KHK7580

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
APD	Automated peritoneal dialysis（自動腹膜透析）
BCRP	Breast cancer resistance protein
Caco-2 細胞	Human colorectal adenocarcinoma cell（ヒト結腸腺癌由来細胞）
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis（持続携行式腹膜透析）
CaR	Calcium receptor（カルシウム受容体）
CKD	Chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CKD-MBD	CKD-mineral and bone disorder（CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DSUR	Development Safety Update Report（治験安全性最新報告）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
FGF	Fibroblast growth factor（線維芽細胞増殖因子）
HD	Hemodialysis（血液透析）
HDF	Hemodiafiltration（血液透析濾過）
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell（ヒト胎児由来腎臓 293 細胞）
hERG	Human ether-a-go-go-related gene（ヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子）
HSA	Human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
IP	無機リン
MATE	Multidrug and toxin extrusion
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）
PD	Peritoneal dialysis（腹膜透析）
PEIT	Percutaneous ethanol injection therapy（副甲状腺エタノール注入療法）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖蛋白質）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
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）
PTx	Parathyroidectomy（副甲状腺摘出術）
SHPT	Secondary hyperparathyroidism（二次性副甲状腺機能亢進症）
UGT	UDP-glucuronosyltransferase（UDP-グルクロン酸転移酵素）
α_1-AGP	α_1-acid glycoprotein（α_1-酸性糖蛋白）

用語の定義

用語	定義
ALB	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}t}$ $AUC_{0\text{-}\infty}$	最終濃度検出時点（t）までの血漿中濃度－時間曲線下面積 無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BAP	骨型アルカリホスファターゼ

用語	定義
BIL	ビリルビン
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
cFGF23	C-terminal FGF23
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{trough}	血漿中濃度のトラフ値
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	医薬品規制調和国際会議
KRN1493	シナカルセト塩酸塩
M1	KHK7580 代謝物：Taurine conjugate of KHK7580
M2	KHK7580 代謝物：Glycine conjugate of KHK7580
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
n	解析に用いた被験者数
P1NP	I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド
PT	MedDRA における基本語
QOL	生活の質
QT 間隔	心電図における Q 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc 間隔（QTcF）	心拍数で補正した QT 間隔（Fridericia 法で補正された QTc）
$R_{Ctrough}$	C_{trough} から算出した累積係数
SMQ	Standardized MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
SOC	MedDRA における器官別大分類
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TRACP-5b	骨型酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
V_1/F	中心コンパートメントのみかけの分布容積
変化率（%）	（各評価時点の検査値−ベースラインの検査値）／ベースラインの検査値×100

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 7
2.5.1.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症の臨床的・病態生理学的側面 7
2.5.1.1.3 二次性副甲状腺機能亢進症に対する主な治療法 8
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.2.1 臨床開発計画の概略 10
2.5.1.3 臨床データパッケージ 11
2.5.1.4 GCP 遵守に関する記述 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性 15
2.5.2.2 異なる処方の製剤間の薬物動態の比較 15
2.5.2.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響 16
2.5.2.4 バイオアベイラビリティ 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態学的特性 18
2.5.3.1.1 吸収 18
2.5.3.1.2 分布 18
2.5.3.1.3 代謝 18
2.5.3.1.4 排泄 18
2.5.3.2 健康成人における薬物動態 19
2.5.3.2.1 単回投与試験 19
2.5.3.2.2 反復投与試験 19
2.5.3.3 二次性副甲状腺機能亢進症患者における薬物動態 20
2.5.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因 21
2.5.3.4.1 年齢 21
2.5.3.4.2 性別 21
2.5.3.4.3 肝機能障害 21
2.5.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因 23
2.5.3.6 心室再分極に及ぼす影響 23
2.5.3.7 薬力学的特性 23
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 25
2.5.4.2 有効性評価対象被験者の内訳 30
2.5.4.3 有効性評価対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性 31

2.5.4.4 有効性評価 32
2.5.4.4.1 第 II 相プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験（7580-005 試験）（5.3.5.1-1） 32
2.5.4.4.2 第 III 相実薬対照二重盲検比較試験（7580-010 試験）（5.3.5.1-2） 32
2.5.4.4.3 長期投与試験（7580-011 試験）（5.3.5.2-1） 34
2.5.4.4.4 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験（7580-012 試験）（5.3.5.2-2） 34
2.5.4.5 用法及び用量の検討（2.7.3.4） 34
2.5.4.6 効果の持続、耐薬性（2.7.3.5） 36
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性評価の計画 37
2.5.5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4.1.1.1） 37
2.5.5.1.2 安全性の評価方法 37
2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2.4 及び 2.6.6） 39
2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 40
2.5.5.3.1 主な組入れ基準 40
2.5.5.3.2 曝露の状況（2.7.4.1.2.2） 42
2.5.5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.3） 42
2.5.5.4 有害事象 44
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4.2.1.1） 44
2.5.5.4.2 死亡（2.7.4.2.1.2） 45
2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3） 45
2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4） 46
2.5.5.4.5 有害事象の部分集団解析（2.7.4.2.1.1.2.4） 48
2.5.5.4.6 リスク評価 49
2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性 53
2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法 54
2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 54
2.5.5.6.1 過量投与（2.7.4.5.5） 54
2.5.5.6.2 薬物乱用（2.7.4.5.6） 54
2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7） 54
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 55
2.5.6.1 治療の背景 55
2.5.6.1.1 疾患又は症状 55
2.5.6.1.2 現行の治療 55
2.5.6.2 ベネフィット 55
2.5.6.2.1 既存薬に比べて上部消化管障害の発現割合が低い 55
2.5.6.2.2 透析施行中の SHPT 患者の intact PTH 濃度を低下させ、ガイドライン管理目標値達成に寄与する 55
2.5.6.2.3 intact PTH 濃度低下作用は長期にわたり持続する 56

2.5.6.2.4 臨床上問題となる薬物相互作用が少ない 56
2.5.6.3 リスク 56
2.5.6.3.1 低 Ca 血症 56
2.5.6.3.2 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈 57
2.5.6.3.3 妊娠中の薬物曝露による胎児への影響 57
2.5.6.3.4 肝機能障害患者で作用が強くあらわれるおそれがある 57
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 58
2.5.7 参考文献 59

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

2.5.1.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

カルシミメティクスはカルシウム受容体（CaR）に Ca 疑似様に選択的に作用する薬剤の総称である。カルシミメティクスは、Ca と同様に CaR に結合して作用するタイプ I と、Ca とは異なりアロステリックに CaR に結合して作用するタイプ II が知られている。タイプ II のカルシミメティクスは CaR の立体構造を変化させ、細胞外 Ca への感受性を高める（Bover et al, 2016）。既承認のシナカルセト塩酸塩（レグパラ®錠）はこのタイプ II のカルシミメティクスである。副甲状腺ホルモン（PTH）の分泌は、細胞外 Ca により CaR を介して負に調節されているが、シナカルセト塩酸塩は、CaR の細胞外 Ca に対する感受性を増強することで PTH の分泌を低下させる（Bover et al, 2016）。

KHK7580（一般名：エボカルセト）は、田辺三菱製薬株式会社とキリンファーマ株式会社（現協和発酵キリン株式会社）の共同研究で見出だされた新規カルシミメティクスであり、ナフチルアルキルアミン骨格を有する。非臨床試験成績から、KHK7580 はシナカルセト塩酸塩と同様に、CaR に対するポジティブアロステリックモジュレーターであることが示唆されている（2.4.2.1）。

2.5.1.1.2 二次性副甲状腺機能亢進症の臨床的・病態生理学的側面

国内で慢性透析療法を受けている患者数は、毎年増加しており、2011 年末には 30 万人を超えた。また、2015 年末時点で人口 100 万人あたりの透析患者数は約 2600 人で、国民約 400 人に 1 人が透析患者となり、この人口対透析患者数の比率も年々増加している。更に、10 年以上の透析歴を有する長期透析患者数は約 87000 人に上っている（政金, 2016）。

透析が必要となるような重症の慢性腎臓病（CKD）患者では、腎臓が本来有する、Ca やリン（P）の代謝制御機能が著しく低下し、様々な骨・ミネラル代謝異常が生じる。CKD の骨・ミネラル代謝異常は、骨病変のみならず、長期的には血管等の軟部組織の石灰化を介して生命予後にも影響を及ぼす。このため、全身性疾患として「CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）」という概念が提唱されている（Moe et al, 2006）。

二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）は CKD-MBD の中でも高頻度に生じる重要な疾患である。腎機能が低下すると、尿中への P の排泄が低下し、体内に P が蓄積される（高 P 血症）。また、腎臓で Ca を再吸収できなくなるとともに、腎臓での活性型ビタミン D_3 の産生が低下するため、小腸での Ca 吸収が低下し、低 Ca 血症を来す。これらを改善するための生体反応として、尿中からの P の再吸収を抑制し、活性型ビタミン D_3 の産生を刺激する PTH が副甲状腺から分泌される。しかし、顕著な腎障害のために PTH の作用が不十分にとどまると、高 P 血症及び低 Ca 血症が更に持続する結果、PTH の分泌刺激が継続する。長期間刺激され続けた副甲状腺は腫大し、やがて血液中の Ca 濃度が高くなっても PTH の分泌が十分に抑制されずに過剰分泌される状態（SHPT）となる。SHPT では、過剰な PTH の作用により、骨の代謝回転が高まることで骨強度が低下したり（線維性骨炎）、P 及び Ca からなる結晶が骨以外の臓器に沈着して（異所性石灰化）、痛み等の症状を来したりする。また、血管の石灰化は動脈硬化の原因となり、患者

の QOL や生命予後に悪影響を及ぼす。したがって SHPT では積極的に病態を是正することが必要であり、P、Ca、PTH のバランスを改善・管理することが重要となる。

2.5.1.1.3 二次性副甲状腺機能亢進症に対する主な治療法

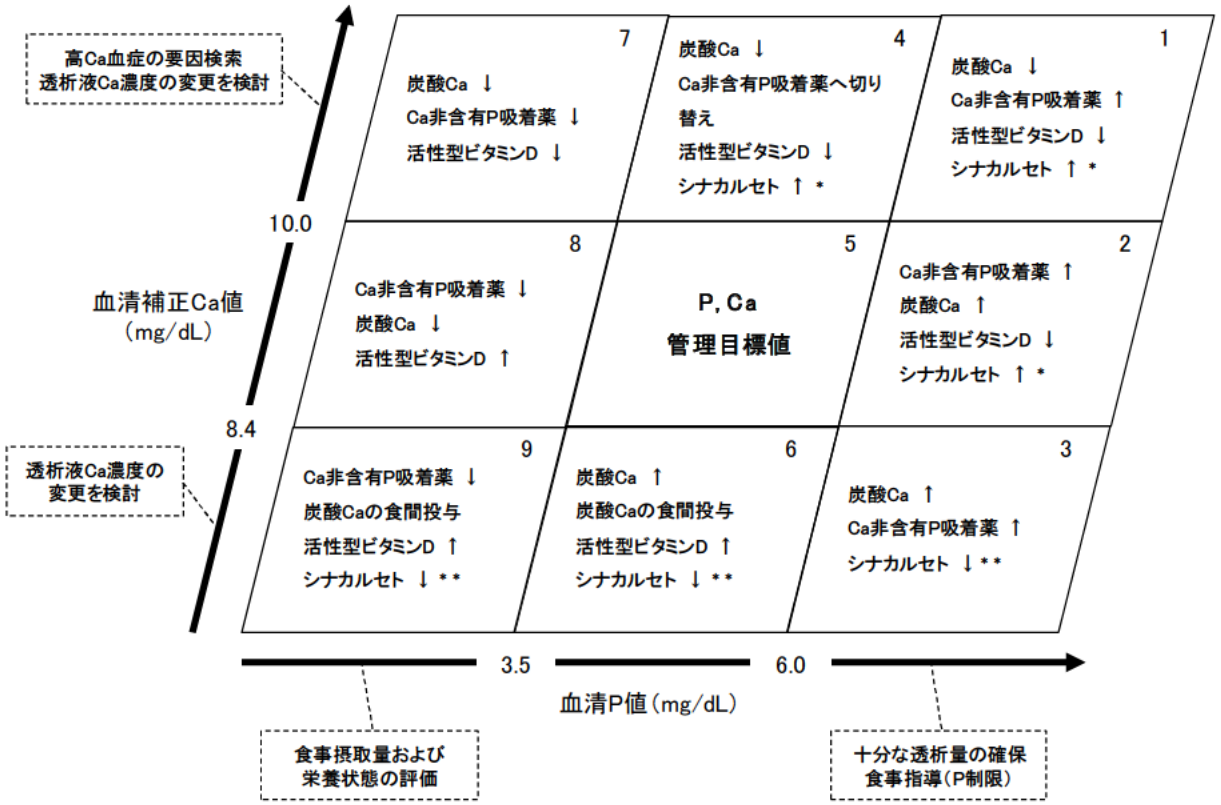
SHPT に対する薬剤治療としては、従来から活性型ビタミン D 製剤や P 吸着薬が用いられてきたが、2008 年にシナカルセト塩酸塩が国内でも使用可能となった。

2012 年に日本透析医学会から SHPT を含む CKD-MBD の診療ガイドライン（「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」）が公表された（日本透析医学会, 2012）。この中で血清 P、Ca、PTH 濃度の管理目標値が示されており、血清 P 濃度は 3.5～6.0 mg/dL、血清補正 Ca 濃度は 8.4～10.0 mg/dL、intact PTH 濃度は 60～240 pg/mL とされている。また、予後改善の観点から、血清 P 濃度、血清補正 Ca 濃度、intact PTH 濃度の順に優先して管理目標値内に維持することが推奨されている。更に、血清 P 濃度、血清補正 Ca 濃度の治療管理法として「9 分割図」が示されており（図 2.5.1.1.3-1）、intact PTH 濃度が高い場合は、P、Ca を管理する一つの方法としてシナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが望ましいとされている。このような内科的治療を行っても血清 P 濃度、血清 Ca 濃度、intact PTH 濃度を同時に管理目標値内に維持できない場合には、副甲状腺インターベンション治療（副甲状腺摘出術（PTx）又は副甲状腺エタノール注入療法（PEIT））の適応を検討することが推奨されている。

なお、新たなカルシミメティクスとして、エテルカルセチド塩酸塩（パーサビブ®）が 2016 年に国内製造販売承認を取得した。

また、血液透析（HD）患者の治療方法と患者の予後についての調査である Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study（DOPPS）の年次報告によると、2011 年に国内でシナカルセト塩酸塩及び／又は静注ビタミン D 製剤で治療された患者は、HD 患者の 40.4%であった（DOPPS, 2012）。これらの患者は SHPT 状態に対する治療を受けていると考えられるため、慢性透析患者を約 30 万人とすると、治療を受けている国内 SHPT 患者は約 12 万人と推定される。

図 2.5.1.1.3-1 P、Ca の治療管理法「9 分割図」



↑：開始又は増量
↓：減量又は中止
*：血清 PTH 濃度が高値の場合に検討する。
**：血清 PTH 濃度が低値の場合に検討する。
≪文献（日本透析医学会, 2012）より改変引用≫

シナカルセト塩酸塩は高い intact PTH 濃度の低下効果を示す一方で、上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現する。維持透析下の SHPT 患者を対象とした国内臨床試験では、573 名中、悪心・嘔吐が 124 名（21.6%）、胃不快感が 107 名（18.7%）、食欲不振が 56 名（9.8%）、腹部膨満が 34 名（5.9%）に認められた（レグパラ®錠 package insert, 2015）。これらの症状は患者の負担であると同時に、十分な効果を示す用量までシナカルセト塩酸塩を増量できない一因となっている。また、シナカルセト塩酸塩は強いチトクローム P450（CYP）2D6 阻害作用を有するため、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等の血中濃度を上昇させる可能性があり、これらの薬剤との併用には十分注意しなければならない。シナカルセト塩酸塩が有するこのような問題を軽減する次世代のカルシミメティクスの開発が望まれてきた。

2.5.1.2 臨床開発計画

20[redacted]年に臨床試験を開始し、これまでに合計 12 試験を実施した。そのうち、マスバランス試験（7580-006 試験）は海外で、他の 11 試験は国内で実施した。内訳は第 I 相臨床試験（臨床薬理試験含む）が 7 試験、第 I／II 相臨床試験が 1 試験、第 II 相臨床試験が 1 試験、第 III 相臨床試験が 3 試験であった。これらの試験には健康成人、HD 施行中の SHPT 患者、腹膜透析（PD）施行中の SHPT 患者、肝機能障害患者が参加し、767 名に KHK7580 が投与された。

2.5.1.2.1 臨床開発計画の概略

KHK7580（0.3、1、3、6、12、20 mg）を健康成人男性に単回経口投与（絶食下又は食後投与）する第 I 相臨床試験を 20[redacted] 年より実施した（7580-001 試験）。次いで、健康成人男性に KHK7580（6、12 mg）を 1 日 1 回、8 日間反復投与する第 I 相臨床試験を 20[redacted] 年から実施した（7580-002 試験）。7580-001、7580-002 試験とも、単盲検、プラセボ対照試験とした。また、主要目的は安全性及び忍容性の検討とし、副次的に薬物動態及び薬力学を検討した。

HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 の個体内漸増法による単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態、薬力学について検討する第 I／II 相臨床試験を 2013 年より実施した（7580-003 試験）。7580-003 試験では、非盲検下で、KHK7580 を順に単回投与（1、4、12 mg）、反復投与（1、4 mg；14 日間）、延長投与（8、12 mg；7 日間）した。また、PD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 1 mg を単回経口投与したときの安全性、薬物動態、薬力学について検討する第 I 相臨床試験を 20[redacted] 年に実施した（7580-004 試験）。

また、マスバランス試験（7580-006 試験）を 20[redacted] 年に、肝機能障害患者対象試験（7580-008 試験）を 20[redacted]～20[redacted] 年に、薬物相互作用試験（7580-009 試験）を 20[redacted]～20[redacted] 年に、食事の影響試験（7580-013 試験）を 20[redacted] 年にそれぞれ実施した。7580-006 試験、7580-009 試験、7580-013 試験は健康成人男性を対象とし、7580-008 試験は健康成人及び軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象とした。

第 II 相臨床試験として、HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 0.5、1、2 mg 又はプラセボ、若しくはシナカルセト塩酸塩 25 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験を 20[redacted] 年に実施した（7580-005 試験）。

7580-005 試験実施後、医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#[redacted]）を 20[redacted] 年 6 月 4 日に実施し、第 III 相臨床試験の[redacted]、[redacted]について相談した（1.13.2）。第 III 相検証試験（7580-010 試験）について、協和発酵キリン株式会社は、[redacted]案を提示した。これに対して医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、[redacted]との助言を得た。この助言に従い、7580-010 試験の対象を、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者とした。また、当初は 7580-010 試験の有効性の主要評価項目を、[redacted]と設定する計画であったが、PMDA の[redacted]との助言を受け、CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）の管理目標値をもとに、主要評価項目を「評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合」と設定した。また、非劣性マージンについて、PMDA から[redacted]

[redacted]との助言を得た。加えて、事後面談で PMDA から、[redacted]との指示があったが、適切な文献等が存在しなかった。そこで、複数の臨床専門医の意見を聴取した上で医学専門家と協議し、非劣性マージンを 15%と設定した。更に、対照薬であるシナカルセト塩酸塩の増減量幅について、PMDA から[redacted]との助言を得た。更に、事後相談にて[redacted]との助言を得た。これを受けて協和発酵キリン株式会社で検討し、シナカルセト塩酸塩の添付文書の用法・用量である、増量幅を 25 mg、減量幅を 25 又は 12.5 mg と設定した。

