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
PHPT	Primary hyperparathyroidism（原発性副甲状腺機能亢進症）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
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）

用語の定義

用語	定義
AMG 073 20000204 試験	副甲状腺癌又は難治性 PHPT 患者を対象にシナカルセト塩酸塩を 1 日 30～90 mg 投与した第 II 相臨床試験
$AUC_{0-\tau}$	一投与間隔の血漿中薬物濃度―時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
BMI	Body mass index（体重（kg）／身長（m）^{2}）
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CYP	チトクローム P450（Cytochrome P450）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
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
KRN1493-101 試験	副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高カルシウム血症患者を対象としたシナカルセト塩酸塩国内第 III 相臨床試験
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PT	MedDRA における基本語
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	心拍数で補正した QT 間隔
SMQ	MedDRA における標準検索式
SOC	MedDRA における器官別大分類
一変申請	医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請
治験薬	KHK7580

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.5 臨床に関する概括評価 5
1 製品開発の根拠 5
1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 5
1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点 5
1.1.1.1 副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症の臨床特性 5
1.1.1.2 PHPT における高 Ca 血症の治療 6
1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性 6
1.2 臨床開発計画 7
1.3 GCP 遵守に関する記述 7
2 生物薬剤学に関する概括評価 8
3 臨床薬理に関する概括評価 9
3.1 薬物動態学的特性 9
3.2 薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因 9
3.3 QT/QTc 間隔に対する影響 9
4 有効性の概括評価 10
4.1 有効性評価計画 10
4.1.1 有効性評価項目（2.7.3-1.1.1） 10
4.1.2 有効性の解析 10
4.2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3-3.1.3） 10
4.2.1 被験者の内訳（2.7.3-3.1.2） 10
4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3-3.1.3） 10
4.3 有効性評価結果 11
4.3.1 血清補正 Ca 濃度（2.7.3-3.2.1、3.2.2.1、3.2.2.2） 11
4.3.2 血清 intact PHT 濃度及び血清 whole PTH 濃度（2.7.3-3.2.2.3、3.2.2.4） 12
4.3.3 部分集団解析（2.7.3-3.3） 13
4.3.3.1 原疾患ごとの血清補正 Ca 濃度の推移 13
4.3.3.2 原疾患ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度の推移 14
4.4 長期投与時における効果の持続、耐薬性（2.7.3-5） 15
4.5 用法及び用量の設定（2.7.3-4） 15
5 安全性の概括評価 17
5.1 安全性評価の計画 17
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） 17
5.1.2 安全性の評価方法 17
5.1.2.1 安全性解析対象集団 17

5.1.2.2 安全性評価項目 17
5.1.2.3 部分集団解析 17
5.1.2.4 リスク評価 17
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（1.13.1-3） 18
5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 18
5.3.1 主な組入れ基準 18
5.3.2 曝露の状況（2.7.4-1.2.2） 19
5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4-1.3） 19
5.4 有害事象 19
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） 19
5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4-2.1.2） 19
5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4-2.1.3） 20
5.4.4 他の重要な有害事象（2.7.4-2.1.4） 20
5.4.5 リスク評価 20
5.4.5.1 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈 20
5.4.5.2 水晶体障害 20
5.4.5.3 上部消化管障害 20
5.4.6 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 20
5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法 21
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 21
5.6.1 過量投与（2.7.4-5.5） 21
5.6.2 薬物乱用（2.7.4-5.6） 21
5.6.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4-5.7） 21
5.7 市販後の使用経験（2.7.4-6） 21
5.7.1 推定曝露患者数 21
5.7.2 重篤な有害事象 21
6 ベネフィットとリスクに関する結論 23
6.1 治療の背景 23
6.1.1 疾患又は症状 23
6.1.2 現行の治療 23
6.2 ベネフィット 23
6.3 リスク 25
6.4 ベネフィット・リスク評価 25
7 参考文献 27

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

1.1.1 目標適応症の臨床的特性、既存治療における問題点

1.1.1.1 副甲状腺癌及び副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症の臨床特性

原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）は、病変した副甲状腺から副甲状腺ホルモン（PTH）が過剰分泌される疾患である。PHPT の原因は、副甲状腺の 1 腺腫大（腺腫）が 80～85%[1)]と最も多く、多腺腫大（過形成又は double adenoma）が 15～20%[1)]、副甲状腺癌が<1～4.8%[2, 3)]と言われている。副甲状腺癌は副甲状腺に発生する進行の遅い腺癌であり、そのほとんどは PHPT を合併している。

通常、血中カルシウム（Ca）濃度が上昇すると、副甲状腺細胞表面上の Ca 受容体を介して負のフィードバック機構が働き、PTH の分泌が抑制される。しかし、PHPT ではこのフィードバック機構が働かず、血中 Ca 濃度が高値であっても PTH の分泌が抑制されない。PTH の分泌が亢進した状態では、骨吸収の促進、腎近位尿細管でのビタミン D 合成亢進による腸管からの Ca の再吸収促進、腎遠位尿細管での Ca 再吸収が亢進し、血中 Ca 濃度が更に上昇する [4)]。

一般的に、血中 Ca 濃度が上昇すると、次のような臨床症状を示す。血清 Ca 濃度が 11.5～12 mg/dL を超えると、疲労、抑うつ、精神錯乱、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、可逆性の腎尿細管障害、頻尿、QT 間隔の短縮、不整脈が発現する。血清 Ca 濃度が 13 mg/dL を超えると腎臓、皮膚、血管、肺、心臓、胃で石灰化が生じる。更に、血清 Ca 濃度が 15～18 mg/dL 以上に上昇すると、昏睡や心停止を起こすおそれがある [5)]。血中 Ca 濃度の高値は PHPT 患者の生命予後の独立したリスク因子として指摘されている。血中 Ca 濃度の高値は心筋梗塞の独立したリスク因子でもあり、血中 Ca 濃度のコントロール不良は心血管に関連した生命予後に影響を与える可能性がある。実際に欧米では、PHPT 患者は健康成人に比べて死亡率が高く、その主な要因として心血管障害が挙げられている [6)]。これらのことから、PHPT において血中 Ca 濃度のコントロールは臨床的に非常に重要である。

PHPT 治療の第一選択は副甲状腺摘出術（PTx）であり [2)]、病的副甲状腺をすべて摘出することによって、血中 Ca 濃度は速やかに低下する。しかしながら、PHPT では合併症等の問題で PTx が不可能な患者、PTx 施行後に再発する患者が存在する。また、副甲状腺癌では PTx 時に腫瘍周囲の組織を含めて広範囲に摘出した場合でも、再発する患者が存在し [7)]、多発病変による転移等により PTx での病的副甲状腺の全切除が不可能な患者も存在する。これらの患者では血中 Ca 濃度のコントロールが不良となる場合がある。

本邦での副甲状腺癌患者数、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者数は少数である。甲状腺外科研究会が 1990～2000 年の 11 年間実施したアンケート調査 [8)]によれば、全国 120 施設で PHPT 患者数が 3152 名集計された。これらのうちの PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者数は更に少数である。また、前述のとおり、副甲状腺癌患者のほとんどが PHPT を合併しており、副甲状腺癌による PHPT 患者は全 PHPT 患者の<1～4.8%であると言われていることから、副甲状腺癌に

