患者を対象とした長期投与試験の血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）の推移は図 5 のとおりであり、本薬投与開始前日にシナカルセト投与なしの集団では、血清補正 Ca 濃度は国内第 III 相比較試験と同様に本薬投与開始後に低下した。一方、シナカルセト投与ありの集団（シナカルセトから本薬に切り替えた集団）では血清 Ca 濃度は本薬投与開始後に上昇する傾向が認められた。さらに、シナカルセトの投与量別に検討したところ、血清補正 Ca 濃度はシナカルセトが 37.5 mg 以上の場合に上昇した。しかし、3 週以降は本薬の用量調整が表 34 に従って行われたことから、血清補正 Ca 濃度は 4 週から低下し、8 週以降は概ね切替え前と同程度で推移した。



評価時点 (週)	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
本薬群 (例)	137	136	131	127	126	124	122	122	122	119	117	117	115	113
シナカルセト投与あり (例)	113	112	107	104	104	102	100	100	100	99	97	97	95	93
シナカルセト投与なし (例)	24	24	24	23	22	22	22	22	22	20	20	20	20	20

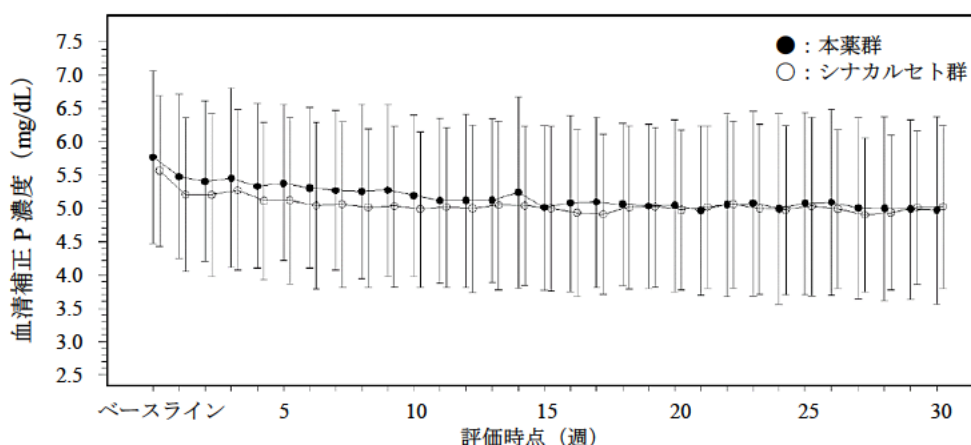
図 5 血清 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (国内長期投与試験)

PD 患者を対象とした国内一般臨床試験の血清補正 Ca 濃度 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時 9.13 ± 0.50 mg/dL から 2 週 8.52 ± 0.48 mg/dL と低下し、以降は 24 週 8.73 ± 0.59 mg/dL、52 週 8.60 ± 0.53 mg/dL と概ね同程度で推移した。

機構は、本薬投与による血清補正 Ca 濃度低下については留意が必要であり、本薬の添付文書において注意喚起する必要があると考える (7.R.3.3.2 及び 7.R.6 参照)。また、シナカルセトから本薬に切り替える場合の血清補正 Ca 濃度の変動についても、製造販売後調査等で情報収集が必要と考える。

7.R.2.2 血清 P 濃度について

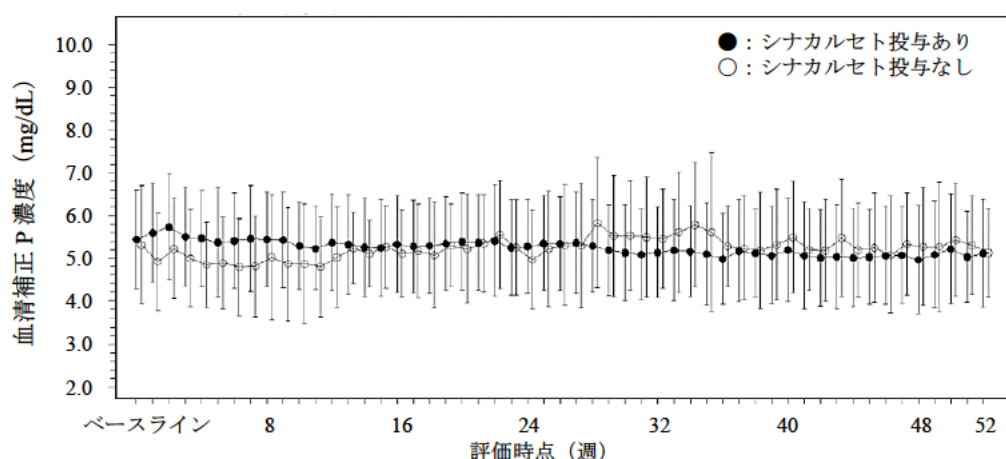
HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験における血清 P 濃度 (平均値±標準偏差) の推移は図 6 のとおりであり、本薬群はシナカルセト群に比べ緩徐に低下し、18 週以降はシナカルセト群と概ね同程度で推移した。



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	28	30
本薬群 (例)	253	253	252	253	251	251	253	251	253	250
シナカルセト群 (例)	266	266	265	264	264	266	266	265	266	266

図 6 血清 P 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (国内第 III 相比較試験: PPS)

HD 患者を対象とした長期投与試験の血清 P 濃度 (平均値±標準偏差) の推移は図 7 のとおりであり、本薬投与開始前日にシナカルセト投与なしの集団では、血清 P 濃度は国内第 III 相比較試験と同様に本薬投与開始後に低下した。一方、シナカルセトが投与ありの集団 (シナカルセトから本薬に切り替えた集団) では血清 P 濃度は本薬投与開始後にやや上昇する傾向が認められたが、3 週以降は低下傾向となり、本薬の用量調整が表 34 に従って行われたこともあり、4 週には血清 P 濃度は切替え前と同程度となった。



評価時点 (週)	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
本薬群 (例)	137	136	131	127	126	124	122	122	122	119	117	117	115	113
シナカルセトあり (例)	113	112	107	104	104	102	100	100	100	99	97	97	95	93
シナカルセトなし (例)	24	24	24	23	22	22	22	22	22	20	20	20	20	20

図 7 血清 P 濃度 (平均値±標準偏差) の推移 (国内長期投与試験)

PD 患者を対象とした国内一般臨床試験の血清 P 濃度 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時 4.86 ± 1.07 mg/dL、24 週時 4.87 ± 1.19 mg/dL、52 週時 4.48 ± 1.10 mg/dL であった。

機構は、本薬投与により血清 P 濃度は低下するもののシナカルセトと同程度であり、臨床的に問題となるような傾向はないことを確認した。また、シナカルセトから本薬に切替える場合の血清 P 濃度の変動についても、製造販売後調査等で情報収集が必要と考える。

7.R.2.3 骨代謝への影響について

HD 患者対象の国内第 III 相比較試験及び国内長期投与試験並びに PD 患者対象の国内一般臨床試験における骨型アルカリホスファターゼ (以下、「BAP」)、I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (以下、「total PINP」) 及び骨型石炭酸抵抗性酸性ホスファターゼ (以下、「TRACP-5b」) の治験薬投与開始時と投与終了時の値は表 43 のとおりであった。