上記の助言に基づき、第 III 相臨床試験を 3 試験実施した（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）。検証試験として 7580-010 試験を 20[redacted] 年から実施した。7580-010 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を 1 日 1 回 30 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価する目的で、シナカルセト塩酸塩を実対照薬としたランダム化二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験として実施した。KHK7580 は 1～8 mg、シナカルセト塩酸塩は 12.5～100 mg の範囲で用量を調整した。また、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした長期投与試験として、7580-011 試験を 2015 年から実施した。7580-011 試験は、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の安全性及び有効性を評価する目的で、非盲検個体内用量調整試験として実施した。KHK7580 は 1～12 mg の範囲で用量を調整した。更に、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした一般臨床試験として、7580-012 試験を 2015 年から実施した。7580-012 試験は、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検個体内用量調整試験として実施した。KHK7580 は、評価期までは 1～8 mg、延長投与期では 1～12 mg の範囲で用量を調整した。

2.5.1.3 臨床データパッケージ

医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#[redacted]）（1.13.2）での PMDA の助言に基づき、臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1 のとおり 12 試験で構築し、KHK7580 の製造販売承認申請を行うこととした。臨床データパッケージに含まれる 12 試験は、いずれも評価資料とした。

表 2.5.1.3-1 臨床データパッケージ

試験番号 試験の種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 (計画時)	投与被験者数	投与期間
7580-013 第 I 相 国内	非盲検 クロスオーバー 臨床薬理	健康成人男性	KHK7580（錠剤） 2 mg 経口投与 A 群： 第 I 期（食後） 第 II 期（絶食下） B 群： 第 I 期（絶食下） 第 II 期（食後）	16 名（A 群 8 名、B 群 8 名）	第 I 期及び第 II 期の各期の Day 1 に単回投与
7580-001 第 I 相 国内	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	健康成人男性	プラセボ KHK7580（カプセル剤） 0.3、1、3、6、12、20、30 mg 経口投与	0.3 mg：6 名 1 mg：6 名 3 mg：6 名 6 mg：6 名（絶食下）、6 名（食後） 12 mg：6 名 20 mg：6 名 プラセボ：14 名	単回
7580-002 第 I 相 国内	単盲検 ランダム化 プラセボ対照 臨床薬理	健康成人男性	プラセボ KHK7580（カプセル剤） 6、12 mg 経口投与	6 mg：6 名 12 mg：6 名 プラセボ：6 名	1 日 1 回 8 日間
7580-006 第 I 相 海外	非盲検 臨床薬理	健康成人男性	パート 1（消失経路及びマスバランス） ^{14}C-KHK7580（溶液） 1 mg 経口投与 パート 2（生物学的利用率及び薬物動態） KHK7580（カプセル剤） 1 mg 経口投与 ^{14}C-KHK7580（注射剤） 4 μg 静脈内投与	パート 1：6 名 パート 2：5 名	単回（1 日間）
7580-003 第 I／II 相 国内	非盲検 用量反応 個体内漸増	HD 施行中の SHPT 患者	単回投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4、12 mg 経口投与 反復投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4 mg 経口投与 延長投与期 KHK7580（カプセル剤） 8、12 mg 経口投与	単回投与期： 1 mg 29 名 4 mg 28 名 12 mg 26 名 反復投与期： 1 mg 27 名 4 mg 24 名 延長投与期： 8 mg 5 名 12 mg 4 名	単回投与期： 単回×3 ステップ 反復投与期： 1 日 1 回 14 日間 ×2 ステップ 延長投与期： 1 日 1 回 7 日間 ×2 ステップ
7580-004 第 I 相 国内	非盲検	PD 施行中の SHPT 患者	KHK7580（カプセル剤） 1 mg 経口投与	9 名	単回

表 2.5.1.3-1 臨床データパッケージ（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間
7580-008 第 I 相 国内	非盲検 臨床薬理	軽度及び中等度肝機能障害患者 健康成人（肝機能障害患者に対して年齢は±10 歳、性別は 100%、体重は±20%でマッチング）	KHK7580（錠剤） 1 mg 経口投与	軽度肝機能障害患者：6 名 中等度肝機能障害患者：6 名 健康成人：12 名	単回
7580-009 第 I 相 国内	非盲検 臨床薬理	健康成人男性	KHK7580（錠剤） 6 mg 経口投与 指標薬： 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 タダラフィル 5 mg	40 名	KHK7580：1 日 1 回 17 日間（Day 4～20）反復投与 指標薬：1 日 1 回 2 日間経口投与（Day 1 及び Day 18 の各 1 日間）
7580-005 第 II 相 国内	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照（オープン対照薬群としてシナカルセト塩酸塩群を含む） 並行群間用量反応	HD 施行中の SHPT 患者	プラセボ KHK7580（錠剤） 0.5、1、2 mg 経口投与 シナカルセト塩酸塩（錠剤） 25 mg 経口投与	プラセボ：30 名 KHK7580： 0.5 mg 31 名 1 mg 30 名 2 mg 30 名 シナカルセト塩酸塩： 25 mg 30 名	1 日 1 回 3 週間
7580-010 第 III 相 国内	二重盲検 ランダム化 実薬対照（ダブルダミー法） 個体内用量調整 並行群間比較	HD 施行中の SHPT 患者	用量調整期 KHK7580 群： KHK7580（錠剤）1～8 mg（開始用量 1 又は 2 mg）及びシナカルセト塩酸塩プラセボ シナカルセト塩酸塩群： シナカルセト塩酸塩（錠剤）12.5～100 mg（開始用量 25 mg）及び KHK7580 プラセボ 評価期 用量調整期終了時点の用量を維持	KHK7580 : 317 名 シナカルセト塩酸塩：317 名	1 日 1 回 30 週間
7580-011 第 III 相 国内	非盲検 個体内用量調整 長期投与	HD 施行中の SHPT 患者	KHK7580（錠剤） 1～12 mg 経口投与（開始用量 1 又は 2 mg）	137 名	1 日 1 回 52 週間

表 2.5.1.3-1 臨床データパッケージ（続き）

試験番号 試験の種類 国内外	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間
7580-012 第 III 相 国内	非盲検 個体内用量調整	PD 施行中の SHPT 患者	用量調整期 KHK7580（錠剤）1～8 mg 経口投与（開始用量 1 又は 2 mg） 評価期 用量調整期終了時点の用量を維持 延長投与期 KHK7580（錠剤）1～12 mg 経口投与	39 名	1 日 1 回 52 週間

2.5.1.4 GCP 遵守に関する記述

以下に記載した事項を除き、すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて、実施国の規制要件及び各臨床試験実施時の GCP を遵守して実施した。

7580-010 試験では、治験実施医療機関の一つで、治験分担医師として登録されていない医師により、治験行為の一部（治験実施計画書で規定された診察及び原資料の記載）が実施された。治験分担医師として登録されていない者による治験行為は GCP に抵触するが、当該医師は治験分担医師としての登録が予定されていたことから、本治験についての教育を事前に受けており、上記事項の発生後、速やかに治験分担医師として登録された。また、治験責任医師が上記の診療及び原資料の内容を確認し、治験実施計画書に従った治療及び被験者の安全確保が行われていたことを確認した。このことから、協和発酵キリン株式会社は、上記の治験行為を実施された被験者（4 名）のデータの信頼性には影響がないと判断し、これらの被験者のデータを有効性及び安全性の解析対象として採用した。

また、7580-012 試験では、治験実施医療機関の一つ（以下、当該医療機関）での治験行為の一部が、同一法人の外来部門で行われていた。しかしながら、両医療機関の間に治験に関する契約は締結されておらず、当該医療機関の治験に関する標準業務手順書にも該当する内容が記載されていなかった。実施体制上の契約不備は GCP に抵触するが、本治験での医療行為（通常診療、一般薬の処方等）及び治験行為（治験実施計画書で定める検査、治験薬の交付等）は、本治験についての教育を受けた治験スタッフが治験実施計画書及び当該医療機関の標準業務手順書に従い遂行していた。また、安全性情報の報告等も GCP 及び当該医療機関の契約に準拠して実施されていた。このことから、協和発酵キリン株式会社は、当該医療機関で治験に参加した被験者のデータの信頼性には影響がないと判断し、これらの被験者のデータを有効性及び安全性の解析対象として採用した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性

臨床試験で使用した製剤の溶出性については、それぞれ規格試験条件で評価し、いずれの製剤も規格に適合していることを確認した。

第 II 相臨床試験用製剤、第 III 相臨床試験用製剤及び申請製剤については、含量が異なる錠剤間及び同含量の処方変更前後の溶出挙動の同等性を、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）の別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」、別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 3「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」に準拠して評価した結果、いずれも溶出挙動は同等であると判定された。したがって、第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で示された有効性及び安全性の評価は申請製剤（上市予定製剤）に外挿できると判断した。

2.5.2.2 異なる処方の製剤間の薬物動態の比較

異なる処方の製剤が使用された 7580-001 試験、7580-008 試験及び 7580-013 試験で得られた KHK7580 の薬物動態を比較した。それぞれの試験の製剤の詳細については、「2.3.P.2.2.1」に記載した。

7580-001 試験において 6 mg を絶食下で投与したとき及び 7580-013 試験において 2 mg を絶食下で投与したときの薬物動態の比較並びに 7580-001 試験において 6 mg を食後投与したとき、7580-008 試験において健康成人に 1 mg を食後投与したとき及び 7580-013 試験において 2 mg を食後投与したときの薬物動態の比較を行った。なお、KHK7580 を健康成人男性に単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 1～20 mg の投与量範囲で線形性が認められている（2.7.2.2.2.1.1）。したがって 1～20 mg の投与量範囲では、投与量で標準化することにより血漿中濃度の外挿が可能と考えられ、7580-001 試験で 6 mg 及び 7580-008 試験で 1 mg の KHK7580 を投与したときの結果をそれぞれ 2 mg の投与量に標準化して比較した。

各試験での薬物動態パラメータを、表 2.5.2.2-1 及び表 2.5.2.2-2 に示した。各製剤を絶食下又は食後に経口投与したときの薬物動態パラメータにいずれも顕著な違いは認められず、異なる処方の製剤間で KHK7580 の薬物動態は大きく異ならないことが確認された。

表 2.5.2.2-1 異なる処方の製剤間の薬物動態パラメータ（絶食下投与）

試験番号	7580-001	7580-013
使用した製剤	第 I 相臨床試験用製剤 （カプセル剤）	申請製剤（最終製剤） （錠剤）
投与量	6 mg [b)] (n=6)	2 mg (n=16)
t_{max} (h) [a)]	1.50 (1.00～2.00)	1.00 (0.50～3.00)
C_{max} (ng/mL)	125±18	173±42
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1346.2±384.9	1700.9±441.3

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値～最大値）
b：C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2 mg を投与したときの値に換算した
Source: 5.3.3.5-1 表 3.3.1.3-1

表 2.5.2.2-2 異なる処方の製剤間の薬物動態パラメータ（食後投与）

試験番号	7580-001	7580-008	7580-013
使用した製剤	第 I 相臨床試験用製剤（カプセル剤）	第 II 相臨床試験用製剤（錠剤）	申請製剤（最終製剤）（錠剤）
投与量	6 mg [b)] (n=6)	1 mg [b)] (n=12)	2 mg (n=16)
t_{max} (h) [a)]	4.00 (3.00～4.00)	3.00 (2.00～12.00)	1.00 (1.00～3.00)
C_{max} (ng/mL)	124±21	150±52	139±27
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1693.8±438.0	1734.6±514.4 [c)]	1682.6±529.1

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値～最大値）
b：C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は 2 mg を投与したときの値に換算した
c：n=11
Source: 5.3.3.5-1 表 3.3.1.3-2

2.5.2.3 申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

KHK7580 の最終製剤（申請製剤、2 mg 錠×1 錠）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を、健康成人男性を対象に、ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験により検討した（7580-013 試験）。KHK7580 の薬物動態パラメータを表 2.5.2.3-1 に、絶食下投与に対する食後投与の C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比及び 90%信頼区間を表 2.5.2.3-2 に示した。

AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$は食事の影響が認められなかった。C_{max}は絶食下投与に比べ食後投与で低下が認められたが、その程度は約 20%であった。本剤は開始用量を 1 日 1 回 1 mg 又は 2 mg とし、通常 1 日 1 回 1～8 mg の間で適宜用量を調整して服用される予定である。また、食事条件を規定せずに実施された第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験及び 7580-012 試験）で、KHK7580 の有効性が認められ、安全性に問題がないことが確認された。これらのことから、食事の影響は臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.5.2.3-1 KHK7580 の薬物動態パラメータ

	t_{max} (h)	t_{max} [a)] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
絶食下投与 (n=16)	1.09±0.76 0.90	1.00 (0.50～3.00)	173±42 168	1669.9±426.0 1617.7	1700.9±441.3 1645.8
食後投与 (n=16)	1.56±0.73 1.42	1.00 (1.00～3.00)	139±27 137	1627.8±489.4 1560.0	1682.6±529.1 1606.1

上段：算術平均値±標準偏差、下段：幾何平均値
a：中央値（最小値～最大値）
Source: 5.3.1.1-1 Table 11.4.1.1-1

表 2.5.2.3-2 分散分析の結果

	幾何平均値比(%)（食後投与／絶食下投与）	90%信頼区間下限(%)	90%信頼区間上限(%)
C_{max}	81.3	73.0	90.6
AUC_{0-t}	96.4	84.1	110.6
$AUC_{0-\infty}$	97.6	84.8	112.4

Source: 5.3.1.1-1 Table 11.4.1.1-2

2.5.2.4 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性を対象として、KHK7580 1 mg を単回経口投与及び ^{14}C-KHK7580 4 μg を単回静脈内投与したときの薬物動態を検討し、生物学的利用率を算出した（7580-006 試験）。

経口投与された KHK7580 及び静脈内投与された ^{14}C-KHK7580 の $AUC_{0-\infty}$ を投与量で補正して算出した生物学的利用率は 0.627 であった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学的特性

2.5.3.1.1 吸収

健康成人男性に、絶食下で KHK7580 を 1～20 mg 単回経口投与したとき、KHK7580 は投与後速やかに吸収され、血漿中 KHK7580 濃度は投与後 1.50～2.00 時間に t_{max} を示した後、2 相性に消失した。$t_{1/2}$ は 12.98～19.77 時間であった。1～20 mg の KHK7580 を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した。また、健康成人男性に KHK7580 6 及び 12 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度は 3.00～4.00 時間に t_{max} を示した。$t_{1/2}$ は 16.30～18.50 時間であった。いずれの投与量においても、初回投与後及び 8 日目投与後において同様の血漿中濃度推移を示した。C_{trough} は反復投与開始後速やかに定常状態に到達した。

外国人健康成人男性に KHK7580 を単回経口投与及び ^{14}C-KHK7580 を単回静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ を投与量で補正して算出した生物学的利用率は 0.627 であった。また、^{14}C-KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したとき、少なくとも投与量の約 90%が吸収された。

ヒト結腸腺癌由来細胞（Caco-2 細胞）並びに有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3 発現ヒト胎児由来腎臓 293 細胞（HEK293 細胞）を用いた検討により、KHK7580 は P 糖蛋白質（P-gp）、Breast cancer resistance protein（BCRP）、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。また、P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を有していると考えられたが、50%阻害濃度（IC_{50}）値は評価した最高濃度である 50 μmol/L より高値であった。

2.5.3.1.2 分布

in vitro での血漿中蛋白結合率は 97.8～98.4%であり、血漿中の主結合蛋白はヒト血清アルブミン（HSA）及び α_1-酸性糖蛋白（α_1-AGP）であった。*in vivo* での健康成人及び肝機能障害患者における KHK7580 の血漿中蛋白結合率は同程度であり、97.9～98.2%であった。

2.5.3.1.3 代謝

外国人健康成人男性に ^{14}C-KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体として存在した。総放射能に対する未変化体の比は、C_{max} では 0.955、AUC_{0-72} では 0.800 であった。血漿中主代謝物は M1 及び M2 であった。尿中には未変化体は認められず、KHK7580 の主消失経路は代謝と推定された。

薬物代謝に関する *in vitro* 試験において、ヒト血漿中主代謝物である M1 及び M2 の生成に CYP 分子種及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）分子種は関与しないと考えられた。

2.5.3.1.4 排泄

外国人健康成人男性に ^{14}C-KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したとき、投与後 264 時間（11 日間）までに、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 61.2%及び 32.7%が排泄され、これらを合わせた全回収率は 93.9%であった。

2.5.3.2 健康成人における薬物動態

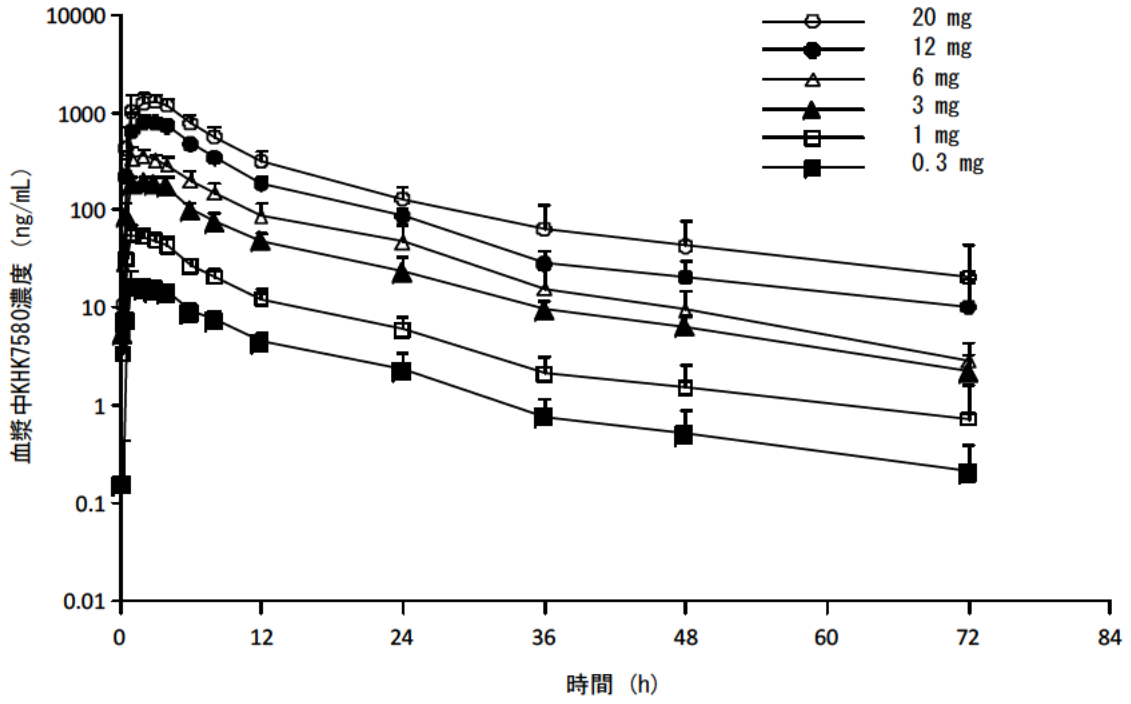
2.5.3.2.1 単回投与試験

健康成人男性に、絶食下で KHK7580 を 0.3、1、3、6、12 及び 20 mg 単回経口投与したときの薬物動態を検討した（7580-001 試験）。なお、0.3 mg 群で使用された 0.1 mg カプセルは品質不適合と判断されたため、0.3 mg 群の薬物動態データは評価には含めない参考値扱いとした。

KHK7580 は投与後速やかに吸収され、血漿中 KHK7580 濃度は投与後 1.50～2.00 時間に t_{max} を示した後、2 相性に消失した（図 2.5.3.2.1-1）。$t_{1/2}$ は 12.98～19.77 時間であった。1～20 mg の KHK7580 を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した。

KHK7580 を 0.3～20 mg 単回経口投与したときの投与後 72 時間までの尿中への KHK7580 の累積排泄率は投与量の 0.041～0.073%であり非常に低かった。