よる PHPT 患者数は副甲状腺癌患者数と同等と考えられる。また、世界的に副甲状腺癌の罹患率は 1 年間で 100 万人に 1 人以下であると言われている [9]。このことからも、本邦の副甲状腺癌患者数は非常に少ないことが予想される。

1.1.1.2 PHPT における高 Ca 血症の治療

PHPT における高 Ca 血症の治療は外科的治療及び内科的治療に大別できる。外科的治療としては PTx、経皮的エタノール注入療法、interstitial laser photocoagulation、radiofrequency ablation、high intensity focused ultrasonography 等が施行されている。前述のとおり、PTx は第一選択の治療法である。手術不能である場合や、手術適応に合致しない場合には内科的治療が考慮される。PHPT における高 Ca 血症に対しては、従来からの高 Ca 血症に対する治療と同様に、生理食塩液の大量輸液、フロセミドの利尿、カルシトニン、ビスホスホネート製剤等の投与が行われてきたが、これらの薬剤による血中 Ca 濃度低下作用は一過性であることが報告されていた [2]。副甲状腺癌による PHPT における高 Ca 血症は、悪性腫瘍における高 Ca 血症に対する治療法に準じて治療されており、ビスホスホネート製剤の点滴静注が行われてきた。

そのような中で、2014 年 2 月、本邦でシナカルセト塩酸塩が副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症に対して製造販売承認を取得した。なお、現在に至っても、これらの患者に対する適応を持つ唯一の薬剤である。ゾレドロン酸等のビスホスホネート製剤の点滴静注の血中 Ca 濃度低下効果は多くの場合、次第に減弱することが知られているが、シナカルセト塩酸塩はゾレドロン酸の反復投与に抵抗性となった患者に対しても血清 Ca 濃度低下作用を示すことが報告されており [10]、副甲状腺癌の高 Ca 血症治療では、積極的な使用が考慮されている。しかしながら、シナカルセト塩酸塩では「悪心」及び「嘔吐」等の上部消化管障害の副作用が一定の割合で発現することが臨床的な課題であった。副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者 7 名を対象とした国内第 III 相臨床試験（KRN1493-101 試験）では、主な副作用として、「悪心」が 4 名（57.1%）、「嘔吐」が 3 名（42.9%）に認められた。また、海外の副甲状腺癌及び難治性 PHPT 患者 46 名を対象に実施したシナカルセト塩酸塩の第 II 相試験（AMG 073 20000204 試験）では、主な副作用として、「悪心」が 27 名（58.7%）、「嘔吐」が 19 名（41.3%）に認められた。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場合があり、これらの薬剤との併用には十分注意する必要がある。

1.1.2 申請医薬品の薬理学的特性

KHK7580 は、田辺三菱製薬株式会社とキリンファーマ株式会社（現協和キリン株式会社）の共同研究で開発された新規カルシミメティクスである。KHK7580 はシナカルセト塩酸塩と同様に、副甲状腺細胞表面上の Ca 受容体にアロステリックに作用し、受容体の細胞外 Ca への感受性を高めることによって、PTH の分泌を抑制する。KHK7580 は、これまでの臨床試験成績及び非臨床試験成績から、シナカルセト塩酸塩と同程度の血中 Ca 濃度低下作用を有するとともに、上部消化管障害の副作用を軽減しうることが示されている。このため、副甲状腺癌患者、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者のうち、上部消化管障害を理由にシナカルセト塩酸塩を使用できない又は十分な薬効が得られるまでシナカルセト塩酸塩を増量できない集団に対する治療が可能となることが期待される。更に、主要な CYP に対する強い阻害作用及び誘導作用を有さないため、薬物相互作用の観点からもシナカルセト塩酸塩と比較し、使いやすい薬剤となることが期待される。

1.2 臨床開発計画

KHK7580 は、2018 年 3 月に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を効能・効果として製造販売承認され、2018 年 5 月に「オルケディア®錠 1mg、オルケディア®錠 2mg」として発売された。

1.1.2 項で述べたように、KHK7580 は副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対する効果が期待されたことから、これらの患者を対象とした第 III 相臨床試験（7580-101 試験）を計画し、医薬品医療機器総合機構に対して機構相談を実施した。その際に、7580-101 試験の対象となる母集団は少数であるが、有効性及び安全性の情報を広く集め、臨床試験の成功確率を高める観点からも、可能な限り多くの被験者を組み入れるよう助言を受けた。これらの助言を踏まえ、7580-101 試験の主要評価項目を「評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合」、目標被験者数を「治験薬投与被験者として 10 名以上」とすることとした。更に、本相談において、投与されたすべての被験者について投与開始後 24 週の検査が終了した時点（中止被験者においては中止時点）で中間解析を実施し、その試験成績に基づき KHK7580 の一変申請を行うことは可能との見解を同機構より得た。

7580-101 試験は 2017 年 10 月から開始し、18 名（PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者 15 名、副甲状腺癌患者 3 名）の被験者に KHK7580 が投与された。本治験の試験成績を評価資料として副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対する適応追加を目的とした一変申請を行うこととした。

なお、KHK7580 は、当該疾患に対する治療薬として、2019 年 3 月 4 日に希少疾病用医薬品指定を受けた（指定番号：（31 薬）第 426 号）。

今回の一変申請における申請データパッケージを Table 1.2-1 に示した。

Table 1.2-1 申請データパッケージ

試験番号 試験の種類 国内外	目的	試験デザイン 及び対照の種類	薬剤、用法及び用量（計画時）	投与被験者数	投与期間	試験報告書の添付場所
7580-101 第 III 相 国内	有効性 安全性	非盲検 個体内用量調整	KHK7580 2～24 mg（1 日投与量）を経口投与 開始用量：2 mg 1 日 1 回 （事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えた被験者は 2 mg 1 日 2 回で開始可能） 以降は、血清補正 Ca 濃度に応じて以下のいずれかの用法・用量に調整した。ただし、用法・用量の調整は原則 1 段階ずつとした。 (1) 2 mg 1 日 1 回 (1 日投与量 2 mg) (2) 2 mg 1 日 2 回 (1 日投与量 4 mg) (3) 4 mg 1 日 2 回 (1 日投与量 8 mg) (4) 6 mg 1 日 2 回 (1 日投与量 12 mg) (5) 6 mg 1 日 3 回 (1 日投与量 18 mg) (6) 6 mg 1 日 4 回 (1 日投与量 24 mg)	18 名	52 週間	5.3.5.2-1

1.3 GCP 遵守に関する記述

7580-101 試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、本邦の規制要件及び当該臨床試験実施時における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

KHK7580 の適応症及び用法・用量に対する今回の一変申請にあたり、原薬及び製剤の製造方法並びに製剤処方の変更はないため、本申請において生物薬剤学試験は新たに実施していない。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態学的特性

7580-101 試験において KHK7580 が投与された副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者 18 名から得られたデータを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。得られた PPK パラメータを用いて、1000 名の PHPT 患者に、KHK7580 を 7580-101 試験において投与量が最小であった 2 mg、1 日 1 回又は投与量が最大であった 6 mg、1 日 4 回、等間隔で 7 日間反復経口投与したときの薬物動態（PK）をシミュレーションにより推定した。いずれの用法・用量においても血漿中 KHK7580 濃度はおおむね 5 日以内に定常状態に達すると考えられた。KHK7580 を 2 mg、1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の推定値はそれぞれ、173 ng/mL（106～242 ng/mL）（中央値（5～95 パーセンタイル値）、以降同様）及び 2110 ng·h/mL（1150～3800 ng·h/mL）であった。KHK7580 を 6 mg、1 日 4 回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の推定値はそれぞれ、1210 ng/mL（721～2070 ng/mL）及び 6300 ng·h/mL（3480～11500 ng·h/mL）であった。