BAP は、国内第 III 相比較試験ではベースラインからほとんど変化しなかった一方、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験ではベースラインに比べ投与終了時は低下していた。TRACP-5b 及び total PINP は、国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験のいずれにおいてもベースラインに比べ投与終了時は低下していた。

表 43 治験薬投与開始時と終了時の骨代謝マーカー（国内第 III 相比較試験・国内長期投与試験・国内一般臨床試験）

試験		BAP (μg/L)		TRACP-5b (mU/dL)		total P1NP (μg/L)	
		投与開始時	投与終了時 ^{a)}	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 相比較試験 (PPS)	本薬群 (253 例)	17.6±9.9 (253 例)	16.4±11.0 (250 例)	783.2±394.5 (253 例)	462.2±302.4 (250 例)	437.3±287.5 (253 例)	286.1±220.5 (250 例)
	シナカルセト群 (266 例)	17.4±9.9 (266 例)	17.1±11.0 (266 例)	859.3±429.5 (266 例)	561.0±348.9 (266 例)	446.7±266.9 (266 例)	320.0±230.3 (266 例)
国内長期投与試験 (137 例)		16.4±8.0 (137 例)	14.4±6.0 (113 例)	670.5±335.2 (137 例)	473.0±260.3 (113 例)	358.6±203.0 (137 例)	230.0±129.4 (113 例)
国内一般臨床試験 (39 例)		17.6±10.4 (39 例)	13.5±5.0 (24 例)	646.7±338.3 (39 例)	301.2±241.2 (24 例)	282.9±211.3 (39 例)	177.5±156.4 (24 例)

平均値±標準偏差（例数）

a) 国内第 III 相比較試験は 30 週時、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験は 52 週時

申請者は、国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験の骨代謝マーカーの結果を踏まえ、本薬が骨代謝に及ぼす影響について、以下のように説明した。

SHPT 患者では PTH の過剰分泌によって骨の代謝回転が亢進し、骨折や骨痛の原因となる線維性骨炎を発生させることが知られている。このため、過剰な骨代謝回転の亢進を改善するために PTH を低下させることが重要と考えられている（CKD-MBD 診療ガイドライン 2012）。

骨形成マーカーである BAP は、本薬の国内第 III 相比較試験では本薬投与開始後、一過性に上昇した後、低下に転じる傾向が認められた。類薬であるシナカルセトの国内第 III 相プラセボ対照比較試験（KRN1493/04-A10 試験）及びエテルカルセチド塩酸塩の国内第 III 相試験（Nephrol Dial Transplant.2017;32:1723-30 等）においても同様の傾向が報告されており、BAP の一過性の上昇は PTH 低下に起因すると考えられた。一方、本薬の国内長期投与試験及び国内一般臨床試験では BAP は低下し、また、骨吸収マーカーである TRACP-5b 及び骨形成マーカーである total P1NP も低下した。これらの骨代謝マーカーの結果から、本薬は過剰な PTH を抑制かつ管理目標値内に維持することで SHPT の高代謝回転型骨障害を改善する可能性が示唆された。

以上より、本薬投与による急激又は過度の PTH 低下によって骨代謝異常が発現する可能性は否定できないものの、本薬の国内臨床試験において骨代謝異常に関する副作用は認められていないことから、PTH を適正にコントロールし、また、過度の低 Ca 血症及び低 P 血症状態を避けることで、本薬による骨代謝異常を防げると考える。したがって、本薬投与中は血中 PTH 濃度が管理目標値内に維持されるよう定期的に PTH を確認すること、急激又は過度の PTH 低下により無形成骨症や飢餓骨症候群の骨代謝異常関連事象が発現するおそれがあることを本薬の添付文書で注意喚起するとともに、骨代謝異常関連事象の発現状況については製造販売後も引き続き情報収集する。

機構は、本薬投与中は PTH が管理目標値内に維持されるよう定期的に血中 PTH 濃度を測定すること、急激又は過度の PTH 低下は無形成骨症及び飢餓骨症候群を引き起こす可能性があることを本薬の添付文書において注意喚起することは妥当と考える。また、骨代謝異常関連事象の発現状況については製造販売後も引き続き情報収集することは必要と考える。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の 7.R.3.1～7.R.3.4 の検討から、血清 Ca 濃度等に留意しながら適切に本薬の用量調整を行うことで、透析施行中の SHPT 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.1 HD 患者について

7.R.3.1.1 プラセボ及びシナカルセトとの安全性の比較

HD 患者を対象とした国内第 II 相試験において、本薬群いずれにおいてもプラセボ群及びシナカルセト群と比較して臨床上問題となる有害事象の発現傾向は認められなかった（7.1 参照）。また、死亡例及び重篤な副作用はいずれの群においても認められなかった。

HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験において、本薬群及びシナカルセト群いずれも上部消化管障害関連事象及び低 Ca 血症関連事象が比較的多く認められたが、本薬群の有害事象の発現状況にシナカルセト群と比較して特段問題となる傾向は認められなかった（7.2.1 参照）。死亡例は本薬群で 1 例（「急性膵炎」）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったものの、合併症や経過等から本薬の関与の程度は不明と考える¹⁴⁾。その他、重篤な有害事象と副作用及び治験薬投与を中止又は休薬した有害事象と副作用について、本薬群とシナカルセト群で臨床上問題となるような差は認められなかった。

機構は、シナカルセト群と比較して、本薬群で臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。なお、比較的発現割合の高かった上部消化管障害関連事象については 7.R.3.3.1 で、本薬で留意すべき低 Ca 血症関連事象については 7.R.3.3.2 で、別途検討する。

7.R.3.1.2 長期投与時の安全性

国内長期投与試験において 5.0%以上に認められた有害事象は表 36 のとおりであり、国内第 III 相比較試験と比較して臨床的に問題となるような違い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 44 のとおりであり、投与期間と有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

表 44 時期別の有害事象の発現状況（国内長期投与試験）

	1～12 週	13～25 週	26～38 週	39 週～52 週	全期間
	137 例	129 例	123 例	119 例	137 例
有害事象	80.3 (110)	76.0 (98)	78.0 (96)	85.7 (102)	99.3 (136)
副作用	21.2 (29)	15.5 (20)	14.6 (18)	9.2 (11)	35.0 (48)
重篤な有害事象	8.0 (11)	4.7 (6)	11.4 (14)	12.6 (15)	29.9 (41)
重篤な副作用	2.2 (3)	0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	3.6 (5)
投与中止に至った有害事象	2.2 (3)	1.6 (2)	2.4 (3)	0.8 (1)	6.6 (9)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)	1.5 (2)
上部消化管障害関連事象 ^{a)}	10.9 (15)	8.5 (11)	13.0 (16)	7.6 (9)	24.1 (33)
低 Ca 血症関連事象 ^{b)}	4.4 (6)	5.4 (7)	2.4 (3)	2.5 (3)	10.9 (15)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合%（例数）

a) MedDRA の基本語「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」及び「上腹部痛」

b) MedDRA の基本語「補正カルシウム減少」、「血中カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」

7.R.3.2 PD 患者について

PD 患者を対象とした国内一般臨床試験において 5.0%以上に認められた有害事象は表 39 のとおりであり、HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験及び国内長期投与試験と比較し、PD の手技に関連する事象（「カテーテル留置部位感染」、「腹膜炎」）以外に臨床的に問題となるような違い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 45 のとおりであり、投与期間と有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