図 2.5.3.2.1-1 KHK7580 を単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



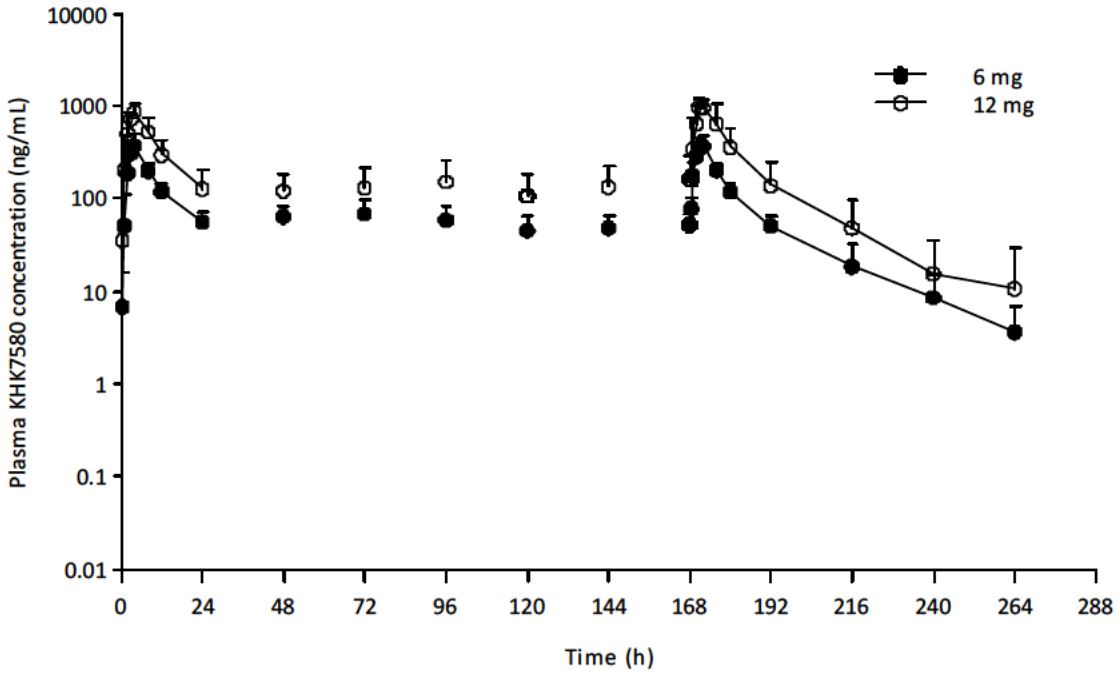
0.3 mg 群のデータはすべて参考値
各採血時点での n=6
Source: 5.3.3.1-1 図 11.4.1.1.1-1

2.5.3.2.2 反復投与試験

健康成人男性に KHK7580 6 及び 12 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの KHK7580 の薬物動態を検討した（7580-002 試験）。

8 日目に KHK7580 6 及び 12 mg を投与したときの血漿中 KHK7580 濃度は 3.00～4.00 時間に t_{max} を示した。$t_{1/2}$ は 16.30～18.50 時間であった。いずれの投与量においても、初回投与後及び 8 日目投与後において同様の血漿中濃度推移を示した。C_{trough} は反復投与開始後速やかに定常状態に到達した（図 2.5.3.2.2-1）。

図 2.5.3.2.2-1 KHK7580 を反復経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



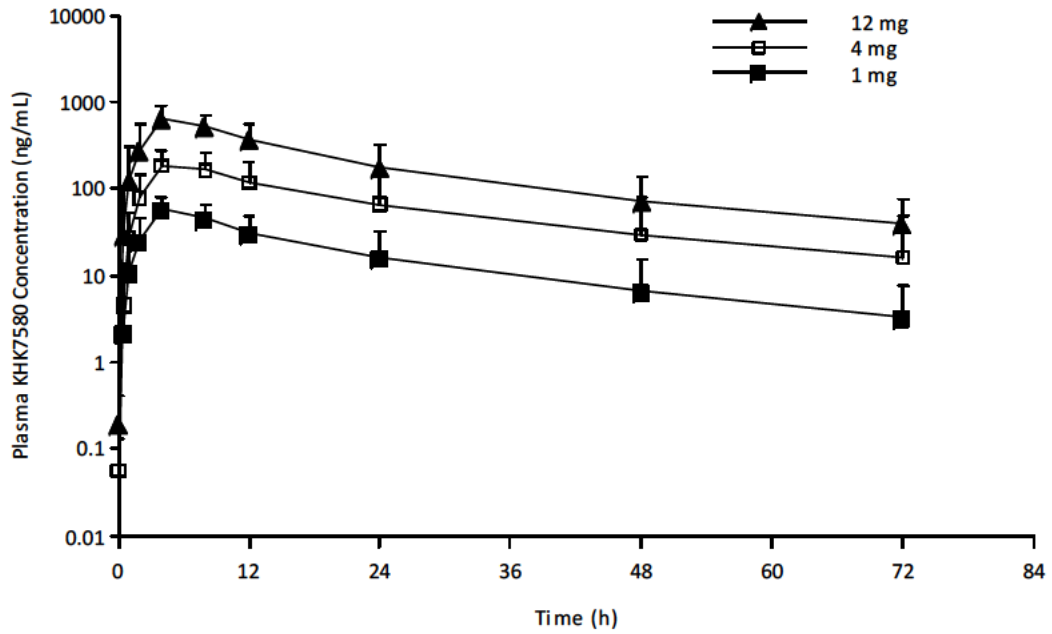
各採血時点での n=5～6
Source: 5.3.3.1-2 Figure 11.4.1.1-1

2.5.3.3 二次性副甲状腺機能亢進症患者における薬物動態

HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 1、4 又は 12 mg を単回経口投与、1 又は 4 mg を 1 日 1 回 14 日間並びに 8 又は 12 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの KHK7580 の薬物動態を検討した（7580-003 試験）。KHK7580 を 1、4 又は 12 mg 単回経口投与後の血漿中 KHK7580 濃度は、投与後約 4 時間に C_{max} に到達した（図 2.5.3.3-1）。C_{max} はそれぞれ 61.9、210 及び 706 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1288.5、5267.8 及び 14680.4 ng·h/mL であり、投与量に比例して増加した。$t_{1/2}$ はそれぞれ 20.86、22.42 及び 22.52 時間であった。反復投与期及び延長投与期における C_{trough} は、いずれの投与量でも各ステップの治験薬初回投与 3 日目から最終投与時まで同様の濃度で推移した。単回投与期の投与 24 時間後の血漿中濃度並びに反復投与期及び延長投与期の C_{trough} より算出した 1、4 及び 12 mg における $R_{Ctrough}$ はそれぞれ 2.39、3.52 及び 2.69 であった。また、KHK7580 は HD によるクリアランスを受けないと考えられた。

PD 施行中の SHPT 患者に、KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したときの KHK7580 の薬物動態を検討した（7580-004 試験）。血漿中 KHK7580 濃度は、4.03 時間に t_{max} を示した。C_{max} は 104 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 2040.5 ng·h/mL、$t_{1/2}$ は 33.58 時間であった。透析排液への KHK7580 の排泄はほとんど認められなかった。

図 2.5.3.3-1 HD 施行中の SHPT 患者における血漿中 KHK7580 濃度推移（単回投与期）（平均値+標準偏差）



各採血時点での n=26～29
Source: 5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-1

2.5.3.4 薬物動態に及ぼす内因性要因

2.5.3.4.1 年齢

HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1、4 及び 12 mg 単回経口投与したときの、年齢と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の間に一定の傾向は認められなかった（7580-003 試験）。また、母集団薬物動態（PPK）解析により、KHK7580 の CL/F の平均値は低年齢患者に比べ高年齢患者において低下する傾向が認められたものの、個体間及び個体内変動を考慮すると年齢は KHK7580 の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられた。

2.5.3.4.2 性別

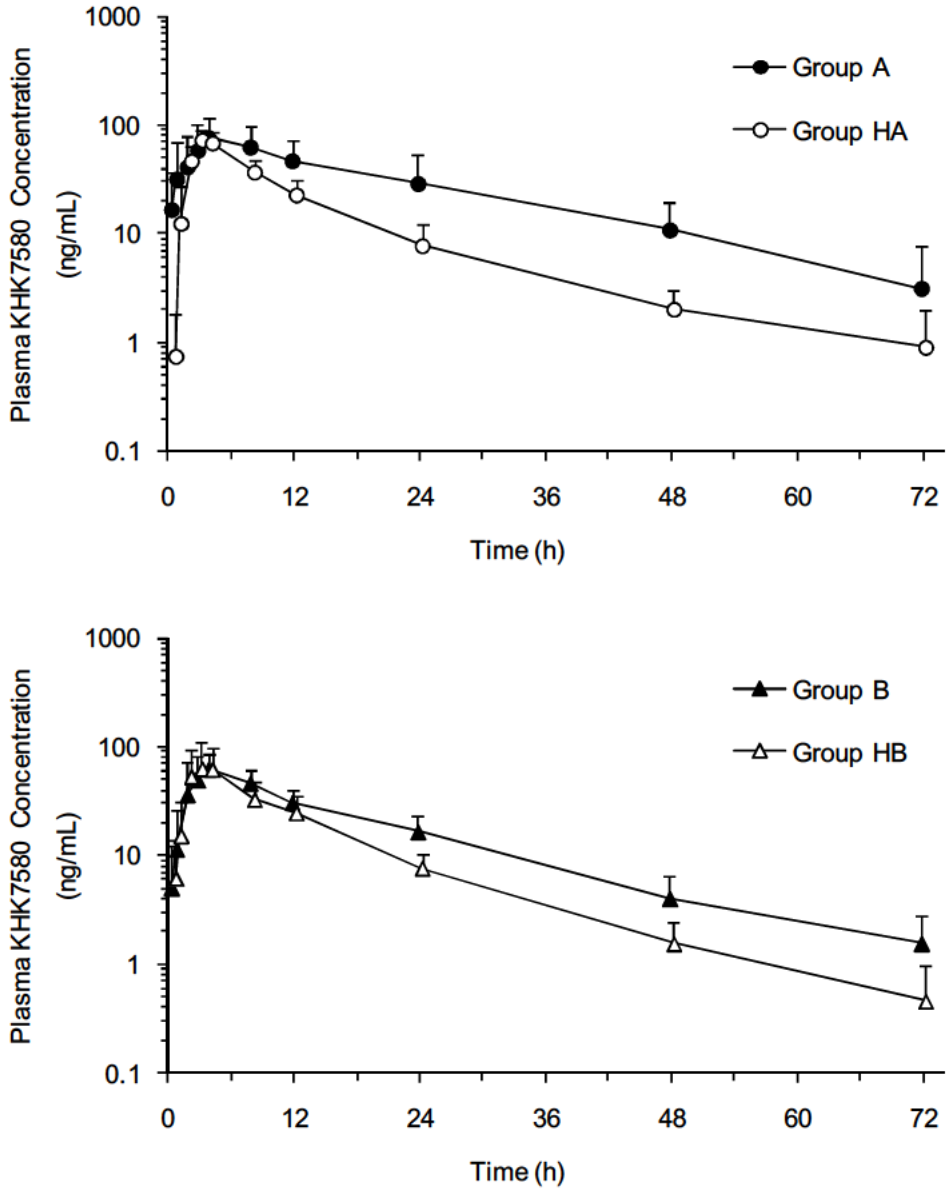
HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 を 1、4 及び 12 mg 単回経口投与したときの血漿中 KHK7580 濃度推移に男女間で顕著な差異は認められなかった（7580-003 試験）。また、PPK 解析により、性別は CL/F 及び V_1/F に対して影響を与える共変量ではなかったことから、性別は KHK7580 の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられた。

2.5.3.4.3 肝機能障害

軽度及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B の肝硬変患者）並びに肝機能障害患者と年齢、性別及び体重をマッチングした健康成人に KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したとき、C_{max} に顕著な差は認められなかったが、$AUC_{0-\infty}$ は軽度及び中等度肝機能障害患者の方が 1.28～2.18 倍大きかった（7580-008 試験）（図 2.5.3.4.3-1）。

これらの結果及び KHK7580 の主消失経路は代謝と推定されることから、KHK7580 の薬物動態は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では血漿中曝露量が増大する可能性があると考えられた。臨床試験では高度な肝機能障害を有する患者を組み入れなかったため詳細な薬物動態は不明であるが、肝機能が低下した患者に投与する際には注意が必要であると考えられた。

図 2.5.3.4.3-1 肝機能障害患者及びマッチングした健康成人における血漿中 KHK7580 濃度推移（平均値+標準偏差）



Group A：軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）、各採血時点での n=6
Group HA：軽度肝機能障害患者に年齢、性別及び体重をマッチングした健康成人、各採血時点での n=6
Group B：中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）、各採血時点での n=6
Group HB：中等度肝機能障害患者に年齢、性別及び体重をマッチングした健康成人、各採血時点での n=6
Source: 5.3.3.3-1 Figure 11.4.1.1.1-1

2.5.3.5 薬物動態に及ぼす外因性要因

薬物代謝に関する *in vitro* 試験において、ヒト血漿中主代謝物である M1 及び M2 の生成に CYP 分子種及び UGT 分子種は関与しないと考えられた。また、KHK7580 は CYP3A に対して時間依存的な阻害傾向を示したが、阻害定数等の時間依存的阻害に関するパラメータは算出できなかった。KHK7580 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 に対し誘導作用を有すると考えられた。

これらの薬物代謝酵素を介した薬物相互作用を検討するために、CYP 各分子種の指標薬の薬物動態に及ぼす KHK7580 の影響を検討した（7580-009 試験）。

KHK7580 の併用により、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A の指標薬（エファビレンツ、レパグリニド及びタダラフィル）の曝露は変化しなかった。CYP1A2 及び CYP2C9 の指標薬（テオフィリン及びジクロフェナクナトリウム）の曝露は KHK7580 の併用によりわずかに増大及び低下する傾向が認められたが、大きな差異ではなかった。これらの結果から、KHK7580 は各 CYP 分子種の基質になる薬剤の薬物動態に顕著な影響を与えないと考えられた。

トランスポーターに関する *in vitro* 試験において、KHK7580 は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。P-gp、BCRP、OATP1B1、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値は評価した最高濃度（P-gp 及び BCRP では 50 μmol/L、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K では 10 μmol/L）より高値であった。OATP1B3 に対する阻害作用は認められなかった。これらの試験成績より、KHK7580 に関するトランスポーターを介した薬物相互作用は生じないと考えられた。

2.5.3.6 心室再分極に及ぼす影響

健康成人男性に、KHK7580 0.3、1、3、6、12 及び 20 mg を単回経口投与（7580-001 試験）並びに 6 及び 12 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与（7580-002 試験）したときの KHK7580 の心電図に対する影響を検討した。これらの試験では 12 誘導ホルター心電図の解析により QTcF 間隔を測定し、投与前の検査時間を一致させた時点の測定値をベースラインとして変化量を算出した。KHK7580 を単回投与したとき、投与量の増加に伴い QTcF 間隔が延長する傾向が認められ、投与後 12 時間から 24 時間に最大に達した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。KHK7580 を反復投与したときにおいても単回投与と同様に、投与量の増加に伴い QTcF 間隔が延長する傾向及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量と補正 Ca 濃度に負の相関が認められた。QTcF 間隔は治験薬最終投与後 48 時間では、プラセボ群及び KHK7580 6 mg 群で治験薬投与前と同程度に回復したが、12 mg 群では同程度までは回復しなかった。上記のとおり、臨床試験において KHK7580 は QT 間隔延長作用を有することが示された。

一方、非臨床安全性薬理試験において、KHK7580 はヒト Ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）を含めヒト主要心筋イオンチャネルに抑制作用を示さず、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、臨床試験で認められた QT 間隔延長作用は、心血管系への直接作用ではなく血中 Ca 濃度低下を介したものであると考えられた。

2.5.3.7 薬力学的特性

健康成人男性に、KHK7580 を 1～20 mg 単回経口投与したとき（7580-001 試験）、intact PTH 濃度は投与後 0.5 時間からおおむね用量依存的に低下し、投与後 4 時間までに最低値を示した。

投与量が増加するに従って、intact PTH 濃度は低値が持続する傾向が認められた。補正 Ca 濃度は KHK7580 の用量依存的に低下し、投与後 12～24 時間に最低値を示した。KHK7580 投与量が増加するに従って、補正 Ca 濃度は低値が持続する傾向が認められた。P 濃度は KHK7580 投与後 6 時間まで低下し、8 時間に上昇に転じ、12 時間以降に最大となった。P 濃度のベースライン値に対する投与後 12 時間の変化率は､KHK7580 の用量依存的に高値となる傾向が認められた。

健康成人男性に KHK7580 6 及び 12 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき（7580-002 試験）、6 mg 及び 12 mg 群間で intact PTH 濃度に顕著な差は認められなかった。intact PTH 濃度は治験薬最終投与後 24 時間にはほぼベースライン値に回復した。補正 Ca 濃度は 6 mg 群に比して 12 mg 群において低値で推移した。治験薬最終投与から 3～4 日経過後に補正 Ca 濃度はベースライン値に回復した。P 濃度は 6 mg 群に比して 12 mg 群において高値で推移した。投与期間終了後に P 濃度はほぼベースライン値となった。

2.5.4 有効性の概括評価

KHK7580の有効性は、SHPT患者を対象に国内で実施した臨床試験4試験をもとに評価した。

有効性を評価した試験は、HD施行中のSHPT患者を対象とした第II相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験（7580-005試験）、HD施行中のSHPT患者を対象とした第 III 相多施設共同ランダム化実薬対照二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験（7580-010試験）、HD施行中のSHPT患者を対象とした第III相多施設共同非盲検個体内用量調整長期投与試験（7580-011試験）、PD施行中のSHPT患者を対象とした第III相多施設共同非盲検個体内用量調整試験（7580-012試験）であり、いずれも評価資料として使用した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要

各試験の試験デザイン、対象の選択・除外基準、被験者背景の詳細は、各治験総括報告書及び2.7.6に示した。各試験の概要を表2.5.4.1-1に示した。

HD施行中のSHPT患者に対する有効性は、7580-005試験、7580-010試験、7580-011試験の3試験で評価した。PD施行中のSHPT患者に対する有効性は、7580-012試験の1試験で評価した。

なお、第I／II相多施設共同非盲検個体内漸増単回及び反復投与試験である7580-003試験は、KHK7580の有効性の評価対象に含めなかったが、最高用量12 mgの投与経験となる試験のひとつであるため、試験の概要を本項に記載した。

選択・除外基準については、7580-005試験、7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験の4試験で、ほぼ共通した基準を設定した（2.7.3.3.1.1）。

透析条件及び透析歴については、HD施行中のSHPT患者を対象とした3試験（7580-005試験、7580-010試験、7580-011試験）において、選択基準に以下の共通した基準を設定した。

- 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

PD施行中のSHPT患者を対象とした7580-012試験では、選択基準に以下の基準を設定した。

- 事前検査実施前16週間以上のPD歴を有し、安定期の慢性腎不全患者

事前検査における血清補正Ca濃度（中央測定値）については、7580-010試験ではシナカルセト塩酸塩を実対照薬としたことから、レグパラ®錠の添付文書（レグパラ®錠 package insert, 2015）を参考に9.0 mg/dL以上の患者とした。他の3試験ではCKD-MBDの診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）を参考に、被験者の安全を考慮し、管理目標値下限以上である8.4 mg/dL以上と設定した。

シナカルセト塩酸塩については、7580-011試験では治験薬投与開始日前日までの使用を可（事前検査実施2週間前からの用法用量の変更及び新規投与は不可）としたが、他の3試験では事前検査実施2週間前から使用不可とした。

7580-003試験は、HD施行中のSHPT患者を対象とした第I／II相、多施設共同、非盲検個体内漸増試験として実施した。単回投与期では1 mg（ステップ1）から投与を開始し、4 mg（ステップ2）、12 mg（ステップ3）まで投与した。反復投与期（14日間投与）では1 mg（ステップ4）から開始し、4 mg（ステップ5）まで投与した。延長投与期（7日間投与）では8 mg（ステップ6）から投与を開始し、12 mg（ステップ7）まで投与した（5.3.3.2-1）。