3.2 薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因

PPK 解析により、PK に影響を及ぼす内因性要因候補として、性別、年齢、体重、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、ヘモグロビン、クレアチニンクリアランス、補正 Ca 及び intact PTH を共変量に加え検討した。これらの共変量はいずれも KHK7580 の PK に大きな影響を与えないことが示唆された。

外因性要因の検討は新たに実施していない。

3.3 QT/QTc 間隔に対する影響

7580-101 試験では、12 誘導心電図検査で治験薬投与開始後に臨床上問題となる異常が認められた被験者はいなかった。

なお、既提出のオルケディア®申請資料（1.13.1-3）に記載したように、臨床試験において KHK7580 が「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日、薬食審査発 1023 第 1 号）」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ため、ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

4 有効性の概括評価

KHK7580 の有効性は、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象に、国内で実施された 7580-101 試験を用いて評価した。

4.1 有効性評価計画

4.1.1 有効性評価項目（2.7.3-1.1.1）

KHK7580 の有効性の評価に用いた 7580-101 試験での有効性評価項目を以下に示した。

＜主要評価項目＞

- 評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合

＜副次評価項目＞

- 評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合
- 検査時点別の血清補正 Ca 濃度
- 検査時点別の intact PTH 濃度
- 検査時点別の whole PTH 濃度

4.1.2 有効性の解析

7580-101 試験の解析方法は 2.7.3-1.2 に示した。

4.2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3-3.1.3）

4.2.1 被験者の内訳（2.7.3-3.1.2）

7580-101 試験では、参加について文書による同意を得た被験者 28 名のうち、適格となった 18 名に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者 18 名すべてを FAS に採用した。登録不適格と判定された理由とその被験者数（重複あり）は、選択基準の「事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者」に合致しなかった被験者が 10 名、除外基準の「その他、治験責任医師等が本治験への参加に対して好ましくないと判断した患者」に合致した被験者が 2 名であった。

7580-101 試験は、主要評価項目の達成可否を評価する最大 24 週間の評価期と、その後に続く延長投与期で構成されるデザインとした。治験薬投与開始後、評価期に 2 名、延長投与期に 1 名の計 3 名（16.7%）が治験を中止した。中止理由は、中止基準の「被験者より中止の申し出があった場合」、「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断した場合」、「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断した場合」が各 1 名であった。時期別では、Week 8～15 に中止した被験者が 1 名、Week 16～23 に中止した被験者が 2 名であった。

評価期を完了した被験者は 18 名中 16 名であった。延長投与期に移行した 1 名が中止したため、治験を完了した被験者は 15 名であった。

4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性（2.7.3-3.1.3）

7580-101 試験で治験薬が投与された被験者 18 名について、性別は、男性が 5 名（27.8%）、女性が 13 名（72.2%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 62.2±11.9 歳であり、

BMI は 22.82±3.11 kg/m^2 であった。原疾患は、PTx 不能の PHPT が最も多く、13 名（72.2%）であり、次いで副甲状腺癌が 3 名（16.7%）、術後再発の PHPT が 2 名（11.1%）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 13 名であり、その 1 日あたりの投与量は 81.5±71.3 mg であった。ベースラインの血清補正 Ca 濃度は 11.73±0.84 mg/dL であった。ベースラインの intact PTH 濃度の中央値は 140.5 pg/mL であった。

4.3 有効性評価結果

4.3.1 血清補正 Ca 濃度（2.7.3-3.2.1、3.2.2.1、3.2.2.2）

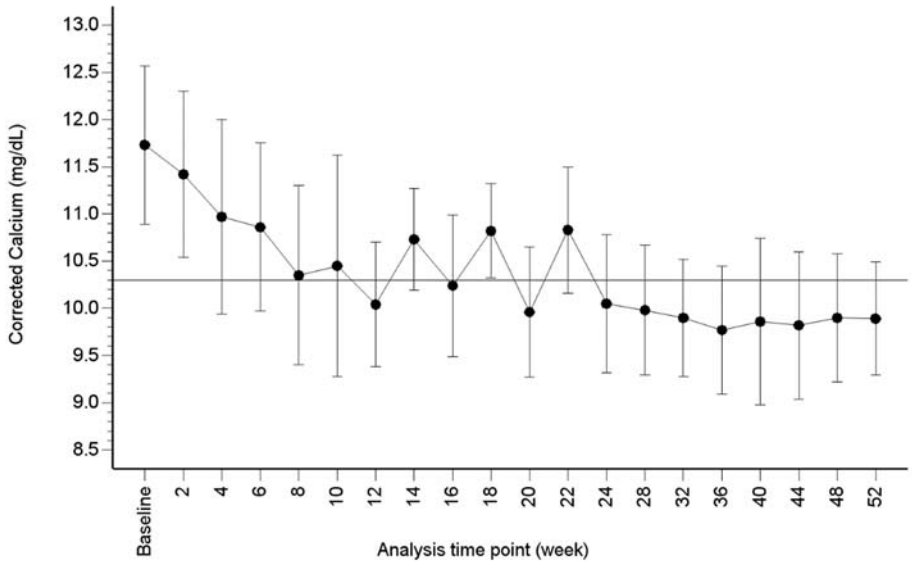
主要評価項目である、評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、14 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、有効性が確認された。主要評価項目を達成した被験者 14 名の評価期は 4～22 週間であった。この 14 名の評価期終了時の KHK7580 の用法・用量は、1 回 2 mg 1 日 2 回が 4 名、1 回 4 mg 1 日 2 回が 5 名、1 回 6 mg 1 日 2 回が 3 名、1 回 6 mg 1 日 4 回が 2 名であった。

評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は 12 名及び 66.7%（41.0, 86.7%）であった。

検査時点別の血清補正 Ca 濃度の平均値の推移を Figure 4.3.1-1 に、ベースラインからの変化量の平均値の推移を Figure 4.3.1-2 に示した。血清補正 Ca 濃度のベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）は、11.73±0.84 mg/dL であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 12 には基準範囲上限（10.3 mg/dL）以下の 10.04±0.66 mg/dL となった。その後は 9.96～10.83 mg/dL で推移し、Week 24 では 10.05±0.73 mg/dL であった。Week 28 以降は 9.77～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.89±0.60 mg/dL であった。ベースライン値からの変化量は、Week 8 で−1.0 mg/dL を超えて−1.38±0.77 mg/dL となり、Week 24 では−1.55±0.92 mg/dL であった。Week 28 以降は−1.62～−1.83 mg/dL で推移し、Week 52 では−1.71±0.52 mg/dL であった。