表 45 時期別の有害事象の発現状況（国内一般臨床試験）

	1～12 週	13～25 週	26～38 週	39 週～52 週	全期間
	39 例	38 例	34 例	27 例	39 例
有害事象	76.9 (30)	76.3 (29)	70.6 (24)	74.1 (20)	100.0 (39)
副作用	25.6 (10)	10.5 (4)	14.7 (5)	18.5 (5)	46.2 (18)
重篤な有害事象	10.3 (4)	23.7 (9)	17.6 (6)	11.1 (3)	41.0 (16)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.6 (1)	8.8 (3)	3.7 (1)	12.8 (5)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上部消化管障害関連事象	10.3 (4)	0 (0)	0 (0)	11.1 (3)	15.4 (6)
低 Ca 血症関連事象	10.3 (4)	5.3 (2)	8.8 (3)	7.4 (2)	23.1 (9)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

7.R.3.3 患者背景別の安全性

国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）における背景因子別の有害事象の発現割合は表 46 のとおりであり、いずれの部分集団においても臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 46 背景因子別の有害事象の発現割合（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験、国内一般臨床試験の安全性解析対象集団）

背景因子	区分	国内第 III 相比較試験		国内長期投与試験	国内一般臨床試験	合計 本薬群 (493 例)
		本薬群 (317 例)	シナカルセト群 (317 例)	本薬群 (137 例)	本薬群 (39 例)	
性別	男性	90.1 (200/222)	89.4 (202/226)	100 (81/81)	100 (23/23)	93.3 (304/326)
	女性	92.6 (88/95)	95.6 (87/91)	98.2 (55/56)	100 (16/16)	95.2 (159/167)
年齢	65 歳未満	91.7 (155/169)	89.0 (161/181)	100 (83/83)	100 (21/21)	94.9 (259/273)
	65 歳以上	89.9 (133/148)	94.1 (128/136)	98.1 (53/54)	100 (18/18)	92.7 (204/220)
ベースラインの iPTH 濃度 (pg/mL)	500 未満	89.2 (223/250)	90.4 (216/239)	99.2 (123/124)	100 (26/26)	93.0 (372/400)
	500 以上	97.0 (65/67)	93.6 (73/78)	100 (13/13)	100 (13/13)	97.8 (91/93)
ベースラインの 血清補正 Ca 濃度 (mg/dL)	9.5 未満	91.0 (141/155)	90.0 (126/140)	99.0 (97/98)	100 (28/28)	94.7 (266/281)
	9.5 以上	90.7 (147/162)	92.1 (163/177)	100 (39/39)	100 (11/11)	92.9 (197/212)
スクリーニング前の シナカルセトの使用	なし	90.6 (115/127)	88.6 (93/105)	100 (20/20)	100 (30/30)	93.2 (165/177)
	あり	91.1 (173/190)	92.5 (196/212)	99.1 (116/117)	100 (9/9)	94.3 (298/316)
投与開始時の 活性型ビタミン D 製剤の併用	なし	94.3 (50/53)	91.7 (33/36)	100 (18/18)	100 (14/14)	96.5 (82/85)
	あり	90.2 (238/264)	91.1 (256/281)	99.2 (118/119)	100 (25/25)	93.4 (381/408)
本薬の開始用量	1 mg	89.8 (220/245)	—	99.2 (131/132)	100 (32/32)	93.6 (383/409)
	2 mg	94.4 (68/72)	—	100 (5/5)	100 (7/7)	95.2 (80/84)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

7.R.3.4 本薬の注目すべき有害事象について

申請者は、類薬のシナカルセトで上部消化管障害関連の副作用が一定の割合で発現すること及び本薬は血中 Ca 濃度低下作用を有することを踏まえ、上部消化管障害関連事象及び低 Ca 血症関連事象について検討した。

7.R.3.4.1 上部消化管障害関連事象

申請者は、国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）における上部消化管障害関連事象について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験における上部消化管障害関連事象（MedDRA の基本語「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」及び「上腹部痛」）の発現状況は表 47 のとおりであった。上部消化管障害関連事象は、本薬群全体で 21.1% (104/493 例) に認められたが、ほとんどが軽度であり、高度な

事象はなかった。国内第 III 相比較試験では、上部消化管障害関連事象の発現割合は本薬群 20.5% (65/317 例) 及びシナカルセト群 34.1% (108/317 例) であり、本薬群はシナカルセト群に比べて上部消化管障害関連事象の発現割合が低い傾向が認められた。

表 47 上部消化管障害関連の有害事象（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験、国内一般臨床試験の安全性解析対象集団）

	国内第 III 相比較試験		国内長期投与試験	国内一般臨床試験	合計
	本薬群 317 例	シナカルセト群 317 例	本薬群 137 例	本薬群 39 例	本薬群 493 例
上部消化管障害関連の事象	20.5 (65)	34.1 (108)	24.1 (33)	15.4 (6)	21.1 (104)
嘔吐	8.5 (27)	11.7 (37)	8.8 (12)	7.7 (3)	8.5 (42)
悪心	7.3 (23)	14.2 (45)	11.7 (16)	2.6 (1)	8.1 (40)
腹部不快感	4.4 (14)	11.0 (35)	8.8 (12)	2.6 (1)	5.5 (27)
上腹部痛	3.2 (10)	1.6 (5)	2.2 (3)	0 (0)	2.6 (13)
食欲減退	2.5 (8)	3.5 (11)	0.7 (1)	5.1 (2)	2.2 (11)
腹部膨満	0.6 (2)	2.2 (7)	1.5 (2)	0 (0)	0.8 (4)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

機構は、国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）の本薬群で認められた「嘔吐」及び「悪心」等の上部消化管障害関連事象はほとんどが軽度であったこと、また国内第 III 相比較試験において本薬群はシナカルセト群と比較して上部消化管障害関連事象の発現割合が低い傾向が認められたことから、臨床上大きな問題はないと考える。ただし、上部消化管障害関連事象は一定の割合で発現していることから、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.3.4.2 低 Ca 血症関連事象について

申請者は、国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）における低 Ca 血症関連事象について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験における低 Ca 血症関連事象（MedDRA の基本語「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」及び「低カルシウム血症」）の発現状況は表 48 のとおりであった。低 Ca 血症関連事象は、本薬群全体で 16.8% (83/493 例) に認められ、いずれも副作用とされたが、重篤又は高度な事象は発現せず、ほとんどが軽度であり管理可能であった。本薬群全体で治験薬の投与を中止又は休薬した低 Ca 血症関連事象は、「補正カルシウム減少」2.4% (12/493 例)、「血中カルシウム減少」8.7% (43/493 例)、「低カルシウム血症」0.8% (4/493 例) であったが、これらの事象のほとんどは投与中止又は休薬後に回復した。国内第 III 相比較試験では、低 Ca 血症関連事象の発現割合は本薬群 18.6% (59/317 例) 及びシナカルセト群 24.3% (77/317 例) であり、本薬群はシナカルセト群に比べて低 Ca 血症関連事象の発現割合が低い傾向が認められた。

表 48 低 Ca 血症関連の有害事象（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験、国内一般臨床試験の安全性解析対象集団）