7580-005 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした、第 II 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照（オープン対照薬群として KRN1493（シナカルセト塩酸塩）群を含む）、二重盲検、並行群間用量反応試験として実施し、KHK7580 0.5、1、2 mg 又はプラセボ、若しくは KRN1493 25 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与した（5.3.5.1-1）。

7580-010 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした、第 III 相、多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、個体内用量調整、並行群間比較試験として実施した。本治験は、KHK7580 を 1 日 1 回 30 週間（用量調整期：28 週間、評価期：2 週間）経口投与し、KRN1493 を実対照薬とした。被験者の適格性確認後、KHK7580 群又は KRN1493 群のいずれかに動的割付け法を用いてランダムに均等に割り付けた。割付け因子は、治験実施医療機関、事前検査時における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度（500 pg/mL 未満／以上）とした。KHK7580 群に割り付けられた被験者には KHK7580 の実薬及び KRN1493 のプラセボ、KRN1493 群に割り付けられた被験者には KRN1493 の実薬及び KHK7580 のプラセボを投与した（ダブルダミー法）。KHK7580 は、事前検査時における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者では 1 mg から、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者では 2 mg から投与を開始した。また、KRN1493 は、事前検査時の intact PTH 濃度によらずすべての被験者で 25 mg から投与を開始した。以降は、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に、用量調整基準に従って用量を調整した。最大用量は KHK7580 では 8 mg、KRN1493 では 100 mg とした（5.3.5.1-2）。

7580-011 試験は、HD 施行中の SHPT 患者を対象として、第 III 相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整長期投与試験として実施し、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間経口投与することとした。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。以後は、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に、用量調整基準に従い 1～12 mg の範囲で用量を調整した（5.3.5.2-1）。

7580-012 試験は、PD 施行中の SHPT 患者を対象として、第 III 相、多施設共同、非盲検、個体内用量調整試験として実施し、KHK7580 を 1 日 1 回 52 週間（用量調整期：30 週間、評価期：2 週間、延長投与期：20 週間）経口投与した。開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始した。以後は、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため、intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に用量調整基準に従い、用量調整期は 1～8 mg の範囲で、延長投与期は 1～12mg の範囲で用量を調整した（5.3.5.2-2）。

表 2.5.4.1-1 有効性評価試験の概要

試験番号 試験の種類 場所 （資料番号）	試験の目的	治験デザイン 対照の種類	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	診断 選択基準
HD 施行中の SHPT 患者を対象とした試験						
個体内漸増法による用量反応試験						
7580-003 第 I／II 相 国内 （5.3.3.2-1）	単回及び反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学の検討	非盲検 用量反応 個体内漸増	単回投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4、12 mg 経口 1 日 1 回 反復投与期 KHK7580（カプセル剤） 1、4 mg 経口 1 日 1 回 延長投与期 KHK7580（カプセル剤） 8 、12 mg 経口 1 日 1 回	単回投与期： 1 mg 29 名 4 mg 28 名 12 mg 26 名 反復投与期： 1 mg 27 名 4 mg 24 名 延長投与期： 8 mg 5 名 12 mg 4 名	単回投与期： 単回×3 ステップ 反復投与期： 14 日間×2 ステップ 延長投与期： 7 日間×2 ステップ	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 intact PTH ≥ 240 pg/mL 補正 Ca ≥ 8.4 mg/dL
プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験						
7580-005 第 II 相 国内 （5.3.5.1-1）	有効性及び安全性の検討 開始用量の検討	プラセボ対照（オープン対照薬群として KRN1493 群を含む） ランダム化 二重盲検 並行群間用量反応	プラセボ KHK7580（錠剤） 0.5、1、2 mg 経口 1 日 1 回 KRN1493（錠剤） 25 mg 経口 1 日 1 回	プラセボ：30 名 KHK7580 0.5 mg 31 名 1 mg 30 名 2 mg 30 名 KRN1493 25 mg 30 名	3 週間	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 intact PTH ≥ 240 pg/mL 補正 Ca≥8.4 mg/dL

表 2.5.4.1-1 有効性評価試験の概要（続き）

試験番号 試験の種類 場所 （資料番号）	試験の目的	治験デザイン 対照の種類	薬剤、用法及び用量	投与被験者数	投与期間	診断 選択基準
実薬対照二重盲検比較試験						
7580-010 第 III 相 国内 （5.3.5.1-2）	有効性及び安全性の検討	ランダム化 二重盲検 実薬対照（ダブルダミー法） 個体内用量調整 並行群間比較	用量調整期 KHK7580 群： KHK7580（錠剤）1～8 mg 及び KRN1493 プラセボ、1 日 1 回 KRN1493 群： KRN1493（錠剤）12.5～100 mg 及び KHK7580 プラセボ、1 日 1 回 評価期 用量調整期終了時点の用量を維持、1 日 1 回	KHK7580：317 名 KRN1493：317 名	30 週間 （用量調整期：28 週間、評価期：2 週間）	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 治験薬投与開始 2 週間前及び 1 週間前の平均 intact PTH >240 pg/mL 補正 Ca ≥ 9.0 mg/dL
長期投与試験						
7580-011 第 III 相 国内 （5.3.5.2-1）	長期投与時の安全性及び有効性の検討	非盲検 個体内用量調整	KHK7580（錠剤） 1～12 mg 経口、1 日 1 回	137 名	52 週間	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 intact PTH>240 pg/mL（シナカルセト塩酸塩服用患者は除く） 補正 Ca≥8.4 mg/dL
PD 施行中の SHPT 患者を対象とした試験						
7580-012 第 III 相 国内 （5.3.5.2-2）	有効性及び安全性の検討	非盲検 個体内用量調整	用量調整期：KHK7580（錠剤） 1～8 mg 経口、1 日 1 回 評価期：用量調整期終了時点の用量を維持、1 日 1 回 延長投与期：KHK7580（錠剤） 1～12 mg 経口、1 日 1 回	39 名	52 週間 （用量調整期：30 週間、評価期：2 週間、延長投与期：20 週間）	事前検査実施前 16 週間以上の PD 歴を有し、安定期の慢性腎不全患者 intact PTH>240 pg/mL 補正 Ca≥8.4 mg/dL

KHK7580 の有効性の評価に用いた 4 試験（7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）での主な有効性評価項目について、表 2.5.4.1-2 及び表 2.5.4.1-3 に示した。

第 II 相臨床試験である 7580-005 試験では、治験薬投与終了時における intact PTH 濃度変化率を主要評価項目とした。第 III 相臨床試験である 7580-010 試験及び 7580-012 試験では、それぞれの評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 mg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を主要評価項目とした。第 III 相臨床試験における intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下という目標範囲は、CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）の管理目標値を参考にして設定した。

また、副次評価項目は、各試験とも KRN1493 の国内第 III 相臨床試験（KRN1493/04-A10 試験）を参考に設定した。7580-005 試験では「治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合」、「治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合」、「intact PTH 濃度」、「whole PTH 濃度」を副次評価項目として設定した。7580-010 試験及び 7580-012 試験では「評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合」、「評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率」、「intact PTH 濃度」を副次評価項目として設定した。

血清補正 Ca・P 濃度積の増加は異所性石灰化の危険因子であると考えられ、CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）では血清 P 濃度及び血清 Ca 濃度の適切なコントロールが推奨されていることから、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積を副次又はその他の評価項目に加えた。intact Fibroblast Growth Factor（FGF）23 濃度及び cFGF23 濃度（7580-010 試験のみ）は、intact PTH 濃度及び血清 P 濃度と関連していることから副次又はその他の評価項目に加えた。骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP 等）は KHK7580 の骨に対する影響を、頸部エコー検査は副甲状腺の体積及び血流に及ぼす影響を検討するために、探索的又はその他の評価項目に加えた。

なお、7580-011 試験では、7580-010 試験及び 7580-012 試験と同様な項目を有効性評価項として設定した。

表 2.5.4.1-2 7580-005 試験、7580-010 試験、7580-012 試験の有効性評価項目

HD 施行中の SHPT 患者		PD 施行中の SHPT 患者
プラセボ対照用量反応試験	実薬対照二重盲検比較試験	一般臨床試験
7580-005 試験	7580-010 試験	7580-012 試験
主要評価項目		
• 治験薬投与終了時における intact PTH 濃度変化率	• 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合	• 評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合
副次評価項目		
• 治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 • 治験薬投与終了時に intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合 • 各検査時期及び治験薬投与終了時における intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積	• 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 • 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率 • intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度	• 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 • 評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率 • intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、血清 P 濃度
探索的評価項目	その他の評価項目	
• 治験薬投与終了時及び後観察期間終了時における骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP、オステオプロテジェリン） • 治験薬投与終了時における副甲状腺（体積及び血流）	• whole PTH 濃度、イオン化 Ca 濃度、intact FGF23 濃度、cFGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積及び血流評価）	• whole PTH 濃度、イオン化 Ca 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積及び血流評価）

表 2.5.4.1-3 長期投与試験（7580-011 試験）の有効性評価項目

長期投与試験
7580-011 試験
• intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合 • ベースラインからの intact PTH 濃度変化率 • ベースラインからの intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合 • intact PTH 濃度、whole PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度、イオン化 Ca 濃度、血清 P 濃度、intact FGF23 濃度、血清補正 Ca・P 濃度積 • 骨代謝マーカー（BAP、TRACP-5b、total P1NP） • 副甲状腺（体積及び血流評価）

2.5.4.2 有効性評価対象被験者の内訳

KHK7580 の有効性の評価に用いた各試験の有効性評価対象被験者の内訳を本項に示す。なお、7580-003 試験は、KHK7580 の有効性の評価対象に含めなかったが、最高用量 12 mg の投与経験となる試験のひとつであるため、本項に記載した。

第 I／II 相用量反応試験である 7580-003 試験では、29 名が登録され、すべての被験者で治験薬投与が開始された。治験薬投与開始後の中止被験者は全体で 8 名であり、その他 21 名はステ

ップ移行の基準に従って治験を終了した。各投与期・投与量の被験者数は、単回投与期では 1 mg : 29 名、4 mg : 28 名、12 mg : 26 名、反復投与期（1 日 1 回 14 日間投与）では 1 mg : 27 名、4 mg : 24 名、延長投与期（1 日 1 回 7 日間投与）では 8 mg : 5 名、12 mg : 4 名であった。本治験では、治験薬が投与された被験者 29 名すべてを薬力学解析対象集団に採用した（2.7.3.2.1）。

第 II 相プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験である 7580-005 試験では、152 名をプラセボ群、KHK7580 群（0.5 mg、1 mg、2 mg）、KRN1493 25 mg 群にランダムに割り付けた。治験薬投与被験者数は 151 名（KHK7580 0.5 mg 群 31 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 30 名、プラセボ群 30 名、KRN1493 25 mg 群 30 名）であり、治験薬投与開始前の intact PTH 濃度が得られなかった 1 名を除く、150 名を最大の解析対象集団（FAS）（プラセボ群 30 名、KHK7580 群 90 名（0.5 mg 群 31 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 29 名）、KRN1493 25 mg 群 30 名）に採用した。更に、そ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 名を除く、144 名を治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）（プラセボ群 28 名、KHK7580 群 88 名（0.5 mg 群 30 名、1 mg 群 30 名、2 mg 群 28 名）、KRN1493 25 mg 群 28 名）に採用した（2.7.3.2.2）。有効性の主たる解析対象は PPS とした。

第 III 相実薬対照二重盲検比較試験である 7580-010 試験では、639 名が登録され、KHK7580 群及び KRN1493 群にそれぞれ 320 名及び 319 名がランダムに割り付けられた。治験薬投与被験者数は、634 名（KHK7580 群 317 名、KRN1493 群 317 名）であり、治験薬投与後に、KHK7580 群 61 名（19.1%）及び KRN1493 群 47 名（14.7%）の合計 108 名（16.9%）が治験を中止した。本治験では、ランダム化された被験者から、治験薬の投与を一度も受けていない被験者又は治験薬投与開始後の intact PTH 濃度が 1 度も得られていない被験者 16 名（KHK7580 群：7 名、KRN1493 群：9 名）を除いた 623 名（KHK7580 群：313 名、KRN1493 群：310 名）を FAS に採用した。また、FAS のうち、120 名（KHK7580 群：67 名、KRN1493 群：53 名）を除いた 519 名（KHK7580 群：253 名、KRN1493 群：266 名）を PPS に採用した（2.7.3.2.3）。有効性の主たる解析対象は PPS とした。

第 III 相長期投与試験である 7580-011 試験では、137 名が登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。そのうち 24 名（17.5%）が治験を中止し、113 名（82.5%）が投与期間 52 週間の治験を完了した。治験薬が投与された被験者 137 名すべてを FAS に採用した（2.7.3.2.4）。有効性の主たる解析対象は FAS とした。

PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験である 7580-012 試験では、42 名が登録され、39 名に治験薬が投与された。31 名が評価期（投与後 32 週）までの検査・評価を完了し、24 名が延長期（投与後 52 週）までの治験を完了した。治験を中止した被験者は 14 名であった。本治験では、治験薬投与被験者 39 名すべてを FAS に採用した（2.7.3.2.5）。有効性の主たる解析対象は FAS とした。

2.5.4.3 有効性評価対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の詳細は、2.7.3.3.1.3 項に示した。

被験者背景について、糖尿病性腎症を原疾患とする被験者割合が、日本透析医学会による透析患者に関する 2015 年集計結果（導入患者 43.7%）（政金, 2016）と比べ、有効性評価の対象とした 4 試験を通じて少なかった（17.9～33.3%）が、それ以外は大きな差異は認められなかった。糖尿病性腎症の透析患者は、糖尿病性腎症以外の透析患者と比べ、intact PTH 濃度が低いことが報告されている（Pei et al, 1993）。有効性評価試験では、intact PTH 濃度 240 pg/mL 超又は以上の被験者を対象としていたため、intact PTH 濃度の低い糖尿病性腎症の透析患者が比較的少

なかったと考えられた。以上のことから、有効性評価の解析対象集団は、市販後に KHK7580 の使用が予想される患者集団を反映していると考えられた。

2.5.4.4 有効性評価

2.5.4.4.1 第 II 相プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験（7580-005 試験）（5.3.5.1-1）

主要評価項目である「治験薬投与終了時における intact PTH 濃度変化率」について、ベースラインからの intact PTH 濃度変化率の平均値（95%信頼区間）は、KHK7580 0.5 mg 群で−8.40%（−18.29～1.49%）、1 mg 群で−10.56%（−20.45～−0.67%）、2 mg 群で−20.16%（−30.40～−9.92%）、プラセボ群で 5.44%（−4.80～15.68%）、KRN1493 25 mg 群で−25.86%（−36.10～−15.62%）であった。

治験薬投与終了時におけるベースラインからの intact PTH 濃度の変化率について、プラセボ群及び KHK7580 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群の各平均値に対する 7 種類の対比パターンを用いて用量反応プロファイルを検討し、表 2.5.4.4.1-1 に示した。いずれの対比パターンについても統計学的有意差が認められた。

表 2.5.4.4.1-1 用量反応プロファイルパターン（PPS）

対比パターン	p-value
単調減少	0.002
1 mg から減少	0.009
2 mg から減少	0.029
単調減少（ただし、0.5 mg と 1 mg が同程度）	0.002
単調減少（ただし、1 mg と 2 mg が同程度）	0.004
単調減少（ただし、0.5 mg、1 mg、2 mg が同程度）	0.007
単調減少（ただし、プラセボと 0.5 mg、1 mg と 2 mg がそれぞれ同程度）	0.022

End of Treatment (EOT) visit was to occur at Day 22 or at the early discontinuation visit.
p-value is adjusted the multiplicity of tests by the permutation method.
Source: 5.3.5.1-1 Table 11.4.7-1

副次評価項目である「intact PTH 濃度が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数（割合）」は、KHK7580 0.5 mg 群で 7 名（23.3%）、1 mg 群で 6 名（20.0%）、2 mg 群で 11 名（39.3%）、プラセボ群で 2 名（7.1%）、KRN1493 25 mg 群で 14 名（50.0%）であった。

また、intact PTH 濃度が 240 pg/mL 以下を達成した被験者は、KHK7580 0.5 mg 群で 4 名（13.3%）、1 mg 群で 11 名（36.7%）、2 mg 群で 10 名（35.7%）、プラセボ群で 2 名（7.1%）、KRN1493 25 mg 群で 11 名（39.3%）であった。

7580-005 試験の結果から、HD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 0.5、1、2 mg を 1 日 1 回 3 週間経口投与したときの有効性が確認された。

2.5.4.4.2 第 III 相実薬対照二重盲検比較試験（7580-010 試験）（5.3.5.1-2）

主要評価項目である「評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）」は、KHK7580 群ではそれぞれ 184 名及び 72.7%（66.8～78.1%）、KRN1493 群ではそれぞれ 204 名及び 76.7%（71.1～81.6%）であった。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−4.0%（−11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は−11.4%であり、非劣性マージンである−15%を上回ったことから、intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下

を達成した被験者数及び被験者割合を有効性の指標としたときの、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である「評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）」は、KHK7580 群ではそれぞれ 208 名及び 82.2%（76.9～86.7%）、KRN1493 群ではそれぞれ 235 名及び 88.3%（83.9～91.9%）であった。また、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−6.1%（−12.2～0.0%）であった。

更に、「評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率（平均値±標準偏差、以下同様）」は、KHK7580 群では−49.64±25.87%、KRN1493 群では−53.57±23.00%であった。また、投与群間の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間）は、3.92%（−0.29～8.14%）であった。

7580-010 試験の結果から、intact PTH 濃度 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合を有効性の指標としたときの、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された。更に、HD 施行中の SHPT 患者を対象として、KHK7580 を個体内用量調整で投与したときの有効性が確認された。

分析感度の検討（2.7.3.3.2.8）

7580-010 試験にて比較対照群として設定したレグパラ®錠のプラセボに対する優越性は、国内で実施された第 III 相検証試験である KRN1493/04-A10 試験にて検証されており、intact PTH 濃度を指標とする薬剤効果に対する感度の証拠が存在する。7580-010 試験の重要なデザイン上の特徴は、KRN1493/04-A10 試験とほぼ同じに設定した。また、7580-010 試験における被験者集団は、KRN1493/04-A10 試験での集団とおおむね類似していた。7580-010 試験での治験薬投与被験者の服薬遵守率の平均値は、KHK7580 群及び KRN1493 群のいずれにおいても 98%以上と高い遵守率であった（5.3.5.1-2 Table 14.1-4）。このことより、7580-010 試験は治験実施計画書に従って適切に実施され、試験の質が分析感度を阻害する要因にはならないと考えられた。

intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者割合に関する適切な非劣性マージンを臨床的な意義から説明する文献は存在しないため、複数の臨床専門家の意見を聴取し、医学専門家と協議の上、非劣性マージンを 15%と設定した（2.7.3.1.3.1.3）。KRN1493/04-A10 試験の KRN1493 群の intact PTH 濃度 250 pg/mL 以下の達成割合（FAS）は 51.4%（intact PTH 濃度のベースライン値が 800 pg/mL 未満の被験者における達成割合（FAS）は 61.5%）であった。

また、2008 年以降、シナカルセト塩酸塩（レグパラ®錠）が使用可能となったことで、高度の SHPT 患者が減少している（Nakamura, 2014）。その結果、intact PTH 濃度のベースライン値は、過去に実施された KRN1493/04-A10 試験当時に比べて低下しているため、KRN1493/04-A10 試験の intact PTH 濃度のベースライン値における部分集団解析の結果も参考にした。intact PTH 濃度ベースライン値が 800 pg/mL 未満の被験者における投与終了時の intact PTH 濃度の 250 pg/mL 以下達成被験者割合（FAS）は、KRN1493 群で 61.5%であった（レグパラ®錠申請資料概要 M273, 2007（2.7.3.3.3.2 を参考に算出））。7580-010 試験の KRN1493 群での目標範囲内達成被験者割合（FAS）は 67.4%であり、KRN1493/04-A10 試験の KRN1493 群と同様な有効性を認めている。