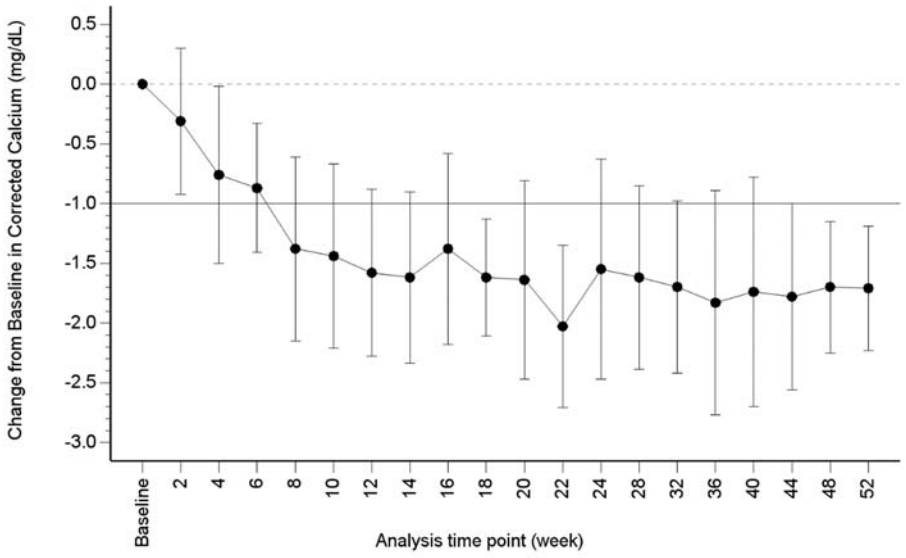
治験薬を投与された被験者 18 名のうち、Week 24 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 14 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、Week 52 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 15 名であった。

Figure 4.3.1-1　血清補正 Ca 濃度の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Sidebar shows y = 10.3
Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.1

Figure 4.3.1-2　血清補正 Ca 濃度のベースラインからの変化量の推移（平均値±標準偏差）（7580-101 試験）（FAS）



Sidebar shows y = -1.0
Baseline - Week 8 (n=18), Week 10 (n=14), Week 12 (n=17), Week 14 (n=6), Week 16 (n=17), Week 18 (n=5), Week 20 (n=15), Week 22 (n=3), Week 24 - 52 (n=15)
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.2

4.3.2　血清 intact PHT 濃度及び血清 whole PTH 濃度（2.7.3-3.2.2.3、3.2.2.4）

血清 intact PTH 濃度のベースラインの中央値は 140.5 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 名（被験者番号：12-01）で、血清 intact PTH 濃度が他の被験者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 6140 pg/mL であった。当該被験者は、副甲状腺癌の悪化のため、治験責任医師の判断

で、Day 76（Week 10）に治験を中止した。当該被験者が中止した後、血清 intact PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 111.0～303.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 117.0～157.0 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 intact PTH 濃度の中央値は 116.0 pg/mL、ベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は−3.90±33.89%であった。治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 8 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 12 名であった。

血清 whole PTH 濃度のベースラインの中央値は 106.0 pg/mL であった。副甲状腺癌患者の 1 名（被験者番号：12-01）で、血清 whole PTH 濃度が他の被験者と比較して顕著に高く、ベースライン値は 8900 pg/mL であった。当該被験者は、副甲状腺癌の悪化のため、治験責任医師の判断で、Day 76（Week 10）に治験を中止した。当該被験者が中止した後、血清 whole PTH 濃度の中央値は Week 24 まで 72.7～262.0 pg/mL で推移した。Week 28 以降は 77.2～98.5 pg/mL で推移し、Week 52 での血清 whole PTH 濃度の中央値は 70.5 pg/mL、ベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は−0.34±41.17%であった。治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 10 名であった。延長投与期に移行した 16 名の被験者のうち、治験終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は 11 名であった。

4.3.3 部分集団解析（2.7.3-3.3）

4.3.3.1 原疾患ごとの血清補正 Ca 濃度の推移

副甲状腺癌患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度（平均値±標準偏差）は、12.67±1.01 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 10 で 11.47±1.93 mg/dL となった。Day 76（Week 10）、Day 138（Week 19）で各 1 名が中止となったため、その後は Week 12 から Week 18 まで 2 名の平均値で 10.55～11.05 mg/dL で推移した。Week 20 から Week 52 までは 1 名のみが継続しており、Week 20 から Week 24 までは 10.6～11.0 mg/dL、Week 28 以降は 10.4～11.4 mg/dL で推移し、Week 52 では 11.0 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−2.20 mg/dL 、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.80 mg/dL であった。

PTx 不能の PHPT 患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、11.57±0.73 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 12 は 13 名の平均値で 9.95±0.70 mg/dL となった。その後は Week 24 まで 12 名又は 13 名の平均値で 9.90～10.2 mg/dL、Week 28 以降は 12 名の平均値で 9.67～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.84±0.58 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−1.53±0.96 mg/dL 、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.70±0.58 mg/dL であった。

術後再発の PHPT 患者では、ベースラインの血清補正 Ca 濃度は、11.35±0.49 mg/dL であった。治験薬投与開始後は緩徐に低下し、Week 8 で 9.70±0.42 mg/dL となった。その後は Week 24 まで 9.85～10.05 mg/dL、Week 28 以降は 9.85～9.95 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.65±0.07 mg/dL であった。Week 24 でのベースラインからの変化量は−1.40±1.13 mg/dL、Week 52 でのベースラインからの変化量は−1.70±0.42 mg/dL であった。

以上のように、PTx 不能の PHPT 患者集団及び術後再発の PHPT 患者集団では、治験薬投与開始後の血清補正 Ca 濃度は Week 8 又は Week 12 まで緩徐に低下し、その後は Week 52 まで維持されることが示された。副甲状腺癌患者では、治験薬投与開始後の血清補正 Ca 濃度は Week 10

まで緩徐に低下した。その後は Week 10、Week 19 で 1 名が中止となったため、Week 52 までは 1 名のみの継続となったが、Week 52 までベースライン値よりも高くなることはなかった。

4.3.3.2 原疾患ごとの血清 intact PTH 濃度及び血清 whole PTH 濃度の推移

副甲状腺癌患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 275.0 pg/mL であった。血清 intact PTH 濃度が顕著に高かった被験者 1 名（被験者番号：12-01、ベースライン値：6140 pg/mL）が中止した後、2 名の血清 intact PTH 濃度の中央値は、Week 12 から Week 18 まで 300.5～346.5 pg/mL で推移した。Day 138（Week 19）で更に 1 名が中止した。残りの 1 名の血清 intact PTH 濃度は、Week 20 から Week 24 までは 281～296 pg/mL、Week 28 以降は 270～374 mg/dL で推移し、Week 52 では 324 mg/dL であった。ベースラインからの変化率は Week 2 から Week 10 が 3 名の平均値で−10.99～21.16%、Week 12 から Week 18 では 2 名の平均値で 12.21～29.32%で推移した。Week 20 から Week 52 が 1 名で、Week 20 から Week 24 までは 2.18～7.64%、Week 28 以降は−1.82～36.00%で推移し、Week 52 では 17.82%であった。

副甲状腺癌患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 498.0 pg/mL であった。血清 whole PTH 濃度が顕著に高かった被験者 1 名（被験者番号：12-01、ベースライン値：8900 pg/mL）が中止した後、Week 12 から Week 18 は 429.0～496.5 pg/mL で推移した。、Day 138（Week 19）で更に 1 名が中止した。残りの 1 名の血清 whole PTH 濃度は、Week 20 から Week 24 までは 220～238 pg/mL、Week 28 以降は 209～307 pg/mL で推移し、Week 52 では 307 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 2 から Week 10 が 3 名の平均値で 6.88～32.91%、Week 12 から Week 18 が 2 名の平均値で 23.62～32.84%で推移した。Week 20 から Week 52 が 1 名で、Week 20 から Week 24 までは 6.80～15.53%、Week 28 以降は 1.46～49.03%で推移し、Week 52 では 49.03%であった。