	国内第 III 相比較試験		国内長期投与試験	国内一般臨床試験	合計
	本薬群 317 例	シナカルセト群 317 例	本薬群 137 例	本薬群 39 例	本薬群 493 例
低 Ca 血症関連の事象	18.6 (59)	24.3 (77)	10.9 (15)	23.1 (9)	16.8 (83 : 軽度 75、中等度 8)
補正カルシウム減少	11.7 (37)	15.8 (50)	7.3 (10)	17.9 (7)	11.0 (54 : 軽度 48、中等度 6)
血中カルシウム減少	3.5 (11)	7.6 (24)	3.6 (5)	5.1 (2)	3.7 (18 : 軽度 17、中等度 1)
低カルシウム血症	3.5 (11)	1.3 (4)	0 (0)	0 (0)	2.2 (11 : 軽度 10、中等度 1)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

また、血中 Ca 濃度低下が関連する可能性がある「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」、「催不整脈作用を示唆する有害事象」及び「水晶体混濁」についても検討した。

QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈に関連する有害事象として、MedDRA の標準検索式「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象の発現状況を検討した。国内第 III 相試験における「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象の発現状況は、表 49 のとおりであった。「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象は、本薬群全体で 1.6% (8/493 例) に発現し、このうち「心電図 QT 延長」3 例は副作用とされたが、重篤又は高度な事象は認められなかった。国内第 III 相比較試験では本薬群 0.9% (3/317 例) 及びシナカルセト群 2.8% (9/317 例) に発現した。

表 49 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈関連の有害事象（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験、国内一般臨床試験の安全性解析対象集団）

	国内第 III 相比較試験		国内長期投与試験	国内一般臨床試験	合計
	本薬群 317 例	シナカルセト群 317 例	本薬群 137 例	本薬群 39 例	本薬群 493 例
トルサード ド ポアント ／QT 延長関連事象	0.9 (3)	2.8 (9)	3.6 (5)	0 (0)	1.6 (8 : 軽度 6、中等度 2)
意識消失	0.3 (1)	0.6 (2)	2.9 (4)	0 (0)	1.0 (5 : 軽度 3、中等度 2)
心電図 QT 延長	0.6 (2)	2.2 (7)	0.7 (1)	0 (0)	0.6 (3 : 軽度 3)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

催不整脈作用を示唆する有害事象として MedDRA の基本語「てんかん発作」、「突然死」、「失神」、「トルサード ド ポアント」、「心室細動」、「心室粗動」及び「心室性頻脈」の発現状況を検討した。国内第 III 相試験における催不整脈作用を示唆する有害事象は、国内第 III 相比較試験及び国内一般臨床試験では認められず、国内長期投与試験で「てんかん」が 0.7% (1/137 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

水晶体混濁に関連する有害事象として、MedDRA の標準検索式「水晶体障害」に含まれる有害事象の発現状況を表 50 に示した。「水晶体障害」に含まれる有害事象は、本薬群全体で 2.4% (12/493 例) に発現した。高度な事象はなく、重篤な事象が「白内障手術」2 例及び「白内障」1 例認められたが、いずれも発現時に低 Ca 血症関連事象は認められなかった。国内第 III 相比較試験では、「水晶体障害」に含まれる有害事象は本薬群 0.9% (3/317 例) 及びシナカルセト群 1.3% (4/317 例) に発現した。

表 50 水晶体障害関連の有害事象（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験、国内一般臨床試験の安全性解析対象集団）

	国内第 III 相比較試験		国内長期投与試験	国内一般臨床試験	合計
	本薬群 317 例	シナカルセト群 317 例	本薬群 137 例	本薬群 39 例	本薬群 493 例
水晶体障害に 含まれる事象	0.9 (3)	1.3 (4)	6.6 (9)	0 (0)	2.4 (12 : 軽度 8、中等度 4)
白内障	0.3 (1)	0.3 (1)	4.4 (6)	0 (0)	1.4 (7 : 軽度 4、中等度 3)
白内障手術	0 (0)	0.3 (1)	1.5 (2)	0 (0)	0.4 (2 : 軽度 1、中等度 1)
後囊部混濁	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1 : 軽度)
視力低下	0.3 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1 : 軽度)
視力障害	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.2 (1 : 軽度)
霧視	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

本薬の薬理作用が強く発現した場合、低 Ca 血症及び血中 Ca 濃度低下による QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈等の発現の可能性が懸念される。しかしながら、これらの事象の本薬での発現状況はシナカルセ

トと比較して大きな違いは認められなかったことから、シナカルセトと同様に本薬についても、投与開始に際して患者の血清 Ca 濃度が低値でないことを確認するとともに本薬投与中は血清 Ca 濃度を適宜モニタリングするよう注意喚起することで臨床上的大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）では、本薬の投与開始時の血清補正 Ca 濃度は 8.4 mg/dL 以上と設定し、血清 Ca 濃度に基づく増量・減量・中止基準が設定されていた（表 26、表 34 及び表 38）。その結果、低 Ca 血症に関連する有害事象は一定の割合で認められるものの、シナカルセト群に比べて本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表 48）。また、本薬群で高度な低 Ca 血症及び低 Ca 血症に起因する重篤な有害事象が増加する傾向も認められなかった。QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈に関連する有害事象（表 49）、催不整脈作用を示唆する有害事象及び水晶体混濁に関連する有害事象（表 50）について、本薬群で臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

以上より、本薬投与による血中 Ca 濃度低下に起因する重篤な有害事象を防ぐためには、本薬投与開始前及び本薬投与中の血清 Ca 濃度に留意するとともに、国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）と同様に血清 Ca 濃度に基づき用量調整を行うことが重要と考える（7.R.6.2 参照）。

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。

本邦では、CKD-MBD 診療ガイドライン 2012 に血清 P、Ca 及び PTH 濃度の管理目標値が示されており、血清 P 又は Ca 濃度が正常又は低値であるときは活性型ビタミン D 製剤、正常又は高値の場合はシナカルセトの投与が、PTH 濃度が高い場合はシナカルセトの投与が推奨されている。しかし、シナカルセトは悪心・嘔吐等の上部消化管障害が一定の割合で発現し、患者の負担であると同時に十分な効果を示す用量まで増量できない一因となっている。CaR 作動薬としては、シナカルセトの他に注射剤のエテルカルセチド塩酸塩が「血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を適応症として承認されているが、エテルカルセチド塩酸塩の海外第 III 相比較試験において悪心・嘔吐の発現割合がシナカルセトとほぼ同程度であったと報告されている（JAMA 317: 156-164, 2017）。

本薬は、HD 患者対象の国内第 III 相比較試験においてシナカルセトに対する非劣性が検証され、シナカルセトに比べて上部消化管障害の発現割合が低かった。また、PD 患者対象の国内一般臨床試験において HD 患者と同様の有効性及び安全性が認められた。さらに、シナカルセトは、主な代謝経路が CYP3A4 であり、強い CYP2D6 阻害作用を有するため、シナカルセトの添付文書においてアゾール系抗真菌剤等の CYP3A4 阻害薬、三環系抗うつ薬等の CYP2D6 基質薬が併用注意とされているが、本薬の代謝は CYP の寄与及び CYP の阻害作用が極めて低いため、CYP3A4 阻害薬及び CYP2D6 基質薬と併用が可能である。

したがって、本薬は SHPT に対してシナカルセトと同様の位置づけで使用される薬剤であるとともに、シナカルセトと比較して本薬は上部消化管障害の発現が改善されることが期待され、CYP3A4 阻害薬及び CYP2D6 基質薬と併用が可能な SHPT 治療薬と考える。