以上より、7580-010 試験は十分な分析感度を有していると考えられた。

2.5.4.4.3 長期投与試験（7580-011 試験）（5.3.5.2-1）

治験対象患者の管理目標である「intact PTH 濃度が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下」であった被験者数（被験者割合）は、ベースライン時の 56 名（40.9%）から Week 52 では 99 名（72.3%）に増加しており、治験薬の投与に伴い管理目標範囲内に到達する被験者数が増加することが確認された。intact PTH 濃度変化率（平均値±標準偏差）は、Week 3 に 34.58±71.67%となったが、その後、緩やかに低下し、Week 52 では−14.95±82.33%であった。intact PTH 濃度変化率が 30%以上低下を達成した被験者数（被験者割合）は、Week 52 では 62 名（45.3%）であった。

7580-011 試験の結果から、HD 施行中の SHPT 患者を対象に、KHK7580 を個体内用量調整で 52 週間投与したときの有効性が確認された。

2.5.4.4.4 PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験（7580-012 試験）（5.3.5.2-2）

主要評価項目である「評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）」は、それぞれ 28 名及び 71.8%（55.1～85.0%）であった。

副次評価項目である「評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度平均変化率が 30%以上低下（変化率−30%以下）を達成した被験者数及び被験者割合」は、それぞれ 29 名及び 74.4%（57.9～87.0%）であった。また、「評価期におけるベースラインからの intact PTH 濃度変化率」は、−64.44±26.03%であった。

7580-012 試験の結果から、PD 施行中の SHPT 患者を対象として、KHK7580 を個体内用量調整で 52 週間投与したときの有効性が確認された。

2.5.4.5 用法及び用量の検討（2.7.3.4）

7580-005 試験の主要評価項目である投与終了時における intact PTH 濃度の変化率の平均値（95%信頼区間、以下同様）は、KHK7580 1 mg 群で−10.56%（−20.45～−0.67%）、2 mg 群で−20.16%（−30.40～−9.92%）、KRN1493 25 mg 群で−25.86%（−36.10～−15.62%）であった（2.7.3.3.2.4）。また、KHK7580 群及び KRN1493 25 mg 群では治験薬投与後に血清補正 Ca 濃度が低下し、ベースライン値に対する減少率はいずれの投与量でもおおむね Day 15 に最大となった。Day 15 の変化率は、KHK7580 1 mg 群で−7.38%、2 mg 群で−8.62%、KRN1493 25 mg 群で−7.70%であった（2.7.3.3.2.5）。これらの結果から、KHK7580 2 mg と KRN1493 25 mg の intact PTH 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、カルシミメティクスに特徴的な Ca 減少に関する有害事象及び Ca 低下によって治験の中止に至った被験者は、KHK7580 1 mg 群よりも 2 mg 群で多く認められた（5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1）。

以上のことから、被験者の安全を考慮し、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 の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）において intact PTH 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、intact PTH 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、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られた。したがって、KHK7580 の開始用量は、1 mg 又は 2 mg と設定した。

7580-010 試験では、KHK7580 群は事前検査における治験薬投与開始 1 週間前の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者では 1 mg から、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者では 2 mg から投与を開始し、以降は 1～8 mg で用量を調整した。一方、KRN1493 群は、レグパラ®錠と

して承認されている用法・用量に従い、事前検査時の intact PTH 濃度によらずすべての被験者で 25 mg から投与を開始し、以降は 12.5～100 mg で用量を調整した。それぞれ 1 日 1 回 30 週間投与した結果、有効性の主要評価項目「評価期における intact PTH 濃度平均値が 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下を達成した被験者数及び被験者割合」について、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性（非劣性マージン 15%）が検証された（5.3.5.1-2 11.4.1.1 項）。このことから、KHK7580 1～8 mg 投与は KRN1493 12.5～100 mg と同様の十分な臨床効果を発揮することが示された。

7580-011 試験及び 7580-012 試験では、開始用量は 1 mg としたが、事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者は 2 mg より開始し、以降は 1～12 mg の範囲で用量を調整することとした。7580-011 試験及び 7580-012 試験の結果から、それぞれ長期にわたり intact PTH 濃度の目標範囲内での維持が可能であることが示された。以上の結果から、KHK7580 の臨床使用に際しては、通常 1～8 mg の間で適宜増減することとした。

なお、7580-003 試験において、KHK7580 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ており（5.3.3.2-1）、7580-011 試験及び 7580-012 試験では 12 mg まで投与可能とした。したがって、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とした。

透析方法の違いについて、7580-003 試験及び 7580-004 試験において、HD 又は PD 施行中の SHPT 患者に KHK7580 1 mg を単回投与した結果、平均血漿中 KHK7580 濃度は HD 患者に比べ PD 患者でやや高く推移した。C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の平均値はいずれも、HD 患者より PD 患者において高値であったが、これらの薬物動態パラメータは両患者群で同様のばらつきを示し、顕著な差は認められなかった（2.7.2.3.3.5）。これより、透析方法の違いは KHK7580 の薬物動態に大きな影響を与えないことが示唆された。また、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相一般臨床試験である 7580-012 試験では、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした第 III 相臨床試験と同様な有効性を示した（2.7.3.4.2.3）。以上の結果から、透析方法ごとに用法・用量を設定する必要はないと考えられた。

7580-008 試験において、健康成人、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A の肝硬変患者）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B の肝硬変患者）に KHK7580 を 1 mg 単回経口投与したとき、C_{max}は健康成人及び肝機能障害患者で顕著な差が認められなかった。$AUC_{0-\infty}$は、肝機能障害患者の方が健康成人より 1.28～2.18 倍高かった。SHPT 患者データを用いた PPK 解析により、ALB、BIL、AST、ALT は CL/F に対して影響を与える共変量ではなかった。ALP が基準値超の被験者において CL/F が低下する傾向が認められたものの、個体間及び個体内変動を考慮すると ALP は KHK7580 の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられた。これらの結果より、KHK7580 の薬物動態は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では血漿中曝露量が増大する可能性があり、肝機能が低下した患者に投与する際には注意が必要であると考えられた（2.7.2.3.3.4）。

最終製剤を用いた食事の影響試験（7580-013 試験）において、絶食下投与に比べ食後投与では、C_{max}は約 20%程度の低下が認められたが、AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$に影響は認められなかった（2.7.1.3.3）。また、食事条件を規定せずに実施された第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）で、KHK7580 の有効性が認められ、安全性に問題がないことが確認された。これらの結果から、食事の影響は臨床的に重要ではなく、食事条件は KHK7580 の薬物動態に対して大きな影響を与えないと考えられたため、食事と服薬の時期については特別な設定を設けなかった（2.7.3.4.1.3）。

以上のことから、HD 又は PD 施行中の SHPT 患者に対する KHK7580 の用法・用量として、「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 PTH 及び血清 Ca 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 12 mg まで経口投与することができる。」と設定することは妥当と考えられた。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性（2.7.3.5）

6 ヵ月以上の投与期間を設定した試験は、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験の 3 試験である。intact PTH 濃度目標範囲内を達成した被験者割合及びベースラインからの intact PTH 濃度低下率については、いずれの試験においても治験薬投与開始後に経時的に低下し、intact PTH 濃度低下効果が維持された。

以上の結果から、KHK7580 の intact PTH 濃度低下効果は長期にわたり持続することが確認され、また、耐薬性は認められなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の計画

2.5.5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4.1.1.1）

KHK7580の安全性は､SHPT患者を対象に国内で実施した臨床試験5試験をもとに評価した。

安全性を評価した試験は、HD施行中のSHPT患者を対象とした第I／II相多施設共同非盲検個体内漸増単回及び反復投与試験（7580-003試験）、HD施行中のSHPT患者を対象とした第II相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応試験（7580-005試験）、HD施行中のSHPT患者を対象とした第III相多施設共同ランダム化KRN1493実薬対照二重盲検個体内用量調整並行群間比較試験（7580-010試験）、HD施行中のSHPT患者を対象とした第III相多施設共同非盲検個体内用量調整長期投与試験（7580-011試験）、PD施行中のSHPT患者を対象とした第III相多施設共同非盲検個体内用量調整試験（7580-012試験）であり、いずれも評価資料として使用した。

2.5.5.1.2 安全性の評価方法

有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 項に示した。

1）安全性解析対象集団

国内の安全性評価試験において、いずれも治験薬が1回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

2）安全性評価項目

安全性評価に用いたいずれの試験においても、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、体重、12誘導心電図検査等を実施した。なお、7580-003試験、7580-005試験、7580-011試験では眼科学的検査を実施した。

すべての有害事象は、MedDRAのPTを用いて、PT及びSOC別に集計した。いずれの安全性評価試験においても、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すなわち治験薬との関連性が「関連あり」又は「どちらとも言えない」と判定された有害事象を「副作用」と定義した。また、重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と定義した。重篤な有害事象以外の事象のうち、7580-003試験及び7580-005試験では治験を中止した事象、7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験では治験薬投与を中止又は休薬したすべての事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。

3）安全性の併合解析

第III相臨床試験（7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験）は、一部相違点があるものの、以下の共通の要件を満たした試験であることから、これらの試験の成績を併合して、KHK7580の安全性の主たる評価を実施した。

- 維持透析施行中の SHPT 患者を対象とした試験
- KHK7580 の投与を 1 mg で開始。ただし、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上、かつ血清補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者では 2 mg で開始（7580-010 試験では選択基準で補正 Ca 濃度が 9.0 mg/dL 以上の被験者と設定）。
- KHK7580 投与開始後、intact PTH 濃度を 60 pg/mL 以上 240 pg/mL 以下の範囲に管理することを目標とし、目標範囲内に維持するため intact PTH 濃度 150 pg/mL を目安に KHK7580 の用量を調整
- 投与期間が 24 週間以上であり、長期投与時の安全性評価が可能
- 主な選択・除外基準が共通
- 主な安全性の評価項目及び評価頻度が共通

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象とした安全性の併合解析における群構成は、7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群、7580-011 試験の KHK7580 群、7580-012 試験の KHK7580 群、各試験の KHK7580 群を合計した KHK7580 Total 群の 5 群とした。KHK7580 群全体での有害事象発現状況の評価は KHK7580 Total 群を対象に行い、KHK7580 及び KRN1493 投与後の有害事象発現状況の比較は 7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群を対象に行った。

3）部分集団解析

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における有害事象の発現状況について、性別（男、女）、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、intact PTH 濃度別（500 pg/mL 未満、500 pg/mL 以上）、血清補正 Ca 濃度別（9.5 mg/mL 未満、9.5 mg/mL 以上）、血清 P 濃度別（6.0 mg/mL 未満、6.0 mg/mL 以上）、シナカルセト塩酸塩治療歴（有、無）、活性化ビタミン D 製剤使用（有、無）、原疾患別（糖尿病性腎症、その他）の解析を行った。また、HD 患者を対象とした 7580-010 試験及び 7580-011 試験における有害事象の発現状況について、透析歴別（10 年未満、10 年以上）、透析液中 Ca 濃度別（2.5 mEq/L、2.75 mEq/L、3.0 mEq/L）、血液透析手法別（HD、血液透析濾過（HDF））の解析を行った。

4）リスク評価

KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩と同様に副甲状腺細胞膜表面上の Ca 受容体に作用して Ca 受容体の Ca 感受性を高めるカルシミメティクスである。Ca 受容体は PTH 分泌に加え、PTH 生合成及び副甲状腺細胞増殖を制御しており、KHK7580 は、Ca 受容体に作動し、主として血清 Ca を上げることなく PTH 分泌を抑制することで、血清 PTH 濃度を低下させることが示唆されている。

KHK7580 の第 2 回治験安全性最新報告（DSUR）（20[redacted]年 10 月 18 日～20[redacted]年 10 月 17 日）までに実施された KHK7580 の非臨床試験、臨床試験、類薬のシナカルセト塩酸塩の安全性情報より、KHK7580 の重要な潜在的リスクとして、「低 Ca 血症」、「心臓障害」、「水晶体混濁」が特定されていた。第 3 回 DSUR 期間中（20[redacted]年 10 月 18 日～20[redacted]年 10 月 17 日）に終了した非臨床試験の結果から、重要な潜在的リスクとして、新たに「妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与」を追加した。なお、「心臓障害」については、第 3 回 DSUR 調査単位期間中に「心臓障害」のうち「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」を「重要な潜在的リスク」と判断したことから、リスク名を「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」に変更した。

2.5.5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（2.6.2.4 及び 2.6.6）

KHK7580 の安全性に関する非臨床試験一覧を表 2.5.5.2-1 に示した。

表 2.5.5.2-1 安全性に関する非臨床試験の一覧

試験の種類及び期間	投与方法	動物種/系統、細菌又は細胞
安全性薬理試験	*In vitro* 強制経口	心筋イオンチャネル発現細胞、モルモット右心室乳頭筋、ラット右心房 ラット、カニクイザル
反復投与毒性試験 2 週間、4 週間、13 週間、26 週間 2 週間、4 週間、13 週間、39 週間	 強制経口 強制経口	 ラット カニクイザル
遺伝毒性試験	 *In vitro* 強制経口	 ネズミチフス菌及び大腸菌。チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 ラット
がん原性試験 104 週間 2 週間、4 週間、26 週間	 強制経口 強制経口	 ラット マウス
生殖発生毒性試験	強制経口	ラット、ウサギ
毒性発現の機序に関する試験 Ca 補充試験 眼房水中 KHK7580 濃度測定試験 眼房水中 KHK7580 濃度測定試験	 強制経口 強制経口 強制経口	 ラット ラット カニクイザル
光毒性試験	*In vitro* 強制経口	BALB/3T3 clone A31 細胞 ラット

KHK7580 の安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を検討した（2.6.2.4）。その結果、KHK7580 は、中枢神経系及び呼吸器系に対して臨床上、問題となる作用は認められなかった。心血管系への影響として、心拍数の増加、血圧の上昇及び QTc の延長が認められた。これらは、いずれも薬理作用による二次的な影響に起因すると考えられた。

KHK7580 の急性、亜急性又は慢性毒性は、反復投与毒性試験（2.6.6.3）に加え、長期がん原性試験（2.6.6.5）の結果を含めて評価した。ラットを用いた反復経口投与毒性試験では、薬理作用に基づく影響として副甲状腺萎縮、血中 PTH 及び Ca 濃度低下並びに血中無機リン（IP）濃度上昇が最低用量（雄：0.3 mg/kg/day、雌：0.1 mg/kg/day）から認められた。更に、二次的影響として血中 PTH 濃度低下による骨の所見（外環状層板過骨症、海綿骨肥厚等）、血中 Ca 濃度低下による筋攣縮、眼の所見（水晶体混濁、水晶体線維膨化等）及び歯の所見（切歯欠損等）並びに血中 IP 濃度上昇による血管等への鉱質沈着が認められ、特に水晶体混濁は雌雄ともに 0.1 mg/kg/day の 4 週間反復投与で発現した。中用量（雄：1.5 mg/kg/day、雌：0.6 mg/kg/day）以上で発現した心臓所見、体重及び摂餌量の低値並びに胆管上皮細胞肥大についても薬理作用に起因する可能性が高いと考えた。なお、4 週間反復経口投与毒性試験における休薬試験の結果から、血中 PTH 及び Ca 濃度低下、血中 IP 濃度上昇、心臓所見、体重及び摂餌量の低値並びに胆管上皮細胞肥大の回復性は示唆されたが、水晶体混濁の回復性はなかった（2.6.6.3.1、2.6.6.3.2、2.6.6.3.3、2.6.6.3.4）。

カニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験では、薬理作用に基づく影響として血中 PTH 及び Ca 濃度低下が 0.3 mg/kg/day 以上、血中 IP 濃度上昇が 1 mg/kg/day 以上で認められた。更に、

二次的影響として血中 Ca 濃度低下による QTc 延長及び血中 IP 濃度上昇による腎臓の鉱質沈着が認められ、特に QTc 延長は 1 mg/kg/day の 4 週間反復経口投与で発現した。鉱質沈着以外の腎臓所見として、間質浮腫が 3 mg/kg/day、集合管上皮細胞肥大が 1 mg/kg/day 以上で認められた。間質浮腫には鉱質沈着による二次的影響を、集合管上皮細胞肥大には薬理作用による影響を考えた。なお、4 週間反復経口投与毒性試験における休薬試験の結果から、血中 PTH 及び Ca 濃度低下、血中 IP 濃度上昇、QTc 延長並びに腎臓所見（鉱質沈着、間質浮腫及び集合管上皮細胞肥大）の回復性が示唆された（2.6.6.3.5、2.6.6.3.6、2.6.6.3.7、2.6.6.3.8）。

いずれの影響も薬理作用に基づく直接的又は二次的な影響と考えられたことから、血中 PTH 濃度、血中 Ca 濃度等を定期的にモニターし、適切な投与量に調整することで、KHK7580 の安全性を担保しうると判断した。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）において、死産児率の高値（1 mg/kg 以上）、出生率の低値（3 mg/kg）、生後 4 日の生存率低値（1 mg/kg 以上）、児の体重低値（0.3 mg/kg 以上）が認められた。また、児の感覚反射検査（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：1 mg/kg 以上）、行動発達検査（オープンフィールド検査における総歩行距離及び立ち上がり回数の高値：0.3 mg/kg 以上）及び生殖器発達（陰茎亀頭包皮分離の遅延：0.3 mg/kg 以上、膣開口の遅延：3 mg/kg）に影響が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.-2）において、胎児に死亡は認められなかった。胎児移行性に関する試験（4.2.2.3-4）において、妊娠ラットに ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの放射能は胎盤を介し胎児へ移行することが示された。また、乳汁移行性に関する試験（4.2.2.5-1）において、授乳ラットに ^{14}C-KHK7580 を経口投与したときの放射能は、乳汁中へ移行することが示された。これらのことから、第 3 回 DSUR（20[redacted] 年 10 月 18 日～20[redacted] 年 10 月 17 日）において、新たに「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を重要な潜在的リスクに追加し、第 III 相臨床試験の治験実施医療機関へ速やかに情報伝達を行い、説明・同意文書を改訂し、被験者及び医師等にこれらの情報を提供するとともに、避妊及び妊娠した場合の医師への報告について、被験者への指導を徹底するよう注意喚起した。なお、本剤の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、妊婦に対する使用経験はなかった。以上の結果を踏まえ、添付文書の禁忌の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を設定した。したがって、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を投与対象として想定していないことから、本剤のリスクに設定しないこととした。

遺伝毒性試験（2.6.6.4）、がん原性試験（2.6.6.5）及び光毒性試験（2.6.6.8.2.1）の結果から、KHK7580 は遺伝毒性、がん原性及び光毒性を示す可能性は低いと考えられた。

2.5.5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.3.1 主な組入れ基準

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）に共通する主要な選択基準を表 2.5.5.3.1-1 に示した。これらの試験ではほぼ共通した選択基準を設定した。

なお、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-010 試験及び 7580-011 試験では、「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」を対象とし、PD 施行中の SHPT 患者を対象とした 7580-012 試験では、「事前検査実施前 16 週間以上の PD 歴を有し、安定期の慢性腎不全患者」を対象とした。

また、事前検査における血清補正 Ca 濃度（中央測定値）については、7580-010 試験ではシナカルセト塩酸塩を実対照薬としたことから、レグパラ®錠の添付文書（レグパラ®錠 package insert, 2015）を参考に 9.0 mg/dL 以上の患者とした。他の 2 試験では、「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」（日本透析医学会, 2012）を参考に、被験者の安全を考慮し、管理目標値下限以上である 8.4 mg/dL 以上と設定した。

表 2.5.5.3.1-1 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）に共通する主要な選択基準

主な選択基準
• 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 • 事前検査において、intact PTH 濃度が 240 pg/mL を超えている患者* • 事前検査において、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者（7580-010 試験のみ 9.0 mg/dL 以上）