PTx 不能の PHPT 患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 132.0 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 11 名から 13 名の中央値で 123.0～143.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 12 名の中央値で 123.0～158.0 pg/mL で推移した。Week 52 の 12 名の中央値は 126.0 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 24 までは 11 名から 13 名の平均値で−5.59～6.28%で推移し、Week 28 以降は 12 名の平均値で−9.43～3.66%で推移した。Week 52 の 12 名の平均値は−7.92%であった。

PTx 不能の PHPT 患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 102.0 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 11 名から 13 名の中央値で 75.3～99.7 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 12 名の中央値で 81.2～101.6 pg/mL で推移した。Week 52 では 100.7 pg/mL であった。ベースラインからの変化率は Week 24 までは 11 名から 13 名の平均値で−14.17～2.62%で推移し、Week 28 以降は 12 名の平均値で−11.91～4.89%で推移した。Week 52 では−9.38%であった。

術後再発の PHPT 患者では、ベースラインの血清 intact PTH 濃度の中央値は 76.5 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 75.0～87.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 57.0～88.5 pg/mL で推移した。Week 52 では 70.5 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の平均値は Week 24 までは 25.56～40.37%で推移し、Week 28 以降は−19.35～35.74%で推移した。Week 52 では 9.35%であった。

術後再発の PHPT 患者のベースラインの血清 whole PTH 濃度の中央値は 50.9 pg/mL であった。その後は Week 24 まで 54.5～65.0 pg/mL で推移し、Week 28 以降は 41.7～62.5 pg/mL で推移した。Week 52 では 58.7 pg/mL であった。ベースラインからの変化率の平均値は Week 24 までは 25.02～45.12%で推移し、Week 28 以降は−19.00～36.77%で推移した。Week 52 では 29.26%であった。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 7 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。治験終了時の血清 intact PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 11 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。

治験薬を投与した被験者 18 名のうち、評価期終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 9 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。治験終了時の血清 whole PTH 濃度がベースライン値よりも低下した被験者は、副甲状腺癌患者で 3 名中 0 名、PTx 不能の PHPT 患者で 13 名中 10 名、術後再発の PHPT 患者で 2 名中 1 名であった。

4.4 長期投与時における効果の持続、耐薬性（2.7.3-5）

7580-101 試験では、長期有効性のデータを収集するために 52 週間の投与期間を設定した。

血清補正 Ca 濃度のベースライン値（平均値±標準偏差、以下同様）は、11.73±0.84 mg/dL であった。治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、Week 12 には基準範囲上限（10.3 mg/dL）以下の 10.04±0.66 mg/dL となった。その後は 9.96～10.83 mg/dL で推移し、Week 24 では 10.05±0.73 mg/dL であった。Week 28 以降は 9.77～9.98 mg/dL で推移し、Week 52 では 9.89±0.60 mg/dL であった。ベースライン値からの変化量は、Week 8 で−1.0 mg/dL を超えて−1.38±0.77 mg/dL となり、Week 24 では−1.55±0.92 mg/dL であった。Week 28 以降は−1.62～−1.83 mg/dL で推移し、Week 52 では−1.71±0.52 mg/dL であった。主要評価項目を達成した被験者 14 名のうち、Week 52 時点の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 13 名（92.9%）であった。

また、延長投与期に移行した被験者 16 名のうち、評価期終了時より投与量が増加した被験者は、延長投与期中に中止した 1 名及び Week 24 で評価期を終了した 2 名の計 3 名を除き、13 名中 5 名であった。これら 5 名の被験者では、投与されたいずれの投与量でも、当該投与量の投与開始時から次第に血清補正 Ca 濃度が上昇するような傾向は認められなかった。5 名の被験者のうち、一部の被験者では、投与量の増加後、血清補正 Ca 濃度が評価期時点よりも低い値で推移した。

以上より、KHK7580 を副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に長期投与した際、Week 52 まで効果が持続することが認められ、投与の継続によってその効果が減弱することはないと考えられた。

4.5 用法及び用量の設定（2.7.3-4）

7580-101 試験の用法・用量は、これまでの KHK7580 の臨床試験成績と副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象としたシナカルセト塩酸塩の国内第 III 相臨床試験（KRN1493-101 試験）の用法・用量を参考に以下のとおり設定した。

＜7580-101 試験の用法・用量＞

- 投与開始時の用法・用量は KHK7580 2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）とした。ただし事前検査の血清補正 Ca 濃度が 12.5 mg/dL を超えている被験者は KHK7580 2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）から投与を開始することを可とした。
- 以降は、治験終了又は中止まで、2 mg 1 日 1 回（1 日投与量 2 mg）、2 mg 1 日 2 回（1 日投与量 4 mg）、4 mg 1 日 2 回（1 日投与量 8 mg）、6 mg 1 日 2 回（1 日投与量 12 mg）、

6 mg 1 日 3 回（1 日投与量 18 mg）、6 mg 1 日 4 回（1 日投与量 24 mg）の範囲で適宜用量調整しながら、KHK7580 を連日経口投与した。

7580-101 試験における投与開始時の用法・用量は、2 mg 1 日 1 回が 16 名（88.9%）、2 mg 1 日 2 回が 2 名（11.1%）であった。その後、すべての被験者は Week 6 までに増量し、6 名の被験者には最高用量である 6 mg 1 日 4 回で治験薬が投与された。

有効性の主要評価項目である評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は、14 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であった。95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、有効性が確認された。また、延長投与期へ移行した被験者 16 名の評価期終了時の KHK7580 の用法・用量は、2 mg 1 日 2 回が 4 名、4 mg 1 日 2 回が 5 名、6 mg 1 日 2 回が 3 名、6 mg 1 日 4 回が 4 名であった。また、試験を完了した 15 名の治験終了時（Week 52）の KHK7580 の用法・用量は、2 mg 1 日 2 回が 2 名、4 mg 1 日 2 回が 5 名、6 mg 1 日 2 回が 3 名、6 mg 1 日 3 回が 1 名、6 mg 1 日 4 回が 4 名であった。

以上の結果から、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対して KHK7580 を 1 日 2～24 mg 経口投与した際、KHK7580 はこれらの患者における血清補正 Ca 濃度を低下させ、それを維持することが明らかとなった。

このことから、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に対する用法・用量を以下のように設定した。また、下線部のとおり、血清カルシウム濃度が 12.5 mg/dL 超の場合は 1 回 2 mg を 1 日 2 回で開始することを考慮することとし、添付文書中の「用法及び用量に関連する注意」に記載する予定である。

【用法・用量】

通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 2mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として 1 回 2mg を 1 日 2 回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は 1 回 6mg まで、投与回数は 1 日 4 回までとする。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

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、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象に、国内で実施された 7580-101 試験を用いて評価した。

5.1.2 安全性の評価方法

有害事象及び副作用の定義、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。

5.1.2.1 安全性解析対象集団

登録適格被験者のうち、治験薬の投与を 1 度も受けていない被験者を除いた集団を安全性解析対象集団と定義し、この集団を対象に安全性の解析を実施した。

5.1.2.2 安全性評価項目

7580-101 試験では、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、身長・体重の測定、標準 12 誘導心電図検査、妊娠検査を実施した。