機構は、以下のように考える。

HD 患者対象の国内第 III 相比較試験において本薬のシナカルセトに対する非劣性が示され、PD 患者対象の国内一般臨床試験の結果から PD 患者に対する本薬の有効性が示唆された (7.R.1)。また、国内試験 (国内第 II 相試験、国内第 III 相比較試験、国内一般臨床試験及び国内長期投与試験) 成績から、HD 患者及び PD 患者のいずれにおいても本薬の安全性は許容可能であった (7.R.3)。以上より、本薬の臨床上の位置付けはシナカルセトと同様と考えられ、維持透析下の SHPT に対する治療選択肢の一つとなる。

7.R.5 効能又は効果について

HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験において本薬の有効性が示され (7.R.1.1)、PD 患者を対象とした国内一般臨床試験において本薬の有効性が示唆された (7.R.1.2)。また、国内試験 (国内第 II 相試験、国内第 III 相比較試験、国内一般臨床試験及び国内長期投与試験) における本薬の安全性は許容可能であった (7.R.3)。したがって、機構は、本薬の効能又は効果を「維持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 7.R.6.2 の検討から、本薬の用法・用量は概ね国内第 III 相試験 (国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験) に準じて設定することに特段問題ないと考えているが、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 開始用量及び最高用量について

申請者は、本薬の開始用量と最高用量の設定理由について、以下のように説明している。

HD 患者対象の国内第 II 相試験の主要評価項目である「投与終了時におけるベースラインからの iPTH 濃度の平均変化率」[95%信頼区間] は、本薬 1 mg 群-10.56% [-20.45, -0.67]、2 mg 群-20.16% [-30.40, -9.92] 及びシナカルセト 25 mg 群-25.86% [-36.10, -15.62] であった (表 24)。また、本薬各群及びシナカルセト 25 mg 群では治験薬投与後に血清補正 Ca 濃度が低下し、いずれの投与量でも概ね投与 15 日目に最大となり、「投与 15 日目におけるベースラインからの血清補正 Ca 濃度の減少率」は本薬 1 mg 群-7.38%、2 mg 群-8.62%及びシナカルセト 25 mg 群-7.70%であった。これらの結果から、本薬 2 mg とシナカルセト 25 mg の iPTH 濃度低下作用及び血清補正 Ca 濃度低下作用が近似していることが示唆された。

一方、国内第 II 相試験において、血中 Ca 濃度減少に関連する有害事象及び血中 Ca 濃度低下によって中止に至った患者は、本薬 1 mg 群 1/30 例 (3.3%)、2 mg 群 3/30 例 (10.0%)、プラセボ群 1/30 例 (3.3%) 及びシナカルセト 25 mg 群 2/30 例 (6.7%) であり、本薬 1 mg 群よりも 2 mg 群で多く認められたことから、患者の安全性を考慮し、本薬の主たる開始用量としては 1 mg が適切と考えた。

ただし、CKD-MBD 診療ガイドライン 2012 において iPTH 濃度が 500 pg/mL 以上の患者を高度の SHPT 患者と分類していることを踏まえ、iPTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度 9.0 mg/dL 以上の SHPT 患者では、本薬 2 mg を開始用量とすることで早期に治療効果が発揮できると考えた。本薬 2 mg で投与を開始した場合の安全性については、国内第 III 相試験 (国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験) の結果から次のように検討した。開始用量の違いが最も影響すると考えられ

る、治験薬投与開始後比較的早期の 0～7 週における有害事象の発現割合は、国内第 III 相比較試験では本薬の開始用量 1 mg の集団で 62.0% (152/245 例) 及び 2 mg の集団で 58.3% (42/72 例)、国内長期投与試験では開始用量 1 mg の集団で 67.4% (89/132 例) 及び 2 mg の集団で 80.0% (4/5 例)、国内一般臨床試験では開始用量 1 mg の集団で 53.1% (17/32 例) 及び 2 mg の集団で 28.6% (2/7 例) であり、本薬 1 mg の集団に比べ 2 mg の集団で有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。また、国内第 III 相比較試験の本薬の開始用量別の治験薬投与開始 14 日後までの有害事象及び低 Ca 血症関連事象の発現状況は表 51 のとおりであり、本薬の開始用量 1 mg と 2 mg で大きな違いは認められなかった。

表 51 本薬の開始用量別の有害事象と低 Ca 血症関連事象の発現状況投与開始 14 日後まで
(国内第 III 相比較試験の安全性解析対象集団)

	本薬群		シナカルセト群	
	1 mg (245 例)	2 mg (72 例)	iPTH 500 pg/mL 未満 ^{a)} (247 例)	iPTH 500 pg/mL 以上 ^{a)} (70 例)
有害事象	22.0 (54)	20.8 (15)	28.3 (70)	28.6 (20)
低 Ca 血症関連の事象	0.8 (2)	1.4 (1)	2.0 (5)	1.4 (1)
補正カルシウム減少	0.4 (1)	1.4 (1)	1.2 (3)	0 (0)
血中カルシウム減少	0.4 (1)	0 (0)	0.8 (2)	1.4 (1)
低カルシウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

a) シナカルセト群は事前検査時の iPTH 濃度別の集計

以上より、国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）において、iPTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の患者に本薬 2 mg を投与した場合の安全性が確認されたことから、当該患者における本薬の開始用量を 2 mg とすることは可能と考えた。

なお、本薬は血清 Ca 濃度低下作用を有するため、投与開始時の血清 Ca 濃度を確認する必要がある。国内第 III 相比較試験ではシナカルセトを対照薬としたため、シナカルセトの添付文書を参考に投与開始時の血清補正 Ca 濃度は 9.0 mg/dL 以上と設定した（「レグパラ錠 12.5 mg 他添付文書」2015 年 6 月改訂第 8 版）。一方、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験では、CKD-MBD 診療ガイドライン 2012 において SHPT 患者の血清補正 Ca 濃度を 8.4～10.0 mg/dL の範囲に管理することが推奨されていることを踏まえ、投与開始時の血清補正 Ca 濃度は 8.4 mg/dL 以上と設定した結果、安全性に大きな問題は認められなかった。以上より、本薬投与開始時の血清 Ca 濃度の目安として 8.4 mg/dL 以上であることを確認してから投与開始するよう注意喚起する。

また、申請者は、本薬の最高用量については、以下の理由から、国内第 III 相比較試験は 8 mg、長期投与試験及び一般臨床試験は 12 mg と設定したと説明している。

国内第 III 相比較試験は二重盲検比較試験であり、本薬の用量の上限及び投与期間は、対照薬であるシナカルセトの用法・用量及び HD 患者対象の国内第 II 相試験の結果を参考に設定した。国内第 II 相試験において、本薬 2 mg とシナカルセト 25 mg の iPTH 濃度低下作用及び血清補正 Ca 濃度低下作用が近似していたことから、シナカルセト 25 mg は本薬 2 mg に近似すると考えた。シナカルセトの最大用量は 100 mg (25 mg の 4 倍量) であることを参考に、国内第 III 相比較試験における本薬の最大用量を 2 mg の 4 倍量である 8 mg に設定することで、両剤を比較することが可能になると考えた。国内第 III 相比較試験の結果、シナカルセト群に対する本薬群の非劣性が検証され、本薬 8 mg まで安全性が確認された。また、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験において本薬 12 mg を反復投与した