*7580-011 試験ではシナカルセト塩酸塩服用患者は除く

除外基準についても被験者の安全に配慮し、各試験でほぼ共通した基準を設定した。主な除外基準を表 2.5.5.3.1-2 に示した。

シナカルセト塩酸塩については、7580-011 試験では事前検査実施前 2 週間における併用を可（用法用量の変更及び新規投与は不可）としたが、他の 2 試験では事前検査実施 2 週間前から使用不可とした。

表 2.5.5.3.1-2 第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）に共通する主要な除外基準

主な除外基準
• 事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩を使用した患者（7580-011 試験を除く） • 事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩の用法・用量の変更又は新規投与を行った患者（7580-011 試験） • 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 • 事前検査実施前 24 週間以内にビスホスホネート製剤、デノスマブ、テリパラチド製剤を使用した患者 • 事前検査実施前 24 週間以内に PTx、副甲状腺インターベンションを施行された患者 • 高度な心疾患を合併している患者（例：New York Heart Association 心機能分類 Class III 以上） • 高度な肝機能障害を有する患者（例：事前検査において AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者、抗ウイルス療法を施行している患者） • コントロール困難な高血圧、糖尿病を有する患者 • 妊婦、授乳婦、妊娠の可能性を有する患者、又は医師の指導に基づく適切な避妊を実施する意思のない患者 • 重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者。薬物依存症、アルコール依存症の既往がある又はこれらを合併している患者 • 事前検査実施前 5 年以内に悪性腫瘍の診断及び治療歴を有する患者 • 事前検査実施前 12 週間以内に医薬品若しくは医療機器の治験、又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 • 過去に KHK7580 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 • 原発性副甲状腺機能亢進症患者

2.5.5.3.2 曝露の状況（2.7.4.1.2.2）

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）において、KHK7580 群全体では、治験薬投与期間は 33.80±13.43 週（平均値±標準偏差、以下同様）、総曝露量は 635.92±554.63 mg、1 日あたりの曝露量は 2.562±1.663 mg/day であった（2.7.4 表 2.7.4.1.2.2-1）。

7580-010 試験では、KHK7580 群での治験薬投与期間は 26.85±7.40 週、総曝露量は 507.6±315.7 mg、1 日あたりの曝露量は 2.584±1.393 mg/day であり、KRN1493 群での治験薬投与期間は 27.18±7.46 週、総曝露量は 8437.97±4852.14 mg、1 日あたりの曝露量は 42.926±20.649 mg/day であった。KHK7580 群と KRN1493 群で、治験薬曝露期間は同様であった（2.7.4 表 2.7.4.1.2.2-1）。

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

7580-003 試験の単回投与期では、ステップ 1 で KHK7580 1 mg が 29 名、ステップ 2 で KHK7580 4 mg が 28 名、ステップ 3 で KHK7580 12 mg が 26 名に投与された。反復投与期では、ステップ 4 における治験薬投与期間は 13.8±1.0 日、総曝露量は 13.8±1.0 mg、ステップ 5 における治験薬投与期間は 12.9±2.5 日、総曝露量は 51.5±9.9 mg であった。延長投与期では、ステップ 6 のいずれの被験者でも治験薬投与期間は 7 日、総曝露量は 56 mg、ステップ 7 のいずれの被験者でも治験薬投与期間は 7 日、総曝露量は 84 mg であった（2.7.4 表 2.7.4.1.2.2-2）。

7580-005 試験において、治験薬投与期間は、KHK7580 0.5 mg 群では 20.3±3.2 日、1 mg 群では 20.9±0.5 日、2 mg 群では 20.0±2.7 日、プラセボ群では 20.0±3.6 日、KRN1493 25 mg 群では 20.0±4.0 日であった。1 日あたりの曝露量は、KHK7580 0.5 mg 群では 0.50±0.00 mg、1 mg 群では 1.00±0.00 mg、2 mg 群では 2.00±0.02 mg、KRN1493 25 mg 群では 24.96±0.22 mg であった。また、総曝露量は、KHK7580 0.5 mg 群では 10.16±1.62 mg、1 mg 群では 20.90±0.55 mg、2 mg 群では 40.00±5.43 mg、KRN1493 25 mg 群では 499.17±100.53 mg であった（2.7.4 表 2.7.4.1.2.2-3）。

2.5.5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4.1.3）

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

7580-010 試験では、KHK7580 群及び KRN1493 群の順に（以下同様）、いずれも安全性解析対象集団 317 名のうち女性が 95 名（30.0%）及び 91 名（28.7%）、年齢は 61.5±11.3 歳及び 61.2±11.0 歳、体重は 65.71±14.51 kg 及び 63.54±14.92 kg、BMI は 24.61±4.41 kg/m^2 及び 23.82±4.26 kg/m^2 であった。原疾患はいずれも慢性糸球体腎炎が最も多く 132 名（41.6%）及び 139 名（43.8%）であり、次いで糖尿病性腎症が 85 名（26.8%）及び 72 名（22.7%）であった。透析歴は 130.2±88.5 ヵ月及び 149.0±106.6 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は 3.0 mEq/L が最も多く 120 名（37.9%）及び 124 名（39.1%）であり、透析種別は HD が 251 名（79.2%）及び 244 名（77.0%）であった。事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 190 名（59.9%）及び 212 名（66.9%）、Week 0 に活性化ビタミン D 製剤が投与されていた被験者は 264 名（83.3%）及び 281 名（88.6%）であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 417.4±175.1 pg/mL 及び 425.8±189.8 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.51±0.56 mg/dL 及び 9.61±0.62 mg/dL、血清 P 濃度は 5.77±1.30 mg/dL 及び 5.56±1.14 mg/dL であった。事前検査時の intact PTH 濃度が 500 pg/mL 未満の被験者は 250 名（78.9%）及び 239 名（75.4%）、intact PTH 濃度が 500 pg/mL 以上の被験者

は 67 名（21.1%）及び 78 名（24.6%）であった。KHK7580 の投与開始用量は、1 mg が 245 名（77.3%）、2 mg が 72 名（22.7%）であった（2.7.4 表 2.7.4.1.3-1）。

7580-011 試験では、安全性解析対象集団 137 名のうち女性が 56 名（40.9%）、年齢は 60.3±10.3 歳、体重は 61.83±15.43 kg、BMI は 23.28±4.16 kg/m^2 であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 67 名（48.9%）であり、次いで糖尿病性腎症が 27 名（19.7%）であった。透析歴は 163.6±114.9 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.0 mEq/L が最も多く 66 名（48.2%）であり、透析種別は、HD が 90 名（65.7%）、HDF が 47 名（34.3%）であった。治験薬投与前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 117 名（85.4%）、Week 0 に活性化ビタミン D 製剤が投与されていた被験者は 119 名（86.9%）であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 306.2±257.3 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.14±0.57 mg/dL、血清 P 濃度は 5.42±1.21 mg/dL であった。治験薬の投与開始用量は、1 mg が 132 名（96.4%）、2 mg が 5 名（3.6%）であった（2.7.4 表 2.7.4.1.3-1）。

7580-012 試験では、安全性解析対象集団 39 名のうち女性が 16 名（41.0%）、年齢は 62.4±10.1 歳であった。また、体重は 65.11±11.86 kg、BMI は 24.93±3.18 kg/m^2 であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 15 名（38.5%）であり、次いで糖尿病性腎症が 9 名（23.1%）であった。透析歴は 32.4±23.6 ヵ月であった。透析液 Ca 濃度は、3.5 mEq/L が最も多く 15 名（38.5%）であり、透析種別は、持続携行式腹膜透析（CAPD）が 29 名（74.4%）、自動腹膜透析（APD）が 10 名（25.6%）であった。残腎機能（一日尿量）は、500 mL 以上が 29 名（74.4%）であった。事前検査前にシナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 9 名（23.1%）、Week 0 に活性化ビタミン D 製剤が投与されていた被験者は 25 名（64.1%）であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 465.7±281.6 pg/mL、血清補正 Ca 濃度は 9.13±0.50 mg/dL、血清 P 濃度は 4.86±1.07 mg/dL であった。治験薬の投与開始用量は、1 mg が 32 名（82.1%）、2 mg が 7 名（17.9%）であった（2.7.4 表 2.7.4.1.3-1）。

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

7580-003 試験では、安全性解析対象集団 29 名のうち女性が 8 名（27.6%）であった。年齢は 62.8±9.2 歳であり、65 歳以上が 13 名（44.8%）であった。原疾患は慢性糸球体腎炎が 14 名（48.3%）と最も多く、次いで糖尿病性腎症が 7 名（24.1%）であった。シナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 14 名（48.3%）であった。単回投与期 1 mg 投与（ステップ 1）前の intact PTH 濃度、血清補正 Ca 濃度及び血清 P 濃度はそれぞれ 271.3±109.1 pg/mL、9.78±0.50 mg/dL 及び 4.76±0.79 mg/dL であった。透析歴は 149.4±122.6 ヵ月、ドライウェイトは 58.41±13.10 kg、透析効率は 1.568±0.411 spKt/V であった。また、透析液中の Ca 濃度は 3.0 mEq/L の被験者が 22 名（75.9%）、透析種別は HD が 22 名（75.9%）、HDF が 5 名（17.2%）であった（2.7.4 表 2.7.4.1.3-2）。

7580-005 試験では、各群安全性解析対象集団 30～31 名のうち女性が 5 名（16.7%）～12 名（40.0%）、年齢は 56.6±10.2～59.8±10.7 歳であり、BMI は 23.22±3.73～25.50±3.85 kg/m^2 であった。透析歴は 112.0±78.3～160.9±110.7 ヵ月であり、原疾患はいずれの群でも慢性糸球体腎炎が最も多く 10 名（32.3%）～15 名（50.0%）、シナカルセト塩酸塩を投与されたことがある被験者は 15 名（50.0%）～17 名（56.7%）であった。治験薬投与前の intact PTH 濃度は 360.0±134.1～441.3±156.3 pg/mL、血清 P 濃度は 5.33±1.25～6.06±1.53 mg/dL、血清補正 Ca 濃度は 9.37±0.57～9.68±0.74 mg/dL であった（2.7.4 表 2.7.4.1.3-3）。

2.5.5.4 有害事象

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象に KHK7580 の安全性を評価した。KHK7580 群全体での有害事象及び副作用の発現状況の評価は各試験の KHK7580 群を合計した KHK7580 Total 群を対象に行った。また、KHK7580 及び KRN1493 投与後の有害事象及び副作用の発現状況の比較は 7580-010 試験の KHK7580 群及び KRN1493 群を対象に行った。有害事象及び副作用の発現状況の比較において、いずれかの投与群又は部分集団の有害事象又は副作用の発現割合が 3%以上高い場合に、特記した。

本資料では、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）のいずれかの投与群で 3%以上の被験者で発現した有害事象を比較的よく見られる有害事象、1%以上の被験者で発現した副作用を比較的よく見られる副作用と定義した。

なお、死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象については、その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）における発現状況も評価した。

2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4.2.1.1）

有害事象は、KHK7580 群全体では 493 名中 463 名（93.9%）に発現した。事象別では、「鼻咽頭炎」が最も多く 202 名（41.0%）に発現し、次いで、「挫傷」が 56 名（11.4%）、「補正カルシウム減少」が 54 名（11.0%）、「下痢」が 46 名（9.3%）、「嘔吐」が 42 名（8.5%）、「悪心」が 40 名（8.1%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.1-1）。比較的よく見られる有害事象のうち、重症度が高度とされた事象は「狭心症」が 2 名、「胃腸炎」、「シャント閉塞」、「腹膜炎」が各 1 名に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.1-1）。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 288 名（90.9%）、KRN1493 群で 317 名中 289 名（91.2%）に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった。事象別では、KHK7580 群で「鼻咽頭炎」が最も多く 101 名（31.9%）に発現し、次いで、「補正カルシウム減少」が 37 名（11.7%）、「挫傷」が 30 名（9.5%）に発現した。KRN1493 群では、「鼻咽頭炎」が最も多く 103 名（32.5%）に発現し、次いで、「補正カルシウム減少」が 50 名（15.8%）、「悪心」が 45 名（14.2%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KHK7580 群で発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。一方、KRN1493 群では、KHK7580 群と比較して「補正カルシウム減少」（KHK7580 群 11.7%、KRN1493 群 15.8%）、「嘔吐」（KHK7580 群 8.5%、KRN1493 群 11.7%）、「悪心」（KHK7580 群 7.3%、KRN1493 群 14.2%）、「腹部不快感」（KHK7580 群 4.4%、KRN1493 群 11.0%）、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群 3.5%、KRN1493 群 7.6%）の発現割合が高かった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.1-1）。

副作用は、KHK7580 群全体では 493 名中 208 名（42.2%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 54 名（11.0%）に発現し、次いで、「悪心」が 23 名（4.7%）、「嘔吐」が 20 名（4.1%）、「腹部不快感」及び「血中カルシウム減少」が各 18 名（3.7%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.1-2）。比較的よく見られる副作用のうち、重症度が高度とされた副作用は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.1-2）。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 142 名（44.8%）、KRN1493 群で 317 名中 186 名（58.7%）に副作用が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。事象別では、KHK7580 群で「補正カルシウム減少」が最も多く 37 名（11.7%）に発現し、次いで、「悪心」が 16 名（5.0%）、「嘔吐」が 14 名（4.4%）に発現した。KRN1493 群では、「補正カルシウム減少」が最も多く 50 名（15.8%）、次いで、「悪心」が 36 名（11.4%）、「腹部不快感」が 29 名（9.1%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KHK7580 群で

発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。一方、KRN1493 群では、KHK7580 群と比較して「補正カルシウム減少」（KHK7580 群 11.7%、KRN1493 群 15.8%）、「悪心」（KHK7580 群 5.0%、KRN1493 群 11.4%）、「腹部不快感」（KHK7580 群 3.2%、KRN1493 群 9.1%）、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群 3.5%、KRN1493 群 7.6%）の発現割合が高かった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.1-2）。

2.5.5.4.2 死亡（2.7.4.2.1.2）

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

第 III 相臨床試験では、7580-010 試験の KHK7580 群の 1 名（0.3%）に「急性膵炎」が、7580-012 試験の 1 名（2.6%）に「意識変容状態」が発現した。「急性膵炎」は副作用とされ、「意識変容状態」は治験薬との因果関係は否定された（2.7.4 表 2.7.4.2.1.2.1-1）。

「急性膵炎」は、7580-010 試験において、KHK7580 群の 1 名（被験者番号：041-08、61 歳男性）に、治験薬投与開始後 74 日目（Day 74）に発現し、副作用と判定された。当該被験者では、Day 65 に KHK7580 3 mg が投与された後、Day 71 に被験者の申し出により治験を中止したが、Day 74 に腹痛を自覚して救急外来を受診し、入院可能な他院へ転院した。膵炎との診断のもと、持続血液透析濾過法、人工呼吸器管理等が継続されたが、回復には至らず、Day 140 に死亡した。転院先病院は、臨床的に考えられる死因を、特発性急性膵炎、感染性仮性膵のう胞、敗血症、多臓器不全と判断した。治験責任医師は、治験薬の最終内服から当該事象の発現時点で 9 日が経過しており、当該事象について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コメントした。

「意識変容状態」は、7580-012 試験の 1 名（被験者番号：03-04、71 歳女性）で Day 237 に発現し、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者は、Day 225 に原因不明の感染症による肺炎で入院した。当該事象は重篤な有害事象の「肺炎」と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。Day 236 に転倒して頭部を殴打したため頭部 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。Day 237 に意識レベルが低下したため治療を開始し、Day 238 に治験薬投与及び治験を中止した。中止前には KHK7580 1 mg が投与されていた。以降、治療は継続されたものの回復には至らず、Day 242 に死亡した。治験責任医師は、本事象は髄膜炎（疑い）によるものであり、感染性疾患である髄膜炎は偶発的事象であると考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

その他の安全性評価試験（7580-003 試験、7580-005 試験）では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.5.5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3）

「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重篤な副作用」と定義した。

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

その他の重篤な有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 114 名（23.1%）に発現した。SOC 別では、「心臓障害」及び「障害、中毒および処置合併症」に属する事象が最も多く各 23 名（4.7%）に発現し、次いで「感染症および寄生虫症」に属する事象が 17 名（3.4%）に、「良性、悪性お

よび詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が 13 名（2.6%）に発現した。事象別では、「シャント閉塞」が最も多く 8 名（1.6%）に発現し、次いで「シャント狭窄」が 7 名（1.4%）に、「末梢動脈閉塞性疾患」が 6 名（1.2%）に、「狭心症」及び「腹膜炎」が各 5 名（1.0%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.3.1-1）。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 57 名（18.0%）、KRN1493 群で 317 名中 44 名（13.9%）にその他の重篤な有害事象が発現し、KHK7580 群で発現割合が高かった。SOC 別では、両投与群で「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象が最も多く KHK7580 群で 12 名（3.8%）、KRN1493 群で 11 名（3.5%）に発現した。次いで、KHK7580 群では「心臓障害」に属する事象が 11 名（3.5%）、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が各 8 名（2.5%）に発現し、KRN1493 群では「感染症および寄生虫症」に属する事象が 8 名（2.5%）に発現した。事象別では、KHK7580 群で「シャント狭窄」が最も多く 5 名（1.6%）に発現し、次いで「狭心症」、「肺炎」、「シャント機能不全」が各 3 名（0.9%）に発現した。KRN1493 群では「シャント閉塞」が最も多く 6 名（1.9%）に発現し、次いで、「シャント狭窄」が 3 名（0.9%）に発現した。各事象の発現割合に、KHK7580 群と KRN1493 群で差は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.3.1-1）。

その他の重篤な副作用は、KHK7580 群全体で 493 名中 13 名（2.6%）に発現した。試験別では、7580-010 試験で 317 名中 8 名（2.5%）、7580-011 試験で 137 名中 5 名（3.6%）に発現し、7580-012 試験では発現しなかった。SOC 別では、「心臓障害」に属する事象が最も多く 5 名（1.0%）に発現し、次いで、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する事象が 3 名（0.6%）に発現した。事象別では、「うっ血性心不全」が最も多く 2 名（0.4%）に発現し、その他、「不整脈」、「狭心症」、「心筋症」、「頭位性回転性めまい」、「白内障」、「腸閉塞」、「薬物性肝障害」、「肝膿瘍」、「乳癌」、「結腸癌」、「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」が各 1 名（0.2%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.3.1-2）。

7580-010 試験の KRN1493 群では、317 名中 6 名（1.9%）にその他の重篤な副作用が発現した。SOC 別では、「心臓障害」に属する事象が最も多く 2 名（0.6%）に発現した。事象別では、「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」、「脳梗塞」が各 1 名（0.3%）に発現した。各副作用の発現割合に、KHK7580 群と KRN1493 群で差は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.3.1-2）。

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

7580-003 試験では、その他の重篤な有害事象は、単回投与期のステップ 1（1 mg）で 1 名に「シャント閉塞」が発現したが、治験薬との因果関係は否定された（5.3.3.2-1 Listing 14.3.2-2）。単回投与期のステップ 2（4 mg）及びステップ 3（12 mg）、反復投与期、延長投与期ではその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

7580-005 試験では、その他の重篤な有害事象は、KHK7580 0.5 mg 群で「胆石症」及び「シャント閉塞」が各 1 名（3.2%）、KRN1493 群で「血栓性脳梗塞」が 1 名（3.3%）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4 表 2.7.4.2.1.3.2-1）。

2.5.5.4.4　その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1.4）

重篤な有害事象以外の事象のうち、7580-003 試験及び 7580-005 試験では治験を中止したすべての事象、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験では治験薬投与を中止又は休薬したす

べての事象を「その他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「その他の重要な副作用」と定義した。