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」と定義した。また、重篤な有害事象以外の事象のうち、治験薬投与の中止、休薬又は減量に至った事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。

すべての有害事象名は症例報告書記載名をもとに MedDRA Version 21.1 の LLT へ読み替え、対応する PT 及び SOC とともに表示した。同一被験者が、同一 SOC 及び同一 PT の有害事象を複数件発現した場合は、最も重い重症度の事象を集計し、発現被験者数は 1 名として扱った。また、初回発現時投与量別の集計では、同一被験者が同一 PT の有害事象を複数件発現した場合は、初回有害事象発現時の投与量で集計した。なお、有害事象発現時に治験薬が投与されていない場合は直前の投与量で集計した。初回発現時期別の集計では、同一被験者が同一 PT の有害事象を複数件発現した場合は、最初に発現した時期（Week 39 までは 8 週間ごと及び Week 40～52）で集計した。

5.1.2.3 部分集団解析

安全性に関する部分集団解析は実施しなかった。

5.1.2.4 リスク評価

KHK7580（オルケディア®錠）の薬理作用並びに非臨床試験及び臨床試験の安全性情報より、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈、水晶体障害、上部消化管障害に着目して評価した。

QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈として、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及び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。水晶体障害としては、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。また、上部消化管障害については、既提出資料（1.13.1-3）と同様に、MedDRA の PT「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」の発現状況を評価した。

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（1.13.1-3）

2017 年 4 月に「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を適応症として製造販売承認申請を実施して以降、動物を用いた試験は実施していない。

5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

5.3.1 主な組入れ基準

7580-101 試験の主な組入れ基準を以下に示した。

1）対象被験者

7580-101 試験では、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象とした。

2）選択基準

7580-101 試験の選択基準を以下に示した。

- 本治験への参加に関し、本人からの自由意思による文書同意が得られている患者
- 同意取得時に 20 歳以上の患者
- 副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT と診断されている患者
- 事前検査における血清補正 Ca 濃度が 11.3 mg/dL を超えている患者

3）除外基準

7580-101 試験の主な除外基準を以下に示した。

- 事前検査実施前 2 週間以内にシナカルセト塩酸塩の投与を行った患者
- 事前検査実施前 12 週間以内にデノスマブ、高 Ca 血症治療を目的としたビスホスホネート製剤及びカルシトニン製剤、骨粗鬆症治療を目的としたゾレドロン酸水和物の新規投与を行った患者、用法・用量の変更を行った患者、及び薬剤の種類の変更を行った患者
- 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、Ca 製剤、骨粗鬆症治療を目的としたビスホスホネート製剤、高 Ca 血症治療を目的としないカルシトニン製剤の新規投与を行った患者、用法・用量の変更を行った患者、及び薬剤の種類の変更を行った患者
- 重篤な薬物アレルギーの現病又は既往を有する患者。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
- 高度な心疾患を合併している患者
- 高度な肝機能障害を有する患者
- コントロール困難な高血圧又は糖尿病を有する患者
- 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（副甲状腺癌、基底細胞癌又は外科切除され治癒した子宮頸部上皮内癌の患者は除く）

- 事前検査実施前 12 週間以内に他の治験薬又は他の未承認医療機器による治療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
- 妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者（別の医学的理由を伴わずに最終月経から 12 ヵ月以上経過した場合、妊娠の可能性はないものとする）のうち、事前検査で妊娠検査が陽性の患者又は陰性であっても治験参加期間中、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若しくは治験参加期間中に挙児希望のある女性患者
- 副甲状腺癌以外の悪性腫瘍による高 Ca 血症と診断された患者
- 過去に KHK7580 の治験に参加し、KHK7580 の投与を受けた患者

5.3.2 曝露の状況（2.7.4-1.2.2）

7580-101 試験での KHK7580 の 1 日あたりの実投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は 11.85±6.22 mg、投与期間は 46.294±13.714 週間、累積実投与量は 3752.3±2426.5 mg であった。

ベースラインでの 1 日あたりの実投与量は、2 mg が 16 名（88.9%）、4 mg が 2 名（11.1%）であり、その後は、2～24 mg の治験薬が投与された。

延長投与期へ移行した被験者 16 名の評価期の期間は 4～24 週間であった。この 16 名の評価期終了時の KHK7580 の用法・用量（実投与量）は、1 回 2 mg 1 日 2 回が 4 名、1 回 4 mg 1 日 2 回が 5 名、1 回 6 mg 1 日 2 回が 3 名、1 回 6 mg 1 日 4 回が 4 名であった。また、試験を完了した 15 名の治験終了時（Week 52）の KHK7580 の用法・用量は、2 mg 1 日 2 回が 2 名、4 mg 1 日 2 回が 5 名、6 mg 1 日 2 回が 3 名、6 mg 1 日 3 回が 1 名、6 mg 1 日 4 回が 4 名であった。

5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4-1.3）

7580-101 試験では、性別は、男性が 5 名（27.8%）、女性が 13 名（72.2%）であった。年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 62.2±11.9 歳であり、BMI は 22.82±3.11 kg/m^2 であった。

原疾患は、手術不能の PHPT が最も多く、13 名（72.2%）であり、次いで副甲状腺癌が 3 名（16.7%）、術後再発の PHPT が 2 名（11.1%）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 13 名であり、その 1 日あたりの投与量は 81.5±71.3 mg であった。

ベースラインの血清補正 Ca 濃度は 11.73±0.84 mg/dL であった。ベースラインの intact PTH 濃度は 507.7±1409.8 pg/mL であった。

5.4 有害事象

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）

7580-101 試験では、有害事象は 18 名中 18 名（100%）に発現した。事象別では、「上咽頭炎」が最も多く、7 名（38.9%）に発現した。その他複数の被験者に発現した事象として、「悪心」が 3 名（16.7%）、「胸痛」、「膀胱炎」、「インフルエンザ」、「関節痛」、「背部痛」、「筋肉痛」、「頭痛」が各 2 名（11.1%）に認められた。

副作用は、8 名（44.4%）に発現した。事象別では、「悪心」が 2 名（11.1%）、「腹部不快感」、「消化不良」、「嘔吐」、「ウイルス感染」、「味覚異常」、「咳嗽」、「湿疹」、「高血圧」が各 1 名（5.6%）に発現した。

5.4.2 死亡に至った有害事象（2.7.4-2.1.2）

7580-101 試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5.4.3 その他の重篤な有害事象（2.7.4-2.1.3）

7580-101 試験では、その他の重篤な有害事象は 18 名中 3 名（16.7%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。事象別では、「腸炎」、「尿路感染」、「子宮癌」が各 1 名（5.6%）に発現した。

5.4.4 他の重要な有害事象（2.7.4-2.1.4）

7580-101 試験では、重篤な有害事象以外で治験薬の処置が「減量」、「休薬」又は「中止」であった有害事象は発現しなかった。

5.4.5 リスク評価

注目すべき有害事象として、QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈、水晶体障害、上部消化管障害に関連する事象を評価した。

5.4.5.1 QT/QTc 間隔延長に伴う不整脈

7580-101 試験では、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象、及び催不整脈作用を示唆する有害事象は発現しなかった。