ときの安全性及び忍容性が確認されたことから、国内長期投与試験と一般臨床試験では最高用量を 12 mg とした。その結果、国内長期投与試験で 10 例（表 53）、国内一般臨床試験で 1 例に 12 mg が投与されたが、安全性に問題はなかった。また、国内長期投与試験で 12 mg が投与された 10 例は、24 週時点では投与量が 8 又は 9 mg であり、iPTH 濃度が目標範囲（60 pg/mL 以上 240 g/mL 以下）であった患者はいなかったが、52 週時点（投与量は 12 mg）では 4 例が目標範囲内に到達していた。以上から、効果が十分にみられない場合には、臨床試験で安全性が確認されている最高用量である 12 mg を上限として投与することは可能と考える。

なお、国内第 III 相比較試験及び国内長期投与試験における本薬の投与量は、約 80%の患者が 6 mg までの用量範囲に分布したことから（表 52、表 53）、本剤の臨床使用に際しては、通常 1～6 mg の間で適宜増減することとした。

表 52 国内第 III 相比較試験の本薬の投与量の分布（PPS）

	本薬の投与量								
	0 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg	8 mg
1 週目 (253 例)	0.4 (1)	75.5 (191)	24.1 (61)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
9 週目 (253 例)	4.7 (12)	15.4 (39)	29.6 (75)	29.2 (74)	15.8 (40)	5.1 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
19 週目 (253 例)	5.5 (14)	14.6 (37)	20.6 (52)	16.6 (42)	15.8 (40)	9.9 (25)	10.7 (27)	4.3 (11)	2.0 (5)
29 週目 (253 例)	9.9 (25)	15.8 (40)	16.2 (41)	14.2 (36)	13.0 (33)	8.7 (22)	6.7 (17)	7.1 (18)	8.3 (21)

患者割合%（例数）

表 53 国内長期投与試験の本薬の投与量の分布（FAS）

	本薬の投与量												
	0 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg	8 mg	9 mg	10 mg	11 mg	12 mg
1 週目 (137 例)	5.8 (8)	90.5 (124)	3.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
12 週目 (129 例)	8.5 (11)	24.8 (32)	23.3 (30)	20.2 (26)	11.6 (15)	10.9 (14)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
24 週目 (124 例)	4.0 (5)	29.8 (37)	20.2 (25)	14.5 (18)	7.3 (9)	7.3 (9)	0.8 (1)	2.4 (3)	10.5 (13)	2.4 (3)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)
36 週目 (120 例)	1.7 (2)	32.5 (39)	23.3 (28)	6.7 (8)	9.2 (11)	5 (6)	2.5 (3)	3.3 (4)	3.3 (4)	4.2 (5)	0.8 (1)	1.7 (2)	5.8 (7)
51 週目 (114 例)	6.1 (7)	27.2 (31)	25.4 (29)	6.1 (7)	6.1 (7)	4.4 (5)	2.6 (3)	3.5 (4)	5.3 (6)	2.6 (3)	0 (0)	1.8 (2)	8.8 (10)

患者割合%（例数）

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）の結果及び申請者の説明から、本薬の通常の開始用量を 1 mg とすること、また、患者の状態に応じて（iPTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度 9.0 mg/dL 以上の場合等）、開始用量を 2 mg とすることについては特段問題ない。ただし、本薬は血清 Ca 濃度低下作用を有することから、本薬投与開始時には、血清 Ca 濃度の目安として 8.4 mg/dL 以上であること（iPTH 濃度が 500 pg/mL 以上で本薬を 2 mg で開始する場合には、血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上であること）を確認するよう本薬の添付文書で注意喚起する必要がある。

申請者は、本薬の申請用法・用量において、通常 1～6 mg の間で適宜増減とした理由について、国内第 III 相比較試験及び国内長期試験において約 80%の患者が本薬の投与量は 6 mg までの範囲に分布

したためと説明している。しかし、国内第Ⅲ相比較試験は本薬を1～8 mgの範囲で用量調整されていたこと、国内第Ⅲ相比較試験において6 mgを超えて投与されている患者も一定の割合で存在していたこと（表52）等から、本薬の通常用量を1～6 mgと記載する必要はない。

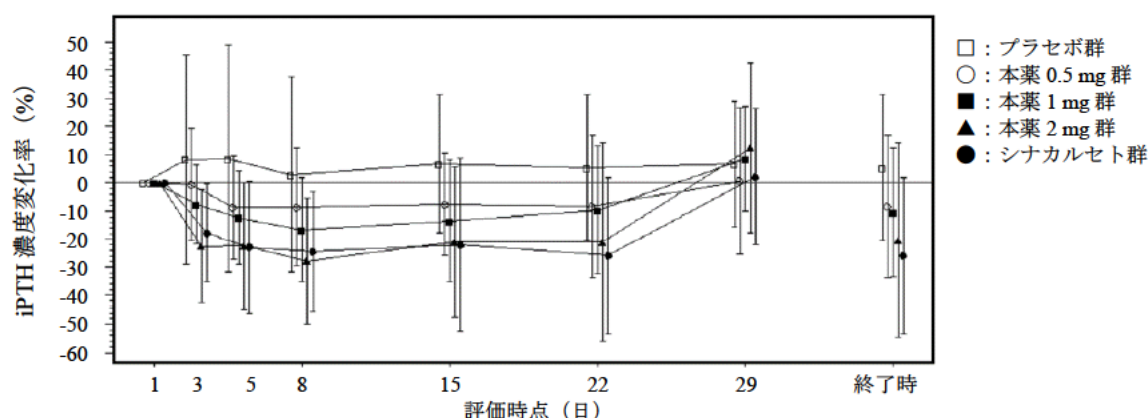
本薬の最高用量については、国内長期投与試験と国内一般臨床試験において用量調整基準（表34、表38）に基づいて本薬を漸増した結果、12 mgが投与された患者が一定数認められており、また安全性に特段問題は認められなかったこと、本薬はiPTHや血清Ca濃度等を確認しながら必要に応じて漸増していく薬剤であることから、12 mgまで投与することは差し支えない。ただし、12 mgが投与された症例は限られていることから、製造販売後調査等において、12 mg投与時の安全性及び有効性について引き続き情報収集し検討する必要がある。

7.R.6.2 用量調整について

国内第Ⅲ相試験（国内第Ⅲ相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）の本薬の用量調整は、表26、表34及び表38に基づいて行われた。申請者は、本薬の投与時の用量調整方法について、以下のように説明している。

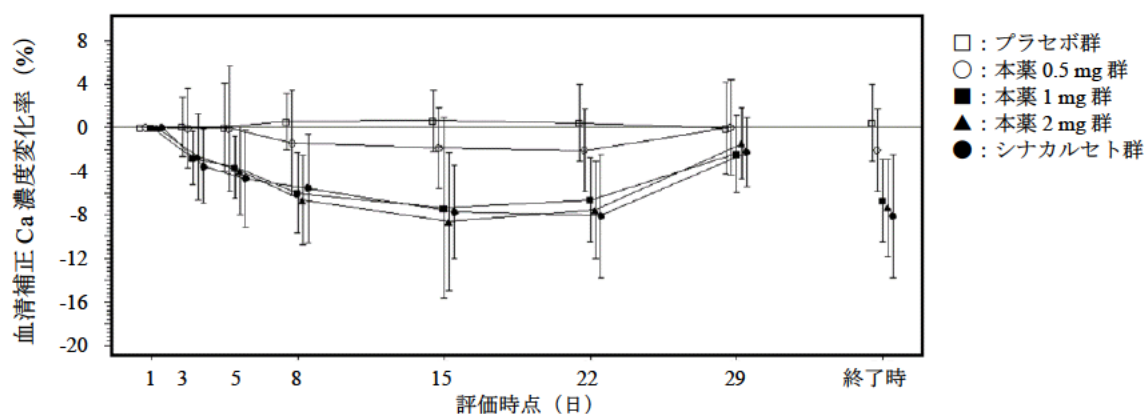
7.R.6.2.1 増量幅と増量間隔

国内第Ⅱ相試験では、本薬0.5、1及び2 mgを投与したときのiPTH濃度及び血清補正Ca濃度の変化率は、概ね投与開始後2週間までで最大となった（図8及び図9）。