1）第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）

その他の重要な有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 82 名（16.6%）に発現した。SOC 別では、「臨床検査」に属する事象が最も多く 56 名（11.4%）に発現し、次いで、「胃腸障害」に属する事象が 8 名（1.6%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 5 名（1.0%）、「感染症および寄生虫症」に属する事象が 4 名（0.8%）に発現した。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 43 名（8.7%）に発現し、次いで「血中カルシウム減少」が 12 名（2.4%）、「悪心」及び「低カルシウム血症」が各 4 名（0.8%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.4.1-1）。

7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 51 名（16.1%）、KRN1493 群で 317 名中 84 名（26.5%）にその他の重要な有害事象が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。SOC 別では、両群で「臨床検査」に属する事象が最も多く KHK7580 群 34 名（10.7%）及び KRN1493 群 63 名（19.9%）に発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。次いで、KHK7580 群では「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」に属する事象が各 5 名（1.6%）に発現し、KRN1493 群では「胃腸障害」に属する事象が 15 名（4.7%）、「代謝および栄養障害」に属する事象が 5 名（1.6%）に発現した。事象別では、KHK7580 群で「補正カルシウム減少」が最も多く 28 名（8.8%）に発現し、次いで「血中カルシウム減少」が 6 名（1.9%）、「低カルシウム血症」が 4 名（1.3%）、「悪心」が 3 名（0.9%）に発現した。KRN1493 群では「補正カルシウム減少」が最も多く 43 名（13.6%）に発現し、次いで「血中カルシウム減少」が 19 名（6.0%）、「悪心」が 7 名（2.2%）、「腹部不快感」が 4 名（1.3%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN1493 群と比較して KHK7580 群で発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。一方、「補正カルシウム減少」（KHK7580 群 8.8%、KRN1493 群 13.6%）、「血中カルシウム減少」（KHK7580 群 1.9%、KRN1493 群 6.0%）については、KHK7580 群と比較して KRN1493 群で発現割合が高かった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.4.1-1）。

これら多く発現したその他の重要な有害事象はいずれも副作用とされた（2.7.4 表 2.7.4.2.1.4.1-2）。

2）その他の臨床試験（7580-003 試験、7580-005 試験）

7580-003 試験では、反復投与期のステップ 5（4 mg）で 3 名に「血中カルシウム減少」が発現し、いずれも副作用とされた。その他に単回投与期のステップ 3（12 mg）で「乳房腫瘤」、反復投与期のステップ 4（1 mg）で「肝機能検査異常」、反復投与期のステップ 5（4 mg）で「硝子体剥離」が各 1 名に発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.3.2-1 Listing 14.3.2-3）。

7580-005 試験では、その他の重要な有害事象は、KHK7580 2 mg 群の 4 名（13.3%）、プラセボ群の 2 名（6.7%）、KRN1493 群の 2 名（6.7%）に発現した。事象別では、プラセボ群で「動悸」及び「補正カルシウム減少」が各 1 名（3.3%）に発現し、2 mg 群で「補正カルシウム減少」が 3 名（10.0%）、「倦怠感」が 1 名（3.3%）に発現し、KRN1493 群で「補正カルシウム減少」及び「血中カルシウム減少」が各 1 名（3.3%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.4.2-1）。いずれの事象も副作用とされた。

2.5.5.4.5 有害事象の部分集団解析（2.7.4.2.1.1.2.4）

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況を、人口統計学的特性別、ベースラインの臨床検査値別、前治療歴別、疾患特性別に部分集団解析を行った。

このうち、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義される性別、年齢別、原疾患別の評価結果を以下に示す。

性別に関して、男性と女性で有害事象の発現割合に差は認められなかったが、副作用の発現割合は女性の方が高かった（男性 36.8%、女性 52.7%）。事象別では、男性で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかったが、女性では「嘔吐」（男性 2.1%、女性 7.8%）及び「悪心」（男性 2.8%、女性 8.4%）、「腹部不快感」（男性 2.1%、女性 6.6%）の発現割合が高かった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.4-1、表 2.7.4.2.1.1.2.4-2）。このように、KHK7580 群全体では、男性と比較して女性の方が副作用の発現割合が高く、事象別では上部消化管障害関連事象である「嘔吐」及び「悪心」の発現割合が高かった。7580-010 試験の KRN1493 群においても同様の傾向が認められ、女性では男性と比較して副作用（男性 55.3%、女性 67.0%）、「嘔吐」（男性 4.0%、女性 11.0%）、「悪心」（男性 9.3%、女性 16.5%）、「腹部不快感」（男性 7.5%、女性 13.2%）の発現割合が高かった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-7.3、Table 5.3.5.3.1.4-7.4）。このことから、女性で上部消化管障害関連事象が多く発現したのは、KHK7580 に特有のものではなく、KRN1493 と共通の現象であると考えられた。

年齢別に関して、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で有害事象の発現割合に差は認められなかったが、副作用の発現割合は 65 歳以上の被験者の方が高かった（65 歳未満 38.5%、65 歳以上 46.8%）。事象別では、65 歳未満の被験者で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかったが、65 歳以上の被験者では「補正カルシウム減少」（65 歳未満 9.2%、65 歳以上 13.2%）及び「下痢」（65 歳未満 1.1%、65 歳以上 4.1%）の発現割合が高かった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.4-3、表 2.7.4.2.1.1.2.4-4）。このように KHK7580 群全体では、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者の方が副作用の発現割合が高く、事象別では「補正カルシウム減少」の発現割合が高かった。ただし、その他の低 Ca 血症関連事象である「血中カルシウム減少」（65 歳未満 3.7%、65 歳以上 3.6%）及び「低カルシウム血症」（65 歳未満 2.6%、65 歳以上 1.8%）の発現割合に差は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.4-4）。また、各試験における副作用の発現割合は、7580-010 試験で 65 歳未満 43.8%及び 65 歳以上 45.9%、7580-011 試験で 65 歳未満 27.7%及び 65 歳以上 46.3%、7580-012 試験で 65 歳未満 38.1%及び 65 歳以上 55.6%であり、「補正カルシウム減少」の発現割合は、7580-010 試験で 65 歳未満 10.7%及び 65 歳以上 12.8%、7580-011 試験で 65 歳未満 4.8%及び 65 歳以上 11.1%、7580-012 試験で 65 歳未満 14.3%及び 65 歳以上 22.2%であった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-8.3、Table 5.3.5.3.1.4-8.4）。以上のように、KHK7580 群における副作用及び「補正カルシウム減少」の年齢別の発現割合の差に試験間で一貫性は認められず、低 Ca 血症関連事象においても一貫性が認められなかったことから、65 歳以上の高齢者で、KHK7580 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

原疾患別に関して、原疾患が糖尿病性腎症の被験者とその他の被験者では、有害事象及び副作用の発現割合に差は認められなかった。事象別では、糖尿病性腎症の被験者で「補正カルシウム減少」（糖尿病性腎症 14.9%、その他 9.7%）の発現割合が高かったが、その他の被験者で発現割合が 3%以上高かった副作用は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.4-15、表 2.7.4.2.1.1.2.4-16）。このように KHK7580 群全体では、その他の被験者と比較して糖尿病性腎症の被験者の方が「補正カルシウム減少」の発現割合が高かった。ただし、その他の低 Ca 血症

関連事象である「血中カルシウム減少」（糖尿病性腎症 3.3%、その他 3.8%）及び「低カルシウム血症」（糖尿病性腎症 2.5%、その他 2.2%）の発現割合に差は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.4-16）。また、各試験における「補正カルシウム減少」の発現割合は、7580-010 試験で糖尿病性腎症 15.3%及びその他 10.3%、7580-011 試験で糖尿病性腎症 14.8%及びその他 5.5%、7580-012 試験で糖尿病性腎症 11.1%及びその他 20.0%であった（5.3.5.3-1 Table 5.3.5.3.1.4-13.3、Table 5.3.5.3.1.4-13.4）。以上のように、KHK7580 群における「補正カルシウム減少」の原疾患別の発現割合の差に試験間で一貫性は認められなかったことから、糖尿病性腎症の被験者で、KHK7580 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

2.5.5.4.6 リスク評価

1）低 Ca 血症

正常マウスを用いた 2 週間反復経口投与試験（4.2.1.1-3）において、0.3、1、3 mg/kg の範囲で投与量の増加に伴い、血漿中 Ca 濃度を低下させた。正常ラットを用いた単回経口投与試験（4.2.1.1-4）において、0.1 mg/kg より有意に血清中 Ca 濃度を低下させた。また、部分腎摘ラットを用いた 2 週間反復経口投与試験（4.2.1.1-5）では、0.1 mg/kg 以上で血清中 Ca 濃度が有意に低下した。

ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）、13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）、26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）において、いずれの試験でも 0.3 mg/kg 以上の雄、0.1 mg/kg 以上の雌で薬理作用に基づく影響として血清中 Ca 濃度の低下が認められた。更に、二次的影響として、低用量群以上で眼の所見（水晶体混濁、水晶体線維膨化等）、高用量群で筋攣縮、26 週間反復投与試験で歯の所見（切歯欠損等）が認められた。

また、カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）では 1 mg/kg/day 以上（サテライト群では 0.1 mg/kg/day 以上）の雌雄、13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）では 1 mg/kg/day 以上（サテライト群では 0.3 mg/kg/day 以上）の雌雄、39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）では 0.3 mg/kg/day 以上（サテライト群でも 0.3 mg/kg/day 以上）の雌雄で薬理作用に基づく影響として血清中 Ca 濃度低下が認められた。

これらのことから、治験期間中は低 Ca 血症を重要な潜在的リスクとし、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象とした安全性の併合解析において、低 Ca 血症に関連する有害事象（MedDRA の PT「血中カルシウム減少」、「補正カルシウム減少」、「低カルシウム血症」）の発現状況を評価した。

低 Ca 血症関連の有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 83 名（16.8%）に発現し、いずれも副作用とされた（2.7.4 表 2.7.4.2.1.5.2-1、表 2.7.4.2.1.5.2-2）。事象別では、「補正カルシウム減少」が最も多く 54 名（11.0%）に発現した。その他、「血中カルシウム減少」が 18 名（3.7%）、「低カルシウム血症」が 11 名（2.2%）に発現した。7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 59 名（18.6%）、KRN1493 群で 317 名中 77 名（24.3%）に有害事象が発現し、KRN1493 群で発現割合が高かった。事象別では、「補正カルシウム減少」が KHK7580 群 37 名（11.7%）及び KRN1493 群 50 名（15.8%）、「血中カルシウム減少」が KHK7580 群 11 名（3.5%）及び KRN1493 群 24 名（7.6%）、「低カルシウム血症」が KHK7580 群 11 名（3.5%）及び KRN1493 群 4 名（1.3%）に発現した。KHK7580 群と KRN1493 群の比較では、KRN1493 群で「補正カルシウム減少」及び「血中カルシウム減少」の発現割合が高かった（2.7.4 表 2.7.4.7-1）。

以上、KHK7580 の薬理作用の一つとして血清 Ca 濃度を低下させる可能性があり、第 III 相臨床試験において一定以上の割合で低 Ca 血症に関連する有害事象が発現した。また、低 Ca 血症との関連のある可能性がある症状として、第 III 相臨床試験において、KHK7580 群全体で「筋痙縮」が 17 名（3.4%）、「処置による低血圧」が 6 名（1.2%）、「感覚鈍麻」及び「血圧低下」が各 4 名（0.8%）、「心電図 QT 延長」、「不整脈」、「低血圧」が各 3 名（0.6%）、「口の感覚鈍麻」及び「異常感」が各 2 名（0.4%）、「痙攣発作」が 1 名（0.2%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.7-1）。これらのことから、低 Ca 血症を KHK7580 における重要な特定されたリスクに設定した。

2）QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈

第 2 回 DSUR まではリスク名を「心臓障害」としていたが、第 3 回 DSUR 調査単位期間中に「心臓障害」のうち「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」を「重要な潜在的リスク」と判断したことから、リスク名を「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」に変更した。

カニクイザルを用いた単回投与テレメトリー試験において、3 mg/kg 以上で心拍数の増加、10 mg/kg で血圧の上昇及び QTc の延長が認められた（4.2.1.3-8）。

カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）では、1 及び 3 mg/kg/day 投与群で QTc の延長が認められた。13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）では、ホルター心電図検査において、1 mg/kg /day 以上の投与群の雄及び 3 mg/kg/day 投与群の雌で QTc の延長が認められた。3 mg/kg/day 投与群の雄では心拍数の減少及び心室性期外収縮が認められ、3 mg/kg/day 投与群の雌で心拍数の増加が認められた。39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）では、1 及び 3 mg/kg/day 投与群の雌雄で QTc 延長が認められ、3 mg/kg 投与群の雄で心拍数の増加が認められた。

KHK7580 は hERG 電流（4.2.1.3-2）及びヒト主要心筋イオンチャネルに阻害作用を示さず（4.2.1.3-3、4.2.1.3-4）、モルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった（4.2.1.3-5）。また、カニクイザルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）では、QTc 延長は血中 Ca 濃度の低下と相関していた。これらのことから、認められた心血管系への影響は、KHK7580 の直接作用ではなく、血中 Ca 濃度低下に基づくと考えられた。

したがって、KHK7580 の薬理作用が強く発現した場合、血中 Ca 濃度が低下し、心電図 QT 間隔延長等を生じる可能性が考えられる。

これらのことから、KHK7580 の薬理作用の一つである血清 Ca 濃度低下に伴い、QT 延長が現れる可能性が考えられ、第 2 回 DSUR までは心臓障害、第 3 回 DSUR では QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈を潜在的リスクとし、第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）を対象とした安全性の併合解析においてそれぞれ MedDRA の SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象、催不整脈作用を示唆する有害事象（MedDRA の PT「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」、「心室性頻脈」）の発現状況を評価した。

「トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる有害事象は、KHK7580 群全体で 493 名中 8 名（1.6%）に発現した。事象別では、「意識消失」が 5 名（1.0%）、「心電図 QT 延長」が 3 名（0.6%）に発現した。7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 3 名（0.9%）、KRN1493 群で 317 名中 9 名（2.8%）に有害事象が発現した。事象別では、「意識消失」が KHK7580 群 1 名（0.3%）及び KRN1493 群 2 名（0.6%）、「心電図 QT 延長」が KHK7580 群 2 名（0.6%）

及び KRN1493 群 7 名（2.2%）に発現した。いずれの事象とも、KHK7580 群と KRN1493 群で発現割合に差は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.5.2-3）。

「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる副作用として、KHK7580 群全体で「心電図 QT 延長」が 493 名中 3 名（0.6%）に発現した。7580-010 試験では、「心電図 QT 延長」が KHK7580 群 2 名（0.6%）及び KRN1493 群 6 名（1.9%）に発現し、KHK7580 群と KRN1493 群で発現割合に差は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.5.2-4）。

催不整脈作用を示唆する有害事象は 7580-011 試験で「てんかん」が 137 名中 1 名（0.7%）に発現した。試験当該事象における治験薬との因果関係は否定された。7580-010 試験及び 7580-012 では催不整脈作用を示唆する有害事象は認められなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.5.2-5）。

以上、KHK7580 の薬理作用の一つである血清 Ca 濃度低下に伴い、QT 延長が現れる可能性が考えられ、第 III 相臨床試験において「トルサード　ド　ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる有害事象として「意識消失」及び「心電図 QT 延長」が発現したが、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈は発現しなかった。また、第 III 相臨床試験では、催不整脈作用を示唆する有害事象として「てんかん」が 1 名に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。これらのことから、第 3 回 DSUR までは「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈」を本剤の「重要な潜在的リスク」としていたが、第 III 相臨床試験での発現状況を踏まえリスク名を「QT 延長」と変更し、KHK7580 における重要な特定されたリスクと設定した。

3）水晶体混濁

ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）、13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-3）、26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）において、水晶体混濁が認められた。

ラットを用いた Ca 補充試験（参考 4.2.3.7.3-1）において、ラットに KHK7580 を反復投与することにより発現する眼球水晶体混濁病変は、Ca の補充により血中 Ca 濃度低下を抑制することでその発生が抑制されたことから、眼球水晶体混濁は血中 Ca 濃度の低下に起因すると考えられた。サル反復経口投与毒性試験では認められていない変化であり、ヒトにおいては、低 Ca による白内障は低 Ca 状態が約 6～12 ヵ月持続した際に発症したことが報告されていることから（Berlyne et al, 1972）、KHK7580 投与によりヒトで水晶体混濁（白内障）が発生する可能性は低いと考えられるものの、治験期間中は潜在的リスクとした。

このことから、MedDRA の SMQ「水晶体障害」に含まれる有害事象の発現状況を評価した。

「水晶体障害（SMQ）」に含まれる有害事象は、KHK7580 群全体で 12 名（2.4%）に発現した。事象別では、「白内障」が 7 名（1.4%）、「白内障手術」が 2 名（0.4%）、「後嚢部混濁」、「視力低下」、「視力障害」が各 1 名（0.2%）に発現した。7580-010 試験では、KHK7580 群で 317 名中 3 名（0.9%）、KRN1493 群で 317 名中 4 名（1.3%）に有害事象が発現した。事象別では、KHK7580 群で「白内障」、「後嚢部混濁」、「視力低下」が各 1 名（0.3%）、KRN1493 群で「白内障」、「視力低下」、「霧視」、「白内障手術」が各 1 名（0.3%）に発現した（2.7.4 表 2.7.4.2.1.5.2-5）。

「水晶体障害（SMQ）」に含まれる副作用は、KHK7580 群全体で 493 名中 3 名（0.6%）に発現した。事象別では、「白内障」、「視力低下」、「視力障害」が各 1 名（0.2%）に発現した。7580-010 試験では、副作用は KHK7580 群で「視力低下」が 1 名（0.3%）に発現し、KRN1493 群では発現しなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.5.2-6）。

以上、KHK7580 の薬理作用により血清 Ca 濃度が低下し、低 Ca 血症状態が持続した場合に水晶体混濁（白内障）が発生する可能性が示唆され、第 III 相臨床試験において「水晶体障害（SMQ）」

に含まれる副作用として「白内障」、「視力低下」、「視力障害」が発現した。しかし、個々の被験者において、発現状況に合理的な因果関係は認められなかったことから、水晶体混濁をKHK7580における潜在的リスクと設定した。

4）妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）において、死産児率の高値（1 mg/kg以上）、出生率の低値（3 mg/kg）、生後4日の生存率低値（1 mg/kg以上）、児の体重低値（0.3 mg/kg以上）が認められた。また、児の感覚反射検査（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：1 mg/kg以上）、行動発達検査（オープンフィールド検査における総歩行距離及び立ち上がり回数の高値：0.3 mg/kg以上）及び生殖器発達（陰茎亀頭包皮分離の遅延：0.3 mg/kg以上、膣開口の遅延：3 mg/kg）に影響が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）において、胎児に死亡は認められなかった。

胎児移行性に関する試験（4.2.2.3-4）において、妊娠ラットに ^{14}C-KHK7580を経口投与したときの放射能は胎盤を介し胎児へ移行することが示された。また、乳汁移行性に関する試験（4.2.2.5-1）において、授乳ラットに ^{14}C-KHK7580を経口投与したときの放射能は、乳汁中へ移行することが示された。

これらのことから、第3回DSUR（20[redacted]年10月18日～20[redacted]年10月17日）において、新たに「妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与」を重要な潜在的リスクに追加し、第III相臨床試験の治験実施医療機関へ速やかに情報伝達を行い、説明・同意文書を改訂し、被験者及び医師等にこれらの情報を提供するとともに、避妊及び妊娠した場合の医師への報告について、被験者への指導を徹底するよう注意喚起した。なお、本剤の臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、妊婦に対する使用経験はなかった。以上の結果を踏まえ、添付文書の禁忌の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を設定した。したがって、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を投与対象として想定していないことから、本剤のリスクに設定しないこととした。