5.4.5.2 水晶体障害

7580-101 試験では、水晶体障害に関連する有害事象として、「白内障」及び「皮質白内障」が各 1 名（5.6%）に発現した。「白内障」は 62 歳の女性に治験薬投与開始 192 日目に発現し、365 日目に転帰が未回復と判断された。重症度は中等度であり、治験薬の用量は変更されなかった。治験責任医師は、当該事象を加齢によるものと判断しており、治験薬との因果関係を否定した。「皮質白内障」は 64 歳の女性に治験薬投与開始 113 日目に発現し、144 日目に転帰が未回復と判断された。重症度は軽度であり、治験薬の用量は変更されなかった。治験責任医師は、白内障は高齢患者では一般的な疾患であり、関連する症状が治験参加以前から認められていたことから、当該事象と治験薬との因果関係を否定した。なお、当該被験者は、被験者の申し出により 140 日目に治験を中止した。

5.4.5.3 上部消化管障害

7580-101 試験では、上部消化管障害に関連する有害事象（「腹部不快感」、「腹部膨満」、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」）のうち、「悪心」が 3 名（16.7%）、「腹部不快感」及び「嘔吐」が各 1 名（5.6%）に発現した。これらの事象は、1 名の「悪心」を除き、いずれも副作用と判定されたが、いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬の用量は変更されなかった。また、無処置又は他剤使用により消失・回復又は軽快した。

5.4.6 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

7580-101 試験において、個々の被験者で何らかの有害事象が初めて発現した時期とその時期の発現被験者数は、Week 0～7 が 10 名、Week 8～15 が 5 名、Week 16～23 が 2 名、Week 24～31 が 1 名であった。各時期で最も多く初回発現した有害事象は、Week 0～7 では「悪心」（3 名）、Week 8～15 では「上咽頭炎」（3 名）であり、Week 16 以降の期間では複数名で初回発現した事象はなかった。

個々の被験者で何らかの副作用が初めて発現した時期とその時期の発現被験者数は、Week 0～7 が 6 名、Week 8～15 が 1 名、Week 40～52 が 1 名であった。各時期で複数名に初回発現した副作用は、Week 0～7 に発現した「悪心」（2 名）であり、Week 16 以降の期間では複数名で初回発現した事象はなかった。

治験薬投与開始後から治験終了まで遅発性に発現した特筆すべき事象はなかった。

5.5 有害事象の予防、軽減及び管理方法

KHK7580（オルケディア®錠）の薬理作用並びに非臨床試験及び臨床試験の安全性情報より、7580-101 試験では、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）は組み入れなかった。また、血清補正 Ca 濃度が 7.5 mg/dL 以下に低下した場合は休薬することとし、休薬後、血清補正 Ca 濃度が 8.4 mg/dL 以上に上昇、かつ治験責任医師等が被験者の安全を考慮し投与再開可能と判断した後に、投与を再開することとした。

その結果、7580-101 試験では、重篤な副作用や他の重要な副作用は発現せず、KHK7580 の安全性が確認された。

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

5.6.1 過量投与（2.7.4-5.5）

7580-101 試験では、1 日 24 mg（6 mg 1 日 4 回）を経口投与して安全性を確認している。なお、当該試験の被験者 1 名に対して、1 日 24 mg（6 mg 1 日 4 回）を投与するべき時期に 1 日 30 mg が誤投与された可能性がある。しかしながら、当該被験者に過量投与が原因と考えられる有害事象は発現しなかった。

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討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。

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。

5.7 市販後の使用経験（2.7.4-6）

KHK7580 は、「維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症」を適応症とし、「オルケディア®錠 1mg、オルケディア®錠 2mg」の販売名で、2018 年 3 月 23 日に国内で製造販売承認された。

5.7.1 推定曝露患者数

市販状況の調査から、2019 年 3 月末までのオルケディア®錠 1mg、オルケディア®錠 2mg の累積使用者数は、約 37716 名と推定された。

5.7.2 重篤な有害事象

2018 年 3 月 23 日～2019 年 3 月 22 日に報告された重篤な有害事象のうち複数名の被験者に発現した事象として、「心電図 QT 延長」が 9 名、「シャント閉塞」が 4 名、「急性心筋梗塞」、「徐脈」、「心房細動」、「不整脈」、「下痢」が各 3 名、「急性心不全」、「心不全」、「大腿骨頚部骨折」、「低カルシウム血症」、「類天疱瘡」が各 2 名に発現した。このうち、複数

名の被検者に発現した重篤な副作用として、「心電図 QT 延長」が 8 名、「不整脈」、「下痢」が各 3 名に、「心房細動」、「低カルシウム血症」が各 2 名に発現した（2.7.4 Table 6.2-1）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

1.1.1.1 項に記載したとおり、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症は、病変した副甲状腺から PTH が過剰分泌されることによって生じ、血中 Ca 濃度が高い状態が持続すると、血管や臓器の石灰化、腎機能の低下を引き起こし、重度の高 Ca 血症では昏睡や心停止を引き起こすおそれがある。本邦の PHPT 患者数は少なく、1990～2000 年の 11 年間の調査では 3152 名が集計された。これらのうちの副甲状腺癌患者数、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者数は更に少数である。

6.1.2 現行の治療

1.1.1.2 項に記載したとおり、PHPT 治療の第一選択は PTx であるが、合併症等の問題で PTx が不可能な患者、PTx 施行後に再発する患者、多発病変による転移等により PTx での病的副甲状腺の全切除が不可能な副甲状腺癌患者も存在する。このような場合には内科的治療が考慮され、シナカルセト塩酸塩が広く使用されている。しかし、シナカルセト塩酸塩では上部消化管障害の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場合があり、これらの薬剤との併用には十分注意する必要がある。

6.2 ベネフィット

1）副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症を改善する

国内で実施した 7580-101 試験では、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象とし、KHK7580 を適宜用量調整して連日経口投与したときの、安全性及び有効性を検討した。主要評価項目は、評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数及び被験者割合とした。主要評価項目を達成した被験者数及びその割合（95%信頼区間）は 14 名及び 77.8%（52.4, 93.6%）であり、95%信頼区間の下限が、設定した閾値割合である 11%を上回ったことから、有効性が確認された。原疾患別では、評価期における血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された被験者数は、副甲状腺癌患者 3 名中 0 名、PTx 不能又は術後再発の PHPT 患者 15 名中 14 名であった。また、副次評価項目である、評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数及び被験者割合（95%信頼区間）は 12 名及び 66.7%（41.0, 86.7%）であった。原疾患別では、評価期における血清補正 Ca 濃度がベースラインから 1.0 mg/dL 以上低下し、低下が 2 週間維持された被験者数は、副甲状腺癌患者 3 名中 2 名、PTx 不能の PHPT 患者 13 名中 9 名、術後再発の PHPT 患者 2 名中 1 名であった。

以上から、KHK7580 の連日経口投与により、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における血清補正 Ca 濃度が低下し、高 Ca 血症を改善することが示された。

2）血清 Ca 濃度低下効果が持続する

7580-101 試験では、治験薬投与開始後、血清補正 Ca 濃度は緩徐に低下し、評価期中に 14 名の被験者で、血清補正 Ca 濃度が 10.3 mg/dL 以下に 2 週間維持された。これらの被験者のうち、Week 52 の血清補正 Ca 濃度がベースライン値よりも低かった被験者は 13 名(92.9%)であった。

以上より、KHK7580 を副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者に長期投与した際、Week 52 まで効果が持続することが認められた。