評価時点（日）	1	3	5	8	15	22	29	終了時
プラセボ群（例）	28	28	27	28	28	28	28	28
本薬 0.5 mg 群（例）	30	29	29	30	30	30	30	30
本薬 1 mg 群（例）	30	28	29	30	30	29	29	30
本薬 2 mg 群（例）	28	27	27	28	28	25	25	28
シナカルセト群（例）	28	28	28	28	28	28	27	28

図8 iPTH濃度変化率（平均値±標準偏差）の推移（国内第Ⅱ相試験、PPS）



評価時点 (日)	1	3	5	8	15	22	29	終了時
プラセボ群 (例)	28	28	27	28	28	28	28	28
本薬 0.5 mg 群 (例)	30	29	29	30	30	30	30	30
本薬 1 mg 群 (例)	30	28	29	30	30	29	29	30
本薬 2 mg 群 (例)	28	27	27	28	28	25	25	28
シナカルセト群 (例)	28	28	28	28	28	28	27	28

図 9 血清補正 Ca 濃度変化率 (平均値±標準偏差) の推移 (国内第 II 相試験、PPS)

したがって、安全性の観点から、急激な血清 Ca 濃度の低下を避けるため、2 週間未満の間隔で増量を行うべきでなく、少なくとも 2 週間は投与量を維持することが適切であると考えられた。国内第 III 相試験では血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度を中央測定としており、これらの検査値を確認するまでの期間も考慮して増量間隔を 3 週間以上、増量幅を 1 mg として試験を実施したところ、安全性で大きな問題はみられなかった。国内第 III 相試験では血清 iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度を即日確認することは不可能であったものの、日常診療下では即日に結果が判明する医療施設も存在するため、増量 2 週間後に検査結果を確認できるのであれば増量することは可能と考えた。したがって、増量間隔として 2 週間以上、増量幅を 1 mg と設定することは妥当と考えた。

機構は、本薬の増量幅について、国内第 III 相試験 (国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験) の設定に準じ 1 mg とすることは特段問題ないとする。また、増量間隔については、iPTH 濃度及び血清補正 Ca 濃度の変化は投与開始 2 週間後が最大であったことから、増量前に 2 週間後の検査結果を確認すべきであり、2 週間以上とすることが適切と考える。

7.R.6.2.2 血清 Ca 濃度について

国内第 III 相比較試験では週 1 回の頻度で血清 Ca 濃度を測定したが、本薬開始 1 週間後に血清補正 Ca 濃度は速やかに低下した (図 4)。また、本薬の増量 1 週間後も血清補正 Ca 濃度は速やかに低下した。したがって、本薬の開始時及び用量調整時には、血清 Ca 濃度の測定は週 1 回行うことが適切と考えた。一方、国内長期投与試験と国内一般臨床試験においては、本薬の投与量が安定した後は、血清補正 Ca 濃度の大きな変動もなく、一般臨床試験の血清 Ca 濃度の測定頻度は 2 週に 1 回であったが、安全性上大きな問題は生じなかった。以上より、血清 Ca 濃度の測定頻度は、本薬の開始時及び用量調整時には週 1 回とし、投与量が安定している場合には少なくとも 2 週に 1 回測定することとした。また、血清 Ca 濃度が低下した場合には安全性に配慮し、週 1 回以上の測定とした。

血清 Ca 濃度が過度に低下した状態で本薬を増量又は継続することは、安全性上問題があるため、国内第 III 相試験では血清 Ca 濃度に関する本薬の増量禁止基準及び休薬基準を設定した。シナカルセトの国内臨床試験において増量禁止基準を 8.4 mg/dL 未満、休薬基準を 7.5 mg/dL 以下と設定した結果、安全性上大きな問題は生じなかったことから、本薬の国内第 III 相試験においても同様の設定とした。また、本薬により血清 Ca 濃度の低下がみられた場合には、シナカルセトと同様に、本薬の減量あるいは Ca 剤やビタミン D 製剤の投与を考慮するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、本薬投与中の血清 Ca 濃度の測定及び血清 Ca 濃度に基づく本薬の用量調整等について、国内第 III 相試験（国内第 III 相比較試験、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験）に準じ、補正血清 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上を目安に開始すること、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と考える。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と考える。

7.R.6.2.3 PTH 濃度について

国内第 III 相比較試験では、週 1 回の頻度で iPTH 濃度を測定した。iPTH 濃度は本薬開始 1～2 週間後には安定したことから（図 1）、本薬の効果を判定し、用量を調整するためには月 2 回の検査により評価することが適切と判断した。また、iPTH 濃度が安定したことを確認した後は、検査頻度を月 1 回としても効果の判定及び安全性の評価に十分であると判断した。なお、国内第 III 相比較試験と国内一般臨床試験の結果を踏まえ、維持用量に到達するまでの用量調整期間の目安は投与開始 3 カ月後と考えられた。

機構は、PTH 濃度の測定と検査結果に応じた対応について、血清 PTH 濃度は PTH 濃度が安定するまで（投与開始時及び投与開始後 3 カ月程度の用量調整時）は月 2 回、安定してからは月 1 回測定することが望ましいと考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に HD 患者（表 54）及び PD 患者（表 55）を対象とした特定使用成績調査を計画している。

表 54 HD 患者を対象とした特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	HD 施行中の SHPT 患者を対象に、本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	HD 施行中の SHPT 患者
目標症例数	2,400 例
調査期間	4 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	1 年間（52 週間）
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、透析歴、透析導入の原疾患、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療歴、カルシウム受容体作動薬の治療歴、合併症、既往歴等） ・透析療法（透析療法の種類・変更、週あたりの透析回数、透析液 Ca 濃度等） ・本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由等） ・活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、高リン血症治療薬、カルシウム製剤及びカルシウム受容体作動薬の使用状況 ・併用薬剤（薬剤名、投与経路、使用理由等） ・臨床検査値（血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度等） ・心電図 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）

表 55 PD 患者を対象とした特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	PD 施行中の SHPT 患者を対象に、本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	PD 施行中の SHPT 患者
目標症例数	100 例
調査期間	4 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	1 年間（52 週間）
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、透析歴、透析導入の原疾患、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療歴、カルシウム受容体作動薬の治療歴、合併症、既往歴等） ・透析療法（透析療法の種類・変更、1 日交換回数、1 回貯留量、透析液 Ca 濃度等） ・本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由等） ・活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、高リン血症治療薬、カルシウム製剤及びカルシウム受容体作動薬の使用状況 ・併用薬剤（薬剤名、投与経路、使用理由等） ・臨床検査値（血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度等） ・心電図 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）