5）その他の注目すべき有害事象

シナカルセト塩酸塩は、2008年より本邦で販売されているカルシミメティクスであり、血清Caを上げることなくPTH分泌抑制作用を有することから広く使用されている。

シナカルセト塩酸塩は高い効果を示す一方で、上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現する。維持透析下のSHPT患者を対象とした国内臨床試験では、573名中、悪心・嘔吐が124名（21.6%）、胃不快感が107名（18.7%）、食欲不振が56名（9.8%）、腹部膨満が34名（5.9%）に認められた（レグパラ®錠 package insert, 2015）。

これらのことから、第III相臨床試験（7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験）を対象とした安全性の併合解析において、上部消化管障害に関連する有害事象（MedDRAのPT「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」）を注目すべき有害事象と定め、これらの事象の発現状況を評価した。

上部消化管障害関連の有害事象は、KHK7580群全体で493名中96名（19.5%）に発現した。事象別では、「嘔吐」が最も多く42名（8.5%）に発現した。次いで、「悪心」が40名（8.1%）、「腹部不快感」が27名（5.5%）、「食欲減退」が11名（2.2%）、「腹部膨満」が4名（0.8%）に発現した。7580-010試験では、KHK7580群で317名中59名（18.6%）、KRN1493群で317名

中104名(32.8%)に有害事象が発現し、KRN1493群で発現割合が高かった。事象別では、KHK7580群で「嘔吐」が最も多く27名（8.5%）に発現し、次いで、「悪心」が23名（7.3%）、「腹部不快感」が14名（4.4%）に発現した。KRN1493群では「悪心」が最も多く45名（14.2%）に発現し、次いで、「嘔吐」が37名（11.7%）、「腹部不快感」が35名（11.0%）に発現した。KHK7580群とKRN1493群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN1493群と比較してKHK7580群で発現割合が3%以上高かった事象は認められなかった。一方、KRN1493群では、KHK7580群と比較して「嘔吐」（KHK7580群8.5%、KRN1493群11.7%）、「悪心」（KHK7580群7.3%、KRN1493群14.2%）、「腹部不快感」（KHK7580群4.4%、KRN1493群11.0%）の発現割合が高かった（2.7.4表2.7.4.2.1.5.2-7）。

上部消化管障害関連の副作用は、KHK7580群全体で493名中57名（11.6%）に発現した。事象別では、「悪心」が最も多く23名（4.7%）に発現した。次いで、「嘔吐」が20名（4.1%）、「腹部不快感」が18名（3.7%）、「食欲減退」が10名（2.0%）、「腹部膨満」が3名（0.6%）に発現した。7580-010試験では、KHK7580群で317名中41名（12.9%）、KRN1493群で317名中77名（24.3%）に副作用が発現し、KRN1493群で発現割合が高かった。事象別では、KHK7580群で「悪心」が最も多く16名（5.0%）に発現し、次いで、「嘔吐」が14名（4.4%）、「腹部不快感」が10名（3.2%）に発現した。KRN1493群では「悪心」が最も多く36名（11.4%）に発現し、次いで、「腹部不快感」が29名（9.1%）、「嘔吐」が19名（6.0%）に発現した。KHK7580群とKRN1493群における各事象の発現状況を比較したところ、KRN1493群と比較してKHK7580群で発現割合が3%以上高かった副作用は認められなかった。一方、KRN1493群では、KHK7580群と比較して「悪心」（KHK7580群5.0%、KRN1493群11.4%）及び「腹部不快感」（KHK7580群3.2%、KRN1493群9.1%）の発現割合が高かった（2.7.4表2.7.4.2.1.5.2-8）。

以上、第III相臨床試験において、対照群のKRN1493群よりも発現割合は低いものの、KHK7580群で一定以上の割合で上部消化管障害に関連する有害事象が発現したことから、上部消化管障害をKHK7580における特定されたリスクと設定した。なお、発現した場合の事象の重篤性を踏まえ、重要な特定されたリスクとはしなかった。

2.5.5.4.7 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

第III相臨床試験（7580-010試験、7580-011試験、7580-012試験における比較的よく見られる有害事象及び副作用を初回発現時投与量別に集計した。

KHK7580群全体で有害事象が発現した463名について、有害事象の初回発現時の治験薬投与量は0 mgが11名、1 mgが188名、2 mgが149名、3 mgが64名、4 mgが27名、5 mgが12名、6 mgが4名、7 mgが6名、8 mgが2名であった。ほとんどの投与量で「鼻咽頭炎」が最も多く発現しており、治験薬の増量に伴い新たに発現した特筆すべき事象はなかった（2.7.4 表2.7.4.2.1.1.2.2-1）。

KHK7580群全体で副作用が発現した208名について、副作用の初回発現時の治験薬投与量は0 mgが4名、1 mgが61名、2 mgが57名、3 mgが43名、4 mgが12名、5 mgが16名、6 mgが6名、7 mgが7名、8 mgが2名であった。ほとんどの投与量で「補正カルシウム減少」が最も多く発現しており、治験薬の増量に伴い新たに発現した特筆すべき事象はなかった（2.7.4表2.7.4.2.1.1.2.2-2）。

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）における比較的よく見られる有害事象及び副作用を初回発現時期別に集計した。

有害事象の初回発現時期は、Week 0～7 が 306 名、Week 8～15 が 92 名、Week 16～23 が 38 名、Week 24～31 が 21 名、Week 32~39 が 2 名、Week 40 以降が 4 名であった。治験薬投与開始後、期間をおいて新たに発現した特筆すべき事象はなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.3-1）。

副作用の初回発現時期は、Week 0～7 が 96 名、Week 8～15 が 53 名、Week 16～23 が 33 名、Week 24～31 が 14 名、Week 32~39 が 6 名、Week 40 以降が 6 名であった。治験薬投与開始後、期間をおいて新たに発現した特筆すべき事象はなかった（2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.2.3-2）。

2.5.5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法

「2.5.5.1.2 4）リスク評価」に示したように、KHK7580 の臨床試験中、重要な潜在的リスクとして、「低 Ca 血症」、「QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈（心臓障害）」、「水晶体混濁」、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与」が挙げられていた。そこで、KHK7580 の第 III 相臨床試験では、事前検査において血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上の患者（7580-010 試験のみ 9.0 mg/dL 以上）を対象とし、高度な心疾患を合併している患者（例：New York Heart Association 心機能分類 Class III 以上）、コントロール困難な高血圧を有する患者等を組み入れなかった。また、妊婦、授乳婦、妊娠の可能性を有する患者、又は医師の指導に基づく適切な避妊を実施する意思のない患者も組み入れなかった。

このような患者を組み入れなかった各試験では、KHK7580 の安全性が確認された。KHK7580 群で多く認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」、「補正カルシウム減少」、「挫傷」、「下痢」、「嘔吐」、「悪心」であった。これらの事象は 7580-010 試験の対照薬である KRN1493 群でも多く発現しており、当該試験において KHK7580 群で KRN1493 群と比較して発現割合が 3%以上高かった事象は認められなかった。

2.5.5.6 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

2.5.5.6.1 過量投与（2.7.4.5.5）

維持透析下の SHPT 患者を対象に KHK7580 の安全性を評価した 7580-003 試験、7580-005 試験、7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験では、1 回投与量として最高 12 mg が経口投与され、安全性が確認された。これらの試験では、KHK7580 を 1 回 12 mg を超えた投与量で経口投与した経験はない。

2.5.5.6.2 薬物乱用（2.7.4.5.6）

KHK7580 の臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検査項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

2.5.5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4.5.7）

KHK7580 の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1.2 及び 2.5.1.1.3 項に記載したとおり、SHPT は CKD 患者に高頻度に認められる重要な疾患であり、国内でシナカルセト塩酸塩及び／又は静注ビタミン D 製剤で治療を受けている SHPT 患者は約 12 万人（慢性透析患者の約 40%）と推定される。SHPT では、腎臓の代謝制御機能の低下に起因する PTH の過剰分泌により、線維性骨炎や異所性石灰化が生じる。また、血管の石灰化は動脈硬化の原因となり、患者の QOL や生命予後へ悪影響を及ぼす。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.1.3 項に記載したとおり、SHPT を含む CKD-MBD に対して診療ガイドラインが公表されている（日本透析医学会, 2012）。当該ガイドラインでは血清 P、Ca、PTH 濃度の管理目標値が示されており、intact PTH 濃度が高い場合は、シナカルセト塩酸塩の投与を考慮することが推奨されている。しかし、シナカルセト塩酸塩は高い intact PTH 濃度の低下効果を示す一方で、上部消化管に対する副作用が一定の割合で発現する。これらの症状は患者の負担であると同時に、十分な効果を示す用量までシナカルセト塩酸塩を増量できない一因となっている。また、シナカルセト塩酸塩は強い CYP2D6 阻害作用を有するため、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等の血中濃度を上昇させる可能性があり、これらの薬剤との併用には十分注意しなければならない。このようなシナカルセト塩酸塩が有する問題を軽減する次世代のカルシミメティクスの開発が望まれてきた。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 既存薬に比べて上部消化管障害の発現割合が低い

7580-010 試験で、上部消化管障害（副作用）の発現割合は、KHK7580 群では 12.9%（317 名中 41 名）であったのに対し、KRN1493 群では 24.3%（317 名中 77 名）であった。投与群間の発現割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））を算出したところ、−11.4%（−17.4～−5.4%）であった（5.3.5.1-2）。また、上部消化管障害（副作用）のうち、「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」の発現割合は、KRN1493 群と比較して KHK7580 群で低く、発現割合の差はそれぞれ−6.0%（−9.7～−2.3%）、−6.3%（−10.6～−2.1%）、−1.6%（−5.0～1.9%））、−1.3%（−3.0～0.5%）、0.0%（−2.4～2.4%）であった。

このことから、KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩に比べて上部消化管障害の発現割合が低い薬剤であることが示された。

2.5.6.2.2 透析施行中の SHPT 患者の intact PTH 濃度を低下させ、ガイドライン管理目標値達成に寄与する

HD 又は PD 施行中の SHPT 患者を対象としたいずれの臨床試験でも、KHK7580 投与後に intact PTH 濃度が低下した（2.5.4）。また、第 III 相臨床試験では、有効性の評価項目として、CKD-MBD の診療ガイドライン（日本透析医学会, 2012）で示された intact PTH 濃度の管理目標値（60～240 pg/mL）の達成割合を設定した。検証試験である 7580-010 試験では、達成割合は KHK7580 群で 72.7%、KRN1493 群で 76.7%であり、投与群間の達成割合の差（KHK7580 群−KRN1493 群）

（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−4.0%（−11.4～3.5%）であった。差の両側 95%信頼区間の下限値は−11.4%であり、非劣性マージンである−15%を上回ったことから、KHK7580 の KRN1493 に対する非劣性が検証された（2.5.4）。更に、HD 施行中の SHPT 患者を対象とした長期投与試験（7580-011 試験）及び PD 施行中の SHPT 患者を対象とした一般臨床試験（7580-012 試験）でも、管理目標値達成割合は 7580-010 試験と同程度であり、KHK7580 の一貫した有効性が認められた。

また、部分集団（被験者背景、治験開始前の薬剤使用状況等）について検討したが、有効性の観点で特別に配慮が必要な集団は見出だされなかった。

更に、第 III 相臨床試験の被験者組入れ基準は、KHK7580 による治療の対象となる患者集団をおおむね反映するように設定した。このため、臨床試験の被験者集団と、維持透析下の SHPT 患者との間に、臨床的に重要な差異はないと考えられた。

以上から、シナカルセト塩酸塩と同様の有効性を有する KHK7580 は、HD 及び PD 施行中の SHPT 患者の intact PTH 濃度を低下させ、ガイドラインの管理目標値達成に寄与すると考えられる。

2.5.6.2.3 intact PTH 濃度低下作用は長期にわたり持続する

第 III 相臨床試験のいずれでも、intact PTH 濃度は KHK7580 投与後に低下し、投与期間中、低下した値を維持した。このことから、KHK7580 が長期にわたって intact PTH 濃度を低下させることが示された。なお、本製造販売承認申請時点では、臨床試験の評価期間を超える長期間のデータは得られていない。

2.5.6.2.4 臨床上問題となる薬物相互作用が少ない

非臨床試験で、KHK7580 は CYP 分子種に対して強い阻害作用を示さなかった（2.6.4.5.5.2）。また、KHK7580 は *in vitro* において CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 を誘導したが、薬物相互作用試験（7580-009 試験）の結果から、KHK7580 は、これらの CYP 分子種の基質になる薬剤の薬物動態に、顕著な影響を与えないと考えられた（2.5.3.5）。以上より、KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩と併用する際には十分な注意が必要であった、三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬等 CYP2D6 基質薬とも併用が可能になる。更に、KHK7580 は、他の CYP 分子種に関しても薬物相互作用のリスクが少ない、使用しやすい薬剤であると考えられる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 低 Ca 血症

カルシミメティクスは CaR に作用して PTH の分泌を抑制することから、低 Ca 血症が発現しうる。

第 III 相臨床試験（7580-010 試験、7580-011 試験、7580-012 試験）では、KHK7580 群全体での低 Ca 血症関連事象（副作用）の発現割合は 16.8%（493 名中 83 名）であった（2.7.4.2.1.5.2）。7580-010 試験では、低 Ca 血症関連事象（副作用）の発現割合は KRN1493 群で 24.3%（317 名中 77 名）であったのに対し KHK7580 群では 18.6%（317 名中 59 名）であった（2.7.4.2.1.5.2）。また、第 III 相臨床試験の KHK7580 群では、重症度が高度、又は重篤な低 Ca 血症関連事象は発現せず、発現頻度は高かったものの、おおむね軽症で管理可能であった（2.7.4.2.1.1.2.1、2.7.4.2.1.3.1）。第 III 相臨床試験の KHK7580 群全体では、「補正カルシウム減少」、「血中カルシウム減少」、「低カルシウム血症」により、それぞれ 8.7%（493 名中 43 名）、2.4%（12

名）、0.8%（4 名）の被験者が治験薬投与を中止又は休薬したが（2.7.4.2.1.4.1）、これらの事象のほとんどは KHK7580 の休薬又は投与中止後に回復した（5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2）。更に、低 Ca 血症関連事象（副作用）は比較的早期（～投与開始後 15 週）に多く初回発現する傾向がみられたが、初回発現の時期に顕著な特徴は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2.3）。

以上から、低 Ca 血症を重要な特定されたリスクとした。投与の際には患者の血清 Ca 濃度が低値でないことを確認するとともに、頻回の血清 Ca 濃度測定によりモニタリングするように添付文書等で注意喚起することにより、リスクの軽減を図る。

2.5.6.3.2 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈

「トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）」に含まれる副作用として、第 III 相臨床試験の KHK7580 群全体では、「心電図 QT 延長」（副作用）が 0.6%（493 名中 3 名）に発現した。7580-010 試験では、「心電図 QT 延長」が KHK7580 群 0.6%（317 名中 2 名）及び KRN1493 群 1.9%（317 名中 6 名）に発現し、KHK7580 群と KRN1493 群で発現割合に差は認められなかった（2.5.5.4.6 2））。なお、第 III 相臨床試験では、催不整脈作用を示唆する副作用は発現しなかった。

また、健康成人又は HD 施行中の SHPT 患者を対象とした臨床試験（7580-001 試験、7580-002 試験、7580-003 試験、7580-005 試験）で、KHK7580 が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。その結果、KHK7580 が、ICH E14 ガイドラインで定義された基準（QT/QTc 間隔への作用の平均値としておよそ 5 msec）を上回る QT 間隔延長作用を有することが示された（2.7.2.4.1）。一方、7580-001 試験、7580-002 試験、7580-003 試験で、QTcF 間隔のベースラインからの変化量と血清補正 Ca 濃度に負の相関が認められた（2.5.3.6、5.3.3.2-1）。また、非臨床安全性薬理試験において、KHK7580 は hERG 電流及びその他の心筋イオンチャネルに影響は認められず、モルモット乳頭筋及びラット右心房にも影響は認められなかった（2.6.2.1.3）。更に、QT 延長の原因の一つとして低 Ca 血症が知られていることから、臨床試験で認められた QT 間隔延長作用は、心血管系への直接作用ではなく血中 Ca 濃度低下を介したものであると考えられた。

以上から、QT 延長を重要な特定されたリスクとした。本リスクは、血清 Ca 濃度をモニタリングすることにより軽減できると考えられることから、添付文書等に記載して注意喚起する。

2.5.6.3.3 妊娠中の薬物曝露による胎児への影響

ラットを用いた生殖発生毒性試験で、死産児率の高値、生存率の低値等が認められた（2.4.4.5）。このため、妊娠中の薬物曝露による胎児への影響を受け、KHK7580 の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とすることとした。なお、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されたため、妊婦に対する使用経験はない。

2.5.6.3.4 肝機能障害患者で作用が強くあらわれるおそれがある

7580-008 試験で肝機能障害の影響を検討した結果、C_{max} は健康成人及び肝機能障害患者で顕著な差が認められず、$AUC_{0-\infty}$は、肝機能障害患者の方が 1.28～2.18 倍高かった（2.7.2.3.3.4）。このことから、KHK7580 の薬物動態は肝機能低下により影響を受け、肝機能障害を有する患者では KHK7580 の血漿中曝露量が増大する可能性があるため、肝機能低下患者に投与する際には注意が必要であると考えられた。

以上から、肝機能障害を有する患者では血中 KHK7580 濃度が上昇するおそれがある旨を添付文書等に記載し、注意喚起する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

上述のとおり、KHK7580 は、シナカルセト塩酸塩と同様に透析施行中の SHPT 患者の intact PTH 濃度を低下させてガイドライン管理目標値達成に寄与し、その効果は長期にわたって持続する。また、シナカルセト塩酸塩と比較して KHK7580 は上部消化管障害の発現割合が低く、臨床上問題となる薬物相互作用を有しない。一方で、シナカルセト塩酸塩と同様に、血中 Ca 濃度の低下による、低 Ca 血症や QT 延長の発現が懸念される。しかしながら、KHK7580 の投与によるこれらのリスクは、臨床現場で広く使用されているシナカルセト塩酸塩による同様のリスクを上回るものではなく、血中 Ca 濃度のモニタリングにより、軽減することが可能である。以上から、KHK7580 のベネフィットはリスクを上回り、シナカルセト塩酸塩の問題点を解決する、新規の有用な薬剤になると考える。

KHK7580 の臨床上の位置付けはシナカルセト塩酸塩と同様であり、以下の効能・効果及び用法・用量を予定している。

【予定される効能・効果】

維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症

【予定される用法・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 12 mg まで経口投与することができる。

2.5.7 参考文献

Berlyne et al, 1972
Berlyne GM, Ari JB, Danovitch GM, Blumenthal M. Cataracts of chronic renal failure. Lancet. 1972;1(7749):509-11.

Bover et al, 2016
Bover J, Ureña P, Ruiz-García C, daSilva I, Lescano P, del Carpio J, et al. Clinical and Practical Use of Calcimimetics in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:161-74.

DOPPS, 2012
2012 DOPPS Annual Report [Internet]. [cited 2017 Feb 21]. Available from: http://www.dopps.org/annualreport/html/vitdgroup_c_Japan2011.htm.

Moe et al, 2006
Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006;69:1945-53.

Nakamura, 2014
Nakamura M. Current status and outlook of the parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. 内分泌甲状腺外会誌. 2014;31(3):210-3.

Pei et al, 1993
Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. Kidney Int 1993;44(1):159-64.

政金, 2016
政金生人. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2015 年 12 月 31 日現在. 東京:（社）日本透析医学会統計調査委員会; 2016. 73p.

日本透析医学会, 2012
社団法人 日本透析医学会. 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. 透析会誌. 2012;45(4):301-56.

レグパラ®錠 package insert, 2015
レグパラ®錠 12.5mg, 25mg, 75mg [package insert]. 東京: 協和発酵キリン株式会社; 2015.

レグパラ®錠申請資料概要 M273, 2007
レグパラ®錠 25 mg、75 mg 申請資料概要. 2.7.3 臨床的有効性の概要. 東京, 日本:キリンファーマ株式会社; 2007.