3）既存薬に比べて上部消化管障害の発現を低下させることが期待される

7580-101 試験では、上部消化管障害（「腹部不快感」、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「食欲減退」）の有害事象は 5 名（27.8%）に発現し、事象別では「悪心」が 3 名（16.7%）、「嘔吐」及び「腹部不快感」が各 1 名（5.6%）に発現した。これらはいずれも副作用と判断されたが、重症度はいずれも軽度であり、治験薬の用量は変更されず、無処置又は他剤使用により消失・回復又は軽快した。一方、過去に実施した、国内外で実施した、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者を対象としたシナカルセト塩酸塩の臨床試験での上部消化管障害の有害事象の発現状況は以下のとおりである。国内の KRN1493-101 試験（7 名）では、有害事象として「悪心」が 4 名（57.1%）、「嘔吐」が 3 名（42.9%）に発現し、いずれも副作用と判断された。これらの被験者のうち、「悪心」を発現した 1 名は当該有害事象のためにシナカルセト塩酸塩を休薬、その後治験を中止した。「嘔吐」（重症度：Grade 3）を発現した 1 名は当該有害事象のためにシナカルセト塩酸塩を休薬した。海外の AMG 073 20000204 試験(46 名)では、有害事象として「悪心」が 28 名(60.9%)、「嘔吐」が 21 名(45.7%)、「食欲減退」が 7 名（15.2%）、「腹部不快感」が 2 名（4.3%）、「腹部膨満」が 1 名（2.2%）に発現した。これらの事象は、1 名に発現した「悪心」、2 名に発現した「嘔吐」、3 名に発現した「食欲減退」を除き、副作用と判断された。また、上部消化管障害のうち、4 名に発現した「悪心」、3 名に発現した「嘔吐」、各 1 名に発現した「腹部不快感」及び「食欲減退」は、重症度が Grade 3 と判断された。更に、上部消化管障害を発現した被験者のうち、「悪心」を発現した 3 名、「嘔吐」を発現した 2 名は有害事象のために治験を中止した。

更に、7580-101 試験では既存薬であるシナカルセト塩酸塩との比較は行っていないが、既提出資料（1.13.1-3）のとおり、二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者を対象とした第 III 相臨床試験（7580-010 試験）では、KHK7580 群とシナカルセト塩酸塩群で上部消化管障害の発現割合を比較しており、KHK7580 での発現割合が低かった。7580-010 試験では、上部消化管障害の有害事象が発現した被験者数は、シナカルセト塩酸塩群が 317 名中 104 名（32.8%）であったのに対し、KHK7580 群は 317 名中 59 名（18.6%）であった。投与群間の発現割合の差（KHK7580 群−シナカルセト塩酸塩群）（差の両側 95%信頼区間（正規近似））は、−14.2%（−20.9, −7.5%）であった。また、上部消化管障害の副作用が発現した被験者数は、シナカルセト塩酸塩群が 77 名（24.3%）であったのに対し、KHK7580 群は 41 名（12.9%）であり、発現割合の差は−11.4%（−17.4, −5.4%）であった。

これらのことから、KHK7580 は副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における高 Ca 血症患者においても、既存薬であるシナカルセト塩酸塩に比べて上部消化管障害の発現を低下させることが期待できる。

4）臨床上問題となる薬物相互作用が少ない

本申請では KHK7580 の薬物相互作用について新たに検討していないため、既提出資料（1.13.1-3）の記載を以下に引用した。

KHK7580 は非臨床試験で、CYP 分子種に対して強い阻害作用を示さなかった。また、KHK7580 は *in vitro* において CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 を誘導したが、臨床薬物相互作用試験の結果から、KHK7580 は、これらの CYP 分子種の基質になる薬剤の PK に、顕著な影響を与えないと考えられた。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。

6.3 リスク

1）QT 延長

7580-101 試験では、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント／QT 延長」に含まれる有害事象、及び催不整脈作用を示唆する有害事象は発現しなかった。12 誘導心電図検査でも、治験薬投与開始後に臨床上問題となる異常が認められた被験者はいなかった。また、既提出資料（1.13.1-3）に記載したとおり、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。非臨床試験において心血管系への直接作用は認められなかったが、QT 延長の原因の一つとして低 Ca 血症が知られている。KHK7580 は薬理作用として血清 Ca 濃度を低下させるため、本剤の投与により QT 延長を発現する可能性がある。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）肝機能障害患者で作用が強くあらわれるおそれがある

本申請では肝機能障害が KHK7580 の作用に及ぼす影響について新たに検討していないため、既提出資料（1.13.1-3）の記載を以下に引用した。

肝機能障害患者を対象とした第 I 相臨床薬理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。このことから、KHK7580 の PK 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。

6.4 ベネフィット・リスク評価

上述のとおり、KHK7580 は、副甲状腺癌及び PTx 不能又は術後再発の PHPT における血清補正 Ca 濃度を低下させ、その効果は 52 週間持続した。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を低下させることが期待でき、臨床上問題となる薬物相互作用が少ない。一方で、血中 Ca 濃度を低下させるために QT 延長が発現する懸念、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。しかしながら、KHK7580 の投与によるこれらのリスクは、血中 Ca 濃度のモニタリング及び添付文書による注意喚起により、軽

減することが可能であると考える。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臨床上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。

【効能・効果】

下記疾患における高カルシウム血症

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

【用法・用量】

通常、成人には、エボカルセトとして 1 回 2mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。患者の血清カルシウム濃度に応じて開始用量として 1 回 2mg を 1 日 2 回経口投与することができる。以後は、患者の血清カルシウム濃度により投与量及び投与回数を適宜増減するが、投与量は 1 回 6mg まで、投与回数は 1 日 4 回までとする。

7 参考文献

1. Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. Am J Ther. 2011;18:313-22.
2. 山本貴之, 冨永芳博. シナカルセトの適応拡大後の原発性副甲状腺機能亢進症，副甲状腺癌に対する治療戦略. 内分泌甲状腺外会誌. 2014;31:205-9.
3. 飯野佑一, 武井寛幸, 森下靖雄. 副甲状腺癌. 日本臨牀. 1995;53:909-14.
4. 岩下裕, 岩下裕子, 山野由紀子, 玉置瑛一郎, 重松隆. 副甲状腺ホルモンと Ca・P 代謝の関係. 腎臓内科・泌尿器科. 2015;2:564-70.
5. 本多一文. 353 副甲状腺疾患およびカルシウム代謝異常. In: 福井次矢, 黒川清, editors. ハリソン内科学. 第 4 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013. p.2680-702.
6. 竹内靖博. 原発性副甲状腺機能亢進症の治療と calcimimetics. CLINICAL CALCIUM. 2017;27(4):83-9.
7. Adam MA, Untch BR, Olson JA Jr. Parathyroid carcinoma: current understanding and new insights into gene expression and intraoperative parathyroid hormone kinetics. Oncologist. 2010;15:61-72.
8. 甲状腺外科研究会. アンケート調査報告（原発性副甲状腺機能亢進症）[Internet]. 名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 [updated 2010 Oct 9; cited 2018 Aug 7]. Available from:https://www.med.nagoya-u.ac.jp/nyusen/sick/subthyroid/s_sick.html#a3.
9. Duan K, Mete Ö. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. Turk Patoloji Derg. 2015;31 Suppl:80-97.
10. 竹内靖博. 副甲状腺癌の治療におけるシナカルセトの役割. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2014;39:333-6.