機構は、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考えるが、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。

- ・本薬最高用量 12 mg 使用時の安全性及び有効性
- ・シナカルセトから本薬に切り替えた場合の安全性及び有効性（本薬の用量の検討も含む）
- ・上部消化管障害関連事象、水晶体障害関連事象及び骨代謝異常関連事象の発現状況

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 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）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

- ・治験薬の管理に係る不備（一部の被験者に対する誤った薬剤番号の治験薬の交付、管理記録上での未使用治験薬数量と実際の未使用治験薬数量の一部不整合）
- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る増量基準の不遵守、登録前の除外基準（透析条件変更の有無）の確認に係る規定の不遵守）

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、本品目の維持透析下の 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。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 19 日

申請品目

〔販 売 名〕	オルケディア錠 1 mg、同錠 2 mg
〔一 般 名〕	エボカルセト
〔申 請 者〕	協和発酵キリン株式会社
〔申請年月日〕	平成 29 年 4 月 27 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。なお、「7.R.6 用法及び用量について」に関する機構の判断に対して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 国内長期投与試験及び国内一般臨床試験において iPTH や血清 Ca 濃度等を確認しながら本薬を 12 mg まで投与しても安全性に特段問題は認められなかったことから、本薬の最高用量を 12 mg とすることに異論はない。しかしながら、国内第 III 相比較試験において検討された本薬の用量の範囲は 1～8 mg であり、国内長期投与試験及び国内一般臨床試験において 8 mg を超えて投与された症例数は限られていることから、まず本薬を 1～8 mg の範囲で適宜調整しながら使用し、効果不十分な場合に適宜用量調整した上で 12 mg まで増量することが適切である。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の【効能又は効果】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】並びに添付文書の〈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】

維持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、エボカルセトとして 1 回 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の状態に応じて開始用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与することができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン (PTH) 及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 日 1 回 1～8 mg の間で適宜用量を調整し、

経口投与するが、効果不十分な場合には適宜用量を調整し、1日1回12mgまで経口投与することができる。

＜用法及び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8.4mg/dL以上）を確認して投与を開始すること。
- (2) 増量を行う場合は増量幅を1mgとし、2週間以上の間隔をあけて行うこと。
- (3) PTHが高値（目安としてintact PTHが500pg/mL以上）かつ血清カルシウム濃度が9.0mg/dL以上の場合は、開始用量として1日1回2mgを考慮すること〔臨床成績の項参照〕。
- (4) 血清カルシウム濃度は、本剤の開始時及び用量調整時は週1回以上測定し、維持期には2週に1回以上測定すること。血清カルシウム濃度が8.4mg/dL未満に低下した場合は、下表のように対応すること。

血清カルシウム濃度	対応			
	処置		検査	増量・再開
	本剤の投与			
8.4 mg/dL 未満	原則として本剤の増量は行わない。（必要に応じて本剤の減量を行う。）	カルシウム剤やビタミンD製剤の投与を考慮する。	血清カルシウム濃度を週1回以上測定する。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、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 以下	直ちに休薬する。			再開する場合には、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。

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

- (5) PTHが管理目標値に維持されるように、定期的にPTHを測定すること。PTHの測定は本剤の開始時及び用量調整時（目安として投与開始から3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。なお、PTHの測定は本剤の薬効及び安全性を適正に判断するために服薬前に実施することが望ましい。

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.7 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専門委員から支持された。

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56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57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58及び表59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56 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 ・QT延長	・骨代謝障害	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 57 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（HD 患者の長期使用に関する調査） ・特定使用成績調査（PD 患者の長期使用に関する調査）	・市販直後調査による情報提供

表 58 HD 患者を対象とした特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	HD 施行中の SHPT 患者を対象に、本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	HD 施行中の SHPT 患者
目標症例数	2,400 例
調査期間	4 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	1 年間（52 週間）
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、透析歴、透析導入の原疾患、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療歴、カルシウム受容体作動薬の治療歴、合併症、既往歴、等） ・透析療法（透析療法の種類・変更、週あたりの透析回数、透析液 Ca 濃度、等） ・本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由、等） ・活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、高リン血症治療薬、カルシウム製剤及びカルシウム受容体作動薬の使用状況 ・併用薬剤（薬剤名、投与経路、使用理由、等） ・臨床検査値（血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、等） ・心電図 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）

表 59 PD 患者を対象とした特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	PD 施行中の SHPT 患者を対象に、本薬を長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性について確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	PD 施行中の SHPT 患者
目標症例数	100 例
調査期間	4 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	1 年間（52 週間）
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、透析歴、透析導入の原疾患、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療歴、カルシウム受容体作動薬の治療歴、合併症、既往歴、等） ・透析療法（透析療法の種類・変更、1 日交換回数、1 回貯留量、透析液 Ca 濃度、等） ・本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由、等） ・活性型ビタミン D 製剤及びその誘導体、高リン血症治療薬、カルシウム製剤及びカルシウム受容体作動薬の使用状況 ・併用薬剤（薬剤名、投与経路、使用理由、等） ・臨床検査値（血清 iPTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、等） ・心電図 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）

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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。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、生物由来製品及び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]

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

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APA	Action potential amplitude	活動電位振幅
APD	Action potential duration	活動電位時間
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BAP	Bone type alkaline phosphatase	骨型アルカリホスファターゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
C	Carbon	炭素
Ca	Calcium	カルシウム
Cl	Chloride	塩化物
CaR	Calcium-sensing receptor	Ca 受容体
Caco-2 細胞	Human colon carcinoma cell line Caco-2	ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell line CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
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 2012	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 concentration	最高濃度
CMA	Critical material attribute	重要物質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
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
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HD	Hemodialysis	血液透析
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line HEK293	ヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞株
hERG	Human ether-à-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
HPLC-RAD	HPLC-radioactivity detector	放射能付き液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号）
IP	Inorganic phosphorus	無機リン
iPTH	Intact parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン

IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K	Kalium	カリウム
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
M1	Metabolite 1	エボカルセトのタウリン抱合体 (活性代謝物)
M2	Metabolite 2	エボカルセトのグリシン抱合体 (活性代謝物)
M3	Metabolite 3	エボカルセトのグルクロン酸抱合体
M4	Metabolite 4	エボカルセトのフェニル酢酸部分が α 酸化された代謝物
M5	Metabolite 5	ナフチルエチルアミン
M6	Metabolite 6	エボカルセトのジヒドロジオール体
M7	Metabolite 7	ナフチル酢酸
M9	Metabolite 9	M5 のジヒドロジオール体
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MeDRA	Medical Dictionary for RegulatoryActivities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for RegulatoryActivities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrum	質量分析
MS/MS	Tandem mass spectrum	タンデム質量分析
Na	Sodium	ナトリウム
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	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	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P	Phosphorus	リン
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PIF	Photo irritation factor	光毒性係数
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PTH	Parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PTP	Press through packaging	ー
QbD	Quality by Design	設計による品質の作り込み
rasH2	c-Ha-ras	
RH	Relative humidity	相対湿度
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SHPT	Secondary hyperparathyroidism	二次性副甲状腺機能亢進症
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
total P1NP	Total procollagen I N-terminal propeptide	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase 5b	骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル

WBP	Whole body plethysmograph	全身プレチスモグラフィー
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	エボカルセト